



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ISSN 2774-0676 (Online)



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

Vol. 31 No 2 April-June 2025
ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 เดือน เมษายน-มิถุนายน 2568



Journal of the Nephrology Society of Thailand

วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Vol. 31 No 2 April-June 2025 / ปีที่ 31 ฉบับที่ 2 เดือน เมษายน-มิถุนายน 2568

Editorial Team

Editor-in-Chief

Sinee Disthabanchong, 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, Phramongkutklo 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, Maharat Nakhonratchasima Hospital, Thailand
• *Peritoneal dialysis and tropical renal disease*

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

Nattachai Srisawat, Chulalongkorn University, Thailand
• *Critical Care Nephrology*

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

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

Prapaipim Thirakhupt, Phramongkutklo College of Medicine, Thailand
• *Pediatric Nephrology*

Associate Editors

Chantisa Arayangkoon, Rajavithi Hospital, Thailand

Montira Assanatham, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Phongsak Dandecha, Prince of Songkla University, Thailand

Piyanut Kaewdougntien, Police General Hospital, Thailand

Wonngam Kittanamongkolchai, Chulalongkorn University, Thailand

Sawinee Kongpetch, Khon Kaen University, Thailand

Chatchai Kreephla, Suranaree University of Technology, Thailand

Tanun Ngamvichchukorn, Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Thailand

Kamolwan Pakchotanon, Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force, Thailand

Pattharawin Pattharanitima, Thammasat University, Thailand

Sansanee Thotsiri, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Thailand

Journal Manager

Pattawan Incharoen, Nephrology Society of Thailand

กองบรรณาธิการ

หัวหน้ากองบรรณาธิการ

สินี ดิษฐบรรจง โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

สมาชิกกองบรรณาธิการ

บรรณาธิการตามสาขาวิชา

เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Peritoneal dialysis and glomerular disease*

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

สุขเกษม โฆษิตเศรษฐ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
• *Pediatric Nephrology*

อนุตตร จิตตินันทน์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
• *Chronic kidney disease and hypertension*

ประไพพิมพ์ อีร์คุปต์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
• *Pediatric Nephrology*

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

บรียง ภักดีกิจเจริญ โรงพยาบาลรามธิบดี
• *Cystic kidney disease and electrolyte, acid-base disorder*

นัฐสิทธิ์ ลาภบริสุทธิ์ โรงพยาบาลศิริราช
• *Kidney Transplantation*

สุชาย ศรีทิพวรรณ โรงพยาบาลศิริราช
• *Peritoneal dialysis and nephrolithiasis*

ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Critical Care Nephrology*

วสันต์ สุเมธกุล โรงพยาบาลรามธิบดี
• *Kidney Transplantation and glomerular disease*

ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น
• *Tropical Renal Disease*

สมชาย เอี่ยมอ่อง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Hemodialysis and Apheresis*

รองบรรณาธิการ

ฉัตรชัย กวีพละ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

วรรณงาม กิจธนามงคลชัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปิยะพันธุ์ แก้วดวงเทียน โรงพยาบาลตำรวจ

สาวินี คงเพชร มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ธนรร งามวิษุภกร วชิรพยาบาล

พงศ์ศักดิ์ ด้านเดชา มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

คันสนีย์ ทศศิริ โรงพยาบาลรามธิบดี

กมลวรรณ ภักโชตานนท์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

ภัทรวิณ ภัทรนิธินา มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

มณฑิรา อัครธรรม โรงพยาบาลรามธิบดี

ฉันทิศา อารยางกูร โรงพยาบาลราชวิถี

ผู้จัดการวารสาร

ภัทราวรรณ 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

94 Special Article

94 Are Your Kidneys Ok? Detect Early to Protect Kidney Health

Joseph A Vassalotti, Anna Francis, Augusto Cesar Soares Dos Santos Jr, Ricardo Correa-Rotter, Dina Abdellatif, Li-Li Hsiao, Stefanos Roumeliotis, Agnes Haris, Latha A Kumaraswami, Siu-Fai Lui, Alessandro Balducci, Vassilios Liakopoulos; World Kidney Day Joint Steering Committee

105 TRT Registry

105 Thailand Renal Replacement Therapy Registry 2023: Epidemiology and Trends in Incident Dialysis Patients

Bancha Satirapoj, Pichaya Tantiyavarong, Anan Chuasuwan, Adisorn Lumpaopong, Kavee Limbutara, Kraiwiporn Kiattilunthorn, Kanin Thammavaranucupt, Nuttha Lumlertgul, Paramat Thimachai, Pornpimol Rianthavorn, Watthikorn Pichitporn, Wijitra Chotmongkol, Sookruetai Lekhyananda, Suwikran Wongpraphairot, Chayabha Vorrappittayaporn, Narunat Keereewan, Nantana Spilles, Nipa Aiyasanon, Paweena Singhatis, Piyaporn Towannang, Monpinya Charttong Homjan, Soysaang Srangsomvong, Suntaree Permpoonsavat, Onuma Pengpinid, Talengsak Kanjanabuch, Vuddhidej Ophascharoensuk

123 Review Article

123 Non-Albuminuric Diabetic Kidney Disease

Jiranat Sriswasdi, Bancha Satirapoj

136 New Advances in the Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Approaches for Primary Podocytopathies

Tanisorn Harnsirikarn, Palita Chittinandana

150 Original Article

150 Predictive Value of Pre-Transplant Monocyte-to-Lymphocyte Ratio for Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients

Irin Jariyayothin, Siriluk Inka, Piyarat Kaewduangtien

162 Outcomes of Renal Replacement Therapy After the Transition from
'PD First' to 'Patient Choice' Policy at Surat Thani Hospital

Apiradee Titawatanakul, Sophit Chotklom

175 Relationship Between Serum Uric Acid Levels and Kidney Allograft Function
Within the First Year Post-Transplantation

Anyamane Tangsrikertikul, Korntip Phonphok

184 Case Report

184 Post-transplant Lymphoproliferative Disorder

Manoo Tansakul, Surasak Kantachuvesiri

Are Your Kidneys Ok? Detect Early to Protect Kidney Health

Joseph A Vassalotti^{1*}, Anna Francis^{2*}, Augusto Cesar Soares Dos Santos Jr³, Ricardo Correa-Rotter⁴, Dina Abdellatif⁵, Li-Li Hsiao⁶, Stefanos Roumeliotis⁷, Agnes Haris⁸, Latha A Kumaraswami⁹, Siu-Fai Lui¹⁰, Alessandro Balducci¹¹, Vassilios Liakopoulos⁷; World Kidney Day Joint Steering Committee

*co-first authors

¹Mount Sinai Hospital, Department of Medicine-Renal Medicine, New York, New York, USA; National Kidney Foundation, Inc., New York, New York, USA.

²Queensland Children's Hospital, Department of Nephrology, South Brisbane, Queensland, Australia.

³Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Brazil, Hospital das Clínicas, Ebserrh, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

⁴Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico.

⁵Department of Nephrology, Cairo University Hospital, Cairo, Egypt.

⁶Renal Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.

⁷Second Department of Nephrology, AHEPA University Hospital Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.

⁸Nephrology Department, Péterfy Hospital, Budapest, Hungary.

⁹Tamilnad Kidney Research (TANKER) Foundation, Chennai, India.

¹⁰Division of Health System, Policy and Management, Jockey Club School of Public Health and Primary Care, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong.

¹¹Italian Kidney Foundation, Rome, Italy.

Abstract

Early identification of kidney disease can protect kidney health, prevent disease progression and related complications, reduce cardiovascular disease risk and decrease mortality. We must ask, "Are your kidneys ok?" using serum creatinine to estimate kidney function and urine albumin to assess for kidney and endothelial damage. Evaluation for causes and risk factors for chronic kidney disease (CKD) includes testing for diabetes and measurement of blood pressure and body mass index. This World Kidney Day, we assert that case-finding in high-risk populations, or

Corresponding author: Stefanos Roumeliotis

Email: st_roumeliotis@hotmail.com

Received: 5 April 2025; Revised: 16 April 2025; Accepted: 27 April 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.278533>



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

even population-level screening, can decrease the burden of kidney disease globally. Early-stage CKD is asymptomatic and simple to test for, and recent paradigm-shifting CKD treatments such as sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors dramatically improve outcomes and favour the cost-benefit analysis for screening or case-finding programs. Despite this, numerous barriers exist, including resource allocation, healthcare funding, healthcare infrastructure, healthcare professionals, and population awareness of kidney disease. Coordinated efforts by major kidney non-governmental organizations to prioritise the kidney health agenda for governments and aligning early detection efforts with other current programs will maximise efficiencies.

Keywords: screening; case finding; chronic kidney disease; albuminuria; proteinuria; prevention

Introduction

Timely treatment is the primary strategy to protect kidney health, prevent disease progression and related complications, reduce cardiovascular disease risk and prevent premature kidney-related and cardiovascular mortality.¹⁻³ International population assessments show low awareness and low detection of kidney disease and substantial gaps in treatment.² People with kidney failure universally express the preference for having been diagnosed early in their disease trajectory to allow more time for educational, lifestyle and pharmacologic interventions.⁴ Therefore, increasing knowledge and implementing sustainable solutions for the early detection of kidney disease to protect kidney health are public health priorities.^{2,3}

Epidemiology and complications of kidney disease

CKD (chronic kidney disease) is prevalent, affecting 10% of the world's population, or over 700 million people.⁵ Almost 80% of the population with CKD reside in low-income countries (LICs) and lower-middle-income countries (LMICs), with approximately 1/3 of the known affected population living in China and India alone.^{5,6} The prevalence of CKD increased by 33% between 1990 and 2017.⁵ The increasing prevalence of CKD is driven by population growth, ageing and the obesity epidemic, resulting in a higher prevalence of two major risk factors for CKD: type-2 diabetes (T2DM) and hypertension. In addition, risk factors for CKD beyond cardiometabolic conditions contribute to the rising burden of kidney

disease, including social deprivation, pregnancy-related acute kidney injury (AKI), preterm birth and increasing environmental threats (infections, toxins, climate change, air pollution).^{5,7} These threats disproportionately affect people in LICs and LMICs.⁸

Undetected and untreated CKD is more likely to progress to kidney failure and cause premature morbidity and mortality. Globally, more people died in 2019 of cardiovascular disease (CVD) attributed to reduced kidney function (1.7 million people) than kidney disease alone (1.4 million).⁵ CKD is expected to rise to the 5th most common cause of years of life lost by 2040, surpassing type 2 diabetes, Alzheimer's disease and road injuries.⁹ The rising mortality of kidney disease is remarkable in contrast to other non-communicable diseases (NCDs), such as CVD, stroke and respiratory disease, which are projected to experience a decline in mortality.⁸ Even in early-stage CKD, multi-system morbidity decreases the quality of life. In particular, mild cognitive impairment is associated with early-stage CKD, and it is possible that early CKD detection and treatment could slow cognitive decline and reduce the risk of dementia.¹⁰ CKD in children has profound additional effects, threatening growth and cognitive development and with lifelong health and quality of life implications.^{11,12} The number of people on kidney failure replacement therapy (KFRT) – dialysis and transplantation – is anticipated to more than double to 5.4 million from 2010 to 2030.^{13,14} KFRT, especially haemodialysis, is unavailable or unaffordable to many in LICs and LMICs, contributing to millions of deaths annually. LICs and LMICs comprise 48% of the

global population but account for only 7% of the treated kidney failure population.¹⁵

WHO IS AT RISK OF KIDNEY DISEASE?

Testing people at high risk for kidney disease (case-finding) limits potential harms and false-positive test results compared with general population screening that should only be considered in high-income countries (HICs). Limiting testing to those at increased risk of CKD would still capture a large proportion of the global population. Moreover, targeted case-finding in patients at high risk of CKD is not optimally performed even in HICs. About 1 in 3 people worldwide have diabetes and/or hypertension. There is a bidirectional relationship between cardiovascular disease and CKD, with each increasing the risk of the other. The American Heart Association and European Society of Cardiology call for testing those with cardiovascular disease for CKD as part of routine cardiovascular

assessments.^{1,16}

Other CKD risk factors include a family history of kidney disease (e.g., APOL1-mediated kidney disease common in people of West African ancestry), prior AKI, pregnancy-related kidney disease (e.g. pre-eclampsia), malignancy, autoimmune disorders (systemic lupus erythematosus, vasculitis), individuals born with low birth weight or pre-term, obstructive uropathy, recurrent kidney stones, and congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), see **Figure 1**.³ The social determinants of health strongly affect CKD risk, both for individuals and at a country level. In LICs and LMICs, heat stress for agricultural workers is thought to cause CKD of unknown aetiology, an increasingly recognized major global cause of CKD.¹⁷ In addition, envenomations, environmental toxins, traditional medicines and infections (viral hepatitis B or C, HIV, and parasites) deserve consideration as risk groups, especially in endemic areas.^{18,19}

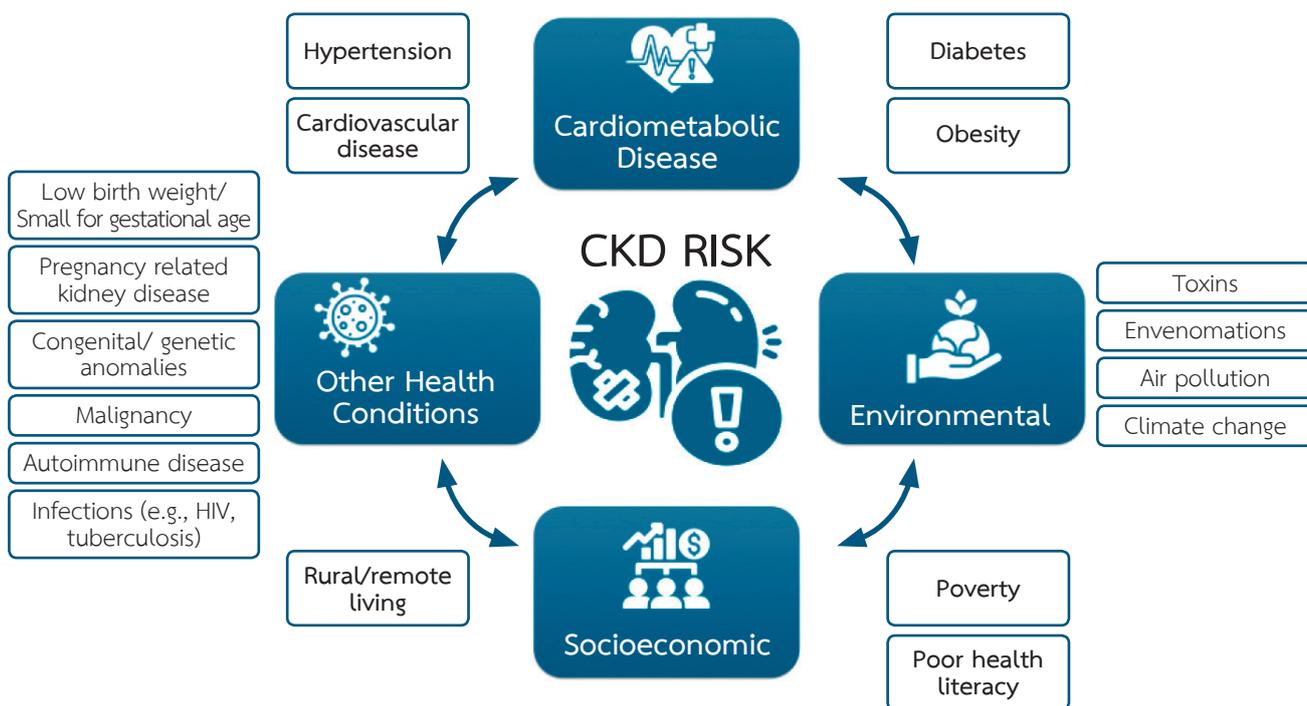


Figure 1 Risk factors for chronic kidney disease

HOW CAN WE CHECK KIDNEY HEALTH?

Conceptually, there are three levels of CKD prevention. Primary prevention reduces the incidence of CKD by

treating risk factors; secondary prevention reduces progression and complications in those with detected CKD; and tertiary prevention improves outcomes in those

with kidney failure by improving management, such as improved vaccination or optimal dialysis delivery.²⁰ Primary and secondary prevention strategies can utilise the 8 golden rules for kidney health promotion: healthy diet, adequate hydration, physical activity, blood pressure monitoring and control, glycaemic monitoring and control, avoidance of nicotine, avoidance of regular use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and targeted testing for those with risk factors.²¹ Five of these are identical to 'Life's Essential 8' rules for improving and maintaining cardiovascular health, including healthy weight, adequate sleep and lipid management.²² Early detection focuses on secondary CKD prevention, which involves protecting kidney health and reducing cardiovascular risk.

Are your kidneys okay?

Globally, early detection of CKD is rare, haphazard and even less likely to occur in LICs or LMICs. Currently, only three countries have a national program to actively test for CKD in at-risk populations. A further 17 countries actively test at-risk populations during routine health encounters.²³ Even in HICs, albuminuria is not assessed in over half of people with T2DM and/or hypertension.²⁴⁻²⁶ Startlingly, in those with documented reduced kidney function, a diagnosis of CKD is often missing. A study in HICs showed the absence of CKD diagnosis among 62-96% of the population with laboratory evidence of CKD stage G3.²⁷

We recommend that healthcare professionals perform the following tests for all risk groups to assess kidney health (**Figure 2**)

a) Blood pressure measurements, such as hypertension, are the most prevalent risk factor for kidney disease worldwide.^{3,28,29}

b) Body Mass Index (BMI) since obesity is epidemiologically associated with CKD risk indirectly through T2DM and hypertension and as an independent risk factor. Visceral adiposity contributes to monocyte microinflammation and cardiometabolic kidney risk.^{3,28,29}

c) Testing for diabetes with glycosylated haemoglobin, fasting blood sugar, or random glucose is part of kidney

health assessment, as T2DM is a common risk factor.^{3,28,29}

d) Evaluating kidney function using serum creatinine to estimate GFR (eGFR), is recommended in all settings.³ GFR should be estimated with a validated, race-free equation appropriate for the country, region, and age group.³ In general, the eGFR < 60 mL/min/1.73 m² is the threshold for CKD in adults and children, although a threshold of < 90 mL/min/1.73 m² can be flagged as "low" in children and adolescents over the age of 2 years.³ A limitation of creatinine-based eGFR is that creatinine is also a marker of nutrition and muscle mass. Therefore, states of malnutrition and frailty overestimate kidney function.^{3,30} Thus, eGFR using the combination of serum creatinine and cystatin C is generally more accurate than either biomarker alone in most clinical contexts. However, the feasibility of cystatin C use is mainly limited to HICs because of assay availability and cost relative to creatinine.^{3,30,31}

e) Testing for kidney damage (albuminuria). In adults and children, a first-morning sample is preferred for assessing albuminuria.³ In adults, quantitative urinary albumin-creatinine ratio (uACR) is preferred as the most sensitive test.³ Importantly, urinary albumin is in the process of being standardized analytically, which should ultimately facilitate worldwide uACR standardization.³² In children, both protein-creatinine ratio (uPCR) and uACR should be tested in order to assess tubular proteinuria.³ Semiquantitative albuminuria testing allows for flexibility for point-of-care or home-based testing.³³ Semiquantitative or qualitative screening tests should be positive in >85% of individuals with quantitative uACR 30 mg/g or more to be useful.³⁴ In resource-constrained settings, urine protein dipstick testing may be used with a threshold of +2 proteinuria or greater to reduce false positive results for repeat confirmatory testing.³⁵

In specific populations, the following can be considered:

f) Testing for haematuria is notable as the forgotten risk factor in recent clinical practice guidelines. It is particularly important for those at risk for glomerular disease, particularly IgA nephropathy.³⁶

g) Baseline imaging in groups with signs or symptoms of structural abnormalities (eg. pain and haematuria) to

evaluate for kidney masses, cysts, stones, hydronephrosis or urinary retention is important. Antenatal ultrasound can detect hydronephrosis and other CAKUT.

h) With the increasing availability of genetic testing, family cascade CKD testing is indicated when there is a known genetic risk of kidney disease.³⁷

i) In those with an occupational risk of developing kidney disease, kidney testing should be offered as part of occupational health programs.

j) Those who donate kidneys should be included in a post-donation surveillance program to assess kidney health over the long term.³⁸

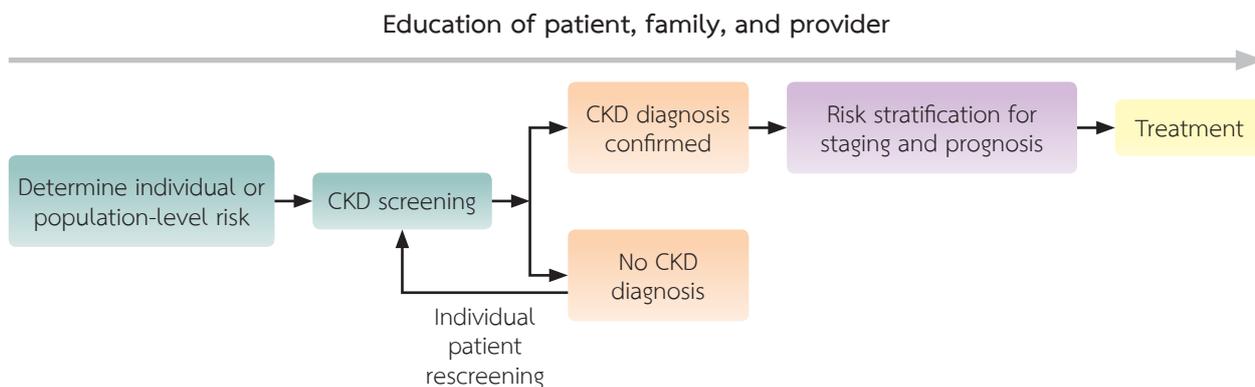


Figure 2 Conceptual framework of chronic kidney disease testing, risk stratification, and treatment program.³⁰

POTENTIAL BENEFITS OF EARLY DETECTION

Screening for CKD fits many of the World Health Organisation’s Wilson-Jungner principles. Early-stage CKD is asymptomatic, and effective treatments, including lifestyle modification, interdisciplinary care, and pharmacologic interventions, have been established.^{2,3,30,35} WHO essential medicines that improve CKD outcomes should be widely available, including ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, statins and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i).^{2,39} SGLT2i alone is estimated to decrease the risk of CKD progression by 37% in people with and without diabetes.⁴⁰ For a 50-year-old person with albuminuria and non-diabetic CKD, this could extend their future period of healthy kidney function from 9.6 years to 17 years.⁴¹ These essential medicines reduce progression to more advanced CKD stages and limit cardiovascular hospitalization to provide short-term cost-effectiveness, especially for LICs. Where available and affordable, the range of new paradigm-shifting medications to slow CKD progression also includes glucagon-like peptide-1 receptor antagonists, non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists, endothelin receptor antagonists and specific disease-modifying drugs (e.g. complement-inhibitors) that herald an exciting new

era for nephrology.

Considering the significant healthcare costs associated with CKD, particularly hospitalization and kidney failure, effective preventive measures offer clear economic benefits for both high- and low-income countries. CKD confers enormous costs to individuals, their families, healthcare systems and governments worldwide. In the United States, CKD costs Medicare over US\$ 85 billion annually.¹³ In many high- and middle-income countries, 2-4% of the health budget is spent on kidney failure care alone. In Europe, healthcare costs associated with CKD are higher than those associated with cancer or diabetes.⁴² Reducing the burden of kidney care worldwide will also have profound environmental effects, as it will save water and plastic waste, especially associated with dialysis.⁴³ On an individual level, CKD costs are frequently catastrophic, particularly in LICs and LMICs, where the individual largely bears the payment burden. Only 13% of LICs and 19% of LMICs cover the costs of KFRT for adults.¹⁵ CKD causes 188 million people in low and lower-middle-income countries annually to be faced with catastrophic healthcare expenditures.⁴⁴

The most widely cited and studied incremental cost-effectiveness ratio (ICER) threshold to assess

screening is US\$ <50,000 per quality-adjusted life year (QALY).⁴⁵ If the prevalence of CKD is high, a population-wide screening strategy should be considered in HIC.^{33,46} For example, in the United States, a recent Markov simulation model of population-wide screening for CKD, which included appropriate SGLT2i treatment added to standard-of-care ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers for adults aged 35 to 75 years old with albuminuria, concluded that screening to identify CKD would be cost-effective.⁴⁶ In addition, an analysis of a home-based general population semiquantitative albuminuria screening in Holland was also found to be cost-effective.³³ Case finding to detect CKD in higher risk groups rather than mass or general population screening will reduce costs and other harms whilst increasing the true positive rate of the screening tests.^{3,35,45} An alternate ICER threshold proposed by WHO is <1-3 times the ratio of the gross domestic product per capita income per QALY, which can be used to assess case-finding approaches in LIC and LMIC.⁴⁵ The recommended tests for detecting kidney disease are low-cost and minimally invasive, facilitating their administration across diverse settings. Basic testing of eGFR and urinary ACR is widely available, and using urine dipstick testing where quantitative proteinuria testing is unavailable or unaffordable will drastically reduce testing costs.³¹

If coupled with effective intervention, early identification of people with kidney disease will benefit the individual, the health care system, governments and the economy.⁴⁴ Health and quality of life benefits for the individual would lead to improved productivity, especially in the young with more working years ahead, and developmental/educational improvements in children and young adults. Individuals would face fewer catastrophic health expenses, governments and healthcare systems would save money not only on CKD care but also on cardiovascular disease costs, and economies would benefit from more worker participation. This is especially crucial for lower-income countries, where the greatest burden of CKD exists and is cruelly coupled with the lowest ability for governments and individuals to afford kidney care.

CHALLENGES AND SOLUTIONS FOR IMPLEMENTATION

Structural barriers to widespread identification and treatment of people with CKD include cost, reliability of testing and lack of health information systems to track CKD burden. These are underpinned by a lack of relevant government and healthcare policy, low healthcare professional knowledge and implementation, poor general population perceived kidney disease risk and low patient CKD awareness. Solutions for implementing effective interventions include tying CKD identification to existing screening programs, educating the public and primary care professionals and leveraging non-governmental organization (NGO) joint advocacy programs to focus health policy agendas on kidney disease. Any solutions must balance the potential benefits and harms of screening and case-finding programs. Ethical implications for consideration include the availability of resources (such as healthcare workers and medicines), the affordability of testing and treatment, false positives or negatives and anxiety for patients and their families.⁴⁷

Screening and case-finding programs require workforce capacity, health information systems, reliable testing equipment, and equitable access to medical care, medicines, vaccines and technologies. Primary care is at the front lines of the battle to protect kidney health, particularly in low and lower-middle-income countries. The tiny nephrology workforce, with a median global prevalence of 11.8 nephrologists per million population and an 80-fold difference between LICs and HICs, is inadequate to detect and manage the vast majority of CKD.²³ As for other chronic diseases, primary care clinicians and other frontline health workers are foundational to early detection of CKD.⁴⁸ Testing must be affordable, simple and practical, with point-of-care creatinine testing and urine dipsticks useful in resource-limited settings.³¹ Despite constrained time and resources, educational efforts directed at primary care clinicians are key to integrating CKD detection into routine care.⁴⁹⁻⁵¹ Automated clinical decision support could leverage electronic health records to identify people with CKD or at high risk of CKD and recommend

appropriate actions to clinicians (**Figure 2**).

Currently, few countries have CKD registries, limiting our ability to highlight the disease burden to governments. Knowledge of CKD burden assists in prioritizing kidney health needs, which should then progressively expand to encompass the full spectrum of kidney care.⁵² A global survey revealed only a quarter of the countries (41/162) had a nation-specific CKD strategy, and fewer than a third (48/162) recognized CKD as a public health priority.²³ WHO's recognition of CKD as a major driver of NCD mortality would be impactful in increasing awareness, improving local surveillance and monitoring to implement clinical practice guidelines and improving resource allocation.²

Programs for the early detection of CKD will require extensive coordination and engagement of stakeholders, including governments, health systems and insurers. International and national kidney organisations, such as the International Society of Nephrology (ISN), have already advocated for WHO and individual governments to prioritise kidney disease. We must continue this work, collaborating to streamline early detection program planning and implementation. Connection to existing community interventions (e.g. cardiovascular disease prevention) in LMICs and HICs can decrease costs and maximize efficiencies by integrating into existing programs. Such programs must be adapted to the local context. They can be held in various settings, such as individual healthcare practices, hospitals, and regional or national healthcare facilities or outreaches in rural communities. Depending on local regulations and resources, screening and case-finding can also occur outside medical settings such as town halls, churches or markets. Volunteers in the community can also assist with community-based screening and case-finding efforts.

In conjunction with reorienting the clinical practice of health care professionals to a greater focus on timely detection of CKD, we must focus on general population perceived risk education and health promotion activities, as well as education programs aimed at patient awareness

and empowerment. General population awareness of kidney disease is poor, with 9 out of 10 people with CKD unaware they are affected.⁵³ Coverage of kidney disease is missing from the mainstream conversation, with an analysis of lay press showing kidney disease was 11 times under-represented in discussion compared to the actual cause of death.⁵⁴ A number of national and international organizations have developed public-facing quizzes on the risk of kidney disease, supported by a regional study that showed socially vulnerable patients with hypertension do not understand their kidney risks.^{21,55-57} Online and direct education for healthcare professionals can improve consumer health literacy. Patient activation, engagement, and shared decision-making are downstream impacts of awareness. Awareness education is necessary for CKD, including detection and risk stratification, to inform and empower rather than frighten people regarding the timing and extent of interventions (see **Box 1**).^{4,27,57} Getting the balance right will optimize self-efficacy and patient, family and caregiver engagement.

Conclusion: A Call to Action

We call on all healthcare professionals to check the kidney health of their patients at risk of kidney disease. In tandem, we must work with public health organizations to improve the general population's perceived risk of kidney disease and empower people at risk to seek kidney health checks. To ensure this change can be delivered, we must work with healthcare systems, governments and the WHO to prioritize kidney disease and create effective and efficient early detection programs for kidney disease. Only then will the paradigm-shifting benefits of lifestyle change and pharmacologic treatments translate to better kidney and overall health for people worldwide.

Appendix

The World Kidney Day Joint Steering Committee includes Valerie A. Luyckx, Marcello Tonelli, Ifeoma Ulasi, Vivekanand Jha, Marina Wainstein, Siddiq Anwar, Daniel O'Hara, Elliot K. Tannor, Jorge Cerda, Elena Cervantes, and María Carlota González.

I actually didn't fully understand because nobody had actually given me the full information of what I had in a way that I could kind of go, well, this is what I've got [CKD], and this is why I've got it.'
[the clinicians] they can answer those [kidney health] questions, ... but it's all very jargonistic.
I didn't know what it [CKD] meant, so I couldn't really share it with other people.
I may not know what my [kidney health] numbers are, but I do know what the tests are, and I do know that I've had them done before.
Well, let me put it this way: I'm now well aware now of the significance of the kidneys and about what the issues are here. And I would definitely consider... When I go to the doctor, I would say to him, "Now, listen. You did the blood tests. But how are my kidneys doing? What are the numbers?"
I know that they have done urine tests in the past, and I know protein and sugar were in my urine.
I went from never taking a tablet to taking 22 tablets. What going on here? I didn't know what they were. But I just numbered them, which helped me a lot because I realised what was going on, but for some of them, every time I went there [to see the doctor], I'd get another tablet. I knew I had to take it because they knew what they were doing, the doctors I saw.
This [CKD] is something new, so immediately I was like, just another thing to be concerned about. But then I felt kind of empowered, and like I really do want to get ahead of this thing. I feel like I do want to have a conversation with my primary care physician.
What I would be mostly interested in is what is happening, why it is happening, and what I can do to slow it [CKD] down.

Box 1 Are your kidneys okay? Person perspectives on chronic kidney disease awareness, detection and treatment from the literature.^{4, 57}

Disclosure

All the authors declared no competing interests.

Acknowledgements

We thank Valerie A. Luyckx, Marcello Tonelli, Ifeoma Ulasi, Vivekanand Jha, Marina Wainstein, Siddiq Anwar, Daniel O'Hara, Elliot K. Tannor, Jorge Cerda, Elena Cervantes, and María Carlota González Bedat for their invaluable feedback on this paper.

References

1. Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, et al. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2023;148(20):1636-64. doi: 10.1161/CIR.0000000000001186.
2. Luyckx VA, Tuttle KR, Abdellatif D, Correa-Rotter R, Fung WWS, Haris A, et al. Mind the gap in kidney care: translating what we know into what we do. *Kidney Int* 2024;105(3):406-17. doi: 10.1016/j.kint.2023.12.003.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKDWG. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
4. Guha C, Lopez-Vargas P, Ju A, Gutman T, Scholes-Robertson NJ, Baumgart A, et al. Patient needs and priorities for patient navigator programmes in chronic kidney disease: a workshop report. *BMJ Open* 2020;10(11):e040617. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040617.
5. Collaboration GBCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;395(10225):709-33. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.

6. Cojuc-Konigsberg G, Guijosa A, Moscona-Nissan A, Nordmann-Gomes A, Canaviri-Flores VA, Braverman-Poyastro A, et al. Representation of Low- and Middle-Income Countries in CKD Drug Trials: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 2025;85(1):55-66 e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.06.012.
7. Hsiao LL, Shah KM, Liew A, Abdellatif D, Balducci A, Haris A, et al. Kidney health for all: preparedness for the unexpected in supporting the vulnerable. *Kidney Int* 2023;103(3):436-43. doi: 10.1016/j.kint.2022.12.013.
8. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, Tummalapalli SL, Ortiz A, Fogó AB, et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol* 2024;20(7):473-85. doi: 10.1038/s41581-024-00820-6.
9. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018;392(10159):2052-90. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
10. Viggiano D, Wagner CA, Martino G, Nedergaard M, Zoccali C, Unwin R, et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(8):452-69. doi: 10.1038/s41581-020-0266-9.
11. Chen K, Didsbury M, van Zwieten A, Howell M, Kim S, Tong A, et al. Neurocognitive and Educational Outcomes in Children and Adolescents with CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13(3):387-97. doi: 10.2215/CJN.09650917.
12. Francis A, Didsbury MS, van Zwieten A, Chen K, James LJ, Kim S, et al. Quality of life of children and adolescents with chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Arch Dis Child* 2019;104(2):134-40. doi: 10.1136/archdischild-2018-314934.
13. United States Renal Data System. 2023 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, 2023.
14. Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, Neal B, Patrice HM, Okpechi I, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015;385(9981):1975-82. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61601-9.
15. Bello AK, Levin A, Tonelli M, Okpechi IG, Feehally J, Harris D, et al. Assessment of Global Kidney Health Care Status. *JAMA* 2017;317(18):1864-81. doi: 10.1001/jama.2017.4046.
16. Ortiz A, Wanner C, Gansevoort R, Council ERA. Chronic kidney disease as cardiovascular risk factor in routine clinical practice: a position statement by the Council of the European Renal Association. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38(3):527-31. doi: 10.1093/ndt/gfac257.
17. Johnson RJ, Wesseling C, Newman LS. Chronic Kidney Disease of Unknown Cause in Agricultural Communities. *N Engl J Med* 2019;380(19):1843-52. doi: 10.1056/NEJMra1813869.
18. McCulloch M, Luyckx VA, Cullis B, Davies SJ, Finkelstein FO, Yap HK, et al. Challenges of access to kidney care for children in low-resource settings. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(1):33-45. doi: 10.1038/s41581-020-00338-7.
19. Stanifer JW, Muiru A, Jafar TH, Patel UD. Chronic kidney disease in low- and middle-income countries. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(6):868-74. doi: 10.1093/ndt/gfv466.
20. Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, Stith KR, McClellan W, et al. Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3):522-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.11.019.
21. Nephrology ISo. World Kidney Day 2025 [Available from: <https://www.worldkidneyday.org/about-kidney-health/>].
22. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2022;146(5):e18-e43. doi: 10.1161/CIR.0000000000001078.
23. Bello AK, Okpechi IG, Levin A, Ye F, Damster S, Arruebo S, et al. An update on the global disparities in kidney disease burden and care across world countries and regions. *Lancet Glob Health* 2024;12(3):e382-e95. doi: 10.1016/S2214-109X(23)00570-3.
24. Ferre S, Storfer-Isser A, Kinderknecht K, Montgomery E, Godwin M, Andrews A, et al. Fulfillment and Validity of the Kidney Health Evaluation Measure for People with Diabetes. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2023;7(5):382-91. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2023.07.002.
25. Alfego D, Ennis J, Gillespie B, Lewis MJ, Montgomery E, Ferre S, et al. Chronic Kidney Disease Testing Among At-Risk Adults

- in the U.S. Remains Low: Real-World Evidence From a National Laboratory Database. *Diabetes Care* 2021;44(9):2025-32. doi: 10.2337/dc21-0723.
26. Stempniewicz N, Vassalotti JA, Cuddeback JK, Ciemins E, Storfer-Isser A, Sang Y, et al. Chronic Kidney Disease Testing Among Primary Care Patients With Type 2 Diabetes Across 24 U.S. Health Care Organizations. *Diabetes Care* 2021;44(9):2000-9. doi: 10.2337/dc20-2715.
 27. Kushner PR, DeMeis J, Stevens P, Gjurovic AM, Malvolti E, Tangri N. Patient and Clinician Perspectives: To Create a Better Future for Chronic Kidney Disease, We Need to Talk About Our Kidneys. *Adv Ther* 2024;41(4):1318-24. doi: 10.1007/s12325-024-02794-0.
 28. Farrell DR, Vassalotti JA. Screening, identifying, and treating chronic kidney disease: why, who, when, how, and what? *BMC Nephrol* 2024;25(1):34. doi: 10.1186/s12882-024-03466-5.
 29. Tuttle KR. CKD screening for better kidney health: Why? Who? How? When? *Nephrol Dial Transplant* 2024;39(10):1537-9. doi: 10.1093/ndt/gfae055.
 30. Shlipak MG, Tummalaipalli SL, Boulware LE, Grams ME, Ix JH, Jha V, et al. The case for early identification and intervention of chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2021;99(1):34-47. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.012.
 31. Tummalaipalli SL, Shlipak MG, Damster S, Jha V, Malik C, Levin A, et al. Availability and Affordability of Kidney Health Laboratory Tests around the Globe. *Am J Nephrol* 2020;51(12):959-65. doi: 10.1159/000511848.
 32. Seegmiller JC, Bachmann LM. Urine Albumin Measurements in Clinical Diagnostics. *Clin Chem* 2024;70(2):382-91. doi: 10.1093/clinchem/hvad174.
 33. van Mil D, Kieneker LM, Heerspink HJL, Gansevoort RT. Screening for chronic kidney disease: change of perspective and novel developments. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2024;33(6):583-92. doi: 10.1097/MNH.0000000000001016.
 34. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark A, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clin Chem* 2023;69(8):808-68. doi: 10.1093/clinchem/hvad080.
 35. Tonelli M, Dickinson JA. Early Detection of CKD: Implications for Low-Income, Middle-Income, and High-Income Countries. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(9):1931-40. doi: 10.1681/ASN.2020030277.
 36. Moreno JA, Martin-Cleary C, Gutierrez E, Rubio-Navarro A, Ortiz A, Praga M, et al. Haematuria: the forgotten CKD factor? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(1):28-34. doi: 10.1093/ndt/gfr749.
 37. Franceschini N, Feldman DL, Berg JS, Besse W, Chang AR, Dahl NK, et al. Advancing Genetic Testing in Kidney Diseases: Report From a National Kidney Foundation Working Group. *Am J Kidney Dis* 2024;84(6):751-66. doi: 10.1053/j.ajkd.2024.05.010.
 38. Mjoen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Oyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 2014;86(1):162-7. doi: 10.1038/ki.2013.460.
 39. Francis A, Abdul Hafidz MI, Ekrikpo UE, Chen T, Wijewickrama E, Tannor EK, et al. Barriers to accessing essential medicines for kidney disease in low- and lower middle-income countries. *Kidney Int* 2022;102(5):969-73. doi: 10.1016/j.kint.2022.07.029.
 40. Baigent C, Emberson J, Haynes R, Herrington WG, Judge P, Landray MJ, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet* 2022;400(10365):1788-801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8.
 41. Vart P, Vaduganathan M, Jongs N, Remuzzi G, Wheeler DC, Hou FF, et al. Estimated Lifetime Benefit of Combined RAAS and SGLT2 Inhibitor Therapy in Patients with Albuminuric CKD without Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17(12):1754-62. doi: 10.2215/CJN.08900722.
 42. Vanholder R, Annemans L, Brown E, Gansevoort R, Gout-Zwart JJ, Lameire N, et al. Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(7):393-409. doi: 10.1038/nrneph.2017.63.
 43. Berman-Parks N, Berman-Parks I, Gomez-Ruiz IA, Ardavin-Iuarte JM, Piccoli GB. Combining Patient Care and Environmental Protection: A Pilot Program Recycling Polyvinyl Chloride From Automated Peritoneal Dialysis Waste. *Kidney Int Rep* 2024;9(6):1908-11. doi: 10.1016/j.ekir.2024.03.008.

44. Essue BM, Laba M, Knaul F, Chu A, Minh HV, Nguyen TKP, et al. Economic Burden of Chronic Ill Health and Injuries for Households in Low- and Middle-Income Countries. In: Jamison DT, Gelband H, Horton S, Jha P, Laxminarayan R, Mock CN, et al., editors. *Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty*. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/ The World Bank © 2018 International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank.; 2017.
45. Yeo SC, Wang H, Ang YG, Lim CK, Ooi XY. Cost-effectiveness of screening for chronic kidney disease in the general adult population: a systematic review. *Clin Kidney J* 2024;17(1):sfad137. doi: 10.1093/ckj/sfad137.
46. Cusick MM, Tisdale RL, Chertow GM, Owens DK, Goldhaber-Fiebert JD. Population-Wide Screening for Chronic Kidney Disease : A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Intern Med* 2023;176(6):788-97. doi: 10.7326/M22-3228.
47. Yadla M, John P, Fong VK, Anandh U. Ethical Issues Related to Early Screening Programs in Low Resource Settings. *Kidney Int Rep* 2024;9(8):2315-9. doi: 10.1016/j.ekir.2024.06.024.
48. Szczech LA, Stewart RC, Su HL, DeLoskey RJ, Astor BC, Fox CH, et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes: the ADD-CKD Study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease). *PLoS One* 2014;9(11):e110535. doi: 10.1371/journal.pone.0110535.
49. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD, et al. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. *Am J Med* 2016;129(2):153-62 e7. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.08.025.
50. Thavarajah S, Knicely DH, Choi MJ. CKD for Primary Care Practitioners: Can We Cut to the Chase Without Too Many Shortcuts? *Am J Kidney Dis* 2016;67(6):826-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.02.043.
51. Vassalotti JA, Boucree SC. Integrating CKD Into US Primary Care: Bridging the Knowledge and Implementation Gaps. *Kidney Int Rep* 2022;7(3):389-96. doi: 10.1016/j.ekir.2022.01.1066.
52. Luyckx VA, Moosa MR. Priority Setting as an Ethical Imperative in Managing Global Dialysis Access and Improving Kidney Care. *Semin Nephrol* 2021;41(3):230-41. doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.05.004.
53. CDC. Chronic Kidney Disease in the United States 2023 [Available from: <https://www.cdc.gov/kidneydisease/publications-resources/CKD-national-facts.html>].
54. Ritchie H. Does the news reflect what we die from? 2019 [cited 2022 Sept 8]. Available from: <https://ourworldindata.org/does-the-news-reflect-what-we-die-from>.
55. Boulware LE, Carson KA, Troll MU, Powe NR, Cooper LA. Perceived susceptibility to chronic kidney disease among high-risk patients seen in primary care practices. *J Gen Intern Med* 2009;24(10):1123-9. doi: 10.1007/s11606-009-1086-6.
56. Foundation NK. Kidney Quiz 2024 [Available from: <https://www.kidney.org/kidney-quiz/>].
57. Tuot DS, Crowley ST, Katz LA, Leung J, Alcantara-Cadillo DK, Ruser C, et al. Usability Testing of the Kidney Score Platform to Enhance Communication About Kidney Disease in Primary Care Settings: Qualitative Think-Aloud Study. *JMIR Form Res* 2022;6(9):e40001. doi: 10.2196/40001.

Thailand Renal Replacement Therapy Registry 2023: Epidemiology and Trends in Incident Dialysis Patients

Bancha Satirapoj, Pichaya Tantiyavarong, Anan Chuasuwan, Adisorn Lumpaopong, Kavee Limbutara, Kraiwiporn Kiattilunthorn, Kanin Thammavaranucupt, Nuttha Lumlertgul, Paramat Thimachai, Pornpimol Rianthavorn, Watthikorn Pichitporn, Wijitra Chotmongkol, Sookruetai Lekhyananda, Suwikran Wongpraphairot, Chayabha Vorrappittayaporn, Narunat Keereewan, Nantana Spilles, Nipa Aiyasanon, Paweena Singhatis, Piyaporn Towannang, Monpinya Charttong Homjan, Soysaang Srangsomvong, Suntaree Permpoonsavat, Onuma Pengpinid, Talerngsak Kanjanabuch, Vuddhidej Ophascharoensuk

The Subcommittee on the Thailand Renal Replacement Therapy (TRT) Registry, The Nephrology Society of Thailand.

Abstract

This study examines data from the Thailand Renal Replacement Therapy (TRT) Registry, highlighting trends, challenges, and opportunities in managing End-Stage Kidney Disease (ESKD) and delivering renal replacement therapy (RRT) in Thailand. Between 2000 and 2023, the number of new patients initiating hemodialysis rose by 13,045 in 2023, while new peritoneal dialysis cases declined by nearly 50% compared to 2021. Diabetic nephropathy and hypertension remained the leading causes of ESKD, accounting for over 80% of cases. Despite the growing burden of ESKD, significant gaps in care persist, including challenges with vascular access and disparities in dialysis adequacy. Kidney transplantation rates remain low, with only a small percentage of patients on the waiting list. Additionally, the study highlights concerns about malnutrition and low vaccination coverage among dialysis patients. In 2023, the mortality rate among incident dialysis patients was 3.6%, with cardiac disease and infections as the leading causes of death. These findings emphasize the urgent need for targeted interventions in hypertension and diabetes management, infection prevention, and improved access to transplantation and vaccination. This analysis provides critical insights to inform policy development and enhance the quality of care for ESKD patients in Thailand.

Keywords: hemodialysis; peritoneal dialysis; end-stage kidney disease; renal replacement therapy

Corresponding author: Bancha Satirapoj

Email: satirapoj@yahoo.com

Received: 26 February 2025; *Revised:* 4 April 2025; *Accepted:* 11 April 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.277563>



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

รายงานข้อมูลประจำปี 2566 จากทะเบียนบำบัดทดแทนไตแห่งประเทศไทย: ระบาดวิทยาในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตรายใหม่

บัญชา สติระพจน์, พิษณุ ตันตยวรงค์, อนันต์ เชื้อสุวรรณ, อติสรณ์ ลำเพาพงศ์, กวี ลีมบุตร, ไกรวิพร เกียรติสุนทร, คณิน ธรรมาวรานุกุปต์, ญัฐฐา ล้าเลิศกุล, ปรมัตถ์ ธิมาไชย, พรพิมล เรียนถาวร, วัทธิกร พิษิตพร, วิจิตรา โชติมงคล, สุขฤทัย เลขยานนท์, สุวิกรานต์ วงศ์ประไพโรจน์, ชญาภา วรพิทยาภรณ์, นฤนาถ ศิริวรรณ, นันทนา ขปิลเลส, นิภา อัยยสานนท์, ปวีณา สิงห์ทิศ, ปิยาภรณ์ โทวันนัง, มณัญญา ฉัตรทอง หอมจัน, สร้อยสะอาด สร้างสมวงษ์, สุนทรี เพิ่มพูลสวัสดิ์, อรุมา เฟ่งพินิจ, เกลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข

คณะอนุกรรมการการลงทะเบียนบำบัดทดแทนไต สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

บทคัดย่อ

การศึกษานี้นำเสนอการวิเคราะห์ข้อมูลจากทะเบียนการรักษาทดแทนไตของประเทศไทย ซึ่งเน้นถึงแนวโน้ม ความท้าทาย และโอกาสในการจัดการโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการให้บริการการรักษาทดแทนไตในประเทศไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 ถึง 2566 พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของอัตราการรักษาด้วยการฟอกไต โดยในปี พ.ศ. 2566 มีผู้ป่วยใหม่เริ่มการฟอกไตจำนวน 13,045 ราย ในขณะที่การเริ่มต้นการฟอกไตทางช่องท้องลดลงประมาณครึ่งหนึ่งเมื่อเทียบกับปี พ.ศ. 2564 โรคไตจากเบาหวานและความดันโลหิตสูงเป็นสาเหตุหลักของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ซึ่งคิดเป็นมากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยทั้งหมด แม้ภาวะโรคจะเพิ่มขึ้น แต่ยังมีช่องว่างที่สำคัญในการดูแล เช่น ปัญหาการเข้าถึงการเตรียมหลอดเลือดสำหรับฟอกไต ความไม่เพียงพอในการฟอกไต อัตราการปลูกถ่ายไตยังคงต่ำ โดยมีผู้ป่วยเพียงส่วนน้อยที่ลงทะเบียนในรายชื่อรอการปลูกถ่าย แนวโน้มการเกิดภาวะทุพโภชนาการ และอัตราการฉีดวัคซีนที่ต่ำในผู้ป่วยที่ฟอกไต อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่เริ่มฟอกไตใหม่ในปี พ.ศ. 2566 อยู่ที่ร้อยละ 3.6 โดยโรคหัวใจและการติดเชื้อเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิต การวิเคราะห์นี้เน้นย้ำถึงความจำเป็นเร่งด่วนในการดำเนินการแทรกแซงเฉพาะด้านในการจัดการความดันโลหิตสูง การควบคุมเบาหวาน และการป้องกันการติดเชื้อ รวมถึงการเพิ่มการเข้าถึงการปลูกถ่ายไตและการฉีดวัคซีน ผลการศึกษานี้ให้ข้อมูลสำคัญในการพัฒนาแนวทายนโยบายและการปรับปรุงคุณภาพการดูแลโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในประเทศไทย

คำสำคัญ: การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม; การล้างไตทางช่องท้อง; ศูนย์ฟอกไต; การบำบัดทดแทนไต

Introduction

The incidence of treated end-stage kidney disease (ESKD) has remained stable in many high-income countries

but has risen significantly in East and Southeast Asia.¹ This global increase is attributed to factors such as improved survival rates, demographic shifts, a growing prevalence

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: บัญชา สติระพจน์
อีเมล: satirapoj@yahoo.com

รับบทความ: 26 กุมภาพันธ์ 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 4 เมษายน 2568; รับผิดชอบ: 11 เมษายน 2568



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

of risk factors, and better access to renal replacement therapy (RRT) in emerging economies. Thailand is currently among the top eight Asian countries with the highest incidence of treated ESKD.² This significant burden raises concerns regarding the sustainability of healthcare financing and the capacity of healthcare systems to provide adequate services.³

ESKD poses a considerable public health challenge in Thailand, with the number of patients requiring RRT steadily increasing over the past decade.⁴ A retrospective cohort study involving 855 hemodialysis centers in Thailand reported a high mortality rate among ESKD patients undergoing hemodialysis, with survival rates of 93.5%, 69.7%, and 41.2% at 1, 3, and 5 years, respectively.⁵ During the 30 months of the COVID-19 pandemic, ESKD patients in Thailand experienced an excess mortality rate of 5.7% above expected deaths (95% CI: 1.7%, 10.0%), highlighting their increased vulnerability to pandemic-related mortality compared to the general population.⁶ However, dialysis treatment was associated with a significant survival benefit for elderly Thai patients, including those aged ≥ 80 years, who showed improved outcomes with hemodialysis or peritoneal dialysis compared to comprehensive conservative care.⁷ These findings emphasize the urgent need for targeted interventions to reduce risks faced by ESKD patients, particularly among vulnerable groups.

RRT is pivotal in managing ESKD and providing life-sustaining treatment to patients worldwide. In Thailand, the increasing prevalence of ESKD is driven by an aging population and the rising incidence of diabetes and hypertension—two primary causes of kidney failure.⁸⁻¹⁰ This growing burden necessitates a robust healthcare response, including comprehensive data collection and analysis, to inform policy decisions and improve patient outcomes. To address this, Thailand updated its hemodialysis policy under the Universal Coverage Scheme (UCS) on February 1, 2022. This policy change allows patients to choose hemodialysis as a treatment option, promoting patient-centered care. Nevertheless, concerns persist regarding the healthcare system's ability to accommodate the expected surge in demand

for hemodialysis services.

The Thailand Renal Replacement Therapy (TRT) Registry is crucial in monitoring and evaluating RRT delivery nationwide. By collecting data on treatment modalities such as hemodialysis and peritoneal dialysis, the registry provides valuable insights into patient demographics, treatment outcomes, and emerging trends. These data are essential for identifying gaps in care, optimizing resource allocation, and improving the overall quality of care for ESKD patients.

Despite significant progress in making RRT accessible and affordable through Thailand's UCS scheme, disparities in service availability and patient outcomes persist. Factors such as geographic location, socioeconomic status, and healthcare infrastructure significantly affect patient experiences and outcomes. The TRT Registry offers a unique opportunity to examine these disparities and provides evidence to support equitable healthcare improvements.

This report analyzes the TRT Registry data, highlighting key trends, challenges, and opportunities in the delivery of RRT in Thailand. By reviewing the registry's findings, this work aims to guide clinicians, policymakers, and researchers in developing strategies to improve care for ESKD patients and enhance the healthcare system's ability to effectively meet their needs.

Methods

We conducted a detailed analysis of national registry data collected through the TRT program. This nationwide registry provides comprehensive information on dialysis services and resources across all 77 provinces of Thailand for 2023. The dataset encompassed a broad range of demographic, clinical, and treatment-related variables for Incident Dialysis patients. Ethical approval for this study was obtained from the Institutional Review Board of the Royal Thai Army Medical Department (Approval number: IRBRTA 1445/2567), Bangkok, Thailand.

The analysis utilized data from the TRT program (version 3), a robust system integrating information from hospitals, dialysis centers, and nephrology units nationwide. Data consistency was ensured through the use of

standardized forms and electronic submissions, which captured patient demographics, treatment modalities, and clinical outcomes. The dataset included all patients who initiated dialysis for ESKD between 2000 and 2023, with a primary focus on those starting treatment in 2023.

The study population consisted of all patients who began RRT in 2023, encompassing hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation. Inclusion criteria required complete medical records and verified initiation of dialysis during the study period. Automated data-cleaning algorithms embedded within the TRT system systematically addressed duplicate entries and incomplete records. Accuracy was further enhanced by cross-referencing patient information from multiple healthcare facilities to eliminate errors. Anomalies or inconsistencies in the dataset were flagged for review, and reporting centers were contacted to resolve missing or unclear data.

The variables collected in this study encompassed a wide range of data, including demographic details such as age, sex, education level, and geographic distribution, as well as clinical parameters like the underlying causes of ESKD, metabolic and electrolyte profiles, anemia status, and types of vascular access. Treatment modalities included hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation, while the distribution of patients across reimbursement schemes—namely the UCS, Civil Servant Medical Benefit Scheme (CSMBS), and Social Security Scheme (SSS)—was analyzed to identify access patterns and potential disparities. Additionally, vaccination and serology data covering hepatitis, human immunodeficiency virus (HIV), and other infectious diseases were included, alongside clinical outcomes such as mortality rates, treatment adequacy, and laboratory parameters related to anemia management, mineral metabolism, and protein intake. This comprehensive dataset facilitated an in-depth evaluation of dialysis care dynamics, including trends in the initiation of dialysis and kidney transplantation, disparities in access and resource allocation across geographic regions and reimbursement schemes, and associations between treatment modalities and clinical

outcomes, such as treatment adequacy, metabolic control, and nutritional status. The methodological approach provided critical insights into the infrastructure and quality of dialysis care in Thailand, offering a robust foundation for evidence-based policy-making and healthcare improvement.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were employed to summarize the dataset comprehensively. Continuous variables, including age, laboratory parameters, and dialysis adequacy, were reported as mean \pm standard deviation (SD) for normally distributed data or as interquartile range (IQR) for non-normal data. Categorical variables, such as reimbursement schemes, vascular access types, and treatment modalities, were presented as frequencies and percentages.

Patient characteristics, anemia status, metabolic and electrolyte profiles, and clinical outcomes were compared across treatment groups using means, medians, IQRs, and percentages. Yearly trends in the initiation of dialysis and kidney transplantation were analyzed through time-series methods, while descriptive statistics evaluated the prevalence of metabolic and mineral abnormalities, anemia management practices, and vascular access types.

Results

Yearly Incidence Trend of Dialysis Patients in 2000–2023

The incidence of RRT, which includes both hemodialysis and peritoneal dialysis, has shown a steady increase from 2000 to 2023 (**Figure 1**). By 2023, data revealed a notable rise in new cases. Specifically, 13,045 new patients began hemodialysis, which represented a rate similar to that of the 2020–2021 period (**Figure 2**). In contrast, 4,159 new patients initiated peritoneal dialysis, reflecting a significant decline of approximately 2.0 times compared to 2021 (**Figure 3**). Meanwhile, 986 patients underwent kidney transplantation as their primary RRT modality, showing a modest upward trend (**Figure 4**).

Yearly incidence trend of dialysis patients from 2000 to 2023

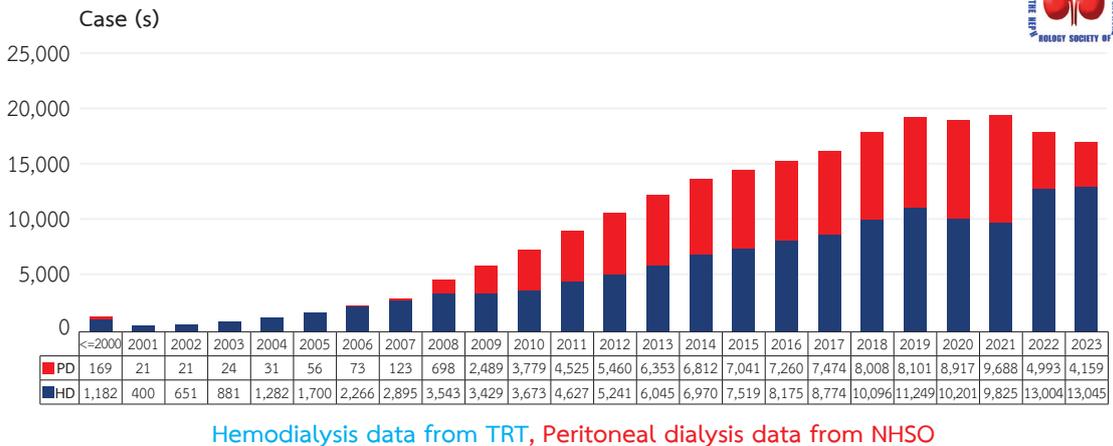


Figure 1 Yearly incidence trend of dialysis patients from 2000 to 2023

Yearly incidence trend of hemodialysis patients from 2000 to 2023

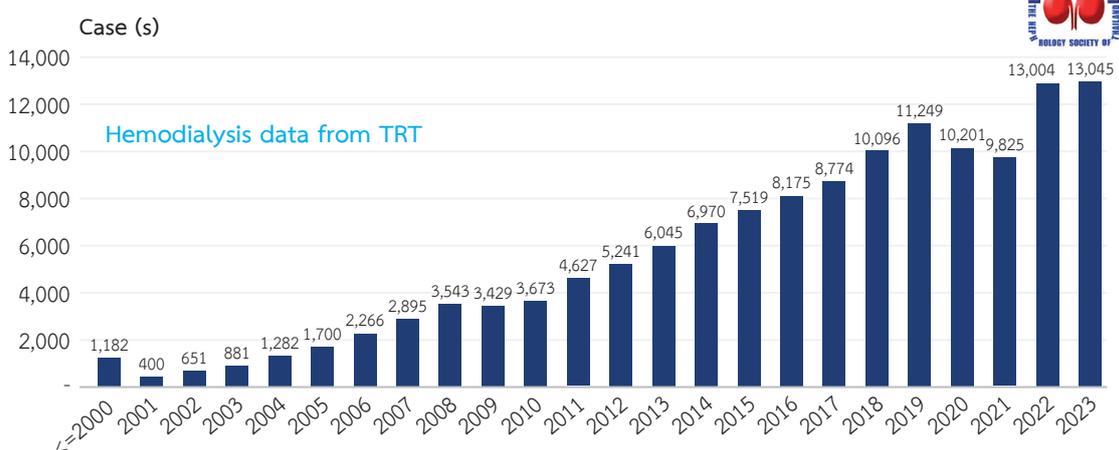


Figure 2 Yearly incidence trend of hemodialysis patients from 2000 to 2023

Yearly incidence trend of peritoneal dialysis patients from 2000 to 2023

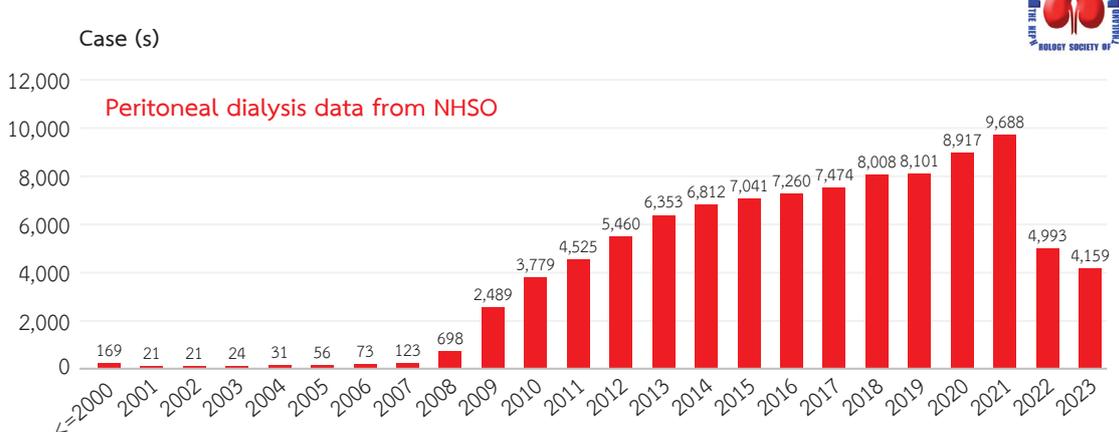


Figure 3 Yearly incidence trend of peritoneal dialysis patients from 2000 to 2023

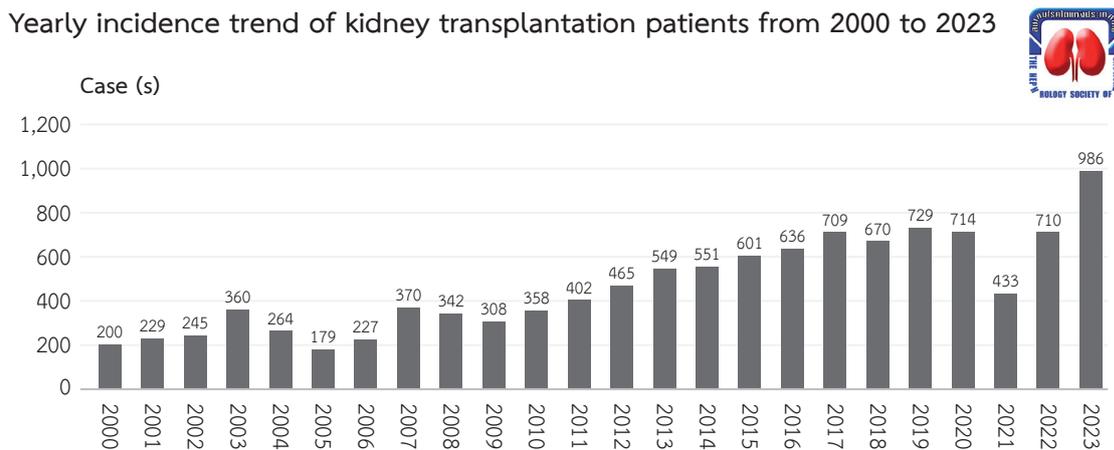


Figure 4 Yearly incidence trend of kidney transplantation patients from 2000 to 2023

Underlying Causes of End-Stage Kidney Disease (ESKD)

In 2023, the underlying causes of ESKD among incident dialysis patients were primarily attributed to diabetic nephropathy and hypertension, which together accounted for over 80% of cases. Diabetes was the most common cause, responsible for 41.8% of cases, followed closely by hypertension at 39.1%, as detailed in **Table 1**. Cases with an unknown etiology represented 10.8%, suggesting

the need for further investigation into these origins. Glomerulonephritis, although less common, accounted for 3.0% of the total cases. These findings underscore the critical role of chronic conditions, particularly hypertension and diabetes, in driving the increasing prevalence of ESKD. Moreover, they emphasize the importance of targeted preventive strategies, early diagnosis, and effective management of these conditions to mitigate the burden of ESKD in the population.

Table 1 Underlying Causes of End-Stage Kidney Disease

Etiology	Total (N=13,844)	Percentage (%)
Diabetic nephropathy	5,787	41.8
Hypertensive nephropathy	5,422	39.1
Unknown	1,492	10.8
Chronic glomerulonephritis	421	3.0
Obstructive nephropathy	135	1.0
Polycystic kidney disease	105	0.8
Chronic tubulointerstitial disease	71	0.5

Underlying Glomerulonephritis Confirmed by Biopsy Resulting in End-Stage Kidney Disease

The causes of glomerulonephritis leading to ESKD in 56 incident dialysis patients in 2023, as confirmed by kidney biopsy, were diverse, as shown in **Table 2**. The most

common cause was IgA nephropathy, which accounted for 32.3% of the cases, highlighting its significant role in the progression to ESKD. The second and third most common causes were focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) and crescentic glomerulonephritis, making up 6.1%

and 4.6% of the cases, respectively. These conditions are known for their aggressive nature and poor renal outcomes. Additionally, the cause of kidney damage was

unknown in 35.4% of the cases, indicating the need for further investigation into this group.

Table 2 Underlying Glomerulonephritis Confirmed by Biopsy Resulting in End-Stage Kidney Disease

Glomerulonephritis Confirmed by Biopsy	Percentage (%)
IgA nephropathy	32.3
Focal segmental glomerulosclerosis	6.1
Crescentic glomerulonephritis	4.6
Membranous nephropathy	3.0
Mesangial proliferative glomerulonephritis	1.5
Membranoproliferative glomerulonephritis	1.5
Unknown	35.4

Age, Sex, and Education of Dialysis Patients

The dialysis population had a mean age of 60.9±13.9 years, with a sex distribution of 53.3% male and 46.7% female. When this population was divided into two groups based on the type of dialysis—hemodialysis and peritoneal dialysis—the age and sex distribution remained similar across both groups. Specifically, the mean age in both the hemodialysis and peritoneal dialysis cohorts was comparable, reflecting a balanced representation of both sexes in each treatment modality. This consistency suggests that age and sex were not significant differentiators between the two groups in the study population, as shown in **Table 3**.

The majority of dialysis patients had an education level of primary school or lower, comprising 53.7% (7,436 individuals). The group receiving peritoneal dialysis had a higher percentage of individuals with this educational background (66.6%) compared to hemodialysis (53.0%). In contrast, hemodialysis patients had a higher percentage of individuals with a bachelor's degree or higher (11.0%) compared to peritoneal dialysis (8.3%), as shown in **Table 3**.

Kidney Transplantation Waiting List Among Dialysis Patients

The data showing that only 2.8% of hemodialysis patients and 2.9% of peritoneal dialysis patients are registered on the kidney transplant waiting list highlight significant challenges related to accessibility and awareness of kidney transplantation. This low registration rate is particularly concerning among younger patients, with only 5.2% of individuals under 60 and 4.2% of those under 65 included on the list, as shown in **Table 4**.

Distribution of New Dialysis Patients Across Different Reimbursement Schemes

In 2023, the distribution of incident dialysis patients in Thailand across various reimbursement schemes reflects the country's commitment to providing access to RRT for individuals with ESKD, as shown in **Table 5**. Most incident dialysis patients were covered by the UCS (65%), followed by the SSS (13.2%) and the CSMBS (12.3%).

The UCS's broad coverage is key in managing the growing ESKD burden. While all schemes predominantly favored hemodialysis, the UCS showed a higher proportion of patients receiving peritoneal dialysis than the other schemes. This variation may be due to differences in dialysis availability, patient preferences, and healthcare provider recommendations.

Table 3 Characteristics of Dialysis Patients: Age, Sex, and Education Level

Category	Hemodialysis (N= 13,045)	Peritoneal Dialysis (N= 743)	Total (N= 13,844)
Male/Female (%)	53.5 / 46.5	50.3 / 49.7	53.3 / 46.7
Age (years)	60.8±13.9	61.3±14.6	60.9±13.9
Age groups (N, %)			
<18 years	26 (0.2)	12 (1.6)	38 (0.3)
18–40 years	1,213 (9.4)	47 (6.4)	1,263 (9.2)
41–60 years	4,335 (33.5)	229 (31.1)	4,584 (33.3)
>60 years	7,387 (56.9)	449 (60.9)	7,870 (57.2)
Education levels (N, %)			
Primary school or lower	6,918 (53.0)	495 (66.6)	7,436 (53.7)
Secondary school	1,312 (10.1)	69 (9.3)	1,387 (10.0)
High school	1,596 (12.2)	47 (6.3)	1,646 (11.9)
Vocational/High vocational certificate	822 (6.3)	34 (4.6)	863 (6.2)
Bachelor’s degrees or higher	1,434 (11.0)	62 (8.3)	1,505 (10.9)
Unknown	963 (7.4)	36 (4.9)	1,008 (7.3)

Table 4 Kidney Transplantation Waiting List Among Dialysis Patients

Category	Hemodialysis (N= 13,045)	Peritoneal Dialysis (N= 743)	Total (N=13,844)
Waiting list for kidney transplantation	359 (2.8 %)	22 (2.9 %)	383 (2.8%)
Age (years)			
<60 years	294 (5.2%)	18 (6.1%)	312 (5.2%)
<65 years	318 (4.2%)	20 (4.8%)	338 (4.2%)
<70 years	332 (3.5%)	22 (4.1%)	355 (3.5%)
<75 years	341 (3.0%)	22 (3.4%)	364 (3.1%)

Table 5 Distribution of Reimbursement Schemes for New Dialysis Patients

Category	Hemodialysis (N= 13,045)	Peritoneal Dialysis (N= 743)	Total (N=13,844)
Universal Coverage Scheme (UCS)	8,482 (65.0%)	554 (74.6%)	9,067 (65.5%)
Social Security Scheme (SSS)	1,720 (13.2%)	94 (12.7%)	1,824 (13.2%)
Civil Servant Medical Benefit Scheme (CSMBS)	1,640 (12.6%)	44 (5.9%)	1,694 (12.3%)
Self-payment	325 (2.5%)	7 (0.9%)	335 (2.4%)
Others	878 (6.7%)	44 (5.9%)	925 (6.7%)

Type of Vascular Access in New Hemodialysis Patients

The primary vascular access in the new patients was arteriovenous fistula (AVF) (35.9%), double lumen catheter (34.4%), and permanent catheter (22.3%), as shown in **Table 6**. The data revealed a notably high prevalence of

patients relying on double-lumen catheters, highlighting the significant role in long-term dialysis treatment. This finding highlights the challenges in achieving optimal vascular access, as the double-lumen catheter is often considered a less ideal choice than AVF due to higher risks of complications.

Table 6 Types of Vascular Access in New Hemodialysis Patients

Type of Vascular Access	Total (N=13,045)	Percentage (%)
Arteriovenous Fistula	4,850	35.9
Double Lumen Catheter	4,657	34.4
Permanent Catheter	3,014	22.3
Arteriovenous Graft	302	2.2

Hemodialysis Adequacy in Twice-Weekly and Thrice-Weekly Schedules

The frequency of hemodialysis treatments varies based on patient needs, healthcare access, and specific medical guidelines. Among patients with ESKD, the most common dialysis regimens are twice-weekly dialysis (48.1%) and thrice-weekly dialysis (51.3%).

The adequacy of these treatment regimens is often evaluated using spKt/V and the Urea Reduction Ratio (URR), which quantify dialysis efficiency by measuring urea clearance—a marker of waste removal during dialysis, as shown in **Table 7**. For twice-weekly hemodialysis, the mean spKt/V was 1.67 ± 0.37 , and the mean URR was $73.7 \pm 8.3\%$. For thrice-weekly hemodialysis, the mean spKt/V was 1.60 ± 0.34 , and the mean URR was $72.4 \pm 8.0\%$. Among patients undergoing twice-weekly dialysis, 65.8% face challenges in achieving the optimal spKt/V value of 1.8 with this schedule, whereas only 11.0% of patients on thrice-weekly dialysis fail to reach the optimal spKt/V value of 1.2.¹¹

Achieving adequate Normalized Protein Catabolic

Rate (nPCR) is essential to ensure that patients receive sufficient protein to prevent malnutrition and maintain muscle mass. For twice-weekly hemodialysis, the mean nPCR was 1.16 ± 0.27 g/kg/day, while for thrice-weekly hemodialysis, the mean nPCR was 1.06 ± 0.25 g/kg/day. Moreover, approximately 30-40% of patients in both groups had an nPCR of less than 1 g/kg/day. This range is considered suboptimal for maintaining muscle mass and overall protein balance, which is particularly important for dialysis patients. According to KDOQI guidelines, a dietary protein intake of 1.0–1.2 g/kg/day is recommended to maintain stable nutritional status.¹²

Metabolic and Electrolyte Profiles of Incident Dialysis Patients

A comprehensive assessment of incident dialysis patients' metabolic and electrolyte profiles has become increasingly important, particularly as these factors significantly impact patient outcomes. This analysis focuses on key electrolytes and metabolic parameters crucial for managing dialysis patients, as shown in **Table 8**.

Table 7 Hemodialysis Adequacy in Patients on Twice-Weekly and Thrice-Weekly Schedules

Hemodialysis adequacy	Percentage	
Frequency	%	
Twice per week	48.1%	
Three times per week	51.3%	
Four times per week	0.2%	
Twice per week	Mean ± SD	Mean ± SD Median (IQR)
spKt/V	1.67±0.37	1.65 (1.42, 1.88)
spKt/V<1.8 (N, %)	2,889	65.8%
Urea Reduction Ratio (URR) (%)	73.7±8.3	74.9 (69.2, 79.4)
Urea Reduction Ratio (URR) <65% (N, %)	582	13.0%
Normalized Protein Catabolic Rate (nPCR)	1.16±0.27	1.14 (0.96, 1.33)
Normalized Protein Catabolic Rate (nPCR)< 1 (N, %)	1,314	30.1%
Three times per week		
spKt/V	1.60±0.34	1.58 (1.37, 1.82)
spKt/V<1.2 (N, %)	578	11.0%
Urea Reduction Ratio (URR) (%)	72.4±8.0	73.2 (67.8, 77.9)
Urea Reduction Ratio (URR) <65% (N, %)	854	16.1%
Normalized Protein Catabolic Rate (nPCR)	1.06±0.25	1.04 (0.89, 1.21)
Normalized Protein Catabolic Rate (nPCR)< 1 (N, %)	2,230	42.7%

Table 8 Metabolic and Electrolytes Profiles of Incident Dialysis Patients

Parameters	Mean ± SD	Median (IQR)
Fasting plasma glucose (mg/dL)	136.7±72.2	114 (94, 153)
Hemoglobin A1C (%)	6.9±1.7	6.3 (5.6, 7.7)
Total cholesterol (mg/dL)	166.5±48.7	160 (134, 191)
HDL-cholesterol (mg/dL)	46.6±16.3	44 (36, 55)
LDL-cholesterol (mg/dL)	96.1±39.0	90 (68, 117)
Triglycerides (mg/dL)	136.7±84.5	116 (83, 166)
Serum uric acid (mg/dL) (N, %)	7.1±2.2	7 (5.6, 8.4)
3.5-7.2	2,898 (51.3%)	
<3.5	182 (3.2%)	
>7.2	2,567 (45.5%)	

Table 8 Metabolic and Electrolytes Profiles of Incident Dialysis Patients (continued)

Parameters	Mean \pm SD	Median (IQR)
Serum sodium (mEq/L) (N, %)	136.2 \pm 3.8	137 (134, 139)
135-145	8,239 (68.9%)	
<135	3,681 (30.8%)	
>145	42 (0.4%)	
Serum potassium (mEq/L) (N, %)	4.2 \pm 0.6	4.23 (3.9, 4.7)
3.5-5.5	10,448 (87.2%)	
<3.5	1,184 (9.9%)	
>5.5	351 (2.9%)	
Serum chloride (mEq/L) (N, %)	99.0 \pm 4.6	99 (97, 102)
96 to 106	8,862 (74.8%)	
<96	2,439 (20.6%)	
>106	548 (4.6%)	
Serum bicarbonate (mEq/L) (N, %)	23.4 \pm 3.7	24 (22, 26)
22-26	6,185 (52.0%)	
<22	3,497 (29.4%)	
>26	2,212 (18.6%)	

*The data was analyzed using the average laboratory results for each patient and then classified into each category group.

The mean hemoglobin A1C (HbA1c) was 6.9 \pm 1.7%, which aligns with the recommended target for diabetes management and suggests that many patients have optimal glucose control. This could potentially improve long-term cardiovascular outcomes. The mean total cholesterol level was 166.5 \pm 48.7 mg/dL, within the typical range for dialysis patients; however, this relatively low level may also signal malnutrition, a common issue in this population. Additionally, the mean LDL-cholesterol (LDL-C) level was 96.1 \pm 39.0 mg/dL, showing considerable variability across patients. Interestingly, higher LDL levels have been paradoxically associated with better survival rates in some cases, suggesting that elevated LDL may be linked to increased cardiovascular risk in certain individuals.¹³

Dyselectrolytemia encompasses a range of dialysis-

related complications that have both immediate and long-term consequences, contributing to an increased mortality rate among hemodialysis patients, particularly due to cardiovascular complications.¹⁴ Elevated serum uric acid levels are associated with impaired renal function and the progression of kidney disease¹⁵, and a U-shaped relationship between serum uric acid levels and all-cause mortality has been observed in dialysis patients.¹⁶ In this population, the mean serum uric acid level was 7.1 \pm 2.2 mg/dL. The mean, median, and interquartile range (IQR) values for key electrolytes (sodium, potassium, chloride, and bicarbonate) generally fell within the normal range; however, a significant proportion of patients exhibited abnormalities in these parameters. Specifically, 30.8% had hyponatremia (serum sodium < 135 mEq/L), 2.9% had hyperkalemia, and 9.9% had hypokalemia.

Additionally, 29.4% had metabolic acidosis (serum bicarbonate < 22 mEq/L), while 18.6% had metabolic alkalosis (serum bicarbonate > 26 mEq/L). These findings underscore the high prevalence of electrolyte disturbances and acid-base imbalances in dialysis patients, highlighting the need for close monitoring and appropriate management to prevent complications.

Mineral Metabolites and Hormone and Serum Albumin

Table 9 presents the mineral metabolites, PTH, and serum albumin levels in the 2023 dialysis population. The mean serum calcium and phosphate levels were 8.8 ± 1.3 mg/dL and 4.6 ± 1.6 mg/dL, respectively, with a median

intact parathyroid hormone (iPTH) level of 254.6 (IQR 133.5 to 443.6) pg/mL. While most mineral and bone parameters were within normal ranges, significant abnormalities were observed: 3.9% of patients had hypercalcemia, 46.1% had hyperphosphatemia, and 9.2% had hypophosphatemia.

Regarding iPTH, 59.2% of patients had levels within the target range (135–585 pg/mL), but 25.4% had levels below 135 pg/mL, and 15.4% had levels above 585 pg/mL. The mean serum albumin level was 3.7 ± 0.5 g/dL, with 30.6% of patients exhibiting hypoalbuminemia, indicating widespread protein malnutrition or inflammation, which can negatively impact health and treatment outcomes.

Table 9 Mineral Metabolites and Hormone and Serum Albumin in Incident Dialysis Patients

Parameters (n, %)	Mean \pm SD	Median (IQR)
Serum calcium (mg/dL) (N, %)	8.8 \pm 1.3	8.8 (8.3, 9.3)
8.6-10.3	6,600 (58.7%)	
<8.6	4,192 (37.3%)	
>10.3	444 (3.9%)	
Serum phosphate (mg/dL) (N, %)	4.6 \pm 1.6	4.4 (3.5, 5.4)
2.7-4.5	5,009 (44.7%)	
<2.7	1,026 (9.2%)	
>4.5	5,169 (46.1%)	
Serum intact-PTH (pg/mL) (N, %)	357.6 \pm 412.9	254.6 (133.5, 443.6)
135-585	4,281 (59.2%)	
<135	1,839 (25.4%)	
>585	1,114 (15.4%)	
Serum albumin (g/dL) (N, %)	3.7 \pm 0.5	3.75 (3.5, 4.1)
\geq 3.5	7,419 (69.4%)	
<3.5	3,267 (30.6%)	

*The data was analyzed using the average laboratory results for each patient and then classified into each category group.

Anemia and the Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Incident Dialysis Patients

Table 10 presents data on anemia status and the

use of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in incident dialysis patients in 2023. The mean hemoglobin level was 9.2 ± 1.5 g/dL, with 25.4% of patients reaching the

recommended target range of 10–11.5 g/dL. A significant proportion, 68.5%, had hemoglobin levels below 10.0 g/dL, while 6.1% exceeded the target.

Anemia management varied by reimbursement scheme: 35.5% of CSMBS patients and 33.1% of self-paying patients reached the target range, compared to 28.3% under the SSS and 22.1% under the UCS. This suggests that reimbursement schemes may impact anemia management.

The median transferrin saturation was 25.6% (IQR 18.6 to 34.8%), and the median ferritin level was 373 ng/mL

(IQR 188 to 690 ng/mL). Iron depletion was common, with 29.9% of patients having transferrin saturation <20%, and 34.1% having levels between 20% and 29%. Additionally, 26.7% had ferritin <200 ng/mL. On the other hand, 16.4% had transferrin saturation >40%, indicating possible iron overload, while 37.3% had ferritin >500 ng/mL, suggesting iron overload.

Most ESAs were administered intravenously (88.9%), with recombinant human erythropoietin (Epoetin Alfa) being the most commonly used (97.5%), while Epoetin Beta accounted for only 1.8%.

Table 10 Anemia and the Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Incident Dialysis Patients

Parameters	Mean ± SD	Median (IQR)
Hemoglobin (g/dL) (N, %)	9.2±1.5	9.24 (8.2, 10.3)
10-11.5	3,089 (25.4%)	
<10	8,314 (68.5%)	
>11.5-13	626 (5.2%)	
>13	112 (0.9%)	
Hemoglobin (g/dL) in Universal Coverage Scheme (N, %)	9.0±1.5	9.06 (8.1, 10.0)
10-11.5	1,764 (22.1%)	
<10	5,885 (73.9%)	
>11.5-13	264 (3.3%)	
>13	53 (0.7%)	
Hemoglobin (g/dL) in Social Security Scheme (N, %)	9.5±1.6	9.48 (8.3, 10.6)
10-11.5	426 (28.3%)	
<10	924 (61.4%)	
>11.5-13	134 (8.9%)	
>13	21 (1.4%)	
Hemoglobin (g/dL) in Civil Servant Medical Benefit Scheme (N, %)	9.8±1.5	9.82 (8.8, 10.8)
10-11.5	582 (35.5%)	
<10	870 (53.1%)	
>11.5-13	159 (9.7%)	
>13	29 (1.8%)	

Table 10 Anemia and the Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Incident Dialysis Patients (continued)

Parameters	Mean ± SD	Median (IQR)
Hemoglobin (g/dL) in self-payment (N, %)	9.5±1.5	9.63 (8.7, 10.6)
10-11.5	96 (33.1%)	
<10	170 (58.6%)	
>11.5-13	21 (7.3%)	
>13	3 (1.0%)	
Transferrin saturation (%) (N, %)	28.7±15.0	25.56 (18.6, 34.8)
30-40	1,441 (19.6%)	
<20	2,196 (29.9%)	
20-29	2,502 (34.1%)	
>40	1,206 (16.4%)	
Ferritin (ng/mL) (N, %)	539.4±558.5	373 (188, 690)
200-500	2,878 (35.9%)	
<200	2,137 (26.7%)	
>500	2,986 (37.3%)	
Erythropoietin stimulating agents (N, %)		
Intravenous route	10,208	88.9%
Subcutaneous route	1,263	11.0%
Missing	2,373	0.1%
Types of erythropoietin stimulating agents (N, %)		
Recombinant Human Erythropoietin (Epoetin Alfa)	11,001	97.5%
Recombinant Human Erythropoietin (Epoetin Beta)	197	1.8%
Darbepoetin Alfa	51	0.5%
Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta	32	0.3%

*The data was analyzed using the average laboratory results for each patient and then classified into each category group.

Hepatitis & HIV Serology and Vaccination in Incident Dialysis Patients

Data on viral hepatitis and HIV serology were significantly missing (55%–60%). Among the available data, only 1.9% of dialysis patients tested positive for hepatitis B antigen, 1.3% for anti-HCV antibodies, and 0.4% for HIV antibodies (Table 11).

Vaccination rates were low: 6.9% of patients received the COVID-19 vaccine, 26.8% received the influenza vaccine, and 65.5% were vaccinated for hepatitis B. Alarmingly, only 0.9% had received the pneumococcal vaccine, highlighting a significant gap in vaccination coverage for this vulnerable population.

Table 11 Hepatitis and HIV Serology Status, Vaccination Rates and Coverage among Incident Dialysis Patients

Serology	Positive (N, %)	Missing (N, %)
HBs antigen	474 (1.9%)	3,028 (55.1%)
Anti-HBs antibody	3,936 (16.3%)	3,258 (55.1%)
Anti-HCV antibody	312 (1.3%)	4,347 (60.2%)
HIV status	87 (0.4%)	4,580 (61.2%)
Vaccination (N = 9,094)		
COVID-19 vaccine	275 (6.9%)	
Hepatitis-B vaccine	2,572 (65.0%)	
Influenza vaccine	1,058 (26.8%)	
Pneumococcal vaccine	34 (0.9%)	

Clinical Outcomes

Previous data from Thailand (2018 to 2022) indicated a mortality rate ranging from approximately 6% to 10%. In 2023, the mortality rate among newly initiated dialysis patients was 3.6%. Analyzing the causes of death within this population, the major contributors were cardiac disease (32.1%) and infectious diseases (20.6%), as

shown in **Table 12**. This suggests that improving patient outcomes should focus on better management of cardiovascular health and infection prevention, two of the most significant risks for dialysis patients. Enhanced clinical care, regular monitoring, and implementing preventive measures for these conditions could potentially reduce mortality rates in the future.

Table 12 Causes of Death Among Incident Dialysis Patients

Cause of Death	Number (N)	Percentage (%)
Cardiac Disease	162	32.1
Infectious Disease	104	20.6
Cerebrovascular Disease	37	7.3
Malignancy	20	3.9
Liver Disease	10	2.0
Kidney Disease	7	1.4
Accident	6	1.2
Suicide	3	0.6
Uncertain	61	12.1
Total	504	3.6

Discussion

This study offers a comprehensive analysis of the national registry data on Incident Dialysis patients in Thailand in 2023, providing valuable insights into the management of ESKD. The substantial increase in hemodialysis patients reflects the growing burden of ESKD³, with diabetic nephropathy and hypertension as the primary contributors.¹⁷ These findings underscore the need for focused interventions aimed at early diagnosis, prevention, and effective management of these chronic conditions to mitigate the long-term healthcare burden.

A key observation from the data is the significant variation in access to different treatment modalities. Notably, the higher proportion of patients on peritoneal dialysis under the UCS compared to other schemes suggests potential differences in resource allocation or healthcare provider recommendations. This calls for a closer examination of how treatment access is distributed across different patient groups and healthcare settings.

The study also highlights challenges related to anemia management and dialysis adequacy. Despite the availability of erythropoiesis-stimulating agents, many patients, particularly those under the UCS, had suboptimal hemoglobin levels, with many exhibiting concentrations below 9 g/dL. This condition is associated with poorer health outcomes, as higher hemoglobin levels are linked to better clinical outcomes, including reduced mortality and hospitalization rates.¹⁸ These findings suggest a need for improved anemia management strategies and may indicate disparities in access to treatment, potentially influenced by reimbursement schemes.

Furthermore, the study reveals that many patients receiving twice-weekly dialysis fail to achieve optimal dialysis adequacy¹¹, as indicated by suboptimal spKt/V values. More frequent dialysis regimens may be crucial to achieving adequate treatment levels and improving patient outcomes.^{19,20} Although this study provides data on vascular access methods, it offers limited exploration of the reasons behind preferences for certain access types. The high reliance on double-lumen catheters for chronic hemodialysis raises concerns, as these devices

are associated with complications such as blockage and infections.²¹ Further research into the underlying causes of these challenges could provide insights into improving vascular access strategies and patient outcomes.

Several limitations must be considered when interpreting the findings. Missing data on hepatitis and HIV serology, as well as incomplete vaccination records, may impact the reliability of some conclusions. The low vaccination rates, particularly for pneumococcal vaccines, suggest gaps in preventive care, although the absence of complete data limits definitive conclusions on vaccination practices in this population. Additionally, the low percentage of patients on the kidney transplant waiting list raises concerns about access to transplantation services and patient awareness. However, the study does not explore the reasons behind these low registration rates, warranting further investigation into potential barriers.

The analysis also reveals a notable reduction in mortality rates among newly initiated dialysis patients in 2023 (3.6%) compared to previous years, suggesting that recent healthcare interventions may have positively impacted patient outcomes. However, the leading causes of death—cardiac disease and infectious diseases—highlight the critical need to address these risks.²² A multifaceted approach to managing cardiovascular health, including better control of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and other risk factors, is essential. Furthermore, infection prevention strategies, timely access to healthcare, and enhanced patient education on infection control are crucial in reducing mortality.

Despite the registry's comprehensive nature, the study is limited by missing data, particularly for peritoneal dialysis cases, and potential reporting biases, especially in rural or underserved areas. Regional disparities in healthcare infrastructure, socioeconomic status, and access to healthcare may also limit the generalizability of the findings. Moreover, while this study provides valuable insights into dialysis care in Thailand, a comparative analysis with other countries would help identify best practices and inform improvements in the Thai healthcare system.

In conclusion, the increasing burden of ESKD in

Thailand underscores the urgent need for comprehensive healthcare strategies to manage the growing number of patients requiring RRT. The findings from the TRT Registry offer essential insights into patient demographics, treatment modalities, and clinical outcomes, which can inform policy development and healthcare optimization. To address the challenges identified, further research should focus on long-term patient follow-up, improving data completeness, and exploring regional disparities in access to care and transplantation. Targeted interventions to enhance anemia management, dialysis adequacy, and vaccination coverage could significantly improve outcomes for dialysis patients in Thailand.

Acknowledgements

The Subcommittee on the Thailand Renal Replacement Therapy (TRT) Registry of the Nephrology Society of Thailand extends its gratitude to all nephrologists and staff members of the dialysis and transplant centers for their contributions, as well as the Thai Renal Replacement Therapy staff officers—Supaporn Namkaew, Nanthika Tathong, and Prayuth Damrongsuwat.

References

1. Thurlow JS, Joshi M, Yan G, Norris KC, Agodoa LY, Yuan CM, et al. Global Epidemiology of End-Stage Kidney Disease and Disparities in Kidney Replacement Therapy. *Am J Nephrol* 2021;52(2):98-107. doi: 10.1159/000514550.
2. United States Renal Data System. 2023 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, 2023.
3. Kanjanabuch T, Takkavatakarn K. Global Dialysis Perspective: Thailand. *Kidney360* 2020;1(7):671-5. doi: 10.34067/KID.0000762020.
4. 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. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.02.008.
5. Premprasong A, Nata N, Tangwonglert T, Supasyndh O, Satirapoj B. Risk factors associated with mortality among patients on maintenance hemodialysis: The Thailand Renal Replacement Therapy registry. *Ther Apher Dial* 2024;28(6):839-54. doi: 10.1111/1744-9987.14166.
6. Jirapanakorn S, Witthayapipopsakul W, Kusreesakul K, Lakhotia D, Tangcharoensathien V, Suphanchaimat R. All-cause excess mortality among end-stage renal disease (ESRD) patients during the COVID-19 pandemic in Thailand: a cross-sectional study from a national-level claims database. *BMJ Open* 2024;14(1):e081383. doi: 10.1136/bmjopen-2023-081383.
7. Noppakun K, Tantraworasin A, Khorana J, Nochaiwong S, Vongsanim S, Narongkiatikhun P, et al. Survival rates in comprehensive conservative care compared to dialysis therapy in elderly end-stage kidney disease patients: a propensity score analysis. *Ren Fail* 2024;46(2):2396448. doi: 10.1080/0886022X.2024.2396448.
8. Cha'on U, Tippayawat P, Sae-Ung N, Pinlaor P, Sirithanaphol W, Theeranut A, et al. High prevalence of chronic kidney disease and its related risk factors in rural areas of Northeast Thailand. *Sci Rep* 2022;12(1):18188. doi: 10.1038/s41598-022-22538-w.
9. Ong-Ajyooth L, Vareesangthip K, Khonputsu P, Aekplakorn W. Prevalence of chronic kidney disease in Thai adults: a national health survey. *BMC Nephrol* 2009;10:35. doi: 10.1186/1471-2369-10-35.
10. Nata N, Rangsin R, Supasyndh O, Satirapoj B. Impaired Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Nationwide Cross-Sectional Study in Thailand. *J Diabetes Res* 2020;2020:6353949. doi: 10.1155/2020/6353949.
11. Ophascharoensuk, V., & Peerapornratana, S. Executive Summary of the 2022 Thailand Hemodialysis Clinical Practice Guideline. *Journal of the Nephrology Society of Thailand*, 2003; 29(4), 289–300. .
12. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis* 2020;76(3 Suppl 1):S1-S107. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.006.
13. Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP, Derose SF, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(1):293-303. doi: 10.1681/ASN.2006070795.

14. Timofte D, Tanasescu MD, Balcangiu-Stroescu AE, Balan DG, Tulin A, Stiru O, et al. Dyselectrolytemia-management and implications in hemodialysis (Review). *Exp Ther Med* 2021;21(1):102. doi: 10.3892/etm.2020.9534.
15. Aiumtrakul N, Wiputhanuphongs P, Supasyndh O, Satirapoj B. Hyperuricemia and Impaired Renal Function: A Prospective Cohort Study. *Kidney Dis (Basel)* 2021;7(3):210-8. doi: 10.1159/000511196.
16. Zawada AM, Carrero JJ, Wolf M, Feuersenger A, Stuard S, Gauly A, et al. Serum Uric Acid and Mortality Risk Among Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep* 2020;5(8):1196-206. doi: 10.1016/j.ekir.2020.05.021.
17. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011;18(1):28-41. doi: 10.1053/j.ackd.2010.10.003.
18. Young EW, Wang D, Kapke A, Pearson J, Turenne M, Robinson BM, et al. Hemoglobin and Clinical Outcomes in Hemodialysis: An Analysis of US Medicare Data From 2018 to 2020. *Kidney Med* 2023;5(2):100578. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100578.
19. Mukherjee T, Devi G, Geetha S, Anchan NJ, Sankarasubbaiyan S. A Comparison of Practice Pattern and Outcome of Twice-weekly and Thrice-weekly Hemodialysis Patients. *Indian J Nephrol* 2017;27(3):185-9. doi: 10.4103/0971-4065.202844.
20. Mendonca S, Bhardwaj S, Sreenivasan S, Gupta D. Is Twice-weekly Maintenance Hemodialysis Justified? *Indian J Nephrol* 2021;31(1):27-32. doi: 10.4103/ijn.IJN_338_19.
21. Akoh JA. Use of permanent dual lumen catheters for long-term haemodialysis. *Int Surg* 1999;84(2):171-5.
22. Mailloux LU, Bellucci AG, Wilkes BM, Napolitano B, Mossey RT, Lesser M, et al. Mortality in dialysis patients: analysis of the causes of death. *Am J Kidney Dis* 1991;18(3):326-35. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80091-6.

Non-Albuminuric Diabetic Kidney Disease

Jiranat Sriswasdi, Bancha Satirapoj

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

Abstract

Diabetic kidney disease (DKD) is a major cause of end-stage kidney disease. The natural history of DKD, as proposed decades ago, mandated a period of albuminuria prior to glomerular filtration rate (GFR) decline, which has been challenged by recent findings. Non-albuminuric DKD, as the name implies, describes a phenotype of DKD in which impaired GFR occurs without significant albuminuria. Patients with non-albuminuric DKD exhibit different characteristics, such as a higher tendency in females, lower severity of associated comorbidities, well-controlled blood sugar, and a reduced rate of cardiovascular disease and mortality. These characteristics indicate a distinct pathogenesis, as supported by a growing body of evidence from biomarkers and histopathology. Nonetheless, no medication specifically designed for such a subgroup of patients exists. The principal treatment remains controlling risk factors for both kidney and cardiovascular disease.

Keywords: DM; nephropathy; renal failure; proteinuria; ESKD; ESRD

Corresponding author: Jiranat Sriswasdi

Email: benjiranat@hotmail.com

Received: 8 March 2025; Revised: 8 April 2025; Accepted: 12 April 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.277827>



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

โรคไตจากเบาหวานประเภทที่ไม่มีโปรตีนรั่ว ทางปัสสาวะ

จิรณัฐ ศรีสวัสดิ์, บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

โรคไตจากเบาหวานเป็นสาเหตุสำคัญของไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ในอดีตโรคไตจากเบาหวานมีระยะการดำเนินโรคสัมพันธ์กับการมีอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ ตามมาด้วยการทำงานของไตที่ลดลงจนเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย การรักษาในปัจจุบันมุ่งเน้นในการชะลอความเสื่อมของไตผ่านการลดอัลบูมินในปัสสาวะ ปัจจุบันพบว่าโรคไตจากเบาหวานมีการดำเนินโรคที่ต่างไปจากอดีต ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานบางส่วนมีการลดลงของอัตราการกรองของไตโดยปราศจากการมีอัลบูมินที่รั่วอย่างผิดปกติ ในผู้ป่วยดังกล่าวมีลักษณะทางคลินิกที่ต่างออกไป เช่น การมีอายุที่มากกว่า สัมพันธ์กับเพศหญิง มีการคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีกว่า มีอัตราการลดลงของการทำงานของไตที่ช้ากว่า และอัตราการเสียชีวิตโดยรวมและอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่น้อยกว่า มีความแตกต่างทางห้องปฏิบัติการ คือ ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ และพยาธิวิทยาซึ่งบ่งชี้ถึงพยาธิกำเนิดที่แตกต่างจากโรคไตเบาหวานทั่วไป การรักษาโรคไตจากเบาหวานยังไม่มียาที่มีการศึกษาจำเพาะต่อกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว ดังนั้นการรักษาหลักยังคงมุ่งเน้นที่การควบคุมปัจจัยเสี่ยงทั้งทางด้านโรคไตและโรคหัวใจและหลอดเลือด

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; เบาหวานลงไต; โรคไตเรื้อรัง; โปรตีนรั่ว

บทนำ

โรคไตจากเบาหวานเป็นภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดขนาดเล็ก (microvascular complication) ที่พบได้บ่อยถึงร้อยละ 40¹ ของผู้ป่วยโรคเบาหวาน นอกจากนี้เบาหวานยังเป็นสาเหตุสำคัญของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย จากข้อมูลการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทยปี พ.ศ. 2563 พบว่าโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานเป็นสาเหตุของภาวะไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตร้อยละ 41.5² โรคไตจากเบาหวานสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ได้แก่ เบาหวานขึ้นจอประสาทตา (diabetic retinopathy) โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายอุดตัน รวมไปถึงอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น³ ดังนั้นจึงมีความสำคัญที่ต้องวินิจฉัย ป้องกัน และรักษาโรคไตจากเบาหวาน

นิยามของโรคไตจากเบาหวาน (diabetic kidney disease)

นิยามของโรคไตจากเบาหวาน คือ ค่าอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ติดต่อกันนานเกิน 3 เดือน และ/หรือพบอัลบูมินในปัสสาวะ (albumin excretion rate, AER) มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก.ต่อวัน หรือสัดส่วนของอัลบูมินต่อครีเอตินีนในปัสสาวะ (albumin-to-creatinine ratio, ACR) มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก.ต่อกรัมของครีเอตินีน 2 ใน 3 ครั้งนานเกิน 3 เดือน โดยที่ไม่ได้เกิดจากโรคไตเรื้อรังจากสาเหตุอื่น⁴

โรคไตจากเบาหวานที่มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะในเกณฑ์ปกติ (non-albuminuric diabetic kidney disease, NA-DKD) มีเกณฑ์วินิจฉัยโรคดังต่อไปนี้⁵

1. วินิจฉัยโรคเบาหวานตามเกณฑ์วินิจฉัยขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) หรือ

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: จิรณัฐ ศรีสวัสดิ์

อีเมล: benjiranat@hotmail.com

รับบทความ: 8 มีนาคม 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 8 เมษายน 2568; รับผิดชอบ: 12 เมษายน 2568



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

องค์กรโรคเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association, ADA)

2. eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.
3. AER น้อยกว่า 30 มก.ต่อวัน หรือ ACR น้อยกว่า 30 มก.ต่อกรัมของครีเอตินีน
4. ไม่มีสาเหตุอื่นของไตเรื้อรัง

ระบาดวิทยา

ในปี ค.ศ.1992 Lane และคณะ⁶ พบว่า ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ได้รับการตรวจขึ้นเนื้อไตพบความผิดปกติเข้าได้กับโรคไตจากเบาหวาน โดยมีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย NA-DKD สูงถึงร้อยละ 29 เช่นเดียวกับการศึกษา U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) ในปี ค.ศ.2006⁷ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 หลังจากการติดตามเป็นระยะเวลา 15 ปี พบว่า ร้อยละ 38 ของผู้ป่วยมีการรั่วของอัลบูมินในปัสสาวะ และพบความชุกของ NA-DKD ร้อยละ 28 จากการวิเคราะห์ห่อภิมาณของ Shi และคณะ⁸ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบมีความชุกของ NA-DKD ร้อยละ 8.4 ของผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมด แต่เมื่อวิเคราะห์ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานพบว่า NA-DKD มีความชุกอยู่ที่ร้อยละ 24.7 โดยพบว่า

ผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD จะมีอายุที่มากกว่า พบในเพศหญิงบ่อยกว่า ระยะเวลาในการวินิจฉัยเบาหวานสั้นกว่า คือน้อยกว่า 2.9 ปี ค่าฮีโมโกลบิน เอ วัน ซี (hemoglobin A1C; HbA1C) น้อยกว่า ความดันโลหิตต่ำกว่า และพบเบาหวานขึ้นจอประสาทตาต่ำกว่า กลุ่มผู้ป่วย albuminuric-DKD นอกจากนี้ยังพบว่า เชื้อชาติมีผลต่อความชุกของ NA-DKD จากการศึกษาของ Bhalla และคณะ⁹ โดยพบว่าประชากรเชื้อชาติเอเชีย ผิวดำ และฮิสแปนิกจะมีความเสี่ยงต่ออัตราการเกิด albuminuric DKD มากกว่าประชากรเชื้อชาติผิวขาว

สำหรับการศึกษาในประชากรเอเชียของประเทศฮ่องกงโดย Jin และคณะ¹⁰ พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม NA-DKD จะมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 1.59 เท่า อัตราการนอนโรงพยาบาลจากภาวะหัวใจวาย 3 เท่า และอัตราการเสื่อมของไต (CKD progression) เพิ่มขึ้น 2.37 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไต นอกจากนี้ลักษณะของผู้ป่วย NA-DKD จะมีอายุมากกว่า เป็นเพศหญิงบ่อยกว่า เบาหวานขึ้นจอประสาทตาต่ำกว่า ระดับความดันโลหิตต่ำกว่า ดัชนีมวลกายต่ำกว่า ระดับ HbA1C ต่ำกว่า และระดับไขมันในเลือดต่ำกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ albuminuric DKD ดังสามารถสรุปลักษณะผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานทั่วไป

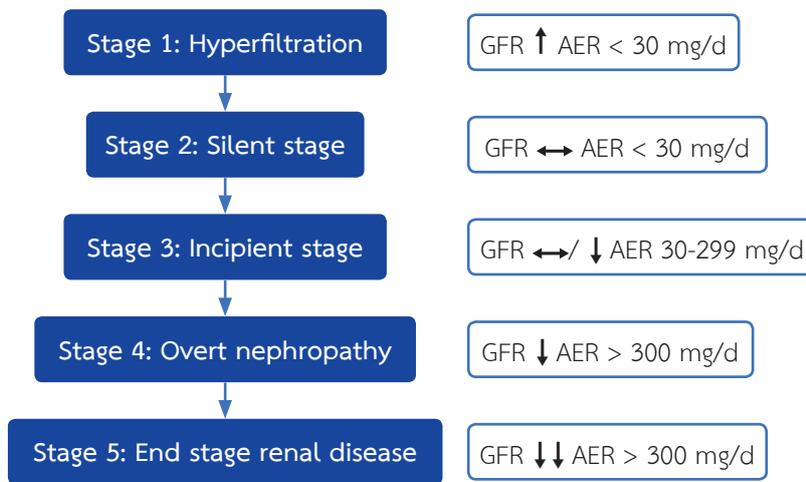
ลักษณะทางคลินิก	NA-DKD	Classic DKD
เพศ	หญิงบ่อยกว่า	ชายบ่อยกว่า
อายุ	อายุมากกว่า	อายุน้อยกว่า
เชื้อชาติ	ผิวขาว	เอเชียและผิวดำ
ดัชนีมวลกาย	น้อยกว่า	มากกว่า
ระยะเวลาของเบาหวาน	สั้นกว่า	ยาวนานกว่า
ชนิดของเบาหวาน	ไม่แตกต่าง	ไม่แตกต่าง
ระดับ HbA _{1c}	ต่ำกว่า	สูงกว่า
ความดันโลหิต	ต่ำกว่า	สูงกว่า
ระดับไขมันในเลือด	ต่ำกว่า	สูงกว่า
เบาหวานขึ้นจอประสาทตา	พบน้อยกว่า	พบบ่อยกว่า
อัตราการเสียชีวิตโดยรวม	ต่ำกว่า	สูงกว่า
ภาวะหัวใจวาย	พบน้อยกว่า	พบบ่อยกว่า
โรคหัวใจและหลอดเลือด	พบน้อยกว่า	พบบ่อยกว่า
อัตราการลดลงของการทำงานของไต	ช้ากว่า	เร็วกว่า

การดำเนินโรค

โรคไตจากเบาหวานในอดีตมีแบ่งการดำเนินโรคออกเป็น 5 ระยะ ดังแสดงในรูปที่ 1 อย่างไรก็ตามในปัจจุบันเมื่อมีการรักษาที่ทำให้อัลบูมินในปัสสาวะลดลงผ่านทาง การลดความดันโลหิต เลือดไกลเมอรูลัส เช่น ยากลุ่ม renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASI) หรือการได้ยากลุ่ม sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) รวมทั้งมีการวินิจฉัยตรวจคัดกรองผู้ป่วยเบาหวาน และโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่ครอบคลุมขึ้น ทำให้พบการดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรังจากเบาหวาน มีการเปลี่ยนแปลงไปจากในอดีต¹¹ โดยยืนยันจากการศึกษาของ Perkins และคณะ¹² พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีไมโครอัลบูมินในปัสสาวะเมื่อให้การรักษาแล้วระดับ HbA1C น้อยกว่าร้อยละ 8 ความดันโลหิตซิสโตลิกน้อยกว่า 115 มิลลิเมตรปรอท ระดับคอเลสเตอรอลน้อยกว่า 198 มก./ดล. สามารถลดระดับอัลบูมินในปัสสาวะจนอยู่ในเกณฑ์ปกติได้ ดังนั้นในปัจจุบันการดำเนินโรคของโรคไตจากเบาหวานจึงมีการเปลี่ยนไปเป็นผลจากการรักษาที่ดีขึ้นกว่าในอดีต

การดำเนินโรคของ NA-DKD จากการวิเคราะห์ห่อภิมานของ Shi และคณะ⁸ พบว่า การทำงานของไตลดลงต่อปีในกลุ่ม NA-DKD

ประมาณ 0-4.6 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ซึ่งน้อยกว่าในกลุ่ม albuminuric DKD ที่มีการทำงานของไตลดลงต่อปีประมาณ 1.7-3.1 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และเช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Jin และคณะ¹⁰ พบว่ากลุ่ม NA-DKD มีการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายหรือการทำงานของไตลดลงอย่างต่อเนื่องมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 40 มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไต แต่น้อยกว่าผู้ป่วยกลุ่ม albuminuric DKD เมื่อวิเคราะห์เพิ่มเติมพบปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรคของ NA-DKD คือ การตรวจพบภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ (macrovascular complication) การสูญเสียท่อไตจากอายุขัยที่เพิ่มขึ้น การตรวจพบ interstitial nephritis และ fibrosis¹¹ และการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันแล้วทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังตามมา (acute kidney injury-to-chronic kidney disease transition) ซึ่งปัจจุบันเชื่อว่า เป็นหนึ่งในกลไกของการเกิด NA-DKD¹³ โดยสรุปผู้ป่วย NA-DKD เมื่อเทียบกับ albuminuric DKD มีความเสี่ยงต่อโรคไตเรื้อรังและโรคหัวใจและหลอดเลือดน้อยกว่า มีการดำเนินโรคที่ช้ากว่า แต่เมื่อเทียบกับผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีไตเรื้อรังผู้ป่วย NA-DKD มีพยากรณ์โรคที่แย่กว่า ดังนั้นจึงมีความสำคัญในการศึกษาถึงพยาธิกำเนิดและนำไปสู่การรักษาที่เหมาะสมต่อไป



รูปที่ 1 ระยะการดำเนินโรคไตจากเบาหวาน

AER: albumin excretion rate; GFR, glomerular filtration rate

พยาธิกำเนิด

โรคไตเรื้อรังจากเบาหวานมีหลายสาเหตุที่เกี่ยวข้องและมีความซับซ้อนในด้านพยาธิกำเนิด โดยภาพรวมเกิดจากการมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ร่วมกับปัจจัยทางพันธุกรรม และปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม สามารถแบ่งกลไกออกเป็น 2 กลุ่ม คือ การเปลี่ยนแปลงทางกลไกของหลอดเลือด (hemodynamic pathway) และการเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม (metabolic pathway)¹⁴

การเปลี่ยนแปลงทางกลไกของหลอดเลือด เกิดจากการมีความ

ดันโลหิตสูงและหลอดเลือดไกลเมอรูลัสที่สูง ซึ่งเกิดจากการมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงร่วมกับการทำงานของระบบต่าง ๆ และฮอร์โมนในร่างกายนผิดปกติ ได้แก่ RAAS, endothelin, atrial natriuretic peptide, nitric oxide, prostaglandins, incretins, glucagon, growth hormone และ insulin-like growth factor-1 นอกจากนี้ยังเป็นผลจากการหลั่งสารต่าง ๆ หลายชนิด ได้แก่ protein Kinase C, vascular endothelial growth factor, kallikrein-kinin, ketone bodies และกลไกการปรับตัวของร่างกายที่สำคัญ คือ

tubulo-glomerular feedback^{14,15} ผลการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทำให้เกิดอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ แล้วเกิดการบาดเจ็บของท่อไต และเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ ของไตตามมา¹⁶ เกิดพยาธิสภาพไต คือ glomerular basement membrane (GBM) thickening, mesangial expansion, endothelial injury และ podocyte injury¹¹

การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึมจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ทำให้เกิดความผิดปกติผ่าน 4 กลไกหลัก คือ protein kinase C pathway, polyol pathway, hexosamine pathway และ advanced glycation end products (AGEs) ซึ่งทำให้เกิดความผิดปกติต่อเซลล์โดยตรง รวมทั้งกระตุ้นให้เกิดการสร้าง reactive oxygen species (ROS) และมีการกระตุ้น cytokines และ inflammatory mediators หลายชนิดตามมา ตัวอย่าง เช่น monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), intercellular adhesion molecule (ICAM), interleukin (IL)-1, IL-6, IL-18, nuclear factor kappa B (NF- κ B) และ tumor necrosis factor (TNF)- α ¹⁴ ซึ่งเรียกโดยรวมว่าการเกิดภาวะการอักเสบเรื้อรังแบบ sterile inflammation^{13,14}

ปัจจุบันสันนิษฐานว่า NA-DKD มีกลไกการเกิดโรคแตกต่างจาก albuminuric DKD ดังนี้

1. NA-DKD มีความสัมพันธ์กับ macroangiopathy มากกว่า microangiopathy เมื่อเปรียบเทียบกับ albuminuric DKD โดยมีหลักฐานพบความชุกของเบาหวานขึ้นจอประสาทตาในผู้ป่วย NA-DKD ลดลง¹¹ และเมื่อตรวจทางพยาธิวิทยาพบการเกิดหลอดเลือดแดงอุดตัน (arteriosclerosis) ในผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD มากขึ้น¹⁷ และการศึกษาของ Boeri และคณะ¹⁸ พบว่า การเกิดพยาธิสภาพเด่นทางหลอดเลือดไตจากการวัด resistive Index ของ renal interlobar arteries ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญโดยไม่ขึ้นกับอัลบูมินในปัสสาวะ

2. ระดับกรดยูริกในเลือดสูง มีความสัมพันธ์กับการทำงานที่ลดลงของผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD¹⁹ โดยกรดยูริกมีคุณสมบัติกระตุ้นให้เกิด reactive oxygen species มีผลให้เกิดการบาดเจ็บของไมโทคอนเดรียจากการกระตุ้น NADPH Oxidase²⁰ กรดยูริกมีผลกระตุ้นการอักเสบและการเกิด endothelial dysfunction ผ่านทาง Toll-like Receptors อีกทั้งกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อของผนังหลอดเลือด และ RAAS ดังนั้นจึงมีผลต่อการเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือด และเนื้อเยื่อภายในไต¹⁹

3. การบาดเจ็บของ tubulo-interstitium จากหลายการศึกษาพบว่า interstitial expansion/fibrosis และ tubular atrophy รวมไปถึงพยาธิสภาพของหลอดเลือดพบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ 2 ที่มีการทำงานของไตลดลงโดยไม่ขึ้นกับ

การตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะ¹⁷

4. การอักเสบภายในไต จากหลายการศึกษาพบว่า Inflammatory mediators หลายชนิดดังที่กล่าวมา มีความสัมพันธ์กับการทำงานที่ลดลงของผู้ป่วยเบาหวาน และมีบางชนิดที่มีการศึกษาพบว่า มีระดับที่ผิดปกติโดยไม่ขึ้นกับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ ได้แก่ soluble TNF receptor 1 (sTNFR1), sTNFR2, Fas-pathways cytokines²¹, IL-17A, IL-18, macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1)²² นอกจากนี้ oxidative stress มีความสัมพันธ์กับ NA-DKD ดัชนีบ่งบอกถึงการเกิด intracellular oxidative stress เช่น 8-hydroxydeoxyguanosine มีปริมาณเพิ่มขึ้นในผนังชั้นในของหลอดเลือด และสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดต่าง ๆ รวมถึงพบระดับของ 8-hydroxydeoxyguanosine ในเลือดสัมพันธ์กับการเกิด NA-DKD²³

5. เพศหญิง จากหลายการศึกษาพบว่า NA-DKD พบได้บ่อยในเพศหญิง^{8,10} ดังนั้นปัจจัยทางด้านฮอร์โมนเพศจึงมีอิทธิพลต่อการเกิดการทำงานที่ลดลงของไตในผู้ป่วยเบาหวาน จากการศึกษาของ Chidambaram และคณะ²⁴ พบว่า ฮอร์โมนเอสโตรเจนมีผลต่อการควบคุม RAAS และการทำงานที่เพิ่มขึ้นของ RAAS มีผลเสียต่อการทำงานของไต

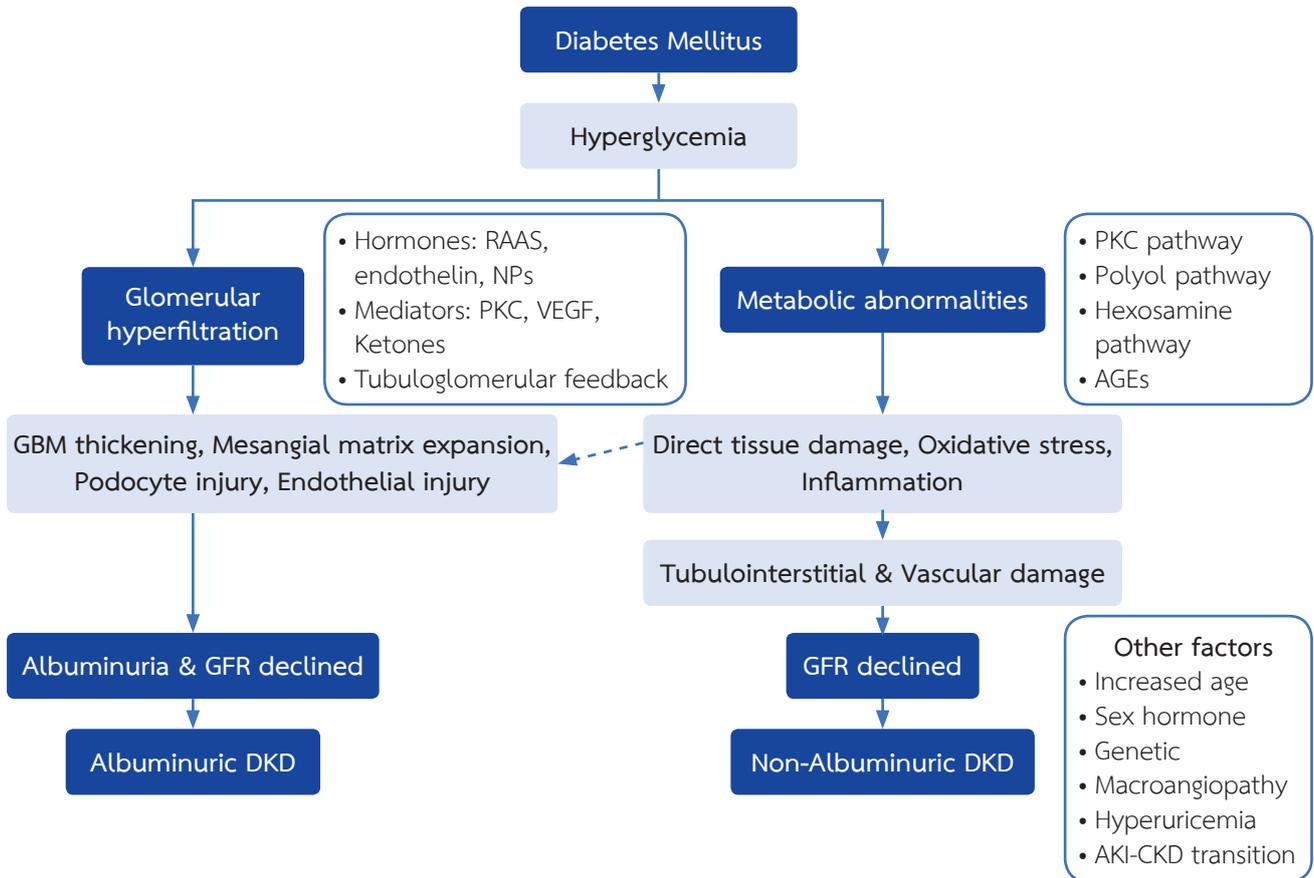
6. อายุที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับภาวะ NA-DKD⁸ โดยอายุที่เพิ่มทำให้เกิดกายวิภาคและการทำงานที่เปลี่ยนไปรวมถึงอัตราการกรองของไตที่ลดลง ท่อไตที่ทำงานได้ลดลง ร่วมกับการเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดจากอายุที่มากขึ้นจากการตรวจพบ hyaline arteriosclerosis เพิ่มขึ้นในพยาธิสภาพไตของผู้ป่วยเบาหวานกลุ่ม NA-DKD¹⁷ อีกทั้งในผู้ป่วยสูงอายุมีโรคร่วมที่มีผลต่อการทำงานของไตลดลง เช่น ความดันโลหิตสูง ระดับยูริกในเลือดสูง และภาวะอ้วนลงพุง

7. ความผิดปกติทางพันธุกรรม จากการศึกษาพบว่า NA-DKD มีความชุกแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ⁹ polymorphism ของ protein kinase C- β gene 1 (PKCB1) สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วย NA-DKD ซึ่งจากการศึกษาพบว่า T-G haplotype ของยีนดังกล่าวเป็นตัวชี้วัดของการเกิดการลดลงของการทำงานของไตอย่างรวดเร็ว²³ นอกจากนี้มี polymorphism ของ angiotensin type 1 receptor gene ซึ่งพบในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในประเทศอินเดีย ที่มีภาวะ NA-DKD โดยพบว่า AC genotype และ C allele polymorphism มีความสัมพันธ์กับการเกิด NA-DKD ประมาณ 4 เท่า²³

8. ผู้ป่วยเบาหวานมีความเสี่ยงในการเกิดไตวายเฉียบพลันได้บ่อย แล้วทำให้เกิดโรคไตเรื้อรังตามมาในผู้ป่วยเบาหวาน^{13,25} โดยหลังการเกิดไตวายเฉียบพลัน เซลล์ท่อไตจำเป็นต้องมีการซ่อมแซมและแบ่งตัว ซึ่งในภาวะที่มีน้ำตาลในเลือดสูง จะกระตุ้น

ให้เกิดการซ่อมแซมที่ผิดปกติไป (maladaptive repair) และการมี maladaptive repair เป็นขบวนการที่สำคัญของการเกิดโรคไตเรื้อรังตามมา รวมทั้งการเกิดไตวายเฉียบพลันทำให้เกิดความผิดปกติของหลอดเลือดและเซลล์ endothelium ซึ่งมีส่วนสำคัญของการเกิด NA-DKD และทำให้เกิด tubulointerstitial fibrosis ตามมา²⁵ รวมทั้งการเกิด endoplasmic reticulum stress ซึ่งพบได้จากการที่เซลล์ท่อไตมีการแสดงออกของ endoplasmic

reticulum-resident protein reticulon 1A (RTN1A) มากขึ้น และสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตเรื้อรังตามมา¹³ จากการศึกษาของ Onuigbo และคณะแสดงให้เห็นว่า เมื่อเกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยเบาหวานจะมีการทำงานของไตลดลงหลังจากนั้น โดยไม่สัมพันธ์กับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ²⁶ โดยสรุปพยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคไตเรื้อรังจากเบาหวานที่ไม่มีการรั่วของอัลบูมินในปัสสาวะดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 พยาธิกำเนิดของผู้ป่วย non-albuminuric diabetic kidney disease

RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; NPs, natriuretic peptides; PKC, protein kinase C; VEGF, vascular endothelial growth factor; DKD, diabetic kidney disease; AGEs, advanced glycation end products; DKD, diabetic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease

การตรวจดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ

ในปัจจุบันการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อคัดกรอง วินิจฉัย และติดตามโรคไตจากเบาหวานประกอบด้วย การตรวจระดับครีเอตินินในเลือดเพื่อประเมินค่าการทำงานของไต ร่วมกับการวัดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ (AER หรือ urinary ACR)²⁷

อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยจำนวนมากเมื่อเริ่มพบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ แต่กลับตรวจพยาธิวิทยาทางไตมีรอยโรคแบบรุนแรง และผู้ป่วยบางส่วนยังไม่มี ความผิดปกติตามเกณฑ์

วินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานทางคลินิก แต่กลับพบพยาธิวิทยาทางไตมีรอยโรคเข้าได้กับโรคไตจากเบาหวาน²⁸ การรักษาผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานจำนวนหนึ่งแม้จะมีการลดลงของอัลบูมินในปัสสาวะ แต่ก็ยังคงมีอัตราการรอดของไตลดลงอย่างต่อเนื่อง และเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้²⁹ ซึ่งข้อสันนิษฐานหนึ่งคือ อัลบูมินในปัสสาวะเป็นดัชนีที่สำคัญต่อการบาดเจ็บเฉพาะไกลเมอรูลัส ซึ่งการมีอัลบูมินในปัสสาวะสัมพันธ์กับลักษณะทางพยาธิวิทยาในไตจาก GBM thickening และ mesangial expansion แต่ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่มีรอยโรคของ tubulointerstitial

fibrosis พบความสัมพันธ์กับการทำงานที่ลดลงของไต โดยไม่ขึ้นกับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ³⁰ จึงเริ่มมีการศึกษาตัวชี้วัดกลุ่มใหม่ที่สามารถประเมิน tubular injury นอกเหนือไปกว่าการวิเคราะห์การบาดเจ็บเฉพาะโกลเมอรูลัส และในผู้ป่วย NA-DKD ซึ่งไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะ แต่มีการลดลงของอัตราการกรองของไต มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย โรคหัวใจและหลอดเลือด และอัตราการเสียชีวิตโดยรวมอย่างมีนัยสำคัญ¹⁰ ดังนั้นจึงมีความสำคัญที่ต้องมีตัวชี้วัดกลุ่มใหม่ที่นำมาแก้ไขข้อเสียดังกล่าว แทนการตรวจทางห้องปฏิบัติในปัจจุบัน

ตัวชี้วัดสำหรับการวินิจฉัย

Cystatin C เป็นโปรตีนที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก ประกอบด้วยกรดอะมิโน 122 โมเลกุล ถูกสร้างมาจากเซลล์ที่มีนิวเคลียสด้วยอัตราการกรองที่มีประจุบวกจึงผ่านการกรองที่ไตได้อย่างอิสระมากกว่าร้อยละ 99 ถูกดูดกลับที่ท่อไตส่วนต้นและทำลายโดยไม่กลับเข้ากระแสเลือด ดังนั้น cystatin C จึงมีระดับในเลือดขึ้นกับอัตราการกรองของไต²⁸ ในปัจจุบันเมื่อนำค่า cystatin C ไปวิเคราะห์กับค่าครีเอตินินด้วยการคำนวณ CKD-EPI จึงได้ค่าอัตราการกรองของไตที่แม่นยำมากขึ้น²⁸ และพบว่าเมื่อนำค่า cystatin C มาใช้คำนวณอัตราการกรองของไต พบว่า ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานมีค่า cystatin C ที่ผิดปกติก่อนที่จะเริ่มมีอัลบูมินในปัสสาวะ นอกจากนี้เริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจ cystatin C ในปัสสาวะ ซึ่งหากพบค่าที่มากขึ้นผิดปกติบ่งชี้ถึงการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไตได้ และพบว่าค่า cystatin C ในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการกรองของไตโดยไม่สัมพันธ์กับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ³¹

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) เป็นโปรตีนโมเลกุลขนาด 25 กิโลดัลตัน ถูกสร้างที่ท่อไตส่วนต้นที่มีการขาดเลือดและเกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมท่อไตส่วนต้นหลังจากเกิดการขาดเลือดและลดการ apoptosis ของท่อไตส่วนต้น ดังนั้นจึงถูกนำมาใช้เป็นตัวชี้ของทั้งภาวะไตวายเฉียบพลันและไตเรื้อรัง²⁸ ระดับของ NGAL ในปัสสาวะมีค่าเพิ่มขึ้นแสดงถึงการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไต และเริ่มมีค่าผิดปกติก่อนจะเกิดอัลบูมินในปัสสาวะในผู้ป่วยเบาหวาน^{28, 31} ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดย He และคณะ³² พบว่า NGAL ในเลือดมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานร้อยละ 79 และ 87 ตามลำดับ ระดับ NGAL ในปัสสาวะมีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคไตจากเบาหวานร้อยละ 85 และ 74 ตามลำดับ และมีความไวและจำเพาะที่สูงในการวินิจฉัย NA-DKD โดย NGAL ในเลือดมีความไวร้อยละ 90 ความจำเพาะร้อยละ 97 และ NGAL ในปัสสาวะมีความไวร้อยละ 94 และความจำเพาะร้อยละ 90 แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาที่แสดงถึงค่าที่ใช้ในการวินิจฉัยอย่างชัดเจน ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาต่อไปรวมถึงการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกจากการใช้การตรวจดังกล่าวในการวินิจฉัยโรค

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) เป็นโปรตีนที่เยื่อหุ้มด้านในเซลล์ท่อไตส่วนต้น ซึ่งในภาวะปกติในปัสสาวะจะไม่สามารถตรวจพบได้ และเมื่อมีการบาดเจ็บของเซลล์ท่อไตจะสามารถวัดค่าได้ทางปัสสาวะรวมถึงในเลือด โดยสัมพันธ์กับภาวะ tubulointerstitial fibrosis ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน³⁰ มีการศึกษาตรวจวัด KIM-1 ทั้งในปัสสาวะและในเลือด โดยพบว่า การตรวจในเลือดมีความสัมพันธ์มากกับการเกิดโรคไตจากเบาหวานรวมถึงการเกิด NA-DKD โดยไม่ขึ้นกับระดับอัลบูมินในปัสสาวะ ระดับ HbA1C และอัตราการกรองของไต นอกจากนี้ยังสามารถทำนายการลดลงของอัตราการกรองของไต และการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้²⁸ ดังนั้น KIM-1 เป็นตัวชี้ที่ใช้ในการวินิจฉัยและใช้ในการติดตามการดำเนินโรครวมถึงพยากรณ์โรค²⁸

Netrin-1 อยู่บริเวณเซลล์ endothelium ทำหน้าที่เป็น angiogenic factor ในไตในภาวะปกติ ซึ่งพบได้น้อยในเซลล์ท่อไตส่วนต้น และมีการทำงานที่เพิ่มขึ้นเมื่อเกิดความเสียหายที่ไต โดยที่การตรวจระดับ Netrin-1 ในปัสสาวะสามารถทำนายการเกิด NA-DKD ได้ดีกว่าการตรวจในเลือด และในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีระดับ Netrin-1 ในปัสสาวะมากกว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1³³

Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) ถูกสร้างจากเซลล์หลายชนิดในร่างกาย และสร้างเพียงเล็กน้อยจากไต โดย MCP-1 ทำหน้าที่เป็น chemokine เพื่อกระตุ้นให้ monocyte มาที่บริเวณเนื้อเยื่อไต เพื่อทำลายสารที่มีพิษต่อไต แต่เมื่อมีปริมาณมากไปจะทำให้ monocyte มาสะสมบริเวณเนื้อเยื่อไตและทำให้เกิดการบาดเจ็บของไต และปริมาณของ MCP-1 ในปัสสาวะและเลือดสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตจากเบาหวาน³³

IL-17A เป็น cytokine ชนิดหนึ่งซึ่งกระตุ้นการอักเสบหลังจากเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T-helper (Th) 17 ซึ่ง IL-17A จะไปจับกับ IL-17 receptor ในไต และกระตุ้นให้เกิดการอักเสบเพิ่มขึ้นรวมถึงการหลั่ง MCP-1 และ NF-κB นำไปสู่การสร้าง TGF-β ซึ่งทำให้เกิดพังผืดในเนื้อไตตามมาจากการมีขบวนการ epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)³⁴ และจากการศึกษาของ Klimontov และคณะ²² พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มี IL-17A สูงกว่าคนปกติ และในผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD มีระดับ IL-17A สูงที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวานที่ไม่ได้เป็นโรคไต และกลุ่ม albuminuric DKD

Macrophage Inflammatory Protein 1α (MIP-1α) หรือ C-C Motif Chemokine Ligand 3 (CCL3) จับกับ CCR1 และ 5 กระตุ้นให้เกิดการเกณฑ์ของเม็ดเลือดขาว (Macrophage, CD8+ T lymphocyte, eosinophil) โดยในสัตว์ทดลองพบความสัมพันธ์กับภาวะ interstitial fibrosis³⁵ และในการศึกษาโดย Klimontov และคณะ²² พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานมีระดับของ MIP-1α ในเลือดที่สูงกว่าคนปกติ และในกลุ่ม NA-DKD

พบมีระดับสูงที่สุดและสูงมากกว่ากลุ่ม albuminuric DKD อย่างมีนัยสำคัญ

ดัชนีชี้วัดสำหรับการดูแลการตอบสนองต่อการรักษา

เนื่องจากในผู้ป่วย NA-DKD ยังคงมีอัตราการกรองของไตที่ลดลงต่อเนื่อง ถึงแม้จะไม่มีเกิดอัลบูมินในปัสสาวะ ซึ่งเป็น biomarker มาตรฐานในการใช้ติดตามผู้ป่วย DKD จึงต้องมีการตรวจดัชนีชี้วัดใหม่ ๆ สำหรับการดูแลการตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งในปัจจุบันยังอยู่ในการศึกษา เช่น TNF receptor 1, TNF receptor 2, Matrix Metalloproteinase 7 และ KIM-1 หลังการได้รับยา canagliflozin มีระดับที่ลดลงเมื่อเทียบกับการใช้การรักษามาตรฐานด้วยยารักษาเบาหวานกลุ่มอื่น ๆ³⁶ นอกเหนือจาก SGLT2i แล้ว pentoxifylline ซึ่งเริ่มมีการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน พบว่า TNF- α ในปัสสาวะลงเมื่อได้ยาดังกล่าว และค่า TNF- α มีความสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการกรองของไตในการศึกษา PREDIAN trial³⁷

ดัชนีชี้วัดสำหรับการติดตามโรคและพยากรณ์โรค

Liver-type Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP) เป็นโปรตีนขนาดเล็กขนาด 14 กิโลดัลตัน อยู่บริเวณท่อไตส่วนต้น และจะมีปริมาณเพิ่มขึ้นในปัสสาวะเมื่อมีความเสียหายต่อท่อไตส่วนต้น

ซึ่งสามารถพบระดับ L-FABP ในปัสสาวะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานที่มีการทำงานของไตลดลงโดยที่ยังไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะ²⁸ อย่างไรก็ตามในหลายการศึกษา L-FABP ในปัสสาวะสามารถพยากรณ์โรคในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 มากกว่าเบาหวานชนิดที่ 2²⁸

TNF- α แสดงถึงการมีการอักเสบในไต ซึ่ง TNF- α เองมีผล cytotoxicity โดยตรงต่อเซลล์บริเวณโกลเมอรูลัส ระดับที่เพิ่มขึ้นทั้งในเลือดและปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับโรคไตจากเบาหวาน ทั้งการศึกษาในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ นอกจากนี้ TNFR1 และ TNFR2 สามารถทำนายการเกิดอัลบูมินในปัสสาวะ การทำงานไตที่ลดลง การเกิดไตวาย และการเสียชีวิตโดยไม่ขึ้นกับการทำงานของไต และระดับอัลบูมินในปัสสาวะ²⁸

8-Hydroxy-20-deoxyguanosine (8-OHdG) ซึ่งเกิดจาก oxidative DNA damage พบได้ในเลือดรวมถึงในปัสสาวะ หลังจากการซ่อมแซมของดีเอ็นเอ ด้วยเอนไซม์ nuclease และมีการศึกษาพบถึงความสัมพันธ์กับภาวะ NA-DKD ในผู้ป่วยเบาหวาน²⁸ โดยสรุปสำหรับโรคไตจากเบาหวาน และ NA-DKD ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ดัชนีชี้วัดชนิดต่างๆ สำหรับ non-albuminuric diabetic kidney disease

Indices	Diagnostic Index	Monitoring Index	Prognostic Index
Markers	Cystatin C (serum & urine) NGAL (serum & urine) KIM-1 Netrin-1 MCP-1 MIP-1 α IL-17A	TNF- α TNFR-1, TNFR-2 MMP7	Urinary L-FABP 8-OHdG

NGAL = Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, KIM-1 = Kidney Injury Molecule-1, MCP-1 = Monocyte Chemoattractant Protein-1, MIP-1 α = Macrophage Inflammatory Protein-1 α , IL-17A = Interleukin-17A, TNF- α = Tumor Necrosis Factor- α , TNFR = Tumor Necrosis Factor receptor, MMP7 = Matrix Metalloproteinase 7, LFABP = Liver-type Fatty Acid-Binding Protein, 8-OHdG = 8-Hydroxy-20-deoxyguanosine

ลักษณะทางพยาธิวิทยาทางไต

พยาธิวิทยาของโรคไตจากเบาหวานมีลักษณะ 3 อย่างที่สำคัญ ได้แก่ GBM หนาตัวเพิ่มขึ้นผิดปกติ mesangial expansion และ hyalinosis ของหลอดเลือดทั้งหลอดเลือดแดงเล็ก afferent และ efferent³⁸ โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สัมพันธ์กับปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นโดยพบก่อนที่จะเริ่มการทำงานของไตลดลงได้แก่³⁹ การหนาขึ้นของ GBM การเพิ่มขึ้นของ Mesangial fractional volume และ Mean glomerular volume และการลดลงของ Surface density ของ peripheral loop ของ GBM

ลักษณะพยาธิวิทยาใน NA-DKD ที่มีลักษณะที่พิเศษแตกต่างออกไปจากโรคไตจากเบาหวานทั่วไป คือ

1. Atypical glomerular change โดยมีลักษณะจำเพาะพยาธิวิทยาในโกลเมอรูลัสจากโรคไตจากเบาหวานน้อยกว่าในผู้ป่วย NA-DKD เช่น exudative lesion, nodular lesion, mesangiolysis และ polar vasculosis^{11,17} ทั้งในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2⁴⁰
2. Tubulointerstitial fibrosis และ vascular change ในผู้ป่วย NA-DKD พบว่า มีลักษณะคล้ายผู้ป่วยโรคไตจากความดันโลหิตสูง เช่น การมี arteriosclerosis, glomerular sclerosis,

tubular atrophy และ interstitial fibrosis¹¹ นอกจากนี้พบ arteriolar hyalinosis และ interstitial inflammation ได้บ่อยกว่าในกลุ่ม NA-DKD⁴⁰

3. GBM thickening และ mesangial expansion สามารถพบได้ในผู้ป่วย NA-DKD มีการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิด 1 โดย Caramori และคณะ⁴¹ พบว่า ผู้ป่วย NA-DKD มี GBM thickening

บ่อยกว่ากลุ่มเบาหวานที่ไม่มีโรคไตร้อยละ 64 เทียบกับ 42 ตามลำดับ และจากการศึกษาพบว่า mesangial area มีขนาดมากขึ้นตามลำดับเริ่มจากผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคไต ผู้ป่วย NA-DKD ผู้ป่วยไม่โครอัลบูมินในปัสสาวะ และผู้ป่วยแมคโครอัลบูมินในปัสสาวะ¹⁷ โดยสรุปลักษณะทางพยาธิวิทยาเมื่อเปรียบเทียบระหว่างโรคไตจากเบาหวานทั่วไป และ NA-DKD ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ลักษณะทางพยาธิในผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD เปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานทั่วไป

NA-DKD	Classic DKD
↓ Exudative lesion	↑ GBM Width
↓ Nodular lesion	↑ Mesangial fraction volume
↓ Mesangiolytic	↑ Glomerular volume
↓ Polar vasculosis	↓ Surface density of peripheral GBM loop
↑ Tubulointerstitial fibrosis & inflammation	↑ Podocyte detachment
↑ Arteriosclerosis	↑ Glomerular-tubular junction abnormalities

การรักษา

ในปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยไตจากเบาหวานอย่างครอบคลุมประกอบด้วยการรักษาโดยการปรับวิถีทางดำเนินชีวิต ได้แก่ การรับประทานอาหารที่เหมาะสม การออกกำลังกาย การงดสูบบุหรี่ การควบคุมน้ำหนัก และการรักษาด้วยยา โดยยาที่แนะนำเป็นยาในกลุ่มแรกของการรักษา ได้แก่ angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor หรือ angiotensin receptor blocker (ARB), metformin, SGLT2i, statins และกลุ่มที่ให้เพื่อลดความเสี่ยงของไตเรื้อรัง ได้แก่ glucagon-like peptide-1 receptor (GLP1) agonist, nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist, ยาด้านเกล็ดเลือดสำหรับผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด ยาลดไขมัน (PCSK9 inhibitor, ezetimibe และ icosapent ethyl) และยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ๆ เช่น calcium channel blockers (CCBs) และยาขับปัสสาวะ²⁷ ยาในปัจจุบันที่มีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยไตจากเบาหวานมีดังต่อไปนี้

Angiotensin-converting enzyme inhibitors/Angiotensin II receptor blockers

จากการวิเคราะห์เชิงอภิมานโดย Strippoli และคณะ⁴² พบว่า ACEIs/ARBs ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานสามารถชะลอความเสื่อมของไตได้ รวมถึงเมื่อใช้ในขนาดยาสูงสุดสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยที่มีอัลบูมินในปัสสาวะ และความดันโลหิตสูง ต่อมาจากการวิเคราะห์เชิง

อภิมานโดย Lv และคณะ⁴³ พบว่า ACEIs/ARBs สามารถลดการเกิดอัลบูมินในปัสสาวะได้ทั้งในผู้ป่วยเบาหวานที่ยังไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะ และได้ประโยชน์เหนือกว่า CCBs รวมทั้งลดอัตราการเสียชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors

จากการวิเคราะห์เชิงอภิมาน⁴⁴ SGLT2i มีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 การศึกษาที่วัดผลลัพธ์ทางด้านไตเป็นหลักมักใช้การมีอัลบูมินในปัสสาวะเป็นเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย ยกเว้นการศึกษา Empa-Kidney⁴⁵ ซึ่งมีเกณฑ์คัดผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการกรองของไต 45-90 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และมีอัลบูมินในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 200 มก./กรัมครีอิตินีน หรืออัตราการกรองของไต 20-45 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. โดยมีกลุ่มที่เป็น normoalbuminuria ร้อยละ 20 ซึ่งผลลัพธ์หลักของการวิจัย คือ การเกิดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือการเกิดภาวะไตวาย อัตรากรองของไตน้อยกว่า 10 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. อัตรากรองของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 40 และการเสียชีวิตจากโรคไต ซึ่งภาพรวมในการศึกษาพบว่า empagliflozin ลดผลลัพธ์ดังกล่าว 0.72 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มเปรียบเทียบ แต่เมื่อนำมาพิจารณาในกลุ่มย่อยพบว่า กลุ่มที่ไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะไม่ลดผลลัพธ์หลักของการวิจัย ซึ่งผลดังกล่าวสันนิษฐานว่าเกิดจากระยะการศึกษาที่สั้นกว่ากำหนด คือ 2 ปี ทำให้ในกลุ่ม normoalbuminuria ซึ่งมีการเสื่อมของไตช้ากว่าไม่เห็นผลลัพธ์หลักชัดเจนเหมือนกลุ่มที่มี albuminuria

แต่เมื่อพิจารณาในเรื่องอัตราการกรองของไตลดลง⁴⁶ พบว่ายา empagliflozin สามารถชะลอการเสื่อมของไตได้โดยภาพรวม และปัจจัยของระดับอัลบูมินในปัสสาวะตั้งต้นมีผลต่อการชะลอการเสื่อมของไต โดยเมื่อวัดผลเป็น absolute difference ของ GFR slope พบว่าในกลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะมากที่สุด มีความแตกต่างของ absolute difference ของ GFR slope มากที่สุด ในกลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะปกติพบว่ามี ความแตกต่างของ absolute difference ของ GFR slope น้อยที่สุด เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ทั้งนี้เนื่องจากกลุ่มที่มีระดับอัลบูมินในปัสสาวะปกติมีการเสื่อมของไตช้าที่สุดทำให้ผลของยาเกิดการเปลี่ยนแปลงน้อย แต่เมื่อวัดความแตกต่างในรูปของ relative difference พบว่า relative difference ของกลุ่มที่มีอัลบูมินในปัสสาวะปกติมีค่ามากที่สุด จึงสรุปจากการวิเคราะห์ดังกล่าวว่า ยา empagliflozin มีประสิทธิภาพในการชะลอความเสื่อมของไต ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีและไม่มีภาวะผิดปกติของระดับอัลบูมินในปัสสาวะ ในการวิเคราะห์เชิงอภิมานโดย Chun และคณะ⁴⁷ พบว่าการได้ SGLT2i มีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไต ลดการเกิดหัวใจวาย และลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดย ไม่ขึ้นกับอัตราการกรองของไต และอัลบูมินในปัสสาวะ เมื่อเทียบกับ การรักษาตามมาตรฐาน แต่กลุ่มที่มีอัลบูมินในปัสสาวะจะได้ ประโยชน์มากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีอัลบูมินในปัสสาวะ ดังนั้น ตามแนวทางเวชปฏิบัติของ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) จึงแนะนำให้ยากกลุ่ม SGLT-2i ในผู้ป่วย เบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตเรื้อรัง โดยอัตราการกรองของไตมากกว่า หรือเท่ากับ 20 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ด้วยน้ำหนักคำแนะนำ 1A²⁷

Glucagon-like peptide-1 receptor agonist

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาจำเพาะเพื่อวัดผลลัพธ์หลักทางไต เมื่อพิจารณาผลลัพธ์รองทางไต ยากลุ่ม GLP-1 receptor agonist มีประโยชน์ในการลดการเกิดโรคไตผ่านการลดการเกิดแมคโคร อัลบูมินในปัสสาวะ มีเพียง dulaglutide ที่มีผลลัพธ์ในการลด อัตราการลดลงของการทำงานของไต⁴⁸ และในการศึกษา REWIND⁴⁹ มีผู้ป่วยที่มีอัลบูมินในปัสสาวะเพียงร้อยละ 35 อย่างไรก็ตาม ไม่มีข้อมูลของการวิเคราะห์แยกจำเพาะผลลัพธ์ในผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD

ยาอื่น ๆ ที่มีประโยชน์ในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วย เบาหวาน เช่น nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยกลุ่ม NA-DKD เนื่องจากข้อบ่งชี้ ในการใช้จำเป็นต้องมีอัลบูมินในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มก.ต่อวัน⁵⁰ โดยสรุปในปัจจุบันยังไม่มียาที่มีการศึกษาโดย จำเพาะในผู้ป่วย NA-DKD ดังนั้นการรักษาโดยหลัก คือ การควบคุม ระดับน้ำตาลในเลือด ความดันโลหิตสูง ระดับไขมันในเลือด และ ลดความเสี่ยงอื่น ๆ ในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

สรุป

โรคไตจากเบาหวานที่มีอัลบูมินในปัสสาวะในเกณฑ์ปกติ (NA-DKD) เป็นภาวะที่พบบ่อยขึ้นในเวชปฏิบัติ มีระดับวิทยา พยาธิกำเนิด การดำเนินโรค พยาธิสภาพ ดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ และพยากรณ์โรคที่ต่างไปจากผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานทั่วไป (classic DKD) การรักษาในเวชปฏิบัติส่วนใหญ่เน้นในผู้ป่วยโรคไต จากเบาหวานที่มีอัลบูมินในปัสสาวะ สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่มี อัลบูมินในปัสสาวะยังไม่มีการศึกษาที่จำเพาะในการรักษา จึง มีความสำคัญที่ต้องมีการศึกษาเพื่อรักษากลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Scilletta S, Di Marco M, Miano N, Filippello A, Di Mauro S, Scamporrino A, et al. Update on Diabetic Kidney Disease (DKD): Focus on Non-Albuminuric DKD and Cardiovascular Risk. *Biomolecules* 2023;13(5). doi: 10.3390/biom13050752.
2. THAILAND RENAL REPLACEMENT THERAPY YEAR 2020 [Internet]. 2020.
3. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, Hirsch IB, Tuttle KR, Himmelfarb J, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(2):302-8. doi: 10.1681/asn.2012070718.
4. Doshi SM, Friedman AN. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(8):1366-73. doi: 10.2215/cjn.11111016.
5. Chen C, Wang C, Hu C, Han Y, Zhao L, Zhu X, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front Med* 2017;11(3):310-8. doi: 10.1007/s11684-017-0542-7.
6. Lane PH, Steffes MW, Mauer SM. Glomerular structure in IDDM women with low glomerular filtration rate and normal urinary albumin excretion. *Diabetes* 1992;41(5):581-6. doi: 10.2337/diab.41.5.581.
7. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55(6):1832-9. doi: 10.2337/db05-1620.
8. Shi S, Ni L, Gao L, Wu X. Comparison of Nonalbuminuric and Albuminuric Diabetic Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:871272. doi: 10.3389/fendo.2022.871272.

9. Bhalla V, Zhao B, Azar KM, Wang EJ, Choi S, Wong EC, et al. Racial/ethnic differences in the prevalence of proteinuric and nonproteinuric diabetic kidney disease. *Diabetes Care* 2013;36(5):1215-21. doi: 10.2337/dc12-0951.
10. Jin Q, Luk AO, Lau ESH, Tam CHT, Ozaki R, Lim CKP, et al. Nonalbuminuric Diabetic Kidney Disease and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular and Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes: Findings From the Hong Kong Diabetes Biobank. *Am J Kidney Dis* 2022;80(2):196-206.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.11.011.
11. Oshima M, Shimizu M, Yamanouchi M, Toyama T, Hara A, Furuichi K, et al. Trajectories of kidney function in diabetes: a clinicopathological update. *Nat Rev Nephrol* 2021;17(11):740-50. doi: 10.1038/s41581-021-00462-y.
12. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(23):2285-93. doi: 10.1056/NEJMoa021835.
13. Lee K, He JC. AKI-to-CKD transition is a potential mechanism for non-albuminuric diabetic kidney disease. *Fac Rev* 2022;11:21. doi: 10.12703/r/11-21.
14. Satirapoj B. Review on pathophysiology and treatment of diabetic kidney disease. *J Med Assoc Thai* 2010;93 Suppl 6:S228-41.
15. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(6):361-77. doi: 10.1038/s41581-018-0001-y.
16. Lambers Heerspink HJ, Gansevoort RT. Albuminuria Is an Appropriate Therapeutic Target in Patients with CKD: The Pro View. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(6):1079-88. doi: 10.2215/cjn.11511114.
17. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY, et al. Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care* 2013;36(11):3620-6. doi: 10.2337/dc12-2572.
18. Boeri D, Derchi LE, Martinoli C, Simoni G, Sampietro L, Storace D, et al. Intrarenal arteriosclerosis and impairment of kidney function in NIDDM subjects. *Diabetologia* 1998;41(1):121-4. doi: 10.1007/s001250050877.
19. Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, Niewczas MA, Binns AL, Roshan B, et al. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(3):706-13. doi: 10.2215/cjn.04271007.
20. Sánchez-Lozada LG, Lanaspá MA, Cristóbal-García M, García-Arroyo F, Soto V, Cruz-Robles D, et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol* 2012;121(3-4):e71-8. doi: 10.1159/000345509.
21. Niewczas MA, Ficociello LH, Johnson AC, Walker W, Rosolowsky ET, Roshan B, et al. Serum concentrations of markers of TNF α and Fas-mediated pathways and renal function in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(1):62-70. doi: 10.2215/cjn.03010608.
22. Klimontov VV, Korbut AI, Orlov NB, Dashkin MV, Kononov VI. Multiplex Bead Array Assay of a Panel of Circulating Cytokines and Growth Factors in Patients with Albuminuric and Non-Albuminuric Diabetic Kidney Disease. *J Clin Med* 2020;9(9). doi: 10.3390/jcm9093006.
23. Deng L, Li W, Xu G. Update on pathogenesis and diagnosis flow of normoalbuminuric diabetes with renal insufficiency. *Eur J Med Res* 2021;26(1):144. doi: 10.1186/s40001-021-00612-9.
24. Chidambaram M, Duncan JA, Lai VS, Cattran DC, Floras JS, Scholey JW, et al. Variation in the renin angiotensin system throughout the normal menstrual cycle. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(2):446-52. doi: 10.1681/asn.V132446.
25. Yu SM, Bonventre JV. Acute Kidney Injury and Progression of Diabetic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25(2):166-80. doi: 10.1053/j.ackd.2017.12.005.
26. Onuigbo MA, Agbasi N. Diabetic Nephropathy and CKD- Analysis of Individual Patient Serum Creatinine Trajectories: A Forgotten Diagnostic Methodology for Diabetic CKD Prognostication and Prediction. *J Clin Med* 2015;4(7):1348-68. doi: 10.3390/jcm4071348.
27. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022; 102(5s):S1-s127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.
28. Rico-Fontalvo J, Aroca-Martínez G, Daza-Arnedo R, Cabrales J, Rodríguez-Yanez T, Cardona-Blanco M, et al. Novel Biomarkers of Diabetic Kidney Disease. *Biomolecules* 2023; 13(4). doi: 10.3390/biom13040633.

29. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(5):999-1007. doi: 10.1681/asn.2007060693.
30. Satirapoj B. Tubulointerstitial Biomarkers for Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res* 2018;2018:2852398. doi: 10.1155/2018/2852398.
31. Wang C, Li C, Gong W, Lou T. New urinary biomarkers for diabetic kidney disease. *Biomark Res* 2013;1(1):9. doi: 10.1186/2050-7771-1-9.
32. He P, Bai M, Hu JP, Dong C, Sun S, Huang C. Significance of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker for the Diagnosis of Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res* 2020; 45(4):497-509. doi: 10.1159/000507858.
33. An N, Wu BT, Yang YW, Huang ZH, Feng JF. Re-understanding and focusing on normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:1077929. doi: 10.3389/fendo.2022.1077929.
34. Lavozy C, Rayego-Mateos S, Orejudo M, Opazo-Ríos L, Marchant V, Marquez-Exposito L, et al. Could IL-17A Be a Novel Therapeutic Target in Diabetic Nephropathy? *J Clin Med* 2020;9(1). doi: 10.3390/jcm9010272.
35. Colhoun HM, Marcovecchio ML. Biomarkers of diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2018;61(5):996-1011. doi: 10.1007/s00125-018-4567-5.
36. Sen T, Li J, Neuen BL, Neal B, Arnott C, Parikh CR, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor canagliflozin on plasma biomarkers TNFR-1, TNFR-2 and KIM-1 in the CANVAS trial. *Diabetologia* 2021;64(10):2147-58. doi: 10.1007/s00125-021-05512-5.
37. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, Chahin J, Méndez ML, Gallego E, et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(1):220-9. doi: 10.1681/asn.2014010012.
38. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(4):556-63. doi: 10.1681/asn.2010010010.
39. Looker HC, Mauer M, Saulnier PJ, Harder JL, Nair V, Boustany-Kari CM, et al. Changes in Albuminuria But Not GFR are Associated with Early Changes in Kidney Structure in Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(6):1049-59. doi: 10.1681/asn.2018111166.
40. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Ubara Y, Wada T. Nonproteinuric diabetic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2020;24(7):573-81. doi: 10.1007/s10157-020-01881-0.
41. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions. *Diabetes* 2003;52(4):1036-40. doi: 10.2337/diabetes.52.4.1036.
42. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006(4):Cd006257. doi: 10.1002/14651858.Cd006257.
43. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:Cd004136. doi: 10.1002/14651858.CD004136.pub3.
44. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400(10365):1788-801. doi: 10.1016/s0140-6736(22)02074-8.
45. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023;388(2):117-27. doi: 10.1056/NEJMoa2204233.
46. Staplin N, Haynes R, Judge PK, Wanner C, Green JB, Emberson J, et al. Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the EMPA-KIDNEY trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00321-2.
47. Chun KJ, Jung HH. SGLT2 Inhibitors and Kidney and Cardiac Outcomes According to Estimated GFR and Albuminuria Levels: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Kidney Med* 2021;3(5):732-44.e1. doi:10.1016/j.xkme.2021.04.009.
48. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(10):653-62. doi: 10.1016/s2213-8587(21)00203-5.

49. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10193):121-30. doi: 10.1016/s0140-6736(19)31149-3.
50. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;383(23):2219-29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.

New Advances in the Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Approaches for Primary Podocytopathies

Tanisorn Harnsirikarn^{1,2}, Palita Chittinandana²

¹Renal Unit, Department of Internal Medicine, Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand

²Renal Unit, Department of Internal Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force, Bangkok, Thailand

Abstract

Podocytopathies are a common group of glomerular diseases that can lead to end-stage kidney disease and various treatment-related complications. Traditionally, podocytopathies were classified based on histopathological findings, which do not reflect the true pathogenesis of each patient. Recently, there have been significant advancements in our understanding of podocyte biology and disease mechanisms, including the discovery of disease-causing genes and mutations in familial podocytopathies, the roles of various podocyte molecules and ion channels in health and disease, and the identification of pathogenic antibodies targeting podocyte proteins such as nephrin. These advances have led to a more mechanistic classification of podocytopathies, enabling personalized treatment selection and the development of novel therapeutic approaches.

Keywords: foot process; glomerular disease; ESKD; CKD; chronic kidney disease; proteinuria; albuminuria; glomerulonephritis

Corresponding author: Tanisorn Harnsirikarn

Email: t.harnsirikarn@gmail.com

Received: 11 March 2025; Revised: 7 April 2025; Accepted: 16 April 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.277904>



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

ความก้าวหน้าใหม่ในกลไกการเกิดโรคและแนวทางการรักษาความผิดปกติของพอดไซท์ชนิดปฐมภูมิ

ธนิศร หาญศิริการ^{1,2}, ปาลิตา จิตตินันท์²

¹งานโรคไต แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลราชวิถี

²หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

ความผิดปกติของพอดไซท์เป็นกลุ่มโรคของโกลเมอรูลัสที่พบได้บ่อย ซึ่งอาจนำไปสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายและผู้ป่วยอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา เดิมทีกลุ่มโรคถูกจำแนกตามลักษณะที่ตรวจพบทางพยาธิวิทยาซึ่งไม่สะท้อนถึงพยาธิกำเนิดที่แท้จริงของผู้ป่วยแต่ละราย ในช่วงที่ผ่านมาองค์ความรู้เกี่ยวกับชีววิทยาของพอดไซท์และความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคของกลุ่มโรคนี้พัฒนาไปมาก ได้แก่ การค้นพบยีนก่อโรคและการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดความผิดปกติของพอดไซท์ที่สืบทอดภายในครอบครัว บทบาทของโมเลกุลและช่องไอออนต่าง ๆ ของพอดไซท์ทั้งในภาวะปกติและภาวะที่เป็นโรค การค้นพบแอนติบอดีที่สามารถทำให้เกิดการบาดเจ็บของพอดไซท์ เช่น แอนติบอดีต่อโปรตีน nephrin เป็นต้น นำมาสู่การจำแนกโรคตามกลไก การเลือกการรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย และการพัฒนาวิธีการรักษาใหม่ตามมา

คำสำคัญ: ไตอักเสบ; โปรตีนรั่ว; ไตวาย; ไตเรื้อรัง; ไตเสื่อม; ปัสสาวะเป็นฟอง

บทนำ

ความผิดปกติของพอดไซท์ (Podocytopathies) เป็นพยาธิสภาพที่พบได้ในโรคไตจำนวนมาก โดยเฉพาะโรคไตที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะส่วนใหญ่จะมีพยาธิสภาพของพอดไซท์ (Podocyte) แทบทั้งสิ้น ซึ่งความผิดปกติอาจเริ่มต้นที่ podocyte หรืออาจเป็นพยาธิสภาพที่พบร่วมกับโรคโกลเมอรูลัส (Glomerular disease) อื่นที่มีการดำเนินโรคไปถึงจุดหนึ่งแล้วหรืออาจเป็นการบาดเจ็บของ podocyte ผ่านกลไกอื่นในโรคทางระบบที่มีไซโรโรของโกลเมอรูลัส (Systemic diseases with podocyte injury)¹

ในทางปฏิบัติ podocytopathies มักถูกใช้แทนกลุ่มโรคของโกลเมอรูลัสที่มีพยาธิสภาพที่ podocyte เป็นหลัก ก่อนหน้าที่จะมีการใช้นี้กันอย่างแพร่หลายนั้น โรคในกลุ่มนี้มักถูกเรียกหรือจำแนกตามลักษณะพยาธิวิทยา (Pathology) ที่เห็นจากกล้องจุลทรรศน์ทั่วไป (Light microscopy) ออกเป็น Minimal change disease (MCD), Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), Diffuse mesangial sclerosis (DMS) และ Collapsing

glomerulopathy (CG)² เพราะในอดีตนั้นความรู้เกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคเหล่านี้ยังมีอยู่น้อยและพบว่าการแบ่งในลักษณะนี้สามารถทำนายพยากรณ์โรคและการตอบสนองต่อการรักษาได้ระดับหนึ่ง อาทิเช่น MCD มีโอกาสจะตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์มากกว่า FSGS³ ทำให้การจำแนกลักษณะนี้ถูกนำมาใช้ในทางคลินิกอยู่เป็นระยะเวลานาน แต่การจำแนกโรคในลักษณะนี้ส่งผลให้เกิดปัญหาตามมาเพราะแท้จริงแล้ว สาเหตุและกลไกการเกิดโรคในผู้ป่วยแต่ละรายนั้นมีความต่างกันอย่างมาก แม้จะมีลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบเดียวกัน การรักษาที่นำมาใช้จึงขาดความจำเพาะต่อโรค ส่งผลให้ความก้าวหน้าของการรักษาใหม่ ๆ ที่มีประสิทธิภาพสำหรับโรคกลุ่มนี้ถูกพัฒนาได้ช้าและใช้ระยะเวลานาน จนกระทั่งในช่วงที่ผ่านมาเทคโนโลยีใหม่ทางการวิจัยทำให้องค์ความรู้และความเข้าใจเกี่ยวกับกลุ่มโรคนี้เพิ่มขึ้นอย่างมาก นำมาสู่การจำแนกโรคแบบใหม่และการรักษาใหม่ที่ดำเนินมาถึงขั้นการทดลองในมนุษย์มากขึ้น

ในบทความปริทัศน์นี้ จึงได้ทบทวนองค์ความรู้เกี่ยวกับกลไก

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ธนิศร หาญศิริการ

อีเมล: t.harnsirikarn@gmail.com

รับบทความ: 11 มีนาคม 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 7 เมษายน 2568; รับผิดชอบ: 16 เมษายน 2568



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

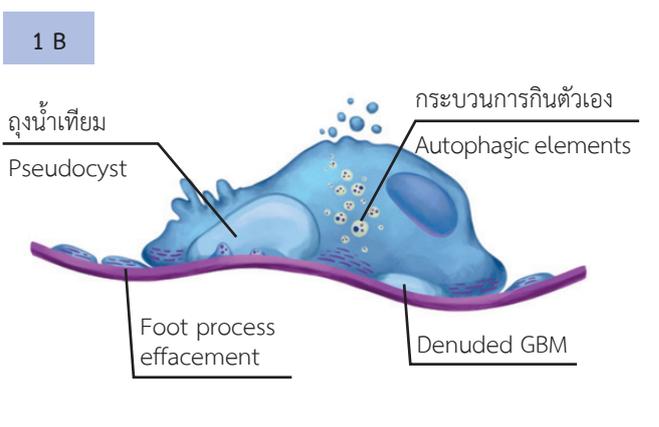
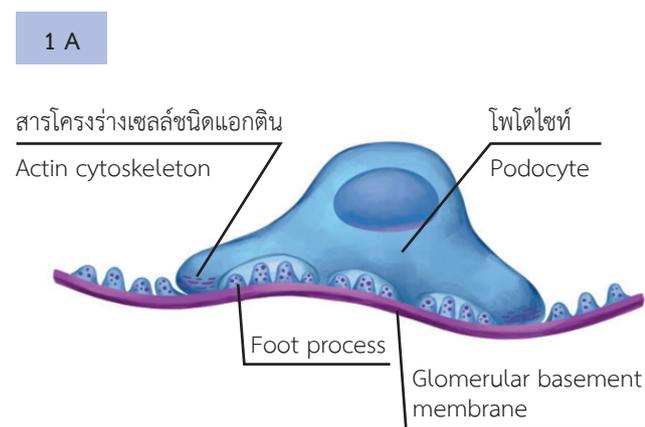
การเกิดโรคในปัจจุบัน และเป้าหมายการรักษาใหม่ ๆ ที่สำคัญ ใน MCD และ FSGS ในผู้ใหญ่ที่อาจมีบทบาทในเวชปฏิบัติในอนาคต

ชีววิทยาและความผิดปกติของโพโดไซท์ (Podocyte Biology and Pathobiology)

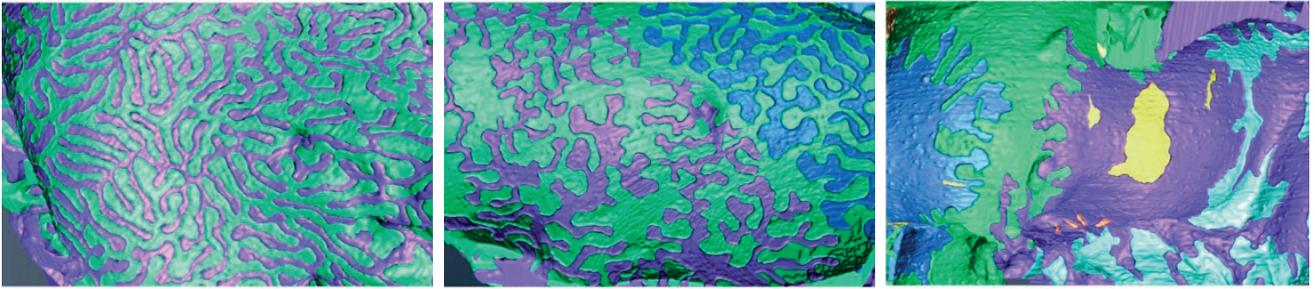
Podocyte เป็นเซลล์ที่แบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงมาเพื่อทำหน้าที่ เซลล์นี้เป็นส่วนสำคัญในชั้นตัวกรองของโกลเมอรูลัส (Glomerular filtration barrier หรือ GFB) ในภาวะปกติ podocyte จะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างโดยยื่นส่วนของเซลล์ยาวออกไปลักษณะเหมือนเป็นขา (foot process) และสานเข้ากับขาของ podocyte ตัวอื่นเพื่อทำให้เกิด GFB ที่สมบูรณ์ (Interdigitation) podocyte จะอยู่ส่วนนอกต่อ Glomerular basement membrane (GBM) และเชื่อมติดกันด้วยโมเลกุลต่าง ๆ หลายชนิดที่อยู่ส่วนปลายของ foot process (รูปที่ 1A) โมเลกุลเหล่านี้จะทำหน้าที่ร่วมกันในการป้องกันไม่ให้สารต่าง ๆ ถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัส องค์ประกอบและโครงสร้างนี้ถูกเรียกว่า slit diaphragm การที่ podocyte สามารถรูปร่างและหน้าที่ไว้ได้ตลอดนั้นต้องอาศัยกลไกหลายส่วน ได้แก่ actin ซึ่งเป็นสารโครงร่างของเซลล์ (cytoskeleton) ที่สำคัญที่ทำให้ podocyte สามารถสร้างและคงรูปร่างของ foot process ไว้ได้ในภาวะปกติ³ การทำงานของ actin ใน podocyte มีความซับซ้อนและมีโมเลกุลที่เกี่ยวข้องเป็นจำนวนมาก สารโครงร่างเหล่านี้ต้องมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและความยาวอยู่ตลอดเวลาโดยอาศัยโมเลกุลต่าง ๆ และพลังงานที่สูงมากในเซลล์ รวมทั้ง

การควบคุมระดับแคลเซียมและประจุต่าง ๆ ภายในเซลล์ผ่านโมเลกุลที่สำคัญหลายตัวที่จะทำให้ปฏิกิริยาต่าง ๆ ดำเนินไปได้ในสภาวะที่เหมาะสม สารโครงสร้างเหล่านี้ยังต้องถูกเชื่อมและประกอบเข้ากับเยื่อเซลล์ที่บริเวณ slit diaphragm และเชื่อมต่อกับ foot process ของอีกเซลล์และ GBM อีกที่หนึ่ง การใช้พลังงานที่สูงมากนี้ทำให้กระบวนการทำงานของไมโทคอนเดรีย (Mitochondria) เป็นอีกกระบวนการที่สำคัญในการทำงานที่ปกติของ podocyte เช่นกัน⁴

มีสาเหตุหลายประการที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บของ podocyte เช่น ยา สารพิษ การติดเชื้อไวรัส ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม ความเครียดเชิงกล (Mechanical stress) หรือความผิดปกติทางพันธุกรรม ในผู้ป่วยรายหนึ่งอาจพบหลายสาเหตุร่วมกัน การบาดเจ็บของ podocyte ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ละรายก็สามารถพบระดับความรุนแรงที่ต่างกัน พยาธิสภาพของ podocyte ที่มักจะพบได้ระยะแรกของผู้ป่วยทุกราย คือ การสูญเสียลักษณะที่สานกันเป็นระเบียบของ foot process โดยจะเริ่มหดและหนาทัว หรือเรียกว่า foot process effacement (FPE) ทำให้ slit diaphragm ลดจำนวนลงและถูกบิดจนเสียรูปไป ลักษณะเหล่านี้สามารถเห็นได้ในกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (Electron microscopy) ถ้าสาเหตุนั้นมีความรุนแรงจนทำให้เกิดหลุดออกหรือตายของ podocyte จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ GBM ที่เรียกว่า denuded GBM และ pseudocyst (รูปที่ 1B, รูปที่ 2)^{3,5}



รูปที่ 1A (ซ้าย) ลักษณะและองค์ประกอบของ podocyte มีการยื่นส่วนของเซลล์ออกไปหลายแขนง ลักษณะเหมือนขาเรียกว่า foot process เกาะอยู่บน Glomerular basement membrane (GBM) โดยอาศัยการทำงานของสารโครงร่างเซลล์ต่าง ๆ เช่น Actin
รูปที่ 1B (ขวา) พยาธิสภาพเมื่อเกิดการบาดเจ็บต่อ podocyte จะเกิด Foot process effacement และลอกหลุดออกจาก GBM ทำให้มี GBM ส่วนที่ไม่มี podocyte ปกคลุม (Denuded GBM) เห็นเป็นลักษณะคล้ายถุงน้ำ (Pseudocyst) ได้เมื่อมีขนาดใหญ่พอ และเมื่อการบาดเจ็บรุนแรงมากขึ้นจะเกิดกระบวนการกินตัวเอง (Autophagy) และการตายของเซลล์ตามมา³



รูปที่ 2 ภาพตัดขวางจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนชนิดส่องกราดด้วยระบบลำแสงไอออนแบบโฟกัส (Focused-ion beam/scanning electron microscope tomography) แสดงการเกิด foot process effacement ของหนูกดลองที่ได้รับการทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อ podocyte ด้วยยา Puromycin (ซ้าย) ภาพ foot process ที่ปกติ; (กลาง) ภาพ foot process ที่มีเริ่มมีพยาธิสภาพโดยมีลักษณะการกว้างขึ้น; (ขวา) ภาพ foot process เมื่อการบาดเจ็บดำเนินต่อไป มีการแยกออกจากกันจนเกิดช่องว่างระหว่าง podocyte (แสดงด้วยส่วนสี่เหลี่ยม)³⁴

เมื่อเกิดการบาดเจ็บของ podocyte ร่างกายจะมีกลไกการซ่อมแซมและการตอบสนองต่อการบาดเจ็บหลายระดับ กรณีที่ยังไม่เกิดการตายของ podocyte แต่สูญเสียการทำงานไปชั่วคราว เมื่อสามารถจัดสาเหตุออกไปได้ podocyte จะสามารถเปลี่ยนแปลงรูปร่างของตัวเซลล์กลับมาในลักษณะเดิม แต่ในกรณีที่มีการสูญเสีย podocyte ไปเกินร้อยละ 20 นั้นจากการศึกษาของ Wiggins RC ได้แสดงให้เห็นว่า เซลล์ที่เหลืออยู่จะไม่สามารถมาทดแทนส่วนที่เสียไปได้และจะไม่สามารถสร้าง podocyte ขึ้นมาใหม่ได้ เซลล์เยื่อชั้นนอก (Parietal epithelial cell หรือ PEC) จะแบ่งตัวและสร้างสารต่าง ๆ เข้ามาอุดบริเวณที่ถูกทำลายไปจากการสูญเสีย podocyte เกิดเป็น segmental sclerosis ร่วมกับการขยายตัวของ mesangium (Mesangial expansion)⁶ ดังที่เห็นในพยาธิสภาพของ FSGS สมมติฐานนี้ถูกเรียกต่อมาว่า Podocyte depletion hypothesis

กระบวนการซ่อมแซมนี้จะมีผลแตกต่างออกไป ในกรณีเด็กที่อายุน้อยกว่า 5 ปี ร่างกายจะยังมีความสามารถในการแบ่งตัวสร้าง podocyte ขึ้นมาทดแทนได้ จึงเห็นลักษณะของ podocyte ที่มีการขยายขนาดขึ้น (Podocyte hypertrophy) ร่วมกับพังผืดบริเวณ mesangium (Mesangial sclerosis) เรียกลักษณะทางพยาธิวิทยาแบบนี้ว่า Diffuse mesangial sclerosis ถึงแม้จะสามารถสร้าง podocyte ขึ้นมาได้แต่ podocyte ก็ไม่สามารถทำงานได้ และ mesangium ที่ขยายตัวขึ้นสามารถกดเบียดช่องว่างภายในหลอดเลือดฝอย (Capillary lumen) จนทำให้ความสามารถในการกรองของไตลดลงและกลายเป็นโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในที่สุด⁷

ความเข้าใจถึงกระบวนการทำงานที่ปกติและการเปลี่ยนแปลงเมื่อเกิดการบาดเจ็บของ podocyte นี้จะถูกนำมาใช้ต่อยอดในการจำแนก วินิจฉัย และการพัฒนาการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

ประวัติของการจำแนกประเภทของ minimal change disease และ focal segmental glomerulosclerosis

ในช่วงก่อน ค.ศ.1900 ผู้ป่วยที่มีกลุ่มอาการเนโฟรติก (Nephrotic syndrome) จะถูกจำแนกออกเป็นชนิดปฐมภูมิ (primary) และทุติยภูมิ (secondary) เท่านั้น องค์ความรู้ในขณะนั้นทราบเพียงว่าผู้ป่วยติดเชื้อซิฟิลิส เบาหวานและพิษจากปรอทสามารถเกิดกลุ่มอาการนี้ได้ ผู้ป่วยเหล่านี้จะถูกจัดเป็น secondary nephrotic syndrome แต่ถ้าไม่ทราบสาเหตุก็จะถูกจัดเป็น primary nephrotic syndrome แต่ต่อมาเมื่อมีการตัดชิ้นเนื้อไต (Kidney biopsy) และการวิเคราะห์ทางพยาธิวิทยา ก้าวหน้าขึ้น การจำแนกผู้ป่วย Nephrotic syndrome ออกตามลักษณะทางพยาธิวิทยา (Histopathological classification) เช่น MCD, FSGS, Membranous nephropathy (MN) จึงได้รับความนิยมมากขึ้น ร่วมกับการแบ่งสาเหตุออกเป็น primary หรือไม่พบสาเหตุ (idiopathic) และ secondary ตั้งแต่ช่วงกลางศตวรรษที่ 20⁸

MCD และ FSGS เป็นลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบบ่อยในกลุ่ม podocytopathies การวิจัยช่วงก่อนหน้าส่วนใหญ่ใช้วิธีการจำแนกโรคตามลักษณะพยาธิวิทยาวิภาค เช่น การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย FSGS ก็รวบรวมผู้ป่วยที่ไม่สามารถระบุสาเหตุทั้งหมดมาเข้าร่วมการศึกษา แต่ตั้งที่กล่าวไปข้างต้นว่าการจำแนกประเภทเหล่านี้ไม่ได้สะท้อนถึงกลไกและสาเหตุการเกิดโรคที่แท้จริง ทำให้ผลลัพธ์การศึกษาที่ผ่านมาจึงไม่เห็นประโยชน์ชัดเจนของการรักษาใหม่ ๆ เพราะผู้ป่วยบางส่วนได้รับการรักษาที่ไม่ตรงกับกลไกการเกิดโรคของผู้ป่วยรายนั้น และได้รับผลเสียจากการรักษา เช่น ผู้ป่วย FSGS จากพันธุกรรมผิดปกติเข้าร่วมการศึกษาที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่ง FSGS จากสาเหตุนี้ส่วนมากไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ขนาดสูงหรือยากดภูมิคุ้มกัน ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากยาที่มากขึ้น เป็นต้น ต่อมาเมื่อข้อมูล

มากขึ้นจึงมีการเสนอการจำแนก FSGS ตามลักษณะทางพยาธิกายวิภาค เรียกว่า Columbia classification การจำแนกนี้สามารถช่วยทำนายพยากรณ์ของโรคได้ละเอียดมากขึ้น โดยแบ่ง FSGS ออกเป็น 5 ชนิด (Variants) ได้แก่ Collapsing, Cellular, Tip, Perihilar และ Not otherwise specified (NOS)^{7,9} โดยยังไม่สามารถที่จะบอกกลไกการเกิดโรคได้แน่ชัด แต่อาจใช้เป็นข้อมูลประกอบในการวิเคราะห์กลไกและสาเหตุได้ เช่น Perihilar variant มักเกิดจากกลไกของภาวะการกรองของโกลเมอรูลัสที่สูงผิดปกติ (hyperfiltration) เป็นต้น

ในช่วงที่ผ่านมาไม่นานมีการค้นพบองค์ความรู้ที่ทำให้แนวความคิดเกี่ยวกับการจำแนกสาเหตุของกลุ่มโรคนี้เปลี่ยนไปจนถึงในปัจจุบัน ประการแรก คือ การค้นพบการกลายพันธุ์ของยีนหลายตัวที่ทำให้เกิด Monogenic FSGS ซึ่งคิดเป็นประมาณร้อยละ 10 ถึง 30 ของกลุ่มอาการเนโฟรติกที่ต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์ (steroid-resistant nephrotic syndrome หรือ SRNS) จึงเกิดการศึกษาด้านโปรตีนที่สร้างจากยีนเหล่านี้และทำให้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลุ่มโรคนี้เพิ่มมากขึ้น จนเริ่มมีผู้เชี่ยวชาญหรือกลุ่มผู้เชี่ยวชาญให้คำแนะนำเกี่ยวกับบทบาทของการส่งตรวจ

ทางพันธุกรรมในผู้ป่วย FSGS ซึ่งจะกล่าวต่อไปภายหลัง ประการที่สอง คือ การเกิดแนวความคิดเกี่ยวกับสมมติฐานการมีอยู่ของโมเลกุลหรือสารบางอย่างในเลือดที่มีทำให้ podocyte เสียการทำงานไป เรียกว่า Circulating permeability factor (CPF) ที่ทำให้การทำงานของ podocyte เสียไปและเกิดกลุ่มอาการเนโฟรติกแบบเฉียบพลัน ดังที่เห็นในผู้ป่วยกลุ่มที่เรียกว่า Primary หรือ Idiopathic nephrotic syndrome เดิม

ในปัจจุบันจึงมีผู้เชี่ยวชาญหลายกลุ่มได้ทำการเสนอการแบ่งประเภทของ podocytopathies ใหม่ตามสาเหตุของการเกิดโรค โดยมีความแตกต่างกันอยู่เล็กน้อย ส่วนใหญ่มักจะแบ่งเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ สาเหตุทางพันธุกรรม สาเหตุจาก CPF ภาวะการกรองที่สูงผิดปกติ และสาเหตุภายนอกที่ทำให้ podocyte บาดเจ็บโดยตรง เช่น ยา สารพิษ หรือ การติดเชื้อ และแบ่งเป็นกลุ่มที่ยังไม่สามารถจัดเข้ากลุ่มใดได้แน่ชัด (ตารางที่ 1)¹⁰ ส่วนแนวทางเวชปฏิบัติโรคทางโกลเมอรูลัสของ Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) ในปี ค.ศ.2021 จะรวมกลุ่มที่เกิดจากภาวะการกรองที่ผิดปกติและสาเหตุภายนอกเข้าไว้ด้วยกันเป็นกลุ่ม secondary causes¹¹

ตารางที่ 1 ตารางแสดงการจำแนกประเภทของ podocytopathies ตามสาเหตุกลไกการเกิดโรค (Pathogenesis-based classification)¹⁰

ชนิด	กลไกการเกิดโรค	พยาธิสภาพ	อาการทางคลินิก	การรักษา	การกลับเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายไต
ปฐมภูมิ หรือ CPF-mediated	มีการสร้าง CPF ทำให้ podocyte บาดเจ็บ	MCD หรือ FSGS และ extensive FPE	กลุ่มอาการเนโฟรติกแบบเฉียบพลัน	ยากดภูมิคุ้มกัน การล้างพลาสมา	พบได้บ่อย
ทุติยภูมิ หรือ toxic	เกิดการบาดเจ็บต่อ podocyte จากสาเหตุอื่น ๆ โดยตรง (ผู้ป่วยบางส่วนอาจมียีน APOL1 ที่ผิดปกติอยู่ก่อน)	MCD หรือ FSGS สามารถพบชนิด Collapsing ได้บ่อย และอาจพบ TRI ได้	มีได้หลากหลายตั้งแต่โรคไตเรื้อรังหรือกลุ่มอาการเนโฟรติก	กำจัดสาเหตุ	พบได้บ้าง อาจกลับเป็นซ้ำหลังปลูกถ่ายหลายเดือน
พันธุกรรม	ความผิดปกติของยีนซึ่งทำให้โครงสร้างหรือการทำงานของ podocyte ผิดปกติ	MCD หรือ FSGS หรือ MesGN	กลุ่มอาการเนโฟรติกที่ไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์	RAASi	พบได้น้อยมาก
ภาวะการกรองที่สูงผิดปกติ	การเปลี่ยนแปลงซึ่งตามหลังจากอัตราการกรองต่อหน่วยไตที่มากขึ้นไป	FSGS มักพบชนิด Perihilar ร่วมกับ Glomerulomegaly และ segmental FPE	โปรตีนรั่วในปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นอย่างค่อยเป็นค่อยไป	RAASi	พบได้น้อยมาก

CPF, circulating permeability factor; FPE, foot process effacement; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MCD, minimal change disease; MesGN, mesangioproliferative glomerulonephritis; RAASi, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor; TRI, tubulo-reticular inclusion

Genetic (monogenic) podocytopathy ในผู้ใหญ่

ในปัจจุบันมีการตรวจ Next generation sequencing (NGS) ซึ่งเป็นวิธีการตรวจทางพันธุกรรมที่สามารถศึกษาข้อมูลทางพันธุกรรมของผู้ป่วยได้ทั้งจีโนม (Genome) ในการตรวจครั้งเดียว ในช่วงแรกการศึกษาส่วนใหญ่เริ่มในผู้ป่วยเด็กที่เป็น SRNS เนื่องจากเป็นกลุ่มที่เชื่อว่ามีโอกาสเกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมสูงที่สุด ผู้ป่วยกลุ่มนี้ส่วนมากจะพบลักษณะพยาธิสภาพเป็น FSGS โดยมีโอกาสพบความผิดปกติทางพันธุกรรม

ได้ประมาณร้อยละ 30¹² และจะสูงถึงร้อยละ 100 และ 57 สำหรับทารกแรกเกิดและทารกขวบปีแรกที่มีกลุ่มอาการเนโฟรติก¹³ ส่วนการศึกษาในผู้ใหญ่ที่เป็น SRNS นั้นจะพบความผิดปกติได้ประมาณร้อยละ 10 และจะลดลงตามอายุที่มากขึ้น ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดสำหรับข้อบ่งชี้และชนิดของการตรวจทางพันธุกรรมในผู้ใหญ่ คำแนะนำของ KDIGO ในปี ค.ศ.2021 ให้คำแนะนำไว้ว่าอาจพิจารณาเลือกตรวจทางพันธุกรรมในรายที่มีลักษณะดังตารางแสดง (ตารางที่ 2)¹¹

ตารางที่ 2 การจำแนกชนิดของ Genetic focal segmental glomerulosclerosis และข้อควรพิจารณาในการส่งตรวจทางพันธุกรรม¹¹

FSGS จากสาเหตุทางพันธุกรรม	
รูปแบบการกลายพันธุ์ของโปรตีนใน podocyte หรือ glomerular basement membrane ที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพ	<ul style="list-style-type: none"> ถ่ายทอดภายในครอบครัว เกิดขึ้นเองใหม่ มีกลุ่มความผิดปกตินอกไตร่วมด้วย
ข้อควรพิจารณาในการส่งตรวจทางพันธุกรรมในผู้ป่วย FSGS ที่เป็นผู้ใหญ่	
<ul style="list-style-type: none"> เมื่อมีประวัติในครอบครัวชัดเจนและ/หรือมีลักษณะที่สงสัยกลุ่มโรคที่มีความผิดปกติภายนอกไตร่วมด้วย ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโดยเฉพาะกรณีข้อมูลทางคลินิกไม่สามารถจำแนกชนิดได้ชัดเจน เพื่อลดโอกาสการได้รับยากดภูมิคุ้มกันโดยไม่จำเป็น โดยเฉพาะกรณีผู้ป่วยมีประวัติไม่ตอบสนองต่อการรักษามาก่อนหน้า ประเมินความเสี่ยงในการกลับเป็นซ้ำหลังการปลูกถ่ายไต ประเมินศักยภาพในการเป็นผู้บริจาคไตว่ามีความเสี่ยงต่อผู้แสดงความจำนงค์จะบริจาคเองหรือไม่ โดยเฉพาะกรณีที่มีความเสี่ยงต่อการมียีน <i>APOL1</i> ที่ผิดปกติ เพื่อประกอบการตรวจวินิจฉัยทารกในครรภ์ 	

ยีนที่ก่อให้เกิดความผิดปกติทางพันธุกรรมเหล่านี้แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม คือ ยีนของโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของ slit diaphragm เช่น *NPHS2* ที่เป็นยีนของ podocin เป็นต้น ต่อมาคือยีนของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ actin รวมทั้งการควบคุมแคลเซียมและประจุต่าง ๆ ในเซลล์ เช่น *TRPC5* และ *TRPC6* (Transient receptor potential cation channel 5 และ 6) เป็นต้น และสุดท้ายคือกลุ่มยีนของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับเยื่อหุ้มเซลล์ของ podocyte¹⁴ โดยยีนที่มีความสำคัญหรือพบบ่อยในผู้ใหญ่ หรือมีการรักษาที่มุ่งเป้าไปที่โปรตีนเหล่านี้ มีดังนี้

NPHS2

ยีน *NPHS2* จะถูกถอดและแปลรหัสออกมาเป็นโปรตีน podocin ยีนนี้ถูกค้นพบเป็นลำดับที่สองต่อจาก *NPHS1* ซึ่งสร้างโปรตีน nephrin และทำให้เกิดกลุ่มอาการเนโฟรติกในทารกแรกเกิด (Congenital nephrotic syndrome) ความผิดปกติของยีนนี้พบประมาณร้อยละ 15 ของ monogenic FSGS ในผู้ใหญ่ ความผิดปกตินี้ถ่ายทอดในลักษณะของยีนด้อย (Autosomal recessive) และสามารถมีอาการในช่วงเด็กหรือผู้ใหญ่ก็ได้ โดย

ขึ้นกับชนิดของการกลายพันธุ์ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของยีนอื่น¹⁴ แต่จุดที่แตกต่างจากการกลายพันธุ์อื่น คือ สามารถพบการกลับเป็นซ้ำของโรคได้หลังจากปลูกถ่ายไตถึงประมาณร้อยละ 38 กลไกที่อธิบายปรากฏการณ์นี้เชื่อว่าเกิดจาก Anti-podocin antibody ที่ถูกสร้างจากระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย เนื่องจากเข้าใจว่า podocin ปกติที่มีอยู่ในไตที่ปลูกถ่ายเป็นสิ่งแปลกปลอม¹⁵

APOL1

โปรตีน *APOL1* มีอยู่ในระบบหมุนเวียนและในไตของมนุษย์ บทบาทหนึ่งที่สำคัญของโมเลกุลนี้ คือ การกลายพันธุ์บางรูปแบบ *APOL1* จะสามารถในทำลายเชื้อ *Trypanosoma brucei* ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคเหงาหลับ (Sleeping sickness) ที่พบมากในแอฟริกา ดังนั้นการกลายพันธุ์ของยีนนี้จะพบในผู้ที่สืบเชื้อสายมาจากแอฟริกาโซนกลางและตะวันตกในอดีต (African ancestry) เพราะกระบวนการคัดเลือกตามธรรมชาติ (Natural selection) ทำให้ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ของยีนนี้ในพื้นที่ดังกล่าวมีโอกาสรอดชีวิต

สูงชันตั้งแต่ในอดีต รูปแบบหรือ allele การกลายพันธุ์ของยีนนี้หลัก ๆ มีอยู่ 2 รูปแบบ คือ G1 และ G2 ส่วนยีนปกติที่ไม่กลายพันธุ์จะเรียกว่า G0 การศึกษาเชิงระบาดวิทยาได้เกิดข้อสังเกตว่า ผู้ที่มีเชื้อสายแอฟริกันมีโอกาสเกิดโรคไตเรื้อรังมากกว่าผู้ที่ไม่ใช่เชื้อสายอย่างมีนัยสำคัญ นำมาซึ่งการค้นพบถึงความสัมพันธ์ของโรคไตกับการกลายพันธุ์ของยีนนี้ในเวลาต่อมา โรคไตที่สัมพันธ์กับ APOL1 นั้นถ่ายทอดแบบยีนด้อย โดย APOL1 ที่ผิดปกติจะทำงานมากกว่า APOL1 แบบปกติ หน้าที่ของ APOL1 นั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่สมมติฐานเดิมที่มีข้อมูลรองรับมากที่สุด คือ การทำหน้าที่เป็นช่องให้โมเลกุลของคลอไรด์ไหลเข้าสู่เซลล์ ความเข้มข้นในเซลล์จะสูงมากขึ้น เกิดการดึงน้ำเข้ามาในเซลล์ ทำให้เซลล์บวมและตายในที่สุด กลไกนี้เป็นกลไกที่เกิดกับเซลล์ของ *Trypanosoma brucei* เช่นกัน นอกจากนี้ยังพบว่า APOL1 ที่ทำงานมากเกินไปยังมีความสัมพันธ์กับภาวะเครียดของอวัยวะภายในเซลล์หลายอย่าง ได้แก่ ไมโทคอนเดรีย ร่างแหเอนโดพลาสม (Endoplasmic reticulum) และไลโซโซม (Lysozyme) และภาวะการอักเสบที่มากขึ้น¹⁶

ผู้ที่มีการกลายพันธุ์ทั้ง 2 แอลลีลบางส่วนไม่พบว่าเกิดความผิดปกติในไต จึงเชื่อว่าการเกิดโรคไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องอาศัยปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น ความดันโลหิตที่สูง ยา หรือสภาพแวดล้อมบางอย่าง อาทิเช่น มลภาวะทางอากาศ เป็นต้น ผู้ป่วยโรคไตที่สัมพันธ์กับ APOL1 จึงมีอาการและอาการแสดงที่หลากหลายตั้งแต่โรคไตเรื้อรังที่มีอัตราการเสื่อมของไตเร็ว โดยมีปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะเล็กน้อยไปจนถึงระดับเนโฟรติก และอาจมีความดันโลหิตสูงร่วม¹⁷ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มียีน APOL1 ที่ผิดปกติยังมีความเสี่ยงต่อการเกิด Secondary FSGS จากสาเหตุบางอย่าง เช่น การติดเชื้อเอชไอวี การได้ยา Interferon เป็นต้น¹⁰ ในปัจจุบันมีการพัฒนาการรักษาที่มุ่งเป้าหมายที่ APOL1 แล้ว ซึ่งจะกล่าวต่อไปในภายหลัง

TRPC5 และ TRPC6

ยีนในกลุ่มนี้ถูกแปลงรหัสออกมาเป็นช่องไอออนรูปแบบ Canonical transient receptor potential channel ชนิดต่าง ๆ ยีน TRPC6 เป็นยีนแรกและเป็นยีนที่มีข้อมูลมากที่สุด การกลายพันธุ์ของยีนนี้ถูกรายงานตั้งแต่ปี.ศ.2005 ว่าทำให้เกิด FSGS ในครอบครัวได้ มีลักษณะการถ่ายทอดแบบยีนเด่น (Autosomal dominant) ช่องไอออน TRPC6 ทำหน้าที่อยู่ในส่วนปลายของ foot process ใน slit diaphragm โปรตีนนี้ทำหน้าที่เป็นช่องทางให้แคลเซียมผ่านเข้าสู่เซลล์และทำงานร่วมกับโมเลกุลที่สำคัญหลายตัว เช่น nephrin และ podocin การกลายพันธุ์ส่วนมากมักทำให้ช่องไอออน TRPC6 ทำงานมากกว่าปกติ ส่งผลให้มีระดับแคลเซียมในเซลล์สูงมากขึ้น ไปกระตุ้น calcineurin ให้ทำงานมากขึ้น และส่งผลให้ actin ที่ต่อกันเป็นสายยาวถูกตัดได้มากขึ้น จนเกิดความผิดปกติของการทำงานของเซลล์และพยาธิสภาพ

ตามมา การศึกษาต่อมายังพบอีกว่าช่องไอออน TRPC6 ที่ปกติเองมีปริมาณการแสดงออกที่ผิวเซลล์มากขึ้นในโรคไตอื่น ๆ เช่นกัน เช่น โรคไตจากความดันโลหิตสูง ซึ่งการทำงานมากขึ้นของช่องไอออนนี้เชื่อว่าส่งผลเสียต่อไตในระยะยาว และเริ่มมีข้อมูลในสัตว์ทดลองว่าการทำงานของช่องไอออน TRPC6 ที่เพิ่มนี้อาจเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการเกิด glomerulosclerosis ในโรคโกลเมอรูลัสและพังผืดในไตจากภาวะอุดกั้นของระบบทางเดินปัสสาวะ (Obstructive nephropathy) อีกด้วย จึงมีความพยายามที่จะพัฒนาายาทียับยั้งช่องไอออน TRPC6 ซึ่งอาจใช้ได้ทั้งผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์และผู้ป่วยโรคไตอื่น ๆ ที่มีการแสดงออกของยีน TRPC6 มากขึ้นได้^{14,18}

TRPC5 เป็นอีกช่องไอออนในกลุ่มเดียวกันที่ยังไม่เคยมีรายงานผู้ป่วยจากการกลายพันธุ์ของยีนนี้ แต่กลับพบว่าในหนูทดลองที่มีการกลายพันธุ์ของยีนนี้กลับมีการบาดเจ็บของไตน้อยกว่าหนูที่ไม่มีการกลายพันธุ์เมื่อกระตุ้นให้เกิดการบาดเจ็บด้วยปัจจัยเดียวกัน และการใช้ยาที่ยับยั้งช่องไอออนนี้ในหนูที่ความดันโลหิตสูงจากการให้ Angiotensin II พบว่าสามารถชะลอความเสื่อมของไตได้และเป็นเป้าหมายการรักษาที่สำคัญอีกช่องไอออนหนึ่ง⁴

Circulating permeability factor-related podocytopathy หรือ Primary podocytopathy

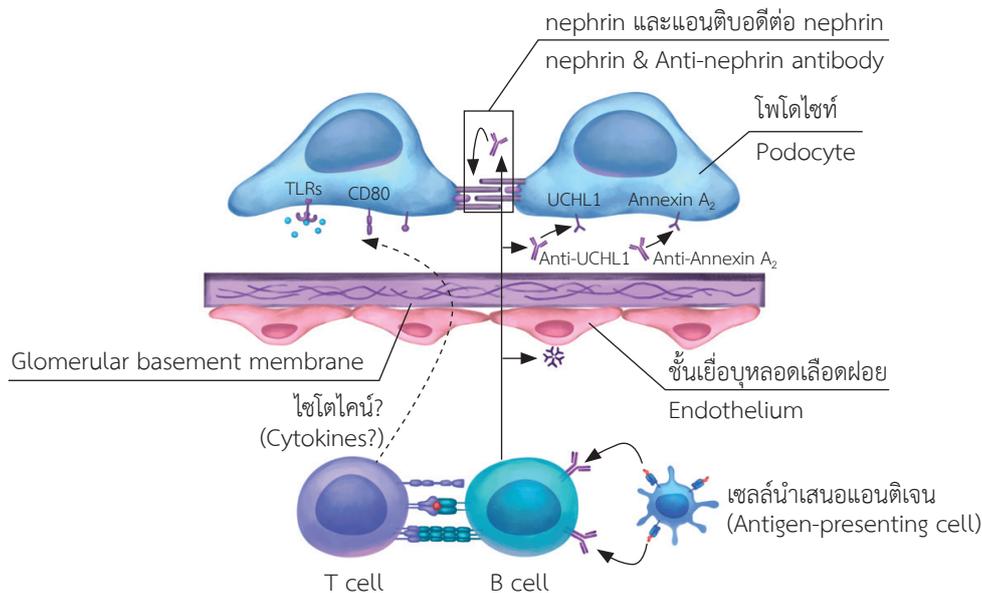
ตั้งแต่ ค.ศ.1972 มีการค้นพบว่าผู้ป่วยที่เข้าสู่โรคไตระยะสุดท้ายที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีโอกาสกลับเป็นซ้ำของโรคสูงถึงร้อยละ 30 โดยส่วนมากจะเริ่มตรวจพบความผิดปกติได้ในช่วง 2-6 วันหลังจากการปลูกถ่ายไต แต่มีรายงานการพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะตั้งแต่กระบวนการปล่อยเลือดเข้าสู่ไตปลูกถ่ายในห้องผ่าตัด (reperfusion) หลายรายด้วยกัน ประกอบกับรายงานต่อมาพบว่าทำการกรองพลาสมา (plasmapheresis) สามารถควบคุมตัวโรคได้ชั่วคราว ทำให้เชื่อว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีโมเลกุลบางอย่างที่มีคุณสมบัติทำให้เกิดการสูญเสียการทำงานของ podocyte อย่างจำเพาะอยู่ในระบบหมุนเวียนโลหิต โมเลกุลนี้ต่อมาถูกเรียกว่า Permeability factor, Circulating factor หรือ Circulating permeability factor นั่นเอง แม้นักวิจัยจะพยายามค้นหาและพยายามระบุว่า CPF นั้นคือโมเลกุลใดมาอย่างยาวนาน แต่ก็ยังไม่สามารถระบุได้ชัดเจน Robert J. Shalhoub ได้เสนอสมมติฐานว่าโรคนี้เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน และเชื่อว่าโมเลกุลเหล่านี้มีที่มาจาก T cell เนื่องจากโรคนี้ตอบสนองต่อการให้ยากดภูมิคุ้มกัน การที่ไม่พบแอนติบอดีจากการย้อมชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา และการที่พบโรคนี้ในผู้ป่วย Hodgkin's disease ได้บ่อย สมมติฐานนี้ได้ถูกใช้อธิบายพยาธิกำเนิดโรคนี้เป็นเวลานาน แต่ก็ยังไม่สามารถยืนยันถึงการมีอยู่จริงของ CPF ได้ แพทย์บางส่วนยังตั้งข้อสังเกตอีกว่าหากโรคนี้เป็นจาก CPF ดังกล่าวจริง ทำไม

ถึงพบโอกาสกลับเป็นซ้ำเพียงร้อยละ 30 ไม่ใช่ทุกราย⁵

ต่อมามีรายงานกรณีศึกษาใน ค.ศ.2012 โดย Lorenzo Gallon และคณะ ที่รายงานว่ามีการนำไตจากผู้มีชีวิตปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคไตระยะสุดท้ายจาก Primary FSGS พบว่าเกิดการกลับเป็นซ้ำ ซึ่งยืนยันด้วยการตรวจทางพยาธิวิทยา โรคที่กลับเป็นซ้ำทำให้ผู้รับบริจาคไตมีความเจ็บป่วยที่แย่ลงและมีการทำงานของไตที่แย่ลงเช่นกัน จากนั้นไตดังกล่าวได้ถูกนำไปปลูกถ่ายให้กับผู้ป่วยอีกรายหนึ่งซึ่งเป็นโรคไตจากเบาหวาน พบว่าไตดังกล่าวที่เกิดการกลับเป็นซ้ำของ FSGS สามารถฟื้นตัวได้รวดเร็วอย่างน่าทึ่ง กรณีศึกษานี้เองทำให้สมมติฐานการมีอยู่ของ CPF ถูกยืนยันว่า

ถูกต้องแม้จะยังไม่สามารถระบุตัวตนของ CPF ได้อย่างชัดเจน^{5,19}

การศึกษากลไกการเกิดโรคของ CPF-related podocytopathy ในปัจจุบันจะมุ่งไปยังการระบุตัวตนของ CPF และแหล่งที่มาของสารนี้ ที่ผ่านมามีโมเลกุลที่ถูกเสนอว่าอาจเป็น CPF เช่น Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) ใน Primary FSGS แต่ภายหลังพบว่าสารนี้มิได้เป็นสาเหตุของ podocytopathy แต่อย่างใด ยังคงมีสารที่ยังอยู่ กระบวนการศึกษาวิจัยและสารใหม่ ๆ ที่พบมากขึ้นตลอด (รูปที่ 3) ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะกลไกหรือโมเลกุลที่มีข้อมูลมากขึ้นในช่วงที่ผ่านมา



รูปที่ 3 บทบาทของ B cell ในกลไกการเกิดโรคของ podocytopathies ผ่านกลไกภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง โดยเกิดการกระตุ้น B cell ให้สร้างแอนติบอดีต่อแอนติเจนของโมเลกุลบน podocyte อาทิเช่น nephrin, annexin A₂ และ UCHL1 เป็นต้น นอกจากนี้ ยังแสดงถึงกลไกของ T cell ที่อาจมีส่วนเกี่ยวข้องผ่านการหลั่งไซโตไคน์และ/หรือสารอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อ podocyte²⁰

CD, cluster of differentiation; TLRs, toll-like receptors; UCHL1, ubiquitin C-terminal hydrolase L1

แอนติบอดีต่อ nephrin (Anti-nephrin antibody) และอื่น ๆ

เนื่องจากลักษณะจากการย้อม immunofluorescence ไม่พบหลักฐานของ immune complex หรือโปรตีนคอมพลีเมนต์ และไม่พบการสะสมที่หนาแน่นของอิเล็กตรอน (Electron dense deposit) ในกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน ทำให้เดิมเชื่อว่า Primary MCD และ FSGS ไม่ควรเกิดจากกระบวนการภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (Autoimmunity) ผ่านการสร้างแอนติบอดี แต่ในช่วงหลายปีที่ผ่านมา มีรายงานและการศึกษาควบคุมแบบสุ่มที่ใช้ Rituximab เป็นแอนติบอดีสังเคราะห์ต่อ CD20 ซึ่งสามารถกำจัด B lymphocyte ได้ พบว่ายานี้มีประสิทธิภาพในการรักษา podocytopathy ในผู้ป่วยเด็กที่มีการกลับเป็นซ้ำบ่อยหรือต้องใช้สเตียรอยด์อยู่ตลอด (Steroid-dependent)²¹ และตามมาด้วย

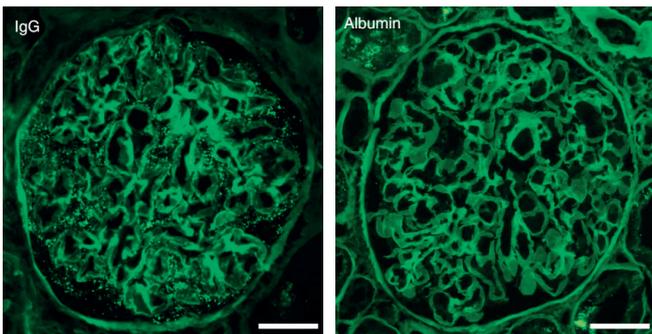
ข้อมูลทิศทางเดียวกันในผู้ใหญ่²² หลังจากนั้นในปี ค.ศ.2017 เริ่มมีกลุ่มนักวิจัยและแพทย์บางส่วนเสนอและเชื่อในสมมติฐานว่าด้วยความผิดปกติของ B lymphocyte ที่สร้างแอนติบอดีต่อ podocyte ว่าอาจเป็นสาเหตุของโรคกลุ่มนี้ จากข้อสังเกตต่าง ๆ เช่น รายงานของการหายจากโรคตามหลังการติดเชื้อหัด (measles) ซึ่งมีหลักฐานของการสังเคราะห์อิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) ที่ลดลง และยังสามารถอธิบายได้ว่าทำไมโรคนี้อาจตอบสนองต่อสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน⁵ รวมทั้ง rituximab ดังกล่าวก่อนหน้า

การศึกษา podocyte ในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง เริ่มพบการมีอยู่ของแอนติบอดีต่อ nephrin ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญอย่างมากใน slit diaphragm พบว่าแอนติบอดีนี้

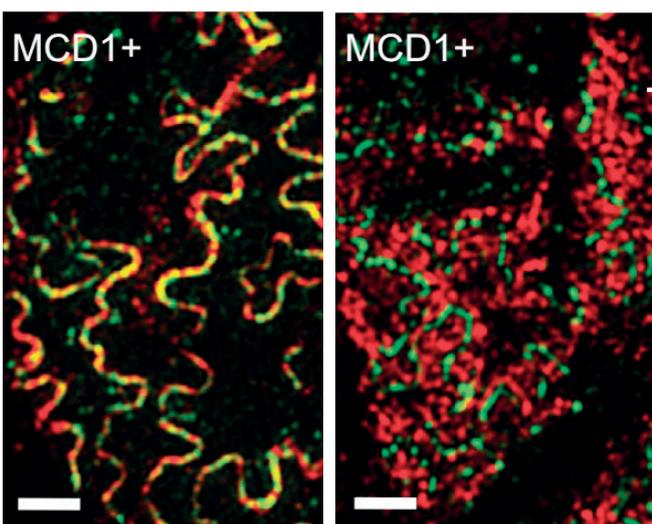
จะทำให้ nephrin เคลื่อนออกจากบริเวณ slit diaphragm ไปยังบริเวณอื่นในเซลล์ ทำให้การเชื่อมต่อระหว่าง foot process ของ podocyte ถูกแยกออกจากกัน และสูญเสียการทำงานของ slit diaphragm ในที่สุด ปรากฏการณ์นี้ถูกพบในโรค pemphigus เช่นกัน จนต่อมาในปี ค.ศ.2021 Andrew J.B.Watts และคณะ ได้รายงานการค้นพบแอนติบอดีในน้ำเหลืองและชิ้นเนื้อไตของผู้ป่วย MCD ที่มีได้เป็นแต่กำเนิด พบแอนติบอดีต่อ nephrin ได้ร้อยละ 66 และ 34 ในเด็กและผู้ใหญ่ตามลำดับ และพบอีกว่าเมื่อน้ำเหลืองของผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีเหล่านี้ในขณะที่ยังโรคนอนหลับอยู่ จะพบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญหรือผลตรวจของแอนติบอดีเป็นลบในทุกราย ในส่วนของการตรวจทางพยาธิวิทยา มีการสังเกตก่อนหน้านี้ว่าในผู้ป่วย MCD บางรายจะพบอิมมูโนโกลบูลินจี (IgG) สะสมในลักษณะเป็นจุดเล็ก ๆ (punctate) ใน immunofluorescence (รูปที่ 4) ซึ่งเดิมที่ยังไม่แน่ชัดว่าอธิบายจากกลไกใด โดยบางส่วนเชื่อว่าอาจเป็นเพียงผลบวกลวง ต่อมาการศึกษาที่ยืนยันว่าลักษณะที่เห็นนี้เป็น

ผลบวกจริง การใช้กล้องจุลทรรศน์แบบโฟกัสร่วม (Confocal microscopy) และกล้องจุลทรรศน์การส่องสว่างแบบมีโครงสร้างชนิดความละเอียดสูง (Super-resolution structured illumination microscopy) ศึกษาในรายละเอียดเพิ่มเติมพบว่าการสะสม (deposit) ที่เห็นเหล่านี้ คือ แอนติบอดีต่อ nephrin (รูปที่ 5) ในผู้ป่วยที่มีแอนติบอดีในน้ำเหลืองที่มีชิ้นเนื้อเก็บไว้ 9 รายก็พบว่าเจอ punctate IgG deposit ทุกราย²³

แอนติบอดีอื่น ๆ ที่มีรายงานในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ แอนติบอดีต่อ annexin A2, UCLH1 และ CD40 อย่างไรก็ตามข้อมูลยังมีไม่มาก และยังคงต้องรอการยืนยันถึงบทบาทความสำคัญอีกครั้ง รวมทั้งยังไม่มีการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีการตรวจแอนติบอดีเหล่านี้ในการศึกษาเดียวกัน จึงไม่ทราบข้อมูลทางระบาดวิทยาแน่ชัดในขณะนี้ ในอนาคตการค้นพบแอนติบอดีเหล่านี้อาจนำไปสู่การวินิจฉัย ติดตาม จำแนกผู้ป่วย podocytopathy รวมทั้งช่วยเลือกการรักษาที่แม่นยำและเหมาะสมกับผู้ป่วยได้ดีขึ้น เหมือนกับที่เกิดขึ้นในโรค MN



รูปที่ 4 ภาพจากกล้อง immunofluorescence ใน MCD (ซ้าย) แสดงชิ้นเนื้อที่ย้อมด้วยแอนติบอดีต่ออิมมูโนโกลบูลินจี (IgG) ซึ่งติดด้วยสาร Fluorescein isothiocyanate (FITC) ในลักษณะเป็นจุดเล็ก ๆ (punctate) กระจายทั่ว (diffuse) ในโกลเมอรูลัส (ขวา) แสดงชิ้นเนื้อที่ย้อมด้วยแอนติบอดีต่ออัลบูมิน (Albumin) ซึ่งติดด้วยสาร FITC ไม่พบการย้อมติดตั้งเช่นในภาพซ้าย เพื่อยืนยันว่าการติดอิมมูโนโกลบูลินจีมิใช่ผลบวกลวง (แถบแสดงมาตราส่วนมีความยาว 20 ไมโครเมตร)²³



● IgG
● Nephrin
● IgG
● Synaptopodin

รูปที่ 5 ภาพจากกล้องจุลทรรศน์การส่องสว่างแบบมีโครงสร้างชนิดความละเอียดสูง (Super-resolution structured illumination microscopy) จากชิ้นเนื้อไตที่มีโรค MCD (ซ้าย) แสดงการย้อมติดสีแดงบ่งบอกถึงการกระจายตัวของ nephrin ตามแนว GBM เนื่องจาก nephrin อยู่ในบริเวณ slit diaphragm ซึ่งชิดกับ GBM ส่วนสีเขียวแสดงการย้อมติดอิมมูโนโกลบูลินจี ซึ่งซ้อนทับกับ nephrin (Colocalization) (ขวา) แสดงการย้อมติดสีแดงบ่งบอกถึงการกระจายตัวของ Synaptopodin ทั่ว ๆ ใน podocyte ซึ่งไม่ซ้อนทับกับบริเวณย้อมติดสีเขียวที่บ่งบอกถึงอิมมูโนโกลบูลินจี²³

ไซโตไคน์ (cytokines)

จากสมมติฐานของ Shalhoub เกี่ยวกับบทบาทของ T cell ในพยาธิกำเนิดของ podocytopathy การศึกษาส่วนหนึ่งจึงมุ่งหาคำตอบว่า T cell ทำให้ podocyte สูญเสียการทำงานผ่านกระบวนการใด ไซโตไคน์จึงเป็นหนึ่งในกลุ่มของสารที่เชื่อว่าอาจเป็นสิ่งที่สร้างมาจาก T cell และทำให้เกิดพยาธิสภาพของ podocyte ไซโตไคน์ที่มีการศึกษาค่อนข้างมาก ได้แก่ Interleukin-13 (IL-13) และ Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) การศึกษาที่ผ่านมาพบว่ายีนของ IL-13 แสดงออกมากขึ้นและมีการสร้าง IL-13 จาก T cell ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค แต่ IL-13 เองสามารถพบสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคอื่น เช่น โรคหืด โรคสะเก็ดเงิน โดยที่ผู้ป่วยไม่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ จึงทำให้ความเป็นไปได้ที่ IL-13 จะเป็นกลไกที่ทำให้เกิดความผิดปกติยังไม่ชัดเจน ในส่วนการศึกษาของ TNF-alpha ในผู้ป่วย SRNS แสดงให้เห็นว่ามีระดับที่สูงกว่าปกติ และยังพบว่า podocyte มีการแสดงออกของยีนของ TNF-alpha มากขึ้นเช่นกัน ร่วมกับรายงานในอดีตซึ่งทดลองใช้แอนติบอดีต่อ TNF-alpha ในผู้ป่วย SRNS พบว่ารายงานสามารถหายจากโรคได้ อีกรายงานหนึ่งซึ่งนำน้ำเหลืองของผู้ป่วย FSGS มาใส่ podocyte ปกติที่เพาะเลี้ยงไว้พบว่ามีการกระตุ้น TNF-alpha ได้ร้อยละ 21 ในขณะที่จึงเชื่อ TNF-alpha pathway อาจเป็นหนึ่งในกลไกที่ตามมาหลังจากที่ CPF มากระทำต่อ podocyte⁵

FSGS จากภาวะการกรองที่สูงผิดปกติ (Hyperfiltration-related FSGS หรือ Maladaptive FSGS)

กลไกการบาดเจ็บของ podocyte ในกลุ่มนี้เชื่อว่าเริ่มต้นจากการเกิดความเครียดเชิงกลที่กระทำต่อ GFB ที่มากขึ้น พยาธิสภาพที่มักพบในกล้องจุลทรรศน์ทั่วไปคือ FSGS มักพบที่เป็นชนิด Perihilar และอาจพบลักษณะโกลเมอรูลัสที่โตขึ้น (Glomerulomegaly) ลักษณะที่ตรวจพบในกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนเองจะเห็นการบาดเจ็บของ podocyte และ FPE เด่นชัดบริเวณที่ใกล้ขั้วของโกลเมอรูลัสเพราะเป็นจุดที่เผชิญกับแรงกระทำมากที่สุด จากที่ธรรมชาติของโรคเกิดจากการสะสมจากการบาดเจ็บต่อเนื่องเป็นเวลานานและพยาธิสภาพของ podocyte มีได้กระจายเท่ากันทั่ว ๆ ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะไม่มีอาการ แต่มีเพียงโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะมีการทำงานของไตที่ค่อย ๆ ลดลงและกลายเป็นไตเรื้อรัง รวมทั้งไม่ได้กลับเป็นซ้ำทันทีหลังการปลูกถ่ายไต สาเหตุที่สำคัญของโรคกลุ่มนี้มักเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีจำนวนหน่วยไต (nephron) ลดลง เช่น การผ่าตัดไตออกข้างหนึ่ง ภาวะไตเจริญเติบโตผิดปกติตั้งแต่กำเนิด หรือกลุ่มที่ตั้งต้นมีจำนวนหน่วยไตปกติ เช่น ภาวะอ้วน ความดันโลหิตสูง เป็นต้น^{1,10}

สาเหตุทุติยภูมิอื่น ๆ (Other Secondary FSGS)

สาเหตุของโรคกลุ่มนี้ ได้แก่ การติดเชื้อ เช่น ไวรัสเอชไอวี (Human immunodeficiency virus หรือ HIV) โรคซิฟิลิส ไวรัสพาร์โวบี 19 (Parvovirus B19) การได้รับยาต่าง ๆ เช่น Interferon และ Pamidronate โรคมะเร็งบางชนิดและภาวะอวัยวะที่ว่างกาย การตรวจพบทางพยาธิวิทยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักพบเป็น Collapsing variant ของ FSGS แต่ก็มีรายงาน variant อื่น ๆ หรือ MCD เช่นกัน การเกิดโรคจากสาเหตุเหล่านี้มีความสัมพันธ์อย่างมากกับปัจจัยทางพันธุกรรมด้วย เช่น ความสัมพันธ์ของยีน *APOL1* ที่ผิดปกติดังกล่าวไปแล้วกับการติดเชื้อเอชไอวี SARS-CoV-2 หรือการได้รับยา Interferon เป็นต้น ส่วนบางสาเหตุอาจไม่เกี่ยวข้อง เช่น Pamidronate เป็นต้น การรักษาในกลุ่มนี้มักมุ่งเน้นที่การแก้สาเหตุ แต่โรคอาจดีขึ้นหรือไม่สามารถฟื้นได้ในหลายกรณี การรักษาในกลุ่มที่พยาธิสภาพมีการเปลี่ยนแปลงถาวรจะมุ่งเน้นการชะลอความเสื่อมของโรคไตเช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹⁰

อนาคตของการรักษา podocytopathy ในผู้ใหญ่

จากความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคในกลุ่ม podocytopathies ซึ่งจะเห็นได้ว่ามีความแตกต่างกันในแต่ละกลุ่มอย่างมาก การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในอนาคตมีแนวโน้มมุ่งเป้าไปตามกลไกที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพในผู้ป่วยแต่ละราย (individualization) โดยอาศัยทั้งข้อมูลทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงพยาธิวิทยาและพันธุกรรมต่าง ๆ ประกอบกัน

การรักษาในปัจจุบันอาจแบ่งโดยสังเขปเป็นกลุ่มของยากดภูมิคุ้มกันหรือยาที่มุ่งเป้าเพื่อกำจัดหรือยับยั้งการสร้าง CPF กลุ่มของยาออกฤทธิ์เกี่ยวกับระบบการหมุนเวียนโลหิตในไต กลุ่มของยาที่ใช้กำจัดสาเหตุอื่น ๆ นอกจาก CPF และกลุ่มของยาที่มุ่งเป้าที่กระบวนการต่าง ๆ ใน podocyte โดยตรง ซึ่งในปัจจุบันมียาหลายตัวที่กำลังมีการศึกษาอยู่ในการทดลองระยะที่ 2 และ 3²⁴

ยากดภูมิคุ้มกัน

เป้าหมายของการใช้ยาในกลุ่มนี้ คือ ยับยั้งการสร้างหรือขจัด CPF ดังนั้นจึงเลือกใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัยหรือเป็น CPF-related/primary podocytopathy เท่านั้น อย่างไรก็ตาม เนื่องจากปัจจุบันยังไม่สามารถตรวจหาหลักฐานของ CPF ได้ในทางปฏิบัติ จึงใช้การมีหรือไม่มีกลุ่มอาการเนโฟรติกและสาเหตุอื่น ๆ มาเป็นตัวบ่งชี้ซึ่งอาจไม่ถูกต้องในผู้ป่วยทุกราย ยาตัวแรกที่แนะนำให้ใช้กรณีไม่มีข้อห้าม คือ สเตียรอยด์ขนาดสูง (High-dose glucocorticoid) อย่างไรก็ตามสเตียรอยด์เป็นยาที่มีผลข้างเคียงสูง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาข้างจะถูกแนะนำให้ใช้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 16 สัปดาห์¹¹ ซึ่งมีโอกาสมีผลข้างเคียงสูงมาก ดังนั้นการพัฒนาการรักษาที่มีความจำเพาะและผลข้างเคียงต่ำจึงเป็นสิ่งสำคัญ

สำหรับผู้ป่วย MCD ในผู้ใหญ่ นั้น ปัจจุบัน KDIGO ได้แนะนำให้ใช้ยา Cyclophosphamide, Calcineurin inhibitor (CNI) หรือ Mycophenolate mofetil (MMF) เป็นยาลำดับแรกในกรณีผู้ป่วยที่มีข้อห้ามหรือปฏิเสธการใช้สเตียรอยด์ ส่วนในกรณีผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำบ่อย (frequently relapsing) หรือต้องได้รับสเตียรอยด์อยู่ตลอดเวลา (steroid-dependent) อาจพิจารณา Rituximab เป็นอีกทางเลือกหนึ่งได้เนื่องจากมีข้อมูลดังกล่าวไปข้างต้น แต่ในกรณีของ CPF-related FSGS นั้นยาที่ถูกแนะนำให้ใช้มากที่สุดจะเป็นยากลุ่ม CNI¹¹

ยาที่กำลังมีการพัฒนาหรือศึกษาจนถึงระดับในมนุษย์แล้วมักเป็นยาที่มุ่งเป้าที่ B cell เป็นหลัก เนื่องจากข้อมูลเชื่อว่า CPF เหล่านี้จะสร้างจาก B cell และส่วนหนึ่งเป็นแอนติบอดีต่อแอนติเจนของ podocyte ยากลุ่มแรก ได้แก่ Monoclonal antibody ต่อ anti-CD20 ได้แก่ Rituximab และ Obinutuzumab โดยสำหรับ Rituximab ซึ่งมีการใช้อยู่แล้วโรคนี้อีกกำลังมีการศึกษาที่จะขยายข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยให้กว้างมากขึ้น มีการศึกษาในประเทศอังกฤษเปรียบเทียบการใช้ Rituximab กับยาหลอกในผู้ป่วยที่เป็น MCD หรือ FSGS ทั้งผู้ป่วยใหม่และกลับเป็นซ้ำ โดยได้สเตียรอยด์ขนาดสูงทุกราย (TURING; ISRCTN16948923)²⁵ อีกการศึกษาหนึ่งในฝรั่งเศสเป็นการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ Rituximab ร่วมกับการถอนสเตียรอยด์เมื่อผู้ป่วยเข้าสู่ระยะสงบของโรคหลังได้สเตียรอยด์ขนาดสูงตอนเริ่มต้น เทียบกับการรักษาปกติ (RIFIREINS; NCT03970577)²⁶ ส่วน Obinutuzumab ซึ่งเป็นแอนติบอดีต่อ CD20 รุ่นใหม่ซึ่งมีกลไกในการทำลาย B cell ที่แตกต่างและมีประสิทธิภาพมากกว่า Rituximab กำลังมีการศึกษาในระยะที่ 2 ในผู้ป่วย FSGS อยู่เช่นกัน (NCT04983888)²⁴ ยากลุ่มอื่น ๆ ที่มีการศึกษาที่ดำเนินอยู่ตั้งแต่ระยะที่ 2 ได้แก่ VB-119 ซึ่งเป็นแอนติบอดีต่อ CD19 ซึ่งเป็นโมเลกุลบนผิวของ B lymphocyte เช่นกัน (NCT05441826)²⁴

ยาที่มุ่งเป้าที่กระบวนการภายใน podocyte

องค์ความรู้ที่ได้จาก Monogenic podocytopathy ประกอบกับเทคโนโลยีต่าง ๆ ในการศึกษาข้อมูลการเปลี่ยนแปลงระดับเซลล์โปรตีน และการแสดงออกของยีนจำนวนมากพร้อม ๆ กัน ทำให้การเข้าใจถึงกลไกที่เกิดขึ้นใน podocyte ทั้งในภาวะปกติและเมื่อเกิดการบาดเจ็บมากขึ้น ได้แก่ กลไกที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ actin cytoskeleton จนถึงกลไกที่เกี่ยวข้องกับการสร้างและทำงานของ slit diaphragm เป็นต้น จึงได้มีการพัฒนาหรือสารที่จะยับยั้งเป้าหมายต่าง ๆ ที่มีหลักฐานว่ารบกวนกลไกเหล่านี้ ซึ่งเป็นผลที่ตามหลังจากการบาดเจ็บและอาจนำไปสู่การตายหรือพยาธิสภาพอื่นต่อไป²⁴

กลไกหนึ่งที่น่าสนใจ คือ การเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมใน podocyte จะส่งสัญญาณไปกระตุ้น Calcineurin ซึ่งสลาย

หมู่ฟอสเฟตออกจาก Synaptopodin และทำให้เกิดการสลายตัวของ actin ได้ง่ายขึ้น ดังที่ปรากฏในผู้ป่วย Monogenic FSGS จากการทำงานมากผิดปกติของกลุ่ม TRPC นั้นเอง¹⁸ กลไกนี้ยังเป็นกลไกที่เชื่อว่าอธิบายประสิทธิภาพในการลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะของยากลุ่ม CNI ที่ไม่ได้ผ่านกลไกการกดภูมิคุ้มกันหรือการหดตัวของหลอดเลือดได้อีกด้วย (Podocyte stabilization effect)²⁷ ดังนั้น CNI อาจยับยั้งกลไกที่อาจเป็นกระบวนการที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพใน Monogenic FSGS จากบางยีนได้ CNI จึงยังเป็นที่ถกเถียงว่าอาจนำมาใช้ใน Monogenic FSGS ทั่วไปหรือจากยีนใดยีนหนึ่งได้หรือไม่ ข้อแนะนำจาก KDIGO ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยกลุ่มนี้¹⁸ แต่จากหลายการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยเด็กที่เป็น SRNS จะตอบสนองต่อ CNI ได้ร้อยละ 44 ถึง 83 ส่วนในผู้ป่วยที่สงสัยหรือพิสูจน์ว่าเป็น Monogenic FSGS อาจตอบสนองได้ถึงร้อยละ 22²⁸ ในผู้ใหญ่ยังมีข้อมูลอยู่น้อยมาก ส่วน Voclosporin ซึ่งเป็น CNI ตัวใหม่ที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในโรคไตอักเสบรูมาติก (Lupus nephritis) นั้นยังไม่มีข้อมูลการนำมาใช้ในผู้ป่วย Primary podocytopathies เท่าใดนัก

นอกจากการยับยั้งที่ Calcineurin แล้ว ได้มีการพัฒนายายับยั้งช่องไอออนที่สำคัญในกลุ่ม TRPC โดยตรงอยู่มากมาย ยาที่มีการศึกษาทางคลินิกถึงระยะที่ 2 แล้ว ได้แก่ ยาที่ยับยั้ง TRPC5 คือ GFB-887 ในผู้ป่วย FSGS หรือ MCD ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือโรคไตจากเบาหวาน (NCT04387448)²⁹ และยาที่ยับยั้ง TRPC6 คือ BI-794198 ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย FSGS (NCT05213624)³⁰ โดยที่การศึกษาเหล่านี้มีได้จำกัดแต่เพียงใน Monogenic FSGS แต่ใช้ในลักษณะประชากรที่กว้างขึ้น เนื่องจากผลการศึกษาที่พบการแสดงออกที่มากขึ้นในโรคไตอื่นดังกล่าวไปก่อนหน้านี้

เป้าหมายในการรักษาในกลุ่มนี้ยังมีการศึกษาอีกหลายการศึกษา และมีแนวโน้มมากขึ้นเรื่อย ๆ อาทิเช่น การให้ยาเพื่อไปแทรกแซงการสื่อสารระหว่าง podocyte และเซลล์เยื่อโกลเมอรูลัสโดยรอบ การให้ยาเพื่อช่วยการทำงานของไมโทคอนเดรีย การให้ยาเพื่อยับยั้งไซโตไคน์ต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อ podocyte^{4,5,24}

ยาที่แก้ไขสาเหตุเฉพาะของ podocytopathy

กรณีที่ podocytopathy เหล่านี้เกิดจากสาเหตุที่สามารถระบุได้ เช่น การติดเชื้อไวรัสบางชนิด หรือ มะเร็งทางโลหิตวิทยา การรักษาสาเหตุ ได้แก่ การให้ยาด้านไวรัส หรือการรักษาโรคมะเร็งอาจหยุดการดำเนินโรค รวมทั้งทำให้หายจากโรคได้ ส่วนการรักษาในกลุ่ม Primary podocytopathies จะเน้นการใช้ในยากดภูมิคุ้มกัน

สำหรับ Monogenic podocytopathy นั้นยังไม่มียาที่สามารถรักษาที่พยาธิกำเนิดได้ มีเพียงการใช้ยาในกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับระบบหมุนเวียนโลหิตในไต (Renal hemodynamics) เพื่อชะลอความเสื่อม และการปลูกถ่ายไตเมื่อโรคดำเนินเข้าใกล้หรือเข้าสู่

ไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายเท่านั้น แต่ในปีที่ผ่านมา มีรายงานการศึกษาที่มุ่งเป้าไปที่สาเหตุของโรค คือ การศึกษา Inaxaplin ซึ่งเป็นยาชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ APOL1 ในผู้ป่วย APOL1-mediated kidney disease การศึกษานี้เป็นการศึกษาระยะที่ 2a ในผู้ป่วย 16 รายจาก 12 สถาบันใน 3 ประเทศ โดยศึกษาผู้ป่วย FSGS ที่ได้รับการยืนยันด้วยการตัดชิ้นเนื้อไต และมีกรการกลายพันธุ์ของยีน *APOL1* ในทั้ง 2 แอลลีล และมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 0.7 กรัมต่อวัน และค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (Estimated glomerular filtration rate หรือ eGFR) ตั้งแต่ 27 มล.ต่อนาทีต่อ 1.73 ตร.ม. ขึ้นไป โดยให้ยา Inaxaplin นานทั้งหมด 13 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญที่ร้อยละ 47.6 ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ อาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน และปวดหลัง³¹ จากผลการศึกษานี้ทำให้องค์กรอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา รับรองให้ใช้ Inaxaplin ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ สำหรับผลทางคลินิกในระยะยาวต้องรอข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป

ยาที่มีผลต่อระบบหมุนเวียนโลหิตภายในไตและยับยั้งกระบวนการเกิดพังผืดในไต

ภาวะการกรองที่สูงผิดปกติของโกลเมอรูลัสเป็นกระบวนการที่เป็นที่รู้จักกันมานานพอสมควร ภาวะนี้ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อ podocyte โปรตีนรั่วในปัสสาวะและดำเนินโรคจนกลายเป็นโรคไตเรื้อรังได้ โดยระหว่างกระบวนการจะเกิดการสะสมของพังผืด (Kidney fibrosis) ร่วมด้วย ภาวะนี้พบในโรคไตจากหลากหลายสาเหตุ การใช้ยาในกลุ่มนี้สามารถประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยในกลุ่ม podocytopathy ได้แทบทุกสาเหตุโดยเฉพาะในกรณีที่ไม่มีการรักษาจำเพาะอื่น ๆ มีใช้แค่เพียงกลุ่มที่เกิดจากภาวะการกรองที่สูงผิดปกติตั้งแต่แรก เพราะถ้าผู้ป่วยมีพยาธิสภาพที่ไม่สามารถกลับเป็นปกติได้แล้ว ก็จะเกิดกระบวนการเสื่อมของไตที่ดำเนินต่อไปโดยมีกลไกร่วมกันบางส่วน ยาที่ใช้ยับยั้งกระบวนการเสื่อมเหล่านี้ รวมทั้งเป็นยาหลักในชะลอไตเสื่อมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโปรตีนรั่วมาอย่างยาวนาน คือ ยาในกลุ่ม Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitor (RAASi) ซึ่งได้รับการพิสูจน์ถึงประสิทธิภาพด้วยการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและการศึกษาทางคลินิกมากมาย^{1,11}

ยากลุ่มถัดไปที่ถูกค้นพบและนำมาใช้ร่วมกับ RAASi ในการชะลอไตเสื่อม คือ Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor (SGLT2i) กลไกการออกฤทธิ์ส่วนหนึ่งของยากลุ่มนี้ คือ การลดภาวะการกรองที่สูงผิดปกติและยับยั้งการเกิดพังผืดในไตเช่นกัน ข้อดีของการใช้ยาในกลุ่มนี้ คือ สามารถใช้ในโรคไตที่มีโปรตีนรั่วได้จากหลายสาเหตุ สำหรับข้อมูลในผู้ป่วย podocytopathy ยังเป็นแค่เพียงประชากรกลุ่มย่อยในการศึกษาขนาดใหญ่ของยาเหล่านี้ เช่น ในการวิเคราะห์ผู้ป่วย FSGS ที่ยืนยันด้วยการตัดชิ้นเนื้อไต

ในการศึกษา The Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) ของยา Dapagliflozin พบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 104 ราย ถูกสุ่มอยู่ในกลุ่มยาจริงและยาหลอกเป็นจำนวน 45 และ 59 รายตามลำดับ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทั้งผลลัพธ์ปฐมภูมิ (Primary outcome) ในการศึกษาครั้งนี้ คือ ผลรวมการลดลงของ eGFR ตั้งแต่ร้อยละ 50 การเข้าสู่โรคไตระยะสุดท้าย หรือ การเสียชีวิตจากโรคไตหรือโรคหัวใจ โดยมี Hazard ratio เท่ากับ 0.62 (95% confidence interval 0.17 ถึง 2.17)³² ประสิทธิภาพในการชะลอไตเสื่อมของ SGLT2i ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงยังเป็นที่ถกเถียงกันและต้องรอข้อมูลเพิ่มเติมในอนาคต

Endothelin เป็นอีกโมเลกุลหนึ่งซึ่งเมื่อจับกับตัวรับชนิด A (ET_A receptor) แล้วจะกระตุ้นให้เกิดการบีบตัวของหลอดเลือดไตขาออก (Efferent arteriole) เกิดภาวะความดันสูงในโกลเมอรูลัสและเกิดภาวะการกรองที่สูงผิดปกติและการสร้างพังผืดตามมา นอกจากนั้น โมเลกุลนี้มีหลักฐานว่ากระตุ้นกระบวนการตายของ podocyte แบบ apoptosis และแทรกแซงการทำงานของ actin และสารโครงร่างได้อีกด้วย²⁴ ล่าสุดมีรายงานการศึกษา DUPLEX ซึ่งเป็นการทดลองแบบสุ่มควบคุมเปรียบเทียบการใช้ยา Sparsentan เป็นยาที่ฤทธิ์ยับยั้ง ET_A receptor และ Angiotensin II receptor ในโมเลกุลเดียวกับยา Irbesartan ในผู้ป่วย FSGS ที่เป็นผู้ใหญ่ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของอัตราการลดลงของ eGFR เฉลี่ยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลุ่มที่ได้รับ Sparsentan มีการลดลงของปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ³³ จึงเป็นที่น่าสนใจว่ายาในกลุ่มนี้จะเข้ามามีบทบาทเพิ่มเติมในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้หรือไม่

สรุป

ความเข้าใจที่มีต่อกลไกการเกิดโรคของ podocytopathies นำมาสู่การเปลี่ยนแปลงในหลายด้าน ทั้งทิศทางการวิจัย การจำแนกผู้ป่วย การพัฒนาวิธีการวินิจฉัยและออกแบบการรักษาใหม่ ๆ ซึ่งจะมีความแม่นยำและความเหมาะสมต่อผู้ป่วยแต่ละรายมากขึ้นในอนาคต การจำแนกผู้ป่วยออกตามสาเหตุ เช่น Primary podocytopathies จาก CPF จะมุ่งเน้นการให้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อยับยั้งการสร้างสารเหล่านี้ หรือในรายที่เกิดภาวะการกรองที่สูงผิดปกติจะมุ่งเน้นการแก้ไขสาเหตุ และให้ยาเพื่อลดความดันในโกลเมอรูลัสและยับยั้งการสร้างพังผืดมากกว่าที่จะให้ยากดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น ในปัจจุบันยังมียาที่อยู่ในกระบวนการพัฒนาทั้งในระดับหลอดทดลอง สัตว์ทดลอง จนถึงการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 ถึง 3 อยู่อีกมาก ซึ่งอาจจะเปลี่ยนแปลงแนวทางการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อย่างมากในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, Podesta MA, Remuzzi G, Hildebrandt F, et al. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):68. DOI: 10.1038/s41572-020-0196-7
- Cirillo L, Lugli G, Raglianti V, Ravaglia F, Buti E, Landini S, et al. Defining diagnostic trajectories in patients with podocytopathies. *Clin Kidney J*. 2022;15(11):2006-19. DOI: 10.1093/ckj/sfac123
- De Vriese AS, Wetzels JF, Glassock RJ, Sethi S, Fervenza FC. Therapeutic trials in adult FSGS: lessons learned and the road forward. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(9):619-30. DOI: 10.1038/s41581-021-00427-1
- Daehn IS, Duffield JS. The glomerular filtration barrier: a structural target for novel kidney therapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(10):770-88. DOI: 10.1038/s41573-021-00242-0
- Salfi G, Casiraghi F, Remuzzi G. Current understanding of the molecular mechanisms of circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis. *Front Immunol*. 2023;14:1247606. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1247606
- Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE, Sanden SK, Hussain S, Filipiak WE, et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(10):2941-52. DOI: 10.1681/ASN.2005010055
- Ravaglia F, Melica ME, Angelotti ML, De Chiara L, Romagnani P, Lasagni L. The Pathology Lesion Patterns of Podocytopathies: How and why? *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:838272. DOI: 10.3389/fcell.2022.838272
- Saleem MA. Molecular stratification of idiopathic nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(12):750-65. DOI: 10.1038/s41581-019-0217-5
- D'Agati VD, Alster JM, Jennette JC, Thomas DB, Pullman J, Savino DA, et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(3):399-406. DOI: 10.2215/CJN.06100612
- Ahn W, Bombardieri AS. Approach to Diagnosis and Management of Primary Glomerular Diseases Due to Podocytopathies in Adults: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(6):955-64. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.12.019
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4S):S1-S276. DOI: 10.22141/2307-1257.11.1.2022.355
- Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, Sen ES, Colby E, Ding WY, et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney Int*. 2017;91(4):937-47. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.013
- Santin S, Bullich G, Tazon-Vega B, Garcia-Maset R, Gimenez I, Silva I, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(5):1139-48. DOI: 10.2215/CJN.05260610
- Massengill S, Trachtman H. Genetic Spectrum of Nephrotic Syndrome: Impact of Podocytopathy in Adult Life. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2022;29(3):221-4. DOI: 10.1053/j.ackd.2022.04.005
- Bertelli R, Ginevri F, Caridi G, Dagnino M, Sandrini S, Di Duca M, et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(6):1314-21. DOI: 10.1016/s0272-6386(03)00364-0
- Vasquez-Rios G, De Cos M, Campbell KN. Novel Therapies in APOL1-Mediated Kidney Disease: From Molecular Pathways to Therapeutic Options. *Kidney Int Rep*. 2023;8(11):2226-34.
- Sedor JR. APOL1 Kidney Disease: Discovery to Targeted Therapy in 10 Years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.08.028
- Dryer SE, Roshanravan H, Kim EY. TRPC channels: Regulation, dysregulation and contributions to chronic kidney disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(6):1041-66. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.04.001
- Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis after Retransplantation. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(17):1648-9. DOI: 10.1056/NEJMc1202500
- Campbell RE, Thurman JM. The Immune System and Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022;17(12):1823-34. DOI: 10.2215/CJN.07180622
- Basu B, Sander A, Roy B, Preussler S, Barua S, Mahapatra TKS, et al. Efficacy of Rituximab vs Tacrolimus in Pediatric Corticosteroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*. 2018;172(8):757-64. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.1323

22. Fenoglio R, Sciascia S, Beltrame G, Mesiano P, Ferro M, Quattrocchio G, et al. Rituximab as a front-line therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome. *Oncotarget*. 2018;9(48). DOI: 10.18632/oncotarget.25612
23. Watts AJB, Keller KH, Lerner G, Rosales I, Collins AB, Sekulic M, et al. Discovery of Autoantibodies Targeting Nephritin in Minimal Change Disease Supports a Novel Autoimmune Etiology. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(1):238-52. DOI: 10.1681/ASN.2021060794
24. de Cos M, Meliambro K, Campbell KN. Novel Treatment Paradigms: Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney Int Rep*. 2023;8(1):30-5. DOI: 10.1016/j.ekir.2022.10.004
25. The use of rituximab in the treatment of nephrotic glomerulonephritis (TURING) [Internet]. ISRCTN registry. 2019. Available from: <https://www.isrctn.com/ISRCTN16948923>.
26. Rituximab From the FIRst Episode of Idiopathic Nephrotic Syndrome (RIFIREINS) [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03970577>.
27. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat Med*. 2008;14(9):931-8. DOI: 10.1038/nm.1857
28. Malakasioti G, Iancu D, Milovanova A, Tsygin A, Horinouchi T, Nagano C, et al. A multicenter retrospective study of calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene variants. *Kidney Int*. 2023;103(5):962-72. DOI: 10.1016/j.kint.2023.02.022
29. Walsh L, Reilly JF, Cornwall C, Gaich GA, Gipson DS, Heerspink HJL, et al. Safety and Efficacy of GFB-887, a TRPC5 Channel Inhibitor, in Patients With Focal Segmental Glomerulosclerosis, Treatment-Resistant Minimal Change Disease, or Diabetic Nephropathy: TRACTION-2 Trial Design. *Kidney Int Rep*. 2021;6(10):2575-84. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.07.006
30. Trachtman H, Kretzler M, Desmond HE, Choi W, Manuel RC, Soleymanlou N. TRPC6 Inhibitor BI 764198 in Focal Segmental Glomerulosclerosis: Phase 2 Study Design. *Kidney Int Rep*. 2023;8(12):2822-5. DOI: 10.1016/j.ekir.2023.09.026
31. Egbuna O, Zimmerman B, Manos G, Fortier A, Chirieac MC, Dakin LA, et al. Inaxaplin for Proteinuric Kidney Disease in Persons with Two APOL1 Variants. *N Engl J Med*. 2023;388(11):969-79. DOI: 10.1056/NEJMoa2202396
32. Wheeler DC, Jongs N, Stefansson BV, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(9):1647-56. DOI: 10.1093/ndt/gfab335
33. Rheault MN, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Canetta P, Chae DW, et al. Sparsentan versus Irbesartan in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2023;389(26):2436-45. DOI: 10.1056/NEJMoa2308550
34. Miyaki T, Kawasaki Y, Hosoyamada Y, Amari T, Kinoshita M, Matsuda H, et al. Three-dimensional imaging of podocyte ultrastructure using FE-SEM and FIB-SEM tomography. *Cell Tissue Res* 2020;379(2):245-54. DOI: 10.1007/s00441-019-03118-3

Predictive Value of Pre-Transplant Monocyte-to-Lymphocyte Ratio for Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients

Irin Jariyayothin, Siriluk Inka, Piyanat Kaewduangtien

Division of Nephrology, Department of Medicine, Police General Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Delayed graft function (DGF) after kidney transplantation (KT) negatively impacts long-term allograft survival. Inflammatory and immune response markers in transplant recipients have been linked to allograft outcomes. However, the association between the pre-transplant monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) and DGF following KT has not been previously investigated.

Methods: This study included 162 patients who underwent KT between January 1989 and December 2023. The optimal pre-transplant MLR cutoff for predicting DGF was identified using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify factors associated with DGF.

Results: DGF occurred in 58 patients (35.8%). The optimal MLR cut-off for predicting DGF was 0.255 (Area under the curve (95% confidence interval) = 0.686 (0.603–0.769), $P < 0.001$), with a sensitivity of 81.0% and specificity of 55.8%. In multivariate analysis, $MLR \geq 0.255$ was independently associated with DGF (Odds ratio (95% confidence interval) = 3.74 (1.55–9.02), $P = 0.003$). Higher MLR values were also correlated with longer hospital stays.

Conclusions: An elevated pre-transplant MLR was a significant predictor of DGF following KT. MLR may serve as a useful, non-invasive biomarker for risk stratification and prediction of post-transplant outcomes.

Keywords: slow graft function; allograft dysfunction; white blood cell; monocyte; lymphocyte

Corresponding author: Piyanat Kaewduangtien

Email: pynkdt@yahoo.com

Received: 22 March 2025; *Revised:* 24 April 2025; *Accepted:* 27 April 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.278215>



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

การใช้อัตราส่วนโมโนไซต์ต่อลิมโฟไซต์ก่อนการปลูกถ่ายเพื่อทำนายภาวะการทำงานล่าช้าในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

ไอริน จริยะโยธิน, ศิริลักษณ์ อินคำ, ปิยะณัฐ แก้วดวงเทียน

หน่วยโรคไต, กลุ่มงานอายุรกรรม, โรงพยาบาลตำรวจ

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะการทำงานล่าช้าของไตที่ปลูกถ่าย (delayed graft function) ส่งผลเสียต่อการอยู่รอดของไตในระยะยาว จากการศึกษาพบว่าตัวบ่งชี้การอักเสบและการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายมีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ของไตที่ปลูกถ่าย อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนโมโนไซต์ต่อลิมโฟไซต์ (Monocyte-to-Lymphocyte Ratio: MLR) ก่อนการปลูกถ่ายไตของผู้ป่วยที่จะได้รับการปลูกถ่ายไต กับภาวะการทำงานล่าช้าของไตที่ได้รับการปลูกถ่าย

ระเบียบวิธีวิจัย: งานวิจัยนี้ได้รวบรวมผู้ป่วยจำนวน 162 รายที่ได้รับการปลูกถ่ายไตไประหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2532 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2566 ค่าตัดขอบของ MLR ก่อนการปลูกถ่ายที่เหมาะสมที่สุดในการทำนายภาวะการทำงานล่าช้าของไตได้รับการวิเคราะห์โดยวิธี Receiver Operating Characteristic นอกจากนี้ยังใช้การวิเคราะห์ถดถอยลอจิสติกแบบตัวแปรเดียวและแบบพหุตัวแปรเพื่อระบุปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะการทำงานล่าช้าของไตที่ปลูกถ่าย

ผลการวิจัย: ภาวะการทำงานล่าช้าของไตที่ปลูกถ่ายเกิดขึ้นในผู้ป่วย 58 ราย (ร้อยละ 35.8) ค่าตัดขอบของ MLR ที่เหมาะสมที่สุดในการทำนายภาวะการทำงานล่าช้าของไตที่ได้รับการปลูกถ่าย คือ 0.255 (Area under the curve (95% confidence interval) = 0.686 (0.603–0.769), $P < 0.001$) โดยมีความไวที่ร้อยละ 81.0 และความจำเพาะที่ร้อยละ 55.8 ในการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรพบว่า $MLR \geq 0.255$ มีความสัมพันธ์อย่างอิสระกับการเกิดภาวะการทำงานล่าช้าของไตที่ได้รับการปลูกถ่าย (Odds ratio (95% confidence interval) = 3.74 (1.55–9.02), $P = 0.003$). นอกจากนี้ค่า MLR ที่สูงขึ้นยังสัมพันธ์กับระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลที่นานขึ้น

สรุป: ค่า MLR ก่อนการปลูกถ่ายที่เพิ่มขึ้นสามารถทำนายภาวะการทำงานล่าช้าของไตที่ได้รับการปลูกถ่าย ดังนั้น MLR อาจเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่มีประโยชน์ในการประเมินความเสี่ยงและการทำนายผลลัพธ์ของไตที่ได้รับการปลูกถ่าย

คำสำคัญ: เปลี่ยนไต; ไตวาย; เม็ดเลือดขาว; โมโนไซต์; ลิมโฟไซต์

Background

Kidney transplantation (KT) remains the preferred form of renal replacement therapy for most patients with end-stage renal disease, offering improved quality of life and extended survival compared to dialysis.¹⁻⁴ However, delayed graft function (DGF) after transplantation significantly hinders optimal outcomes. DGF, defined as a

temporary impairment of graft function requiring dialysis within the first week post-transplantation, is associated with prolonged hospitalization and reduced long-term graft survival.^{5,6}

Identifying reliable predictors of DGF is crucial for early detection and timely intervention, which may mitigate its adverse effects on graft survival and patient outcomes.

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ปิยะณัฐ แก้วดวงเทียน

อีเมล: pynkdt@yahoo.com

รับบทความ: 22 มีนาคม 2568; **ปรับปรุงแก้ไข:** 24 เมษายน 2568; **รับตีพิมพ์:** 27 เมษายน 2568



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

Although the exact pathogenesis of DGF is not fully understood, it is believed to involve a combination of donor and recipient factors. Donor-related ischemia-reperfusion injury, caused by the interruption and subsequent restoration of blood flow, triggers inflammation and contributes to graft dysfunction.⁷⁻⁹ Additionally, recipient-related immune responses, both innate and adaptive, may exacerbate systemic inflammation and impair graft function.^{5,10} Previous studies have shown that elevated inflammatory biomarkers in the early post-transplantation period are associated with increased long-term mortality in kidney transplant recipients.^{11,12}

Recently, there has been growing interest in biomarkers that reflect the interplay between inflammation and immune response in systemic inflammation, including erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, and the monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR). While CRP is widely used, its elevation can result from a variety of causes, such as infection, tissue injury, or abnormal liver and kidney function, and it requires specialized testing beyond routine laboratory work.¹³

Among these biomarkers, MLR has emerged as a promising, readily available, and cost-effective marker of systemic inflammation. MLR has demonstrated predictive potential in various pathological conditions, particularly as an indicator of inflammation in cancer and coronary artery disease.¹⁴⁻¹⁶ Elevated MLR levels have been linked to poor clinical outcomes, likely reflecting underlying immune dysregulation and heightened inflammatory response. However, the potential of MLR to predict DGF in kidney transplant recipients has not yet been explored. This retrospective cohort study aims to evaluate the association between MLR and DGF, and to determine the predictive value of MLR in identifying patients at risk for DGF. Additionally, the study will examine the relationship between MLR and post-transplant complications, as well as hospital length of stay.

Materials and Methods

Study Design and Population

This retrospective cohort study included adult patients

(aged ≥ 18 years) who underwent kidney transplantation at Police General Hospital, Bangkok, Thailand, between January 1989 and December 2023. Patients with missing or incomplete medical records were excluded. A total of 162 patients met the inclusion criteria and were analyzed. The study flow diagram is presented in **Figure 1**.

Ethical approval was obtained from the Institutional Review Board of Police General Hospital. All data were handled in accordance with patient confidentiality regulations. Informed consent was waived due to the retrospective nature of the study.

Data Collection and Definitions

Demographic and laboratory data were retrieved from the electronic medical record system. For kidney transplant recipients, the laboratory values used were pre-transplantation results. DGF was defined as a temporary impairment of allograft function requiring dialysis within the first week post-transplantation.

Sample Size Calculation

Using a previously established MLR cut-off value of 0.2168, as reported by Yang et al. in a study investigating MLR in peritoneal dialysis patients, the sample size was calculated based on a comparison of proportions between two groups. The analysis indicated that at least 62 patients with DGF would be required for sufficient statistical power.¹⁷

Statistical Analysis

Data are presented as mean \pm standard deviation, median (interquartile range), or number (percentage), as appropriate. The optimal pre-transplant MLR cut-off value was determined using a Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. Categorical variables were compared using the Chi-square test. Continuous variables were analyzed using the unpaired t-test or the Mann-Whitney U test, depending on distribution. Pearson and Spearman correlation analyses were used to assess relationships between continuous variables. Univariate and multivariate logistic regression models were employed to evaluate the association between pre-transplant MLR and DGF. All statistical analyses were performed using SPSS software.

Results

Baseline characteristics of the study population.

A total of 162 patients were included in the study. **Figure 1** shows the study flow diagram. **Table 1** presents kidney transplant recipients' baseline demographic and laboratory data, donor characteristics, transplant parameters, and outcomes. The average pre-transplant MLR was 0.34 ± 0.22 . Most patients underwent deceased donor KT with a standard criteria donor. Thirty percent

had a positive panel reactive antibody (PRA), and 97% had at least one HLA mismatch. Induction therapy with anti-interleukin-2 antibody was administered in 56% of patients, while 80% received tacrolimus-based maintenance therapy. DGF occurred in 35.8% of cases. The average serum creatinine and estimated glomerular filtration rate (eGFR) at 1 and 3 years were 1.5 mg/dL and 59 mL/min/1.73 m², respectively.

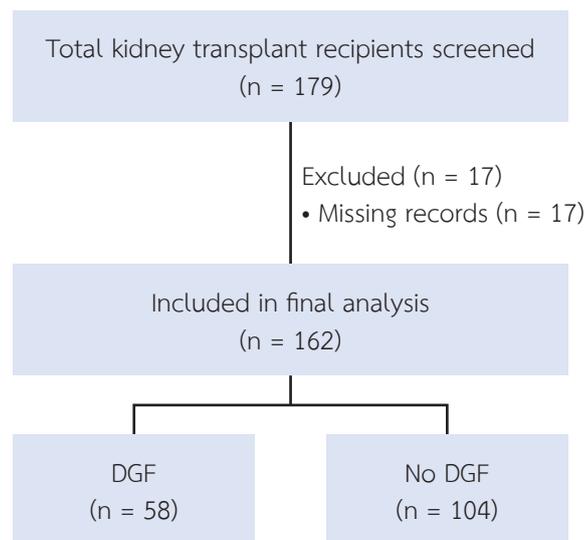


Figure 1 Study Flow Diagram

DGF, delayed graft function

Table 1 Baseline data of kidney transplant recipients, donors, transplant parameters, and outcomes of all patients

Parameters	N = 162	Parameters	N = 162
Recipients' parameters		Donors' parameters	
Male sex, n (%)	102 (63.0)	Male sex, n (%)	142 (87.7)
Age at transplantation (years)	42.22±8.92	Age (years)	36.79±12.59
Weight (kg)	62.38±12.98	Donor criteria, n (%)	
Height (m)	1.64±0.09	Standard criteria	110 (67.9)
Body mass index (kg/m ²)	23.01±3.87	Acute kidney injury	61 (37.7)
Dialysis vintage (years)	5.01±3.74	Extended criteria	0 (0)
Dialysis mode, n (%)		Types of donors, n (%)	
Hemodialysis via AV fistula	152 (93.8)	Deceased donor	144 (88.9)
Hemodialysis via AV graft	5 (3.1)	Living donor	18 (11.1)

Table 1 Baseline data of kidney transplant recipients, donors, transplant parameters, and outcomes of all patients (continue)

Parameters	N = 162	Parameters	N = 162
Hemodialysis via TCC	1 (0.6)	Induction therapy, n (%)	
CAPD	4 (2.5)	No induction	68 (42.0)
Underlying diseases, n (%)		Anti-interleukin-2 antibody	90 (55.6)
None	24 (14.8)	Others	4 (2.5)
Diabetes Mellitus	21 (13.0)	Maintenance therapy, n (%)	
Hypertension	127 (78.4)	Tacrolimus	129 (79.6)
Dyslipidemia	42 (25.9)	Cyclosporine	33 (20.4)
Coronary artery disease	5 (3.1)	Panel reactive antibody, n (%)	
Cerebrovascular accident	3 (1.9)	Negative	114 (70.4)
Smoking, n (%)		Positive	48 (29.6)
Non-smoker	149 (92.0)	HLA-mismatch, n (%)	
Current smoker	2 (1.2)	None	5 (3.1)
Former smoker	11 (6.8)	≥ 1	157 (96.9)
Causes of end-stage renal disease, n (%)		Transplantation outcomes	
Unknown	34 (21.0)	Delayed graft function, n (%)	58 (35.8)
Diabetic nephropathy	16 (9.9)	Serum creatinine (mg/dL)	
Hypertension	65 (40.1)	1 year (n=150)	1.46±0.54
Glomerular diseases	37 (22.8)	3 years (n=134)	1.50±0.81
Kidney stones	6 (3.7)	eGFR (mL/min/1.73m ²)	
Genitourinary abnormalities	3 (1.9)	1 year (n=150)	59.31±21.08
Others	12 (7.4)	3 years (n=134)	59.09±20.45
Pre-transplantation labs results			
Hemoglobin (g/dL)	11.57±1.56		
Hematocrit (%)	35.54±4.61		
White blood cells (cell/mm ³)	7,500±2,931		
Neutrophil (%)	63.52±12.52		
Lymphocyte (%)	20.40±8.86		
Monocyte (%)	6.23±3.39		
Platelet (cells/mm ³)	222,028±73,638		
MLR	0.34±0.22		
Albumin (g/dL)	4.30±0.44		
Globulin (g/dL)	3.50±0.49		

AV, arteriovenous; TCC, tunneled cuffed catheter; CAPD; continuous ambulatory peritoneal dialysis; MLR, monocyte-to-lymphocyte ratio; KT, kidney transplantation; HLA, human leukocyte antigen; eGFR, estimated glomerular filtration rate

Pre-transplant Monocyte-to-lymphocyte ratio and delayed graft function

The ROC curve of the recipient's pre-transplant MLR for predicting DGF showed an area under the curve (AUC) of 0.686 (95% confidence interval: 0.603–0.769), as illustrated in **Figure 2**. This AUC was significantly higher than the reference value of 0.5 ($P < 0.001$), indicating

meaningful predictive value. The optimal pre-transplant MLR cutoff point was determined to be 0.255, based on the highest Youden index of 0.368. The corresponding sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and overall accuracy for predicting DGF at this threshold are summarized in **Table 2**.

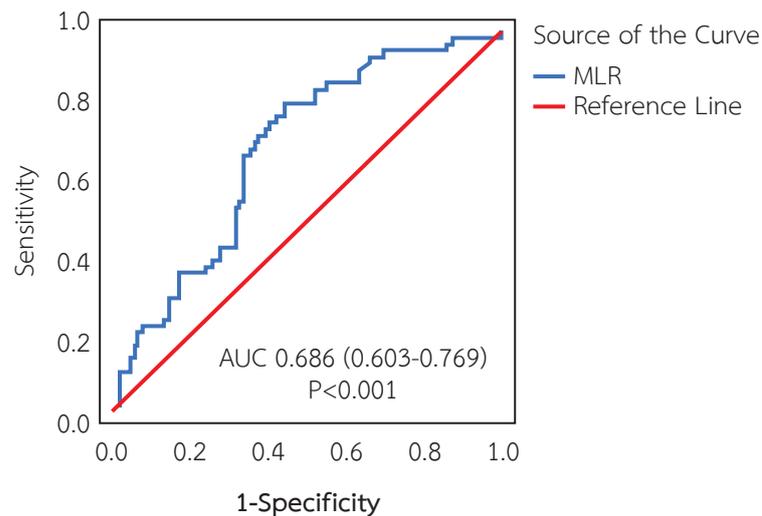


Figure 2 Receiver Operating Characteristic curve of the recipient's pre-transplant monocyte-to-lymphocyte ratio in predicting delayed graft function

MLR, monocyte-to-lymphocyte ratio

Table 2 The cut-off value for monocyte-to-lymphocyte ratio in predicting delayed graft function

Parameters	DGF (n=58)	No DGF (n=104)
MLR < 0.255 (n=69), n (%)	11 (19.0%)	58 (55.8%)
MLR ≥ 0.255 (n=93), n (%)	47 (81.0%)	46 (44.2%)
Sensitivity (95%CI)	81.03 (68.59, 90.13)	
Specificity (95%CI)	55.77 (45.70, 65.50)	
Positive predictive value (95%CI)	50.54 (44.33, 56.73)	
Negative predictive value (95%CI)	84.06 (75.10, 90.22)	
Accuracy (95%CI)	64.81 (56.93, 72.14)	
Odds ratio (95%CI)	5.39 (2.51, 11.54)	

DGF, delayed graft function; CI, confidence interval; MLR, monocyte-to-lymphocyte ratio

Factors associated with delayed graft function

Univariate analyses of factors associated with DGF are presented in **Table 3**. Increased recipient's pre-transplant

white blood cell count (WBC) and MLR, deceased donor KT, donor acute kidney injury, and longer hospital stays were positively associated with DGF. In contrast, standard

criteria donor was a protective factor. Multivariate analysis, which included variables with a p-value < 0.1 from the univariate analyses, is shown in **Table 4**. High

MLR (≥ 0.255) and elevated WBC were identified as independent predictors of DGF. Standard criteria donor remained a protective factor.

Table 3 Univariable analysis of factors associated with delayed graft function

Variables	DGF (N=58)	Non-DGF (N=104)	Odds Ratio (95%CI)	P-value
Recipients' parameters				
Male sex, n (%)	36 (62.1)	66 (63.5)	0.94 (0.49, 1.83)	0.860
Age at transplantation (years)	42.55±7.73	42.04±9.55	1.01 (0.97, 1.04)	0.725
Body mass index (kg/m ²)	23.66±3.84	22.66±3.87	1.07 (0.98, 1.16)	0.117
Dialysis vintage (years)	5.31±3.94	4.85±3.63	1.03 (0.95, 1.13)	0.449
HD via AVF (vs. others), n (%)	54 (93.1)	98 (94.2)	0.83 (0.22, 3.06)	0.775
Underlying diseases, n (%)				
None	10 (17.2)	14 (13.5)	1.34 (0.55, 3.24)	0.517
Diabetes Mellitus	8 (13.8)	13 (12.5)	1.12 (0.44, 2.88)	0.814
Hypertension	45 (77.6)	82 (78.8)	0.93 (0.43, 2.02)	0.852
Dyslipidemia	15 (25.9)	27 (26.0)	0.99 (0.48, 2.07)	0.989
Coronary artery disease	3 (5.2)	2 (1.9)	2.78 (0.45, 17.15)	0.270
Cerebrovascular disease	2 (3.4)	1 (1.0)	3.68 (0.33, 41.47)	0.292
Smoker (vs. non-smoker)	5 (8.6)	8 (7.7)	1.13 (0.35, 3.64)	0.835
Causes of end-stage renal disease, n (%)				
Unknown	12 (20.7)	22 (21.2)	0.97 (0.44, 2.14)	0.945
Diabetic nephropathy	8 (13.8)	8 (7.7)	1.92 (0.68, 5.42)	0.218
Hypertension	24 (41.4)	41 (39.4)	1.09 (0.56, 2.09)	0.808
Glomerular diseases	10 (17.2)	27 (26.0)	0.59 (0.26, 1.34)	0.208
Kidney stones	3 (5.2)	3 (2.9)	1.84 (0.36, 9.41)	0.466
Genitourinary abnormalities	2 (3.4)	1 (1.0)	3.68 (0.33, 41.47)	0.292
Others	6 (10.3)	6 (5.8)	1.89 (0.58, 6.14)	0.293
Recipients' labs before transplantation				
Hemoglobin (g/dL)	11.57±1.57	11.56±1.56	1.00 (0.82, 1.23)	0.986
Hematocrit (%)	35.50±4.51	35.56±4.69	0.99 (0.93, 1.07)	0.943
WBC (cell/mm ³)	8,132±3,209	7,148±2,716	1.12 (1.00, 1.25)	0.046
Neutrophil (%)	65.56±14.12	65.19±11.60	0.99 (0.99, 1.00)	0.774
Lymphocyte (%)	19.09±9.12	21.13±8.67	0.97 (0.94, 1.01)	0.162
Monocyte (%)	6.67±2.75	5.99±3.68	1.06 (0.97, 1.17)	0.222

Table 3 Univariable analysis of factors associated with delayed graft function (continue)

Variables	DGF (N=58)	Non-DGF (N=104)	Odds Ratio (95%CI)	P-value
Platelet (cell/mm ³)	234,966±74,167	214,813±72,699	1.45 (0.94, 2.24)	0.098
MLR	0.41±0.21	0.31±0.21	9.63 (1.81, 51.24)	0.008
MLR ≥0.255 (vs. <0.255), n (%)	47 (81.0)	46 (44.2)	5.39 (2.51, 11.54)	<0.001
Albumin (g/dL)	4.33±0.50	4.27±0.41	1.35 (0.64, 2.85)	0.425
Globulin (g/dL)	3.51±0.58	3.49±0.43	1.08 (0.56, 2.10)	0.812
Donor characteristics				
Male donor, n (%)	52 (89.7)	90 (86.5)	1.35 (0.49, 3.72)	0.564
Age (years)	38.74±12.91	35.70±12.33	1.02 (0.99, 1.05)	0.141
Standard criteria, n (%)	27 (46.6)	83 (79.8)	0.22 (0.11, 0.45)	<0.001
Acute kidney injury, n (%)	32 (55.2)	29 (27.9)	3.18 (1.63, 6.23)	0.001
Transplantation parameters, n (%)				
DDKT (vs. LDKT)	58 (100.0)	18 (17.3)	N/A ^a	0.001 ^b
No Induction therapy (vs. Induction)	28 (48.3)	40 (38.5)	1.49 (0.78, 2.86)	0.226
Tacrolimus (vs. cyclo-A)	47 (81.0)	82 (78.8)	1.15 (0.51, 2.57)	0.740
No PRA (vs. positive PRA)	41 (70.7)	73 (70.2)	1.02 (0.51, 2.07)	0.947
No HLA mismatch (vs. ≥ 1)	2 (3.4)	3 (2.9)	1.20 (0.20, 7.41)	0.843
Post-transplant complications, n (%)				
Graft failure (vs. functioning graft)	1 (1.7)	1 (1.0)	1.81 (0.11, 29.44)	0.678
1-year mortality	0 (0.0)	1 (1.0)	N/A ^a	1.000 ^b
Urinary tract infection	5 (8.6)	23 (22.1)	0.33 (0.12, 0.93)	0.036
Obstructive uropathy	1 (1.7)	0 (0.0)	N/A ^a	0.358 ^b
Lymphocele	0 (0.0)	1 (1.0)	N/A ^a	1.000 ^b
Urinoma	0 (0.0)	3 (2.9)	N/A	0.553 ^b
Perigraft hematoma	2 (3.4)	1 (1.0)	3.68 (0.33, 41.47)	0.292
Vascular complication	5 (8.6)	4 (3.8)	2.36 (0.61, 9.16)	0.215
Other surgical complication	5 (8.6)	6 (5.8)	1.54 (0.45, 5.29)	0.492
Length of hospital stay (days)	30.03±13.60	21.94±8.47	1.07 (1.04, 1.11)	<0.001*

^aOdds ratio is not provided because the number in the contingency table is 0

^bData were analyzed with Simple binary logistic regression and Fisher exact test

DGF, delayed graft function; CI, confidence interval; HD, hemodialysis; AVF, arteriovenous fistula; WBC, white blood cells; MLR, monocyte-to-lymphocyte ratio; HLA, human leukocyte antigen; PRA, panel reactive antibody; cyclo-A, cyclosporin A; DDKT, deceased donor kidney transplantation; LRKT, living donor kidney transplantation

Table 4 Multivariable analysis of factors associated with delayed graft function

Variables	Odds Ratio (95%CI)	P-value
White blood cells (x 1,000 cells/mm ³)	1.18 (1.03, 1.35)	0.020*
Platelets (x 100,000 cell/mm ³)	1.52 (0.88, 2.61)	0.133
MLR ≥0.255 (vs. <0.255)	3.74 (1.55, 9.02)	0.003*
Standard criteria donor	0.09 (0.01, 0.95)	0.045*
Donor with acute kidney injury	0.26 (0.02, 2.75)	0.260

MLR, monocyte-to-lymphocyte ratio; CI, confidence interval

Allograft function at 1 and 3 years after kidney transplantation

Allograft function at 1 and 3 years for the DGF and non-DGF groups is presented in **Table 5** and **Figure 3**. The DGF group had significantly higher serum creatinine levels

and lower eGFR at both 1 and 3 years post-KT compared to the non-DGF group. Within each group, there were no significant changes in allograft function between the 1- and 3-year time points.

Table 5 Allograft function at 1 and 3 years after kidney transplantation

Parameters	DGF	Non-DGF	P-value
Serum creatinine (mg/dL) (median (interquartile range))			
1 year	1.47 (1.29, 1.80)	1.32 (1.08, 1.59)	0.022
3 years	1.45 (1.16, 1.76)	1.30 (1.07, 1.46)	0.012
P-value	0.495	0.130	
eGFR (mL/min/1.73m²) (median (interquartile range))			
1 year	52.70 (39.15, 65.68)	61.50 (47.73, 73.48)	0.017
3 years	52.80 (39.40, 65.70)	61.00 (50.80, 73.40)	0.011
P-value	0.933	0.564	

DGF, delayed graft function; eGFR, estimated glomerular filtration rate

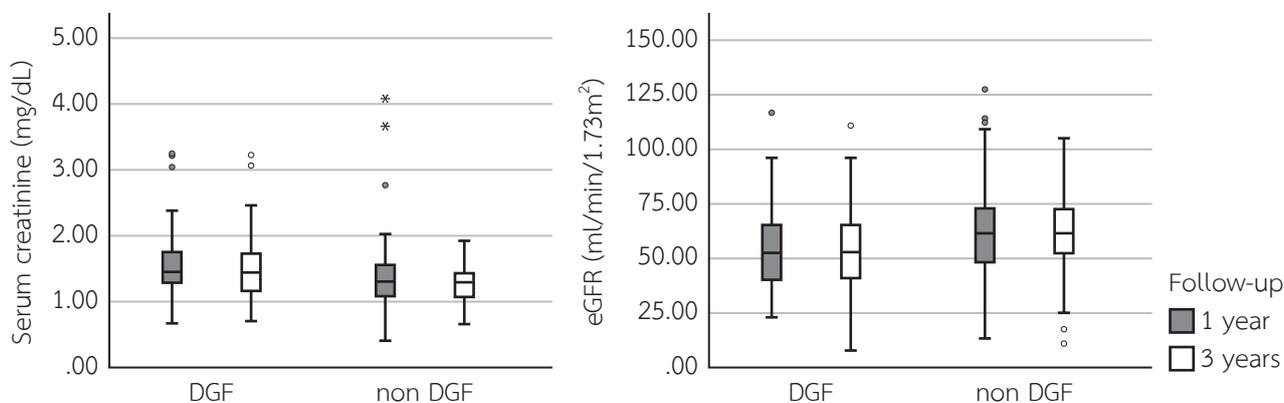


Figure 3 Allograft function at 1 and 3 years after kidney transplantation
Left, serum creatinine; Right, Estimated glomerular filtration rate

Monocyte-to-lymphocyte ratio and post-transplant complications

The associations between pre-transplant MLR and post-transplant complications, as well as length of

hospital stay, were analyzed using Pearson and Spearman correlation methods and are presented in **Table 6**. MLR showed a negative correlation with urinary tract infections and a positive correlation with length of hospital stay.

Table 6 Correlations between monocyte-to-lymphocyte ratio with post-transplant complications and length of hospital stays

Parameters	Correlation coefficients	P-value
Urinary tract infection	-0.188	0.016*
Obstructive uropathy	0.112	0.156
Lymphocele	0.097	0.220
Urinoma	0.148	0.060
Perigraft hematoma	0.031	0.697
Vascular complication	0.070	0.376
Other surgical complication	0.041	0.607
Length of hospital stay	0.159	0.044

Discussion

The findings of this retrospective cohort study provide valuable insights into the potential role of pre-transplant MLR as a predictor of DGF following kidney transplantation. Our analysis demonstrated, for the first time, a significant association between elevated pre-transplant MLR levels and an increased risk of DGF, independent of other clinical variables. This highlights the role of systemic inflammation in the pathogenesis of DGF and supports the use of pre-transplant MLR as a readily accessible biomarker for risk stratification in kidney transplant recipients.

The robustness of pre-transplant MLR as a predictive marker is further supported by its performance in ROC curve analysis, which identified an optimal cut-off value of 0.255. This threshold showed reasonable sensitivity and specificity for identifying individuals at increased risk of DGF. A prior study by Yang et al. also identified an optimal pre-transplant MLR cut-off of 0.2168 for predicting all-cause mortality and cardiovascular events in peritoneal dialysis patients¹⁷, reinforcing the relevance of MLR in clinical prognostication.

The observed association between pre-transplant MLR and DGF suggests a mechanistic link between systemic inflammation and graft dysfunction. Elevated MLR may reflect immune dysregulation, where increased monocytes contribute to the inflammatory environment, while decreased lymphocytes may signal a weakened immunosuppressive state. This imbalance could heighten susceptibility to ischemia-reperfusion injury and alloimmune responses, both of which are implicated in the development of DGF. Although donor with AKI was significantly associated with DGF in univariate analysis, this was not retained in the multivariate model. This may be due to confounding factors, strict donor selection (only mild AKI allowed), and a small sample size in the AKI group, which may have limited statistical power and contributed to the wide confidence interval.

To our knowledge, no prior study has specifically investigated the relationship between pre-transplant MLR and DGF. However, a study by Pilichowska et al. found a correlation between a higher neutrophil-to-monocyte ratio and DGF in renal transplant recipients¹⁸. Similarly, Siddiqui et al. reported that a lower pre-transplant

platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio were associated with an increased incidence of DGF in pediatric kidney transplant patients¹⁹. Outside the transplant setting, Urbanowicz et al. showed that an elevated MLR on the first postoperative day predicted late mortality following off-pump coronary artery bypass graft surgery²⁰, further supporting the association between heightened inflammation and adverse clinical outcomes.

Despite these novel findings, several limitations should be acknowledged. The retrospective design of the study introduces the possibility of residual confounding and selection bias. As a single-center study, the generalizability of the results to broader populations is limited. Although the sample size was adequate to detect significant associations, it may not have provided sufficient power for the identification of potential effect modifiers. Furthermore, reliance on routine pre-transplant blood tests may not capture dynamic changes in systemic inflammation over time. Serial MLR measurements throughout the transplant process could offer deeper insights into its prognostic value and its temporal relationship with DGF. Lastly, while MLR serves as a surrogate marker of systemic inflammation, its direct mechanistic role in the development of DGF remains speculative. Future studies incorporating functional immune assays and molecular profiling are needed to elucidate the biological pathways linking elevated MLR to graft dysfunction.

In conclusion, this is the first study to evaluate the association between pre-transplant MLR and DGF in KT. Our findings support the potential utility of pre-transplant MLR as a predictive biomarker for DGF. Elevated pre-transplant MLR may serve as a promising prognostic tool for risk stratification and allograft outcome prediction.

References

1. Lubetzky M, Tantisattamo E, Molnar MZ, Lentine KL, Basu A, Parsons RF, et al. The failing kidney allograft: A review and recommendations for the care and management of a complex group of patients. *Am J Transplant* 2021;21(9): 2937-49. doi: 10.1111/ajt.16717.
2. Gill JS, Rose C, Joffres Y, Landsberg D, Gill J. Variation in Dialysis Exposure Prior to Nonpreemptive Living Donor Kidney Transplantation in the United States and Its Association With Allograft Outcomes. *Am J Kidney Dis* 2018;71(5):636-47. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.012.
3. Kiberd BA, Tennankore KK, Vinson AJ. Comparing the Net Benefits of Adult Deceased Donor Kidney Transplantation for a Patient on the Preemptive Waiting List vs a Patient Receiving Dialysis. *JAMA Netw Open* 2022;5(7):e2223325. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23325.
4. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* 1993;270(11):1339-43. doi: 10.1001/jama.1993.03510110079036.
5. Shoskes DA, Halloran PF. Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance. *J Urol* 1996;155(6):1831-40. doi: 10.1016/s0022-5347(01)66023-3.
6. Miglinas M, Supranaviciene L, Mateikaite K, Skebas K, Kubiliene A. Delayed graft function: risk factors and the effects of early function and graft survival. *Transplant Proc* 2013;45(4):1363-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.03.014.
7. Ponticelli C, Reggiani F, Moroni G. Delayed Graft Function in Kidney Transplant: Risk Factors, Consequences and Prevention Strategies. *J Pers Med* 2022;12(10). doi: 10.3390/jpm12101557.
8. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai AP, Cheng YL, Cheng PW, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem* 2018;46(4):1650-67. doi: 10.1159/000489241.
9. Faucher Q, Alarcán H, Marquet P, Barin-Le Guellec C. Effects of Ischemia-Reperfusion on Tubular Cell Membrane Transporters and Consequences in Kidney Transplantation. *J Clin Med* 2020;9(8). doi: 10.3390/jcm9082610.
10. Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J Physiol* 2021;599(1):23-37. doi: 10.1113/JP280572.
11. Heldal TF, Asberg A, Ueland T, Reisaeter AV, Pischke SE, Mollnes TE, et al. Inflammation in the early phase after kidney transplantation is associated with increased long-term all-cause mortality. *Am J Transplant* 2022;22(8):2016-27. doi: 10.1111/ajt.17047.
12. de Vries LV, Minovic I, Franssen CFM, van Faassen M, Sanders JS, Berger SP, et al. The tryptophan/kynurenine pathway, systemic inflammation, and long-term outcome after kidney transplantation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017;313(2): F475-F86. doi: 10.1152/ajprenal.00690.2016.
13. Chen H, Li M, Liu L, Dang X, Zhu D, Tian G. Monocyte/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary

- artery disease and clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(26):e16267. doi: 10.1097/MD.00000000000016267.
14. Shi L, Qin X, Wang H, Xia Y, Li Y, Chen X, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Oncotarget* 2017;8(12):18792-801. doi: 10.18632/oncotarget.13320.
 15. Hu RJ, Liu Q, Ma JY, Zhou J, Liu G. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts breast cancer outcome: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2018;484:1-6. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.031.
 16. Ji H, Li Y, Fan Z, Zuo B, Jian X, Li L, et al. Monocyte/lymphocyte ratio predicts the severity of coronary artery disease: a syntax score assessment. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):90. doi: 10.1186/s12872-017-0507-4.
 17. Yang Y, Xu Y, Lu P, Zhou H, Yang M, Xiang L. The prognostic value of monocyte-to-lymphocyte ratio in peritoneal dialysis patients. *Eur J Med Res* 2023;28(1):152. doi: 10.1186/s40001-023-01073-y.
 18. Pilichowska E, Ostrowski P, Sienko J. The Impact of Hematological Indices on the Occurrence of Delayed Graft Function (DGF) of Transplanted Kidney. *J Clin Med* 2023;12(24). doi: 10.3390/jcm12247514.
 19. Siddiqui MA, Baskin E, Gülleroğlu KS, Çaltık Yılmaz A, Moray G, Haberal M. The Role of Platelet-Lymphocyte Ratio and Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting the Delayed Graft Function in Pediatric Renal Transplant Patients. *Experimental and Clinical Transplantation* 2022;20 (Suppl 3): 118-21. doi: 10.6002/ect.PediatricSymp2022.O38.
 20. Urbanowicz T, Michalak M, Olasińska-Wiśniewska A, Witkowska A, Rodzki M, Błażejowska E, et al. Monocyte-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Worse Long-Term Survival after Off-Pump Surgical Revascularization-Initial Report. *Medicina* 2021;57(12). doi: 10.3390/medicina57121324.

Outcomes of Renal Replacement Therapy After the Transition from ‘PD First’ to ‘Patient Choice’ Policy at Surat Thani Hospital

Apiradee Titawatanakul, Sophit Chotklom

Renal Unit, Department of Medicine, Surat Thani Hospital, Thailand

Abstract

Background: The “Peritoneal Dialysis (PD) First Policy” required patients with end-stage renal disease (ESRD) under the Universal Health Coverage scheme to begin renal replacement therapy with PD, unless medically contraindicated. On February 1, 2022, this policy was revised to allow “Patient Choice Dialysis,” enabling patients to freely choose their dialysis modality without incurring additional costs. In response, Surat Thani Hospital, a tertiary care center, updated its dialysis counseling process to emphasize shared decision-making starting January 1, 2023. This study aimed to assess the clinical outcomes of patients who initiated dialysis following the policy change and counseling update.

Methods: This retrospective cohort study included incident dialysis patients between January 1 and December 31, 2023. The primary outcomes were 90-day and 1-year survival, comparing planned vs. unplanned dialysis initiation and PD vs. hemodialysis (HD) modalities.

Results: A total of 212 patients were included: 66 (31%) initiated HD and 146 (69%) initiated PD. Of these, 111 (52%) started dialysis in a planned manner, while 101 (48%) had unplanned initiation. Patients in the unplanned dialysis group had significantly lower survival rates at 90 days ($P=0.002$) and 1 year ($P=0.036$) compared to the planned group. The HD group showed a trend toward a decreased 90-day survival rate compared to the PD group ($P=0.056$); however, this difference in survival became comparable at 1 year ($P=0.26$). The leading causes of hospitalization were PD-related infections in PD patients and cardiovascular complications in HD patients.

Conclusions: Planned dialysis initiation was associated with better short- and long-term survival compared to unplanned initiation. There was no significant difference in the 1-year survival rate between PD and HD modalities. Therefore, efforts to reduce unplanned dialysis may help improve clinical outcomes in ESRD patients requiring dialysis.

Keywords: RRT; ESKD; shared decision making; mortality

Corresponding author: Apiradee Titawatanakul

Email: pingnephro@yahoo.com

Received: 19 January 2025; *Revised:* 1 April 2025; *Accepted:* 7 April 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.276683>



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

ผลลัพธ์ของการบำบัดทดแทนไตหลังการปรับเปลี่ยนนโยบายจาก “ล้างไตทางช่องท้องทางเลือกแรก” เป็น “ผู้ป่วยเลือกได้” ของโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

อภิรดี ฐิตวัฒน์กุล, โศภิต โชติกล่อม

หน่วยไตเทียม กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

บทคัดย่อ

บทนำ: นโยบายล้างไตทางช่องท้องเป็นทางเลือกแรก (PD First Policy) กำหนดให้ผู้ป่วยภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าต้องเริ่มการบำบัดทดแทนไตด้วยการล้างไตทางช่องท้อง เว้นแต่จะมีข้อห้ามทางการแพทย์ เมื่อวันที่ 1 กุมภาพันธ์ 2565 รัฐบาลได้ปรับนโยบายเป็นยอมให้ผู้ป่วยสามารถเลือกวิธีการบำบัดทดแทนไตได้ (Patient Choice Dialysis) ซึ่งเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยสามารถเลือกวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหรือล้างไตทางช่องท้องโดยไม่มีค่าใช้จ่ายเพิ่มเติม เพื่อตอบสนองต่อนโยบายดังกล่าว โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ได้ปรับปรุงกระบวนการให้คำปรึกษาโดยเน้นการตัดสินใจร่วมกัน (Shared Decision-Making) ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2566 การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยที่เริ่มการบำบัดทดแทนไตภายหลังจากการเปลี่ยนแปลงนโยบายและการปรับปรุงกระบวนการให้คำปรึกษา

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่เริ่มการบำบัดทดแทนไตระหว่างวันที่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม 2566 ผลลัพธ์หลักคือการเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตที่ 90 วัน และ 1 ปี ระหว่างกลุ่มที่เริ่มบำบัดทดแทนไตแบบวางแผนล่วงหน้าและไม่ได้วางแผนล่วงหน้า และระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดและล้างไตทางช่องท้อง

ผลการวิจัย: มีผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษาทั้งหมด 212 ราย โดย 66 ราย (ร้อยละ 31) ได้รับการฟอกเลือด และ 146 ราย (ร้อยละ 69) ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง ในจำนวนนี้ 111 ราย (ร้อยละ 52) เป็นการเริ่มบำบัดทดแทนไตแบบวางแผนล่วงหน้า ขณะที่ 101 ราย (ร้อยละ 48) ไม่ได้มีการวางแผน ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับการวางแผนมีอัตราการรอดชีวิตที่ 90 วัน ($P=0.002$) และที่ 1 ปี ($P=0.036$) ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดมีแนวโน้มอัตราการรอดชีวิตที่ 90 วันต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ($P=0.056$) โดยความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติที่ 1 ปี ($P=0.26$) สาเหตุหลักของการเข้ารักษาในโรงพยาบาลคือ การติดเชื้อในช่องท้องในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง และภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยฟอกเลือด

สรุป: การเริ่มบำบัดทดแทนไตแบบวางแผนล่วงหน้ามีความสัมพันธ์กับการรอดชีวิตที่ดีขึ้นทั้งในระยะสั้นและระยะยาว และไม่มี ความแตกต่างกันในอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดและล้างไตทางช่องท้อง ความพยายามลดการบำบัดทดแทนไตโดยไม่ไดวางแผนมาก่อนอาจช่วยให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายมีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้น

คำสำคัญ: ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย; การตัดสินใจร่วมกัน; อัตราการเสียชีวิต; ไตวาย

บทนำ

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสำคัญของสาธารณสุขไทย ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะสุดท้ายที่เข้ารับการรักษาบำบัดทดแทนไตซึ่งเป็นการ

บำบัดรักษาที่มีค่าใช้จ่ายสูงทำให้รัฐต้องรับภาระด้านงบประมาณสาธารณสุข ยิ่งไปกว่านั้นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะสุดท้ายที่รับการรักษาบำบัดทดแทนไตยังมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อน

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: อภิรดี ฐิตวัฒน์กุล

อีเมล: pingnephro@yahoo.com

รับบทความ: 19 มกราคม 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 1 เมษายน 2568; รับผิดชอบพิมพ์: 7 เมษายน 2568



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

จากการรักษาบำบัดทดแทนไตส่งผลเป็นภาระค่าใช้จ่ายในการรักษาภาวะแทรกซ้อนทั้งในโรงพยาบาลและนอกโรงพยาบาลสูงขึ้น โดยที่ผู้ป่วยส่วนหนึ่งหลังเริ่มการรักษาบำบัดทดแทนไตแล้วอาจมีคุณภาพชีวิตที่ลดลงอย่างมากแม้มีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้นก็ตาม ระบบการรักษาและการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทยมีความครอบคลุมประชากรไทยและสามารถเข้าถึงได้ง่ายขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการกำหนดสิทธิประโยชน์ในการบำบัดทดแทนไตแก่ผู้ป่วยในสิทธิ์ประกันสุขภาพถ้วนหน้าซึ่งเป็นผู้ป่วยส่วนใหญ่ของประเทศกว่า 47 ล้านคนจากประชากรไทยทั้งหมด 60 กว่าล้านคน ด้วยนโยบาย PD first policy¹⁻⁴ ซึ่งกำหนดให้ผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่บำบัดทดแทนไตต้องเลือกการล้างไตทางช่องท้องก่อนหากไม่มีข้อห้าม ในกรณีผู้ป่วยบางรายปฏิเสธการบำบัดทดแทนไตด้วยนโยบายการล้างไตทางช่องท้องก่อนด้วยเหตุต่างๆ เช่น ความกลัวหรือไม่ยอมรับวิธีการรักษา จะมีภาระค่าใช้จ่ายค่ารักษาด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยตนเอง จนกระทั่งในวันที่ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2565 ภาครัฐได้ปรับสิทธิประโยชน์ของการบำบัดทดแทนไตจากนโยบายการล้างไตทางช่องท้องก่อนเป็นนโยบาย free choice dialysis หรือ patient choice dialysis⁵⁻⁶ โดยผู้ป่วยสามารถตัดสินใจร่วมกับแพทย์ผู้รักษา สามารถเลือกวิธีการบำบัดทดแทนไตได้ทั้งฟอกเลือดหรือล้างไตทางช่องท้อง โดยต้องมีการให้ข้อมูลด้านการบำบัดทดแทนไตแบบการร่วมตัดสินใจ (shared decision making) การเปลี่ยนแปลงนโยบายดังกล่าวส่งผลกระทบต่อ การเข้าถึงบริการของผู้ป่วยในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์ระดับตติยภูมิขั้นสูง ซึ่งให้การบริการบำบัดทดแทนไตแบบครบวงจรทั้งการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม การล้างไตทางช่องท้อง และการปลูกถ่ายไต ข้อมูลการบำบัดทดแทนไตของโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีในปีงบประมาณย้อนหลังก่อนปรับเปลี่ยนนโยบาย มีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่รับการล้างไตทางช่องท้องรายใหม่โดยเฉลี่ยปีละ 150-200 ราย โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีได้ปรับกระบวนการให้คำปรึกษาผู้ป่วยโดยเน้นกระบวนการ shared decision making⁷⁻⁸ โดยกำหนดกระบวนการที่ชัดเจน และได้เริ่มดำเนินการอย่างเป็นทางการเป็นรูปธรรมตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2566 การศึกษานี้เป็นการศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิกของการบำบัดทดแทนไตในยุครับเปลี่ยนนโยบายจาก PD first เป็น Patient choice เพื่อวิเคราะห์ผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจากการปรับกระบวนการให้คำปรึกษาการบำบัดทดแทนไตของหน่วยไตเทียมโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษาแบบ retrospective analytic cohort โดยรวบรวม

ข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียน เกณฑ์การคัดเลือกคือ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายรายใหม่ที่ได้รับบริการบำบัดทดแทนไตในโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี (incident dialysis patients) ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2566 ถึง 31 ธันวาคม 2566 ส่วนเกณฑ์คัดออกได้แก่ 1) ผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury) และไตวายเฉียบพลันแทรกภาวะไตเรื้อรัง (Acute on top chronic kidney disease) 2) ผู้ป่วยที่เคยได้รับการบำบัดทดแทนไตมาก่อน เช่น ได้รับการปลูกถ่ายไต เป็นต้น การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี เลขที่ REC 67-0134 และได้รับการอนุมัติให้ไม่ต้องลงนามการยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร

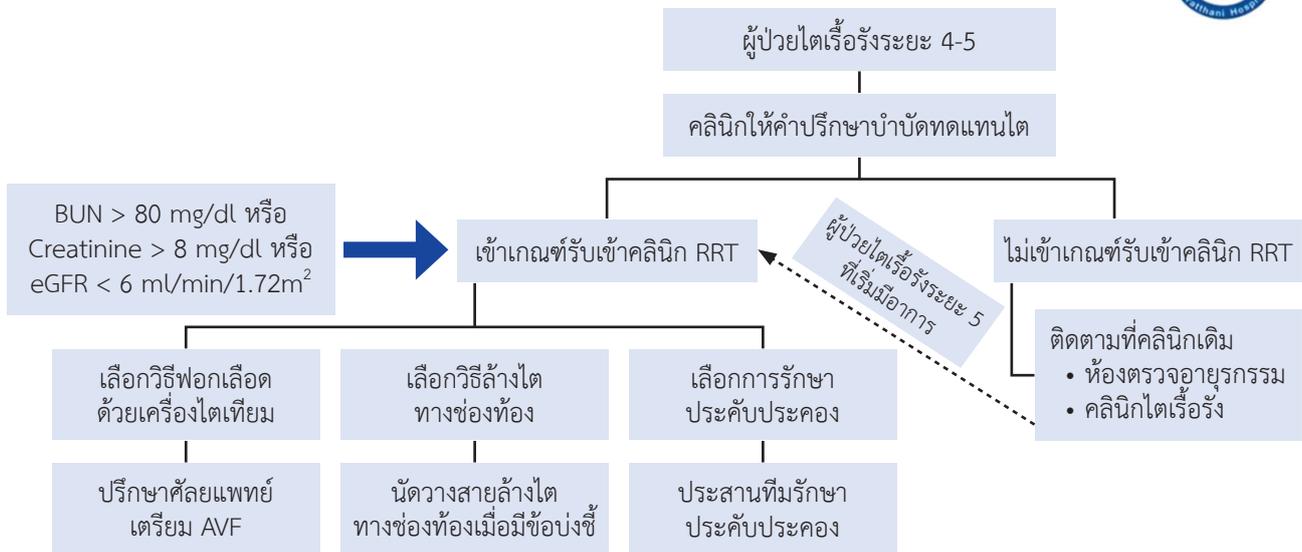
กระบวนการการให้คำปรึกษาเรื่องการบำบัดทดแทนไต

กระบวนการให้คำปรึกษาประกอบไปด้วยกระบวนการต่างๆ ดังนี้ (รูปที่ 1)

1. อายุรแพทย์โรคไตพิจารณาส่งผู้ป่วยเข้ากระบวนการให้คำปรึกษาบำบัดทดแทนไต
2. ผู้ป่วยจะถูกส่งไปพบทีมให้คำปรึกษาที่ห้องให้คำปรึกษาบำบัดทดแทนไตซึ่งเป็นพยาบาลไตเทียมผู้เชี่ยวชาญการบำบัดทดแทนไตที่ปฏิบัติงานที่หน่วยล้างไตทางช่องท้อง
3. พยาบาลไตเทียมจะเริ่มกระบวนการให้คำปรึกษา ทบทวนข้อมูลผู้ป่วยและให้ข้อมูลเกี่ยวกับโรค วิธีการรักษาและการบำบัดทดแทนไตชนิดต่างๆ โดยอาศัยสื่อวิดีโอของคลินิกให้คำปรึกษาบำบัดทดแทนไตของโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี และการบำบัดทดแทนไตจากผู้ป่วยจริงที่อยู่ห้องล้างไตทางช่องท้องและห้องฟอกเลือดซึ่งอยู่ในพื้นที่เดียวกันของหน่วยไตเทียม เน้นกระบวนการ Shared decision making ทบทวนความเข้าใจและข้อสงสัยของผู้ป่วยและญาติ
4. ลงบันทึกการตัดสินใจของผู้ป่วยลงในแบบบันทึกและในโปรแกรมคอมพิวเตอร์ซึ่งสามารถเชื่อมโยงสื่อสารให้แพทย์ในโรงพยาบาลทราบ
5. ส่งผลให้อายุรแพทย์โรคไตทราบถึงผลการเลือกชนิดของการบำบัดทดแทนไตตามความเร่งด่วน
6. ในผู้ป่วยที่ยังลังเลและไม่พร้อมตัดสินใจ แต่มีค่าการกรองของไตลดลงมาก จะมีการคัดผู้ป่วยเพื่อติดตามการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกอย่างใกล้ชิดที่คลินิก RRT ซึ่งมีเกณฑ์รับผู้ป่วยเข้าคลินิกคือ ต้องมีค่าการทำงานของไตดังนี้ BUN > 80 มก./ดล. หรือ Creatinine > 8 มก/ดล หรือ eGFR (CKD-EPI) < 6 มล./นาที/1.73 ตรม. หรือเป็นผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะ 5 ที่เริ่มมีอาการของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

ตามแนวทางการระบวนการตั้งรูปด้านล่าง

แนวทางการให้บริการคลินิกให้คำปรึกษา ก่อนบำบัดทดแทนไต โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี



รูปที่ 1 แนวทางการให้บริการในคลินิกให้คำปรึกษา ก่อนการบำบัดทดแทนไต

RRT, renal replacement therapy; AVF, arteriovenous fistula; eGFR, estimated glomerular filtration rate

การรวบรวมข้อมูล

การรวบรวมข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ โรคร่วม ประวัติการได้รับการรักษาบำบัดทดแทนไต ค่าอัตราการกรองของไต (eGFR โดย CKD-EPI) ขณะที่ได้รับการรักษา การตัดสินใจเลือกวิธีการบำบัดทดแทนไต คลินิกที่ผู้ป่วยได้รับการติดตามก่อนการบำบัดทดแทนไต อาการหรือข้อบ่งชี้ที่ทำให้ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต การได้รับการบำบัดทดแทนไตครั้งแรกแบ่งเป็น planned dialysis และ unplanned dialysis โดยนิยามดังนี้

Planned dialysis หมายถึง ผู้ป่วยได้รับการบำบัดทดแทนไตตามแผนการรักษาที่วางไว้ ในกลุ่มที่ฟอกเลือดได้รับการฟอกเลือดจากเส้นเลือดจริงที่เตรียมไว้ กลุ่มล้างไตทางช่องท้องได้รับการวางสายทางช่องท้องโดยไม่ต้องฟอกเลือดด้วยเหตุอื่นก่อน

Unplanned dialysis ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดแต่เตรียมเส้นเลือดไม่ทันหรือเส้นเลือดที่เตรียมไว้ยังอยู่ในสถานะที่ยังใช้ไม่ได้ ต้องได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดชั่วคราว หรือเป็นผู้ป่วยที่เปลี่ยนใจเลือกการฟอกเลือดแทนการล้างไตทางช่องท้องที่เคยเลือกเดิมทำให้ต้องฟอกเลือดโดยใส่สายสวนหลอดเลือดชั่วคราว ผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดแบบฉุกเฉินและได้รับการใส่สายสวนหลอดเลือดชั่วคราว หรือผู้ป่วยที่เกิดภาวะวิกฤติจำเป็นต้องฟอกเลือดก่อน เช่น ภาวะน้ำเกินรุนแรง ของเสียคั่งรุนแรง ซึ่งอาจเป็นผู้ป่วยที่เดิมเคยเลือกการล้างไตทางช่องท้องหรือตัดสินใจเลือกการล้างไตทางช่องท้องในภายหลัง

การรวบรวมผลทางห้องปฏิบัติการช่วงที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต

ครั้งแรก ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลในการบำบัดทดแทนไตครั้งแรก ภาวะแทรกซ้อนและอัตราการนอนรักษาในโรงพยาบาลภายใน 1 ปีหลังการบำบัดทดแทนไต วิธีการบำบัดทดแทนไตที่ 90 วันหลังการบำบัดทดแทนไตครั้งแรก อัตราการรอดชีวิตในช่วง 90 วันและ 1 ปีหลังการบำบัดทดแทนไตครั้งแรก

ผลลัพธ์

ผลลัพธ์ที่สนใจในการศึกษานี้ ได้แก่ ความแตกต่างกันของอัตราการรอดชีวิตที่ 90 วันและ 1 ปี หลังเริ่มการบำบัดทดแทนไต ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยฟอกเลือดและล้างไตทางช่องท้อง และระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตตามแผนที่วางไว้ (planned dialysis) และ ไม่ได้วางแผนไว้ก่อน (unplanned dialysis) รวมถึงสาเหตุของการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดและการล้างไตทางช่องท้อง

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปความถี่และร้อยละสำหรับตัวแปรเชิงคุณภาพ และค่าเฉลี่ยหรือค่ามัธยฐานสำหรับตัวแปรเชิงปริมาณ ใช้สถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact test เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของลักษณะข้อมูลพื้นฐานที่เป็นข้อมูลเชิงกลุ่ม (categorical data) และใช้สถิติ independent t-test หรือ Mann-Whitney U test ในกรณีที่ข้อมูลเป็นข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) ศึกษาอัตราการรอดชีวิต โดยใช้ Kaplan-Meier survival curve และ Cox regression model การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรม Stata version 16.1

ผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการได้แสดงไว้ในตารางที่ 1 มีจำนวนผู้ป่วยในกลุ่ม PD จำนวน 146 ราย คิดเป็นร้อยละ 69 และกลุ่ม HD จำนวน 66 ราย คิดเป็นร้อยละ 31 ในกลุ่มผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis) จำนวน 85 ราย และ APD (Automated Peritoneal Dialysis) จำนวน 30 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเหตุจำเป็นก่อนล้างไตทางช่องท้องจำนวน 31 ราย ระยะเวลาเฉลี่ยในการนอนในโรงพยาบาลสำหรับการวางสายล้างไตและการฝึกล้างไตคือ 8.2±6.5 วัน ขณะเข้ารับการรักษาบำบัดทดแทนไต

ครั้งแรกผู้ป่วยมีอาการ uremia จำนวน 134 ราย (ร้อยละ 63) อาการน้ำเกินจำนวน 86 ราย (ร้อยละ 41) ภาวะผิดปกติทางสมดุลเกลือแร่จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 7) ภาวะอ่อนเพลียจากภาวะซีดจำนวน 98 ราย (ร้อยละ 46) มีผู้ป่วยได้รับ Erythropoietin Stimulating agent จำนวน 33 ราย (ร้อยละ 16) เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยฟอกเลือดและล้างไตทางช่องท้องพบว่า ผู้ป่วยฟอกเลือดมีอายุโดยเฉลี่ยน้อยกว่า เป็นเบาหวานและโรคหัวใจน้อยกว่า และมีระดับซีรั่มไบคาร์บอเนตและแคลเซียมต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

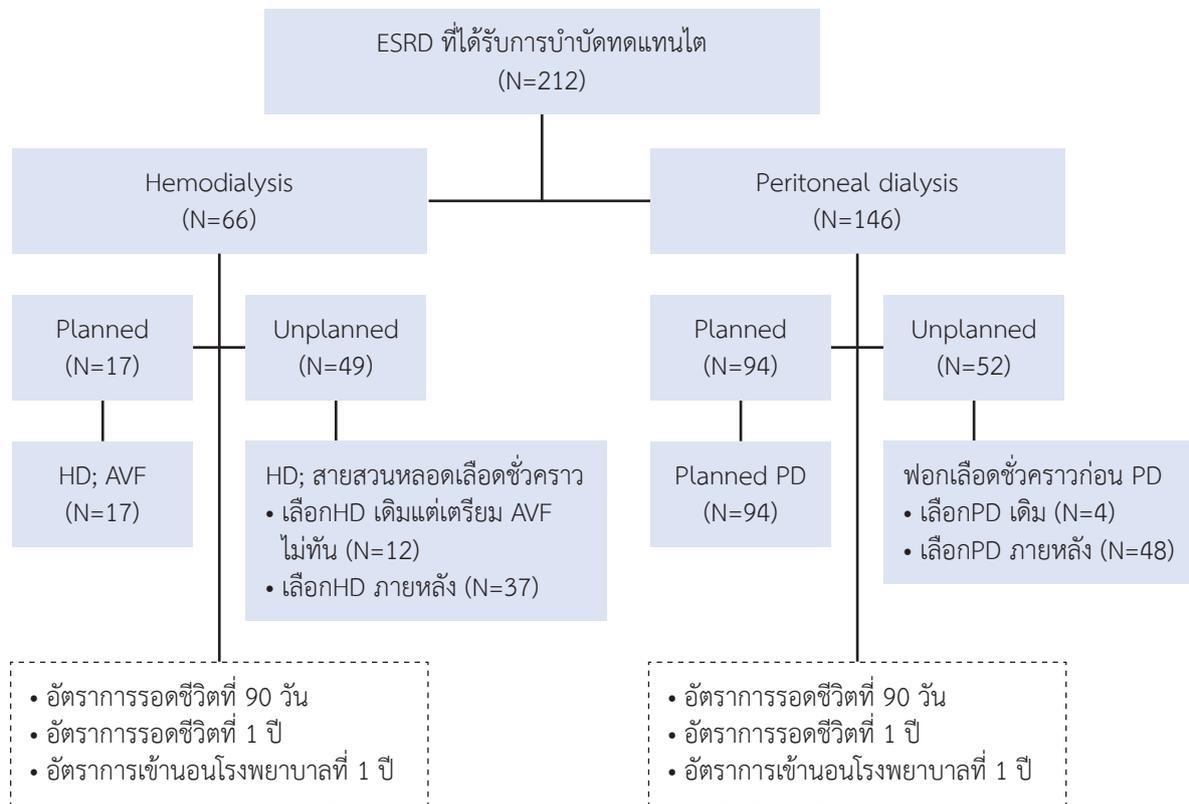
ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต

Parameters	All (N=212)	PD (N=146)	HD (N=66)	P-value
Age (years)	57.0±14.2	58.8±14.3	53.1±13.4	0.006
Sex Male: Female (N)	103: 109	65: 81	38: 28	0.100
Causes of ESRD, N (%)				
Diabetic nephropathy	134 (63.2%)	100 (68.5%)	34 (51.5%)	
Hypertensive nephropathy	53 (25.0%)	34 (23.3%)	19 (28.8%)	
Glomerular disease	14 (6.6%)	5 (3.4%)	9 (13.6%)	
Obstructive nephropathy	5 (2.4%)	4 (2.7%)	1 (1.5%)	
Cystic kidney disease	2 (0.9%)	0 (0%)	2 (3%)	
Others	4 (1.8%)	3 (2.1%)	1 (1.5%)	
Comorbid conditions, N (%)				
Diabetes mellitus	135 (63.7%)	101 (69%)	34 (52%)	0.020
Hypertension	206 (97.2%)	143 (98%)	63 (96%)	0.380
Cardiovascular disease	29 (13.7%)	27 (19%)	2 (3%)	0.002
HIV+	3 (1.4%)	3 (2%)	0 (0%)	0.550
Labs before dialysis initiation				
BUN (mg/dL)	105.7±32.4	103.6±30.5	110.2±36.0	0.170
Creatinine (mg/dL)	12.5±5.0	12.1±4.7	13.3±5.3	0.100
GFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73m ²)	3.97±1.60	4.04±1.72	3.83±1.30	0.400
GFR (Thai) (mL/min/1.73m ²)	9.52±2.83	9.55±3.00	9.46±2.43	0.820
Potassium (mmol/L)	4.47±0.79	4.46±0.75	4.49±0.87	0.780
Bicarbonate (mmol/L)	18.4±5.3	19.2±5.1	16.8±5.3	0.020
Calcium (mg/dL)	7.9±1.1	8.0±1.1	7.7±1.2	0.047
Albumin (g/dL)	3.5±0.6	3.5±0.5	3.4±0.6	0.550
Phosphate (mg/dL)	6.7±2.6	6.7±2.5	6.9±2.8	0.470
Hemoglobin (g/dL)	7.8±1.5	8.0±1.4	7.5±1.7	0.270
Hematocrit (%)	23.1±4.4	23.5±4.1	22.3±5.0	0.060

PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; ESRD, end-stage renal disease; HIV, human immunodeficiency virus; GFR, glomerular filtration rate

รูปที่ 2 แสดงรายละเอียดของผู้ป่วยในกลุ่ม planned และ unplanned dialysis ในกลุ่ม planned dialysis มีผู้ป่วยที่ได้รับการเตรียมเส้นเลือดถาวรพร้อมสำหรับการฟอกเลือดจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 26) ในกลุ่ม unplanned dialysis กลุ่มที่เลือกการฟอกเลือด 12 ราย เกิดจากการเตรียมเส้นเลือด (AVF) ไม่ทัน กลุ่มที่เลือกการล้างไตทางช่องท้องเกิดจากผู้ป่วยชะลอการวาง

สายล้างไต 4 ราย ผู้ป่วยเปลี่ยนใจเลือกฟอกเลือดแทน 6 ราย มีโรคร่วมและเกิดอาการน้ำเกิน 5 ราย ผู้ป่วยไม่ตัดสินใจวิธีการบำบัดทดแทนไต 15 ราย ผู้ป่วยปฏิเสธการบำบัดทดแทนไต 10 ราย ผู้ป่วยเปลี่ยนใจจากการเลือกการรักษาแบบประคับประคองเป็นการบำบัดทดแทนไต 3 ราย ผู้ป่วยไม่ได้รับการส่งปรึกษาเรื่องการบำบัดทดแทนไตมาก่อน 46 ราย



รูปที่ 2 กลุ่มผู้ป่วยแยกตามวิธีการบำบัดทดแทนไต และการเกิด planned/unplanned dialysis

ESRD, end-stage renal disease; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; AVF, arteriovenous fistula

คลินิก RRT ที่จัดตั้งขึ้นในการติดตามผู้ป่วยระยะใกล้บำบัดทดแทนไตอย่างใกล้ชิดพบว่า มีอัตราการเกิด unplanned dialysis น้อยกว่าผู้ป่วยที่ติดตามที่คลินิกอื่น แสดงตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 คลินิกที่ติดตามก่อนผู้ป่วยได้รับการบำบัดทดแทนไต

คลินิกที่ติดตามก่อนบำบัดทดแทนไต(ราย)	Planned dialysis N=111	Unplanned dialysis N=101
ห้องตรวจอายุรกรรม	49	57
คลินิกไตเรื้อรัง	2	4
คลินิก RRT	49	10
รพ.ชุมชน	6	21
ไม่ได้ติดตาม	5	9

เมื่อเปรียบเทียบกลุ่ม planned dialysis และ unplanned dialysis ดังตารางที่ 3 พบว่ากลุ่ม unplanned dialysis เป็นเพศชายสูงกว่าเพศหญิง แม้มีค่า eGFR ขณะส่งเข้ารับการปรึกษาที่คลินิกให้ค่าปรึกษาสูงกว่า แต่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการส่ง

เข้ากระบวนการให้คำปรึกษาตามแนวทางที่วางไว้เพียงร้อยละ 56 มีระดับซีรั่มไบคาร์บอเนต แคลเซียม อัลบูมิน ฮีโมโกลบิน และฮีมาโตคริตต่ำกว่า ในขณะที่มีซีรั่มฟอสเฟตสูงกว่ากลุ่ม planned dialysis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 3 ข้อมูลผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตตามแผนการรักษาและไม่ตามแผนการรักษา

Parameters	Planned N=111	Unplanned N=101	P-value
Age (years)	58.6±12.4	55.4±15.9	0.10
Male: Female (N)	46: 65	57: 44	0.04
Comorbid conditions, N (%)			
Diabetes mellitus	71 (64%)	64 (63%)	1.00
Hypertension	110 (99%)	96 (95%)	0.10
Cardiovascular disease	12 (11%)	17 (17%)	0.23
Counseling program			
N (%)	95 (86%)	57 (56%)	
GFR (CKD-EPI) (ml/min/1.73m ²)	6.09±2.37	6.92±2.42	0.041
Labs before dialysis initiation			
BUN (mg/dL)	104.4±30.1	107.0±34.8	0.56
Creatinine (mg/dL)	12.5±4.9	12.5±5.0	0.95
GFR (CKD-EPI) (ml/min/1.73m ²)	3.85±1.56	4.11±1.64	0.24
GFR (Thai) (ml/min/1.73m ²)	9.21±2.87	9.87±2.76	0.09
Potassium (mmol/L)	4.48±0.76	4.45±0.82	0.78
Bicarbonate (mmol/L)	19.5±4.4	17.3±5.9	0.003
Calcium (mg/dL)	8.2±1.0	7.6±1.2	<0.001
Albumin (g/dL)	3.6±0.5	3.3±0.6	<0.001
Phosphate (mg/dL)	6.3±1.9	7.2±3.1	0.008
Hemoglobin (g/dL)	8.1±1.3	7.5±1.6	0.005
Hematocrit (%)	24.0±4.0	22.2±4.7	<0.001

เมื่อติดตามผู้ป่วยหลังได้รับการบำบัดทดแทนไตไปแล้วพบว่า มีผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 90 วันหลังบำบัดทดแทนไตจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 3.8 ของผู้ป่วยทั้งหมด) โดยเป็นผู้ป่วยฟอกเลือด 4 ราย (ร้อยละ 6 ของผู้ป่วยฟอกเลือด) และเป็นผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 4 ราย (ร้อยละ 3 ของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง) ดังแสดงในตารางที่ 4 โดยสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด

ได้แก่ การติดเชื้อ 2 ราย ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ 1 ราย และจากโรคร่วม 1 ราย ส่วนสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง ได้แก่ การติดเชื้อทางช่องท้อง 2 ราย ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ 1 รายและจากโรคร่วม 1 ราย กลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีอายุมากกว่า ส่วนใหญ่อยู่ในกลุ่ม unplanned dialysis และมีซีรั่มอัลบูมิน ต่ำกว่ากลุ่มที่มีชีวิตอยู่รอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อวิเคราะห์สถิติแบบพหุตัวแปร (multivariate) พบว่า อายุที่เพิ่มขึ้นและการมีซีรัมอัลบูมินที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับ อัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ยังพบว่าวิธีการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดมีแนวโน้ม เพิ่มอัตราการเสียชีวิตภายใน 90 วันแรกหลังบำบัดทดแทนไต (p 0.056) (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 4 การเปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มที่เสียชีวิตและรอดชีวิตใน 90 วันแรกหลังบำบัดทดแทนไต

Parameters	Non-Survivor N=8	Survivor N=204	P-value
Age (years)	67.6±14.0	56.6±14.1	0.032
Male: Female (N)	5: 3	98: 106	0.49
Unplanned: Planned dialysis (N)	8: 0	93: 111	0.002
PD: HD (N)	4: 4	142: 62	0.26
Co-morbid conditions, N (%)			
Diabetes	5 (63%)	130 (64%)	1.00
Hypertension	8 (100%)	198 (97%)	1.00
Cardiovascular disease	1 (13%)	28 (14%)	1.00
Cerebrovascular disease	2 (25%)	21 (10%)	0.21
Labs before dialysis initiation			
BUN (mg/dL)	107.1±26.3	105.6±32.6	0.90
Creatinine (mg/dL)	11.7±3.1	12.5±5.0	0.63
GFR (CKD-EPI) (ml/min/1.73m ²)	3.84±1.20	3.98±1.61	0.81
GFR (Thai) (ml/min/1.73m ²)	9.40±2.39	9.53±2.85	0.90
Potassium (mmol/L)	4.35±0.74	4.47±0.79	0.66
Bicarbonate (mmol/L)	18.4±3.8	18.4±5.3	0.97
Calcium (mg/dL)	7.3±0.7	7.9±1.1	0.13
Albumin (g/dL)	2.9±0.5	3.5±0.6	0.004
Phosphate (mg/dL)	6.7±2.4	6.7±2.6	0.95
Hemoglobin (g/dL)	7.6±1.4	7.9±1.5	0.63
Hematocrit (%)	22.1±3.6	23.2±4.5	0.50

ตารางที่ 5 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตใน 90 วันแรกหลังบำบัดทดแทนไต

Factors	Unadjusted			Adjusted		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Age (per 1 year)	1.06	1.00-1.12	0.035	1.07	1.02-1.13	0.012
Albumin (per 1 g/dL)	0.17	0.05-0.58	0.005	0.17	0.05-0.55	0.003
Hemodialysis (vs.Peritoneal dialysis)	2.24	0.56-8.95	0.254	4.29	0.97-19.07	0.056

HR, hazard ratio; CI, confidence interval; PD, peritoneal dialysis

เมื่อติดตามผู้ป่วยภายหลัง 90 วันจนถึง 1 ปี พบการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 24 ราย เป็นผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง 23 ราย (ร้อยละ 16 ของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง) และเป็นผู้ป่วยฟอกเลือด 1 ราย (ร้อยละ 2 ของผู้ป่วยฟอกเลือด) ดังแสดงในตารางที่ 6 โดยสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องเกิดจากการติดเชื้อทางช่องท้อง 9 ราย ภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดหัวใจ 5 ราย จากการติดเชื้ออื่นๆ 4 ราย ภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดสมอง 2 ราย และจากโรคร่วมอื่นๆ 3 ราย ส่วนผู้ป่วยฟอกเลือดนั้น มีสาเหตุของการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ กลุ่มผู้ป่วย

ที่เสียชีวิตพบว่ามีอายุและโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่า มีสัดส่วนของ unplanned dialysis และการได้รับการล้างไตทางช่องท้องสูงกว่า มีค่าซีรัมครีเอตินิน และอัลบูมิน ต่ำกว่ากลุ่มที่มีชีวิตอยู่รอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

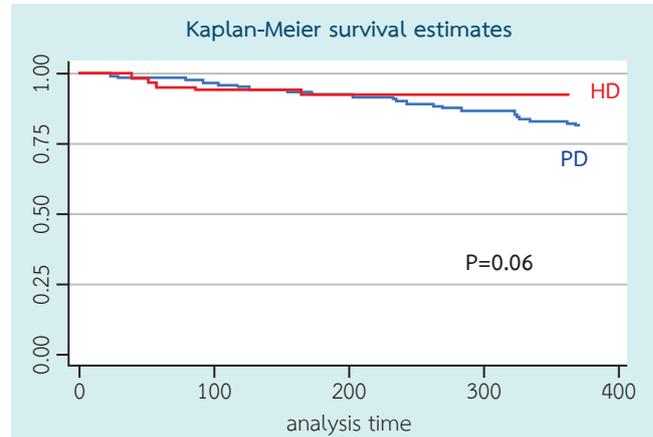
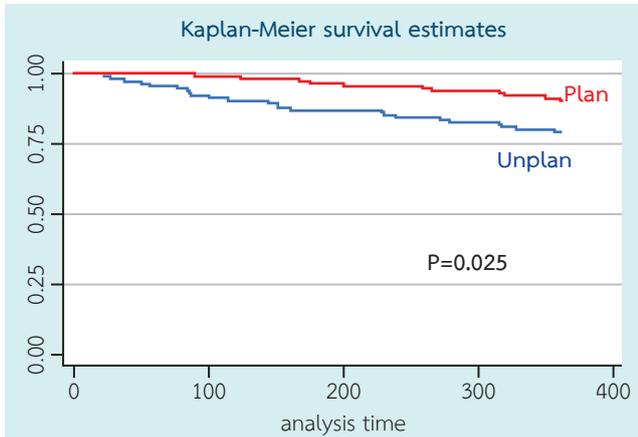
มีผู้ป่วยที่เปลี่ยนวิธีการบำบัดทดแทนไตจากการล้างไตทางช่องท้องเป็นการฟอกเลือด 6 ราย โดยมีสาเหตุมาจากติดเชื้อทางช่องท้อง 3 ราย การรั่วของน้ำยาล้างไตเข้าช่องปอด 1 ราย ไล่เลือดจากแผลผ่าตัด 1 ราย ปัญหาจากสายล้างไตทางช่องท้อง 1 ราย

ตารางที่ 6 การเปรียบเทียบผู้ป่วยกลุ่มที่เสียชีวิตและรอดชีวิตภายใน 1 ปีแรกหลังบำบัดทดแทนไต

Parameters	Non-Survivor N=32	Survivor N=180	P-value
Age (years)	67.9±11.4	55.1±13.8	<0.001
Male: Female (N)	16: 16	87: 93	1.00
Unplanned: Planned dialysis	11: 21	80: 100	0.034
PD: HD	27: 5	119: 61	0.041
Co-morbid conditions, N (%)			
Diabetes mellitus	23 (72%)	112 (62%)	0.33
Hypertension	31 (97%)	175 (97%)	1.00
Cardiovascular disease	10 (31%)	19 (11%)	0.004
Cerebrovascular disease	6 (19%)	17 (9%)	0.13
Labs before dialysis initiation			
BUN (mg/dL)	101.8±33.7	106.3±32.2	0.47
Creatinine (mg/dL)	10.7±3.8	12.8±5.1	0.028
GFR (CKD-EPI) (mL/min/1.73m ²)	4.26±1.41	3.92±1.63	0.28
GFR (Thai) (mL/min/1.73m ²)	9.89±2.57	9.46±2.88	0.42
Potassium (mmol/L)	4.28±0.68	4.50±0.80	0.14
Bicarbonate (mmoL/L)	19.6±4.7	18.2±5.3	0.18
Calcium (mg/dL)	7.9±0.8	7.9±1.2	0.78
Albumin (g/dL)	3.2±0.5	3.5±0.5	<0.001
Phosphate (mg/dL)	6.1±2.3	6.9±2.6	0.10
Hemoglobin (g/dL)	8.1±1.3	7.8±1.5	0.26
Hematocrit (%)	23.8±3.7	23.0±4.5	0.32

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยในช่วง 1 ปี หลังบำบัดทดแทนไตด้วย Kaplan Meier survival curve พบว่า กลุ่ม planned dialysis มีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าในกลุ่ม unplanned dialysis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 2 ด้านซ้าย) ส่วนวิธีการบำบัดทดแทนไตนั้นพบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้อง มีแนวโน้มที่จะเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยฟอกเลือดแต่ไม่มีความ

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 2 ด้านขวา) ในการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรพบว่าอายุที่เพิ่มขึ้น การมีซีรั่มอัลบูมิน ที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่ เกิด planned dialysis มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต ลดลง และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างวิธีการบำบัดทดแทนไต กับอัตราการเสียชีวิต (ตารางที่ 7)



รูปที่ 2 อัตราการรอดชีวิตภายในระยะเวลา 1 ปีหลังการบำบัดทดแทนไต

เปรียบเทียบระหว่าง planned dialysis กับ unplanned dialysis (ซ้าย); เปรียบเทียบระหว่างการฟอกเลือดและล้างไตทางช่องท้อง (ขวา) HD, hemodialysis; PD peritoneal dialysis

ตารางที่ 7 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตใน 1 ปีแรกหลังบำบัดทดแทนไต

Factors	Unadjusted			Adjusted		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Age (per 1 year)	1.07	1.04-1.10	<0.001	1.06	1.03-1.09	<0.001
Albumin (per 1 g/dL)	0.33	0.18-0.60	<0.001	0.38	0.20-0.70	0.002
Coronary artery disease (yes vs. no)	3.34	1.58-7.06	0.002	1.16	0.49-2.73	0.742
Planned dialysis (vs. unplanned)	0.43	0.21-0.90	0.025	0.44	0.20-0.95	0.036
Hemodialysis (vs. peritoneal dialysis)	0.4	0.15-1.04	0.060	0.55	0.19-1.56	0.260

HR, hazard ratio; CI, confidence interval

ข้อมูลการเข้าอนโรพยาบาลภายในระยะเวลา 1 ปี หลังบำบัดทดแทนไต (ไม่รวมการนอนโรพยาบาลจากการผ่าตัดหรือหัตถการ อื่นๆที่มีการนัดหมายล่วงหน้า เช่น การทำเส้นเลือดถาวรหรือ กิ่งถาวรสำหรับการฟอกเลือดซึ่งไม่ได้เกิดจากสายฟอกเลือดมี ปัญหาฉับพลัน การผ่าตัดต่อกระจกตา เป็นต้น) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วย ล้างไตทางช่องท้องมีการนอนโรพยาบาลทั้งหมด 126 ครั้ง โดยมีสาเหตุของการนอนโรพยาบาลเกิดจากการติดเชื้อทางการล้างไต ทางช่องท้อง 25 ครั้ง การติดเชื้อบริเวณอื่นที่ไม่สัมพันธ์กับการ

ล้างไตทางช่องท้อง 22 ครั้ง ภาวะน้ำเกิน 15 ครั้ง ปัญหาแทรกซ้อน ทางหัวใจ 12 ครั้ง ภาวะทุพโภชนาการ ภาวะชืดและเกลือแร่ผิดปกติ 12 ครั้ง ปัญหาจากสายล้างไตทางช่องท้อง 7 ครั้ง ปัญหาแทรกซ้อน ทางสมองและหลอดเลือดสมอง 3 ครั้ง ภาวะแทรกซ้อนจากโรค ร่วม 22 ครั้ง ภาวะอื่นๆที่ไม่สัมพันธ์กับโรคเดิม 8 ครั้ง

ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยฟอกเลือดมีจำนวนการนอนโรพยาบาล ทั้งหมด 46 ครั้ง เกิดจากปัญหาแทรกซ้อนทางหัวใจ 9 ครั้ง การ ติดเชื้อของสายสวนฟอกเลือด 7 ครั้ง ภาวะชืดและเกลือแร่ผิดปกติ

6 ครั้ง การติดเชื้อบริเวณอื่นที่ไม่สัมพันธ์กับการฟอกเลือด 5 ครั้ง ภาวะน้ำเกิน 4 ครั้ง ปัญหาจากสายฟอกเลือดหรือเส้นฟอกเลือดตีบตัน 4 ครั้ง ปัญหาแทรกซ้อนทางสมองและหลอดเลือดสมอง

1 ครั้ง ภาวะแทรกซ้อนจากโรคร่วม 7 ครั้ง ภาวะอื่น ๆ ที่ไม่สัมพันธ์กับโรคเดิม 3 ครั้ง ดังแสดงในตารางที่ 8 นอกจากนี้มีผู้ป่วยที่ไม่เคยเข้าอนโรพยาบาลจำนวนทั้งสิ้น 102 ราย (คิดเป็นร้อยละ 48)

ตารางที่ 8 สาเหตุการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องและผู้ป่วยฟอกเลือด

Hospitalization causes of PD patients (visits)	Hospitalization causes of HD patients (visits)
All causes (126)	All causes (46)
PD-related peritonitis (25)	Cardiovascular complications (9)
Other infections (22)	CRBSI (7)
Volume overload (15)	Electrolyte imbalance/Anemia/CKD-MBD (6)
Cardiovascular complications (12)	Other infections (5)
Malnutrition/Electrolyte imbalance/Anemia (12)	Volume overload (4)
Catheter problems (7)	Vascular problems (4)
Neurological complications (3)	Neurological complications (1)
Co-morbid complications (22)	Co-morbid complications (7)
Others (8)	Others (3)

CRBSI = Catheter Related Blood Stream Infection

อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาผลการบำบัดทดแทนไตของผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายของโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีหลังการปรับเปลี่ยนนโยบายจาก PD first เป็น Patient choice พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังเลือกการล้างไตทางช่องท้องเป็นหลัก ซึ่งมีทิศทางแตกต่างจากการบำบัดทดแทนไตที่อื่น ซึ่งอาจเป็นผลมาจากกระบวนการให้คำปรึกษาและทีมให้คำปรึกษาซึ่งเป็นพยาบาลไตเทียมหลักสูตรผู้เชี่ยวชาญบำบัดทดแทนไตซึ่งมีประสบการณ์การดูแลผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตแต่ละวิธีเป็นอย่างดีโดยสามารถให้ข้อมูลทำให้ผู้ป่วยมองเห็นภาพและเข้าใจกระบวนการของการบำบัดทดแทนไตแต่ละวิธีอย่างชัดเจน มีการคำนึงถึงปัจจัยของผู้ป่วยและผู้ดูแลโดยภาพรวมทั้งด้านตัวโรค ปัจจัยเสี่ยง ข้อห้าม และบริบทสภาพแวดล้อมของผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตามพยาบาลผู้ให้คำปรึกษาเป็นทีมที่ดูแลผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องเป็นหลัก จึงอาจมีความโน้มเอียงชักจูงผู้ป่วยให้เลือกการล้างไตทางช่องท้องมากกว่าการฟอกเลือดเมื่อเทียบกับบริบทที่อื่น

ในส่วนของการ planned dialysis ได้มีกระบวนการ shared decision making มีการคัดกรองผู้ป่วยเข้าสู่คลินิก RRT เพื่อติดตามผู้ป่วยระยะใกล้บำบัดทดแทนไต ให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและญาติอย่างใกล้ชิด เพื่อลดปัญหาของ unplanned dialysis จาก

ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่มี unplanned dialysis มีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่ากลุ่ม planned dialysis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่เสียชีวิตมีอายุมากกว่าและมีระดับอัลบูมินในเลือดที่ต่ำกว่า แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของภาวะโภชนาการที่ดีในการส่งเสริมให้มีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่า นอกจากนี้การลดปริมาณของผู้ป่วย unplanned dialysis น่าจะเป็นกระบวนการที่สำคัญในการช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย การพัฒนากระบวนการส่งปรึกษาบำบัดทดแทนไตในระยะเวลาที่เหมาะสมไม่เร็วเกินไปซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยลังเลยังไม่ตัดสินใจ ไม่เข้าไปซึ่งอาจเกิด unplanned dialysis หรือเกิดภาวะทุพโภชนาการรุนแรง มีกระบวนการให้คำปรึกษาที่เข้าใจถึงบริบทของผู้ป่วยและทำให้ผู้ป่วยและผู้ดูแลเกิดความเชื่อมั่นและไว้วางใจ สามารถเกิดกระบวนการ Shared decision making ได้ และมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะในกลุ่มที่โรคดำเนินถึงระยะที่จะต้องบำบัดทดแทนไตแล้ว ในกลุ่มผู้ป่วยที่เลือกการฟอกเลือดมีการประเมินการส่งต่อพบศัลยแพทย์เพื่อตัดต่อเส้นเลือด arteriovenous access ในระยะเวลาที่เหมาะสมและสามารถใช้เส้นฟอกเลือดได้ทันทีเมื่อมีข้อบ่งชี้ การวางสายทางช่องท้องได้ทันก่อนที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยที่เลือกการล้างไตทางช่องท้อง ซึ่งโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีมีทีมศัลยแพทย์ที่พร้อมสำหรับการวางสายล้างไต

ทางช่องทางโดยไม่มีระยะเวลารอดคอย นอกจากนี้การจัดตั้งคลินิก RRT ของโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีในการร่วมดูแลให้ข้อมูลการบำบัดทดแทนไตและติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะกลุ่มเปราะบางหรือกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิด unplanned dialysis พบว่ามีประสิทธิภาพในการช่วยลดจำนวนของ unplanned dialysis ลงได้ กระบวนการเหล่านี้ล้วนต้องอาศัยระบบการทำงานเป็นทีม

ระดับอัตราการกรองที่ผู้ป่วยได้รับการบำบัดทดแทนไตในการศึกษาจากค่า eGFR; CKD-EPI อยู่ในช่วงประมาณ 3.97 ml/min/1.73m² พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการจากภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ทำให้ผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตเร็วขึ้นหรืออยู่ในระยะที่ค่า eGFR ยังค่อนข้างสูงกว่าเกณฑ์ ซึ่งมักพบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคร่วม เช่น โรคทางระบบหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งมีกมาด้วยอาการน้ำเกิน ส่งผลให้แพทย์อาจต้องมีการเตรียมการบำบัดทดแทนไตหรือการติดตามผู้ป่วยที่ใกล้ชิดขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มอื่น

สาเหตุหลักของการเข้าอนโรพยาบาลของกลุ่มผู้ป่วยล้างไตทางช่องทางคือการติดเชื้อในช่องทางที่สัมพันธ์กับการล้างไตและการติดเชื้อบริเวณอื่นๆ การติดเชื้อทางช่องทางยังเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือต้องเปลี่ยนวิธีการบำบัดทดแทนไต ซึ่งต้องพัฒนาระบบการดูแล ทบทวนขั้นตอนการล้างไต เทคนิคปลอดเชื้อ การให้การวินิจฉัยที่รวดเร็ว รักษาที่รวดเร็วและติดตามการรักษาเพื่อให้เกิดการตอบสนอง เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ส่วนกลุ่มผู้ป่วยฟอกเลือด สาเหตุหลักของการอนโรพยาบาล คือ การติดเชื้อทางสายสวนฟอกเลือด และภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจ ดังนั้นจึงต้องเน้นกระบวนการเฝ้าระวังดูแลรักษาป้องกันการติดเชื้อ การเตรียมเส้นฟอกเลือดให้ทันก่อนเริ่มการฟอกเลือดเพื่อหลีกเลี่ยงการใช้สายสวนหลอดเลือด การประเมินภาวะโรคร่วม โดยเฉพาะโรคด้านระบบหลอดเลือดหัวใจ

จากการศึกษาในอดีตไม่พบความแตกต่างกันของการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีล้างไตทางช่องทางหรือวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม⁹⁻¹⁰ จากการศึกษาวิเคราะห์ปัจจัยเรื่องวิธีการบำบัดทดแทนไตกับอัตราการเสียชีวิตพบว่าช่วง 90 วันแรกแนวโน้มผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่า อาจสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ unplanned dialysis ซึ่งผู้ป่วยมีโอกาสต้องรับการฟอกเลือดฉุกเฉินเนื่องจากอาการวิกฤติเร่งด่วนกว่า อาจส่งผลต่ออัตราการเสียชีวิตในช่วงแรก ในขณะที่ติดตามอัตราการเสียชีวิตที่ 1 ปี พบว่าผู้ป่วยล้างไตทางช่องทางมีแนวโน้มที่จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยฟอกเลือด ทั้งนี้จะอธิบายได้จากการศึกษาที่ผู้ป่วยล้างไตทางช่องทางมีอายุมากกว่า เป็นเบาหวานมากกว่า มีโรคร่วมด้านโรคระบบหลอดเลือดหัวใจมากกว่า แต่เมื่อทำการวินิจฉัยโดยวิธีหัตถ์แปรแล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการเสียชีวิตระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดและล้างไตทางช่องทาง

การบำบัดทดแทนไตในยุคปรับเปลี่ยนนโยบายจากล้างไตทางช่องทางทางเลือกแรกสู่นโยบายที่ผู้ป่วยเลือกได้ของโรงพยาบาลสุราษฎร์ธานีพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังเลือกการล้างไตทางช่องทางและพบว่า unplanned dialysis มีความสัมพันธ์กับอัตราการรอดที่ลดลง ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการรอดในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดและล้างไตทางช่องทาง ดังนั้นการพยายามลดการเกิด unplanned dialysis โดยอาศัยความร่วมมือจากทีมสหสาขาวิชาชีพและเครือข่ายสุขภาพในการร่วมดูแลรวมทั้งการพัฒนามาตรฐานการดูแลผู้ป่วยอาจสามารถช่วยให้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายมีอัตราการรอดที่ดีขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ ศ.นพ.เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์, รศ.ดร. พญ.พรเพ็ญ แสงถวัลย์ สำหรับคำปรึกษางานวิจัย และ นพ.ทศพร โมระเสรีรัฐ สำหรับคำแนะนำเรื่องสถิติในงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Dhanakijcharoen P, Sirivongs D, Aruyapitipan S, Chuengsam P, Lumpaopong A. The "PD First" policy in Thailand: three-years experiences (2008-2011). *J Med Assoc Thai.* 2011;94 Suppl 4:S153-61.
2. Chuengsam 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. DOI: 10.3747/pdi.2017.00127
3. Kanjanabuch T, Puapatanakul P, Halue G, Lorvinitnun P, Tangjitrong K, Pongpirul K, et al. Implementation of PDOPPS in a middle-income country: early lessons from Thailand. *Perit Dial Int.* 2022;42(1):83-91. DOI: 10.1177/0896860821993950
4. The Coverage. Six organizations announce success in "10 years of peritoneal dialysis policy", helping patients access treatment [Internet]. 2018 [cited 2024 Feb 2]. Available from: <https://www.thecoverage.info/news/content/259>
5. Tantivess S, Werayingyong P, Chuengsam P, Teerawattananon Y. Universal coverage of renal dialysis in Thailand: promise, progress, and prospects. *BMJ.* 2013;346:f462. DOI: 10.1136/bmj.f462
6. National Health Security Office. ตั้งแต่ 1 ก.พ.นี้ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง สิทธิบัตรทองตัดสินใจร่วมกับแพทย์เพื่อเลือกวิธีฟอกไตที่เหมาะสมได้ [Internet]. [cited 2024 Feb 2]. Available from: <https://www.nhso.go.th/news/3471>
7. Yu X, Nakayama M, Wu MS, Kim YL, Mushahar L, Szeto CC, et

- al. Shared decision-making for a dialysis modality. *Kidney Int Rep.* 2022;7(1):15-27. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.10.019
8. Finderup J, Lomborg K, Jensen JD, Stacey D. Choice of dialysis modality: patients' experiences and quality of decision after shared decision-making. *BMC Nephrol.* 2020;21:330. DOI: 10.1186/s12882-020-01956-w
9. Chaichaya N, Thinkhamrop B, Tatiyanupanwong S, Morley K, Morley M, Thinkhamrop W, et al. Comparison of all-cause mortality and technique failure between early-late and very late start peritoneal dialysis: a retrospective cohort study. *Medico-legal Update.* 2020;20(4):1771-8. DOI: 10.37506/mlu.v20i4.2097
10. Chuasuwan A, Pooripussarakul S, Thakkinstian A, Ingsathit A, Pattanaprateep O. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18:191. DOI: 10.1186/s12955-020-01449-2

Relationship Between Serum Uric Acid Levels and Kidney Allograft Function Within the First Year Post-Transplantation

Anyamanee Tangsrikertikul, Korntip Phonphok

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: Hyperuricemia negatively impacts cardiovascular health in patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients. Lowering serum uric acid has been associated with improved outcomes following kidney transplantation. This study investigated the relationship between serum uric acid levels and kidney allograft function in transplant recipients.

Methods: This retrospective, single-center cohort study included kidney transplant recipients within 12 months post-transplantation. Hyperuricemia was defined as a serum uric acid level greater than 7 mg/dL. The primary outcomes were the difference in allograft function between the hyperuricemia and normal uric acid group and the correlation between serum uric acid levels and kidney allograft function, measured by estimated glomerular filtration rate (eGFR) at 6 and 12 months post-transplant.

Results: A total of 134 patients were included in the study. By 6 months post-transplant, 50% of patients had developed hyperuricemia, with the majority being male. Serum uric acid levels were significantly and inversely correlated with eGFR at both 6 and 12 months. Although the hyperuricemia group showed a trend toward greater eGFR decline compared to the normal uric acid group, the between-group differences did not reach statistical significance. Nevertheless, eGFR values at both 6 and 12 months were substantially lower in the hyperuricemia group.

Conclusions: The association between hyperuricemia and reduced kidney allograft function within the first year after transplantation was suggested. Further research is needed to determine whether elevated uric acid directly contributes to graft dysfunction or reflects declining kidney function.

Keywords: allograft dysfunction; KT; renal transplantation; graft failure; allograft failure

Corresponding author: Korntip Phonphok

Email: korntip_p@rajavithi.go.th

Received: 16 March 2025; *Revised:* 20 April 2025; *Accepted:* 27 April 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.278032>



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

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับกรดยูริกในเลือดกับการทำงานของไตที่ปลูกถ่ายช่วงหนึ่งปีแรก หลังการปลูกถ่ายไต

อัญญมณี ตั้งศรีเกียรติกุล, กรทิพย์ ผลโภาค

งานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

บทคัดย่อ

บทนำ: ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (Hyperuricemia) ส่งผลเสียต่อสุขภาพหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังและผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต การลดระดับกรดยูริกในเลือดมีความเกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ที่ดีขึ้นหลังการปลูกถ่ายไต งานวิจัยนี้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับกรดยูริกในเลือดกับการทำงานของไตที่ปลูกถ่ายในผู้รับการปลูกถ่ายไต

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษาเชิงย้อนหลังแบบกลุ่มตัวอย่างในศูนย์เดียว โดยรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไม่เกิน 12 เดือน กำหนดภาวะกรดยูริกในเลือดสูงว่าเป็นระดับกรดยูริกในเลือดมากกว่า 7 มก./ดล. ผลลัพธ์หลักที่ศึกษา คือ ความแตกต่างของการทำงานของไตที่ปลูกถ่ายระหว่างกลุ่มที่มีกรดยูริกในเลือดสูงกับกลุ่มที่มีกรดยูริกในเลือดปกติ และความสัมพันธ์ระหว่างระดับกรดยูริกในเลือดกับการทำงานของไตที่ปลูกถ่าย ซึ่งประเมินจากอัตราการกรองของไตโดยประมาณ (eGFR) ที่ 6 และ 12 เดือนหลังการปลูกถ่าย

ผลการวิจัย: มีผู้ป่วยรวมทั้งสิ้น 134 รายเข้าร่วมการศึกษา โดยภายใน 6 เดือนหลังการปลูกถ่าย พบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง และส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ระดับกรดยูริกในเลือดมีความสัมพันธ์ทางลบอย่างมีนัยสำคัญกับค่า eGFR ทั้งในช่วง 6 และ 12 เดือน แม้ว่ากลุ่มที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงจะแสดงแนวโน้มของการลดลงของ eGFR มากกว่ากลุ่มที่มีกรดยูริกในเลือดปกติ แต่ความแตกต่างระหว่างกลุ่มไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ค่า eGFR ทั้งในช่วง 6 และ 12 เดือนในกลุ่มกรดยูริกในเลือดสูงต่ำกว่ากลุ่มกรดยูริกในเลือดปกติอย่างมีนัยสำคัญ

สรุป: การศึกษานี้ชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดยูริกในเลือดสูงกับการทำงานของไตที่ปลูกถ่ายที่ลดลงภายในหนึ่งปีหลังการปลูกถ่าย อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องมีการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อระบุว่า ระดับกรดยูริกที่สูงส่งผลต่อการเสื่อมของไตที่ปลูกถ่ายโดยตรง หรือเป็นเพียงผลลัพธ์จากการทำงานของไตที่ลดลง

คำสำคัญ: เปลี่ยนไต; ยูริก; ไตวาย; ไตเรื้อรัง; ปลูกถ่ายอวัยวะ

Introduction

The prevalence of hyperuricemia among kidney allograft recipients has been reported to range from 19% to 55%. Risk factors for hyperuricemia in this population include decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR), use of diuretics, calcineurin= inhibitors—particularly

cyclosporine—obesity, and metabolic syndrome.¹

Hyperuricemia contributes to the onset and progression of cardiovascular diseases by influencing molecular pathways involved in inflammation, oxidative stress, insulin resistance and diabetes, endoplasmic reticulum stress, and endothelial dysfunction.

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: กรทิพย์ ผลโภาค

อีเมล: korntip_p@rajavithi.go.th

รับบทความ: 16 มีนาคม 2568; ปรับปรุงแก้ไข 20 เมษายน 2568; รับทีพิมพ์ 27 สิงหาคม 2568



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

Several studies have demonstrated that elevated serum uric acid levels are associated with overall and death-censored graft failure.²⁻⁴ In addition, some evidence suggests that hyperuricemia increases the risk of developing new-onset diabetes mellitus after transplantation in kidney transplant recipients.⁵⁻⁷

Hyperuricemia in kidney transplant recipients is linked to metabolic syndrome and may contribute to reduced graft function, thereby negatively affecting quality of life and potentially decreasing allograft survival due to related complications. The present study explored the correlation between hyperuricemia and kidney allograft function during the first year after transplantation.

Material and Methods

Study design and population

This retrospective, single-center cohort study

was conducted at Rajavithi Hospital in Bangkok, Thailand, and included patients with end-stage kidney disease (ESKD) who underwent kidney transplantation between January 1997 and December 2022. Eligible participants were 18 years or older and had received either a living donor kidney transplant (LDKT) or a deceased donor kidney transplant (DDKT) at least one year prior to enrollment. All included patients had stable allograft function at three months post-transplantation.

Patients were excluded if they experienced graft loss or death during the study period, underwent multiple organ transplantation, or had comorbid conditions such as leukemia, psoriasis, or transfusion-dependent thalassemia. The study protocol is illustrated in Figure 1. Ethical approval was granted by the Rajavithi Hospital Ethics Committee (Approval No. 66207). Informed consent was not required for this study.

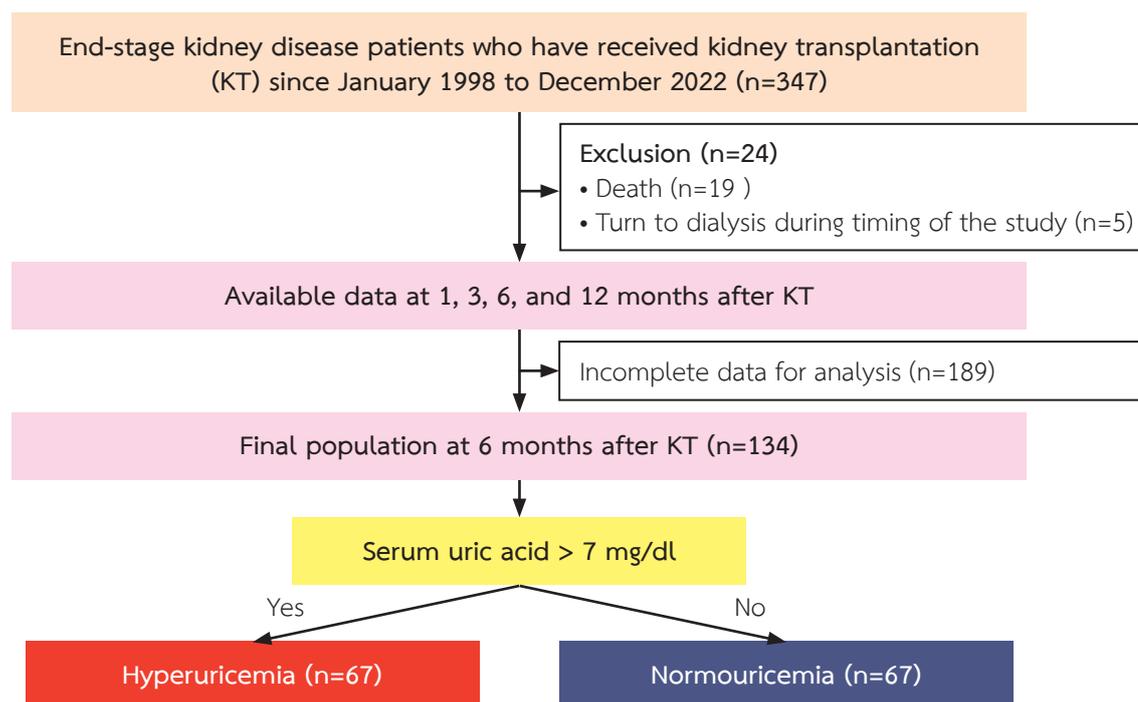


Figure 1 The study flow diagram

Definition and Outcomes

Hyperuricemia was defined as a serum uric acid level greater than 7.0 mg/dL. The primary outcomes were the difference in allograft function between the hyperuricemia and normal uric acid group and the correlation between serum uric acid levels and kidney allograft function,

measured by estimated glomerular filtration rate (eGFR) at 6 and 12 months post-transplant.

Data Collection

Demographic and laboratory data were collected from the electronic medical records at 1 month, 3 months, 6 months, and 12 months after transplantation.

Sample Size Calculation

The sample size was calculated using the correlation coefficient estimation formula by Demirci B. Gurlek (1995)⁸, with an expected correlation coefficient (r) of 0.59. For a significance level (α) of 0.05, the corresponding Z-score is 1.96, and for a test power of 80%, the Z-score is 0.842. Accounting for approximately eight potential confounding factors in the analysis, the final calculated sample size was 110 patients.

Statistical Analysis

Categorical baseline demographic data are presented as frequencies and percentages. Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation for normally distributed data, and as median, minimum, maximum, and interquartile range (IQR) for non-normally distributed data. Differences in categorical variables were analyzed using the Chi-square test, Fisher's exact test, or McNemar test, as appropriate. For continuous variables, comparisons were made using the Student's t-test when the assumptions of normality and homogeneity of variances were met; otherwise, the Mann-Whitney U test was used. Correlation analyses included Pearson's correlation, linear regression, and repeated measures ANOVA where applicable. A p-value of < 0.05 was

considered statistically significant. All analyses were conducted using SPSS version 29.0.2.0.

Results

A total of 337 patients underwent kidney transplantation between January 1997 and December 2022. Of these, 24 were excluded due to return to dialysis or death, and 189 were excluded due to insufficient data, leaving 134 patients for the final analysis. Baseline demographic and laboratory data at 6 months post-transplant are presented in **Table 1**.

Fifty percent of the patients had hyperuricemia. The hyperuricemia group had a higher proportion of male patients and a greater average height. There were no significant differences between the hyperuricemia and normouricemia groups in terms of blood pressure, dialysis vintage, underlying cause of ESKD, donor type, early post-transplant allograft function, immunosuppressive regimen, or prior history of gout. However, at 6 months post-transplant, the hyperuricemia group had significantly lower eGFR and higher serum creatinine levels. No significant differences were observed between the groups in immunosuppressive drug levels, fasting plasma glucose, or LDL cholesterol.

Table 1 Baseline demographics of all patients and laboratory data at 6 months after kidney transplantation

Parameters	All patients (N =134)	Hyperuricemia (N=67)	Normal uric acid (N=67)	P
Age, years	42.7 \pm 10.6	41.0 \pm 10.7	44.3 \pm 10.4	0.072
Male (N/%)	75 (56)	46 (68.7)	29 (43.3)	0.005
Body weight, kg	65.5 \pm 20.6	67.0 \pm 18.8	63.9 \pm 22.2	0.122
Height, cm	162.6 \pm 11	165.4 \pm 10	160.0 \pm 12	<0.001
Body mass index, kg/m ²	24.7 \pm 6.22	24.5 \pm 5.70	24.8 \pm 6.82	0.719
Systolic BP, mmHg	131 \pm 15	131 \pm 16	130 \pm 14	0.621
Diastolic BP, mmHg	76 \pm 13	75 \pm 14	77 \pm 11	0.334
Mode of dialysis (Hemodialysis, N/%)	121 (90.3)	62 (92.5)	59 (88.1)	0.562
Dialysis vintage, months	60 (5-300)	60 (11-300)	60 (5-204)	0.670

Table 1 Baseline demographics of all patients and laboratory data at 6 months after kidney transplantation (continue)

Parameters	All patients (N =134)	Hyperuricemia (N=67)	Normal uric acid (N=67)	P
Etiology of end-stage kidney disease (N/%)				0.765
Unknown	81 (60.45)	40 (59.70)	41 (61.19)	
IgA nephropathy	16 (11.94)	8 (11.94)	8 (11.94)	
Diabetes	11 (8.21)	5 (7.46)	6 (8.96)	
Polycystic kidney disease	10 (7.46)	7 (10.45)	3 (4.48)	
Others	16 (11.94)	7 (10.45)	9 (13.43)	
Deceased donor (N/%)	116 (86.6)	57 (85.1)	59 (88.1)	0.619
Graft function (N/%)				0.173
Immediate graft function	86 (64.2)	38 (56.7)	48 (71.6)	
Slow graft function	27 (20.1)	15 (22.4)	12 (17.9)	
Delayed graft function	21 (15.7)	14 (20.9)	7 (10.4)	
Immunosuppressive drugs (N/%)				0.590
Tacrolimus + prednisolone + mycophenolic acid	116 (86.6)	60 (89.6)	56 (83.6)	
Cyclosporin prednisolone + mycophenolic acid	13 (9.7)	6 (9)	7 (10.4)	
Tacrolimus + everolimus + prednisolone	4 (3)	1 (1.5)	3 (4.5)	
Uric acid-lowering agents (N/%)				0.205
Yes	9 (6.7)	6 (9)	3 (4.5)	
Allopurinol	3 (2.2)	3 (4.5)	0 (0)	
Febuxostat	6 (4.5)	3 (4.5)	3 (4.5)	
Gout (N/%)	7 (5.2)	3 (2.2)	4 (3.0)	1
Laboratory data (6 months after kidney transplantation)				
Serum uric acid (mg/dl)	7.2±1.8	8.6±1.4	5.9±0.9	<0.001
Serum creatinine (mg/dl)	1.48±0.71	1.74±0.81	1.34±0.50	0.001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	51.25±19.50	45.97±18.22	56.53±19.44	0.002
Drug levels				
Tacrolimus (ng/ml)	6.8 (1.4-39.1) (n=121)	6.8 (1.4-39.1) (n=61)	6.7 (1.9-15.7) (n=60)	0.779
Cyclosporin (ng/ml)	163.0±42.7 (n=13)	157.5±15.7 (n=6)	167.7±58.2 (n=7)	0.686
Fasting glucose (mg/dL)	100.4±26.9	97.1±22.3	103.7±30.6	0.155
LDL cholesterol (mg/dL)	118.6±35.5	116.3±36.8	120.8±34.4	0.469

eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL, low-density lipoprotein

Serum uric acid and eGFR of all patients at 1, 3, 6, and 12 months after kidney transplantation are shown in **Table 2** and **Figure 2**. During the 12-month follow-up,

serum uric acid increased significantly. There were no significant changes in serum creatinine and eGFR.

Table 2 Serum uric acid and kidney allograft function during the first year after kidney transplantation

N = 134	1 month	3 months	6 months	12 months	P-value
Uric acid (mg/dl)	5.9±1.6	6.8±1.6	7.2±1.8	7.1±1.8	< 0.001
eGFR (mL/min/1.73m ²)	56.34±24.04	50.99±19.97	51.25±19.5	54.21±19.8	0.604
Creatinine (mg/dl)	1.43±0.92	1.69±0.69	1.48±0.71	1.58±0.60	0.113

eGFR, estimated glomerular filtration rate

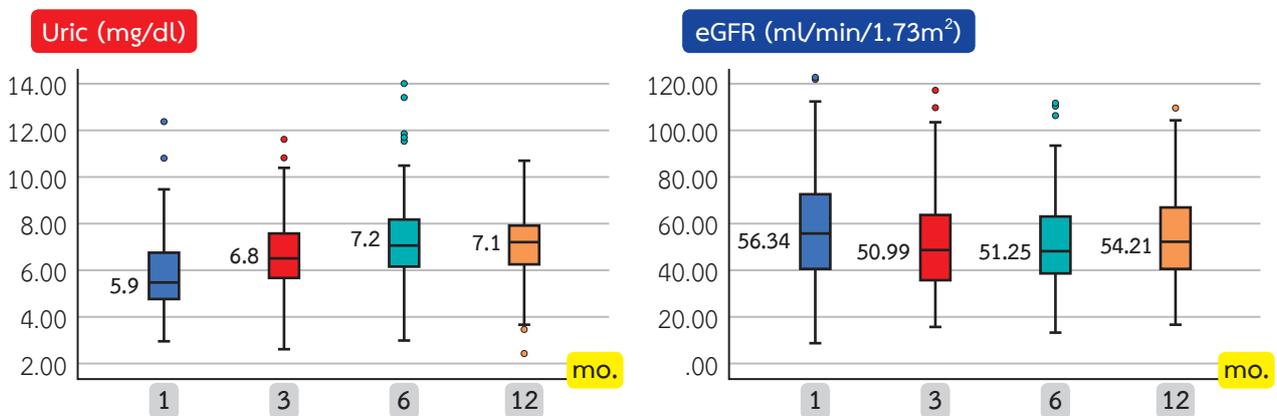


Figure 2 Serum uric acid and kidney allograft function during the first year after kidney transplantation
eGFR, estimated glomerular filtration rate

The correlations between serum uric acid with allograft function and other laboratory parameters are shown in **Table 3** and **Figure 3**. A negative correlation between serum uric acid and eGFR and a positive correlation with

serum creatinine were observed at 6 months and 12 months after kidney transplantation. There were no correlations between serum uric acid with fasting glucose, LDL, tacrolimus, and cyclosporin levels at 6 months.

Table 3 Correlations between serum uric acid and other laboratory data

Parameters	6 months		12 months	
	r	p-value	r	p-value
eGFR	-0.448	<0.001	-0.437	<0.001
Serum creatinine	0.564	<0.001	0.444	<0.001
Fasting glucose	0.026	0.776	-	-
LDL	-0.112	0.197	-	-
Tacrolimus (N=121)	-0.002	0.984	-	-
Cyclosporin (N=13)	-0.158	0.607	-	-

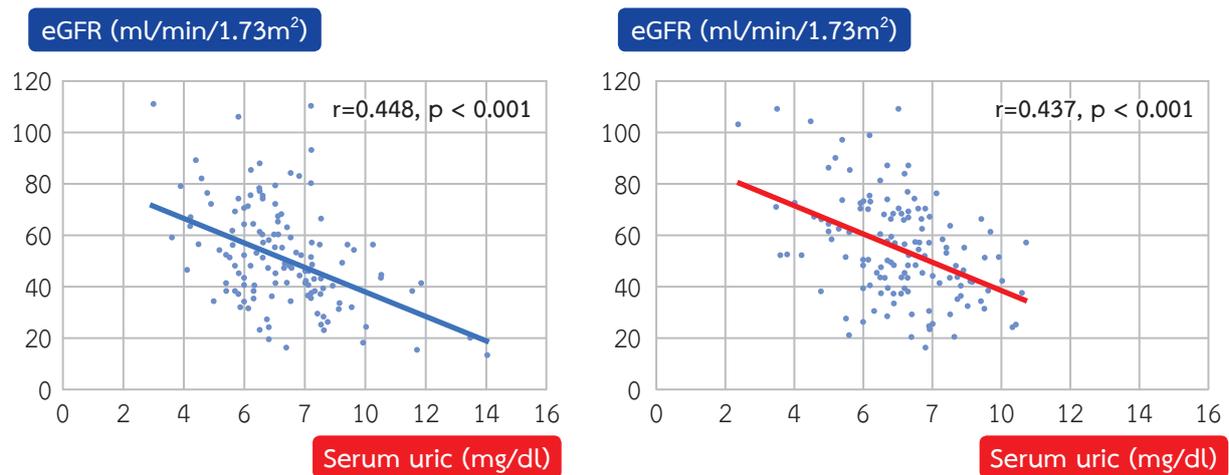


Figure 3 Correlations between serum uric acid and allograft function at 6 (left) and 12 months (right)

Differences in eGFR between the hyperuricemia and normal uric acid groups are presented in **Table 4** and **Figure 4**. Although the hyperuricemia group exhibited a trend toward a continued decline in eGFR, the between-group differences did not reach statistical

significance. However, eGFR values at 6 and 12 months were notably lower in the hyperuricemia group compared to the normal uric acid group. Additionally, the decline in eGFR corresponded with an increase in serum uric acid in the hyperuricemia group (**Figure 5**).

Table 4 Estimated glomerular filtration rate in the hyperuricemia and normal uric acid groups

Groups	1 month	3 months	6 months	12 months	Between-Group Changes Mean Difference (95% CI)
Hyperuricemia	53.48±21	48±19.68	45.97±18.22	49.30±17.34	-4.18 (-8.52, 0.15)
Normal uric acid	59.21±24.74	53.99±19.95	56.52±19.44	59.13±20.98	-0.07 (-4.56, 4.41)
p-value	0.168	0.083	0.002	0.004	0.191

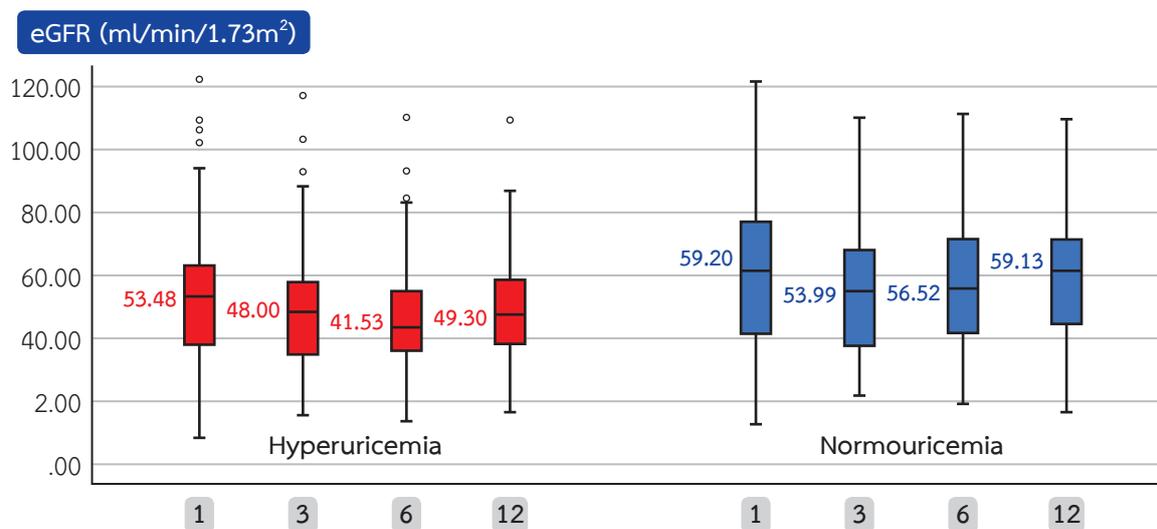


Figure 4 The changes in estimated glomerular filtration rate in the hyperuricemia and normal uric acid groups

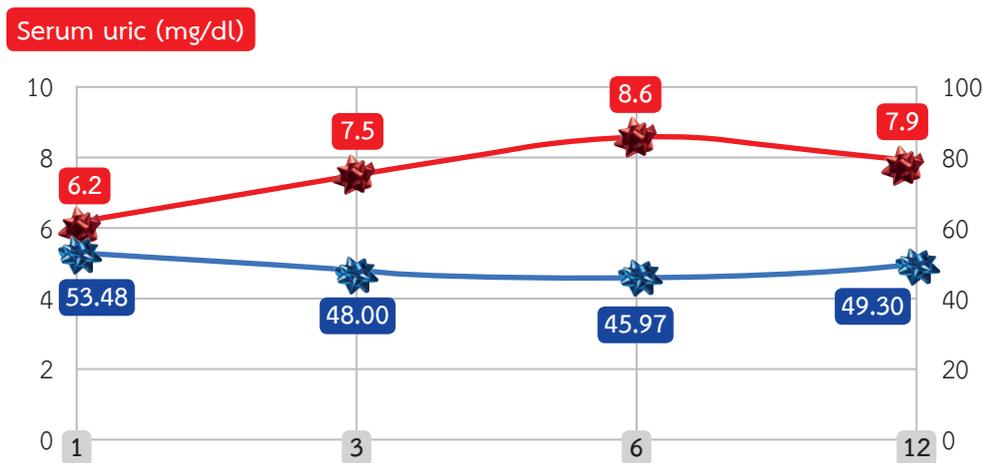


Figure 5 Serum uric acid and estimated glomerular filtration rate in the hyperuricemia group

Discussion

The present study observed a 50% prevalence of hyperuricemia at 6 months after kidney transplantation. The hyperuricemia group showed a higher proportion of male patients with increased height. There was a negative correlation between serum uric acid and kidney allograft function at 6 and 12 months after kidney transplantation. There were no correlations between serum uric acid with fasting glucose, LDL, tacrolimus, and cyclosporin levels at 6 months. Although the hyperuricemia group exhibited a trend toward a continued decline in eGFR, the between-group differences did not reach statistical significance. However, eGFR values at 6 and 12 months were notably lower in the hyperuricemia group compared to the normal uric acid group.

The 50% incidence of hyperuricemia observed in this study aligns with previously reported rates, though prevalence varies across countries. For example, Erkmen Uyar M et al. reported a prevalence of 37%⁹ while Clive, David M et al. noted rates as high as 55%.¹⁰ In our cohort, hyperuricemia was more common in males and associated with lower eGFR values. The lower incidence in females may be hormonally mediated, as estrogen is known to downregulate uric acid transporters, reducing uric acid reabsorption.¹¹

Hyperuricemia was more frequent among patients with reduced eGFR, likely due to decreased renal clearance of uric acid. Serum uric acid levels demonstrated a moderate inverse correlation with allograft function at 6

and 12 months post-transplant. Additionally, serum uric acid levels increased over time at 1, 3, and 6 months post-transplant, while eGFR declined during the same period. Similar trends have been reported in other studies.^{8,12} Several mechanisms may explain the detrimental effects of uric acid on kidney allograft outcomes. These include glomerular hypertrophy and tubulointerstitial fibrosis due to hyperuricemia, as well as altered renal plasma flow, arterial stiffness, and endothelial dysfunction resulting from impaired nitric oxide production in vascular endothelial cells.^{1,13,14}

In this study, serum uric acid levels were not significantly associated with fasting glucose or LDL cholesterol, possibly due to the short follow-up period. A longer-term study by Sotomayor CG et al. found that hyperuricemia was associated with an increased risk of post-transplant diabetes mellitus after 5.3 years of follow-up.⁵

No correlation was observed between serum uric acid levels and tacrolimus or cyclosporin levels in this study. While no prior research has explored the relationship between uric acid and tacrolimus, a study by Einollahi B et al. found an association between hyperuricemia and higher cyclosporin trough levels.¹⁵ Similarly, Marcén R et al. reported a higher prevalence of hyperuricemia in patients receiving cyclosporin, with a correlation to cyclosporin levels.¹⁶ This is likely due to cyclosporin's effect in reducing uric acid clearance.^{10,17} The absence of such a relationship in the current study

may be attributable to the small number of patients using cyclosporin.

The limitations of our study include its single-center design, short follow-up period, and the small number of patients receiving uric acid-lowering therapy. As a result, the effectiveness of uric acid-lowering therapy in slowing the decline of eGFR remains uncertain.

In conclusion, the association between hyperuricemia and reduced kidney allograft function within the first year after transplantation was suggested. However, whether this association reflects a direct detrimental effect of elevated uric acid on the allograft or is simply a consequence of declining allograft function remains unclear and warrants further investigation.

References

- Mazali FC, Mazzali M. Uric acid and transplantation. *Semin Nephrol* 2011;31(5):466-71. doi: 10.1016/j.seminephrol.2011.08.012.
- Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, Panteghini M. Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(1):7-15. doi: 10.1515/cclm-2015-0523.
- Kushiyama A, Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Mori K, Ueda K, et al. Role of Uric Acid Metabolism-Related Inflammation in the Pathogenesis of Metabolic Syndrome Components Such as Atherosclerosis and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mediators Inflamm* 2016;2016:8603164. doi: 10.1155/2016/8603164.
- Yang H, Chen Q, Huang A, Yu X, Chen G, Hu X, et al. The Impact of hyperuricemia on long-term clinical outcomes of renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci* 2021;24:292-307. doi: 10.18433/jpps31620.
- Sotomayor CG, Oskooei SS, Bustos NI, Nolte IM, Gomes-Neto AW, Erazo M, et al. Serum uric acid is associated with increased risk of posttransplantation diabetes in kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Metabolism* 2021;116:154465. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154465.
- Tanaka K, Sakai K, Kushiyama A, Hara S, Hattori M, Ohashi Y, et al. Serum uric acid is an independent predictor of new-onset diabetes after living-donor kidney transplantation. *Renal Replacement Therapy* 2018;4(1):28. doi: 10.1186/s41100-018-0169-4.
- Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, Kalaitzidis R, Liamis G. Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals. *Curr Med Res Opin* 2018;34(7):1193-9. doi: 10.1080/03007995.2017.1372157.
- Demirci B, Gurlek SS, Oygur C, Bal Z, Tural E, Haberal M. Hyperuricemia Takes a Toll in Graft Function, Left Ventricular Diameters and Arterial Stiffness in Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2015;15.
- Erkmen Uyar M, Sezer S, Bal Z, Guliyev O, Tural E, Kulah E, et al. Post-transplant Hyperuricemia as a Cardiovascular Risk Factor. *Transplant Proc* 2015;47(4):1146-51. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.03.004.
- Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(5):974-9. doi: 10.1681/asn.V115974.
- Halperin Kuhns VL, Woodward OM. Sex Differences in Urate Handling. *Int J Mol Sci* 2020;21(12). doi: 10.3390/ijms21124269.
- Cheng M, Pérez RE, Santiago JC, Galindo AC, Carreño Rodríguez YR, Guerrero Rosario AO, et al. Complications of Renal Transplantation That Influence the Presence of Hyperuricemia in Its First Year of Evolution. *Transplant Proc* 2020;52(4):1147-51. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.01.062.
- Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33(2):225-34. doi: 10.1016/s0272-6386(99)70295-7.
- Kim DG, Kim BS, Choi HY, Lim BJ, Huh KH, Kim MS, et al. Association between post-transplant uric acid level and renal allograft fibrosis: Analysis using Banff pathologic scores from renal biopsies. *Sci Rep* 2018;8(1):11601. doi: 10.1038/s41598-018-29948-9.
- Einollahi B, Einollahi H, Nafar M, Rostami Z. Prevalence and risk factors of hyperuricemia among kidney transplant recipients. *Indian J Nephrol* 2013;23(3):201-5. doi: 10.4103/0971-4065.111849.
- Marcén R, Gallego N, Orofino L, Gámez C, Estepa MR, Sabater J, et al. Impairment of tubular secretion of urate in renal transplant patients on cyclosporine. *Nephron* 1995;70(3):307-13. doi: 10.1159/000188609.
- Steidel K, Brandis M, Kramer M, Leititis JU, Zimmerhackl LB. Cyclosporine inhibits renal uric acid transport in renal transplants not in children treated for nephrotic syndrome. *Ren Fail* 1990;12(3):193-8. doi: 10.3109/08860229009065563.

Post-transplant Lymphoproliferative Disorder

Manoo Tansakul, Surasak Kantachuvesiri

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

Abstract

Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD), is a common malignancy found in patients who have undergone organ transplantation, following non-melanoma skin cancer. In Thailand, the majority of patients who have received organ transplants and subsequently passed away often succumb to infections, followed by cardiovascular diseases and cancer. PTLD is one of the malignancy contributing to these fatalities. Assessing the risk, monitoring for Epstein-Barr virus infection, reducing immunosuppressive medication, and administering chemotherapy are methods to alleviate and treat PTLD. This allows transplant recipients to use their transplanted organs for a longer period, accompanied by an improved quality of life.

Keywords: lymphoma; kidney transplant; kidney transplantation; renal transplantation

Corresponding author: Manoo Tansakul

Email: tum.tansakul@gmail.com

Received: 20 March 2025; Revised: 4 April 2025; Accepted: 12 April 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.278182>



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

ภาวะเซลล์ลิมโฟไซต์แบ่งตัวผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ

มนู ต้นสกุล, สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภาวะเซลล์ลิมโฟไซต์แบ่งตัวผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยในคนไข้ปลูกถ่ายอวัยวะรองจากมะเร็งผิวหนังชนิดไม่ใช้เมลาโนมา สำหรับประเทศไทยคนไข้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตแล้วเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อรองลงมา คือ เสียชีวิตจากโรคหัวใจ และเสียชีวิตจากโรคมะเร็ง ซึ่งภาวะเซลล์ลิมโฟไซต์แบ่งตัวผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะเป็นหนึ่งในนั้น การประเมินความเสี่ยง การติดตามเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ การลดยากดภูมิ หรือการให้ยาเคมีบำบัด เป็นวิธีที่บรรเทาและรักษาการเกิดภาวะเซลล์ลิมโฟไซต์แบ่งตัวผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้อวัยวะที่ปลูกถ่ายได้นานร่วมกับคุณภาพชีวิตที่ดียิ่งขึ้น

คำสำคัญ: มะเร็งต่อมน้ำเหลือง; ลิมโฟมา; เปลี่ยนไต; ปลูกถ่ายไต

กรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 30 ปี มาพบแพทย์ด้วยเรื่องคล้ำได้ก้อนบริเวณท้อง 6 เดือนก่อนมารพ.

ประวัติปัจจุบัน:

Known case: ESKD due to IgA nephropathy S/P Living-related kidney transplantation ปี 2546 (ไตพี่สาว)

Donor serology: Anti-HIV Negative, HBsAg Negative, Anti-HCV Negative, CMV IgG Positive

Recipient serology: Anti-HIV Negative, HBsAg Negative, Anti-HCV Negative, CMV IgG Positive

HLA identical sibling, PRA 0%, crossmatch negative, no induction, maintenance drugs ได้แก่ Tacrolimus, Mycophenolic acid และ Prednisolone

หลังปลูกถ่ายไตได้ Immediate graft function, Creatinine follow up at OPD 1-1.2 mg/dl

Other underlying diseases: Hypertension, Dyslipidemia 6 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล (12 ปีหลังจากปลูกถ่ายไต) รู้สึกอึด

แน่นท้อง อิ่มง่าย ไม่มีคลื่นไส้หรืออาเจียน ไม่มีปวดท้อง อาการอึดแน่นท้องค่อย ๆ เป็นมากขึ้น หลังจากนั้นรู้สึกเหมือนคล้ำได้ก้อนที่ท้อง ร่วมกับมีน้ำหนักลด 6 กิโลกรัมใน 6 เดือน ไม่มีไข้ ไม่มีท้องผูกหรือท้องเสีย ไม่มีถ่ายเป็นเลือด ไม่มีไอเรื้อรัง อาการอึดแน่นท้องไม่ดีขึ้น จึงมาโรงพยาบาลรามาธิบดี

ประวัติเพิ่มเติม

ไม่มีปวดข้อหรือผื่นตามร่างกาย

ปริมาณปัสสาวะพอ ๆ เดิมวันละ 2 ลิตร สีใส ไม่มีฟองหรือสีน้ำตาลเข้ม

ปฏิเสธโรคมะเร็งในครอบครัว

ปฏิเสธสูบบุหรี่และดื่มสุรา

ปฏิเสธใช้สารเสพติดหรือรับเลือด

ยาที่รับประทาน

Tacrolimus (1) 3 tabs po q 12 hours 07.00, 19.00

Mycophenolic acid (250) 2 tabs po q 12 hours 07.00, 19.00

Prednisolone (5) 1 tab po OD.

Metoprolol (100) 0.5 tab po OD.

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: มนู ต้นสกุล

อีเมล: tum.tansakul@gmail.com

รับบทความ: 20 มีนาคม 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 4 เมษายน 2568; รับผิดชอบ: 12 เมษายน 2568



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

Simvastatin (20) 1 tab po hs.

ตรวจร่างกาย

Vital signs: T 36.5 °C, RR 16/min, PR 80 bpm, BP 115/70 mmHg.

General appearance: Alert, Not pale, No jaundice, No sign of chronic liver disease.

Lymph nodes: Impalpable LN at the supraclavicular and cervical area.

Heart: Normal S1S2, No murmur.

Lungs: Clear and equal breath sound.

Abdomen: Mild distension, surgical scar at left lower abdomen, normoactive bowel sound, soft, not tender, palpable ill-define rubber to hard consistency and non-movable mass at left lower abdomen.

Extremities: no edema

Per rectum examination: yellow feces and no mass

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น

CBC: Hb 13.5 g/dl HCT 41.8% WBC 4800/mm³ N 86% L 14 % Platelet 284,000/mm³

Chemistry: BUN 10 mg/dl, Cr 1.12 mg/dl, eGFR 68 ml/min/1.73m² Na 140 mmol/L, K 3.69 mmol/L, Cl 98 mmol/L, HCO₃ 24 mmol/L, FK506 4 ng/ml

Urinalysis: Clear, PH 6.5, Specific gravity 1.004, protein negative, RBC 0-1, WBC 0-1 cells/HPF

EBV viral load: not detected

CT chest with whole abdomen: A 5.4 cm mass with central necrosis at the left lower abdomen compressing the adjacent descending colon, likely residual lymphoma. Diffuse enlarged pancreas and pancreatic lymphoma are possible. Lymphadenopathy involves retrocaaval, para-aortic, and bilateral iliac nodes. Both native kidneys are small, and the transplanted kidney shows good excretory function.

ผู้ป่วยได้รับการทำ small bowel resection

Pathology: Malignancy with anaplastic feature, size 13.9 cm, free proximal and distal margins.

Immunohistochemistry: LCA positive, AE1/AE3 negative, CD20 positive, CD3 negative, CD30 negative, cyclin D1 negative, Ki67 positive 90% of tumor cell, Bcl-s positive In situ hybridization for EBV: negative

ผู้ป่วยจึงได้รับการทำ Bone marrow study:

Normocellular bone marrows showing adequate trilinear hematopoiesis.

Immunohistochemistry: Scattered positivity for CD20. EBER negative

ในผู้ป่วยรายนี้จึงคิดถึง Non EBV related post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) ชนิด monomorphic PTLD (Diffuse large B-cell lymphoma stage IV) ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดย CHOP regimen (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone) ทั้งหมด 7 ครั้ง ร่วมกับการเปลี่ยนยากภูมิเป็น Sirolimus (trough level 4-6) และ Prednisolone ติดตาม CT whole abdomen พบว่า A soft tissue mass abutting the descending colon almost resolved ปัจจุบันผู้ป่วยได้รับการประเมินตัวโรคเป็น clinical remission และอาการทั่วไปปกติดี

บทนำ

Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) คือภาวะเซลล์ลิมโฟไซต์แบ่งตัวผิดปกติที่เกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ซึ่งเป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ พบได้ประมาณร้อยละ 20 หากไม่นับรวมกับมะเร็งผิวหนังชนิด non melanotic skin cancer โดย PTLD มักพบได้ทั้งช่วงระยะแรกและระยะท้ายของการปลูกถ่ายอวัยวะ ปัจจุบันการปลูกถ่ายไตมีจำนวนผู้ป่วยมากขึ้น และเป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตวิธีหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย จากการศึกษาค้นคว้า หากผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตจะมีอัตราการเสียชีวิตที่หนึ่งปี¹ (mortality rate per 100 patient-years at risk) ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกไตและผู้ป่วยที่รอการปลูกถ่ายไต โดยอัตราการเสียชีวิตที่หนึ่งปีเป็นร้อยละ 1.2, 16.5 และ 2.4 ตามลำดับ สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยได้รายงานจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในปี พ.ศ. 2565 มากถึง 710 ราย และได้รายงานสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต โดยพบว่าภาวะติดเชื้อเป็นสาเหตุหลัก รองลงมาคือเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ส่วนสาเหตุการเสียชีวิตจากมะเร็งพบได้ถึงร้อยละ 5.3 ของผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งหมด²

ระบาดวิทยา

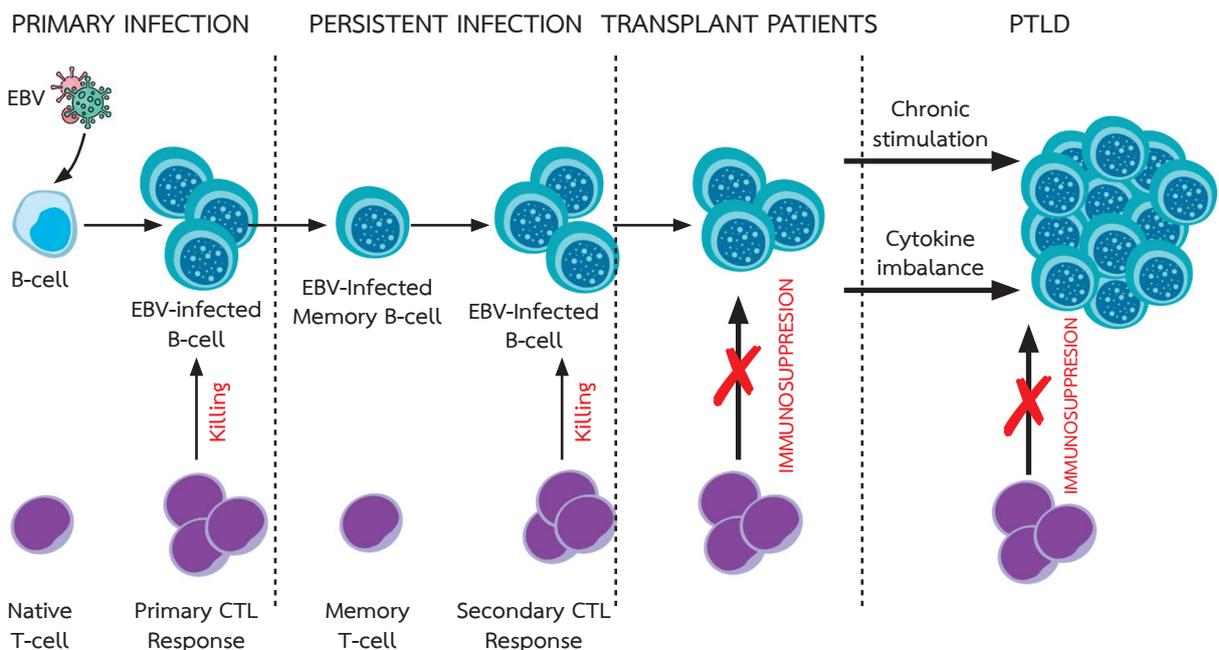
มีการศึกษาย้อนหลังในประเทศไทยแสดงให้เห็นว่ามะเร็งที่พบหลังจากปลูกถ่ายไตที่พบได้บ่อยคือ Transitional cell carcinoma, Hepatocellular carcinoma, Renal cell carcinoma ตามลำดับ สำหรับมะเร็งอื่น ๆ เช่น PTLD พบได้ประมาณร้อยละ 7.4 ของคนไข้มะเร็งที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งหมด³ จากข้อมูลของกลุ่ม French

and ANZDATA renal PTLD registries พบว่าช่วงระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีภาวะ PTLD สามารถพบได้ 2 ช่วงระยะ (Biphasic phase)^{4,5} คือ ระยะแรกพบได้ภายใน 2 ปีแรกหลังปลูกถ่ายไต ซึ่งมักจะสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ (Epstein-Barr virus infection) และระยะท้ายมักพบหลังจากปลูกถ่ายไตไปแล้ว 7-10 ปี โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 80 มักเป็น PTLD ระยะท้าย⁶

พยาธิกำเนิด

กลไกการเกิดโรคของ PTLD แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ PTLD ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ และไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ หากผู้ป่วยได้รับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ที่บริเวณ B cell จะทำให้ B cell เกิดการแบ่งตัวมากขึ้น ดังรูปที่ 1 โดย B cell ที่ติดเชื้อจะมี EBV membrane protein คือ latent membrane protein 1 (LMP1) และ latent membrane protein 2 (LMP2) ที่ทำหน้าที่ป้องกันไม่ให้ infected B cell

ถูกทำลายจาก T cell นอกจากนี้ยังมี Nuclear protein ที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ คือ Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 (EBNA-2) โดยเป็น transcription complex ที่ทำการกระตุ้นการแสดงออกของ cellular gene เช่น c-MYC⁷ ผลสุดท้ายทำให้ infected B cell มีการแบ่งตัวมากขึ้นจนเกิดเป็น PTLD ได้ ซึ่งในสภาวะภูมิคุ้มกันปกติ Infected B cell จะถูก T cell คอยควบคุมไม่ให้เกิดการแบ่งตัวที่ผิดปกติ แต่ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะซึ่งได้รับยากดภูมิจึงทำให้ T cell ทำงานผิดปกติไป สำหรับ PTLD ที่ไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์พบได้บ่อยมากกว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วย PTLD ทั้งหมด กลไกการเกิดยังไม่ทราบชัดเจน ซึ่งอาจเป็นความผิดปกติของการแสดงออกของยีน⁸ หรือผู้ป่วยเคยติดเชื้อมาก่อนแล้วทำให้ไม่สามารถตรวจพบเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ได้ นอกจากนี้อาจเป็นการติดเชื้อไวรัสตัวอื่นหรือเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Primary lymphoma) ที่ไม่ใช่ PTLD แต่พบพร้อมหลังปลูกถ่ายอวัยวะ (Co-incidence)



รูปที่ 1 การติดเชื้อ Epstein Barr Virus ที่ B cells ร่วมกับการได้รับยากดภูมิคุ้มกันทำให้เกิด PTLD CTL; cytotoxic T-lymphocyte, EBV; Epstein Barr Virus, PTLD; post-transplant lymphoproliferative disorder ดัดแปลงรูปภาพจาก *Srivatsa K, Taj M. Childhood post-transplant lymphoproliferative disorder. Paediatrics and Child Health. 2021;31(3):95-101*⁹

ปัจจัยเสี่ยง

ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับภาวะ PTLD ทั้งในระยะแรกและระยะหลังแสดงดังตารางที่ 1 โดยปัจจัยหลักขึ้นกับระดับการกดภูมิของ T cell และระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์¹⁰ จากการศึกษาในสหรัฐอเมริกาพบว่าคนไข้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภูมิต่อ

เชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์เป็นลบ (EBV seronegative) สัมพันธ์ต่อการเป็น PTLD ถึง 3.6 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีภูมิต่อเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์เป็นบวก (EBV seropositive)¹¹ ในช่วงปี ค.ศ. 1980-1990 มีการใช้ยากดภูมิ Potent monoclonal (OKT3) และ Polyclonal anti-lymphocyte globulin

อย่างแพร่หลายในการรักษาน้ำ (Induction therapy) ซึ่งพบว่า มีอุบัติการณ์ PTLD ที่สูงขึ้น^{10,12,13} Erin C Hall และคณะ ได้ทำการ ศึกษาพบว่าการใช้ยา OKT3 และ Alemtuzumab สัมพันธ์กับมะเร็ง ต่อมน้ำเหลืองโดยเฉพาะชนิดนอนฮอดจ์กิน (Non-Hodgkin's Lymphoma) แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบภาวะนี้ในกลุ่มคนไข้ที่ได้รับการรักษาน้ำด้วยยา Polyclonal anti-T cell และ IL2 receptor antagonists¹⁴ นอกจากนี้มีข้อมูลการศึกษา BENEFIT-EXT study แสดงให้เห็นในคนไข้ที่มีภูมิต่อเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์เป็นลบ (EBV seronegative) แล้วได้รับยาในกลุ่ม costimulation-blocker คือ belatacept สัมพันธ์กับการเกิด PTLD โดยเฉพาะมะเร็ง ต่อมน้ำเหลืองของระบบประสาท (Primary CNS lymphoma)¹⁵ สำหรับชนิดการปลูกถ่ายอวัยวะพบมีผลต่อการเกิด PTLD ซึ่ง การปลูกถ่ายลำไส้สัมพันธ์ต่อการเกิด PTLD มากถึงร้อยละ 32 รองลงมาคือตับอ่อน หัวใจ ปอด ตับ ความเสี่ยงอยู่ที่ร้อยละ 3-12 ส่วนไตความเสี่ยงอยู่ที่ร้อยละ 1-2 ส่วนปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจทำให้เกิด PTLD ได้ คือจำนวนของ HLA mismatch และระยะเวลาของการได้ยากดภูมิ เป็นต้น

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด PTLD ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ

ภาวะ PTLD ที่พบภายในระยะ 1-2 ปีแรกของการปลูกถ่ายอวัยวะ
การติดเชื้อเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ (Primary EBV infection)
ชนิดของการปลูกถ่ายอวัยวะ (ลำไส้ > ปอด > หัวใจ > ตับ > ตับอ่อน > ไต)
Polyclonal anti-lymphocyte antibodies
ผู้รับบริจาคไตที่อายุน้อย
ภาวะ PTLD ที่พบภายใน 7-10 ปีของการปลูกถ่ายอวัยวะ
ระยะเวลาของการได้ยากดภูมิคุ้มกัน
ชนิดของอวัยวะที่ได้รับการปลูกถ่าย
ผู้รับบริจาคอวัยวะมีอายุมาก

ดัดแปลงจาก Allen UD. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13652¹⁰

อาการทางคลินิก

ผู้ป่วย PTLD สามารถมีอาการแสดงได้หลากหลายดังตารางที่ 2 ขึ้นกับชนิดของ PTLD และอวัยวะที่เกี่ยวข้อง โดยมากกว่าครึ่งของผู้ป่วย PTLD¹⁶ มีอาการและอวัยวะที่เกี่ยวข้องนอกต่อมน้ำเหลือง (Extranodal masses) เช่น กระเพาะ ลำไส้ ปอด ผิวหนัง ตับ และระบบประสาท โดยพบว่าร้อยละ 20-25 ของผู้ป่วย PTLD มีระบบประสาทที่เกี่ยวข้อง และร้อยละ 20 ผู้ป่วยมักมีอาการทางอวัยวะที่ได้รับการปลูกถ่าย¹⁷ V Leblond และคณะ¹⁸ ได้ทำการศึกษพบว่า PTLD ที่ไม่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ มักมีเริ่มมีอาการแสดงประมาณ 6.4 ปีหลังได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ เมื่อเทียบกับ PTLD ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ อยู่ที่ 1.5 ปี แต่ในกลุ่มคนไข้ PTLD ที่มีภูมิต่อเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ เป็นลบมักมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่า

ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงของ PTLD

อาการ	อาการแสดง
รู้สึกคล้ำได้ก่อน	ต่อมน้ำเหลืองโต
น้ำหนักลด	ตับม้ามโต
ไข้หรือเหงื่อออกตอนกลางคืน	คล้ำได้ก่อนตามผิวหนัง
เจ็บคอ	ต่อมทอลซินโต
อ่อนเพลีย ไม่มีแรง	ต่อมทอนซิลอักเสบ
ปวดแน่นท้อง	ตรวจได้ลักษณะของลำไส้ทะลุ เช่น หน้าท้องแข็ง
คลื่นไส้อาเจียน	ตรวจได้แผลตามผิวหนัง
เลือดออกทางเดินอาหาร	คล้ำได้ก่อน
อาการของลำไส้ทะลุ	มีความผิดปกติของระบบประสาท

ดัดแปลงจาก Allen UD. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33(9):e13652¹⁰

ผลตรวจห้องปฏิบัติการ

ผู้ป่วย PTLD อาจตรวจเลือดพบว่า ซีด เกล็ดเลือดต่ำ อาจมีความผิดปกติของค่าไตและตับได้ขึ้นอยู่กับอวัยวะที่ PTLD ไปเกี่ยวข้อง สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ เช่น EBV antivirus capsid antigen (VCA) IgG,

Anti-Epstein-Barr virus Nuclear Antigen 1 (Anti-EBNA-1) IgG ใช้เพื่อประเมินภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ Anti-early antigen (EA) และ anti-VCA IgM ใช้ในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ในคนไข้ภูมิคุ้มกันปกติ สำหรับ EBER (EBV-encoded small nuclear RNA) เป็นการตรวจ RNA ของเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ ในเนื้อเยื่อ ส่วน EBV viral load ข้อมูลในการนำมาใช้วินิจฉัย PTLD ค่อนข้างจำกัด ซึ่งถ้าให้ผลลบยังไม่สามารถตัดสาเหตุ EBV negative PTLD ได้ ตามแนวทางเวชปฏิบัติของ American society of transplantation infectious disease community of practice¹⁰ แนะนำว่าควรตรวจระดับภูมิต่อเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ (Serology status) เพื่อประเมินปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิดภาวะ PTLD ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ สำหรับประเทศไทยมีแนวทางการประเมินผู้รอรับการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย¹⁹ แนะนำให้ตรวจคัดกรองด้วย EBV antiviral capsid antigen (VCA) IgG และ/หรือ EBV nuclear antigen (EBNA) IgG ในการประเมินผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่ายไตทุกราย จากการศึกษาพบว่าคนไข้ที่ติดเชื้อ PTLD แล้วไม่สามารถเกิดภูมิต่อเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ (EBV seronegative) เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิด PTLD ได้²⁰

ลักษณะของภาพถ่ายรังสี

ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ PTLD ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่ได้รับยากดภูมิ แนะนำให้พิจารณาใช้แนวทางเดียวกันกับกลุ่มผู้ป่วยภูมิคุ้มกันปกติในการประเมินการดำเนินโรคของ PTLD เช่น การทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณช่องอก ช่องท้อง และอุ้งเชิงกราน ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการของระบบประสาทพร้อมด้วยแนะนำให้ทำเอกซเรย์แม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic resonance imaging) ของระบบประสาทเพิ่มเติม เพื่อความแม่นยำในการวินิจฉัยมากขึ้น²¹ นอกจากนี้สามารถใช้เครื่องมือทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ที่ใช้เทคโนโลยีร่วมกันของเครื่อง PET (Positron Emission Tomography) และเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (PET/CT scan) ร่วมการวินิจฉัย การประเมินระยะโรค และการพยากรณ์โรคได้ในผู้ป่วย PTLD²² จากข้อมูล German registry of adult PTLD หากผู้ป่วยได้รับการรักษาให้หายแล้ว การทำ PET/CT scan แล้วไม่พบรอยโรคให้ความแม่นยำว่าไม่มีโรค PTLD เข้าได้ถึงร้อยละ 92²³

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

การตรวจพยาธิวิทยาโดยได้ชิ้นเนื้อมาตรวจเป็นมาตรฐานสูงสุด (Gold standard) ในการวินิจฉัย PTLD ซึ่งภาวะ PTLD สามารถแบ่งขึ้นเนื้อออกเป็น 4 กลุ่ม ตาม World Health Organization 2017 classification system for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues²⁴ ดังตารางที่ 3

กลุ่มที่หนึ่ง คือ Non destructive PTLD²⁵ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมี

อาการในช่วงปีแรกหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ โดย Non destructive PTLD มักสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ ลักษณะของชิ้นเนื้อจะประกอบไปด้วย Plasma cell, Small lymphocytes และ Immunoblast เพิ่มมากขึ้นแต่โครงสร้างของต่อมน้ำเหลืองยังปกติ กลุ่มที่สอง Polymorphic PTLD²⁵ เป็นกลุ่ม Destructive PTLD ผู้ป่วยมักพบได้ทุกช่วงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ หากนำชิ้นเนื้อไปย้อม Immunohistochemical จะให้ผลบวกทั้ง B cell และ T cell มากกว่าร้อยละ 90 สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ หากตรวจพบธรรมาจพบการกลายพันธุ์ของ BCL6 somatic ยีนได้

กลุ่มที่สาม Monomorphic PTLD²⁵ เป็นอีกกลุ่มที่มีการทำลายโครงสร้างของต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยสามารถเป็น PTLD ได้ทั้งช่วงแรกและช่วงท้ายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ลักษณะชิ้นเนื้อของผู้ป่วยเข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัย Non Hodgkin's lymphoma แต่ไม่ได้เน้นรวมชิ้นเนื้อชนิด Mantle cell และ Follicular cell non Hodgkin's lymphoma ด้วย หากทำการย้อม Immunohistochemical ส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 90 เป็น Diffuse large Bcell lymphoma ซึ่งหากย้อม CD20 จะให้ผลบวก Monomorphic PTLD สามารถพบได้ทั้งในผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อและไม่ติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์

กลุ่มที่สี่ Classic Hodgkin's lymphoma²⁵ ผู้ป่วยมักเป็น PTLD ในช่วงท้ายของการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยเฉพาะหลังการทำ hematopoietic stem cell transplantation ลักษณะชิ้นเนื้อเข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัย Hodgkin's lymphoma หากทำการย้อม Immunohistochemical CD20 จะให้ผลบวก CD30 และ CD15 จะให้ผลบวก มากกว่าร้อยละ 90 ใน Hodgkin's lymphoma สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์

การป้องกันการเกิด PTLD

การป้องกันการเกิด PTLD ยังไม่มีการศึกษาในการเปรียบเทียบวิธีการป้องกัน PTLD ว่าวิธีใดดีที่สุด ซึ่งปัจจุบันการป้องกัน PTLD มีข้อมูลทั้งหมด 3 วิธี ได้แก่ chemoprophylaxis, immunoprophylaxis และ preemptive management

การใช้ยา chemoprophylaxis

การใช้ยา acyclovir, valacyclovir, ganciclovir, valganciclovir ซึ่งยาเหล่านี้ช่วยลดการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ มีข้อมูลจากการศึกษา Systematic review ของ MA AIDabbagh และคณะ²⁶ พบว่าในคนไข้ที่ทำการปลูกถ่ายอวัยวะหากได้ยา Chemoprophylaxis ไม่ว่าจะ เป็น acyclovir, valacyclovir, ganciclovir และ valganciclovir เทียบกับไม่ได้ยาในการป้องกัน พบว่าอัตราการเกิด PTLD ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ ทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน

ตารางที่ 3 ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ PTLD

Non-destructive PTLDs
Plasmacytic hyperplasia
Infectious mononucleosis
Florid follicular hyperplasia
Polymorphic PTLD
Monomorphic PTLDs ** (classified according to the lymphoma they resemble)
B-cell neoplasms
Diffuse large B-cell lymphoma
Burkitt lymphoma
Plasma cell myeloma
Plasmacytoma
Other*
T-cell neoplasms
Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Other*
Classic Hodgkin lymphoma PTLD**

**Classified as those for the respective lymphoid or plasmacytic neoplasm; *Indolent small B-cell lymphomas are not included among the PTLDs, except for EBV-positive marginal zone lymphomas
 ดัดแปลงจาก *Classification of PTLDs according to WHO 2017 classification*²⁴

การใช้ Immunoprophylaxis

การใช้ Intravenous immunoglobulin เพื่อหวังผลลดการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์ Atul Humar และคณะ²⁷ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยา Ganciclovir เทียบกับกลุ่มที่ได้ Ganciclovir ร่วมกับได้ Intravenous immunoglobulin ในคนไข้ที่ทำการปลูกถ่ายอวัยวะโดยผู้บริจาคอวัยวะมีภูมิต่อเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์เป็นบวก พบว่าทั้งการพบเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์ในหนึ่งปีแรกหลังปลูกถ่ายอวัยวะ ระยะเวลาของการพบเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์ครั้งแรก และระดับเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์ พบว่าทั้งสองกลุ่มการศึกษาไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การให้การรักษาเมื่อทำการตรวจพบเชื้อไวรัส (Preemptive management)

การใช้ยาด้านไวรัสเ็บสไตบาร์ หรือการลดขนาดภูมิ โดยทำการ monitor quantitative EBV DNA ในเลือด หากตรวจพบ quantitative EBV DNA จึงให้การรักษา ซึ่งการตรวจ quantitative EBV DNA ควรพิจารณาทำในกลุ่มที่ผู้รับบริจาคอวัยวะมีภูมิต่อเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์เป็นลบ (Recipient EBV seronegative) มีการศึกษาของ Timothy C Lee และคณะ²⁸ ทำการศึกษา preemptive management ในคนไข้เด็กที่ทำการปลูกถ่ายตับ โดยให้การรักษาเมื่อทำการตรวจพบ EBV viral loads (>4000 copies/microg DNA) จึงทำการลดขนาดภูมิ ผลการศึกษาการทำ preemptive management สามารถลดอุบัติการณ์ของ PTLD จากร้อยละ 16 เหลือร้อยละ 2 ได้

ใน KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients²⁹ ได้แนะนำการติดตามการติดเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์ในกลุ่มความเสี่ยงสูง คือ ผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่มีผู้บริจาคอวัยวะมีภูมิต่อเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์เป็นบวก ผู้รับบริจาคอวัยวะมีภูมิต่อเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์เป็นลบ (D+/R-) โดยเริ่มตรวจภายในสัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไต (คำแนะนำระดับ 2D) หลังจากนั้นตรวจทุกหนึ่งเดือนเป็นระยะเวลา 3-6 เดือนหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ (2D) หลังจากนั้นตรวจทุก 3 เดือนจนครบหนึ่งปีหลังทำการปลูกถ่ายอวัยวะ (2D) อาจพิจารณาตรวจเพิ่มเติมเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาเรื่องการสลดไต และพิจารณาลดขนาดภูมิเมื่อทำการตรวจพบ EBV viral load ในกลุ่มคนไข้ที่มีภูมิต่อเชื้อไวรัสเ็บสไตบาร์เป็นลบ (EBV-seronegative) (2D) เช่นเดียวกับ American society of transplantation infectious disease community of practice¹⁰ แนะนำให้ลดขนาดภูมิเพื่อเป็น preemptive intervention (คำแนะนำระดับ weak/low evidence)

การรักษา

การรักษา PTLD มีแนวทางการรักษาที่หลากหลายและยังไม่มีการศึกษาแบบการทดลองเปรียบเทียบแต่ละกลุ่มถึงประสิทธิภาพในการรักษา สำหรับในปัจจุบันมีแนวทางการรักษา PTLD ได้แก่ การลดขนาดยาภูมิ การให้ยาในกลุ่ม Monoclonal B cell antibody therapy ยาเคมีบำบัด และการผ่าตัดและการฉายแสง

การลดขนาดยาภูมิ

การลดขนาดยาภูมิช่วยให้ T cell กำจัดเซลล์มะเร็ง PTLD ได้ดียิ่งขึ้น โดยมีการศึกษาของ R Reshef. และคณะ³⁰ พบว่าการลดขนาดภูมิลงทำให้เกิดการตอบสนองต่อการรักษา PTLD ถึงร้อยละ 45 โดยแบ่งเป็นตอบสนองโดยสมบูรณ์ร้อยละ 37 และ

ตอบสนองต่อการรักษาบางส่วนร้อยละ 8 การศึกษานี้ยังพบว่าคนไข้ที่มีขนาดก้อนใหญ่ (Bulk disease) เป็น PTLD ระยะลุกลาม และผู้ป่วยอายุมากมักไม่ตอบสนองต่อการลดยาเคมีบำบัด เพื่อใช้ในการรักษา PTLD และพบว่าผลการลดยาเคมีบำบัดที่การเกิดการสลับไตถึงร้อยละ 32 โดย British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and the British Transplantation Society (BTS)³¹ แนะนำให้ลดยาเคมีบำบัดร้อยละ 30-50 และพิจารณาหยุดยาในกลุ่ม Antiproliferative drugs ส่วนการเปลี่ยนยาเคมีบำบัดจาก Calcineurin inhibitor เป็น mTOR inhibitor ยังไม่มีข้อมูลชัดเจนในการรักษา PTLD ในปัจจุบัน

Monoclonal B cell antibody therapy

การใช้ยา Rituximab (Anti-CD20) สามารถลดขนาดก้อนของ PTLD ได้ โดยเป็นการรักษาถัดมาหลังจากได้รับการลดยาเคมีบำบัดในการรักษา PTLD ชนิด non destructive PTLD, polymorphic PTLD และ Monomorphic PTLD โดยเฉพาะในก้อนที่ย้อม CD20 ให้ผลบวก หากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับยา Rituximab พบว่าให้การตอบสนองต่อการรักษา (Overall response) ตั้งแต่ร้อยละ 44 ถึง 79 และตอบสนองการรักษาดูแลโดยสมบูรณ์ ตั้งแต่ร้อยละ 20 ถึง 55²⁵

ยาเคมีบำบัด

การให้ยาเคมีบำบัดเพื่อหวังผลลดขนาดก้อนและเซลล์มะเร็งโดยการรักษา PTLD ด้วยยาเคมีบำบัดให้การตอบสนองต่อการรักษาตั้งแต่ร้อยละ 42 ถึงร้อยละ 92 แต่พบว่าอัตราการเสียชีวิตจากการรักษาสูงถึงร้อยละ 13-50 โดยพบว่าส่วนใหญ่เสียชีวิตจากการติดเชื้อ สูตรยาเคมีบำบัดแสดงดังรูปที่ 2 มีการรักษาด้วย

Sequential therapy³² คือ การให้ Rituximab แล้วตามด้วยยาเคมีบำบัดสูตร CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone) สามารถลดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดได้ โดยลดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Leukopenia) ได้ถึงร้อยละ 68 การติดเชื้อลดได้ถึงร้อยละ 41 และลดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดเป็นเหตุให้เสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 11 นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่เป็น PTLD ของระบบประสาทหากได้รับการรักษาด้วย MTRIX regimen³³ (Methotrexate cytarabine rituximab และ Thiotepa) ให้ผลการตอบสนองต่อการรักษารวมถึงร้อยละ 65 สำหรับแนวทางการรักษาด้วยวิธีอื่นที่กำลังอยู่ในช่วงการศึกษาแสดงดังตารางที่ 4

การผ่าตัดและการฉายแสง

พิจารณาในกลุ่มเป็น PTLD ระยะต้น และที่ไม่พบการแพร่กระจาย (Localized PTLD) เพื่อลดขนาดของก้อน

การพยากรณ์โรค

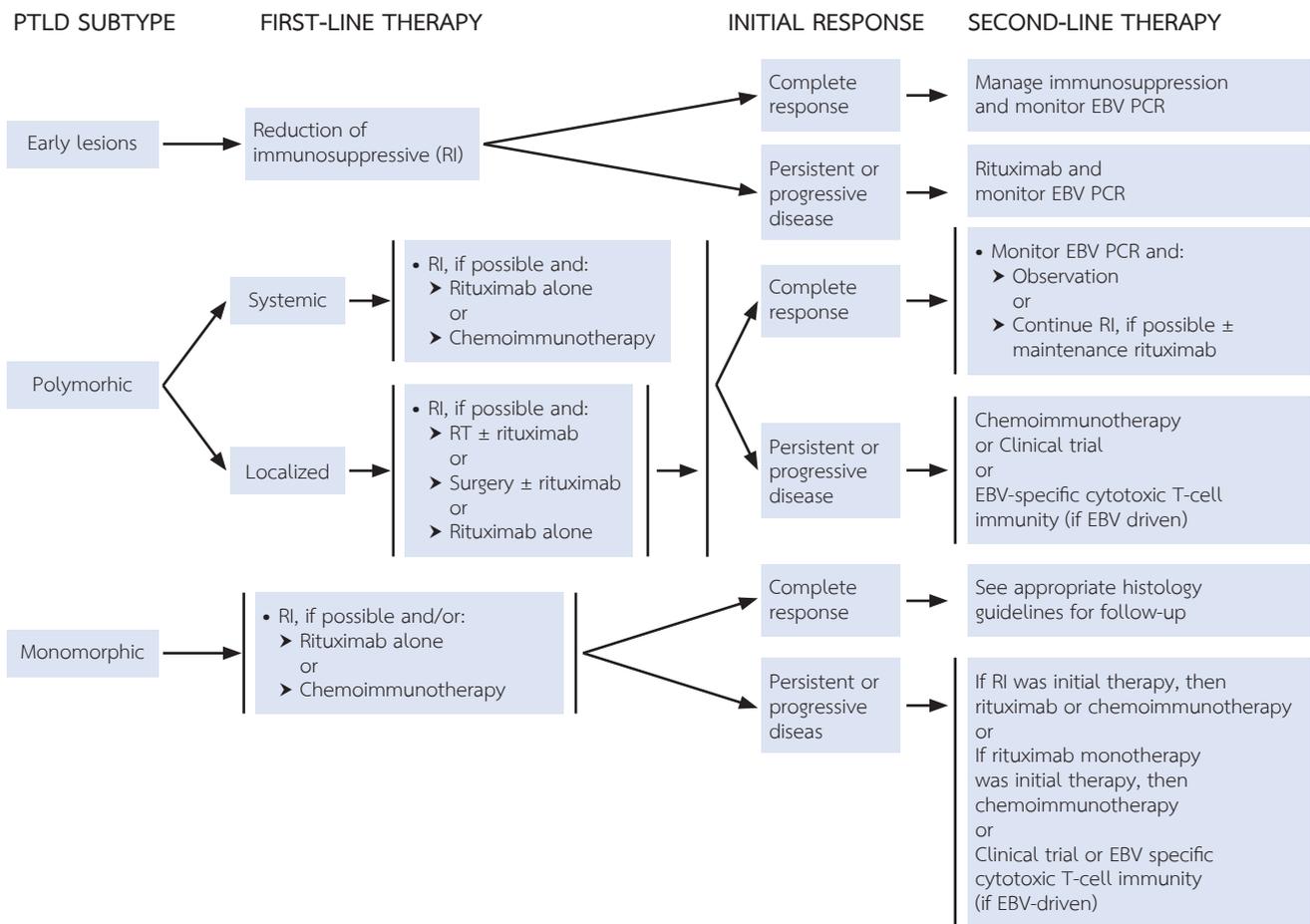
ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเพียงพอสำหรับเครื่องมือที่ใช้ในการพยากรณ์โรคของ PTLD อาจพิจารณาใช้เกณฑ์การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลืองในผู้ใหญ่ International Prognostic Index for Diffuse Large B-cell Lymphoma (IPI)³⁵ โดยใช้เกณฑ์อายุที่มากกว่า 60 ปี, Ann Arbor staging ระยะที่ 3-4, ECOG performance status ≥ 2 , ระดับ Serum LDH มากกว่าค่าปกติ และพบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่อวัยวะอื่นอย่างน้อยหนึ่งตำแหน่ง ซึ่งการใช้ IPI scoring ช่วยบอกพยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีวิตได้

ตารางที่ 4 ยาและวิธีการรักษาที่อยู่ระหว่างการศึกษาวิจัย

การรักษา	ตัวอย่างยาที่ใช้ในการรักษา
BTK inhibitor	Ibrutinib
Inhibition of PI3K and mTOR	Idelalisib (PI3K inh.), Sirolimus/Everolimus (mTOR inh.)
Proteasome inhibitor	Bortezomib
Radioimmunotherapy	90Y-ibritumomab
Checkpoint inhibitor	Pembrolizumab, Nivolumab
Anti-CD30 therapy	Brentuximab vendotin

BTK, Bruton's tyrosine kinase; PI3K, phosphoinositide 3 kinase

ดัดแปลงจาก Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(6):549-62²⁵



รูปที่ 2 แนวทางการรักษา PTLD ตาม National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines ดัดแปลงจาก *network NCC. Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). 2015(2):2-4³⁴*

การปลูกถ่ายอวัยวะซ้ำหลังจากเป็น PTLD

ระยะเวลาที่เหมาะสมปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลแน่ชัด จากข้อมูลของ UNOS database³⁶ หลังจากติดตามผู้ป่วย 69 ราย ที่ได้ทำการปลูกถ่ายอวัยวะซ้ำหลังเป็น PTLD โดยกว่าร้อยละ 24.6 ของผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะภายในปีแรกหลังการรักษา PTLD หลังจากติดตามผู้ป่วยไปไม่มีผู้ป่วยรายใดกลับมาเป็น PTLD ซ้ำ มีคำแนะนำของ BCSH and BTS guideline³¹ แนะนำให้ปลูกถ่ายอวัยวะซ้ำหลังการรักษา PTLD ให้สงบแล้วอย่างน้อย 1 ปี (คำแนะนำระดับ Grade B, level 3)

บทสรุป

ภาวะ PTLD เป็นมะเร็งที่สามารถพบได้บ่อย ซึ่งมักพบได้ในช่วงระยะเวลา 7-10 ปี ภายหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต โดยมักสัมพันธ์กับผู้ป่วยที่ไม่มีภูมิต่อเชื้อไวรัสเอ็บสไตบาร์ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ และระยะเวลาของการได้รับยากดภูมิ การรักษาหลักในปัจจุบัน คือ การลดระดับยากดภูมิและการให้ยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยสามารถรับการปลูกถ่ายอวัยวะซ้ำได้หากรักษาโรคสงบแล้ว

โดยพบว่าอุบัติการณ์การเกิด PTLD หลังปลูกถ่ายอวัยวะอีกครั้งค่อนข้างน้อย

เอกสารอ้างอิง

- Kaballo MA, Canney M, O’Kelly P, Williams Y, O’Seaghda CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin Kidney J* 2018;11(3):389-93. doi: 10.1093/ckj/sfx117.
- สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะประจำปี พ.ศ. 2565. 2565:17-41.
- Laowalert S, Prasongsook N, Ativitasvas T, Liwlompaisan W, Thanak P, Techawathanawanna N, et al. INCIDENCE AND SURVIVAL OF MALIGNANCY FOLLOWING KIDNEY TRANSPLANTATION AT A SINGLE CENTER IN THAILAND. *Transplantation* 2020;104(S3):S415. doi: 10.1097/01.tp.0000700720.77351.38.
- Caillard S, Lamy FX, Quelen C, Dantal J, Lebranchu Y, Lang

- P, et al. Epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas. *Am J Transplant* 2012;12(3):682-93. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03896.x.
5. Faull RJ, Hollett P, McDonald SP. Lymphoproliferative disease after renal transplantation in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2005;80(2):193-7. doi: 10.1097/01.tp.0000165098.49658.f3.
 6. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4(2):222-30. doi: 10.1046/j.1600-6143.2003.00325.x.
 7. Liebowitz D. Epstein-Barr virus and a cellular signaling pathway in lymphomas from immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1998;338(20):1413-21. doi: 10.1056/nejm199805143382003.
 8. Craig FE, Johnson LR, Harvey SA, Nalesnik MA, Luo JH, Bhattacharya SD, et al. Gene expression profiling of Epstein-Barr virus-positive and -negative monomorphic B-cell posttransplant lymphoproliferative disorders. *Diagn Mol Pathol* 2007;16(3):158-68. doi: 10.1097/PDM.0b013e31804f54a9.
 9. Srivatsa K, Taj M. Childhood post-transplant lymphoproliferative disorder. *Paediatrics and Child Health* 2021;31(3):95-101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2020.12.001>.
 10. Allen UD, Preiksaitis JK, the ASTIDCoP. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation* 2019;33(9):e13652. doi: <https://doi.org/10.1111/ctr.13652>.
 11. Dharnidharka VR, Lamb KE, Gregg JA, Meier-Kriesche HU. Associations between EBV serostatus and organ transplant type in PTLD risk: an analysis of the SRTR National Registry Data in the United States. *Am J Transplant* 2012;12(4):976-83. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03893.x.
 12. Walker RC, Marshall WF, Strickler JG, Wiesner RH, Velosa JA, Habermann TM, et al. Pretransplantation assessment of the risk of lymphoproliferative disorder. *Clin Infect Dis* 1995;20(5):1346-53. doi: 10.1093/clinids/20.5.1346.
 13. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis* 2001;3(2):70-8. doi: 10.1034/j.1399-3062.2001.003002070.x.
 14. Sprangers B, Riella LV, Dierickx D. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Following Kidney Transplantation: A Review. *Am J Kidney Dis* 2021;78(2):272-81. doi: 10.1053/ajkd.2021.01.015.
 15. Pestana JO, Grinyo JM, Vanrenterghem Y, Becker T, Campistol JM, Florman S, et al. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept versus cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant* 2012;12(3):630-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03914.x.
 16. Nalesnik MA, Jaffe R, Starzl TE, Demetris AJ, Porter K, Burnham JA, et al. The pathology of posttransplant lymphoproliferative disorders occurring in the setting of cyclosporine A-prednisone immunosuppression. *Am J Pathol* 1988;133(1):173-92.
 17. Penn I, Port G. Central Nervous System Lymphomas In Organ Allograft Recipients. *Transplantation* 1995;59(2).
 18. Leblond V, Davi F, Charlotte F, Dorent R, Bitker MO, Sutton L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders not associated with Epstein-Barr virus: a distinct entity? *J Clin Oncol* 1998;16(6):2052-9. doi: 10.1200/jco.1998.16.6.2052.
 19. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. แนวทางการประเมินผู้รับบริจาคไต (Kidney transplant candidate/Recipient) เพื่อรอรับการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย. 2020 (ตุลาคม2563).
 20. Preiksaitis JK, Diaz-Mitoma F, Mirzayans F, Roberts S, Tyrrell DLJ. Quantitative Oropharyngeal Epstein-Barr Virus Shedding in Renal and Cardiac Transplant Recipients: Relationship to Immunosuppressive Therapy, Serologic Responses, and the Risk of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. *The Journal of Infectious Diseases* 1992;166(5):986-94. doi: 10.1093/infdis/166.5.986.
 21. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-68. doi: 10.1200/jco.2013.54.8800.
 22. Bianchi E, Pascual M, Nicod M, Delaloye AB, Duchosal MA. Clinical usefulness of FDG-PET/CT scan imaging in the management of posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 2008;85(5):707-12. doi: 10.1097/TP.0b013e3181661676.

23. Zimmermann H, Denecke T, Dreyling MH, Franzius C, Reinke P, Subklewe M, et al. End-of-Treatment Positron Emission Tomography After Uniform First-Line Therapy of B-Cell Posttransplant Lymphoproliferative Disorder Identifies Patients at Low Risk of Relapse in the Prospective German PTLD Registry. *Transplantation* 2018;102(5):868-75. doi: 10.1097/tp.0000000000002006.
24. Swerdlow SH CE, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, 4th edition. Lyon 2017.
25. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *New England Journal of Medicine* 2018;378(6):549-62. doi: 10.1056/NEJMra1702693.
26. AlDabbagh MA, Gitman MR, Kumar D, Humar A, Rotstein C, Husain S. The Role of Antiviral Prophylaxis for the Prevention of Epstein-Barr Virus-Associated Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. *Am J Transplant* 2017; 17(3):770-81. doi: 10.1111/ajt.14020.
27. Humar A, Hébert D, Davies HD, Humar A, Stephens D, O'Doherty B, et al. A randomized trial of ganciclovir versus ganciclovir plus immune globulin for prophylaxis against Epstein-Barr virus related posttransplant lymphoproliferative disorder. *Transplantation* 2006;81(6):856-61. doi: 10.1097/01.tp.0000202724.07714.a2.
28. Lee TC, Savoldo B, Rooney CM, Heslop HE, Gee AP, Caldwell Y, et al. Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLD incidence in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5(9):2222-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01002.x.
29. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 2010;77(4):299-311. doi: 10.1038/ki.2009.377.
30. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder(★). *Am J Transplant* 2011;11(2):336-47. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03387.x.
31. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol* 2010;149(5):693-705. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08160.x.
32. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(2):196-206. doi: 10.1016/s1470-2045(11)70300-x.
33. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRIX regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *The Lancet Haematology* 2016;3(5):e217-e27. doi: 10.1016/S2352-3026(16)00036-3.
34. network Ncc. Post transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). 2015(2):2-4.
35. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;329(14):987-94. doi: 10.1056/nejm199309303291402.
36. Johnson SR, Cherikh WS, Kauffman HM, Pavlakakis M, Hanto DW. Retransplantation after post-transplant lymphoproliferative disorders: an OPTN/UNOS database analysis. *Am J Transplant* 2006;6(11):2743-9. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01543.x.



Journal of the **Nephrology**

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย