

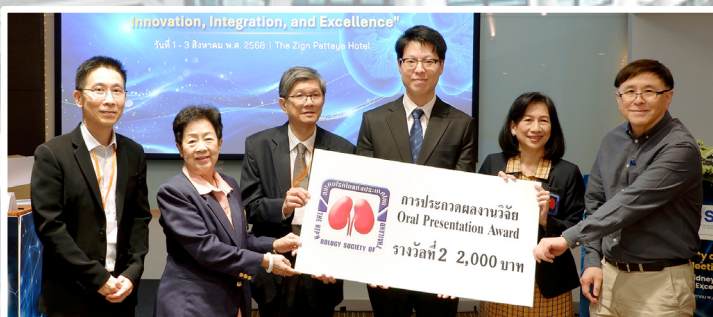
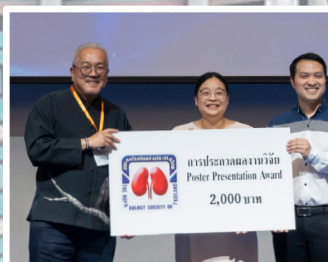
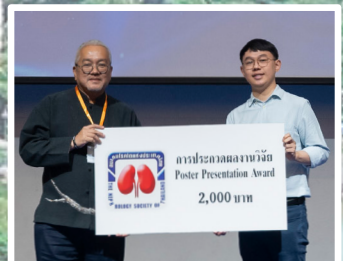
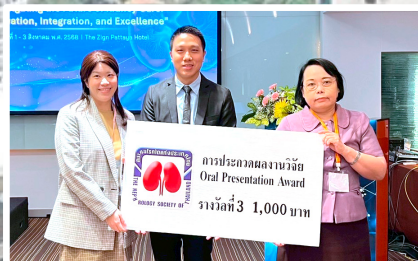
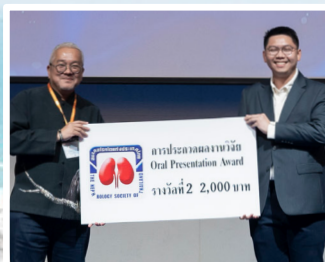
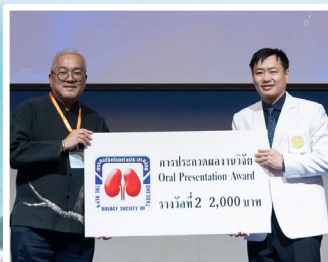
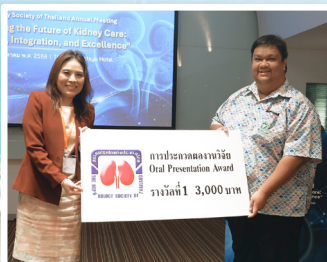
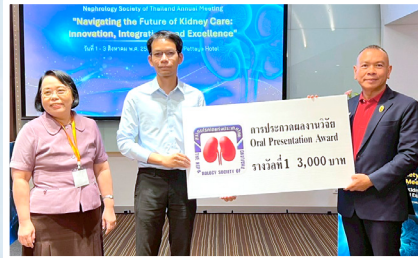
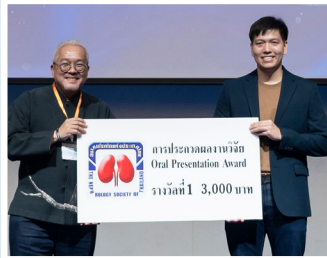


Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

ISSN 2774-0676 (Online)

NST Annual Meeting 2025
**"Navigating the Future of Kidney Care
Innovation, Integration, and Excellence"**
1-3 August 2025



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

Vol. 31 No 3 July-September 2025
ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม-กันยายน 2568



Journal of the Nephrology

Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย

Vol. 31 No 3 July–September 2025 / ปีที่ 31 ฉบับที่ 3 เดือน กรกฎาคม–กันยายน 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, Phramongkutklao College of Medicine, Thailand
• *Acute kidney injury and chronic kidney disease*

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

Sookkasem Khositseth, Thammasat University, Thailand
• *Pediatric Nephrology*

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

Watanyu Parapiboon, 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, Phramongkutklao 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

Wankawee Jeerangsapasuk, Thammasat University, Thailand

Piyanut Kaewdougntien, Police General Hospital, Thailand

Wonggarn 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

Journal Manager

Pattawan Incharoen, Nephrology Society of Thailand

กองบรรณาธิการ

หัวหน้ากองบรรณาธิการ

สินี ดิษฐบรรจง โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

สมาชิกกองบรรณาธิการ

บรรณาธิการตามสาขาวิชา

เกลี้ยงศักดิ์ กาญจนบุษย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Peritoneal dialysis and glomerular disease*

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

สุขเกษม โฆษิตเศรษฐี มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
• *Pediatric Nephrology*

อนุตตร จิตตินันทน์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
• *Chronic kidney disease and hypertension*

ประไพพิมพ์ อีร์คุปต์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
• *Pediatric Nephrology*

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

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

นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ โรงพยาบาลศิริราช
• *Kidney Transplantation*

สุชาย ศรีทิพย์วรรณ โรงพยาบาลศิริราช
• *Peritoneal dialysis and nephrolithiasis*

ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Critical Care Nephrology*

วสันต์ สุมฤกุล โรงพยาบาลรามธิบดี
• *Kidney Transplantation and glomerular disease*

ศิริรัตน์ อนุตระกูลชัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น
• *Tropical Renal Disease*

สมชาย เอี่ยมอ่อง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
• *Hemodialysis and Apheresis*

รองบรรณาธิการ

ฉัตรชัย กริพละ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

วรรณงาม กิจธนามงคลชัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปิยะณัฐ แก้วดวงเทียน โรงพยาบาลตำรวจ

สาวินี คงเพชร มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ธนรร งามวิรัชกุล วชิรพยาบาล

วันกวี จีรังศรีพรสุข โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

พงศ์ศักดิ์ ด่านเดชา มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

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 : jnst@nephrothai.page

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

195 Review Article

195 The Failing Kidney Allograft

Peemai Amornkanjanawat, Suwasin Udomkarnjananun

208 Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease

Komchan Utamawatin, Bancha Satirapoj

220 Probiotics in Chronic Kidney Disease: Harmonizing Gut Health for Kidney Benefit

Irin Jariyayothin, Panthita Sornhirun

231 Original Article

231 Prevalence and Associated Factors of Contrast-Associated Acute Kidney Injury in Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study

Kamonwan Meepornbucha, Wanniya Meenune, Ponprom Srisakorn

244 Furosemide Stress Test for Evaluating Renal Recovery During Continuous Renal Replacement Therapy: A Protocol-Based Pilot Randomized-Controlled (FST-STOP) Trial

Sakchai Sripattarapan, Prit Kusirisin

255 Gadolinium-Associated Acute Kidney Injury: A 10-Year Single-Center Retrospective Cohort Study

Saravane Ariyanopparut, Wanniya Meenune, Ponprom Srisakorn

264 Short Communication

264 Comparative Anatomy of the Right and Left Internal Jugular Veins: Implications for Optimal Central Venous Catheter Placement

Panu Teeratakulpisarn, Parichat Tanmit, Kritthee Tiyanuchit, Phati Angkasith, Narongchai Wongkonkitsin, Supatcha Prasertcharoensuk, Chaiyut Thanapaisal*

271 Case Report

271 High-Volume Plasma Exchange for Dengue Hemorrhagic Fever Complicated by Acute Renal Failure and Fulminant Hepatic Failure

Rathanon Leevongsakorn, Kavita Jintanapramote

The Failing Kidney Allograft

Peemai Amornkanjanawat, Suwasin Udomkarnjananun

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

Abstract

The number of kidney transplant recipients returning to dialysis after graft failure is steadily increasing. Patients with a failing kidney allograft face a heightened risk of complications from chronic kidney disease (CKD), renal replacement therapy, immunosuppressive drugs, infections, and cardiovascular disease. The management of these patients is highly complex, particularly concerning immunosuppressive drug use. Discontinuing these drugs can lead to chronic rejection, graft intolerance syndrome, or increased sensitization. Currently, management approaches for these patients vary considerably. This article reviews the current knowledge on caring for patients with failing kidney allografts, including the ideal timing and modality of dialysis reinitiation, retransplantation, and the management of immunosuppression during graft failure.

Keywords: renal transplantation; KT; dialysis; ESKD; ESRD; RRT

Corresponding author: Peemai Amornkanjanawat

Email: hny.amornwat@gmail.com

Received: 28 May 2025; Revised: 19 July 2025; Accepted: 20 July 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.279913>



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

ภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว

ปีใหม่ อมรกาญจน์วัฒน์, สุวศิน อุดมกาญจน์นันท์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

จำนวนผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมหรือภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว (failing kidney allograft) มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งนอกจากมีภาวะแทรกซ้อนจากภาวะไตเสื่อมหรือการบำบัดทดแทนไตแล้ว ยังเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยากดภูมิ การติดเชื้อ โรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น การดูแลผู้ป่วยเหล่านี้มีความซับซ้อนอย่างมาก โดยเฉพาะในด้านการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น การหยุดยากดภูมิคุ้มกันอาจทำให้เกิดภาวะปฏิเสธไตเรื้อรังจนถึงการปฏิเสธไตที่รุนแรง (Graft intolerance syndrome), ทำให้มีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในร่างกายมากขึ้น (Sensitization) เป็นต้น ในปัจจุบันการดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ยังมีความแตกต่างกันในแนวทางการปฏิบัติ บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนความรู้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมหรือภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว เช่น การปรับยากดภูมิคุ้มกัน การเริ่มบำบัดทดแทนไตใหม่ การปลูกถ่ายไตซ้ำ

คำสำคัญ: เปลี่ยนไต; ไตวาย; โรคไตเรื้อรัง; ไตเสื่อม; ฟอกเลือด; ฟอกไต

บทนำ

ถึงแม้วิทยาการทางการแพทย์จะก้าวล้ำขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา การดูแลรักษาผู้ป่วยไตเสื่อมเรื้อรังมีการพัฒนาไปอย่างมาก โดยเฉพาะการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) ซึ่งเป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตที่เพิ่มอายุขัยและคุณภาพชีวิตให้แก่ผู้ป่วยมากกว่าการบำบัดทดแทนไตวิธีอื่นอย่างชัดเจน¹ โดยผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งในปี พ.ศ.2565 ประเทศไทยมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตถึง 712 ราย มีผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ยังติดตามการรักษาอยู่จำนวน 7,225 ราย แต่อย่างไรก็ตามอัตราการรอดของไตปลูกถ่าย (graft survival) ที่ 10 ปี อยู่ที่เพียงร้อยละ 62.7² จะเห็นได้ว่าจำนวนของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมหรือภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว (failing kidney allograft) เพิ่มขึ้น โดยสาเหตุของภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวในช่วงปี พ.ศ. 2559-2564 เกิดจากภาวะปฏิเสธไต, ภาวะพังพืดที่ไต, ปัญหาของเส้นเลือดหรือทางเดินปัสสาวะเป็นต้น² อย่างไรก็ตามมีรายงานพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมหรือภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว

มีอัตราส่วนที่ได้รับการลงทะเบียนปลูกถ่ายไตลดลง ซึ่งผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมหรือภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวจะเกิดผลกระทบต่องานไตของร่างกายและจิตใจกล่าวคือนอกจากภาวะแทรกซ้อนจากไตเสื่อมเรื้อรังที่เพิ่มมากขึ้นแล้ว ยังเพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ เพิ่มอัตราการเสียชีวิต มีคุณภาพชีวิตที่ลดลง และมีภาวะซึมเศร้าที่เพิ่มมากขึ้น³⁻⁶

ดังนั้นผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมหรือภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวจึงต้องอาศัยการดูแลที่ครอบคลุมในหลายๆด้าน เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตและอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยให้มากขึ้นเช่น การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ภาวะแทรกซ้อนของการปลูกถ่ายไตและจากไตเสื่อมเรื้อรัง การผ่าตัดไตที่ปลูกถ่ายออก การบำบัดทดแทนไต เป็นต้น

คำจำกัดความของภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมหรือภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว

ยังไม่มีคำจำกัดความที่ชัดเจนของผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมหรือภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว ซึ่งจากการประชุมของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2023⁷ กล่าวถึงผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมหรือภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว คือ

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ปีใหม่ อมรกาญจน์วัฒน์

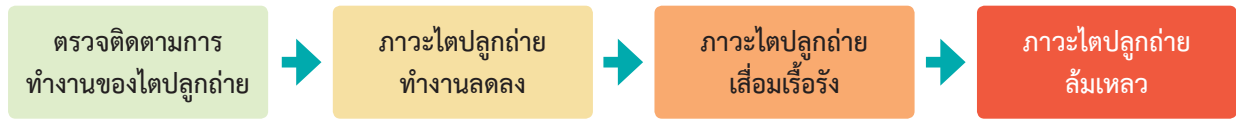
อีเมล: hny.amornwat@gmail.com



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

รับบทความ: 28 พฤษภาคม 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 19 กรกฎาคม 2568; รับผิดชอบ: 20 กรกฎาคม 2568

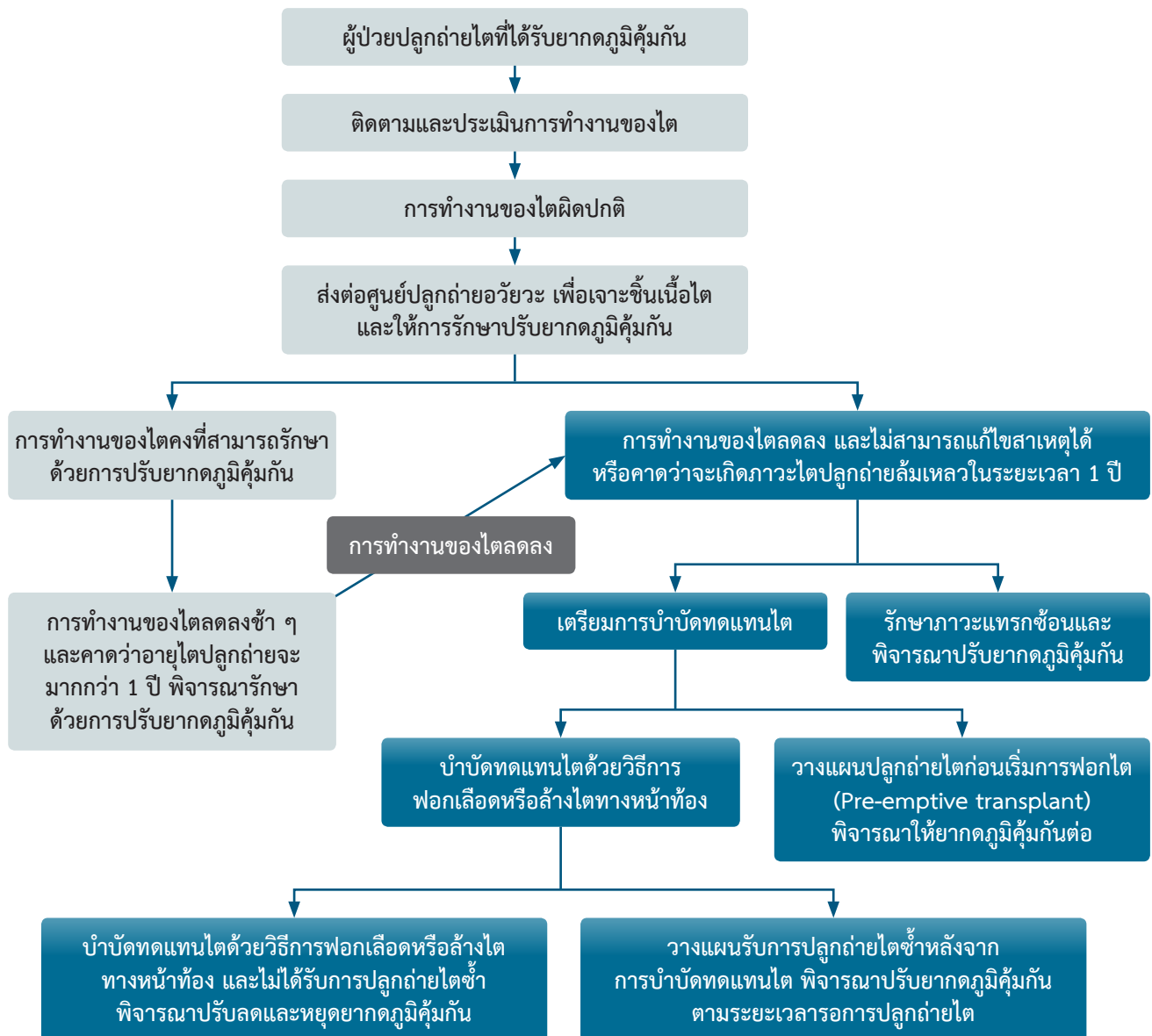
1. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปลูกถ่ายน้อยกว่า 20 มล./นาที่/1.73 ตร.ม.
2. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปลูกถ่ายลดลงต่อเนื่อง โดย
3. ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต



รูปที่ 1 ขอบเขตของภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว⁷

คำจำกัดความนี้เป็นเพียงแนวทางที่จะช่วยให้ทีมผู้ดูแลตระหนักในการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรังให้เหมาะสม แนวทางในการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะไตปลูกถ่าย

เสื่อมเรื้อรังได้สรุปไว้ในรูปที่ 2⁷ นอกจากนี้ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง มีความจำเป็นต้องได้รับการดูแลที่ครอบคลุมในหลายๆ ด้าน⁸ ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 2 แนวทางในการดูแลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง⁷



รูปที่ 3 การดูแลผู้ป่วยไตปลูกถ่ายล้มเหลว⁹

การปรับยากภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง การปรับยากภูมิคุ้มกันเป็นหนึ่งในด้านที่สำคัญในการดูแลผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง เป็นการรักษาที่มีความซับซ้อน และยังขาดข้อมูลหรือแนวทางที่ชัดเจนในการดูแล โดยการปรับลดหรือหยุดยากภูมิคุ้มกันในช่วงเวลาใด ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยซึ่งแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล เช่น ปริมาณปัสสาวะที่เหลืออยู่

จำนวนของยากภูมิคุ้มกันที่ใช้ ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการใช้ยากภูมิคุ้มกัน ความเสี่ยงในการติดเชื้อ ความเสี่ยงในการสร้างแอนติบอดี และโอกาสในการปลูกถ่ายไตซ้ำ (Re-transplantation) ในอนาคต^{6, 7, 9, 10} (รูปที่ 4) การทวนยากภูมิคุ้มกันในขนาดต่ำต่อเนื่องหลังเกิดภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวนั้นมีประเด็นที่ต้องพิจารณาหลายประการ ดังที่จะอภิปรายต่อไป⁶



รูปที่ 4 ปัจจัยที่ต้องพิจารณาในการดูแลผู้ป่วยไตปลูกถ่ายล้มเหลว¹⁰

การป้องกันการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (Prevention of allosensitization)

หลังจากที่เกิดภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมหรือเร่งจนเข้าสู่การบำบัดทดแทนไตแล้ว จะส่งผลทำให้ร่างกายมีการสร้างภูมิคุ้มกันมากขึ้น โดยสาเหตุที่กระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันเกิดได้จากการมีภาวะการอักเสบจากไตเสื่อมหรือเร่ง การรับเลือด การหยุดยากดภูมิคุ้มกัน หรือการผ่าตัดไตปลูกถ่ายออก โดยมีการศึกษาการเกิดภูมิคุ้มกันหลังจากภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวพบว่า การหยุดยากดภูมิคุ้มกัน ร่วมกับการผ่าตัดไตปลูกถ่ายออก และการได้รับเลือด ส่งผลให้มีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันมากที่สุด (Human Leukocyte Antigen antibody, HLA Ab) โดยเกิด HLA antibody ทั้ง Class I และ Class II ซึ่งส่วนใหญ่เกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันภายใน 12 เดือน แต่สามารถพบได้จนถึง 24 เดือน¹¹ และมีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับ calculated panel reactive antibody (cPRA) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวที่ได้รับการหยุดยากดภูมิคุ้มกัน หรือได้รับการผ่าตัดไตปลูกถ่ายออกพร้อมด้วย ซึ่งการตรวจ cPRA เป็นการตรวจหาภูมิคุ้มกันต่อ HLA ใช้ทำนายโอกาสการทดสอบการเข้ากันได้ระหว่างผู้บริจาคไตและผู้รอรับบริจาคไตเป็นบวก (positive crossmatch) ซึ่งเป็นข้อห้ามการปลูกถ่ายไต พบว่าการหยุดยากดภูมิคุ้มกันจะเพิ่มระดับของ cPRA ซึ่งในการศึกษานี้ ใช้ระยะเวลาในการลดยากดภูมิคุ้มกันจนหยุดยาเฉลี่ยประมาณ 424 วัน และนอกจากนี้ยังพบว่าหากได้รับการผ่าตัดไตปลูกถ่ายออก ร่วมกับการหยุดยากดภูมิคุ้มกันจะมีระดับ cPRA ที่สูงมากขึ้นเช่นกัน¹²

การลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันและให้ต่อเนื่องมีแนวโน้มที่จะลดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ ซึ่งช่วงเวลาในการหยุดยากดภูมิคุ้มกัน ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด ต้องอาศัยปัจจัยหลายอย่างในการตัดสินใจ เช่น ภาวะแทรกซ้อนจากยากดภูมิคุ้มกัน การทำงานของไตและปริมาณปัสสาวะที่เหลือนอยู่ ระยะเวลาของการผ่าตัดปลูกถ่ายไตเข้า เป็นต้น มีการศึกษาเกี่ยวกับช่วงระยะเวลาของการหยุดยากดภูมิคุ้มกันพบว่า การหยุดยากดภูมิคุ้มกันภายใน 3 เดือนหลังจากมีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวมีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและมีระดับ PRA ที่มากกว่ากลุ่มที่ได้ยากดภูมิคุ้มกันเกิน 3 เดือน^{13,14} และมีบางการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ให้ยากดภูมิคุ้มกันที่นานมากกว่า 180 วัน (เฉลี่ย 290 วัน) เทียบกับกลุ่มที่ได้ยา 90-180 วัน (เฉลี่ย 129 วัน) มีโอกาสเกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน, cPRA รวมถึงโอกาสการได้รับการปลูกถ่ายไตใหม่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁵ แต่พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันที่นานกว่ามีแนวโน้มในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อ เมตาบอลิกซินโดรม โรคกระดูกพรุนและหลอดเลือดที่มากกว่า¹³⁻¹⁵

แนวทางการปรับลดยากดภูมิคุ้มกันยังไม่มีข้อมูลหลักฐานที่สอดคล้องกันชัดเจน แต่หลายการศึกษาที่มีการหยุดยาในกลุ่ม

antimetabolites (mycophenolate mofetil, MMF) เป็นอันดับแรก ถัดมาเป็นกลุ่ม calcineurin inhibitor (CNI) และกลุ่ม corticosteroids เป็นอันดับสุดท้าย^{6,16} โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยากดภูมิแต่ละชนิดในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวพบว่า กลุ่มที่ได้ CNI อย่างเดียวหรือได้รับ CNI ร่วมกับ MMF มีการเกิด Donor specific antibody (DSA) และการเพิ่มขึ้นของ PRA ที่น้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ MMF เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม กลุ่มที่ได้ CNI ร่วมกับ MMF เกิดภาวะการติดเชื้อที่มากกว่ากลุ่มที่ได้ CNI เพียงอย่างเดียว ซึ่งระดับยาในกลุ่ม CNI ที่ได้รับประมาณ 3ng/ml¹⁴

การศึกษา prospective cohort ในประเทศแคนาดาซึ่งศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวจำนวน 269 ราย โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันต่อเนื่องกับกลุ่มที่หยุดยากดภูมิคุ้มกันหรือได้รับยาสแตียรอยด์เพียงอย่างเดียว พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาต่อเนื่องมีอัตราการเสียชีวิตที่น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีระดับ PRA ที่น้อยกว่าแต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และนอกจากนี้ยังพบว่า ทั้งสองกลุ่มมีการนอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ การเกิดภาวะไตปฏิเสธเฉียบพลันไม่แตกต่างกัน¹⁷

นอกจากนี้มีการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนยากดภูมิคุ้มกันจากกลุ่มของ CNI เป็นยา Belatacept เนื่องจากยาในกลุ่ม CNI มีผลข้างเคียงที่เป็นพิษต่อไต ทำให้การใช้ยาในระยะยาวส่งผลต่ออัตราการทำงานของไตที่แย่ลง โดย Belatacept เป็นยาในกลุ่มของ selective T-cell co-stimulation blocker มีลักษณะของโปรตีนผิวชั้นประกอบด้วยส่วน human immunoglobulin G1 (IgG1) และ Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA-4) จับกับ CD80/CD86 ส่งผลให้เกิดการรบกวนการทำงานของ T cell โดยจากการศึกษาของ Schulte และคณะ¹⁸ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกไตจำนวน 20 ราย ที่มีผลข้างเคียงจากยากดภูมิคุ้มกัน CNI หรือมีการทำงานของไตที่ลดลง โดยได้รับการเปลี่ยนยากดภูมิคุ้มกันจาก CNI เป็น Belatacept ค่าเฉลี่ยช่วงเวลาที่ได้รับการเปลี่ยนยาประมาณ 28.8 เดือนหลังปลูกถ่ายไต พบว่ากลุ่มที่ได้รับการเปลี่ยนยาเป็น Belatacept มีค่าอัตราการกรองของไต (eGFR) เพิ่มขึ้นจาก 22.2±9.4 มล./นาที่ เป็น 28.3±10.1 มล./นาที่ ที่ 4 สัปดาห์ และ 32.1±12.6 มล./นาที่ ที่ 12 เดือน หลังการเปลี่ยนยา และมีค่าโซเดียมไบคาร์บอเนตในเลือดเพิ่มขึ้นจาก 24.4±3.2 มิลลิโมลต่อลิตร เป็น 28.7±2.6 มิลลิโมลต่อลิตร ที่ 12 เดือนหลังการเปลี่ยนยา และยังมีข้อมูลที่อยู่ระหว่างการศึกษเกี่ยวกับ การใช้ยา Belatacept เทียบกับการหยุดยากดภูมิคุ้มกัน ในผู้ป่วยไตปลูกถ่ายล้มเหลวกับการเกิด HLA antibody จากผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Belatacept มีแนวโน้มจะเกิด HLA antibody น้อยกว่า และมีผลข้างเคียง เช่น การติดเชื้อ

ไม่แตกต่างกัน¹⁹ ดังนั้นในอนาคตอาจมีการใช้ยา Belatacept ในผู้ป่วยไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรังเพื่อชะลอการเสื่อมของไตปลูกถ่ายได้

การทำงานของไตที่เหลืออยู่ (Residual allograft function)

การรักษาการทำงานของไตที่เหลืออยู่เชื่อว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว ถึงแม้จะยังไม่มีการศึกษาที่แสดงหลักฐานที่ชัดเจน มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มขึ้นของอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการล้างไตทางหน้าท้องร่วมกับมีการทำงานของไตที่เหลืออยู่ และได้รับยากดภูมิคุ้มกันต่อเนื่อง ซึ่งเชื่อว่า การมีการทำงานของไตที่เหลืออยู่อาจเป็นปัจจัยที่ทำให้มีอัตราการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้น²⁰

ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยากดภูมิ (Complications of Immunosuppression)

อัตราการเสียชีวิตส่วนมากเกิดขึ้นในช่วง 1-3 เดือนแรกหลังเกิดภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว⁴ โดยเหตุผลที่ทำให้อัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นยังไม่ทราบชัดเจน ซึ่งสาเหตุของการเสียชีวิตส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคมะเร็ง ทำให้เชื่อว่าอาจเป็นผลจากภาวะแทรกซ้อนของยากดภูมิคุ้มกัน มีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันต่อเนื่องมีอัตราการติดเชื้อสูงกว่ากลุ่มที่หยุดยา 3.4 เท่า แต่การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือเป็นการศึกษาในปี

ค.ศ.1975-1995 ซึ่งไม่แสดงถึงยากดภูมิคุ้มกันในยุคปัจจุบัน²¹ และยังมีหลายการศึกษาที่แสดงถึงการเพิ่มขึ้นของอัตราการติดเชื้อในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันในช่วง 3-6 เดือนแรก^{22, 23}

สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวมีไม่มากนัก มีการศึกษาแบบย้อนหลังในประเทศออสเตรเลียในผู้ป่วยมากกว่า 8,000 ราย พบว่าอัตราการเกิดมะเร็งชนิด kaposi's sarcoma, non-Hodgkin's lymphoma, lip cancer, และ melanoma ในผู้ป่วยที่ไตปลูกถ่ายทำงานสูงกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว แต่กลับพบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวมีอัตราการเกิดมะเร็งชนิด leukemia, lung cancer, kidney and urinary tract cancer และ thyroid cancer ที่สูงกว่า²⁴ โดยยังไม่มีข้อมูลที่แสดงถึงความสัมพันธ์ของการเกิดโรคมะเร็งกับการปรับลดยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว โดยมีคำแนะนำของสมาคม British Transplant Society (BTS) ว่าแนะนำให้หยุดยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวร่วมกับมีประวัติของมะเร็งผิวหนัง²⁵

จากปัจจัยที่กล่าวมาข้างต้น KDIGO 2023 มีคำแนะนำและข้อพิจารณาในการปรับยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวแสดงในตารางที่ 1 และ ตารางที่ 2

ตารางที่ 1 เหตุผลสำคัญที่นำมาใช้ในการพิจารณาการปรับยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง⁷

ข้อควรพิจารณา	
1. วิธีการบำบัดทดแทนไตหลังจากมีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว	
การปลูกถ่ายไตก่อนการบำบัดทดแทนไต (Preemptive transplantation)	หลีกเลี่ยงการเกิด DSA เพื่อเพิ่มโอกาสการได้รับการปลูกถ่ายไต พิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันต่อเนื่องจนถึงการปลูกถ่ายไต
การบำบัดทดแทนไตร่วมกับรอปลูกถ่ายไตซ้ำ	พิจารณาระหว่างความเสี่ยงในการบำบัดทดแทนไต, การทำงานของไตที่เหลืออยู่, การกระตุ้น DSA, การผ่าตัดนำไตปลูกถ่ายออก ซึ่งอาจส่งผลต่อโอกาสการได้รับการปลูกถ่ายไต
การบำบัดทดแทนไตและไม่รับการปลูกถ่ายไตซ้ำ	พิจารณาปรับลดยากดภูมิคุ้มกัน เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น การติดเชื้อโดยคำนึงถึงความเสี่ยงในการเกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันน้อย
การรักษาแบบประคับประคอง	พิจารณาประคับประคองการทำงานของไตให้สามารถทำงานให้นานที่สุด
2. สาเหตุของภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว	
สาเหตุที่ไม่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน (Non-alloimmune cause)	
โรคglomerular เดิมกลับเป็นซ้ำ (Recurrent glomerular disease)	การให้ยากดภูมิคุ้มกันมีผลต่อการรักษาโรคไตที่กลับเป็นซ้ำหรือไม่

ตารางที่ 1 เหตุผลสำคัญที่นำมาใช้ในการพิจารณาการปรับยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง⁷ (ต่อ)

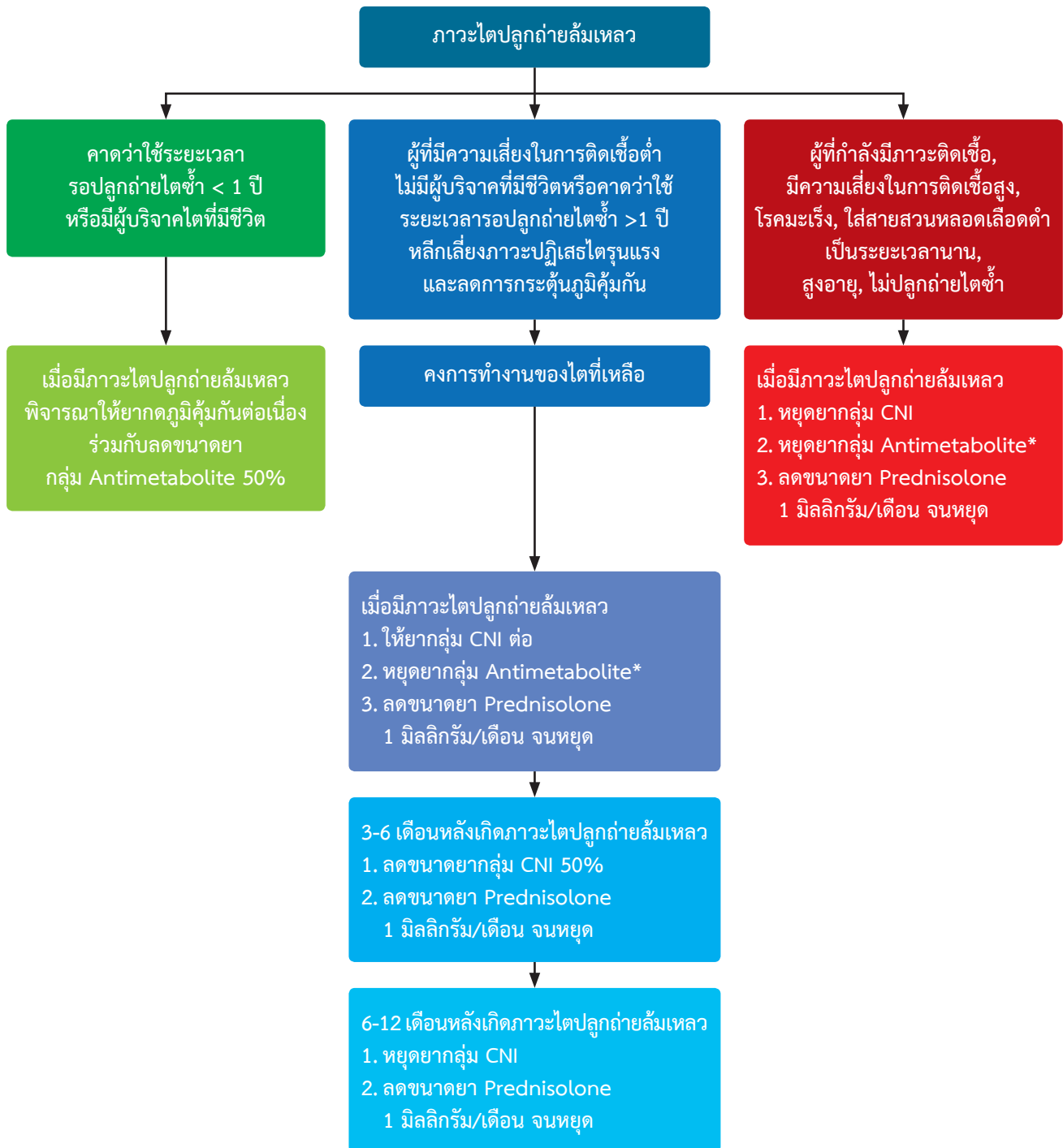
ข้อควรพิจารณา	
โรคไตจาก BK polyomavirus	พิจารณาปรับลดยากดภูมิคุ้มกัน หรือร่วมกับการผ่าตัดไตปลูกถ่ายออกหากไม่สามารถเกิด BK viremic clearance ได้
ภาวะพังผืดที่ไต (Interstitial fibrosis/tubular atrophy)	พิจารณาหาสาเหตุของโรคเพื่อให้สามารถปรับยากดภูมิคุ้มกันได้อย่างเหมาะสม
ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด	พิจารณาผ่าตัดไตปลูกถ่ายออก ร่วมกับการหยุดยากดภูมิคุ้มกัน
สาเหตุที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกัน (Alloimmune cause)	
ภาวะปฏิเสธไตปลูกถ่ายเฉียบพลัน (Acute rejection)	พิจารณาผ่าตัดไตปลูกถ่ายออก หากไม่สามารถรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน
ภาวะปฏิเสธไตปลูกถ่ายเรื้อรัง (Chronic rejection)	พิจารณาความเสี่ยงของการเกิดภาวะปฏิเสธไตกับความเสี่ยงของการได้รับยากดภูมิคุ้มกัน
3. โรคประจำตัวหรือโรคร่วมที่เกิดขึ้นจากการปลูกถ่ายไต	
ภาวะติดเชื้อ, ภาวะหัวใจวาย, โรคเมะเร็ง, โรคเบาหวาน, สูงอายุ, ความสมบูรณ์ของร่างกาย	พิจารณาปรับยากดภูมิคุ้มกันตามลักษณะของแต่ละบุคคล
4. ประวัติการเกิดผลข้างเคียงจากยากดภูมิคุ้มกัน	พิจารณาประวัติผลข้างเคียงจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันซึ่งจะมีผลต่อการรักษา
5. อวัยวะอื่นๆที่ได้รับการปลูกถ่ายร่วม	พิจารณาประวัติการปลูกถ่ายอวัยวะอื่นๆร่วมด้วย ซึ่งอาจจำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

DSA, donor-specific antibody

ตารางที่ 2 คำแนะนำในการปรับยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว⁷

Strategy	Consensus points
การให้ยากดภูมิคุ้มกันต่อเนื่อง (Maintain IST)	พิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันต่อเนื่องในผู้ป่วยที่จะปลูกถ่ายไตก่อนการบำบัดทดแทนไต (pre-emptive Kidney transplantation) หรือคาดว่าใช้ระยะเวลาไม่นานในการรอปลูกถ่ายไตหลังการบำบัดทดแทนไต (ไม่มีกำหนดระยะเวลาไว้ชัดเจน)
	พิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันต่อเนื่องในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะอื่นๆร่วมด้วย
	พิจารณาขนาดยากดภูมิคุ้มกันให้อยู่ในระดับที่สามารถป้องกันการปฏิเสธไต ลดการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน และสามารถคงการทำงานของไตที่เหลืออยู่ได้
การลดยาหรือหยุด ยากดภูมิคุ้มกัน (Reduction to minimal or none)	ผู้ป่วยที่พิจารณาว่าจะไม่ปลูกถ่ายไตซ้ำ
	ผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น การติดเชื้อโรคเมะเร็ง
	สำหรับผู้ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตเมื่อการทำงานของไตปลูกถ่ายลดลงจนหยุดทำงาน พิจารณาหยุดยา สเตียรอยด์เป็นยาสุดท้ายหรืออาจให้ยาสเตียรอยด์ต่อเนื่องในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมหมวกไตทำงานบกพร่อง (adrenal insufficiency)
การผ่าตัดไตปลูกถ่ายออก (Allograft nephrectomy)	ผู้ป่วยที่มีภาวะปฏิเสธไตรุนแรง (graft-intolerance syndrome) ที่ไม่ตอบสนองต่อยากดภูมิคุ้มกัน

IST, Immunosuppression treatment



รูปที่ 5 แนวทางการปรับยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว⁶

*mycophenolate, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors, or azathioprine CNI, calcineurin inhibitor; IST, Immunosuppression treatment

Graft intolerance syndrome (GIS)

ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวเมื่อมีการปรับลดขนาดยาหรือหยุดยากดภูมิคุ้มกัน มีโอกาสที่จะเกิดภาวะปฏิเสธไตเรื้อรังจนถึงการปฏิเสธไตที่รุนแรง (GIS) ซึ่งมักเกิดขึ้นภายใน 1 ปีแรก

หลังเกิดภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลว²³ โดยลักษณะอาการที่พบได้ เช่น ไข้ ปัสสาวะเป็นเลือด ไตปลูกถ่ายบวมโต ปวดบริเวณไตปลูกถ่าย^{7,23} ดังแสดงในตารางที่ 3 อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องแยกภาวะปฏิเสธไตรุนแรงกับภาวะติดเชื้อหรือโรคเรื้อรังเสมอ

ตารางที่ 3 อาการและอาการแสดงของภาวะ Graft intolerance syndrome²³

อาการทางคลินิกที่พบบ่อย	อาการทางคลินิกที่พบบ่อย
- ไข้ - ปัสสาวะเป็นเลือด - ไตปลูกถ่ายบวมหรือโตขึ้น - ปวดบริเวณไตปลูกถ่าย	- เหนื่อยเพลีย - น้ำหนักลด - ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ - ไม่ตอบสนองต่อการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดแดง (ESA resistant anemia) - ระดับของ ferritin, CRP, ESR เพิ่มขึ้น

CRP, C-reactive protein; ESA, erythropoietin-stimulating agents; ESR, erythrocyte sedimentation rate.

การรักษา GIS เริ่มด้วยการให้ยา corticosteroid โดยแนะนำให้ high dose steroids และค่อยๆลดขนาดยาลงในช่วง 6 เดือน โดยอาจพิจารณาให้ยากดภูมิคุ้มกันขนาดต่ำๆ ร่วมด้วยได้ หากอาการไม่ดีขึ้นพิจารณาการผ่าตัดนำไตปลูกถ่ายออก (Allograft nephrectomy) หรือการทำ allograft embolization²³

การผ่าตัดนำไตปลูกถ่ายออก (Allograft nephrectomy)

การผ่าตัดนำไตปลูกถ่ายออกในผู้ป่วยไตปลูกถ่ายล้มเหลวที่ไม่มีอาการ ยังไม่มีหลักฐานการศึกษาที่ชัดเจน และมีการปฏิบัติ

ที่แตกต่างกันในแต่ละที่ การที่ยังมีไตปลูกถ่ายอยู่อาจทำให้เกิดภาวะอักเสบเรื้อรัง ส่งผลต่อระบบภูมิคุ้มกันต่อร่างกาย ทำให้เกิดการตอบสนองต่อยากระตุ้นเม็ดเลือดแดงลดลง (Erythropoietin resistance) มีภาวะทุพโภชนาการ²⁶ และทำให้ระดับของ cPRA เพิ่มขึ้น¹² แต่อย่างไรก็ตามการผ่าตัดนำไตปลูกถ่ายออกมีความเสี่ยงของการผ่าตัด และอัตราการเสียชีวิต ดังนั้นการผ่าตัดนำไตปลูกถ่ายออกอาจต้องพิจารณาข้อดีและปัจจัยเสี่ยงในการผ่าตัดในผู้ป่วยแต่ละราย โดยมีคำแนะนำเกี่ยวกับข้อบ่งชี้ในการผ่าตัดนำไตปลูกถ่ายออก ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ข้อบ่งชี้สำหรับการผ่าตัดไตปลูกถ่ายออก (allograft nephrectomy)²⁶

สัมพันธ์กับไตปลูกถ่าย	สัมพันธ์กับยากดภูมิคุ้มกัน	อื่นๆ*
- การผ่าตัดล้มเหลว - การเกิดเส้นเลือดแดง/ดำ อุดตันแบบเฉียบพลัน - ภาวะปฏิเสธไตรุนแรง (Graft intolerance syndrome) - ความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ - ภาวะไตปลูกถ่ายติดเชื้อ - ภาวะเลือดออกที่ไตปลูกถ่าย - โรคมะเร็งที่ไตปลูกถ่าย - ต้องการพื้นที่สำหรับใส่ไตปลูกถ่ายซ้ำ	- มีการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะซ้ำ - มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง หรือติดเชื้อซ้ำ - มีภาวะติดเชื้อโรคฉวยโอกาส - มีโรคมะเร็งนอกไตปลูกถ่าย - มีผลข้างเคียงจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน	- การกระตุ้นการสร้าง Antibody (kidney as a trigger versus kidney as a sponge) - มีภาวะ Refractory acute rejection - มีโรคกลุ่มเฮอร์เพสกลับเป็นซ้ำ - มีภาวะ Polyomavirus nephropathy - ภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวที่ไม่มีอาการ

* ขาดหลักฐานที่ชัดเจนในการพิจารณาผ่าตัดไตปลูกถ่ายออก

โดยภายหลังการผ่าตัดนำไตปลูกถ่ายออกมีคำแนะนำจากสมาคม British Transplant Society (BTS)²⁵ อาจพิจารณาจากช่วงเวลาที่ได้รับ การผ่าตัดนำไตปลูกถ่ายออกหลังทำการปลูกถ่ายได้

- Immediate หากเป็นการนำไตปลูกถ่ายออกทันทีหลังการปลูกถ่าย ไม่จำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันต่อ

- Early (within the first few days) เนื่องจากร่างกายมีการสร้างภูมิคุ้มกันต้านทานต่ออวัยวะแล้ว จึงแนะนำให้ยากดภูมิคุ้มกันต่อหลังการผ่าตัดนำไตปลูกถ่ายออก
- Late, or substantial amounts of donor tissue remain พิจารณาการปรับลดยากดภูมิคุ้มกันเช่นเดียวกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัดนำไตปลูกถ่ายออก

การดูแลภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากไตปลูกถ่ายเสื่อมเร็ว

พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเร็วได้รับการดูแลรักษาที่น้อยกว่ากลุ่มโรคไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยเฉพาะในแง่ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากไตเสื่อมเร็ว เช่น ความดันโลหิตสูง, ภาวะโลหิตจาง, ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง รวมถึงในแง่ของการเตรียมการบำบัดทดแทนไต^{27, 28} ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากขาดแนวทางการดูแลรักษาที่ชัดเจน การสื่อสารระหว่างทีมดูแลรักษาไม่ต่อเนื่อง การเสื่อมของไตปลูกถ่ายแตกต่างจากไตปกติ²⁸

ความดันโลหิต

ควบคุมความดันโลหิตน้อยกว่า 130/80 มม.ปรอท²⁵ โดยให้พิจารณาใช้ยา Calcium channel blocker หรือ Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi)/angiotensin-receptor blockers (ARB)²⁵

ระดับน้ำตาลในเลือด

เป้าหมายของระดับ HbA1C ประมาณร้อยละ 7 ขึ้นกับความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ โดยปรับตามลักษณะของแต่ละบุคคล²⁵

ระดับไขมันในเลือด

ให้ยาลดไขมันชนิด statin ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทุกราย²⁵

ความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก

พิจารณาการรักษาตามแนวทางการดูแลของ KDIGO 2017 ในการดูแลรักษาความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง²⁹

ภาวะโลหิตจาง

ภาวะโลหิตจางนอกจากเกิดจากภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเร็วหรือล้มเหลวแล้ว ยังมีอีกหลายสาเหตุ เช่น ยากดภูมิคุ้มกัน, ภาวะติดเชื้อ, โรคกระดูก หรือภาวะการอักเสบเรื้อรังจากการปฏิเสธไต โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเร็วหรือล้มเหลวมีการใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดแดงในขนาดที่สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เคยได้รับการปลูกถ่ายไต^{28, 30} และพบว่าหลังทำการผ่าตัดไตปลูกถ่ายออกส่งผลให้ภาวะโลหิตจางดีขึ้น ใช้ยากระตุ้นเม็ดเลือดแดงลดลง³⁰ ควรหาสาเหตุของภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยทุกรายเป้าหมายของระดับความเข้มข้นเลือด (Hemoglobin) อยู่ที่ 11-12 กรัม/เดซิลิตร พิจารณาผ่าตัดนำไตปลูกถ่ายออกในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ยากระตุ้นเม็ดเลือดแดงขนาดสูงร่วมกับมีอาการของการปฏิเสธไตปลูกถ่าย²⁵

การตรวจคัดกรองโรคกระดูก

ให้ตรวจคัดกรองมะเร็งตามเกณฑ์มาตรฐานของบุคคลทั่วไป การปลูกถ่ายไตทำให้พิจารณาตามคำแนะนำของ KDIGO 2020 ในการดูแลผู้รับบริจาคไต³¹

การเตรียมการบำบัดทดแทนไตและการปลูกถ่ายไตซ้ำ

การเตรียมการบำบัดทดแทนไต

ในช่วงของการเปลี่ยนถ่ายจากผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมาเป็นผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตต้องมีการเตรียมผู้ป่วยและทีมที่ให้การรักษา โดยเฉพาะในช่วง 1 ปีแรก เช่น การเปลี่ยนทีมในการดูแลรักษา ช่วงเวลาที่เหมาะสมในการเตรียมการบำบัดทดแทนไต เป็นต้น^{8, 32} มีการศึกษาในผู้ป่วยไตปลูกถ่ายล้มเหลวที่ต้องเริ่มการบำบัดทดแทนไตด้วยการใช้สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง (Central venous catheter) ในการฟอกเลือดถึงร้อยละ 65³² และนอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวมีการเตรียมเส้นเลือดก่อนการบำบัดทดแทนไตเพียงร้อยละ 16 เท่านั้น³³ การใช้สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางในการบำบัดทดแทนไตเป็นสาเหตุหนึ่งในการเพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อ โดยเฉพาะในผู้ป่วยไตเสื่อมเร็วที่มีการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน²³ ดังนั้นการเตรียมการบำบัดทดแทนไตก่อนเกิดภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวให้เหมาะสมจะส่งผลให้ผู้ป่วยมีผลลัพธ์การรักษาที่ดีมากยิ่งขึ้น

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเร็วหรือล้มเหลวไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนเกี่ยวกับอัตราการกรองของไต (eGFR) ที่จะต้องเริ่มทำการบำบัดทดแทนไต มีการศึกษาที่แสดงถึงการเริ่มการบำบัดทดแทนไตเร็ว (eGFR > 10 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) สัมพันธ์กับอัตราการตายที่มากขึ้น พบว่า eGFR ทุกๆ 1 มล./นาที/1.73 ตร.ม. เพิ่มอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 6 โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่สุขภาพแข็งแรงหรืออายุน้อย^{7, 9, 34} ในการเริ่มบำบัดทดแทนไตจึงควรพิจารณาจากทั้งอาการของภาวะไตวายเรื้อรัง และอัตราการกรองของไต

สำหรับวิธีในการบำบัดทดแทนไต มีการศึกษาแบบย้อนหลังขนาดใหญ่ในประเทศแคนาดาในผู้ป่วยไตปลูกถ่ายล้มเหลว 2,110 รายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (Hemodialysis) และการล้างไตทางหน้าท้อง (Peritoneal dialysis) พบว่าอัตราการรอดชีวิตของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน^{9, 35} ดังนั้นการเลือกวิธีการในการบำบัดทดแทนไต ควรมีการวางแผนปรึกษากับผู้ป่วย เพื่อให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายเนื่องจากยังไม่มีความหลักฐานสนับสนุนที่ชัดเจนว่าวิธีการใดดีกว่ากัน

การปลูกถ่ายไตซ้ำ

ในปัจจุบันมีผู้ป่วยภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเร็วเพิ่มมากขึ้น แต่กลับพบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับการลงทะเบียนเพื่อปลูกถ่ายไตซ้ำอัตราส่วนลดลง^{6, 9, 36} พบว่าวิธีการ Preemptive retransplantation เป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตที่ดีที่สุด โดยมีการศึกษาของ U.S. Renal Data System (USRDS) เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย Preemptive retransplantation กับกลุ่ม Non preemptive retransplantation พบว่ากลุ่ม Preemptive retransplantation มีภาวะปฏิเสธไตเฉียบพลัน (Acute rejection) น้อยกว่า (12%

vs 16%), มีการเกิดภาวะไตปลูกถ่ายทำงานช้า (Delayed graft function, DGF) น้อยกว่า (8% vs 23%) และ Preemptive retransplantation สัมพันธ์กับการเสียชีวิตขณะที่ไตปลูกถ่ายยังทำงาน และภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวที่น้อยกว่า³⁷ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่า ระยะเวลาในการรอการปลูกถ่ายไตที่นานสัมพันธ์กับการเกิด Acute rejection ในช่วง 6 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไต และประสิทธิภาพการทำงานของไตที่ลดลง³⁸

คำแนะนำในการบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยไตปลูกถ่ายล้มเหลวของสมาคม BTS²⁵ ดังนี้

1. ผู้ป่วยไตปลูกถ่ายล้มเหลวควรได้คำแนะนำเกี่ยวกับวิธีการรักษาทดแทนไตทุกวิธี (Retransplantation, Hemodialysis, Peritoneal dialysis, Conservative treatment)
2. ผู้ป่วยไตปลูกถ่ายล้มเหลวทุกคนควรได้รับการพิจารณาการทำ Retransplantation หากไม่มีข้อห้าม เมื่อ eGFR < 20 มล./นาที/1.73 ตร.ม. หรือคาดว่าจะมีภาวะไตปลูกถ่ายล้มเหลวในระยะเวลา 12 เดือน
3. การทำ Preemptive retransplantation เป็นตัวเลือกที่ดีที่สุดสำหรับผู้ที่เหมาะสม โดยพิจารณาเมื่อ eGFR 10-15 มล./นาที/1.73 ตร.ม.

การดูแลทางด้านจิตใจในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง

การเกิดภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรังจนกระทั่งไตปลูกถ่ายล้มเหลวส่งผลต่อสภาวะทางจิตใจโดยเฉพาะภาวะซึมเศร้า เนื่องจากภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรังทำให้เกิดผลกระทบต่อด้านต่างๆ ในชีวิต เช่น ความสามารถในการดูแลตนเอง ความสัมพันธ์ในครอบครัว การเข้าสังคม การทำงาน รวมไปถึงปัญหาด้านการเงิน ปัจจัยต่างๆ เหล่านี้จะส่งผลต่อความร่วมมือในการดูแลตัวเอง การปฏิบัติตามการรักษา ซึ่งจะส่งผลต่อประสิทธิภาพการรักษาอย่างมาก ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยเริ่มเข้าสู่ภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง นอกจากการเตรียมความพร้อมในด้านโรคทางกายแล้ว ควรมีการประเมินสุขภาพจิตอย่างต่อเนื่อง โดยมีทีมสหสาขาวิชาชีพ เช่น จิตแพทย์ นักจิตวิทยา มาร่วมในการดูแลรักษาผู้ป่วย⁷

การดูแลแบบประคับประคองในผู้ป่วยที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรัง

ผู้ป่วยทุกรายควรรับคำแนะนำเกี่ยวกับการรักษาแบบประคับประคอง และมีทีมสหสาขาวิชาชีพร่วมดูแล โดยผู้ป่วยและทีมผู้ดูแลควรมีส่วนร่วมในการตัดสินใจ พิจารณาจากปัจจัยในหลายๆ ด้าน เช่น คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย อายุขัยที่คาดการณ์ โรคร่วม และความพึงพอใจในการรักษาของผู้ป่วย เป็นต้น เมื่อผู้ป่วยตัดสินใจรับการรักษาแบบประคับประคอง ควรคำนึงถึงประโยชน์ ผลข้างเคียง

และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นสำคัญ^{25, 28}

สรุป

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะไตปลูกถ่ายเสื่อมเรื้อรังหรือไตปลูกถ่ายล้มเหลวมีความจำเป็นที่ต้องได้รับการดูแลที่ครอบคลุมในทุกๆ ด้านโดยเริ่มต้นตั้งแต่การวินิจฉัยผู้ที่เริ่มมีอัตราการกรองของไตที่ลดลง เพื่อทำการรักษาชะลอภาวะไตเสื่อม รักษาภาวะแทรกซ้อน และที่สำคัญคือการปรับยาควบคุมภูมิคุ้มกันให้เข้ากับลักษณะของผู้ป่วยแต่ละคน เพื่อลดการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน รักษาการทำงานของไตที่เหลืออยู่ ป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน รวมไปถึงการเตรียมผู้ป่วยให้พร้อมสำหรับการบำบัดทดแทนไตและการปลูกถ่ายไตซ้ำในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. United States Renal Data System. 2022 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2022.
2. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. รายงานการปลูกถ่ายอวัยวะประจำปี พ.ศ. 2565. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ปรีนท์แอนด์มอร์ จำกัด; 2566.
3. Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation. Am J Transplant 2002;2(10):970-4. doi: 10.1034/j.1600-6143.2002.21015.x.
4. Rao PS, Schaubel DE, Jia X, Li S, Port FK, Saran R. Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. Am J Kidney Dis 2007;49(2):294-300. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.11.022.
5. Perl J, Zhang J, Gillespie B, Wikstrom B, Fort J, Hasegawa T, et al. Reduced survival and quality of life following return to dialysis after transplant failure: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Nephrol Dial Transplant 2012;27(12):4464-72. doi: 10.1093/ndt/gfs386.
6. Davis S, Mohan S. Managing Patients with Failing Kidney Allograft: Many Questions Remain. Clin J Am Soc Nephrol 2022;17(3):444-51. doi: 10.2215/CJN.14620920.
7. Josephson MA, Becker Y, Budde K, Kasiske BL, Kiberd BA, Loupy A, et al. Challenges in the management of the kidney allograft: from decline to failure: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2023;104(6):1076-91. doi: 10.1016/j.kint.2023.05.010.

8. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Castro S, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 2020;20 Suppl s1:20–130. doi: 10.1111/ajt.15672.
9. Fiorentino M, Gallo P, Giliberti M, Colucci V, Schena A, Stallone G, et al. Management of patients with a failed kidney transplant: what should we do? *Clin Kidney J* 2021;14(1):98–106. doi: 10.1093/ckj/sfaa094.
10. 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.
11. Scornik JC, Kriesche HU. Human leukocyte antigen sensitization after transplant loss: timing of antibody detection and implications for prevention. *Hum Immunol* 2011;72(5):398–401. doi: 10.1016/j.humimm.2011.02.018.
12. Nimmo A, McIntyre S, Turner DM, Henderson LK, Battle RK. The Impact of Withdrawal of Maintenance Immunosuppression and Graft Nephrectomy on HLA Sensitization and Calculated Chance of Future Transplant. *Transplant Direct* 2018;4(12):e409. doi: 10.1097/TXD.0000000000000848.
13. Casey MJ, Wen X, Kayler LK, Aiyer R, Scornik JC, Meier-Kriesche HU. Prolonged immunosuppression preserves nonsensitization status after kidney transplant failure. *Transplantation* 2014;98(3):306–11. doi: 10.1097/TP.0000000000000057.
14. Freist M, Bertrand D, Bailly E, Lambert C, Rouzaire PO, Lemal R, et al. Management of Immunosuppression After Kidney Transplant Failure: Effect on Patient Sensitization. *Transplant Proc* 2021;53(3):962–9. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.10.009.
15. Martin K, Cantwell L, Barraclough KA, Lian M, Masterson R, Hughes PD, et al. Prolonged immunosuppression does not improve risk of sensitization or likelihood of retransplantation after kidney transplant graft failure. *Transpl Int* 2021;34(11):2353–62. doi: 10.1111/tri.13998.
16. Alhamad T, Lubetzky M, Lentine KL, Edusei E, Parsons R, Pavlakis M, et al. Kidney recipients with allograft failure, transition of kidney care (KRAFT): A survey of contemporary practices of transplant providers. *Am J Transplant* 2021; 21(9):3034–42. doi: 10.1111/ajt.16523.
17. Knoll G, Campbell P, Chasse M, Fergusson D, Ramsay T, Karnabi P, et al. Immunosuppressant Medication Use in Patients with Kidney Allograft Failure: A Prospective Multicenter Canadian Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* 2022;33(6):1182–92. doi: 10.1681/ASN.2021121642.
18. Schulte K, Vollmer C, Klasen V, Brasen JH, Puchel J, Borzikowsky C, et al. Late conversion from tacrolimus to a belatacept-based immuno-suppression regime in kidney transplant recipients improves renal function, acid-base derangement and mineral-bone metabolism. *J Nephrol* 2017;30(4):607–15. doi: 10.1007/s40620-017-0411-0.
19. Badell IR, Bray RA, Elbein R, Chami AS, Easley KA, Pastan SO, et al. Belatacept in Kidney Transplant Recipients With Failed Allografts for the Prevention of Humoral Sensitization: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Transplantation* 2021;105(12):e395–e6. doi: 10.1097/TP.0000000000003852.
20. Jassal SV, Lok CE, Walele A, Bargman JM. Continued transplant immunosuppression may prolong survival after return to peritoneal dialysis: results of a decision analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40(1):178–83. doi: 10.1053/ajkd.2002.33927.
21. Gregoor PJ, Kramer P, Weimar W, van Saase JL. Infections after renal allograft failure in patients with or without low-dose maintenance immunosuppression. *Transplantation* 1997;63(10):1528–30. doi: 10.1097/00007890-199705270-00028.
22. Johnston O, Zalunardo N, Rose C, Gill JS. Prevention of sepsis during the transition to dialysis may improve the survival of transplant failure patients. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(4): 1331–7. doi: 10.1681/ASN.2006091017.
23. Woodside KJ, Schirm ZW, Noon KA, Huml AM, Padiyar A, Sanchez EQ, et al. Fever, infection, and rejection after kidney transplant failure. *Transplantation* 2014;97(6):648–53. doi: 10.1097/01.TP.0000437558.75574.9c.
24. vanLeeuwen MT, Webster AC, McCredie MR, Stewart JH, McDonald SP, Amin J, et al. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2010;340:c570. doi: 10.1136/bmj.c570.
25. British Transplant Society: Management of the failing kidney transplant. https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/13_BTS_Failing_Graft-1.pdf. Accessed December 5, 2023.
26. Ghyselen L, Naesens M. Indications, risks and impact of failed allograft nephrectomy. *Transplant Rev (Orlando)* 2019;33(1):48–54. doi: 10.1016/j.trre.2018.08.001.

27. Akbari A, Hussain N, Karpinski J, Knoll GA. Chronic kidney disease management: comparison between renal transplant recipients and nontransplant patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2007;107(1):c7–13. doi: 10.1159/000105138.
28. Leal R, Pardinhas C, Martinho A, Sa HO, Figueiredo A, Alves R. Challenges in the Management of the Patient with a Failing Kidney Graft: A Narrative Review. *J Clin Med* 2022;11(20). doi: 10.3390/jcm11206108.
29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDUWG. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011) 2017;7(1):1–59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
30. Lopez-Gomez JM, Perez-Flores I, Jofre R, Carretero D, Rodriguez-Benitez P, Villaverde M, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(9):2494–501. doi: 10.1097/01.ASN.0000137879.97445.6E.
31. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation* 2020;104(4S1 Suppl 1):S11–S103. doi: 10.1097/TP.00000000000003136.
32. Chan MR, Oza-Gajera B, Chapla K, Djamali AX, Muth BL, Turk J, et al. Initial vascular access type in patients with a failed renal transplant. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(7):1225–31. doi: 10.2215/CJN.12461213.
33. Zhang JC, Al-Jaishi A, Perl J, Garg AX, Moist LM. Hemodialysis Arteriovenous Vascular Access Creation After Kidney Transplant Failure. *Am J Kidney Dis* 2015;66(4):646–54. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.03.031.
34. Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP, Hoshino J, Hatamizadeh P, Glasscock RJ, et al. Estimated glomerular filtration rate at reinitiation of dialysis and mortality in failed kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(7):2913–21. doi: 10.1093/ndt/gfs004.
35. Perl J, Hasan O, Bargman JM, Jiang D, Na Y, Gill JS, et al. Impact of dialysis modality on survival after kidney transplant failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(3):582–90. doi: 10.2215/CJN.06640810.
36. Schold JD, Augustine JJ, Huml AM, O'Toole J, Sedor JR, Poggio ED. Modest rates and wide variation in timely access to repeat kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2020;20(3):769–78. doi: 10.1111/ajt.15646.
37. Johnston O, Rose CL, Gill JS, Gill JS. Risks and benefits of preemptive second kidney transplantation. *Transplantation* 2013;95(5):705–10. doi: 10.1097/TP.0b013e31827a938f.
38. Wong G, Chua S, Chadban SJ, Clayton P, Pilmore H, Hughes PD, et al. Waiting Time Between Failure of First Graft and Second Kidney Transplant and Graft and Patient Survival. *Transplantation* 2016;100(8):1767–75. doi: 10.1097/TP.0000000000000953.

Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease

Komchan Utamawatin, Bancha Satirapoj

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

Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of death in patients with chronic kidney disease (CKD). Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a medium-sized uremic toxin that begins to accumulate as early as CKD stage 2, increasing progressively as glomerular filtration rate declines. This accumulation results from both increased production and reduced clearance of FGF23. The molecule binds to receptors on cardiac myocytes, triggering fibrotic signaling pathways that lead to myocardial hypertrophy and fibrosis. This cardiac remodeling heightens the risk of arrhythmias, heart failure, and cardiovascular mortality in CKD patients. Although significant progress has been made in understanding the regulation and biological actions of FGF23, effective treatments to reduce FGF23 levels or reverse cardiac remodeling remain limited. This article reviews the current understanding of FGF23 regulation and explores potential strategies to reduce its levels in order to improve cardiovascular outcomes in patients with CKD.

Keywords: FGF-23; kidney failure; dialysis; mortality; CVD; cardiac hypertrophy

Corresponding author: Komchan Utamawatin

Email: milano_bcc156@hotmail.com

Received: 4 June 2025; Revised: 14 July 2025; Accepted: 20 July 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.279894>



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

ไฟโบรบลาสต์โกรทแฟคเตอร์ 23 และโรคหัวใจ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

คมชาญ อุตมาวาทิน, บัญชา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดย fibroblast growth factor 23 (FGF23) จัดเป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ กระตุ้นให้เกิดพังผืด และการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ และเพิ่มโอกาสเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว หัวใจเต้นผิดจังหวะ จนนำไปสู่การเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นได้ FGF23 จะมีระดับสูงขึ้นตั้งแต่โรคไตระยะที่ 2 และเพิ่มขึ้นจนสูงสุดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยสาเหตุที่ระดับ FGF23 ในเลือดสูงขึ้นนั้น เกิดจากการสร้างที่เพิ่มขึ้น ร่วมกับการกำจัดออกที่ลดลง และนำไปสู่ผลลัพธ์ต่าง ๆ ในปัจจุบันได้มีความเข้าใจเกี่ยวกับกระบวนการสร้างโปรตีน FGF23 และปัจจัยที่มีผลต่อระดับ FGF23 เพิ่มขึ้น แต่ยังไม่มีความชัดเจนในการลดอัตราการเสียชีวิต หรือแก้ไขภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโตที่เกิดขึ้นจาก FGF23 ได้อย่างมีประสิทธิภาพ บทความนี้จะรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อระดับ FGF23 และแนวทางการลดระดับ FGF23 เพื่อลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; ไตวายเรื้อรัง; หัวใจโต; หัวใจวาย; อัตราการตาย

บทนำ

ไฟโบรบลาสต์โกรทแฟคเตอร์ 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) เป็นโปรตีนที่สร้างจากเซลล์กระดูก ออสติโอไซต์ (osteocyte) และออสติโอเบลาสต์ (osteoblast)¹ ถูกหลั่งออกจากเซลล์กระดูก แล้วไปออกฤทธิ์ที่ท่อไต (renal tubule) และอวัยวะเป้าหมาย โดยมีหน้าที่หลักคือ ควบคุมสมดุลของแร่ธาตุฟอสเฟต วิตามินดี และกระดูกในร่างกาย ดังนั้น FGF23 จัดเป็นโปรตีนกลุ่มฮอร์โมนที่มีความสำคัญต่อสมดุลของเกลือแร่และกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีระดับของ FGF23 ที่เพิ่มสูงขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว ภาวะหลอดเลือดแดงตีตันและแคลเซียมในผนังหลอดเลือด และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

การควบคุมการสร้าง fibroblast growth factor 23

FGF23 ถูกสร้างโดยสารพันธุกรรม FGF23 ที่อยู่บนโครโมโซมที่ 12 โดยเซลล์กระดูกออสติโอไซต์และเซลล์กระดูกออสติโอเบลาสต์ เป็นเซลล์หลักในการสร้าง FGF23 นอกจากนี้ FGF23 ยังสามารถถูกสร้างได้จากเซลล์ไขกระดูกและเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง ซึ่งเชื่อว่าช่วยในการควบคุมและตอบสนองต่อภาวะเลือดจาง²

กระบวนการสร้าง FGF23 ในร่างกาย เพื่อไปออกฤทธิ์ประกอบด้วย 3 ขั้นตอนหลัก ดังต่อไปนี้³

ขั้นตอนที่ 1 คือ การควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนที่ระดับพันธุกรรม (transcriptional level)

ขั้นตอนที่ 2 คือ การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีนภายหลังการสร้าง (post-translational modification)

ขั้นตอนที่ 3 คือ การตัดย่อยโปรตีน FGF23 ก่อนการหลั่งออกจากเซลล์กระดูก (cleavage process)

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: คมชาญ อุตมาวาทิน

อีเมล: milano_bcc156@hotmail.com

รับบทความ: 4 มิถุนายน 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 14 กรกฎาคม 2568; รับผิดชอบ: 20 กรกฎาคม 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.

ซึ่งผลของแต่ละขั้นตอนจะได้โปรตีน FGF23 ที่แตกต่างกันออกไป ทำให้การทำงานที่แตกต่างกัน ซึ่งแต่ละขั้นตอนการสร้างและเปลี่ยนแปลงของโปรตีน FGF23 จะถูกควบคุมโดยปัจจัยที่ต่างกันไป

การควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนที่ระดับพันธุกรรม

กลไกหลักในการควบคุมหรือกระตุ้นการสร้าง FGF23 คือระดับของฟอสเฟตและแคลเซียมในเลือด วิตามินดี และพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ซึ่งในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกในการควบคุมการสร้าง FGF23 อย่างแน่ชัด แต่จากข้อมูลในหนูทดลองพบว่าระดับฟอสเฟตในเลือดที่สูงขึ้นเพียงอย่างเดียวจะไม่มีผลต่อระดับและการเปลี่ยนแปลงของ FGF23 แต่ต้องเป็นระดับฟอสเฟตและแคลเซียมในเลือดที่สูงร่วมกันจึงสามารถกระตุ้นการสร้าง FGF23 ได้⁴

โดยปกติแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือด จะถูกขนส่งโดยแคลซิโปรตีน (calcioprotein particle, CPP) ซึ่งทำหน้าที่ในการขนส่งแคลเซียมและฟอสเฟตไปยังอวัยวะเป้าหมาย คือ เซลล์กระดูก ดังนั้นถ้าร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมและฟอสเฟตในเลือดสูงขึ้น จะมีการสร้าง CPP เพิ่มขึ้น เพื่อมาจับกับแคลเซียมกับฟอสเฟตป้องกันการตกตะกอนในหลอดเลือด ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ CPP ในหลอดเลือดจะกระตุ้นเซลล์ออสติโอไซต์และออสติโอเบลาสต์และมีการสร้าง FGF23 เพิ่มขึ้นตามมา⁵

นอกจากนี้ในหนูทดลองพบว่าเซลล์กระดูก osteocytes และ osteoblasts ยังสามารถรับรู้ต่อระดับฟอสเฟตในเลือดได้โดยตรงผ่าน PiT2 channel (SLC20A2) ที่อยู่บนผิวเซลล์ เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของระดับฟอสเฟตในเลือด

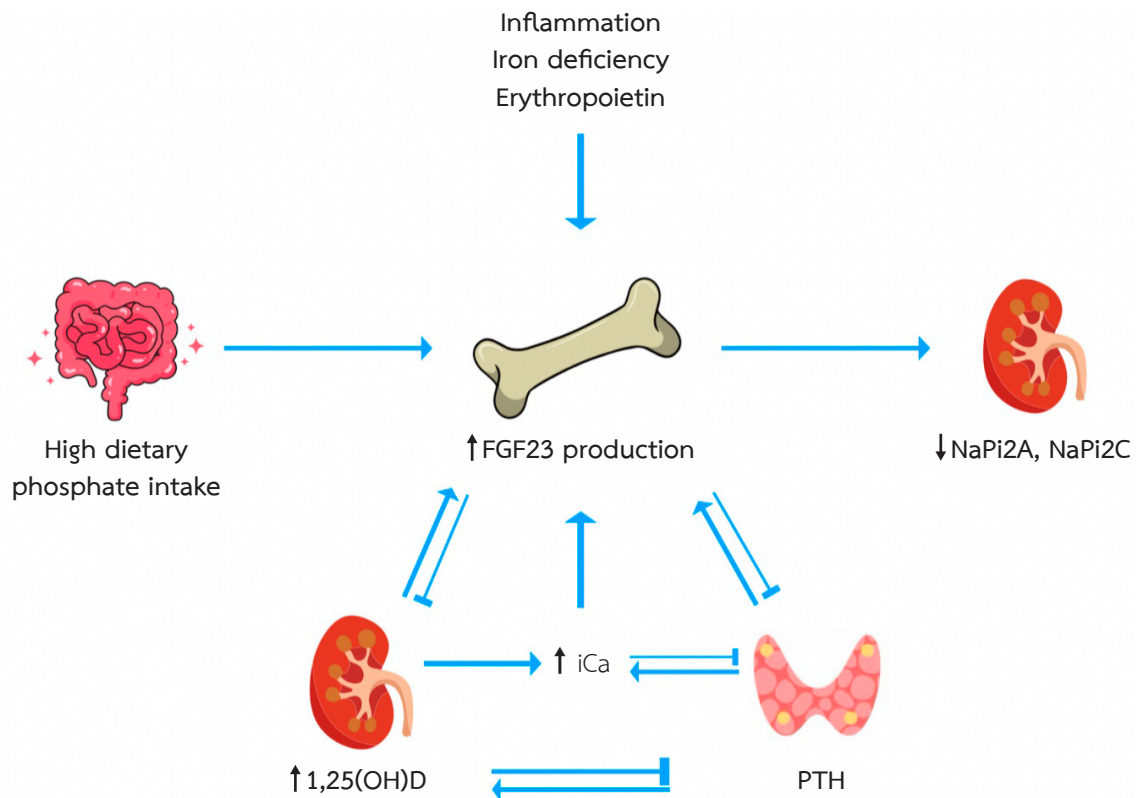
แคลซิไทรอล (calcitriol) หรือวิตามินดีที่อยู่ในรูปออกฤทธิ์ยังสามารถกระตุ้นการสร้าง FGF23 ได้โดยตรง โดยผ่านการกระตุ้น vitamin D responsive element ที่อยู่บนผิวเซลล์ออสติโอไซต์ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone, PTH) อาจกระตุ้นการสร้าง FGF23 ได้ ผ่านการทำงานของ PTH receptor แต่กลไกการกระตุ้นการสร้าง FGF23 ของพาราไทรอยด์ฮอร์โมนยังไม่ทราบชัดเจน ในขณะที่เดียวกัน FGF23 ที่สูงขึ้นจะไปยับยั้งการสร้างแคลซิไทรอลและลดการสร้าง PTH แล้วส่งผลทำให้ระดับ FGF23 ในเลือดลดลงได้ ซึ่งเป็นกลไกเพื่อต้านฤทธิ์ของ FGF23 (compensatory response)^{3, 6}

นอกจากระดับฟอสเฟต แคลเซียม แคลซิไทรอล และพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ที่มีใช้ในการควบคุมการสร้าง FGF23 แล้วปัจจุบันยังพบว่ามีสารอื่นอีกหลายชนิดที่สามารถเพิ่มหรือลดการสร้าง FGF23 ได้ เช่น อีริโทรโพอิติน (erythropoietin) ที่สร้างจากเซลล์เพอร์ไซท์ (pericyte) สามารถเพิ่มการสร้าง FGF23 ได้ โดยจะกระตุ้นการสร้างจากทั้งเซลล์กระดูกและเซลล์ไขกระดูก แต่กลไกการทำงานและความแตกต่างระหว่าง FGF23 ที่สร้างจากเซลล์กระดูก และ FGF23 ที่สร้างจากไขกระดูกยังไม่ทราบชัดเจน³ หรือ ภาวะการอักเสบและไซโตไคน์ (cytokine) เช่น interleukin-6 และ tumor necrosis factor สามารถกระตุ้นการสร้าง FGF23 ได้ หรือภาวะขาดธาตุเหล็กก็สามารถเพิ่มการสร้าง FGF23 ได้เช่นกัน โดยกลไกในปัจจุบันยังไม่ทราบชัดเจน⁷ สรุปผลลัพธ์ของแคลเซียม ฟอสเฟต วิตามินดี และ PTH ต่อระดับ FGF23 ดังตารางที่ 1 และความสัมพันธ์ของแคลเซียม ฟอสเฟต วิตามินดี และ PTH กับการสร้าง และการออกฤทธิ์ของ FGF23 ในร่างกายแสดงในรูปที่ 1

ตารางที่ 1 ผลของฮอร์โมน fibroblast growth factor-23 พาราไทรอยด์ และวิตามินดี ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับเกลือแร่และฮอร์โมน^{6, 8}

	Calcium	Phosphate	Vitamin D	PTH	FGF23
FGF23	ไม่เปลี่ยนแปลง	ลดลง	ลดลง	ลดลง	
PTH	เพิ่มขึ้น	ลดลง	เพิ่มขึ้น		เพิ่มขึ้น
Vitamin D	เพิ่มขึ้น	เพิ่มขึ้น		ลดลง	เพิ่มขึ้น

FGF23 = fibroblast growth factor 23, PTH = parathyroid hormone



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ของแคลเซียม ฟอสเฟต วิตามินดี และ พาราไทรอยด์ฮอร์โมน กับ fibroblast growth factor-23
FGF23, fibroblast growth factor 23; NaPi, sodium dependent phosphate transporter protein; 1,25(OH)D, 1,25 dihydroxyvitamin D; iCa, ionized calcium; PTH, parathyroid hormone

การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีนภายหลังการสร้าง^{3, 9, 10}

เมื่อเซลล์กระดูกสร้างโปรตีน FGF23 ออกมา จะถูกเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีนได้ผ่านการทำงานของเอนไซม์ในเซลล์กระดูก โดยการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีนของ FGF23 สามารถเกิดขึ้นได้ 2 กระบวนการ คือ การเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนที่ 180 หรือการเติมหมู่น้ำตาล (o-glycosylation) ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนที่ 178 เมื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีนของ FGF23 จะมีผลต่อการออกฤทธิ์ของ FGF23 โดยถ้าผ่านกระบวนการเติมหมู่ฟอสเฟตจะทำให้ FGF23 นั้นถูกสลายได้ง่ายมากขึ้น ทำให้อยู่ในรูปที่ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ ในขณะที่เดียวกันถ้าผ่านกระบวนการเติมหมู่น้ำตาลจะทำให้ FGF23 นั้นทนทานต่อการทำลาย มีผลให้ FGF23 อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์เพิ่มมากขึ้น

การตัดย่อยโปรตีน fibroblast growth factor 23 ก่อนการหลั่งออกจากเซลล์กระดูก^{3, 7}

โปรตีน FGF23 (intact FGF23) ที่สร้างจะมีขนาด 32 กิโลดาลตัน และจะถูกเอนไซม์ furin-like protease ตัดออกที่ตำแหน่งกรดอะมิโน R176HTR179/S180/AE motif ออกเป็น N-terminal FGF23

ขนาด 20 กิโลดาลตัน และ C-terminal ขนาด 12 กิโลดาลตัน ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดถึงหน้าที่หลักของ N-terminal และ C-terminal FGF23 แต่เชื่อว่า C-terminal FGF23 สามารถจับกับ receptor เดียวกันกับ FGF23 ได้ แต่จะไม่สามารถกระตุ้นและส่งสัญญาณต่อภายในเซลล์ได้ ดังนั้นจึงเชื่อว่า C-terminal FGF23 จะทำหน้าที่ในการแย่งจับกับ FGF23 receptor มีผลให้ยับยั้งการทำงานของ FGF23 ช่วยในการควบคุมสมดุลของ FGF23 ให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม

การออกฤทธิ์ของ fibroblast growth factor 23 ที่ไต^{6, 11, 12}

การทำงานของ FGF23 ที่ไต ต้องผ่านการทำงานร่วมกับโปรตีนโคลโธ (klotho) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ถูกสร้างจากท่อไตโดยท่อไตส่วนปลาย (distal tubule) จะเป็นตำแหน่งที่มีการสร้างโปรตีนโคลโธมากที่สุด โดยเมื่อ FGF23 จับกับ receptor ร่วมกับ klotho protein (FGF23-klotho complex) จะส่งผลที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) จะยับยั้งการดูดกลับของฟอสเฟต โดยการกระตุ้นผ่าน MAPK signaling pathway ทำให้ลดการแสดงออกของ

sodium-phosphate co-transporter type 2a และ type 2c (NPT2a, NPT2c) จึงลดการดูดกลับของฟอสเฟตทางท่อไต นอกจากนี้ FGF23 ยังยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 1-alpha hydroxylase และกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ 24-hydroxylase เพื่อลดการสร้างวิตามินดีในรูปออกฤทธิ์ (1,25(OH)-vitamin D, active vitamin D) และเพิ่มการสลาย active vitamin D ทำให้มีระดับของ active vitamin D ลดต่ำลง มีผลให้ลดการดูดซึมของฟอสเฟตจากทางเดินอาหารร่วมด้วย

บริเวณท่อไตส่วนปลาย (distal tubule) FGF23 จะเพิ่มการดูดกลับของแคลเซียมและโซเดียม ผ่านการเพิ่มทำงานของ sodium chloride co-transporter (NCC) และ transient receptor potential cation channel subfamily V member 5 (TRPV5) โดยเชื่อว่า FGF23 เพิ่มการดูดกลับของโซเดียมที่ท่อไตส่วนปลาย เพื่อทำให้เกิดภาวะโซเดียมในร่างกายมากขึ้น เพื่อลดการดูดกลับของโซเดียมและฟอสเฟตที่ท่อไตส่วนต้น ส่งเสริมให้เกิดการขับฟอสเฟตออกทางปัสสาวะมากขึ้น และเพิ่มการดูดกลับของแคลเซียมที่ท่อไตส่วนปลาย เพื่อชดเชยการสูญเสียแคลเซียมจากพาราไทรอยด์ฮอร์โมน และ active vitamin D ที่ทำงานลดลง ดังนั้นผลของ FGF23 ที่ไต คือควบคุมระดับของฟอสเฟตในเลือดให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม เพื่อป้องกันผลเสียที่เกิดจากฟอสเฟตคั่งในร่างกาย

Fibroblast Growth Factor 23 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีระดับ FGF23 สูงขึ้น เนื่องจากมีจำนวนหน่วยไต (nephron) ลดลง ทำให้ร่างกายต้องมีการปรับตัว เพื่อเพิ่มการขับฟอสเฟตต่อหน่วยไตเพิ่มขึ้น เพื่อรักษาสสมดุลของฟอสเฟตในร่างกาย โดยกลไกหลักในการปรับตัวเพื่อรักษาสสมดุลของฟอสเฟตในร่างกายคือ การเพิ่มขึ้นของระดับ FGF23^{6,7} โดยในผู้ป่วยไตเรื้อรังจะพบระดับ FGF23 สูงขึ้นได้ตั้งแต่โรคไตเรื้อรังระยะที่ 2 โดยระดับของ FGF23 ที่เพิ่มขึ้นถือเป็นความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูกลำดับแรกที่พบได้ในผู้ป่วยโรคไต ก่อนการเพิ่มขึ้นของพาราไทรอยด์ฮอร์โมน และการเพิ่มขึ้นของฟอสเฟต¹³

นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ยังมีการสร้างโปรตีนโคลธ (Klotho) ได้ลดลง ทำให้การทำงานของ FGF23 ในการขับฟอสเฟตที่ท่อไตส่วนต้นทำงานได้ลดลง เนื่องจากการทำงานของ FGF23 ที่ท่อไตส่วนต้นต้องอาศัยโปรตีน Klotho (FGF23-Klotho complex) เพื่อช่วยให้เกิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์ดังที่กล่าวไปข้างต้น¹² ผลลัพธ์สุดท้ายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จึงมีระดับฟอสเฟตในเลือดสูงขึ้นจากหน่วยไตที่ลดลงร่วมกับโปรตีนโคลธที่สร้างได้ลดลง ถึงแม้จะมีระดับ FGF23 ที่สูงขึ้นแต่การลดลงของโปรตีนโคลธทำให้การขจัดฟอสเฟตทางไตได้ลดลง

Fibroblast Growth Factor 23 กับโรคหัวใจและหลอดเลือด

สาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่หนึ่งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹⁴ คือโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และภาวะหัวใจล้มเหลวจากกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างหนาตัว ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่ส่วนใหญ่เกิดจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และภาวะหัวใจล้มเหลวจากกล้ามเนื้อหัวใจบางและบีบตัวลดลง ดังนั้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจึงมีปัจจัยพิเศษเฉพาะโรคที่เป็นสาเหตุของความแตกต่างจากกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรังอื่นๆ¹⁵ อาทิเช่น มีการสะสมของยูริมีคทอกซินขนาดกลาง (middle molecule uremic toxin) และยูริมีคทอกซินที่จับกับโปรตีนอัลบูมิน (protein-bound uremic toxin) ภาวะอักเสบเรื้อรัง ภาวะเครียดทางออกซิเดชัน (oxidative stress) โปรตีนที่ผิดปกติจากกระบวนการคาร์บามิเลชัน (carbamylation) และความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก เป็นต้น

ในปัจจุบัน FGF23 จัดเป็นหนึ่งในยูริมีคทอกซินขนาดกลางในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และไม่สามารถถูกกำจัดผ่านการบำบัดทดแทนไตได้ ดังนั้นจึงเกิดการสะสมเพิ่มขึ้นของ FGF23 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยจะมีระดับ FGF23 เพิ่มขึ้นตามอัตราการทำงานของไตที่ลดลง และจะมีระดับ FGF23 สูงสุดในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยเฉพาะกลุ่มที่ไม่มีปัสสาวะแล้ว¹⁶ ระดับ FGF23 ในเลือดเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตและโรคหัวใจที่เพิ่มสูงขึ้น^{17, 18} โดยมีหลักฐานจากการศึกษาต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

อัตราการเสียชีวิต

จากข้อมูลในการศึกษา Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) ที่ติดตามผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 2-4 จำนวน 3,879 ราย เป็นเวลานาน 3.5 ปี พบว่าระดับ FGF23 ในเลือดที่ควอร์ไทล์ที่ 2 จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิต 1.3 เท่า, ที่ควอร์ไทล์ที่ 3 เพิ่ม 2.0 เท่า และที่ควอร์ไทล์ที่ 4 เพิ่ม 3.0 เท่า เมื่อเทียบกับระดับ FGF23 ในเลือดที่ควอร์ไทล์ที่ 1¹⁹ เช่นเดียวกันกับข้อมูลในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมจำนวน 10,044 ราย พบว่าระดับของ FGF23 ในเลือดเพิ่มขึ้นจะมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น โดย FGF23 ในเลือดที่เพิ่มขึ้นทุก ๆ 1 ควอร์ไทล์จะเพิ่มอัตราการเสียชีวิต 1.8 เท่า¹⁸

การวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง พบว่า FGF23 ที่เพิ่มขึ้น ทำให้เพิ่มอัตราการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด 1.33 เท่า โรคหัวใจล้มเหลว 1.48 เท่า อัตราการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจ 1.42 เท่า อัตราการเสียชีวิต 1.70 เท่า²⁰ และในผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม พบว่าระดับ FGF23 ในเลือดที่เพิ่มขึ้น ทำให้เพิ่มอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด 1.21 เท่า และอัตราการเสียชีวิต 1.39 เท่า²¹ นอกจากนี้การ

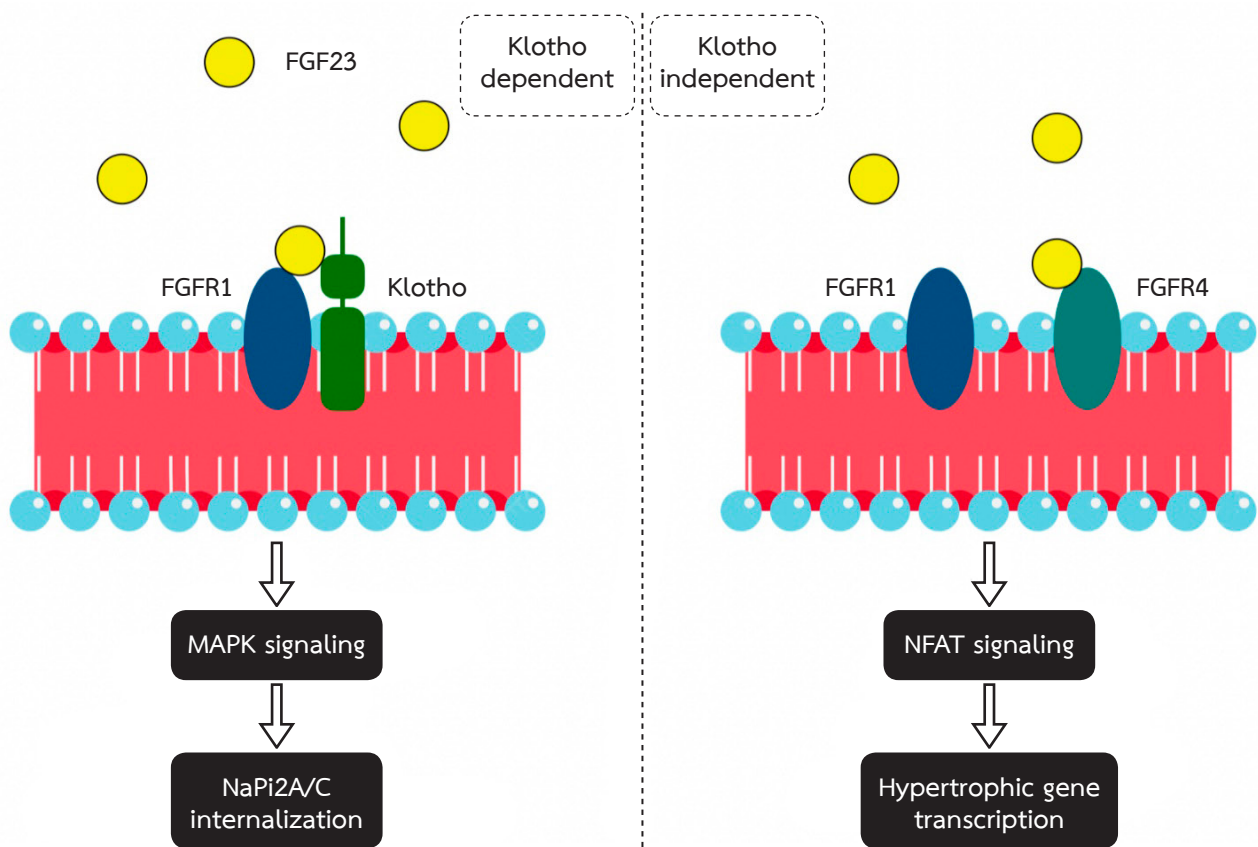
เปลี่ยนแปลงของระดับ FGF23 ในเลือดก็มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตเช่นกัน โดยข้อมูลจากการศึกษา CRIC ที่ติดตามผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีการทำงานของไตในช่วง 20-70 มล./นาที/1.73 ตร.ม. พบว่าร้อยละ 45 ของผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของ FGF23 เมื่อติดตามระยะเวลา 5 ปี ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 4.49-15.23 เท่า¹⁷

โดยกลไกที่ทำให้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มี FGF23 ในเลือดสูงผ่านความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคหลอดเลือดสมองตีบตัน กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายโต ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และภาวะหัวใจหยุดเต้นแบบเฉียบพลันและภาวะอัมพาตเรื้อรัง ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งจะมีผลต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันร่วมด้วยและ FGF23 ยังยับยั้งการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immunity) ทำให้เพิ่มความเสี่ยงของโรคติดเชื้อ นอกจากนี้ FGF23 ยังเพิ่มภาวะโลหิตจาง ผลจากสารไซโตไคน์ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง การขาดธาตุเหล็ก ฮอโมน hepcidin สูงขึ้น และจากการยับยั้งการทำงานของฮอโมนอีริโทรโพอิติน อีกทั้งยังเพิ่มอัตราการลดลงของการทำงานของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง⁹

ดังนั้นระดับ FGF23 ในเลือดที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอาจเป็นการสะท้อนความรุนแรงของภาวะไตเรื้อรังในผู้ป่วยนั้น ๆ และการให้การรักษาเพื่อลดระดับ FGF23 ในเลือดอาจช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้

กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว

กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดไตทดแทน และสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ความเสี่ยงของการมีโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ และภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน (sudden cardiac death) ที่พบได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยพอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม¹⁴ โดยหนึ่งในกลไกที่ทำให้ผนังหัวใจหนาตัวขึ้นพบว่าเกี่ยวข้องกับระดับ FGF23 ในเลือดที่เพิ่มขึ้น นอกจากจะออกฤทธิ์ผ่านการจับกับโปรตีนโคโลเรเพื่อเพิ่มการกำจัดฟอสเฟตส่วนเกินในร่างกายแล้ว FGF23 ยังสามารถออกฤทธิ์โดยไม่ต้องอาศัยโปรตีนโคโลเรได้ โดยพบว่าที่กล้ามเนื้อหัวใจมี FGFR4 receptor ซึ่งเมื่อเกิดการจับกัน จะเกิดการกระตุ้นสัญญาณภายในเซลล์ผ่าน calcineurin-NFAT pathway และทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจหนาตัวเพิ่มขึ้นดังแสดงในรูปที่ 2²²



รูปที่ 2 การส่งสัญญาณภายในเซลล์ของ fibroblast growth factor 23

FGF23, fibroblast growth factor 23; FGFR, fibroblast growth factor receptor; NaPi, sodium dependent phosphate transporter protein; MAPK, mitogen-activated protein kinases; NFAT, nuclear factor of activated T cell

จากข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่า เมื่อนำหนูทดลองมาฉีด FGF23 เข้าไป พบว่าที่กล้ามเนื้อหัวใจจะมีการเพิ่มขึ้นของสารพันธุกรรมที่สร้างโปรตีนเบต้า-ไมโอซิน (beta-myosin), brain natriuretic peptide (BNP), atrial natriuretic peptide (ANP) ร่วมกับการสร้างโปรตีนแอลฟา-ไมโอซิน (alpha-myosin) ลดลง ผลลัพธ์ทำให้มีการหนาตัวเพิ่มขึ้นของกล้ามเนื้อหัวใจ²³ ในหนูทดลองพบว่า FGF23 ที่จับกับ FGFR4 จะส่งสัญญาณทำให้ระดับแคลเซียมภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้น มีผลเพิ่มความแรงของการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่าง (ventricular contraction) แต่ในหนูทดลองที่ได้รับ FGF23 เป็นระยะเวลานาน คล้ายกับผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีระดับ FGF23 ในเลือดสูงเป็นระยะเวลานาน กลับทำให้เกิดการส่งสัญญาณผ่านแคลเซียมภายในเซลล์ที่ผิดปกติไป มีผลให้การหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างลดลง²⁴

มีข้อมูลจากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าระดับ FGF23 ในเลือดที่สูงขึ้นมีผลต่อมวลกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย และกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว ทั้งในประชากรทั่วไป ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม อาทิเช่น การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาโดยมีการติดตามประชากรทั่วไปในชุมชนเป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่ากลุ่มประชากรที่มี FGF23 ในเลือดสูงจะสัมพันธ์กับมวลกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายเพิ่มขึ้น การบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง และการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจห้องบนซ้ายลดลง²⁵ การศึกษาในผู้ป่วยโรคไตระยะที่ 3-4 พบว่า ระดับ FGF23 ในเลือดที่สูงขึ้นจากส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานจะเพิ่มมวลกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายร้อยละ 5 และเพิ่มโอกาสกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว 2.10 เท่า²⁶ เช่นเดียวกับผู้ป่วยฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นพบว่าระดับ FGF23 ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับมวลกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย²⁷

ผลจาก FGF23 ในเลือดที่สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยังทำให้สมรรถภาพการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardio-vascular fitness) ลดลง โดยพบว่าในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีระดับ FGF23 ในเลือดสูง จะมีสมรรถภาพการใช้ออกซิเจนของร่างกายที่ต่ำลง (VO2 max) สัมพันธ์กับมวลกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายที่สูงขึ้น^{27, 28}

ในขณะเดียวกันกลุ่มผู้ป่วย X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR) ที่เกิดจากความผิดปกติของพันธุกรรม ทำให้มีการสร้าง FGF23 เพิ่มขึ้น กลับไม่พบความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ หรืออัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นความผิดปกติที่พบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จึงน่าจะเกิดจากความผิดปกติร่วมกันของทั้งระดับ FGF23 และความผิดปกติของสมดุลแร่ธาตุและกระดูก โดยภาวะผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจจะเกิดขึ้นเมื่อมีระดับฟอสเฟตในเลือดสูงร่วมด้วย ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่ม XLHR ที่มีภาวะขาดฟอสเฟต นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังยัง

พบว่ามีกรดลดลงของโปรตีนโคลธอ (Klotho) ซึ่งมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของ FGF23 ขณะที่ในผู้ป่วย XLHR ระดับของโปรตีนโคลธอยังคงอยู่ในเกณฑ์ปกติ¹²

ภาวะหลอดเลือดแดงตีบตัน และแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือด (vascular calcification)

ข้อมูลจากการศึกษา CRIC ไม่พบความสัมพันธ์โดยตรงของ FGF23 ต่อการเกิดภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดโดยการประเมินด้วยภาพรังสีคอมพิวเตอร์ พบว่าภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดจะมีความสัมพันธ์กับระดับฟอสเฟตในเลือดที่สูงขึ้นมากกว่า²⁹ เช่นเดียวกับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ 3-4 ในประเทศสหรัฐอเมริกา ก็ไม่พบความสัมพันธ์โดยตรงของการเกิดภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดกับระดับ FGF23 ในเลือด²⁶

FGF23 อาจมีส่วนทำให้เกิดเซลล์เอนโดทีเลียมทำงานผิดปกติจากการสร้างสารไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) ได้ลดลง ทำให้มีการขยายตัวของหลอดเลือดลดลง¹¹ จากข้อมูลปัจจุบันยังไม่พบว่า FGF23 มีส่วนทำให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงตีบตัน และแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดโดยตรง แต่อาจจะมีส่วนให้การทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมทำงานผิดปกติ และเกิดภาวะแข็งตัวของหลอดเลือด (arterial stiffness) ตามมา

ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ^{12,30}

ข้อมูลจากการศึกษา CRIC พบว่าหัวใจเต้นพลิ้ว (atrial fibrillation) สามารถพบได้เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยสัมพันธ์กับระดับ FGF23 ในเลือดที่เพิ่มขึ้น โดยความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้น 2.30 เท่าในกลุ่มที่มี FGF23 ในเลือดสูงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มี FGF23 ต่ำ เช่นเดียวกันกับในการศึกษา Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) ในกลุ่มประชากรทั่วไปพบว่าระดับ FGF23 ในเลือดที่เพิ่มขึ้น 2 เท่า จะเพิ่มอัตราการเกิดภาวะหัวใจเต้นพลิ้วร้อยละ 41 โดยระดับ FGF23 ในเลือดที่สูงขึ้น จะสัมพันธ์กับอัตราการทำงานของไตที่ลดลง ซึ่งภาวะหัวใจเต้นพลิ้วเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และภาวะลิ้นเลือดอุดตันตามมา^{29, 31}

ข้อมูลจากหนูทดลองพบว่า FGF23 สามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะหัวใจห้องล่างเต้นแผ่วระรัว (ventricular fibrillation) ได้ โดยกระตุ้นผ่าน FGFR4 ทำให้มี QT prolongation และเกิดภาวะหัวใจเต้นสะดุดนำมาก่อน (premature ventricular contraction)³² เชื่อว่า FGF23 ทำให้เกิดภาวะผนังหัวใจหนาตัว เกิดพังผืดในกล้ามเนื้อหัวใจและเพิ่มอัตราการเกิดโรคหัวใจล้มเหลว ทำให้การนำสัญญาณไฟฟ้าทำงานผิดปกติ จนนำไปสู่ความเสี่ยงของการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดต่าง ๆ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงพบว่า FGF23 สามารถส่งสัญญาณไฟฟ้าที่ผิดปกติในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจได้โดยตรงอีกด้วย^{22, 30}

แนวทางการลดระดับ fibroblast growth factor 23^{12,16,33}

แนวทางการลดระดับ FGF23 ได้สรุปไว้ในตารางที่ 2 และมีรายละเอียดดังนี้

การควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือด

การควบคุมอาหาร³⁴จากการวิเคราะห์ห่อภิรมในปี พ.ศ. 2561 พบว่าการควบคุมอาหารที่มีฟอสเฟตสูงเป็นอาหารฟอสเฟตปกติสามารถช่วยลดระดับ FGF23 ในเลือดได้ โดยเปลี่ยนจากการรับประทานฟอสเฟตอนินทรีย์ (inorganic phosphate) เป็นฟอสเฟตอินทรีย์ (organic phosphate) ลดโปรตีนจากเนื้อสัตว์ และโปรตีนแปรรูป ลดการดื่มน้ำอัดลมและน้ำผลไม้ แต่ประสิทธิภาพของการลด FGF23 จากการควบคุมอาหารส่วนใหญ่จะได้ผลเพียงระยะเวลานั้นๆ เนื่องจากทางเวชปฏิบัติจริงในระยะยาวสามารถทำได้ยาก

การใช้ยาเพื่อจับฟอสเฟตในทางเดินอาหาร (phosphate binder) โดยพบว่ายาจับฟอสเฟตกลุ่มที่ไม่มีองค์ประกอบเป็นแคลเซียม (non-calcium based phosphate binder) จะสามารถลดระดับ FGF23 ในเลือดได้ โดยเฉพาะกลุ่มยาจับฟอสเฟตที่มีธาตุเหล็กเป็นองค์ประกอบช่วยลด FGF23 ในเลือดได้ดีที่สุด เนื่องจากสามารถช่วยรักษาภาวะขาดธาตุเหล็กที่เป็นหนึ่งในปัจจัยกระตุ้นการสร้าง FGF23³⁵

การใช้ยาเพื่อลดการยับยั้งการดูดซึม เช่น tenapanor หรือ nicotinamide ซึ่งจะยับยั้งการทำงานของ sodium-hydrogen exchanger 3 (NHE3) และ sodium-dependent phosphate transport protein 2B (NaPi2B) ที่ลำไส้ ตามลำดับ สามารถลดระดับฟอสเฟตและระดับ FGF23 ในเลือดได้เช่นกัน^{16, 35}

การบำบัดทดแทนไต

FGF23 มีขนาดโมเลกุลอยู่ที่ 32 กิโลดาลตัน จัดเป็นกลุ่มยูรีมิคทอกซินขนาดกลาง ซึ่งไม่สามารถกำจัดด้วยการฟอกเลือดด้วยตัวกรองชนิด low flux dialyzer แต่สามารถถูกกำจัดด้วยการพา (convection) โดยพบว่า การฟอกเลือดด้วยวิธี online-hemodiafiltration สามารถลดระดับ FGF23 ในเลือดได้ดีกว่าการฟอกเลือดด้วยตัวกรองชนิด high flux hemodialysis³⁶ การฟอกเลือดเข้มข้น (intensive dialysis) หรือการฟอกเลือดด้วยวิธี online-hemodiafiltration จะสามารถกำจัดฟอสเฟตออกได้มากขึ้น ทำให้ลดระดับฟอสเฟตในเลือดได้ ระดับฟอสเฟตในเลือดที่ต่ำลงจะลดการกระตุ้นการสร้าง FGF23 และทำให้ระดับ FGF23 ในเลือดลดลงได้³⁷ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่าการกำจัด FGF23 ผ่านการฟอกเลือดด้วยวิธี

online-hemodiafiltration จะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้¹⁶

ยาในกลุ่ม calcimimetics

ทำหน้าที่ในการจับกับ calcium sensing receptor (CaSR) และลดความไวของต่อมพาราไทรอยด์ต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมในเลือด โดยจากการศึกษา Evaluation of Cinacalcet Hydrochloride Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) พบว่าการใช้ยาในกลุ่ม calcimimetics จะสามารถลดระดับ FGF23 ในเลือดได้ โดยเฉพาะกลุ่มที่มีการลดระดับ FGF23 มากกว่าร้อยละ 30 จะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดอัตราการเกิดภาวะหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน และอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้อย่างมีนัยสำคัญ³⁸

Burosumab

ยาในกลุ่มโมโนโคลนอลแอนติบอดี ที่ออกฤทธิ์โดยการจับกับ FGF23 receptor เพื่อป้องกันการ ทำงานของ FGF23 แต่จากข้อมูลในหนูทดลองพบว่า การให้ยา burosumab ในหนูทดลองที่เป็นโรคไตเรื้อรัง จะทำให้ระดับของฟอสเฟตในเลือดสูงขึ้น เนื่องจากการจับฟอสเฟตทางไตลดลง และทำให้มีภาวะแคลเซียมสะสมในผนังหลอดเลือดเพิ่มขึ้น โดยจะเกิดภาวะแคลเซียมสะสมในหลอดเลือดเพิ่มขึ้น และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต โดยเฉพาะในกลุ่มหนูทดลองที่เป็นโรคไตเรื้อรังที่ยังมีปัสสาวะ³⁹

บทสรุป

FGF23 จัดเป็นยูรีมิคทอกซินขนาดกลางที่มีการสะสมในผู้ป่วยไตเรื้อรัง และมีระดับสูงที่สุดในระยะบ่าบัดทดแทนไต ในปัจจุบันพบว่า การเพิ่มขึ้นของ FGF23 ในผู้ป่วยไตเรื้อรัง ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้เกิดผนังกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว เพิ่มความเสี่ยงของโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ และนำไปสู่อัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น โดยกลไกการเปลี่ยนแปลงของกล้ามเนื้อหัวใจที่เกิดขึ้นจาก FGF23 จะออกฤทธิ์ผ่าน FGF receptor 4 ซึ่งแตกต่างจากการทำงานที่ไต ที่จะอาศัย FGF receptor 1 ร่วมกับโปรตีนโคลิโธ ในปัจจุบันยังไม่พบการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการทำงานของ FGF23 ที่กล้ามเนื้อหัวใจ โดยมีเพียงการรักษาด้วยการควบคุมระดับฟอสเฟตในเลือด โดยการควบคุมอาหาร ยาจับกับฟอสเฟตในทางเดินอาหาร และการเพิ่มความเข้มข้นของการฟอกเลือดที่มีแนวโน้มลดระดับ FGF23 ได้ และการใช้ยาในกลุ่ม cinacalcet ที่พบว่าสามารถลดระดับ FGF23 ได้ และอาจลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

ตารางที่ 2 การรักษาเพื่อลดระดับ fibroblast growth factor 23³³

การศึกษา	จำนวน/ ระยะเวลา	eGFR (มล./นาที/ 1.73 ตรม.)	การรักษา	ผลลัพธ์
การจำกัดฟอสเฟตในอาหาร				
Diorio et al ⁴⁰	32 ราย 1 สัปดาห์	30±8	Very low protein diet (0.3 g/kg/d) + ketoanalog vs. Low protein diet (0.6 g/kg/d)	ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 34 ลดระดับซีรั่มฟอสเฟตร้อยละ 12 ลดปริมาณฟอสเฟตในปัสสาวะร้อยละ 34
Moe et al ⁴¹	9 ราย 1 สัปดาห์	32±6	Vegetarian diet vs. Meat-based diet	ลดระดับซีรั่มฟอสเฟตร้อยละ 8 ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 27 กลุ่ม meat-based มีการเพิ่มซีรั่มฟอสเฟตและ FGF23
Sevelamer และ Lanthanum				
Oliveira ⁴²	40 ราย 6 สัปดาห์	35±16	Sevelamer vs. Calcium acetate	ลดปริมาณฟอสเฟตในปัสสาวะร้อยละ 41 ไม่ลดระดับซีรั่มฟอสเฟต ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 47
Chue ⁴³	109 ราย 36 สัปดาห์	50±13	Sevelamer vs. Placebo	ไม่ลดระดับ FGF23, ซีรั่มฟอสเฟต, และปริมาณฟอสเฟตในปัสสาวะ ลดระดับ FGF23 ในกลุ่มที่รับประทานยา มากกว่าร้อยละ 80
Isakova ⁴⁴	39 ราย 12 สัปดาห์	38±7	Lanthanum vs. Placebo	ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 35 ไม่ลดระดับซีรั่มฟอสเฟตและปริมาณฟอสเฟตในปัสสาวะ
Ix ⁴⁵	205 ราย 12 เดือน	32	Nicotinamide vs. Lanthanum vs. Placebo	ไม่ลดระดับ FGF23 และซีรั่มฟอสเฟต Lanthanum ลดปริมาณฟอสเฟตในปัสสาวะร้อยละ 12
Block ⁴⁶	162 ราย 4 สัปดาห์	ระยะ ฟอกเลือด	Tenapanor vs. Placebo	ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 9-27
Ferric citrate				
Block et al ⁴⁷	141 ราย 12 สัปดาห์	24±10	Ferric citrate vs. Placebo	ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 34 ลดระดับซีรั่มฟอสเฟตร้อยละ 13 ลดปริมาณฟอสเฟตในปัสสาวะร้อยละ 39
Block et al ⁴⁸	199 ราย 9 เดือน	14±4	Ferric citrate vs. Standard of care	ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 8 ลดอัตราการบำบัดทดแทนไต ลดอัตราการนอนโรงพยาบาล
Intensified dialysis				
Zaritsky ⁴⁹	78 ราย 3 เดือน	ระยะ ฟอกเลือด	Short daily dialysis (5-6 times/week) vs. In-center dialysis (3 times/week)	ระดับ FGF23 ต่ำกว่าในกลุ่ม in-center dialysis (823 vs 2521 RU/ml)
Krijger ³⁶	404 ราย 1 ปี	ระยะ ฟอกเลือด	Online hemodiafiltration vs. High flux hemodialysis	ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 11 ต่อเดือน

ตารางที่ 2 การรักษาเพื่อลดระดับ fibroblast growth factor 23³³ (ต่อ)

การศึกษา	จำนวน/ ระยะเวลา	eGFR (มล./นาที/ 1.73 ตรม.)	การรักษา	ผลลัพธ์
Calcimimetics				
Moe ³⁸	2,985 ราย 4 ปี	ระยะ ฟกเลือด	Cinacalcet vs. Placebo	ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 59 (ที่สัปดาห์ที่ 20 และ 100) ในกลุ่มที่ระดับ FGF23 ลดลงได้มากกว่าร้อยละ 30 จะลดอัตราการเสียชีวิตจากหัวใจหยุดเต้นเฉียบพลัน ร้อยละ 43, โรคหัวใจและหลอดเลือดร้อยละ 34, และหัวใจล้มเหลวร้อยละ 31
Wolf ⁵⁰	1,706 ราย 27 สัปดาห์	ระยะ ฟกเลือด	Etelcalcetide vs. Cinacalcet vs. Placebo	Etelcalcetide ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 56-68 Cinacalcet ลดระดับ FGF23 ร้อยละ 41

FGF23, fibroblast growth factor 23; eGFR, estimated glomerular filtration rate

เอกสารอ้างอิง

- Clinkenbeard EL, Cass TA, Ni P, Hum JM, Bellido T, Allen MR, et al. Conditional Deletion of Murine Fgf23: Interruption of the Normal Skeletal Responses to Phosphate Challenge and Rescue of Genetic Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2016;31(6):1247–57. doi: 10.1002/jbmr.2792.
- Clinkenbeard EL, Hanudel MR, Stayrook KR, Appaiah HN, Farrow EG, Cass TA, et al. Erythropoietin stimulates murine and human fibroblast growth factor-23, revealing novel roles for bone and bone marrow. *Haematologica* 2017;102(11):e427–e30. doi: 10.3324/haematol.2017.167882.
- Agoro R, White KE. Regulation of FGF23 production and phosphate metabolism by bone-kidney interactions. *Nat Rev Nephrol* 2023;19(3):185–93. doi: 10.1038/s41581-022-00665-x.
- Rodriguez-Ortiz ME, Lopez I, Munoz-Castaneda JR, Martinez-Moreno JM, Ramirez AP, Pineda C, et al. Calcium deficiency reduces circulating levels of FGF23. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(7):1190–7. doi: 10.1681/ASN.2011101006.
- Akiyama KI, Miura Y, Hayashi H, Sakata A, Matsumura Y, Kojima M, et al. Calciprotein particles regulate fibroblast growth factor-23 expression in osteoblasts. *Kidney Int* 2020;97(4):702–12. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.019.
- Kuro OM. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(1):27–44. doi: 10.1038/s41581-018-0078-3.
- Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(1):7–19. doi: 10.1038/s41581-019-0189-5.
- Musgrove J, Wolf M. Regulation and Effects of FGF23 in Chronic Kidney Disease. *Annu Rev Physiol* 2020;82:365–90. doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034650.
- de Las Rivas M, Paul Daniel EJ, Narimatsu Y, Companon I, Kato K, Hermosilla P, et al. Molecular basis for fibroblast growth factor 23 O-glycosylation by GalNAc-T3. *Nat Chem Biol* 2020;16(3):351–60. doi: 10.1038/s41589-019-0444-x.
- Tagliabracci VS, Engel JL, Wiley SE, Xiao J, Gonzalez DJ, Nidumanda Appaiah H, et al. Dynamic regulation of FGF23 by Fam20C phosphorylation, GalNAc-T3 glycosylation, and furin proteolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(15):5520–5. doi: 10.1073/pnas.1402218111.
- Vervloet M. Renal and extrarenal effects of fibroblast growth factor 23. *Nat Rev Nephrol* 2019;15(2):109–20. doi: 10.1038/s41581-018-0087-2.
- Edmonston D, Grabner A, Wolf M. FGF23 and klotho at the intersection of kidney and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2024;21(1):11–24. doi: 10.1038/s41569-023-00903-0.
- Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutierrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79(12):1370–8. doi: 10.1038/ki.2011.47.
- Bleyer AJ, Russell GB, Satko SG. Sudden and cardiac death rates in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999;55(4):1553–9. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00391.x.

15. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(14):1823–38. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017.
16. Verbueken D, Moe OW. Strategies to lower fibroblast growth factor 23 bioactivity. *Nephrol Dial Transplant* 2022;37(10):1800–7. doi: 10.1093/ndt/gfab012.
17. Isakova T, Cai X, Lee J, Xie D, Wang X, Mehta R, et al. Longitudinal FGF23 Trajectories and Mortality in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(2):579–90. doi: 10.1681/ASN.2017070772.
18. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359(6):584–92. doi: 10.1056/NEJMoa0706130.
19. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011;305(23):2432–9. doi: 10.1001/jama.2011.826.
20. Marthi A, Donovan K, Haynes R, Wheeler DC, Baigent C, Rooney CM, et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Risks of Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(7):2015–27. doi: 10.1681/ASN.2017121334.
21. Gao S, Xu J, Zhang S, Jin J. Meta-Analysis of the Association between Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients. *Blood Purif* 2019;47 Suppl 1(Suppl 1):24–30. doi: 10.1159/000496220.
22. Patel N, Yaqoob MM, Aksentijevic D. Cardiac metabolic remodelling in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2022;18(8):524–37. doi: 10.1038/s41581-022-00576-x.
23. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121(11):4393–408. doi: 10.1172/JCI46122.
24. Verkaik M, Oranje M, Abdurrachim D, Goebel M, Gam Z, Prompers JJ, et al. High Fibroblast Growth Factor 23 concentrations in experimental renal failure impair calcium handling in cardiomyocytes. *Physiol Rep* 2018;6(7):e13591. doi: 10.14814/phy2.13591.
25. Patel RB, Ning H, de Boer IH, Kestenbaum B, Lima JAC, Mehta R, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Long-Term Cardiac Function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020;13(11):e011925. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.120.011925.
26. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collierone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009;119(19):2545–52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844506.
27. Negishi K, Kobayashi M, Ochiai I, Yamazaki Y, Hasegawa H, Yamashita T, et al. Association between fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in maintenance hemodialysis patients. Comparison with B-type natriuretic peptide and cardiac troponin T. *Circ J* 2010;74(12):2734–40. doi: 10.1253/circj.cj-10-0355.
28. Halim A, Burney HN, Li X, Li Y, Tomkins C, Siedlecki AM, et al. FGF23 and Cardiovascular Structure and Function in Advanced Chronic Kidney Disease. *Kidney360* 2022;3(9):1529–41. doi: 10.34067/KID.0002192022.
29. Mehta R, Cai X, Lee J, Scialla JJ, Bansal N, Sondheim JH, et al. Association of Fibroblast Growth Factor 23 With Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease, From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *JAMA Cardiol* 2016;1(5):548–56. doi: 10.1001/jamcardio.2016.1445.
30. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM, Deo R, Herzog CA, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Eur Heart J* 2018;39(24):2314–25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy060.
31. Mathew JS, Sachs MC, Katz R, Patton KK, Heckbert SR, Hoofnagle AN, et al. Fibroblast growth factor-23 and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Cardiovascular Health Study (CHS). *Circulation* 2014;130(4):298–307. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005499.
32. Graves JM, Vallejo JA, Hamill CS, Wang D, Ahuja R, Patel S, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) induces ventricular arrhythmias and prolongs QTc interval in mice in an FGF receptor 4-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2021;320(6):H2283–H94. doi: 10.1152/ajpheart.00798.2020.
33. Law JP, Price AM, Pickup L, Radhakrishnan A, Weston C, Jones AM, et al. Clinical Potential of Targeting Fibroblast Growth Factor-23 and alphaKlotho in the Treatment of Uremic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2020;9(7):e016041. doi: 10.1161/JAHA.120.016041.

34. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Hsu SP, Chiu YL, Chen HY, et al. Effects of lower versus higher phosphate diets on fibroblast growth factor-23 levels in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33(11):1977–83. doi: 10.1093/ndt/gfy005.
35. Isakova T, Ix JH, Sprague SM, Raphael KL, Fried L, Gassman JJ, et al. Rationale and Approaches to Phosphate and Fibroblast Growth Factor 23 Reduction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(10):2328–39. doi: 10.1681/ASN.2015020117.
36. Bouma-de Krijger A, de Roij van Zuijdewijn CLM, Nube MJ, Grooteman MPC, Vervloet MG, Group CS. Change in FGF23 concentration over time and its association with all-cause mortality in patients treated with haemodialysis or haemodiafiltration. *Clin Kidney J* 2021;14(3):891–7. doi: 10.1093/ckj/sfaa028.
37. Cupisti A, Gallieni M, Rizzo MA, Caria S, Meola M, Bolasco P. Phosphate control in dialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013;6:193–205. doi: 10.2147/IJNRD.S35632.
38. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation* 2015;132(1):27–39. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013876.
39. Shalhoub V, Shatzen EM, Ward SC, Davis J, Stevens J, Bi V, et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest* 2012;122(7):2543–53. doi: 10.1172/JCI61405.
40. Di Iorio B, Di Micco L, Torraca S, Sirico ML, Russo L, Pota A, et al. Acute effects of very-low-protein diet on FGF23 levels: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(4):581–7. doi: 10.2215/CJN.07640711.
41. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(2):257–64. doi: 10.2215/CJN.05040610.
42. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2):286–91. doi: 10.2215/CJN.05420709.
43. Chue CD, Townend JN, Moody WE, Zehnder D, Wall NA, Harper L, et al. Cardiovascular effects of sevelamer in stage 3 CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(5):842–52. doi: 10.1681/ASN.2012070719.
44. Isakova T, Barchi-Chung A, Enfield G, Smith K, Vargas G, Houston J, et al. Effects of dietary phosphate restriction and phosphate binders on FGF23 levels in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(6):1009–18. doi: 10.2215/CJN.09250912.
45. Ix JH, Isakova T, Larive B, Raphael KL, Raj DS, Cheung AK, et al. Effects of Nicotinamide and Lanthanum Carbonate on Serum Phosphate and Fibroblast Growth Factor-23 in CKD: The COMBINE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(6):1096–108. doi: 10.1681/ASN.2018101058.
46. Block GA, Rosenbaum DP, Yan A, Greasley PJ, Chertow GM, Wolf M. The effects of tenapanor on serum fibroblast growth factor 23 in patients receiving hemodialysis with hyperphosphatemia. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(2):339–46. doi: 10.1093/ndt/gfy061.
47. Block GA, Fishbane S, Rodriguez M, Smits G, Shemesh S, Pergola PE, et al. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of ferric citrate for the treatment of iron deficiency anemia and reduction of serum phosphate in patients with CKD Stages 3–5. *Am J Kidney Dis* 2015;65(5):728–36. doi: 10.1053/ajkd.2014.10.014.
48. Block GA, Block MS, Smits G, Mehta R, Isakova T, Wolf M, et al. A Pilot Randomized Trial of Ferric Citrate Coordination Complex for the Treatment of Advanced CKD. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(8):1495–504. doi: 10.1681/ASN.2018101016.
49. Zaritsky J, Rastogi A, Fischmann G, Yan J, Kleinman K, Chow G, et al. Short daily hemodialysis is associated with lower plasma FGF23 levels when compared with conventional hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(2):437–41. doi: 10.1093/ndt/gft382.
50. Wolf M, Block GA, Chertow GM, Cooper K, Fouqueray B, Moe SM, et al. Effects of etelcalcetide on fibroblast growth factor 23 in patients with secondary hyperparathyroidism receiving hemodialysis. *Clin Kidney J* 2020;13(1):75–84. doi: 10.1093/ckj/sfz034.

Probiotics in Chronic Kidney Disease: Harmonizing Gut Health for Kidney Benefit

Irin Jariyayothin, Panthita Sornhirun

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

Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD) poses a significant global health challenge, necessitating innovative strategies to complement conventional treatments. This article explores the intricate relationship between gut health and renal function, specifically investigating the potential role of probiotics in managing CKD. The article explains the gut-kidney axis, emphasizing how imbalances in gut bacteria (dysbiosis) can accelerate CKD progression. The review describes the fundamental mechanisms by which probiotics influence the gut microbiome and discusses their ability to potentially mitigate the effects of dysbiosis. We examine clinical trial data to demonstrate the effectiveness of probiotics in potentially improving kidney function, reducing inflammation, and enhancing overall health among CKD patients. Challenges such as the variability in probiotic strains and potential side effects are also addressed. Finally, the article discusses the integration of probiotics into traditional CKD management approaches for a comprehensive therapeutic strategy.

Keywords: gut bacteria; intestine; renal failure; chronic kidney disease; CKD

Corresponding author: Irin Jariyayothin

Email: i.jariyayothin@gmail.com

Received: 1 June 2025; Revised: 19 July 2025; Accepted: 20 July 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.279974>



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

โพรไบโอติกส์ในโรคไตเรื้อรัง: การปรับสมดุลสุขภาพลำไส้เพื่อเสริมการทำงานของไต

ไอริน จริยะโยธิน, ปณิตตา ศรีหิรัญ

หน่วยโรคไต, กลุ่มงานอายุรกรรม, โรงพยาบาลตำรวจ

บทคัดย่อ

โรคไตเรื้อรังเป็นความท้าทายด้านสาธารณสุขระดับโลกที่สำคัญ จึงจำเป็นต้องมีการพัฒนาแนวทางการรักษาใหม่ๆ เพื่อเสริมการรักษาแบบดั้งเดิม บทความนี้ได้อธิบายความสัมพันธ์ที่ซับซ้อนระหว่างสุขภาพลำไส้กับการทำงานของไต ความสัมพันธ์ของระบบของแกนลำไส้-ไต (gut-kidney axis) โดยเน้นภาวะเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (gut dysbiosis) ซึ่งอาจมีส่วนเร่งให้โรคไตเรื้อรังทรุดลงอย่างรวดเร็ว และได้อธิบายกลไกพื้นฐานที่โพรไบโอติกส์ (Probiotics) ส่งผลต่อจุลินทรีย์ในลำไส้ ความสามารถของโพรไบโอติกส์ในการบรรเทาผลกระทบจากภาวะการเสียสมดุลดังกล่าว และบทบาทที่อาจเป็นไปได้ของโพรไบโอติกส์ในโรคไตเรื้อรัง ซึ่งมีความท้าทายจากความหลากหลายของสายพันธุ์และผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น นอกจากนี้ยังมีการทบทวนข้อมูลการวิจัยทางคลินิกที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของโพรไบโอติกส์ในการช่วยชะลอการเสื่อมของไต ลดการอักเสบ และส่งเสริมสุขภาพโดยรวมของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังท้ายที่สุดได้มีการนำเสนอแนวทางการบูรณาการการใช้โพรไบโอติกส์เข้ากับแนวทางการรักษาโรคไตเรื้อรังแบบดั้งเดิม เพื่อพัฒนาเป็นกลยุทธ์การรักษาที่ครอบคลุมและมีประสิทธิภาพเพิ่มขึ้น

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; แบคทีเรีย; ทางเดินอาหาร; เชื้อโรค

บทนำ

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญครอบคลุมทั่วโลก และมีอุบัติการณ์เพิ่มมากขึ้นนับล้านคนในแต่ละปี^{1,2} ลักษณะของโรคไตเรื้อรังคือร่างกายมีการทำงานของไตที่ลดลงนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมา รวมไปถึงการเพิ่มความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจในอนาคต³ แนวทางปฏิบัติในการรักษาโรคไตเรื้อรังโดยพื้นฐานคือการควบคุมความดันโลหิต, ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน และลดระดับโปรตีนในปัสสาวะ^{4,5} การทำความเข้าใจความสัมพันธ์ระหว่างลำไส้และไตจะทำให้ตระหนักได้ว่าจุลินทรีย์ในทางเดินอาหารส่งผลต่อโรคไตเรื้อรังอย่างไร การสูญเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (Gut dysbiosis) สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของของเสียยูริมีก (Uremic toxin) ในร่างกาย, การอักเสบ (Inflam-

mation), การสูญเสียการปกป้องตนเองของลำไส้ (Gut barrier dysfunction) และภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ของร่างกายอันเป็นสาเหตุของโรคไตเสื่อมเรื้อรัง⁶⁻⁸ การศึกษาในปัจจุบันมีความพยายามที่จะศึกษาบทบาทของโพรไบโอติกส์ (Probiotics) ต่อการปรับเปลี่ยนจุลินทรีย์ในลำไส้ให้กลับสู่ภาวะสมดุล เพื่อชะลอความเสื่อมของไตในโรคไตเรื้อรัง⁹ โดยเชื่อว่าโพรไบโอติกส์อาจจะเป็นอีกหนึ่งแนวทางปฏิบัติที่สามารถนำมาใช้เพิ่มเติมนอกเหนือจากแนวทางปฏิบัติพื้นฐานได้ โดยหลักการแตกต่างกันในแต่ละบุคคลเนื่องจากจุลินทรีย์ที่อาศัยอยู่ในลำไส้ของมนุษย์มีความหลากหลายแตกต่างกัน¹⁰ เพื่อความเข้าใจในความสัมพันธ์ของสุขภาพลำไส้และการทำงานของไตที่มากยิ่งขึ้น บทความนี้จะได้ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องในประเด็นดังกล่าว

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ไอริน จริยะโยธิน

อีเมล: i.jariyayothin@gmail.com

รับบทความ: 1 มิถุนายน 2568; **ปรับปรุงแก้ไข:** 19 กรกฎาคม 2568; **รับตีพิมพ์:** 20 กรกฎาคม 2568



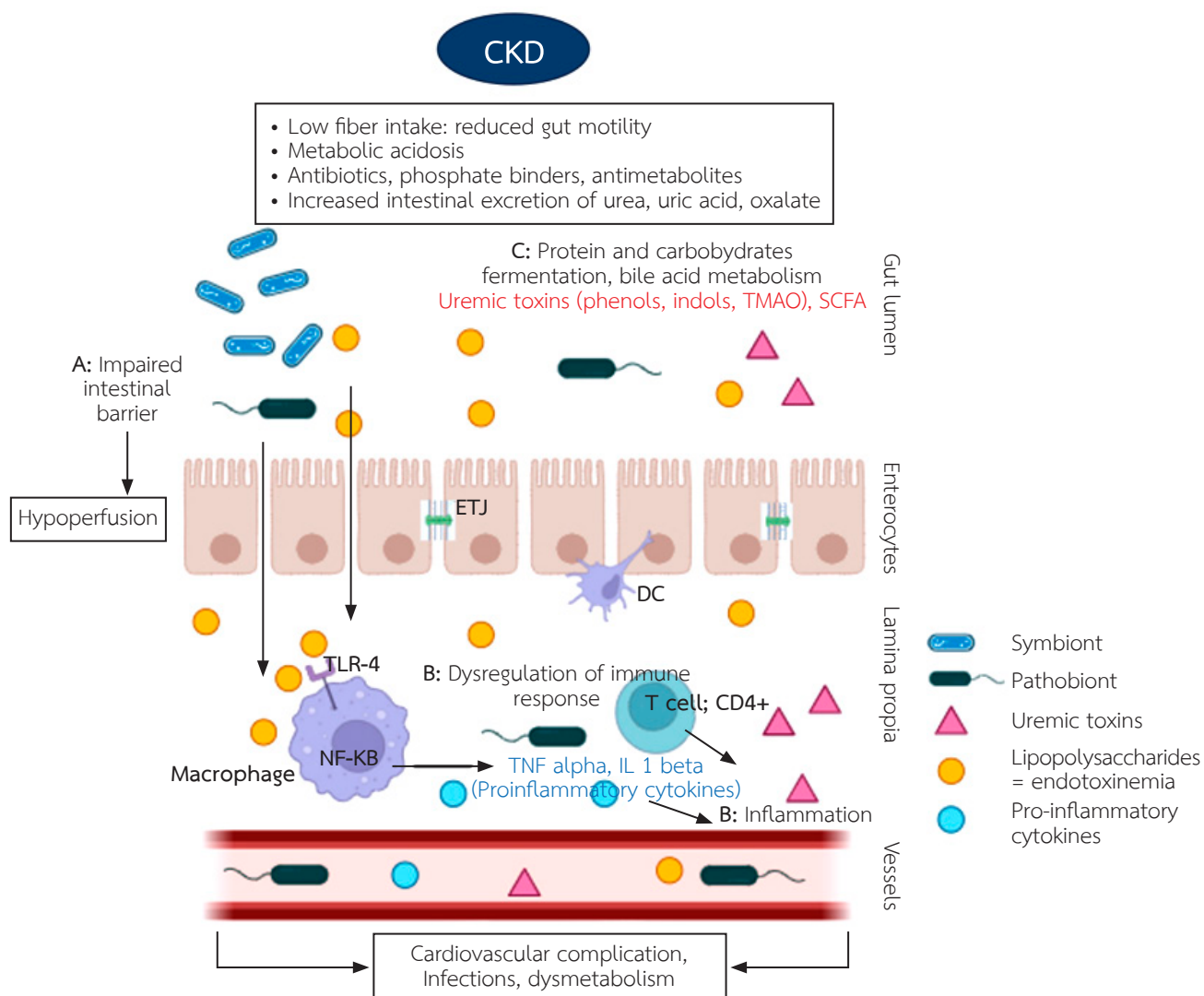
All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

การสูญเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้และความสัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรัง

โรคไตเรื้อรังส่งผลต่อจุลินทรีย์ในลำไส้ (Gut microbiota) โดยผ่านหลายกลไก ไม่ว่าจะเป็นจากสภาพแวดล้อมที่มีของเสียยูริมิค ไปจนถึงลักษณะการจำกัดอาหารในโรคไตเรื้อรัง เช่น การงดเว้นผักผลไม้เพื่อหลีกเลี่ยงโพแทสเซียมนำไปสู่การขาดใยอาหาร การได้รับยาที่หลากหลายตามแนวทางการรักษาโรคไตเรื้อรัง หรือการได้รับยาปฏิชีวนะที่อาจจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของจุลินทรีย์ประจำถิ่น^{11,12} ทั้งหมดที่กล่าวมามีโอกาสทำให้สภาวะของ gut microbiota เปลี่ยนแปลงไป ในทางกลับกันการเปลี่ยนแปลงสภาวะของ gut microbiota สามารถทำให้เกิดการทำงานของไตที่ลดลง ทำให้โรคไตเรื้อรัง กลายเป็นระยะที่มากขึ้นโดย

ผ่าน inflammation และการสร้างของเสียยูริมิคที่เพิ่มขึ้น¹³

ในสภาวะ gut dysbiosis พบว่ามีการเพิ่มมากขึ้นของจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคในลำไส้ ได้แก่ *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Enterobacteriaceae*, *Protobacteria spp.* บางชนิดทำให้เกิด gut barrier dysfunction ทำให้เอนโดทอกซิน (Endotoxin) ซึ่งเป็นสารพิษที่เป็นส่วนประกอบจากแบคทีเรียเคลื่อนผ่านเข้าสู่กระแสเลือดผ่านทางเยื่ออุ้งลำไส้ได้ง่ายยิ่งขึ้น¹⁴ เพิ่มภาวะเครียดทางออกซิเดชัน (Oxidative stress) และการอักเสบทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่เป็นผลสืบเนื่องจากรโรคไตเรื้อรังตามมา ถึงแม้ว่ากลไกทั้งหมดของการเกิด gut dysbiosis นำไปสู่การทำงานลดลงของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดแต่มีบางข้อมูลที่มีหลักฐานชัดเจนดังนี้ (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างโรคไตเรื้อรังกับ gut dysbiosis¹²

CKD, chronic kidney disease; TMAO, trimethylamine N-oxide; SCFA, short-chain fatty acids; ETJ, endothelial junction; TLR-4, toll-like receptor-4; NF-KB, nuclear factor-kappa B; TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin; DC, dendritic cells

การทำงานของไตที่ลดลงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ทำให้เกิดการสะสมและคั่งค้างของของเสียยูรีมิก¹⁵ นอกจากนั้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง gut microbiota ยังมีการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนเป็นของเสียยูรีมิกเพิ่มขึ้น ได้แก่ indoxyl-sulfate, p-cresyl sulfate, and trimethylamine n-oxide (TMAO)^{12, 14, 16} รวมไปถึงของเสียชนิดอื่น ๆ การสะสมของเสียยูรีมิกที่เพิ่มมากขึ้นในลำไส้นำไปสู่การเกิด gut dysbiosis และจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคในลำไส้เติบโตเพิ่มมากขึ้น Gut dysbiosis ทำให้เกิดภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ (Immune dysregulation)¹⁷ จุลินทรีย์ชนิดก่อโรคกระตุ้นให้เกิด inflammation ผ่านการกระตุ้นการทำงานของ Th17 cells และทำให้เกิดการสร้างไลโปลิแซ็กคาไรด์ (Lipopolysaccharides; LPSs) ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของเยื่อผิวชั้นนอกของแบคทีเรียแกรมลบมากขึ้น¹⁸ ในขณะเดียวกัน gut dysbiosis จะไปรบกวนไทท์จังชัน (tight junction) ของเยื่อผิวลำไส้ใหญ่¹⁹ ทำให้การผ่านเข้าออกของสารผ่านลำไส้ (Intestinal permeability) เพิ่มขึ้น เกิดการเคลื่อนผ่านของแบคทีเรียและ LPS ที่ถูกสร้างมากขึ้นเข้าสู่ส่วนต่าง ๆ ของร่างกายมนุษย์ได้ง่ายขึ้นอีกด้วย

การศึกษาวิเคราะห์จีโนม (Metagenomic analyses) ของ gut microbiota ในประชากรที่มีภาวะอ้วนได้ผลลัพธ์ว่ามี การเพิ่มขึ้นของ Firmicutes และมีการลดลงของ Bacteroidetes โดยลักษณะดังกล่าวคล้ายคลึงกับ gut microbiota ที่พบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง²⁰ เป็นไปได้ว่า gut dysbiosis ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง อาจมีความเกี่ยวพันกับภาวะดื้อต่ออินซูลินและไขมันในเลือดสูงผ่านการสร้าง LPS^{21, 22}

เนื่องจากในสภาวะปกติ gut microbiota อยู่ร่วมกับมนุษย์ในร่างกายเป็นจุลินทรีย์ที่ดี ขณะที่ gut dysbiosis นำมาซึ่งโรคไตเรื้อรัง ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทั่วร่างกายตามมามากมาย เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ, ภาวะช็อค และ ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของแร่ธาตุและกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง²³ gut dysbiosis จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่ออัตราการตายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง²⁴ ดังนั้นการแก้ไขสาเหตุคือทำอย่างไรจึงจะคืนสมดุลให้กับ gut microbiota ได้

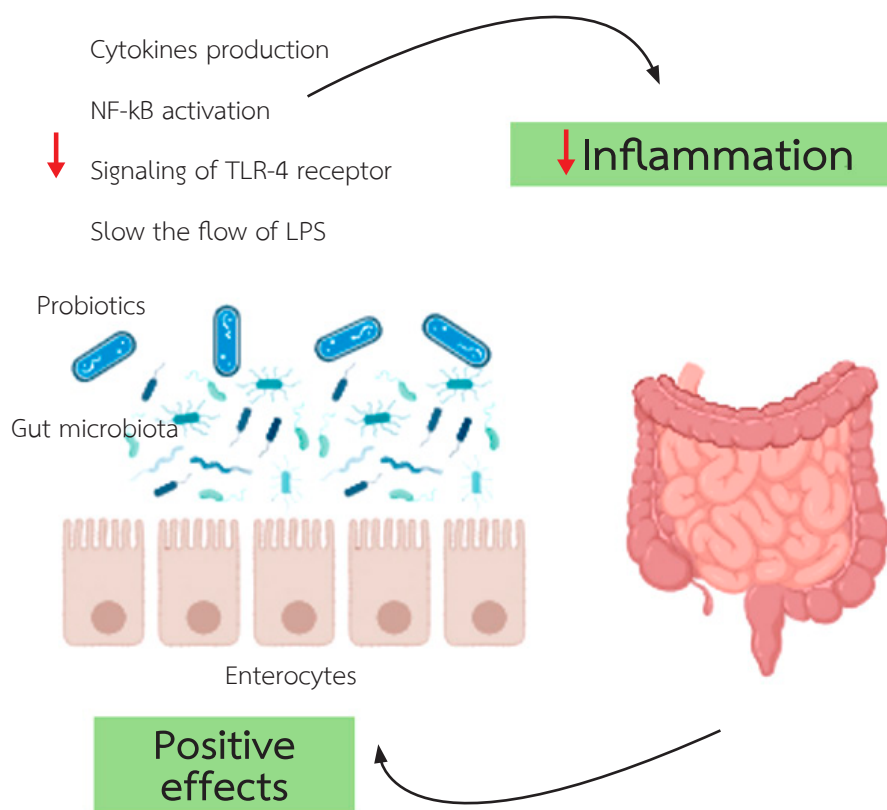
โพรไบโอติกส์ (Probiotics)

โพรไบโอติกส์ คือ จุลินทรีย์มีชีวิตขนาดเล็กที่ทนต่อกรดในกระเพาะอาหารและทนต่อน้ำดีที่มาจากถุงน้ำดีในทางเดินอาหาร

และสามารถอยู่ร่วมกันได้ที่ลำไส้ใหญ่²⁵ ทำให้เกิดประโยชน์กับร่างกายที่มันอาศัยอยู่เมื่อมีปริมาณที่มากเพียงพอ โพรไบโอติกส์สามารถพบได้ในอาหารที่มีการหมักดอง เช่น นมเปรี้ยว โยเกิร์ต ซีต กิมจิ มิโสะ เป็นต้น *Lactobacillus spp.* และ *Bifidobacterium spp.* เป็นจุลินทรีย์ที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวาง รวมไปถึงสายพันธุ์อื่น ๆ เช่น *Saccharomyces boulardii* และ *Escherichia coli* ยังอยู่ในความสนใจและกำลังได้รับการศึกษาที่มากขึ้นเช่นกัน ในขณะที่โพรไบโอติกส์ (Prebiotics) ไม่ใช่สิ่งมีชีวิตแต่เป็นอาหารชนิดหนึ่ง ที่ผ่านทางเดินอาหารเข้าสู่ลำไส้ใหญ่และถูกย่อยสลายโดยโพรไบโอติกส์ ตัวอย่างของโพรไบโอติกส์ ได้แก่ กล้วย ส้ม มะเขือเทศ หัวหอมใหญ่ ขนบ่ง ฯลฯ เมื่อมีการทำงานร่วมกันของโพรไบโอติกส์และโพรไบโอติกส์จะถูกเรียกว่า ซินไบโอติกส์ (Synbiotics)²⁶ โพรไบโอติกส์มีประโยชน์ต่อร่างกายในด้านต่าง ๆ ดังนี้

การเสริมสร้างภูมิคุ้มกันและลดการอักเสบ

โพรไบโอติกส์ สามารถเพิ่มภูมิคุ้มกันของร่างกายที่อยู่อาศัยทั้งภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (Innate immunity) และภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (Adaptive immunity) ลดปริมาณจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคในลำไส้²⁷ (รูปที่ 2) บางสายพันธุ์ของโพรไบโอติกส์สามารถเพิ่มการพัฒนาไปสู่ตัวเต็มวัยของ B-cells และเพิ่มการผลิตอิมมูโนโกลบูลินเอ (Immunoglobulin A; IgA) ซึ่ง IgA จะเกาะติดชั้นเมือกที่ผิวเยื่อของลำไส้ดักจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคในลำไส้ ทำให้ลดโอกาสการเข้าสู่ร่างกายผ่านทางเซลล์บุผนังหลอดเลือด (Endothelial cells) ตัวอย่างเช่น *Saccharomyces boulardii* เปลี่ยนแปลงการตอบสนองของ T cells ลดการทำงานของ Th1 cells ซึ่งจะไปช่วยลด proinflammatory cytokine interferon- γ นำไปสู่การลดการอักเสบภายในลำไส้ โพรไบโอติกส์สามารถปรับการทำงานของ nuclear factor-kappa B ซึ่งเป็นหนึ่งใน proinflammatory factor เพื่อลด LPS (รูปที่ 2) และลดการผลิต interleukin-8 ซึ่งมีบทบาทในการเรียกนิวโทรฟิลมายังบริเวณของลำไส้ที่ได้รับบาดเจ็บ²⁷ อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าจุลินทรีย์บางสายพันธุ์กลับเพิ่ม proinflammatory cytokines นำไปสู่การสร้างแอมโมเนีย (ammonia) และแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ (ammonium hydroxide) ที่เพิ่มขึ้นผ่านการกระตุ้นการทำงานของ nuclear factor-kappa B ดังนั้นการเลือกใช้โพรไบโอติกส์จึงจำเป็นที่จะต้องคำนึงถึงชนิดและผลที่มีต่อร่างกายด้วย



รูปที่ 2 ประโยชน์ของโพรไบโอติกส์ต่อทางเดินอาหาร²⁷

TLR-4, toll-like receptor-4; NF-KB, nuclear factor-kappa B; LPS, lipopolysaccharides

การออกฤทธิ์เป็นสารต้านจุลชีพ (Antimicrobial effects)

มีหลายการศึกษาที่ยืนยันว่าโพรไบโอติกส์ช่วยลดการติดเชื้อในทางเดินอาหาร²⁸ โพรไบโอติกส์บางสายพันธุ์สามารถสร้างเปปไทด์ที่เป็นสารต้านจุลชีพ ทำงานเป็น antimicrobial peptide ประจำถิ่นภายในลำไส้ ช่วยในการเพิ่มโพรไบโอติกส์ให้มีจำนวนมากกว่าจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคในลำไส้ โพรไบโอติกส์ยังสามารถบดบังตำแหน่งในการจับ (receptor) ของจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคบริเวณเยื่อผิวของลำไส้ เพื่อป้องกันการรุกรานของจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคเข้าสู่ร่างกาย ทำให้การกำจัดจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคออกจากทางเดินอาหารง่ายขึ้น²⁹ การลดการติดเชื้อในทางเดินอาหารมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงกว่าคนทั่วไปในการติดเชื้อ *Clostridium difficile*³⁰ นอกจากนั้นมีการศึกษาพบว่า *Lactobacilli* สามารถออกฤทธิ์เป็นสารต้านจุลชีพโดยลดความเป็นด่างของทางเดินอาหาร เนื่องจากตัวมันเองสามารถสร้างกรดแลคติกได้³¹ ในขณะที่การศึกษาในหนูพบว่า *Lactobacillus salivarius* สามารถป้องกันการติดเชื้อ *Listeria monocytogenes* ที่มากับอาหารได้³²

เมแทบอลิซึมของร่างกายมนุษย์ (Host metabolism)

จุลินทรีย์สายพันธุ์ *Lactobacillus* มีประโยชน์ในการกลับคืนสู่สภาวะสมดุลของกลูโคส (Glucose homeostasis) ลดการอักเสบ

และลดภาวะไขมันพอกตับ³³ โพรไบโอติกส์บางชนิดสามารถเพิ่มการสร้างกรดไขมันสายสั้น (Short chain fatty acid) ผ่านการสลายคาร์โบไฮเดรต โพรไบโอติกส์ทำให้เกิดการลดลงของจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคโดยลดการสร้าง LPS นำไปสู่การลดการอักเสบและปรับภาวะสมดุลของกลูโคส และโพรไบโอติกส์ยังมีส่วนช่วยในการสังเคราะห์ของวิตามินที่สำคัญในร่างกายอีกด้วย³⁴

การปกป้องเยื่อผิวลำไส้ (Mucosal effects)

โพรไบโอติกส์สามารถปกป้องเซลล์เยื่อผิวลำไส้ได้หลายกลไก บางสายพันธุ์ขัดขวางจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคไม่ให้เข้าสู่เซลล์เยื่อผิว โดยเป็นปราการในทางกายภาพทำตัวเปรียบเสมือนเชื้อจุลินทรีย์ประจำถิ่นแย่งพื้นที่จับจองบนเยื่อผิวลำไส้ทำให้จุลินทรีย์ชนิดก่อโรคไม่มีพื้นที่ในการเพิ่มจำนวน ในขณะที่โพรไบโอติกส์ส่วนใหญ่ยังสามารถสร้างปราการโดยการสร้างเยื่อเมือกที่หลังจากต่อมสร้างเมือก (Goblet cells) เพื่อขัดขวางจุลินทรีย์ชนิดก่อโรคได้อีกทางหนึ่ง³⁵ โพรไบโอติกส์บางกลุ่มสามารถเสริมความแข็งแรงของลำไส้โดยเพิ่ม tight junction ที่ระหว่างเซลล์เยื่อผิวลำไส้ ผ่านทางการเพิ่มขึ้นของ zonula occludens-1³⁶ ตัวอย่างการศึกษาแบคทีเรียชนิด *Lactobacillus helveticus* ที่มีคุณสมบัติของพื้นผิวเซลล์ที่ไม่เข้ากันกับน้ำ ดังนั้นจึงจับกับเซลล์เยื่อผิวลำไส้ได้ดี

เป็นปรากฏการให้กับลำไส้ได้³⁷ จากข้อดีของโพรไบโอติกส์ดังที่กล่าวมา โพรไบโอติกส์สามารถช่วยเพิ่มประชากรบริเวณพื้นผิวของลำไส้ จึงน่าจะมีประโยชน์โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ที่มักจะมีการอักเสบเรื้อรังในทางเดินอาหารจากการสะสมของของเสียยูเรีย

การนำโพรไบโอติกส์มาใช้ในโรคไตเรื้อรัง

ชนิด ขนาด และระยะเวลา ที่เหมาะสมในการใช้โพรไบโอติกส์

ชนิดของโพรไบโอติกส์ที่เป็นที่รู้จักและมีการใช้ในการศึกษาอย่างแพร่หลาย ได้แก่ *Bifidobacteria longum*, *B. bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. Casei*, *L. sakei*, *L. reuteri*, และ *Streptococcus thermophilus* กลุ่มแบคทีเรีย *Bifidobacteria* สามารถสร้างวิตามินหลายชนิดที่เป็นประโยชน์แก่ร่างกาย และมีหลักฐานว่าช่วยให้เสริมการทำงานของเยื่อผิวลำไส้ให้มีความแข็งแรง และยังสร้าง short-chain fatty acids แบคทีเรียทั้งชนิด *Lactobacillus acidophil* และ *B. bifidum* ช่วยเสริมสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายเสริมสร้างความแข็งแรงของเยื่อผิวลำไส้³⁸ สุดท้ายแบคทีเรียชนิด *Enterococcus faecalis* สามารถสร้างเปปไทด์ที่ลดการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียก่อโรค³⁹ มีการศึกษามากกว่ายี่สิบบทความที่ศึกษาเกี่ยวกับประโยชน์ของโพรไบโอติกส์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ชนิดของโพรไบโอติกส์ที่นำมาศึกษาคือ กลุ่มแบคทีเรีย *Bifidobacteria* และ *Lactobacillus* เป็นส่วนมาก และส่วนใหญ่ของการศึกษาใช้โพรไบโอติกส์หลายชนิดมากกว่าจะใช้เพียงชนิดเดียว อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการใช้โพรไบโอติกส์โดยจำแนกสาเหตุต่าง ๆ ของโรคไตเรื้อรังว่ามีประโยชน์มากน้อยต่างกันอย่างไร

ขนาดที่เหมาะสมของโพรไบโอติกส์ยังคงเป็นข้อถกเถียงเนื่องจากการให้ปริมาณที่น้อยจนเกินไปอาจจะทำให้ไม่เห็นผลลัพธ์ที่คาดหวังในการศึกษา การให้โพรไบโอติกส์มักจะมียะเวลามากหลายสัปดาห์ ในบางครั้งกินระยะเวลาถึงหลักหลายปี ถึงแม้จะยังไม่มีขนาดและปริมาณที่เหมาะสม แต่ในการศึกษาส่วนใหญ่ให้ขนาดโพรไบโอติกส์อยู่ที่ 16×10^9 - 2.0×10^{12} CFU โดยการศึกษาต่าง ๆ มีการใช้โพรไบโอติกส์หลากหลายชนิดและขนาด การศึกษาที่ให้ผลเป็นบวกแยกตามระยะของไตที่เสื่อมดังแสดงในตารางที่ 1 ในขณะที่แนวทางการบริหารยาสามารถเป็นได้ตั้งแต่เม็ดยาแคปซูลผสมละลายในน้ำหรือนม บางครั้งใส่เสริมในโยเกิร์ต

ที่รับประทาน และช่วงเวลารับประทานพร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที

การรับประทานอาหารนอกเหนือจากการให้โพรไบโอติกส์

เมแทบอลิซึมของกรดอะมิโนไทโรซีนและทรีปโตแฟนโดยแบคทีเรียที่ลำไส้ใหญ่ก่อให้เกิดของเสียได้แก่ p-cresyl sulfate และ indoxyl sulfate การเปลี่ยนแปลงวิธีการรับประทานอาหารเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่สามารถส่งผลต่อการสร้างของเสียของลำไส้ใหญ่ นอกจากการรับประทานโพรไบโอติกส์การรับประทานอาหารผักและผลไม้ที่อุดมไปด้วยไฟเบอร์ช่วยส่งเสริมสุขภาพที่ดีของลำไส้เช่นกัน ดังที่ทราบว่าการรับประทานอาหารเพื่อสุขภาพ ได้แก่ ผัก ผลไม้ ปลา ธัญพืช ลดเนื้อแดง ลดเค็ม ลดการบริโภคน้ำตาลจะทำให้ลดความเสี่ยงการเกิดโรคไตเรื้อรัง

ในคนที่มีการทำงานของไตปกติการรับประทานอาหารมังสวิรัตมีหลักฐานว่าช่วยลดการสร้าง p-cresyl sulfate และ indoxyl sulfate ได้ถึงร้อยละ 60⁴¹ มีการศึกษาที่พบว่าการรับประทานโยเกิร์ตและโพรไบโอติกส์ มีผลช่วยลดการอักเสบเมื่อเทียบกับคนที่ไม่ได้รับประทานแต่ไม่มีปริมาณที่ระบุชัดเจน⁴²

การใช้โพรไบโอติกส์ในโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1-2

ในโรคไตเรื้อรังระยะที่ 1-2 แม้จะเป็นเพียงระยะเริ่มต้น แต่ลักษณะของจุลินทรีย์ในลำไส้ก็อาจจะเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงแล้ว อย่างไรก็ตามด้วยความที่เป็นเพียงระยะเริ่มต้นของโรคไตเรื้อรัง การรักษาอาจจะไม่เห็นผลถึงความเปลี่ยนแปลงได้ชัดเจนเทียบเท่ากับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้าย ดังนั้นการศึกษาในกลุ่มประชากรนี้จึงมีเพียงไม่กี่งาน และมีบางการศึกษาที่ให้ผลเป็นลบ ตัวอย่างการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโรคเบาหวานและโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวันและอัตราการกรองของไตมากกว่า 90 มิลลิลิตรต่อนาที โดยให้นมถั่วเหลืองที่มี *Lactobacillus plantarum* A7 พบว่าลดความเข้มข้นของ oxidized glutathione ลงได้⁴³

การใช้โพรไบโอติกส์ในโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 มีการทำงานของไตที่ลดลงมาก ดังนั้นผู้ป่วยจะได้รับการจำกัดผักผลไม้ เพื่อรักษาสมดุลเกลือแร่และป้องกันภาวะน้ำเกินในร่างกาย การขาดใยอาหารนำไปสู่ gut dysbiosis การเคลื่อนผ่านของอาหารในลำไส้เดินทางได้ช้าลงผนังลำไส้บวมมากขึ้น และเลือดเป็นกรดมากขึ้นด้วย

ตารางที่ 1 การนำโพรไบโอติกส์มาใช้ในโรคไตเรื้อรังระยะต่าง ๆ⁴⁰

Stages of CKD	Type of Probiotics	Dose and duration	Remarks
Non-dialysis CKD stages 3-5			
Stages 3-4	A mix of <i>L. acidophilus</i> KB27, <i>B. longum</i> KB31, and <i>S. thermophilus</i> KB19	15 billion CFU/day 3 months	QOL and BUN levels showed statistically significant differences in outcome between placebo and probiotic treatment
Stages 4-5	Synbiotic therapy combined with <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacteria</i> , and <i>Streptococcus</i>	45-90 billion CFU/day 6 weeks	Probiotics combined synbiotics did not significantly reduce serum indoxyl sulfate but did decrease serum p-cresyl sulfate and favorably modified the stool microbiome
Hemodialysis			
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> BGN4 and <i>Bifidobacterium longum</i> BORI	20 billion CFU/day 3 months	Probiotic supplementation reduced systemic inflammatory responses in HD patients with an increase in Tregs and a decrease in proinflammatory monocytes
	Probiotic formulation of <i>S. Thermophilus</i> KB 19, <i>L. acidophilus</i> KB 27, and <i>B. Longum</i> KB 31	30 billion CFU/day 6 months	Renadyl (strain-specific probiotic formulation) appeared to be safe to administer to ESRD patients on hemodialysis with stability in QOL assessment
Peritoneal Dialysis			
	<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , and <i>Streptococcus thermophilus</i>	6 billion CFU/day 2 months	Malnutrition and health-related quality of life partially improved
	<i>Bifidobacterium bifidum</i> A218, <i>Bifidobacterium catenulatum</i> A302, <i>Bifidobacterium longum</i> A101, and <i>Lactobacillus plantarum</i> A87	5 billion CFU/day 6 months	Probiotics could significantly reduce the serum levels of endotoxin, pro-inflammatory cytokines (TNF- α and IL-6)

การศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่มีมากและมีความน่าเชื่อถือด้วยรูปแบบการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างเปรียบเทียบ (Randomized controlled trials) ยังคงแสดงผลที่เป็นบวก ตัวอย่างการศึกษา SYNERGY trial ศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 4-5 จำนวน 37 คน พบว่า มีการลดลงของ p-cresyl sulfate ในเลือด แต่ไม่มีการลดลงของ indoxyl sulfate กลุ่มที่เห็นผลลัพธ์อย่างมีนัยยะสำคัญคือ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ *Bifidobacteria* และ *Lactobacillus*⁴⁴ การศึกษาขนาดเล็กอื่น ๆ มีการวัดความเป็นกรดต่าง พบว่าในกลุ่มที่ได้รับโพรไบโอติกส์มี pH 6.94 ซึ่งมีความเป็นกรดมากกว่าในกลุ่มควบคุมซึ่งมี pH 7.29⁴⁵ อธิบายได้จากกลไกในหัวข้อก่อนหน้านี้คือ *Lactobacillus* สามารถสร้างกรดแลคติกได้ สามารถศึกษาสำคัญที่ศึกษาในมนุษย์ล่าสุดพบว่า การให้รับประทานอาหารที่มีโปรตีนต่ำในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้ายร่วมกับการรับประทานโพรไบโอติกส์ จะสามารถเพิ่มอัตราการกรองของไตได้และชะลอความเสื่อมของโรคไตเรื้อรัง แม้แต่การศึกษา Meta-analysis ก็สนับสนุนไปในแนวทางเดียวกัน คือโพรไบโอติกส์มีประสิทธิภาพจริงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และมีหลักฐานในการลด p-cresyl sulfate⁴⁶

การใช้โพรไบโอติกส์ในโรคไตเรื้อรังระยะที่มีการบำบัดทดแทนไต

แน่นอนว่าผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตเผชิญปัญหา gut dysbiosis เช่นกัน เนื่องจากการทำงานของไตแทบไม่หลงเหลือแล้ว ดังนั้นการศึกษาทบทวนของโพรไบโอติกส์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เช่นกัน ทั้งในกลุ่มที่มีการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมและการล้างไตทางหน้าท้อง ในขณะที่ภาวะท้องผูกเป็นอีกหนึ่งปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตโดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับการฟอกเลือดนำไปสู่การเติบโตที่มากขึ้นของแบคทีเรีย (Bacterial overgrowth)

การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

การศึกษาส่วนใหญ่ให้ผลลัพธ์ในทางเดียวกันและได้ข้อสรุปว่า การใช้โพรไบโอติกส์น่าจะมีประโยชน์แต่ควรพิจารณาในผู้ป่วยเป็นราย ๆ และใช้ด้วยความระมัดระวัง ส่วนที่สำคัญคือของเสียที่สะสมนำไปสู่ภาวะอึกเสบของร่างกายที่นำไปสู่การเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ บางส่วนสามารถขับออกได้โดยการบำบัดทดแทนไตโดยฟอกเลือด แต่ oxidative stress และภาวะการอึกเสบไม่สามารถขับออกทางการฟอกได้ ซึ่งมีส่วนสำคัญในกลไกการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ⁴⁷ ดังนั้นโพรไบโอติกส์อาจจะมีความสำคัญและมีบทบาทในกรณีนี้

การล้างไตทางช่องท้อง

การมีน้ำในช่องท้องเป็นครั้งคราวในระหว่างทำการบำบัดทดแทนไตส่งผลให้มีความเปลี่ยนแปลงของลักษณะทางกายภาพและชีวภาพของทางเดินอาหาร ซึ่งอาจจะทำให้มีผลต่อจุลินทรีย์

ประจำถิ่นในทางเดินอาหาร มีการศึกษาปริมาณไม่มากนักที่ศึกษาผลของการใช้โพรไบโอติกส์ในผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องพบว่า การรับประทานโพรไบโอติกส์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ช่วยลดระดับกรดยูริกในเลือด ลด endotoxin ลด inflammatory cytokines ทำให้โภชนาการและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น^{46, 48} ทั้งยังมีความปลอดภัยไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียง ยังไม่มีรายงานว่าการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจหรือการติดเชื้อ อย่างไรก็ตามการศึกษายังมีไม่เพียงพอ

การใช้โพรไบโอติกส์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีการใช้ยากดภูมิหลายชนิดที่ส่งผลให้เกิดความแปรปรวนของทางเดินอาหารนำไปสู่การเกิด gut dysbiosis มีความพยายามที่จะศึกษาที่ใช้ของโพรไบโอติกส์ และพบว่าอาจจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต อย่างไรก็ตามยังคงเป็นเพียงการศึกษาขนาดเล็ก^{49,50} และยังไม่มีความสนับสนุนที่เพียงพอในการนำมาใช้เพื่อชะลอความเสื่อมของไตในปัจจุบัน

ความท้าทายในการดูแลรักษาผู้ป่วยด้วยโพรไบโอติกส์และแนวทางการศึกษาในอนาคต

โพรไบโอติกส์เป็นแนวทางใหม่ในการเพิ่มสุขภาพที่ดีของทางเดินอาหารโดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรคไตเรื้อรัง หลักฐานที่น่าสนใจมากมายได้ถูกหยิบยกขึ้นมาเพื่อสนับสนุนประโยชน์ของโพรไบโอติกส์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ความท้าทายในการนำมาใช้ดูแลรักษาผู้ป่วยในทางปฏิบัติคือ ความหลากหลายของจุลินทรีย์ในทางเดินอาหารซึ่งแตกต่างกันได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังแต่ละบุคคล ลักษณะเฉพาะขององค์ประกอบในจุลินทรีย์แต่ละกลุ่มทำให้ไม่สามารถใช้โพรไบโอติกส์รูปแบบเดียวกันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทุกราย อีกหนึ่งสิ่งสำคัญที่ต้องเฝ้าระวังคือ การมีปฏิกิริยากันระหว่างโพรไบโอติกส์กับยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่เดิมในการดูแลรักษาโรคไตเรื้อรัง โพรไบโอติกส์บางสายพันธุ์สามารถรบกวนการดูดซึมหรือเมตาบอลิซึมของยาซึ่งจะทำให้ภาพรวมของการรักษาไม่ได้ประสิทธิภาพและอาจไม่ปลอดภัยต่อตัวผู้ป่วย

คำถามที่น่าสนใจคือ ทำอย่างไรจึงจะสามารถให้การรักษาผู้ป่วยด้วยโพรไบโอติกส์ ด้วยชนิด ปริมาณ และระยะเวลาที่เหมาะสมได้ เพราะถึงแม้ว่าการศึกษาต่าง ๆ จะเน้นย้ำผลลัพธ์ในทางบวกจากการใช้โพรไบโอติกส์ แต่ยังไม่มีความชัดเจนโดยเฉพาะสำหรับในแต่ละระยะของโรคไตเรื้อรัง หรือความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ การศึกษาในอนาคตจึงควรเป็นการมุ่งเน้นไปที่การเลือกใช้โพรไบโอติกส์สายพันธุ์ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย รวมไปถึงปริมาณและระยะเวลาการใช้โพรไบโอติกส์ เพื่อเป็นส่วนเสริมในการรักษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยควรมีหลักฐานสนับสนุนที่มากขึ้น ศึกษาในปริมาณประชากรที่มากขึ้นเพื่อนำไป

สู่แนวทางการปฏิบัติพื้นฐานเพิ่มเติมที่ใช้งานได้จริง และมีการปรับใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยที่สุดและเกิดประโยชน์สูงสุด

สรุป

จุลินทรีย์ในลำไส้มีบทบาทสำคัญที่สัมพันธ์กับการทำงานของไต หากจุลินทรีย์ในลำไส้สูญเสียสมดุลจะนำมาซึ่งการทำงานที่ลดลงของไตในโรคไตเรื้อรัง โพรไบโอติกส์สามารถนำความสมดุลของลำไส้กลับมา และลดผลลัพธ์จากการสูญเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำงานของไตที่ลดลง การศึกษามากมายแสดงให้เห็นหลักฐานว่า โพรไบโอติกส์มีประโยชน์และมีที่ใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยช่วยลดของเสียยูริคัม ภาวะการอักเสบ และ oxidative stress ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการลดลงของการทำงานของไตและนำไปสู่ไตเสื่อมเรื้อรังในระยะที่เพิ่มขึ้น ยิ่งไปกว่านั้นโพรไบโอติกส์ยังช่วยเสริมสร้าง gut barrier function ลดโปรตีนในปัสสาวะและควบคุมความดันโลหิต ล้วนแล้วแต่เป็นส่วนสำคัญในการชะลอความเสื่อมของโรคไตเรื้อรังทั้งสิ้น กล่าวโดยสรุปการศึกษาโพรไบโอติกส์ในบริบทของการรักษาโรคไตเรื้อรังนั้น นำมาซึ่งความเข้าใจในความซับซ้อนระหว่างสุขภาพลำไส้และการทำงานของไตได้ดีขึ้น แม้จะมีการศึกษามากมายช่วยสนับสนุนประโยชน์ของโพรไบโอติกส์ในการดูแลรักษาโรคไตเรื้อรัง การนำโพรไบโอติกส์มาใช้ในทางปฏิบัติยังคงจำเป็นต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากยังไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน ในขณะเดียวกัน การศึกษาทางคลินิกที่เพิ่มขึ้นในอนาคตจะนำมาซึ่งรูปแบบการรักษาที่ครอบคลุมและประยุกต์ใช้กับแต่ละบุคคลได้ดียิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- Tuttle KR, Jones CR, Daratha KB, Koyama AK, Nicholas SB, Alicic RZ, et al. Incidence of Chronic Kidney Disease among Adults with Diabetes, 2015-2020. *N Engl J Med* 2022;387(15):1430-1. doi: 10.1056/NEJMc2207018.
- Kampmann JD, Heaf JG, Mogensen CB, Mickley H, Wolff DL, Brandt F. Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage 3-5 - results from KidDiCo. *BMC Nephrol* 2023;24(1):17. doi: 10.1186/s12882-023-03056-x.
- Liu M, Li XC, Lu L, Cao Y, Sun RR, Chen S, et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(19):2918-26.
- Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. Executive summary of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: an update based on rapidly emerging new evidence. *Kidney Int* 2022;102(5):990-9. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.013.
- Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 2014;85(1):49-61. doi: 10.1038/ki.2013.444.
- Cao C, Zhu H, Yao Y, Zeng R. Gut Dysbiosis and Kidney Diseases. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:829349. doi: 10.3389/fmed.2022.829349.
- Yang T, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2018;14(7):442-56. doi: 10.1038/s41581-018-0018-2.
- Feng Z, Wang T, Dong S, Jiang H, Zhang J, Raza HK, et al. Association between gut dysbiosis and chronic kidney disease: a narrative review of the literature. *J Int Med Res* 2021;49(10):3000605211053276. doi: 10.1177/03000605211053276.
- Fagundes RAB, Soder TF, Grokoski KC, Benetti F, Mendes RH. Probiotics in the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *J Bras Nefrol* 2018;40(3):278-86. doi: 10.1590/2175-8239-jbn-3931.
- Campos LF. Probiotics in CKD: waiting for the evidence. *J Bras Nefrol* 2023;45(2):136-7. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2023-E005en.
- Favero C, Carriazo S, Cuarental L, Fernandez-Prado R, Goma-Garces E, Perez-Gomez MV, et al. Phosphate, Microbiota and CKD. *Nutrients* 2021;13(4):1273. doi: 10.3390/nu13041273.
- Chi M, Ma K, Wang J, Ding Z, Li Y, Zhu S, et al. The Immunomodulatory Effect of the Gut Microbiota in Kidney Disease. *J Immunol Res* 2021;2021:5516035. doi: 10.1155/2021/5516035.
- Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Esteras R, Perez-Gomez MV, Gracia-Iguacel C, Fernandez-Fernandez B, et al. Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression. *Toxins (Basel)* 2018;10(7). doi: 10.3390/toxins10070300.
- Cigarran Guldris S, Gonzalez Parra E, Cases Amenos A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2017;37(1):9-19. doi: 10.1016/j.nefro.2016.05.008.
- Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(5):737-46. doi: 10.1093/ndt/gfv095.

16. Evenepoel P, Meijers BK, Bammens BR, Verbeke K. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int Suppl* 2009(114):S12–9. doi: 10.1038/ki.2009.402.
17. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013;83(6):1010–6. doi: 10.1038/ki.2012.440.
18. Bertani B, Ruiz N. Function and Biogenesis of Lipopolysaccharides. *EcoSal Plus* 2018;8(1). doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0001-2018.
19. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, Ni Z, Said H, Subramanian VS. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(7):2686–93. doi: 10.1093/ndt/gfr624.
20. Vaziri ND, Wong J, Pahl M, Piceno YM, Yuan J, DeSantis TZ, et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int* 2013;83(2):308–15. doi: 10.1038/ki.2012.345.
21. Khan MT, Nieuwdorp M, Backhed F. Microbial modulation of insulin sensitivity. *Cell Metab* 2014;20(5):753–60. doi: 10.1016/j.cmet.2014.07.006.
22. Koppe L, Pelletier CC, Alix PM, Kalbacher E, Fouque D, Soulage CO, et al. Insulin resistance in chronic kidney disease: new lessons from experimental models. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(9):1666–74. doi: 10.1093/ndt/gft435.
23. Evenepoel P, Stenvinkel P, Shanahan C, Pacifici R. Inflammation and gut dysbiosis as drivers of CKD-MBD. *Nat Rev Nephrol* 2023;19(10):646–57. doi: 10.1038/s41581-023-00736-7.
24. Mafra D, Lobo JC, Barros AF, Koppe L, Vaziri ND, Fouque D. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Future Microbiol* 2014;9(3):399–410. doi: 10.2217/fmb.13.165.
25. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(8):506–14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66.
26. Markowiak P, Slizewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients* 2017;9(9):1021. doi: 10.3390/nu9091021.
27. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol* 2008;8(6):411–20. doi: 10.1038/nri2316.
28. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr* 2014;111(3):387–402. doi: 10.1017/S0007114513002560.
29. Linden SK, Sutton P, Karlsson NG, Korolik V, McGuckin MA. Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucosal Immunol* 2008;1(3):183–97. doi: 10.1038/mi.2008.5.
30. Keddis MT, Khanna S, Noheria A, Baddour LM, Pardi DS, Qian Q. Clostridium difficile infection in patients with chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87(11):1046–53. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.05.025.
31. Fayol-Messaoudi D, Berger CN, Coconnier-Polter MH, Lievin-Le Moal V, Servin AL. pH-, Lactic acid-, and non-lactic acid-dependent activities of probiotic Lactobacilli against Salmonella enterica Serovar Typhimurium. *Appl Environ Microbiol* 2005;71(10):6008–13. doi: 10.1128/AEM.71.10.6008-6013.2005.
32. Corr SC, Li Y, Riedel CU, O'Toole PW, Hill C, Gahan CG. Bacteriocin production as a mechanism for the anti-infective activity of Lactobacillus salivarius UCC118. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(18):7617–21. doi: 10.1073/pnas.0700440104.
33. Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(11):639–46. doi: 10.1038/nrendo.2011.126.
34. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(4):657–70. doi: 10.1681/ASN.2013080905.
35. Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003;52(6):827–33. doi: 10.1136/gut.52.6.827.
36. Mennigen R, Nolte K, Rijcken E, Utech M, Loeffler B, Senninger N, et al. Probiotic mixture VSL#3 protects the epithelial barrier by maintaining tight junction protein expression and preventing apoptosis in a murine model of colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296(5):G1140–9. doi: 10.1152/ajpgi.90534.2008.
37. Johnson-Henry KC, Hagen KE, Gordonpour M, Tompkins TA, Sherman PM. Surface-layer protein extracts from Lactobacillus helveticus inhibit enterohaemorrhagic Escherichia coli O157:H7 adhesion to epithelial cells. *Cell Microbiol* 2007;9(2):356–67. doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00791.x.

38. Kailasapathy K, Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. *Immunol Cell Biol* 2000;78(1):80–8. doi: 10.1046/j.1440-1711.2000.00886.x.
39. Saarela M, Mogensen G, Fonden R, Matto J, Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol* 2000;84(3):197–215. doi: 10.1016/s0168-1656(00)00375-8.
40. Tian N, Li L, Ng JK, Li PK. The Potential Benefits and Controversies of Probiotics Use in Patients at Different Stages of Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2022;14(19). doi: 10.3390/nu14194044.
41. De Preter V, Vanhoutte T, Huys G, Swings J, De Vuyst L, Rutgeerts P, et al. Effects of *Lactobacillus casei* Shirota, *Bifidobacterium breve*, and oligofructose-enriched inulin on colonic nitrogen-protein metabolism in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292(1):G358–68. doi: 10.1152/ajpgi.00052.2006.
42. Wagner S, Merklung T, Metzger M, Koppe L, Laville M, Boutron-Ruault MC, et al. Probiotic Intake and Inflammation in Patients With Chronic Kidney Disease: An Analysis of the CKD-REIN Cohort. *Front Nutr* 2022;9:772596. doi: 10.3389/fnut.2022.772596.
43. Miraghajani M, Zaghian N, Mirlohi M, Feizi A, Ghiasvand R. The Impact of Probiotic Soy Milk Consumption on Oxidative Stress Among Type 2 Diabetic Kidney Disease Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Ren Nutr* 2017;27(5): 317–24. doi: 10.1053/j.jrn.2017.04.004.
44. Rossi M, Johnson DW, Morrison M, Pascoe EM, Coombes JS, Forbes JM, et al. Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(2):223–31. doi: 10.2215/CJN.05240515.
45. Ranganathan N, Ranganathan P, Friedman EA, Joseph A, Delano B, Goldfarb DS, et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Adv Ther* 2010;27(9): 634–47. doi: 10.1007/s12325-010-0059-9.
46. Jia L, Jia Q, Yang J, Jia R, Zhang H. Efficacy of Probiotics Supplementation On Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(5): 1623–35. doi: 10.1159/000494677.
47. Kaminski TW, Pawlak K, Karbowska M, Mysliwiec M, Pawlak D. Indoxyl sulfate - the uremic toxin linking hemostatic system disturbances with the prevalence of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2017;18(1):35. doi: 10.1186/s12882-017-0457-1.
48. He S, Xiong Q, Tian C, Li L, Zhao J, Lin X, et al. Inulin-type prebiotics reduce serum uric acid levels via gut microbiota modulation: a randomized, controlled crossover trial in peritoneal dialysis patients. *Eur J Nutr* 2022;61(2):665–77. doi: 10.1007/s00394-021-02669-y.
49. Garcia-Martinez Y, Borriello M, Capolongo G, Ingrosso D, Perna AF. The Gut Microbiota in Kidney Transplantation: A Target for Personalized Therapy? *Biology (Basel)* 2023;12(2):163. doi: 10.3390/biology12020163.
50. Chan S, Hawley CM, Pascoe EM, Cao C, Campbell SB, Campbell KL, et al. Prebiotic Supplementation in Kidney Transplant Recipients for Preventing Infections and Gastrointestinal Upset: A Randomized Controlled Feasibility Study. *J Ren Nutr* 2022;32(6):718–25. doi: 10.1053/j.jrn.2022.02.006.

Prevalence and Associated Factors of Contrast-Associated Acute Kidney Injury in Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study

Kamonwan Meepornbucha¹, Wanniya Meenune¹, Ponprom Srisakorn²

¹*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand*

²*Department of Diagnostic Radiology, Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand*

Abstract

Background: Research indicates that the intravascular administration of contrast agents during computed tomography (CT) procedures may lead to Contrast-Associated Acute Kidney Injury (CA-AKI). The prevalence and associated risk factors for CA-AKI vary among different populations, particularly in individuals with pre-existing kidney disease.

Methods: This retrospective cohort study included patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) between 15 and 59 mL/min/1.73 m² who received intravenous contrast medium (CM) for CT between October 2021 and September 2024. The prevalence of CA-AKI in patients with kidney disease was evaluated, and associated risk factors were analyzed.

Results: A total of 655 patients met the inclusion criteria. Among them, 58 patients (8.58%) developed CA-AKI. Baseline demographic characteristics were not significantly different between the CA-AKI and non-CA-AKI groups. However, the CA-AKI group had significantly higher proportions of patients with chronic kidney disease (CKD) stage G3b and G4, current use of diuretics and vasopressors, multiple exposures to CM within 72 hours, and concurrent acute kidney injury (AKI). Multivariate analysis identified CKD stage G3b (odds ratio [OR] 2.75; 95% confidence interval [CI], 1.26–6.00; $p = 0.011$) and current AKI (OR 3.99; 95% CI, 1.89–8.42; $p < 0.001$) as significant factors associated with the development of CA-AKI.

Conclusions: CKD stage G3b and current AKI were significantly associated with an increased risk of CA-AKI. Therefore, caution is warranted when administering CM to patients with these conditions.

Keywords: CIN; renal failure; acute renal failure; kidney failure; contrast-induced nephropathy

Corresponding author: Kamonwan Meepornbucha

Email: kmeepornbucha@gmail.com

Received: 30 June 2025; **Revised:** 20 July 2025; **Accepted:** 21 July 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.280653>



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

ความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะไตวายเฉียบพลัน หลังการฉีดสารทึบรังสีในโรคไต: การศึกษาแบบย้อนหลัง

กมลวรรณ มีพรบุชา¹, วรรณิยา มินุ่น¹, พรพรม ศรีสาคร²

¹งานโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

²กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี

บทคัดย่อ

บทนำ: การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การฉีดสารทึบรังสีผ่านทางหลอดเลือดในการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ อาจส่งผลกระทบต่อภาวะไตวายเฉียบพลันได้ ความชุกและปัจจัยเสี่ยงของภาวะไตวายเฉียบพลันหลังการฉีดสารทึบรังสี (Contrast-Associated Acute Kidney Injury; CA-AKI) มีความแตกต่างกันไปตามลักษณะของประชากร โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ระเบียบวิธีวิจัย: การวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยที่มีค่าประมาณอัตราการกรองของไตระหว่าง 15 ถึง 59 มล./นาที/1.73 ม² และได้รับสารทึบรังสีทางหลอดเลือดสำหรับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2564 ถึง กันยายน 2567 เพื่อศึกษาความชุกและวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ CA-AKI

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 655 ราย โดยในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 58 ราย (ร้อยละ 8.58) ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ CA-AKI กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ CA-AKI มีสัดส่วนของผู้ที่มีโรคไตเรื้อรังระยะ 3b และ 4 การใช้ยาขับปัสสาวะหรือยากระตุ้นความดันโลหิต การได้รับสารทึบรังสีมากกว่าหนึ่งครั้งภายใน 72 ชั่วโมง และการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันขณะได้รับสารทึบรังสี สูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะ CA-AKI ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ CA-AKI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ โรคไตเรื้อรังระยะ 3b (odds ratio [OR] 2.75; 95% confidence interval [CI], 1.26–6.00; p = 0.011) และภาวะไตวายเฉียบพลันขณะได้รับสารทึบรังสี (OR 95 %; 3.99 CI, 8.42–1.89; p < 0.001)

สรุป: ผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังระยะ 3b และผู้ที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันขณะได้รับสารทึบรังสี มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด CA-AKI ดังนั้นควรให้การป้องกันและติดตามอย่างใกล้ชิด หากจำเป็นต้องได้รับการฉีดสารทึบรังสี

คำสำคัญ: ไตวายเฉียบพลัน; ไตวาย; ไตเสื่อม; ไตบาดเจ็บ; ฉีดสี

Introduction

Currently, radiographic imaging with contrast medium (CM) through computed tomography (CT) scans is essential for diagnosing and planning the treatment of various diseases. Previous studies have shown that the injection of contrast agents through the bloodstream during CT scans can lead to acute kidney injury (AKI), known as Contrast-Associated Acute Kidney Injury (CA-AKI).^{1,2} The incidence rate of CA-AKI ranges from

6% to 24%, varying across different studies and populations. The primary risk factor for CA-AKI is the estimated glomerular filtration rate (eGFR), with additive risk factors including advanced age, pre-existing kidney dysfunction, chronic diseases such as diabetes, chronic kidney disease (CKD), and hemodynamic instability before receiving contrast agents. The type and amount of CM or multiple CM administrations within 72 hours may increase the risk of CA-AKI.^{3,4,5} There are currently numerous

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: กมลวรรณ มีพรบุชา

อีเมล: kmeepornbucha@gmail.com

รับบทความ: 30 มิถุนายน 2568; **ปรับปรุงแก้ไข:** 20 กรกฎาคม 2568; **รับตีพิมพ์:** 21 กรกฎาคม 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.

guidelines to prevent CA-AKI following the intravascular administration of contrast agents for CT scans.

Rajavithi Hospital is the largest hospital under the Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand. It receives referrals from provincial hospitals, resulting in a high volume of patients receiving intravenous CM for CT scans. Many patients have reduced kidney function based on blood tests before CM administration, putting them at high risk for CA-AKI. These patients must be assessed by nephrologists to prevent this condition before contrast administration.^{1,2,4,6}

Previous studies have shown that AKI following the administration of contrast agents during CT scans is associated with an eGFR less than 30 mL/min/1.73 m².^{7,8} However, some research shows no evidence of CA-AKI regardless of CKD stage.^{9,10} Current guidelines recommend various measures to prevent CA-AKI in patients with CKD, but the specific eGFR threshold for this condition varies. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 guidelines¹ recommend monitoring for CA-AKI when eGFR is less than 60 mL/min/1.73 m². However, the American College of Radiology (ACR) 2023 guidelines² and Japan's national guidelines suggest monitoring for CA-AKI when eGFR is less than 30 mL/min/1.73 m².⁶ Additionally, the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) 2018 guidelines recommend different thresholds for monitoring CA-AKI depending on the route of contrast administration.⁴ For intra-arterial contrast administration or patients in critical care units, monitoring for CA-AKI is recommended when eGFR is less than 45 mL/min/1.73 m². For intravenous contrast administration, monitoring is recommended when eGFR is less than 30 mL/min/1.73 m².

From the differing guidelines and the large volume of patients at Rajavithi Hospital, many patients require consultation with nephrologists before administering contrast agents or might experience delays in necessary diagnostic procedures involving CT scans. Some patients may develop CA-AKI without receiving appropriate preventative measures. This study examines the factors influencing CA-AKI in patients with an eGFR of less than

60 mL/min/1.73 m² who received intravenous contrast agents for CT scans at Rajavithi Hospital. The goal is to develop appropriate guidelines to prevent CA-AKI in Rajavithi Hospital in the future.

Material and methods

This retrospective single-center cohort study was conducted at Rajavithi Hospital. It included patients with kidney disease defined as chronic kidney disease (CKD) stage III–IV and those with acute kidney injury who underwent computed tomography (CT) with iodinated contrast media between October 2021 and September 2024. The study was approved by the Ethics Committee of Rajavithi Hospital. Written informed consent was not required.

Study population

Eligible participants were adults aged 18 years or older with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) between 15–59 mL/min/1.73 m². Patients were excluded if baseline serum creatinine data within 3 months or follow-up data 48–72 hours after contrast administration were unavailable, if they were undergoing kidney replacement therapy, or if they were pregnant.

Patients were classified as having AKI if their serum creatinine increased by ≥ 0.3 mg/dL from baseline during CM exposure. CKD was defined as a preexisting estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 15–59 mL/min/1.73 m² within three months before CM exposure. Stable CKD was defined as a <0.3 mg/dL change in serum creatinine from baseline during CM exposure.

Outcomes

The primary outcome of the study was to determine the prevalence of contrast-associated acute kidney injury (CA-AKI) following intravascular contrast administration in patients with kidney disease. The secondary outcome was to identify factors associated with the development of CA-AKI in this population. CA-AKI was defined as serum creatinine increase ≥ 0.3 mg/dL within 48–72 hours after intravascular CM exposure.

Contrast media

Contrast media used in the study included iso-osmolar contrast media (IOCM), such as iodixanol (Visipaque), and low-osmolar contrast media (LOCM), including iopamiro, ioversol (Optiray), and iohexol (Omnipaque). The amount of CM used for CT scans was based on the type of imaging and patient body weight. For CT of the brain, head, and neck, 50 ml of CM was administered. For CT of the chest, upper abdomen, or whole abdomen, 80 ml was used. In CT angiography (CTA) of the brain, neck, chest, or abdomen, patients weighing less than 80 kg received 80 ml, while those weighing 80 kg or more received 100 ml of CM.

Sample size calculation

The sample size was calculated using the estimated single proportion formula (Wayne WD, 1995),¹¹ based on a reported 21.2% prevalence of acute kidney injury after contrast media administration in patients with eGFR < 60 ml/min/1.73 m², as reported by McDonald et al. (2017). To ensure sufficient power and account for a 20% margin of error and potential missing data, the final target sample size was determined to be 436 patients.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to summarize baseline demographic data, with categorical variables presented as numbers and percentages. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation for normally distributed data, and as median, minimum, maximum, and interquartile range (IQR) for non-normally distributed data.

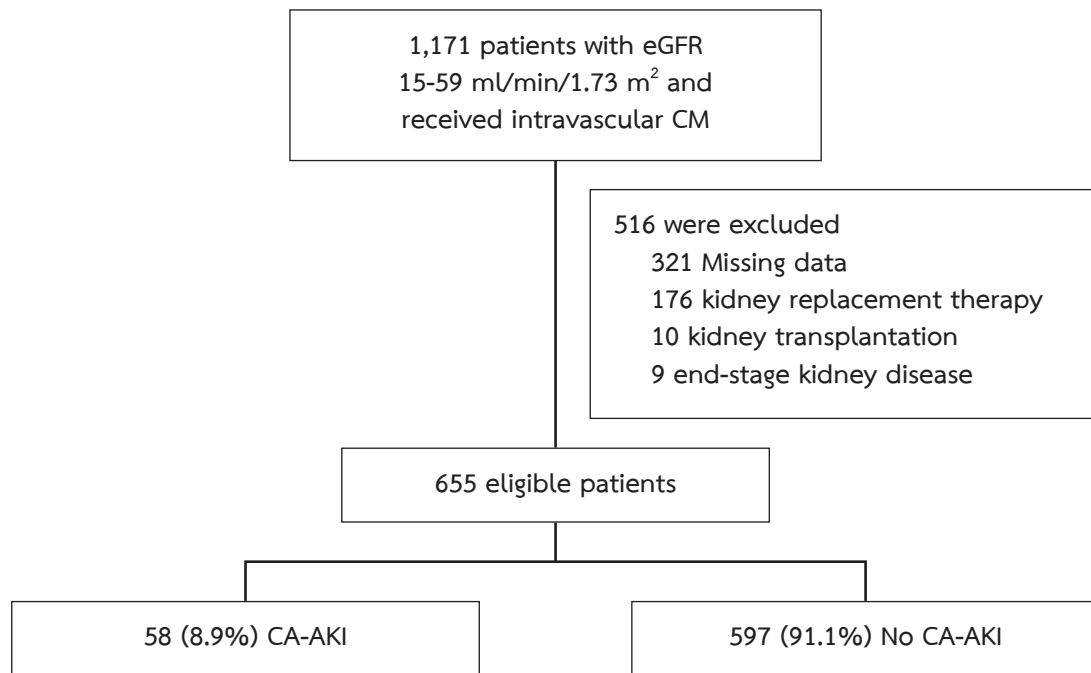
For inferential statistics, categorical variables were analyzed using the Chi-square or Fisher's exact test. For continuous variables, the Paired t-test was used for normally distributed paired data, and the Wilcoxon Signed Rank test for non-normal paired data. For independent groups, the Student's t-test was applied for normally distributed data, and the Mann-Whitney U-test for non-normally distributed data. Pearson's

correlation was used to assess relationships between continuous variables such as age, serum creatinine, and eGFR. Factors associated with CA-AKI were analyzed using multiple logistic regression, with results presented as adjusted odds ratios and 95% confidence intervals. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant, and all analyses were conducted using SPSS Statistics version 29.0.2.0.

Results

One thousand one hundred seventy-one patients met the inclusion criteria. After applying the exclusion criteria, 516 patients were excluded, including 321 patients with missing data, 176 patients who received kidney replacement therapy, 10 patients who had undergone kidney transplantation, and nine patients with end-stage kidney disease who had not yet undergone dialysis. Therefore, 655 patients were included in the final analysis. Among these, 58 patients were diagnosed with CA-AKI, accounting for 8.9% of the study population (**Figure 1**).

The baseline characteristics between the AKI and no AKI groups showed no significant differences in age, sex, body mass index, blood pressure, preexisting diseases, hemoglobin, hematocrit, types of intravenous (IV) fluid, and N-acetylcysteine administration before CM exposure, and types of CM used. The proportions of patients with stable CKD stages G3b and G4, current use of diuretics and vasopressor agents during CM exposure, multiple CM exposures within 72 hours, current AKI, and admission to critical care units and emergency rooms during CM exposure, as well as baseline serum creatinine before CM exposure were significantly higher in the AKI group compared to the non-AKI group. Conversely, there was a substantially higher proportion of current use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), metformin, stable CKD stage G3a, and admission in the outpatient departments, as well as higher serum albumin level in the non-AKI group (**Table 1**).

**Figure 1** Study Flow Diagram

eGFR, estimated glomerular filtration rate; CM, contrast media; CA-AKI, contrast-associated acute kidney injury

Table 1 Baseline demographic and laboratory data of all patients

Parameters	AKI (n=58)	Non-AKI (n=597)	p-value
Age, year	66.93±14.86	68.76±12.26	0.288
Sex, n (%)			0.167
• Female	33 (56.9%)	283 (47.4%)	
• Male	25 (43.1%)	314 (52.6%)	
Body mass index (kg/m ²)	23.64±4.62	23.41±4.61	0.757
Systolic blood pressure (mmHg)	131.04±26.52	133.12±21.43	0.571
Diastolic blood pressure (mmHg)	74.63±16.8	74.89±13.29	0.909
Preexisting disease, n (%)			
• Hypertension	38 (65.5%)	371 (62.1%)	0.613
• Diabetes mellitus	20 (34.5%)	154 (25.8%)	0.153
• Solid malignancy	12 (20.7%)	143 (24%)	0.577
• Hematologic malignancy	3 (5.2%)	15 (2.5%)	0.237
• Cirrhosis	1 (1.7%)	15 (2.5%)	0.71
• Chronic kidney disease stages	43 (74.1%)	462 (77.4%)	0.574
- G3a	15 (25.9%)	297 (49.7%)	
- G3b	21 (36.2%)	122 (20.4%)	
- G4	7 (12.1%)	43 (7.2%)	

Table 1 Baseline demographic and laboratory data of all patients (Continued)

Parameters	AKI (n=58)	Non-AKI (n=597)	p-value
Current medications, n (%)	22 (37.9%)	170 (28.5%)	0.131
• Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor	2 (3.4%)	53 (8.9%)	0.031*
- Continued	1 (1.7%)	20 (3.4%)	
- Withdrew	1 (1.7%)	26 (4.4%)	
• Angiotensin II Receptor Blocker	7 (12.1%)	55 (9.2%)	0.960
- Continued	2 (3.4%)	23 (3.9%)	
- Withdrew	5 (8.6%)	24 (4%)	
• Metformin	2 (3.4%)	53 (8.9%)	0.031*
- Continued	0 (0%)	19 (3.2%)	
- Withdrew	2 (3.4%)	24 (4%)	
• Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors	0 (0%)	3 (0.5%)	0.53
- Continued	0 (0%)	2 (0.3%)	
- Withdrew	0 (0%)	1 (0.1%)	
• Diuretics	13 (22.4%)	59 (9.9%)	0.026*
- Continued	8 (13.8%)	29 (4.9%)	
- Withdrew	5 (8.6%)	27 (4.5%)	
Wards, n (%)			<0.001*
• Outpatient department	10 (17.2%)	215 (36%)	
• Emergency room	15 (25.9%)	109 (18.3%)	
• Critical care unit	4 (6.9%)	6 (1%)	
• General ward	29 (50%)	267 (44.7%)	
IV fluid before CM exposure, n (%)			0.313
• No	19 (32.8%)	236 (39.5%)	
• Yes	39 (67.2%)	361 (60.5%)	
Types of IV fluid before CM exposure, n (%)			0.087
• Normal saline	25 (43.1%)	281 (47.1%)	
• Acetar/Ringer's lactate	7 (12.1%)	41 (6.9%)	
• Isotonic bicarbonate	1 (1.7%)	1 (0.2%)	
• 5% glucose in NSS/0.45% NSS	6 (10.3%)	38 (6.4%)	
N-acetylcysteine before CM exposure	30 (51.7%)	351 (58.8%)	0.297

Table 1 Baseline demographic and laboratory data of all patients (Continued)

Parameters	AKI (n=58)	Non-AKI (n=597)	p-value
Vasopressor during CM exposure	7 (12.1%)	9 (1.5%)	<0.001*
Multiple CM exposures within 72 hours	2 (3.4%)	3 (0.5%)	0.014*
Injection site, n (%)			0.065
• Intravenous	56 (96.6%)	592 (99.2%)	
• Intraarterial	2 (3.4%)	5 (0.8%)	
Types of Imaging, n (%)			0.006*
• Computed tomography	42 (72.4%)	519 (86.9%)	
• Computed tomography angiography	14 (24.1%)	73 (12.2%)	
• Angiogram	2 (3.4%)	5 (0.8%)	
Types of contrast media, n (%)			0.811
• Low osmolar	6 (10.3%)	56 (9.4%)	
• Iso-osmolar	52 (89.7%)	541 (90.6%)	
• Low osmolar			0.285
- Iopamiro	0 (0%)	5 (0.8%)	
- Iohexol (Omnipaque)	6 (10.3%)	39 (6.5%)	
- Ioversol (Optiray)	0 (0%)	12 (2%)	
Stable chronic kidney disease stages			<0.001*
• G3a	5 (8.6%)	262 (43.9%)	
• G3b	11 (19%)	101 (16.9%)	
• G4	5 (8.6%)	34 (5.7%)	
Current AKI during CM exposure	35 (60.3%)	151 (25.3%)	<0.001*
Hemoglobin (g/dL)	10.49±2.84	11.02±2.27	0.170
Hematocrit (%)	32.45±8.49	33.56±6.89	0.255
Serum albumin (g/dL)	3.21±0.9	3.63±0.74	0.001*
Serum creatinine before CM exposure (mg/dL)	1.8±0.57	1.52±0.51	<0.001*
eGFR before CM exposure (mL/min/1.73m ²)	35.91±11.28	44.08±11.34	<0.001*
Death within 30 days	23 (39.7%)	36 (6%)	<0.001*
RRT within 30 days	6 (10.3%)	1 (0.2%)	<0.001*

IV, intravenous; CM, contrast media; NSS, normal saline; AKI, acute kidney injury; eGFR, estimated glomerular filtration rate; RRT, renal replacement therapy. *p-value < 0.05

Univariate analysis of associated factors of CA-AKI revealed CKD stages G3b/G4, current AKI, current use of diuretics and vasopressors, multiple CM exposures within 72 hours, types of imaging, admission wards, baseline serum albumin, creatinine, and eGFR before CM exposure as significant predictors for CA-AKI (**Table 2**).

Table 2 Univariate analysis of associated factors for contrast-associated acute kidney injury

Parameters	OR 95%CI	p-value
Age, years	0.99 (0.97, 1.01)	0.288
Sex (%)		
• Female	Reference	1
• Male	0.68 (0.4, 1.18)	0.169
Body mass index (kg/m ²)	1.01 (0.95, 1.08)	0.756
Systolic blood pressure (mmHg)	1 (0.98, 1.01)	0.497
Diastolic blood pressure (mmHg)	1 (0.98, 1.02)	0.889
Underlying diseases		
• Diabetes mellitus	1.51 (0.86, 2.68)	0.155
• Solid malignancy	0.83 (0.43, 1.61)	0.577
• Hematologic malignancy	2.12 (0.59, 7.54)	0.247
• Hypertension	1.16 (0.66, 2.04)	0.613
• Coronary artery disease	0.84 (0.45, 1.55)	0.574
• Cirrhosis	0.68 (0.09, 5.25)	0.712
• Chronic kidney disease stages		
- G3a	Reference	1
- G3b	3.41 (1.7, 6.83)	0.001*
- G4	3.22 (1.24, 8.35)	0.016*
Stable chronic kidney disease stages		
• No chronic kidney disease	Reference	1
- G3a	0.1 (0.04, 0.27)	<0.001*
- G3b	0.59 (0.29, 1.2)	0.146
- G4	0.79 (0.29, 2.17)	0.654
Current AKI during CM exposure	4.49 (2.57, 7.85)	<0.001*
Current medications		
• Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor	0.22 (0.05, 0.98)	0.047*

Table 2 Univariate analysis of associated factors for contrast-associated acute kidney injury (continued)

Parameters	OR 95%CI	p-value
• Angiotensin II Receptor Blocker	0.98 (0.38, 2.53)	0.960
• Metformin	0.22 (0.05, 0.98)	0.047*
• Diuretics	2.72 (1.1, 6.73)	0.031*
Wards		
• Outpatient department	Reference	1
• Emergency room	2.34 (1.11, 4.9)	0.025*
• Critical care unit	2.96 (1.29, 6.8)	0.011*
• General ward	14.33 (3.48, 59.01)	<0.001*
Intravenous fluid before CM exposure		
• No	Reference	1
• Yes	1.34 (0.76, 2.38)	0.314
N-acetylcysteine before CM exposure	0.75 (0.44, 1.29)	0.299
Vasopressor during CM exposure	8.97 (3.21, 25.08)	<0.001*
Multiple CM exposures within 72 hours	7.07 (1.16, 43.21)	0.034*
Route of contrast media		
• Intravenous	Reference	1
• Intraarterial	4.23 (0.8, 22.3)	0.089
Types of Imaging		
• Computed tomography	Reference	1
• Computed tomography angiography	2.37 (1.23, 4.55)	0.010*
• Angiogram	4.94 (0.93, 26.25)	0.061
Types of contrast media		
• Low osmolar	Reference	1
• Iso-osmolar	0.9 (0.37, 2.18)	0.811
Hemoglobin (g/dL)	0.91 (0.8, 1.02)	0.098
Hematocrit (%)	0.98 (0.94, 1.02)	0.254
Serum albumin (g/dL)	0.51 (0.36, 0.72)	<0.001*
Serum creatinine before CM exposure (mg/dL)	2.11 (1.41, 3.16)	<0.001*
eGFR before CM exposure (mL/min/1.73m ²)	0.95 (0.93, 0.97)	<0.001*

IV, intravenous; CM, contrast media; AKI, acute kidney injury; eGFR, estimated glomerular filtration rate; OR, odds ratio; CI, confidence interval. *p-value < 0.05

For multivariate logistic regression analysis, those with a p-value < 0.1 from univariate analysis and other relevant factors, such as preexisting diseases, were included as covariates. It was found that baseline CKD stage G3b and current AKI status were significant predictors of CA-AKI. The adjusted odds ratios were 2.75 (95% CI 1.26-6.0, p=0.011) for CKD stage G3b and 3.99 (95% CI 1.89-8.42, p < 0.001) for current AKI status. (Table 3).

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of associated factors for contrast-associated acute kidney injury

Parameters	Adjusted OR 95%CI	p-value
Preexisting diseases		
• Diabetes mellitus	1.5 (0.71, 3.17)	0.284
• Chronic kidney disease stages		
- G3a	Reference	1
- G3b	2.75 (1.26, 6)	0.011*
- G4	2.79 (0.99, 7.87)	0.053
Current AKI during CM exposure	3.99 (1.89, 8.42)	<0.001*
Current medication		
• Diuretics	1.81 (0.73, 4.45)	0.197
Vasopressor during CM exposure	2.15 (0.35, 12.99)	0.406
Multiple CM exposures within 72 hours	4.07 (0.25, 67.1)	0.327
Route of contrast media		
• Intravenous	Reference	1
• Intraarterial	1.11 (0.08, 15.42)	0.938
Types of Imaging		
• Computed tomography	Reference	1
• Computed tomography angiography	0.54 (0.23, 1.29)	0.168
• Angiogram	NA	1
Serum albumin (g/dL)	0.82 (0.5, 1.33)	0.412

CM, contrast media; AKI, acute kidney injury; eGFR, estimated glomerular filtration rate; OR, odds ratio; CI, confidence interval. *p-value < 0.05.

In the subgroup analysis of stable CKD patients, univariate analysis identified diabetes mellitus, hematologic malignancy, CKD stages, current diuretic use, admission to the critical care unit, baseline serum creatinine, and eGFR before CM exposure as significant predictors of CA-AKI (Table 4). Multiple logistic regression showed that hematologic malignancy and CKD stage G3b were significant independent predictors for CA-AKI. Factors included in the analysis were diabetes mellitus, hematologic malignancy, CKD, ward status, and eGFR before CM exposure. The adjusted odds ratios were 11.3 (95% CI 1.5-85.2, p=0.019) for hematologic malignancy, and 4.49 (95% CI 1.02-19.78, p=0.047) for CKD G3b (Table 5).

Table 4 Univariate analysis of associated factors for contrast-associated acute kidney injury in the subgroup of stable chronic kidney disease patients

Parameters	OR 95%CI	p-value
Age, year	1.01 (0.97, 1.05)	0.651
Sex (%)		
• Female	Reference	1
• Male	0.51 (0.2, 1.25)	0.138
Body mass index (kg/m ²)	0.92 (0.81, 1.05)	0.238
Systolic blood pressure (mmHg)	1 (0.98, 1.03)	0.652
Diastolic blood pressure (mmHg)	0.98 (0.94, 1.02)	0.252
Preexisting diseases		
• Diabetes mellitus	2.17 (0.89, 5.3)	0.089
• Solid malignancy	1.8 (0.73, 4.48)	0.204
• Hematologic malignancy	5.86 (1.14, 30.16)	0.034*
• Hypertension	2.09 (0.69, 6.35)	0.192
• Coronary artery disease	N/A	1
• Cirrhosis	1.75 (0.22, 14.27)	0.599
• Chronic kidney disease stages		
- G3a	Reference	1
- G3b	5.71 (1.93, 16.83)	0.002*
- G4	7.71 (2.12, 28)	0.002*

Table 4 Univariate analysis of associated factors for contrast-associated acute kidney injury in the subgroup of stable chronic kidney disease patients (continued)

Parameters	OR 95%CI	p-value
Current medications		
• Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor	N/A	0.998
• Angiotensin II Receptor Blocker	1.44 (0.38, 5.44)	0.587
• Metformin	N/A	0.998
• Diuretics	4.01 (1.47, 10.98)	0.007*
Admission wards		
• Outpatient department	Reference	1
• General ward	2.55 (0.87, 7.49)	0.088
• Emergency room	3.92 (0.89, 17.26)	0.071
• Critical care unit	39.2 (4.56, 337.06)	0.001*
Intravenous fluid before CM exposure		
• No	Reference	1
• Yes	1.47 (0.6, 3.56)	0.396
Types of IV fluid before CM exposure, n (%)		
• Normal saline	0.62 (0.07, 5.34)	0.662
• Acetar/Ringer's lactate	Reference	1
• Isotonic bicarbonate	N/A	0.998
• 5% glucose in NSS/ 0.45% NSS	N/A	1
N-acetylcysteine before CM exposure	0.93 (0.37, 2.36)	0.878
Multiple CM exposures within 72 hours	9.87 (0.86, 113.54)	0.066
Injection site, n (%)		
• Intravenous	Reference	1
• Intraarterial	N/A	0.999
Types of Imaging, n (%)		
• Computed tomography	Reference	1
• Computed tomography angiography	1.15 (0.33, 4.03)	0.831
• Angiogram	0 (0, 1)	0.999
Types of contrast media, n (%)		
• Low osmolar	Reference	1
• Iso-osmolar	0.72 (0.16, 3.25)	0.670

Table 4 Univariate analysis of associated factors for contrast-associated acute kidney injury in the subgroup of stable chronic kidney disease patients (continued)

Parameters	OR 95%CI	p-value
Current AKI during CM exposure	N/A	1
Hemoglobin (g/dL)	0.95 (0.77, 1.18)	0.656
Hematocrit (%)	1 (0.94, 1.08)	0.898
Serum albumin (g/dL)	0.63 (0.34, 1.14)	0.124
Serum creatinine before CM exposure (mg/dL)	2.17 (1.08, 4.36)	0.029*
eGFR before CM exposure (mL/min/1.73m ²)	0.94 (0.91, 0.98)	0.001*

IV, intravenous; NSS, normal saline; CM, contrast media; AKI, acute kidney injury; eGFR, estimated glomerular filtration rate; OR, odds ratio; CI, confidence interval. *p-value < 0.05.

Table 5 Multivariate analysis of associated factors with CA-AKI in the subgroup of stable CKD patients

Parameters	Adjusted OR 95%CI	p-value
Preexisting disease		
• Diabetes mellitus	2.07 (0.75, 5.7)	0.161
• Hematologic malignancy	11.3 (1.5, 85.2)	0.019*
• Chronic kidney disease stages		
- G3a	Reference	1
- G3b	4.49 (1.02, 19.78)	0.047*
- G4	5.37 (0.4, 72.58)	0.206
Wards		
• Outpatient department	Reference	1
• General ward	2.3 (0.71, 7.44)	0.164
• Emergency room	4.21 (0.85, 20.76)	0.077
• Critical care unit	9.53 (0.76, 119.85)	0.081
eGFR before CM exposure, mL/min/1.73m ²	0.99 (0.92, 1.08)	0.887

CM, contrast media; eGFR, estimated glomerular filtration rate; OR, odds ratio; CI, confidence interval. *p-value < 0.05.

This study found that the 30-day mortality rate in the AKI group was 39.7%, predominantly affecting those with current AKI at 69.6%. Among patients with stable CKD who died, many had accompanying conditions such as cancer or sepsis. In contrast, the non-AKI group had a mortality rate of 6%. The study observed renal replacement therapy (RRT) within 30 days in the AKI group at a rate of 10.3%, with 50% of these patients having current AKI during CM exposure. In the stable CKD group, three cases requiring RRT were noted: The first case involved a patient with sepsis, indicated for hemodialysis

due to volume overload, who subsequently died. The second case involved a patient with metastatic breast cancer, sepsis, and liver failure, indicated for hemodialysis due to severe metabolic acidosis. The third case involved a patient with CA-AKI along with NSAIDs, ciprofloxacin, and cotrimoxazole exposure, requiring hemodialysis due to uremia. This patient was able to discontinue hemodialysis within two weeks, with kidney function returning to baseline. In the non-AKI group, 0.2% of patients underwent RRT, with the patient also presenting with sepsis (Table 6).

Table 6 Associations between stable chronic kidney disease stages and contrast-associated acute kidney injury with mortality and renal replacement therapy

Parameters	Dead within 30 days		RRT within 30 days	
	AKI (n=23)	Non-AKI (n=36)	AKI (n=6)	Non-AKI (n=1)
Stable CKD stages, n (%)	6 (26.1%)	16 (44.4%)	3 (50.0%)	1 (100%)
• G3a	1 (4.3%)	9 (25.0%)	2 (33.3%)	0 (0%)
• G3b	4 (17.4%)	4 (11.1%)	1 (16.7%)	1 (100%)
• G4	1 (4.3%)	3 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Current AKI before CM exposure, n (%)	16 (69.6%)	16 (44.4%)	3 (50.0%)	0 (0%)

CKD, chronic kidney disease; AKI, acute kidney injury; CM, contrast media

Discussion

The prevalence of CA-AKI currently demonstrates variability across different patient populations. In this study, the CA-AKI prevalence was 8.9%, encompassing patients with eGFR ranging from 15 to 59 mL/min/1.73 m², who underwent CT with CM exposure in outpatient and inpatient settings, including those with existing AKI. This finding closely aligns with the research by Kidoh in Japan, which reported a similar CA-AKI prevalence of 9.1% among patients with eGFR between 15 and 60 mL/min/1.73 m².¹⁰

The multivariate analysis revealed no significant associations between CA-AKI and baseline patient characteristics, including age, gender, and regular medications such as diuretics, metformin, and vasopressor agents. Previous CKD stage G3b (eGFR 30-44 mL/min/1.73

m²) and current AKI emerged as statistically significant factors. These findings align with Davenport's study, which demonstrated that patients with eGFR < 30 mL/min/1.73 m² were significantly impacted by CA-AKI, while those with eGFR 30-44 mL/min/1.73 m² showed a trend towards significance.⁷ In our study, 50% of patients with CKD stage G3b also had current AKI, and approximately 28% of those with CKD stage G4 experienced current AKI. This high comorbidity likely explains why only CKD stage G3b significantly influenced CA-AKI in our analysis.

Previous studies in patients in the ICU suggested that current AKI did not impact CA-AKI. Still, these studies potentially introduced selection bias by including both patients who received and did not receive CM. Patients might have been excluded from CM administration in cases of severely reduced kidney function.¹² Conversely,

our study found that current AKI significantly influenced CA-AKI occurrence. While the precise mechanism of kidney function deterioration after CM exposure remains unclear, pre-existing AKI warrants careful monitoring.

In a subgroup analysis of stable CKD patients, multivariate analysis revealed CKD stage G3b and hematologic malignancy as key factors affecting CA-AKI. Prior research has demonstrated that multiple myeloma may elevate CA-AKI risk, particularly in patients with compromised kidney function, hypercalcemia, or dehydration.^{13,14}

A key strength of this study is its comprehensive data collection from a major referral center in Thailand. The research provides a more representative snapshot of clinical practice by including patients with reduced eGFR across both inpatient and outpatient settings, including those with existing AKI. This diverse patient population enhances the study's external validity, capturing a broader range of kidney function scenarios that more closely mirror real-world conditions.

However, the inclusion of patients with AKI prior to CM administration means that observed increases in serum creatinine after CT may be attributable to the underlying kidney injury rather than to the contrast agent itself. The high incidence of CA-AKI reported in this study is likely influenced by the focus on hospitalized patients, most of whom had documented serum creatinine measurements after contrast exposure. In contrast, follow-up data on kidney function are limited in the outpatient setting.

In conclusion, patients with CKD stage G3b and concurrent AKI are at particularly high risk for CA-AKI. Careful management and appropriate protective measures are essential when CM exposure is required in these individuals

References

1. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):c179–84. doi: 10.1159/000339789. American college of radiology. ACR manual on contrast media. ACR. 2023:40-6.
2. American college of radiology. ACR manual on contrast media. ACR. 2023:40-6.
3. Rachoin JS, Wolfe Y, Patel S, Cerceo E. Contrast associated nephropathy after intravenous administration: what is the magnitude of the problem? *Ren Fail* 2021;43(1):1311–21. doi: 10.1080/0886022X.2021.1978490.
4. European society of urogenital radiology. ESUR guidelines on contrast agents. ESUR. 2018:18-20.
5. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, Dillman JR, Fine D, McDonald RJ, et al. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology* 2020;294(3):660–8. doi: 10.1148/radiol.2019192094.
6. Isaka Y, Hayashi H, Aonuma K, Horio M, Terada Y, Doi K, et al. Guideline on the use of iodinated contrast media in patients with kidney disease 2018. *Clin Exp Nephrol* 2020;24(1):1–44. doi: 10.1007/s10157-019-01750-5.
7. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology* 2013;268(3):719–28. doi: 10.1148/radiol.13122276.
8. Dekkers IA, van der Molen AJ. Propensity Score Matching as a Substitute for Randomized Controlled Trials on Acute Kidney Injury After Contrast Media Administration: A Systematic Review. *AJR Am J Roentgenol* 2018;211(4):822–6. doi: 10.2214/AJR.17.19499.
9. McDonald JS, McDonald RJ, Lieske JC, Carter RE, Katzberg RW, Williamson EE, et al. Risk of Acute Kidney Injury, Dialysis, and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease After Intravenous Contrast Material Exposure. *Mayo Clin Proc* 2015;90(8):1046–53. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.05.016.
10. Kidoh M, Nakaura T, Awai K, Matsunaga Y, Tanoue K, Harada K, et al. Low-contrast dose protection protocol for diagnostic computed tomography in patients at high-risk for contrast-induced nephropathy. *J Comput Assist Tomogr* 2013;37(2):289–96. doi: 10.1097/RCT.0b013e318279bd20.
11. Enderlein G. Daniel, Wayne W.: Biostatistics — A Foundations for Analysis in the Health Sciences. Wiley & Sons, New York—Chichester—Brisbane—Toronto—Singapore, 6th ed. 1995, 780 S., £58.—, ISBN 0-471-58852-0 (cloth). *Biometrical Journal* 2007;37(6):744–. doi: 10.1002/bimj.4710370610.

12. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF, Kashani K. Post-contrast acute kidney injury in intensive care unit patients: a propensity score-adjusted study. *Intensive Care Med* 2017;43(6):774–84. doi: 10.1007/s00134-017-4699-y.
13. Stacul F, Bertolotto M, Thomsen HS, Pozzato G, Ugolini D, Bellin MF, et al. Iodine-based contrast media, multiple myeloma and monoclonal gammopathies: literature review and ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;28(2):683–91. doi: 10.1007/s00330-017-5023-5.
14. Crowley MP, Prabhakaran VN, Gilligan OM. Incidence of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Multiple Myeloma Undergoing Contrast-Enhanced Procedures. *Pathol Oncol Res* 2018;24(4):915–9. doi: 10.1007/s12253-017-0300-9.

Furosemide Stress Test for Evaluating Renal Recovery During Continuous Renal Replacement Therapy: A Protocol-Based Pilot Randomized-Controlled (FST-STOP) Trial

Sakchai Sripattarapan, Prit Kusirisin

¹Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

Abstract

Background: The optimal timing for discontinuing continuous renal replacement therapy (CRRT) remains uncertain. There is limited data on the use of the furosemide stress test (FST) to assess recovery from renal tubular dysfunction. This study aimed to determine whether FST could facilitate earlier discontinuation of renal replacement therapy (RRT).

Methods: Critically ill patients with stage 3 acute kidney injury (AKI) who had received CRRT for at least 48 hours were enrolled and randomized 1:1 to either a protocol-based FST (PB-FST) group or standard care. The primary outcome was successful RRT discontinuation.

Results: Twenty-four patients were enrolled, with a mean age of 70.3 ± 15.6 years and a median baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) of $57.5 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (interquartile range: 47.5–77). CRRT was successfully discontinued in 6 of 12 patients (50%) in the PB-FST group and 4 of 12 patients (33.3%) in the standard care group ($P = 0.408$). By day 2, urine output was 990 mL/day in the PB-FST group compared to 372.5 mL/day in the standard care group ($P = 0.299$); by day 5, it increased to 1427.5 mL/day and 932.5 mL/day, respectively ($P = 0.386$).

Conclusions: PB-FST may be feasible for assessing renal recovery during CRRT. However, the small sample size may limit the statistical power of the findings.

Keywords: acute renal failure; kidney failure; ARF; oliguria; CVVH renal recovery; ICU

Corresponding author: Prit Kusirisin

Email: prit.kusirisin@cmu.ac.th

Received: 1 June 2025; *Revised:* 13 July 2025; *Accepted:* 24 July 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.280000>



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

การใช้ Furosemide stress test ในการประเมินการฟื้นตัวของไตระหว่างการรักษำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง: การศึกษานำร่องประเภทการทดลองสุ่มแบบมีกลุ่มควบคุม (FST-STOP)

ศักดิ์ชัย ศรีภทรพันธุ์¹, พฤทธิ์ คูศิริสิน¹

¹หน่วยวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

บทนำ: ระยะเวลาที่เหมาะสมในการหยุดการรักษำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy, CRRT) ยังไม่มีระยะเวลาที่แน่นอน มีข้อมูลไม่มากในการนำ furosemide stress test (FST) มาใช้ในการประเมินการฟื้นตัวของไต การศึกษานี้ได้ทำการสืบค้นว่า FST จะช่วยให้หยุดการรักษำบำบัดทดแทนไตได้หรือไม่

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษานี้ได้รวบรวมผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันระยะที่ 3 ที่ได้รับการรักษำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องมาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะถูกสุ่ม 1:1 แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการทำ protocol-based FST (PB-FST) และกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน ผลลัพธ์หลักคือจำนวนผู้ป่วยที่สามารถหยุดการรักษำบำบัดทดแทนไตได้

ผลการวิจัย: มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 24 รายในการศึกษานี้ โดยมีอายุเฉลี่ย 70.3 ± 15.6 ปี และค่ามัธยฐานของอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) อยู่ที่ 57.5 มล./นาที/1.73 ตร.ม. (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์, 47.5-77) พบว่าสามารถหยุดการรักษำบำบัดทดแทนไตได้สำเร็จ 6 ราย จาก 12 ราย (50%) ในกลุ่ม PB-FST และ 4 ราย จาก 12 ราย (33.3%) ในกลุ่มการรักษามาตรฐาน ($P = 0.408$) ในวันที่ 2 ปริมาณปัสสาวะในกลุ่ม PB-FST มี 990 มล.ต่อวัน และ 372.5 มล.ต่อวัน ในกลุ่มที่ได้รับการรักษามาตรฐาน ($P = 0.299$) หลังจากนั้นในวันที่ 5 พบปริมาณปัสสาวะ 1427.5 มล.ต่อวัน และ 932.5 มล.ต่อวัน ตามลำดับ ($P = 0.386$)

สรุป: PB-FST อาจสามารถนำมาใช้ประเมินการฟื้นตัวของไตระหว่างการรักษำบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง ได้ อย่างไรก็ตามจำนวนตัวอย่างที่น้อยอาจส่งผลต่อความเชื่อมั่นทางสถิติของผลการศึกษา

คำสำคัญ: ไตวาย; ไตเสื่อม; ไอซียู; ปัสสาวะน้อย; ฟอกเลือด; ล้างไต

Background

Renal replacement therapy (RRT) is a mainstay treatment for patients with severe acute kidney injury (AKI) and end-stage renal disease. In particular, AKI affects 50-60% of patients in intensive care units (ICU),^{1,2} and 10-15% of those need RRT.³ Continuous renal replacement therapy (CRRT) is one of the modalities used to treat critically ill patients with hemodynamic instability, which

covers 70% of acute RRT in the ICU.^{4,5}

The optimal time to initiate CRRT has been well established. It has been shown that patients who perform CRRT early experience a similar mortality outcome compared with those who perform late CRRT.⁶⁻⁹ Conversely, a higher mortality rate was observed in patients who were more delayed in CRRT initiation.¹⁰

However, prolonged CRRT can cause adverse events,

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: พฤทธิ์ คูศิริสิน

อีเมล: prit.kusirisin@cmu.ac.th

รับบทความ: 1 มิถุนายน 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 13 กรกฎาคม 2568; รับผิดชอบ: 24 กรกฎาคม 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.

including hypotension, electrolyte abnormalities, acid-base disturbances, hypothermia, catheter-related bloodstream infection (CRBSI), new-onset thrombocytopenia, new-onset anemia, and arrhythmia.¹¹ Little is known regarding the optimal time or criteria to stop CRRT. Urine volume and serum creatinine levels fluctuate gradually in individuals with AKI. As a result, furosemide has been applied in a validated test known as the furosemide stress test (FST) to assess renal tubular function.¹²

The FST is being used to assess whether patients with AKI have the potential to initiate CRRT.¹³⁻¹⁵ Nevertheless, no prior study has used this test to assess renal tubular function while the kidney is recovering. In the protocol-based FST versus standard care for evaluating renal recovery during CRRT (FST-STOP) trial, we investigated whether FST enhanced early RRT discontinuation compared to standard care.

Methods

Study design

This prospective, open-label, randomized, placebo-controlled trial was conducted at the Chiang Mai University Hospital, Chiang Mai, Thailand, from June 2023 to February 2024. The study was approved by the Institutional Review Board of the Faculty of Medicine, Chiang Mai University (study code MED-2566-0034). All participants or legally related relatives had written informed consent.

Participants and randomization

Participants were randomized 1:1 to either the protocol-based furosemide stress test (PB-FST) or standard care. Randomization was done using permuted blocks of size four without additional stratification. Eligible criteria included patients age ≥ 18 years, AKI stage 3 based on kidney disease improving global outcomes classification¹⁶ and CRRT initiation at least 48 hours in the medical

or surgical ICU. Non-investigator nephrologists had permission to initiate and adjust the modality of CRRT. Exclusion criteria consisted of high-dose vasopressors (defined as norepinephrine ≥ 0.5 mcg/kg/min, epinephrine ≥ 0.5 mcg/kg/min, or dopamine ≥ 10 mcg/kg/min), severe electrolyte imbalance (defined as serum potassium ≥ 6.5 mmol/L, serum potassium ≤ 2.5 mmol/L, serum bicarbonate ≤ 12 mmol/L, or arterial blood pH ≤ 7.2), urine output $\geq 2,100$ mL/day, obstructive uropathy, chronic kidney disease (CKD) stage 5 or ESRD, kidney transplantation, RRT during the previous 14 days, require RRT to eliminate drugs or toxins, furosemide administration during CRRT, furosemide allergy, central venous pressure ≤ 5 mmHg or pulse pressure variation $\geq 13\%$, expected death within 24 hours and pregnancy or breastfeeding.

The baseline creatinine value was defined as the lowest value within 365 days before admission in the electronic medical record. In patients without previous creatinine recording, the following formula was applied: creatinine (in mg/dL) = $0.74 - 0.2$ (if female) + 0.08 (if black) + $0.003 \times \text{age}$ (in years), presuming normal baseline renal function.¹⁷

Intervention

The PB-FST group received a furosemide dosage of 1.5 mg/kg intravenously (IV), and urine output was observed for the next 2 hours. Participants with a urine volume greater than 200 mL were allowed to discontinue CRRT; those with less than 200 mL continued the treatment. For the patients who are required to continue receiving CRRT, the dose of furosemide should be raised to 250 mg IV every 6 hours and their urine should be recorded every 2 hours afterward. After receiving furosemide for 48 hours, discontinue the medication if the urine output is less than 200 mL within 2 hours (Figure 1).

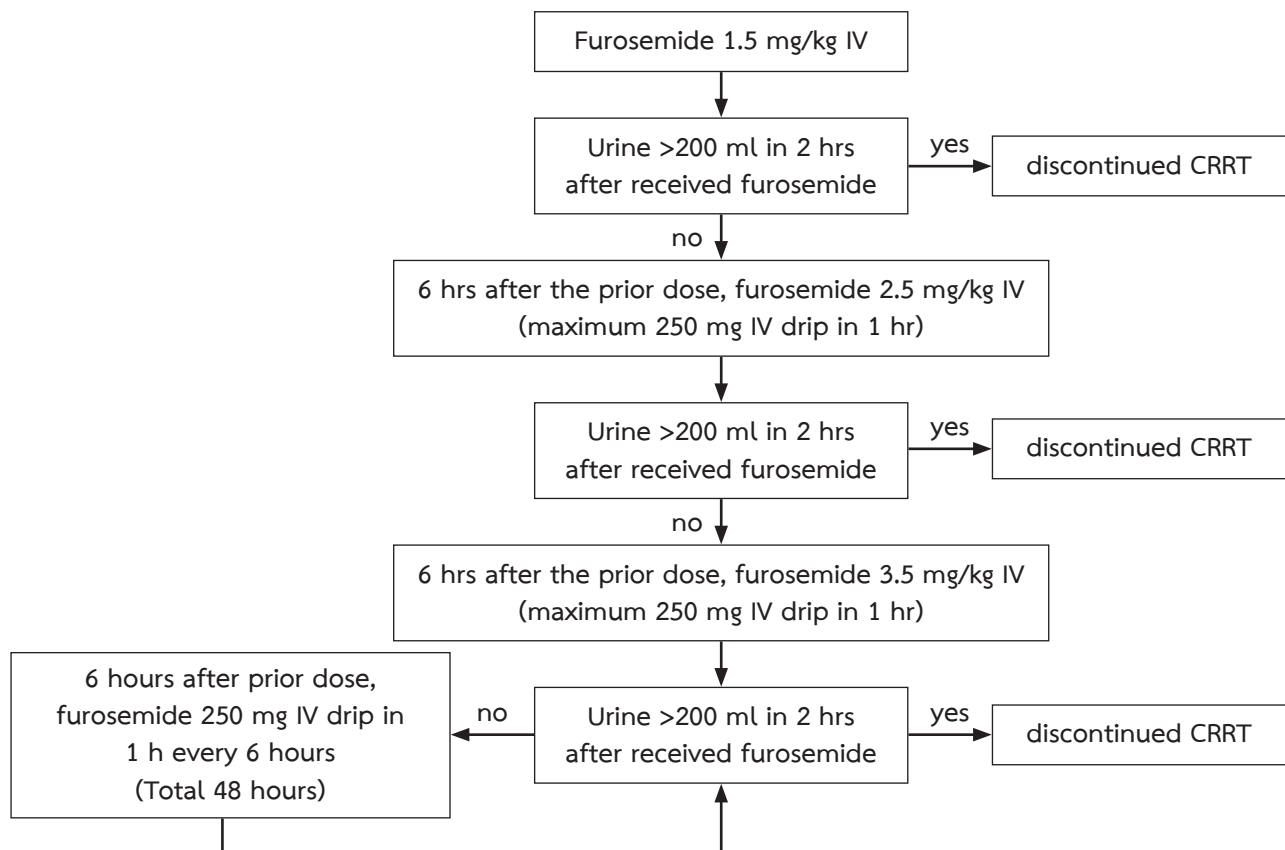


Figure 1 Dose of furosemide and urine output monitoring in the protocol-based furosemide stress test group. CRRT, continuous renal replacement therapy; hr, hour; IV, intravenously

In the standard care group, the nephrologists and critical care physicians provided furosemide at any dose or not at all. Participants in both groups obtained additional treatment according to the guidelines.

Outcomes measurement

The primary outcome was successful discontinuation of RRT, defined as cessation of continuous CRRT within 48 hours after randomization without restarting any form of RRT within the following five days. Secondary outcomes included all-cause mortality at 30 days, RRT dependence at 30 days, total days of RRT use, urine output on days 2 and 5 after randomization, length of hospital stay, length of ICU stay, number of ventilator-free days, the dose of furosemide administered before CRRT discontinuation, and the maximum dose of furosemide that failed to achieve CRRT discontinuation. Safety assessments, including laboratory monitoring, were also conducted.

Statistical analysis

According to the pilot study estimation, the sample size was at least 40 cases among patients with AKI requiring CRRT for at least 48 hours, divided into 20 cases per group. The 95% confidence interval was determined with a power of 80%.¹⁸

Analysis adhered to the basis of intent-to-treat. Information about patients should be described using descriptive statistics. Continuous variables are summarized with means with the corresponding standard deviation or standard error (mean±SD), median, and interquartile range (IQR) as appropriate. Categorical variables are given as proportions or percentages as appropriate. Continuous variables were compared using the Student's t test or the Mann-Whitney U test, and categorical variables were compared using the Chi-square test or Fisher's exact test. To determine risk factors that differ between groups and either raise or lower the likelihood of RRT discontinuation, we used odds ratios and 95% relative confidence intervals.

Significant variables will be assessed through univariate analysis and multivariate logistic regression to verify the distinct risk factors between groups. A statistically significant correlation in this trial is defined by achieving a P-value of <0.05 . All statistical analyses were performed using Stata software, version 17.0 (StataCorp LLC, USA).

Results

Study participants

During the study, 92 participants received CRRT; 59 patients were eligible for inclusion, and 24 underwent randomization (**Figure 2**). Among the randomized participants, 24 (100%) completed the study. The median follow-up was 30 days (IQR, 19-45) for the patients in the two treatment groups.

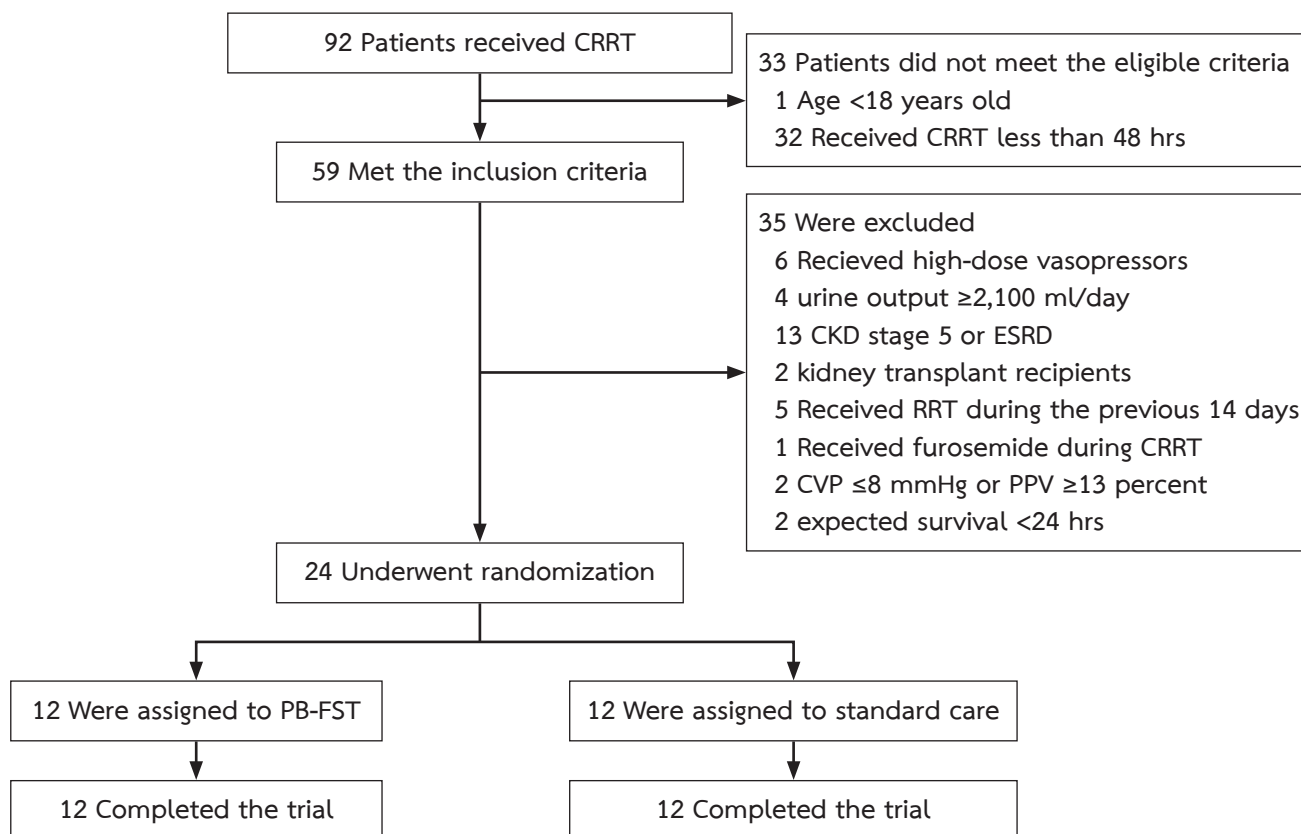


Figure 2 Study Flow Diagram

CRRT; continuous renal replacement therapy; CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; CVP, central venous pressure; PPV, positive pressure ventilation; PB-FST, protocol-based furosemide stress test

Baseline characteristics of all patients are shown in **Table 1**. The primary cause of hospitalization was sepsis (37.5%), with a median sequential organ failure assessment (SOFA) score of 13 (IQR, 12-15). The etiology of AKI was due to hemodynamic acute tubular necrosis (ATN) in all patients (100%). The main indication for initiating CRRT was volume overload (58.3%). The median

norepinephrine dose was 0.21 mcg/kg/min (IQR, 0.1-0.44). At the time of randomization, the median urine volume was 117.5 mL/day (IQR, 27.5-447.5), and 90% of patients had a 6-hour urine creatinine clearance of less than 12 mL/min. All baseline characteristics were comparable between the two groups.

Table 1 Baseline characteristics of all patients

Parameters	PB-FST (N = 12)	Standard care (N = 12)
Age, yr	72.8±13.8	67.8±17.6
Male sex, n (%)	9 (75)	8 (66.7)
Body-mass index, kg/m ²	23.2±4.5	22.4±2.9
Serum creatinine before admission, mg/dL	1.1±0.3	1.4±0.6
eGFR before admission - mL/min/1.73 m ²	60 (49.5, 82)	55 (37, 75)
Preexisting conditions, n (%)		
• Cardiovascular disease*	1 (8.3)	4 (33.3)
• Diabetes mellitus	4 (33.3)	5 (41.7)
• Hypertension	6 (50)	9 (75)
• Cancer	3 (25)	0 (0)
• Chronic lung disease	2 (16.7)	1 (8.3)
Medications, n (%)		
• RAS inhibitors	3 (25)	4 (33.3)
• SGLT2 inhibitors	0 (0)	2 (16.7)
• Metformin	3 (25)	1 (8.3)
• Furosemide	1 (8.3)	2 (16.7)
• Spironolactone	0 (0)	2 (16.7)
Admission category, n (%)		
• COVID-19 infection	2 (16.7)	2 (16.7)
• Coronary artery disease	2 (16.7)	2 (16.7)
• Sepsis	5 (41.7)	4 (33.3)
• Surgery	3 (25)	4 (33.3)
SOFA score*	12.5 (11, 13.5)	14.5 (12, 18)
Indication for CRRT, n (%)		
• Acidosis	2 (16.7)	2 (16.7)
• Volume overload	7 (58.3)	7 (58.3)
• Uremia	3 (25)	3 (25)

Table 1 Baseline characteristics of all patients (continued)

Parameters	PB-FST (N = 12)	Standard care (N = 12)
Initial mode for CRRT, no (%)		
• CWH	1 (8.3)	2 (16.7)
• CWHHD	3 (25)	1 (8.3)
• CWHDF	8 (66.7)	9 (75)
Initial anticoagulant for CRRT, n (%)		
• None	8 (66.7)	7 (58.3)
• Heparin	3 (25)	2 (16.7)
• Regional citrate	1 (8.3)	3 (25)
Initial prescribed dose of CRRT – mL/kg/hr	30±4.3	30±0
Vasopressor before start of CRRT, n (%)		
• Norepinephrine - mcg/kg/min	0.21 (0.12, 0.49)	0.21 (0.1, 0.3)
• Epinephrine - mcg/kg/min	0.08 (0.01, 0.15)	0.07 (0.07, 0.07)
Vasopressors after 48 hrs of CRRT, n (%)		
• Norepinephrine - mcg/kg/min	0.08 (0.04, 0.1)	0.13 (0.08, 0.23)
Respiratory support after 48 hrs of CRRT, n (%)		
• Non-invasive respiratory support*	0 (0)	2 (16.7)
• Mechanical ventilation	12 (100)	10 (83.3)
CVP after 48 hrs of CRRT, mmHg	9±2.1	10.2±4.9
Laboratory after 48 hrs of CRRT		
• Blood urea nitrogen, mg/dL	26.5 (17.5, 32)	33.5 (26.5, 51)
• Serum hemoglobin, g/dL	9.1±2	9.2±1.4
• Serum sodium, mmol/liter	137.3±2.5	136.3±3
• Serum potassium, mmol/liter	3.7±0.4	3.9±0.6
• Serum bicarbonate, mmol/liter	22.7±3.3	20.7±2.6

Table 1 Baseline characteristics of all patients (continued)

Parameters	PB-FST (N = 12)	Standard care (N = 12)
Urine volume before start of CRRT, mL/day	845 (517.5, 1117.5)	542.5 (250, 1447.5)
Urine volume after 48 hrs of CRRT, mL/day	295 (22.5, 480)	55 (27.5, 297.5)
6-hour urine creatinine clearance after 48 hrs of CRRT, n (%)^a		
• <12 mL/min	9 (90)	9 (90)
• ≥12 mL/min	1 (10)	1 (10)

PB-FST, protocol-based furosemide stress test; CRRT, continuous renal replacement therapy; CVVH, continuous venovenous hemofiltration; CVVHD, continuous venovenous hemodialysis; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration; CVP, central venous pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate

Cardiovascular disease was defined as a history of any one or more of the following conditions: valvular heart disease, coronary artery disease, or congestive heart failure.

SOFA scores on the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) range from 0-24, with higher scores indicating more severe disease and a higher risk of death.

Non-invasive ventilation included a nasal oxygen cannula, a non-rebreather oxygen mask with bag, a high-flow nasal cannula, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure.

^aData regarding 6-hour urine creatinine clearance were available for 20 of 24 patients (83.3%).

Primary and Secondary Outcomes

Successful RRT discontinuation occurred in 6 of 12 patients (50%) in the PB-FST group and in 4 of 12 patients (33.3%) in the standard care group ($P = 0.408$) (**Table 2 and Figure 3**). Deaths at 30 days occurred in 66.7% of the patients in both groups. RRT dependence at 30 days occurred in 41.7% of the PB-FST group and 66.7% of the standard care group ($P = 0.219$). The duration of RRT was 5 days in the PB-FST group and 6 days in the standard care group ($P = 0.336$).

The PB-FST group had more urine volume at day 2 (990 mL/day) compared to the standard care group (372.5 mL/day) ($P = 0.299$) and day 5 (1427.5 mL/day and 932.5 mL/day, $P = 0.386$) (**Figure 4**). These differences did not reach statistical significance. The length of hospital and ICU stays and ventilator-free days, were also not statistically different.

The dose of furosemide before stopping CRRT or the maximum dose of furosemide that was unable to stop CRRT was higher in the PB-FST group (1,000 mg/day) than in the standard care group (500 mg/day) ($P = 0.182$) (**Table 2**).

Safety outcomes and adverse events

CRBSI occurred in only one patient (8.3%) in the standard care group, whereas polyuria occurred in 2 patients (16.7%) in the PB-FST group. The incidences of hyponatremia, hypernatremia, hypokalemia, hyperkalemia, hypomagnesemia, hypermagnesemia, hypophosphatemia, and hyperphosphatemia at day 2 or 5 were similar between the two groups (**Table 3**).

Discussion

The FST-STOP trial is a pilot randomized controlled study designed to evaluate the feasibility of successful RRT discontinuation. Although the differences were not statistically significant due to the small sample size, the PB-FST group showed a 12% higher rate of successful RRT discontinuation than the standard care group. Additionally, patients in the PB-FST group exhibited greater urine output on days 2 and 5, more ventilator-free days, reduced dependence on RRT, fewer days of RRT use, and shorter hospital stay. However, these trends did not reach statistical significance, likely due to the limited sample size.

Furosemide acts from the lumen to inhibit the sodium/potassium/chloride cotransporter (NKCC2) in the thick ascending limb of the loop of Henle. It also blocks sodium chloride reabsorption via an NKCC2 splice variant in the macula densa, disrupting tubuloglomerular feedback and helping maintain the glomerular filtration rate despite ongoing diuresis. Inhibition of sodium chloride entry into

macula densa cells also triggers volume-independent renin release from the juxtaglomerular apparatus, activating the renin-angiotensin-aldosterone system (RAS).

Since the thick ascending limb reabsorbs 20–25% of the filtered sodium load, furosemide is a potent diuretic that effectively promotes urine output.¹⁹

Table 2 Primary and secondary outcomes

Variable	PB-FST (N = 12)	Standard care (N = 12)	P-value
Primary outcome			
Successful RRT discontinuation, n (%)	6 (50)	4 (33.3)	0.408
Secondary outcome			
Death from any cause at 30 days, n (%)	8 (66.7)	8 (66.7)	1.000
RRT dependence at 30 days, n (%)	5 (41.7)	8 (66.7)	0.219
Duration of RRT, days	5 (4, 7.5)	6 (4.5, 10)	0.336
Urine volume at day 2, mL/day	990 (347.5, 2307.5)	372.5 (67.5, 1372.5)	0.299
Urine volume at day 5, mL/day	1427.5 (135, 2530)	932.5 (140, 1500)	0.386
Length of hospital stay, days	28 (17.5, 70)	30 (18.5, 39.5)	0.583
Length of ICU stay, days	23.5 (11, 29.5)	23.5 (13.5, 37.5)	0.773
Ventilator-free days, days	5 (0, 28.5)	2.5 (0, 6)	0.401
Dose of furosemide before CRRT discontinuation, mg/day*	1000 (525, 1000)	500 (0, 1000)	0.182

* Dose of furosemide before stopping CRRT, or the maximum dose of furosemide, was unable to stop CRRT
RRT, renal replacement therapy; ICU, intensive care unit; PB-FST, protocol-based furosemide stress test

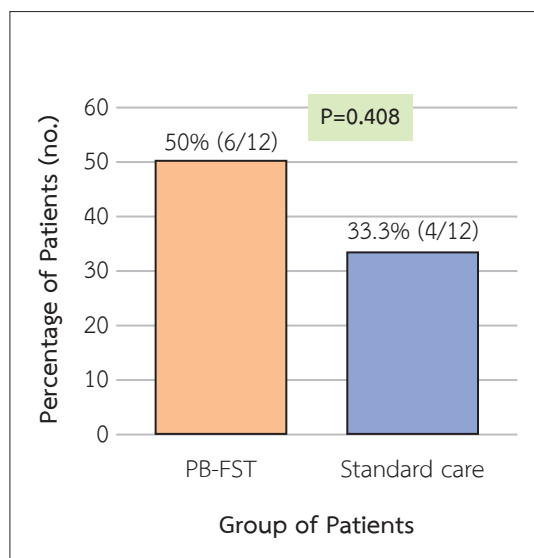


Figure 3 Successful discontinuation of renal replacement therapy
PB-FST, protocol-based furosemide stress test

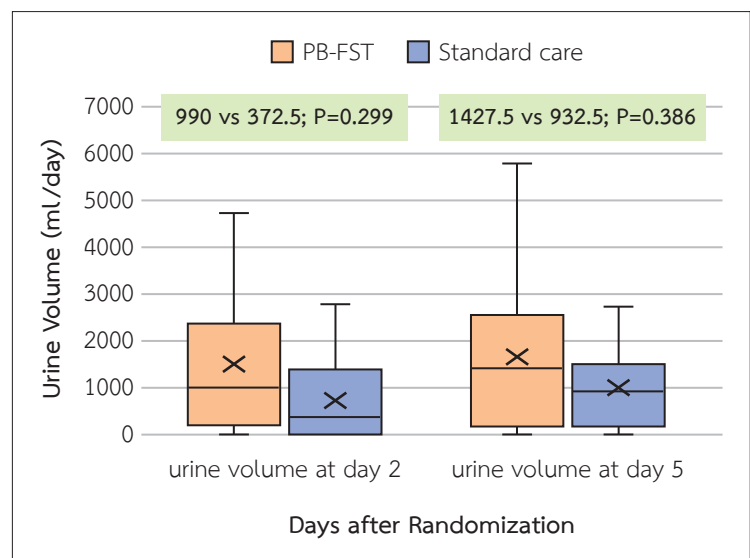


Figure 4 Urine volume at day 2 and day 5
PB-FST, protocol-based furosemide stress test

Table 3 Adverse events

Adverse events	PB-FST (N = 12)	Standard care (N = 12)	P-value
Catheter-related bloodstream infection – no. (%)	0 (0)	1 (8.3)	1.000
Polyuria – no. (%)	2 (16.7)	0 (0)	0.478
Hyponatremia – no. (%)			
• day 2	3 (25)	3 (25)	1.000
• day 5	3 (25)	5 (41.7)	0.386
Hypernatremia – no. (%)			
• day 2	2 (16.7)	0 (0)	0.478
• day 5	4 (33.3)	0 (0)	0.093
Hypokalemia – no. (%)			
• day 2	5 (41.7)	4 (33.3)	0.673
• day 5	4 (33.3)	1 (8.3)	0.317
Hyperkalemia – no. (%)			
• day 2	0 (0)	0 (0)	-
• day 5	0 (0)	1 (8.3)	1.000
Hypomagnesemia – no. (%)			
• day 2	1 (8.3)	0 (0)	1.000
• day 5	1 (8.3)	0 (0)	1.000
Hypermagnesemia – no. (%)			
• day 2	6 (50)	5 (41.7)	0.682
• day 5	5 (41.7)	6 (50)	0.682
Hypophosphatemia – no. (%)			
• day 2	3 (25)	4 (33.3)	0.653
• day 5	2 (16.7)	2 (16.7)	1.000
Hyperphosphatemia – no. (%)			
• day 2	0 (0)	2 (16.7)	0.478
• day 5	1 (8.3)	4 (33.3)	0.317

PB-FST, protocol-based furosemide stress test

Prolonged CRRT can cause several adverse events.¹¹ According to the 2012 KDIGO guidelines for AKI, RRT should be discontinued when it is no longer required.¹⁶ However, this recommendation lacks specific guidance. CRRT weaning involves evaluating hemodynamic stability, volume status, solute control, daily obligate inputs, and the need to improve patients' mobility. Assessing the degree of kidney recovery is essential to CRRT weaning. The response to furosemide serves as a functional test, requiring the integrity of multiple nephron components—from glomerular filtration to proximal tubular secretion

and luminal patency.²⁰

A previous systematic review and meta-analysis demonstrated that the administration of furosemide at any time was associated with increased urine output and a shorter duration of RRT, findings consistent with our trial.²¹ Moreover, a single-center randomized controlled trial investigated patients who received continuous infusions of furosemide (0.5 mg/kg/h) after the completion of continuous venovenous hemofiltration (CVVH). The results showed an increase in urine volume, but no improvement in the rate of renal recovery.²² In contrast,

our trial provided specific indications of successful RRT discontinuation, which may be attributed to a higher bolus dose of furosemide that produced greater urine output and supported the decision to discontinue CRRT.

Currently, the findings from our trial support those of a recent large retrospective observational cohort study, which showed that furosemide use was associated with increased ventilator-free and RRT-free time.²³ Our trial also demonstrated no major safety concerns with furosemide use, suggesting that PB-FST may be a practical tool in clinical settings.

A key strength of this study is that it is the first randomized controlled trial to utilize furosemide as a PB-FST during CRRT across a broad spectrum of baseline CKD severity, contributing to earlier discontinuation of CRRT. However, the major limitation is the small sample size, due to a short enrollment period, which may have limited the statistical significance of the results. Additionally, other confounding factors common in critically ill patients—such as sepsis or fluid status—can influence mortality, hospital outcomes, and urine output.

In conclusion, this study suggests PB-FST is feasible for assessing renal recovery during CRRT. However, the small sample size may limit the statistical power of these findings.

References

- Herrera-Gutierrez ME, Sellar-Perez G, Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Maynar-Moliner J, group Ci. Prevalence of acute kidney injury in intensive care units: the “Corte de prevalencia de disFuncion RenAl y DEpuracion en criticos” point-prevalence multicenter study. *J Crit Care* 2013;28(5):687–94. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.05.019.
- Wahrhaftig Kde M, Correia LC, de Souza CA. [RIFLE Classification: prospective analysis of the association with mortality in critical ill patients]. *J Bras Nefrol* 2012;34(4):369–77. doi: 10.5935/0101-2800.20120027.
- Salathe C, Poli E, Altarelli M, Bianchi NA, Schneider AG. Epidemiology and outcomes of elderly patients requiring renal replacement therapy in the intensive care unit: an observational study. *BMC Nephrol* 2021;22(1):101. doi: 10.1186/s12882-021-02302-4.
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294(7):813–8. doi: 10.1001/jama.294.7.813.
- Park S, Lee S, Jo HA, Han K, Kim Y, An JN, et al. Epidemiology of continuous renal replacement therapy in Korea: Results from the National Health Insurance Service claims database from 2005 to 2016. *Kidney Res Clin Pract* 2018;37(2):119–29. doi: 10.23876/j.krcp.2018.37.2.119.
- Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016;375(2):122–33. doi: 10.1056/NEJMoa1603017.
- Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstadt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(20):2190–9. doi: 10.1001/jama.2016.5828.
- Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyere R, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med* 2018;379(15):1431–42. doi: 10.1056/NEJMoa1803213.
- Investigators S-A, Canadian Critical Care Trials G, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, United Kingdom Critical Care Research G, Canadian Nephrology Trials N, et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2020;383(3):240–51. doi: 10.1056/NEJMoa2000741.
- Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, Lebbah S, Louis G, Moschietto S, et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021;397(10281):1293–300. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00350-0.
- Akhoundi A, Singh B, Vela M, Chaudhary S, Monaghan M, Wilson GA, et al. Incidence of Adverse Events during Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purif* 2015;39(4):333–9. doi: 10.1159/000380903.
- Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17(5):R207. doi: 10.1186/cc13015.

13. Lumlertgul N, Peerapornratana S, Trakarnvanich T, Pongsittisak W, Surasit K, Chuasuwan A, et al. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial). *Crit Care* 2018;22(1):101. doi: 10.1186/s13054-018-2021-1.
14. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikonda DM, Arthur JM, Shaw AD, et al. Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(8):2023–31. doi: 10.1681/ASN.2014060535.
15. Zhang K, Zhang H, Zhao C, Hu Z, Shang J, Chen Y, et al. The furosemide stress test predicts the timing of continuous renal replacement therapy initiation in critically ill patients with acute kidney injury: a double-blind prospective intervention cohort study. *Eur J Med Res* 2023;28(1):149. doi: 10.1186/s40001-023-01092-9.
16. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):c179–84. doi: 10.1159/000339789.
17. Zavada J, Hoste E, Cartin-Ceba R, Calzavacca P, Gajic O, Clermont G, et al. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(12):3911–8. doi: 10.1093/ndt/gfp766.
18. Lewis M, Bromley K, Sutton CJ, McCray G, Myers HL, Lancaster GA. Determining sample size for progression criteria for pragmatic pilot RCTs: the hypothesis test strikes back! *Pilot Feasibility Stud* 2021;7(1):40. doi: 10.1186/s40814-021-00770-x.
19. Novak JE, Ellison DH. Diuretics in States of Volume Overload: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis* 2022;80(2):264–76. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.09.029.
20. Gautam SC, Srialuri N, Jaar BG. Strategies for Continuous Renal Replacement Therapy De-escalation. *Kidney360* 2021;2(7):1166–9. doi: 10.34067/KID.0000912021.
21. Bagshaw SM, Delaney A, Haase M, Ghali WA, Bellomo R. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Resusc* 2007;9(1):60–8. doi: 10.1016/s1441-2772(23)02007-0.
22. van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M, Zandberg M, de Ruiter J, Gerritsen RT, et al. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37(2):533–8. doi: 10.1097/CCM.0b013e318195424d.
23. Li C, Ren Q, Li X, Han H, Xie K, Wang G. Association between furosemide administration and clinical outcomes in patients with sepsis-associated acute kidney injury receiving renal replacement therapy: a retrospective observational cohort study based on MIMIC-IV database. *BMJ Open* 2023;13(7):e074046. doi: 10.1136/bmjopen-2023-074046.

Gadolinium-Associated Acute Kidney Injury: A 10-Year Single-Center Retrospective Cohort Study

Saravane Ariyanopparut¹, Wanniya Meenune¹, Ponprom Srisakorn²

¹Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand

²Division of Radiology, Department of Radiology, Rajavithi Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract

Background: In studies conducted in Europe and the United States, gadolinium-associated acute kidney injury (GA-AKI) has been reported in high-risk patients after receiving gadolinium-based contrast agents (GBCAs). Currently, there is no data available on Asian populations to confirm these findings.

Methods: A retrospective cohort study of chronic kidney disease patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≤ 60 mL/min/1.73m² who received GBCAs from 2013 to 2023 at a tertiary care hospital. The outcomes were the incidence of GA-AKI and the associated risk factors.

Results: Among the 182 patients, the incidence of GA-AKI was 4.4%. Although the GA-AKI group had significantly higher age (> 65 years) (OR 6.374; 95% CI 0.720-56.426, $p=0.096$), diastolic blood pressure > 80 (OR 6.148; 95% CI 1.111-34.008, $p=0.037$) and eGFR ≤ 30 mL/min/1.73m² (OR 7.920; 95% CI 1.642-38.196, $p=0.010$). The ROC curve analysis for predicting GA-AKI scored 2 out of 3, with a sensitivity of 87.5% and a specificity of 78.2%.

Conclusions: The incidence of GA-AKI was low. The associated factors included older age, higher diastolic blood pressure, and eGFR ≤ 30 mL/min/1.73m².

Keywords: Gadolinium; AKI; acute renal failure; GA-AKI; CKD; chronic kidney disease

Corresponding author: Saravane Ariyanopparut

Email: saravaneeariya@gmail.com

Received: 2 July 2025; Revised: 15 July 2025; Accepted: 20 July 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.280768>



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

ภาวะไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสีชนิดแกโดลิเนียม: การศึกษาย้อนหลังเป็นเวลา 10 ปี

ศรวณีย์ อริยนพรัตน์¹, วรณิยา มินุ่น¹, พรพรม ศรีสาคร²

¹หน่วยโรคไต กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี

²กลุ่มงานรังสีวิทยา โรงพยาบาลราชวิถี

บทคัดย่อ

บทนำ: การศึกษาที่ผ่านมาพบการเกิดความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยความเสี่ยงสูงหลังได้รับยาฉีดแกโดลิเนียมในบางการศึกษาของยุโรปและอเมริกา ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในประชากรเอเชียที่สามารถยืนยันผลการศึกษาดังกล่าว

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษานี้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีค่าการทำงานของไตน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 มล./นาที/1.73 ม² ที่ได้รับยาฉีดแกโดลิเนียมร่วมในการตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องสแกนแม่เหล็กไฟฟ้า ระหว่างปี พ.ศ. 2556 ถึง พ.ศ. 2566 จากฐานข้อมูลโรงพยาบาลตติยภูมิ เพื่อศึกษาความชุก และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความเป็นพิษต่อไต

ผลการวิจัย: จากผู้ป่วยทั้งหมด 182 ราย พบอุบัติการณ์การเกิดความเป็นพิษต่อไตจากยาฉีดแกโดลิเนียมที่ร้อยละ 4.4 จากการวิเคราะห์ข้อมูลแบบหลายตัวแปรพบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ คือ อายุมากกว่า 65 ปี ที่ 6.374 เท่า ความดันโลหิตตัวล่างมากกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท ที่ 6.148 เท่า และ ค่าการทำงานของไตที่น้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ม² ที่ 7.920 เท่า และกราฟทำนายการเกิดความเป็นพิษต่อไตด้วยปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว พบคะแนนที่ 2 จาก 3 มีความไวร้อยละ 87.5 ความจำเพาะร้อยละ 78.2

สรุป: การศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิดความเป็นพิษต่อไตจากยาฉีดแกโดลิเนียมค่อนข้างต่ำ โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ ได้แก่ อายุและความดันโลหิตตัวล่างที่สูง และค่าการทำงานของไตที่น้อยกว่า 30 มล./นาที/1.73 ม²

คำสำคัญ: เครื่องสแกนแม่เหล็กไฟฟ้า; โรคไตเรื้อรัง; ไตวายเฉียบพลัน; ไตวาย; ไตเสื่อม

Introduction

Radiological diagnostic tools have been used for diagnosing and monitoring treatment outcomes in medicine for a long time. These tools have been continuously developed to reduce side effects caused by the radiation and iodine-based contrast agents associated with acute kidney injury. This development led to the creation of magnetic resonance imaging (MRI) machines. In 1988, the Food and Drug Administration (FDA) approved the use of gadolinium injection in conjunction with MRI diagnostics to enhance diagnostic efficiency¹. Gadolinium is primarily eliminated through the kidneys. According to the guidelines

of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) in 2018² and the American College of Radiology (ACR) in 2024³, the risk of nephrotoxicity from gadolinium injection is low if the appropriate dosage is used, i.e., less than or equal to 0.3 millimoles per kilogram of body weight. However, some studies support the occurrence of nephrotoxicity from gadolinium injections in high-risk patients, such as those with heart disease, diabetes, or hypertension. Most studies on the nephrotoxicity of Gadolinium-Based contrast agents (GBCAs) have been conducted in Europe and the United States⁴⁻⁷. There is a lack of research on Asian populations to confirm these

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ศรวณีย์ อริยนพรัตน์

อีเมล: saravaneeariya@gmail.com

รับบทความ: 2 กรกฎาคม 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 15 กรกฎาคม 2568; รับผิดชอบ: 20 กรกฎาคม 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.

findings. Therefore, the present study investigated the prevalence of acute kidney injury (AKI) associated with GBCAs and the associated risk factors.

Materials and methods

Study design and population

We extracted data from a retrospective single-center cohort using electronic medical records ($n = 3,634$). Chronic kidney disease (CKD) patients with an eGFR of 60 mL/min/1.73m² or below who received GBCAs from 2013 to 2023 at Rajavithi Hospital, a tertiary care hospital in Bangkok, Thailand, as shown in **Figure 1**. This study was approved by the Institutional Review Board of the

Research Ethics Committee of Rajavithi Hospital (IRB No. 004/2568). Written informed consent was waived.

The inclusion criteria were as follows: (1) non-dialysis CKD with an eGFR ≤ 60 mL/min/1.73m² for more than 3 months, (2) adults aged 18 years or older, and (3) those who received GBCAs. The exclusion criteria included: (1) post-kidney transplant status, (2) receiving dialysis, (3) history of nephrectomy or having a single kidney, (4) administration of GBCAs within the past 7 days, and (5) lack of available inpatient or outpatient data. GBCAs refer to contrast agents used in conjunction with MRI. They are classified into two types based on their structure: linear GBCAs and macrocyclic GBCAs.

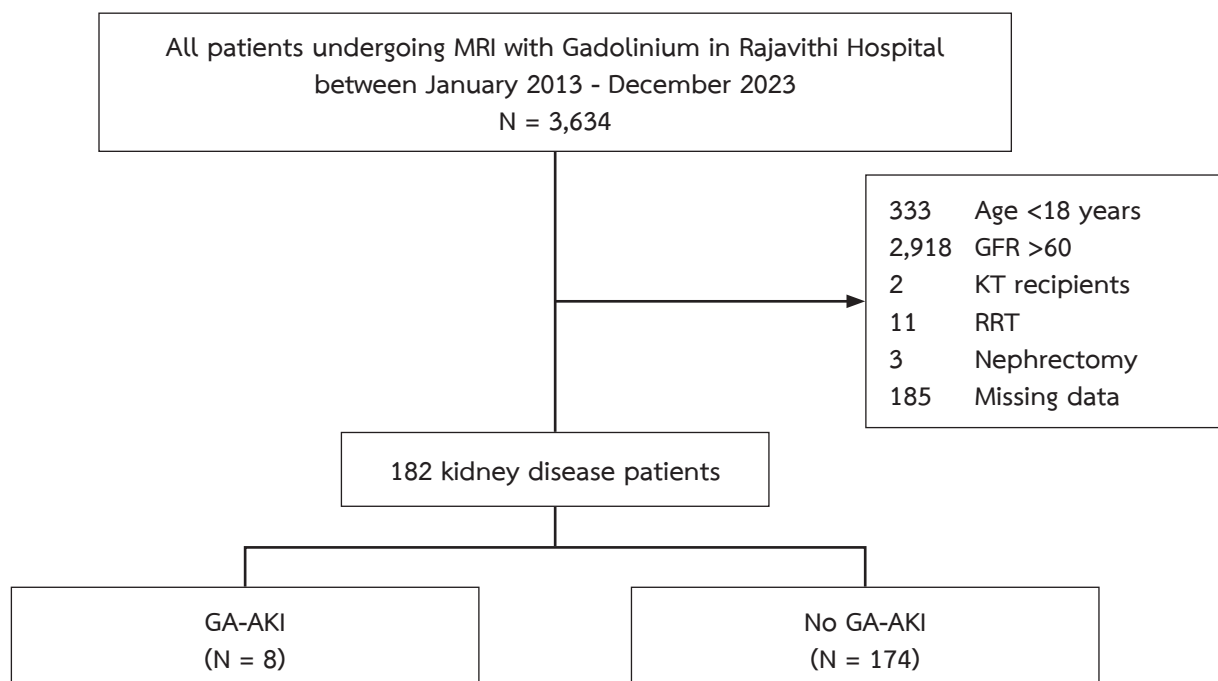


Figure 1 Study flow diagram

GA, Gadolinium; AKI, acute kidney injury; RRT, renal replacement therapy; KT, kidney transplant

Outcomes

The outcomes of the present study were the incidence of gadolinium-associated acute kidney injury (GA-AKI), characterized by an increase in serum creatinine of ≥ 0.3 mg/dL or ≥ 1.5 times from baseline within 48–72 hours following GBCA administration⁸, and the identification of associated risk factors.

Sample size calculation

The sample size for this study was calculated based

on a previous study by Takahashi et al. (2018), which reported a 14.8% incidence of gadolinium-induced nephrotoxicity in pre-dialysis chronic kidney disease patients. With a significance level of 0.05 and a margin of error not exceeding 20% of the incidence rate, the required sample size was determined to be 536. To account for an estimated 20% rate of missing data, the final target sample size was adjusted to 644 participants⁹.

Statistical analysis

Categorical variables were compared using the Chi-square or Fisher's exact test, while continuous variables were analyzed using the independent t-test. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify factors associated with gadolinium-associated acute kidney injury (GA-AKI), with results reported as adjusted odds ratios and 95% confidence intervals. Selected variables were used to develop a predictive scoring system for GA-AKI, and its performance was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. All statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics version 26, and a p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 3,634 CKD patients with $\text{eGFR} \leq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ received GBCAs between 1 January 2013 and 1 January 2023. Three thousand four hundred fifty-two patients were excluded due to the following reasons: $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (n=2,918), kidney transplant status (n=2), renal replacement therapy (n=11),

nephrectomy or single kidney disease (n=3), age <18 years (n=333), and missing data (n=185), resulting in 182 patients finally recruited (**Figure 1**).

Baseline characteristics are shown in **Table 1**. The mean age was 65.53 ± 14.62 years, with a significantly higher age in the AKI group (70.13 ± 4.94 years) compared to the non-AKI group (65.32 ± 14.89 years, $p=0.037$). The mean eGFR was $44.83 \pm 11.04 \text{ mL/min/1.73m}^2$, with a significantly higher percentage of $\text{eGFR} \leq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ in the AKI group (50%) compared to the non-AKI group (10.3%, $p=0.001$). A higher percentage of patients in the AKI group had diastolic blood pressure above 80 mmHg (85.5%) compared to the non-AKI group (53.1%, $p=0.028$). There were no statistically significant differences between the two groups in terms of underlying diseases, potential nephrotoxic drugs received concurrently (ACEi, ARB, metformin, SGLT2i, diuretic, aminoglycoside, NSAIDs), or types of GBCAs.

The incidence of GA-AKI was 4.4%, as shown in **Table 2**. The eGFR pre- and post-administration of gadolinium-based contrast agents declined by 12.75 ± 11.08 in the AKI group, compared to an improvement of 11.89 ± 18.23 in the non-AKI group ($p < 0.001$).

Table 1 Baseline characteristics and laboratory data of all patients

Characteristics	Total (n=182)	AKI (n=8)	Non-AKI (n=174)	p-value
Female, n (%)	100 (54.9%)	5 (62.5%)	95 (54.6%)	0.732
Age, years	65.53 ± 14.62	70.13 ± 4.94	65.32 ± 14.89	0.037*
• Age > 65 years, n (%)	100 (54.9%)	7 (87.5%)	93 (53.4%)	0.058
Body weight, kg	60.98 ± 13.24	59.5 ± 12.92	61.03 ± 13.3	0.821
Height, cm	159.32 ± 13.15	157.33 ± 8.74	159.37 ± 13.26	0.792
Body mass index, kg/m^2	23.77 ± 4.44	24.79 ± 8.56	23.75 ± 4.36	0.690
Systolic blood pressure, mmHg	133.2 ± 24.41	147.87 ± 30.2	132.5 ± 23.99	0.082
Diastolic blood pressure (DBP), mmHg	77.03 ± 14.81	87.12 ± 18.47	76.55 ± 14.51	0.048*
• DBP > 80 mmHg, n (%)	67 (36.8%)	6 (75%)	61 (35.1%)	0.028*
Underlying diseases, n (%)				
• Diabetes mellitus	44 (24.2%)	2 (25%)	42 (24.1%)	1
• Diabetic nephropathy	8 (4.4%)	1 (12.5%)	7 (4%)	0.307
• Diabetic retinopathy	5 (2.7%)	1 (12.5%)	4 (2.3%)	0.203
• Peripheral arterial disease	3 (1.6%)	0 (0%)	3 (1.7%)	1

Table 1 Baseline characteristics and laboratory data of all patients (Continued)

Characteristics	Total (n=182)	AKI (n=8)	Non-AKI (n=174)	p-value
• Hypertension	82 (45.1%)	4 (50%)	78 (44.8%)	1
• Cirrhosis	9 (4.9%)	1 (12.5%)	8 (4.6%)	0.339
• Heart failure	4 (2.2%)	0 (0%)	4 (2.3%)	1
• Urological cancer	6 (3.3%)	0 (0%)	6 (3.4%)	1
• Non-urological cancer	37 (20.3%)	0 (0%)	37 (21.3%)	0.363
Medications, n(%)				
• ACEi	13 (7.1%)	0 (0%)	13 (7.5%)	1
• ARB	12 (6.6%)	1 (12.5%)	11 (6.3%)	0.427
• Metformin	15 (8.2%)	0 (0%)	15 (8.6%)	1
• SGLT2i	1 (0.5%)	0 (0%)	1 (0.6%)	1
• Diuretics	17 (9.3%)	0 (0%)	17 (9.8%)	1
• Aminoglycoside	2 (1.1%)	0 (0%)	2 (1.1%)	1
• NSAIDs	12 (6.6%)	1 (12.5%)	11 (6.3%)	0.427
Types of gadolinium, n (%)				
• Linear non-ionic	15 (8.2%)	2 (25%)	13 (7.5%)	0.133
• Linear ionic	111 (61%)	4 (50%)	107 (61.5%)	0.713
• Cyclic non-ionic	10 (5.5%)	0 (0%)	10 (5.7%)	1
• Cyclic ionic	46 (25.3%)	2 (25%)	44 (25.3%)	1
Blood urea nitrogen, mg/dL	24.11±14.9	19.38±9.98	24.34±15.08	0.359
Creatinine, mg/dL	1.53±0.72	2.46±2.01	1.49±0.59	0.213
CKD Stage, n (%)				
• CKD stage 3a	112 (61.5%)	2 (25%)	110 (63.2%)	0.056
• CKD stage 3b	51 (28%)	3 (37.5%)	48 (27.6%)	0.693
• CKD stage 4	13 (7.1%)	2 (25%)	11 (6.3%)	0.133
• CKD stage 5	2 (1.1%)	1 (12.5%)	1 (0.6%)	0.086
eGFR, mL/min/1.73m ²	44.83±11.04	33.63±17.51	45.34±10.44	0.101
GFR ≤ 30 mL/min/1.73m ² , n (%)	22 (12.1%)	4 (50%)	18 (10.3%)	0.001*
Serum bicarbonate, mmol/L	23.13±4.39	24.43 ± 4.61	23.07±4.38	0.425
Serum phosphorus, mmol/L	3.75±1.24	3.63±0.9	3.75±1.26	0.843
Serum albumin, g/L	3.64±0.82	3.69±0.41	3.64±0.83	0.875
Hemoglobin, g/dL	11.16±2.53	12.57±2.07	11.1±2.53	0.165
Fasting blood sugar, mg/dL	145.48±118.85	107±21.21	146.27±119.92	0.646

ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; CKD, chronic kidney disease; eGFR, glomerular filtration rate estimated by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SGLT2i, sodium glucose co-transporter subtype 2 inhibitors

Table 2 Laboratory data pre- and post-administration of gadolinium-based contrast agents

Parameters	All (n=182)	AKI (n=8)	Non-AKI (n=174)	p-value
Pre-contrast BUN	24.11±14.9	19.38±9.98	24.34±15.08	0.359
Post-contrast BUN	19.93±11.35	23.63±10.23	19.75±11.4	0.348
• Change in BUN	-4.74±11.42	4.25±8.4	-5.2±11.39	0.022*
Pre-contrast Cr	1.53±0.72	2.46±2.01	1.49±0.59	0.213
Post-contrast Cr	1.34±0.7	3.16±1.97	1.25±0.45	0.029*
• Change in Cr	-0.19±0.56	0.71±0.67	-0.23±0.52	<0.001*
Pre-contrast eGFR	44.83±11.04	33.63±17.51	45.34±10.44	0.101
Post-contrast eGFR	55.64±21.03	20.88±10.78	57.24±19.99	<0.001*
• Change in eGFR	10.81±18.66	-12.75±11.08	11.89±18.23	<0.001*

BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; eGFR, glomerular filtration rate estimated by Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation

Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify risk factors associated with GA-AKI. Statistically significant factors identified included age >65 years, diastolic blood pressure (DBP) >80 mmHg, and eGFR ≤30 mL/min/1.73m², as shown in Table 3. The accuracy of the risk score was tested using the ROC analysis and evaluating the area under

the curve, as shown in **Figure 2**. The risk score comprised three variables: age >65 years, DBP < 80 mmHg, and eGFR ≤30 mL/min/1.73m², with a value of 1 if the factor was present and 0 if it was absent. A score of 2 out of 3 predicted GA-AKI with a sensitivity of 87.5% and a specificity of 78.2% (**Table 4**).

Table 3 Multivariate analysis of factors associated with gadolinium-associated acute kidney injury

	Adjusted Odds Ratio	95% Confidence Interval		p-value	Score (0-3)
		Lower	Upper		
Age >65	6.374	0.720	56.426	0.096	1
DBP >80	6.148	1.111	34.008	0.037*	1
eGFR ≤30	7.920	1.642	38.196	0.010*	1

DBP, diastolic blood pressure; eGFR, glomerular filtration rate

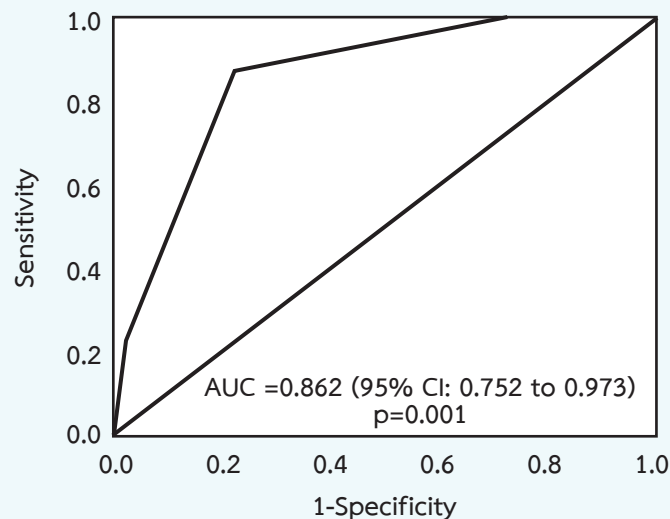


Figure 2 Receiver operating characteristic curve analysis
AUC, area under the curve; CI, confidence interval

Table 4 Predicted values at different cut-off points

Cut-off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy	LR+	LR-	Youden index
0	100.0%	0.0%	4.4%	N/S	4.4%	1.00	N/A	0.000
1	100.0%	27.0%	5.9%	100.0%	30.2%	1.37	0.00	0.270
2	87.5%	78.2%	15.6%	99.3%	78.6%	4.01	0.16	*0.657
3	25.0%	97.7%	33.3%	96.6%	94.5%	10.88	0.77	0.227

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR, likelihood ratio

Discussion

This study found that the incidence of GA-AKI was 4.4%, which aligns with previous studies in Europe and America, where the reported range is from 3.5% to 28%¹⁰⁻¹⁴. The incidence of GA-AKI is lower than in the previous study, likely due to a higher baseline eGFR. However, it can be observed that in the group that developed GA-AKI, the eGFR values were similar to those in the previous study. Several associated factors are described in earlier studies, both for iodine-based and GBCAs. In the subgroup analysis, we first focused on patient factors, including sex, age, underlying diseases, and current medications. Second, we examined the characteristics of GBCAs, such as drug structure. In our study, patients only received gadolinium via the venous route, so we could

not identify differences associated with the arterial route. According to the ESUR 2018 and ACR 2024 guidelines, a low incidence of GA-AKI is observed with a gadolinium dose lower than 0.3 millimole per kilogram of body weight. In our center, we used a dose range of 0.1-0.2 millimole per kilogram of body weight. Third, we analyzed baseline laboratory data before contrast administration, including creatinine, estimated glomerular filtration rate, serum bicarbonate, serum phosphate, serum albumin, hemoglobin level, and proteinuria.

In the univariate analysis, we found that age >65 years, diastolic blood pressure >80 mmHg, and an eGFR ≤30 mL/min/1.73m² are factors associated with the development of GA-AKI. This observation suggests that functional renal dysfunction may be attributed to the physiologic

consequence of aging and the use of nephrotoxic drugs in the past in older patients, which are not used in the present. Upon reviewing previous studies on blood pressure and changes in renal function, elevated systolic blood pressure and/or pulse pressure, indicative of arterial stiffness, were associated with a more rapid decline in kidney function. In contrast, this association was not observed in the isolated high diastolic blood pressure group. As in previous literatures¹³, a greater reduction in eGFR is associated with a higher risk of GA-AKI. However, there was no significant difference in chronic kidney disease risk factors, including diabetic nephropathy and hypertension. Ihsan Ergün et al. retrospectively studied 91 patients with chronic kidney disease stages 3 and 4, with a mean eGFR of 33 mL/min/1.73m², and demonstrated GA-AKI in 11 of 91 patients (12.1%), defined by an increase in creatinine level of more than 0.5 mg/dL within 24-72 hours. They identified risk factors including advanced age, diabetic nephropathy, low hemoglobin levels, and low serum albumin levels. In contrast to our study, we could not demonstrate an association between GA-AKI and baseline hemoglobin or serum albumin levels. To date, the American College of Radiology divides gadolinium-based contrast agents into Group I, Group II, and Group III agents according to their molecular structure, distinguishing between cyclic and linear forms. Group II agents are recommended for use due to their lower nephrotoxicity¹⁵. However, our study could not find statistically significant results, possibly due to the limitation that linear agents are not currently in use.

This study has several limitations inherent to its retrospective design. Notably, the absence of a control group and the failure to achieve the calculated sample size may compromise the robustness of the findings. The insufficient sample size was primarily due to substantial missing data. Despite these constraints, our analysis identified factors associated with GA-AKI in patients of advanced age, those with moderate to severe renal insufficiency, and those with elevated diastolic blood pressure. Based on these associations, we developed a risk score incorporating three variables: age >65, DBP >80 mmHg, and eGFR ≤ 30 mL/min/1.73m². A score of

2 out of 3 was predictive of GA-AKI. However, the occurrence of only eight AKI events limits the study's statistical power and may preclude a reliable multivariable analysis.

In conclusion, our study demonstrated an incidence of GA-AKI of 4.4%. Subgroup analysis revealed that age >65 years, DBP >80 mmHg, and an eGFR ≤30 mL/min/1.73m² were associated with a higher likelihood of developing GA-AKI. The predicted risk score may be applicable in clinical practice, and one of the three modifiable factors associated with GA-AKI is elevated diastolic blood pressure (above 80 mmHg). Better control of diastolic blood pressure is therefore likely to provide more benefits than risks for patients. However, given the limitations of this dataset, particularly the relatively small number of patients who developed GA-AKI in the study, the scoring system may be prone to overprediction. A well-designed and longer prospective study may be required to validate this hypothesis.

Acknowledgements

We thank the Research Affairs and the Department of Information Technology, Rajavithi Hospital, for extracting the data.

References

1. Mathur M, Jones JR, Weinreb JC. Gadolinium Deposition and Nephrogenic Systemic Fibrosis: A Radiologist's Primer. *Radiographics* 2020;40(1):153–62. doi: 10.1148/rg.2020190110.
2. Thomsen HS, Stacul FS, Bellin MB, Bongartz G, Brismar T, Clement O, et al. ESUR Guidelines on Contrast Agents, European Society of Urogenital Radiology. *European Journal of Radiology*. 2018.
3. Carolyn W, Asch D, Bashir MSR, Callahan MJ, Dillman J, Ellis J, et al. ACR Manual On Contrast Media. American College of Radiology. 2024.
4. Niendorf HP, Hausteijn J, Cornelius I, Alhassan A, Clauss W. Safety of gadolinium-DTPA: extended clinical experience. *Magn Reson Med* 1991;22(2):222–8; discussion 9–32. doi: 10.1002/mrm.1910220212.
5. Arsenault TM, King BF, Marsh JW, Jr., Goodman JA, Weaver AL, Wood CP, et al. Systemic gadolinium toxicity in patients with

- renal insufficiency and renal failure: retrospective analysis of an initial experience. *Mayo Clin Proc* 1996;71(12):1150–4. doi: 10.4065/71.12.1150.
6. Prince MR, Arnoldus C, Frisoli JK. Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast. *J Magn Reson Imaging* 1996;6(1):162–6. doi: 10.1002/jmri.1880060129.
 7. Swan SK, Lambrecht LJ, Townsend R, Davies BE, McCloud S, Parker JR, et al. Safety and pharmacokinetic profile of gadobenate dimeglumine in subjects with renal impairment. *Invest Radiol* 1999;34(7):443–8. doi: 10.1097/00004424-199907000-00001.
 8. Eckardt KU, Kasiske B, Wheeler D, Uhlig K, Miskulin D, et al. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012; 3:1-150.
 9. Enderlein G. Daniel, Wayne W.: *Biostatistics — A Foundations for Analysis in the Health Sciences*. Wiley & Sons, New York—Chichester—Brisbane—Toronto—Singapore, 6th ed. 1995, 780 S., £58.—, ISBN 0–471–58852-0 (cloth). *Biometrical Journal* 2007;37(6):744–. doi: 10.1002/bimj.4710370610.
 10. Rieger J, Sitter T, Toepfer M, Linsenmaier U, Pfeifer KJ, Schiffl H. Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional angiographic procedures in patients with impaired renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(5):824–8. doi: 10.1093/ndt/17.5.824.
 11. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, Melzi G, Michev I, Carlino M, et al. Gadolinium-based contrast agents and nephrotoxicity in patients undergoing coronary artery procedures. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67(2):175–80. doi: 10.1002/ccd.20592.
 12. Sam AD, 2nd, Morasch MD, Collins J, Song G, Chen R, Pereles FS. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 2003;38(2):313–8. doi: 10.1016/s0741-5214(03)00315-x.
 13. Ergun I, Keven K, Uruc I, Ekmekci Y, Canbakan B, Erden I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(3):697–700. doi: 10.1093/ndt/gfi304.
 14. Takahashi EA, Kallmes DF, Mara KC, Harmsen WS, Misra S. Nephrotoxicity of gadolinium-based contrast in the setting of renal artery intervention: retrospective analysis with 10-year follow-up. *Diagn Interv Radiol* 2018;24(6):378–84. doi: 10.5152/dir.2018.18172.
 15. Do C, DeAguero J, Brearley A, Trejo X, Howard T, Escobar GP, et al. Gadolinium-Based Contrast Agent Use, Their Safety, and Practice Evolution. *Kidney360* 2020;1(6):561–8. doi: 10.34067/kid.0000272019.

Comparative Anatomy of the Right and Left Internal Jugular Veins: Implications for Optimal Central Venous Catheter Placement

Panu Teeratakulpisarn, Parichat Tanmit*, Kritthee Tiyanuchit, Phati Angkasith, Narongchai Wongkonkitsin, Supatcha Prasertcharoensuk, Chaiyut Thanapaisal

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Khonkaen University, Khonkaen, Thailand

Abstract

Background: Central venous catheters are essential for dialysis, with the internal jugular vein (IJV) being the preferred access site. Recognizing anatomical variations of the IJV is crucial to avoid accidental arterial puncture. This study aims to describe anatomical variations of the right and left IJVs.

Methods: We retrospectively reviewed neck CT scans from 123 patients who underwent imaging at our hospital between January 1, 2015, and December 31, 2019. We recorded the bilateral IJV diameter, depth from the skin, distance to the common carotid artery (CCA), and the IJV's positional relationship to the CCA. The IJV's position relative to the CCA was classified as lateral, anterior, anterolateral, medial, or posterior, based on its location at the level of the cricoid cartilage.

Results: Most IJVs (90.24%) were positioned lateral to the CCA, with the left side demonstrating greater anatomical variation. The left IJV overlapped the CCA more frequently than the right in the anterolateral position, and only left IJVs were found in the anterior position. Right IJVs were larger in 85.4% of patients, with a significantly greater mean diameter (16.04 ± 3.51 mm vs. 12.57 ± 3.30 mm, $p < 0.001$) and were more superficial (13.06 ± 3.46 mm vs. 14.28 ± 3.26 mm, $p < 0.001$) compared to the left.

Conclusions: Due to less anatomical variability and a more favorable puncture site, the right IJV is generally more suitable for vascular access than the left.

Keywords: double lumen catheter; hemodialysis; TCC; tunneled cuffed catheter

Corresponding author: Parichat Tanmit

Email: paricta@kku.ac.th, pari.tanmit@gmail.com

Received: 29 June 2025; Revised: 16 July 2025; Accepted: 20 July 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.280631>



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

การศึกษาเปรียบเทียบทางกายวิภาคของหลอดเลือดดำคอข้างขวาและข้างซ้าย: เพื่อเป็นแนวทางในการใส่สายสวนหลอดเลือดดำใหญ่

ภาณุ ธีรกุลพิศาล, ปาริชาติ ตันมิตร, กฤตธี ดิยานุชิต, ผาติ อังคสิทธิ์, ณรงค์ชัย ว่องกลกิจศิลป์, สุภัชชา ประเสริฐเจริญสุข, ไชยยุทธ ธนไพศาล

ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

บทนำ: สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลางมีความจำเป็นสำหรับการฟอกไต หลอดเลือดดำคอ (internal jugular vein, IJV) เป็นตำแหน่งที่นิยมใช้ในการเข้าถึงหลอดเลือด และจำเป็นต้องทราบถึงความหลากหลายทางกายวิภาคของหลอดเลือดนี้เพื่อป้องกันการแทงพลาดเข้าหลอดเลือดแดงโดยอุบัติเหตุ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่ออธิบายความหลากหลายทางกายวิภาคของหลอดเลือดดำคอทั้งสองข้าง

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษานี้เป็นการศึกษาทบทวนข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังจำนวน 123 ราย ที่ได้รับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์บริเวณคอตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562 โดยบันทึกข้อมูลขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดดำคอทั้งสองข้าง ความลึกจากผิวหนัง ระยะห่างจากหลอดเลือดแดงคอโรติด และตำแหน่งของหลอดเลือดดำคอเทียบกับหลอดเลือดแดงคอโรติด จุดอ้างอิงสำหรับตำแหน่งของหลอดเลือดดำคอก็คือหลอดเลือดแดงคอโรติด โดยจำแนกตำแหน่งเป็น ด้านข้าง (lateral) ด้านหน้า (anterior) ด้านหน้าเฉียงข้าง (anterolateral) ด้านใน (medial) หรือด้านหลัง (posterior) ประเมินที่ระดับกระดูกอ่อนไครคอยด์

ผลการวิจัย: หลอดเลือดดำคอส่วนใหญ่ (90.24%) อยู่ทางด้านข้างของหลอดเลือดแดงคอโรติด โดยหลอดเลือดดำคอข้างซ้ายแสดงความหลากหลายของตำแหน่งมากกว่า หลอดเลือดดำคอข้างซ้ายมีการซ้อนทับกับหลอดเลือดแดงคอโรติดในตำแหน่งด้านหน้าเฉียงข้างบ่อยกว่าข้างขวา พบหลอดเลือดดำคอข้างซ้ายเท่านั้นที่อยู่ในตำแหน่งด้านหน้า หลอดเลือดดำคอข้างขวามีขนาดใหญ่กว่า (85.4%) โดยมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (16.04 ± 3.51 มม. เทียบกับ 12.57 ± 3.30 มม., $p < 0.001$) และอยู่ตื้นกว่า (13.06 ± 3.46 มม. เทียบกับ 14.28 ± 3.26 มม., $p < 0.001$)

สรุป: หลอดเลือดดำคอข้างขวาเหมาะสมสำหรับการเข้าถึงหลอดเลือดมากกว่าข้างซ้าย เนื่องจากมีความหลากหลายทางกายวิภาคน้อยกว่า และมีตำแหน่งที่เอื้ออำนวยต่อการแทงมากกว่า

คำสำคัญ: หลอดเลือดดำคอ; ฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม; ฟอกเลือด; ล้างไต; หลอดเลือดดำส่วนกลาง; สายสวนฟอกไต

Background

In 2019, the global burden of chronic kidney disease was estimated to account for 41.5 million cases.¹ The increasing burden of kidney impairment is attributed to an aging society and the rising prevalence of risk factors such

as diabetes and hypertension.² The decision to implement hemodialysis is based on clinical situations and laboratory status. For emergency conditions, the optimal mode of hemodialysis care involves central venous double-lumen catheter cannulation.³ The placement of a dialysis

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ปาริชาติ ตันมิตร

อีเมล: paricta@kku.ac.th, pari.tanmit@gmail.com

รับบทความ: 29 มิถุนายน 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 16 กรกฎาคม 2568; รับผิดชอบ: 20 กรกฎาคม 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.

catheter is a necessary initial step in starting renal replacement therapy in acute settings. The potential insertion sites of dialysis catheters to access the intravascular space for renal replacement therapy include the internal jugular, subclavian, and femoral veins.⁴

Complications from vascular access in dialysis patients are a significant cause of morbidity and mortality. Overall, central venous catheterization-related complications are reported in 5 to 19 percent of cases.⁵ Subclavian venous catheterization is not recommended due to the associated risk of severe acute complications, such as hemothorax, pneumothorax, incompressible vascular hemorrhage, and subsequent venous stenosis.^{6,7} The internal jugular vein (IJV) is a common site for catheter insertion. However, the IJV is located adjacent to the common carotid artery (CCA), and complications may arise from the cannulation procedure, such as accidental carotid arterial puncture with serious consequences, including massive bleeding, carotid pseudoaneurysm, arteriovenous fistula, and stroke.⁸ Successful catheterization relies on a thorough understanding of the anatomy of the neck. Anatomic variations in the size and location of the internal jugular vein may lead to increased procedural complications.⁹ This study aimed to analyze the anatomical variations of the bilateral internal jugular veins and their relationship to the common carotid artery.

Materials and Methods

Study design and study population

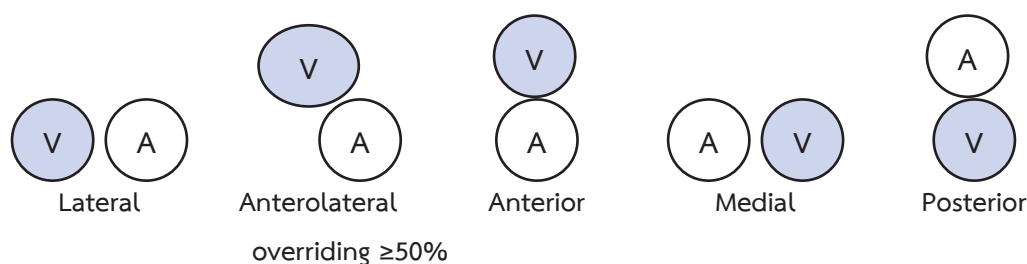
A retrospective review was conducted on 123 patients over the age of 18 from a general hospital cohort who underwent a computed tomography angiography scan of the neck at Srinagarind Hospital of Khonkaen University between January 1, 2015, and December 31, 2019. Patients with known abnormal neck anatomy, neck tumors, previous neck surgery or trauma, or neck radiation were excluded from this study.

The study was approved by the Center for Ethics in Human Research at Khon Kaen University (KKUEC), with the committee's reference number HE631566. All patient identifiers were removed following data collection from medical records. Informed consent was waived due to the retrospective nature of the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Measurements

We measured the bilateral diameter of the IJVs, their depth from the skin surface at the level of the cricoid cartilage, and the shortest linear distance between the IJVs and CCAs. The reference points for determining the IJVs' location were the CCAs at the same level of the axial slice at the level of the cricoid cartilage. The measurement was performed by a qualified surgeon.

We classified the locations into five categories: lateral, anterolateral, anterior, medial, and posterior (**Figure 1**).¹⁰



- Lateral: The IJV is positioned lateral to the CCA.
- Anterolateral: The IJV lies anterolateral to the CCA, partially overlapping by 50–99%.
- Anterior: The IJV is located directly anterior to the CCA, with complete (100%) overlap.
- Medial: The IJV is positioned medial to the CCA.
- Posterior: The CCA lies anterior to the IJV, with complete (100%) overlap.

Figure 1 Schematic showing the anatomical relationship between the internal jugular vein and the common carotid artery (A: Common carotid artery, V: Internal jugular vein).

Statistical analysis

The sample size for this study was determined based on existing literature, requiring a total of 84 cases.¹¹ Continuous variables are presented as means with standard deviations. Comparisons of continuous data were performed using either the Student's t-test or the Mann-Whitney U-test, as appropriate. Categorical variables were compared using the Chi-squared test or Fisher's exact test. Statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics, Version 28. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 123 cases with 246 IJVs were evaluated and analyzed retrospectively. Eighty-six cases (69.92%) were male. The patients' ages ranged from 18 to 84 years old, with a mean age of 53.32 ± 15.34 years (Table 1). In most cases (105 out of 123, or 85.4%), the diameter of the right internal jugular vein (IJV) was larger than that of the left. This difference in diameter was statistically significant, as

indicated in Table 2. The smallest recorded diameter was 6.1 mm on the right side and 5.43 mm on the left. There was significantly more distance between the IJV and CCA walls on the right side. The number of cases with a distance of less than 1 mm from IJV to CCA was higher on the left side. In the neutral position of a neck CT scan, most of the IJV is located at the lateral aspect of the CCA on both sides, followed by the anterolateral position. The left IJV overlaps the CCA in the anterolateral position more than the right. We found the anterior position of the IJV only on the left side (Table 3).

Table 1 Demographic data of all patients

Parameters	Values
Age (year), mean (SD)	53.32±15.343
Sex, n (%)	
• Male	86 (69.9)
• Female	37 (30.1)

Table 2 Characteristics of the internal jugular vein

Parameters	Right (n = 123)	Left (n = 123)	p
Diameter (mm, mean±SD)	16.04±3.51	12.57±3.30	<0.001
Number of the right IJV larger than the left, n (%)	105/123 (85.4%)		-
Depth from skin surface (mm, mean±SD)	13.06±3.46	14.28±3.26	<0.001
Relative distance from CCAs (mm, mean±SD)	1.61±0.72	1.32±0.54	<0.001
Distance ≤1 mm away from CCAs, n (%)	15 (12.2%)	28 (22.8%)	-

Table 3 Anatomical relationship between the internal jugular vein and the common carotid artery

Position of the internal jugular vein	Right (n = 123)	Left (n = 123)	Total %
Lateral, n (%)	119 (96.7%)	103 (83.7%)	90.24%
Anterolateral, n (%)	4 (3.3%)	17 (13.8%)	8.54%
Anterior, n (%)	-	3 (2.4%)	1.22%
Medial, n (%)	-	-	-
Posterior, n (%)	-	-	-

Discussion

Central venous catheterization is crucial for providing acute hemodialysis via a catheter. It is also essential to administer intravenous fluid resuscitation for hemodynamically unstable patients. Proper placement of the catheter requires anatomical knowledge and good surgical techniques. Complications from this procedure can lead to life-threatening conditions such as vascular injury, uncontrolled hemorrhage, stroke, or hemopneumothorax.¹²

The most suitable location for puncture to insert the catheter is at the level of the cricoid cartilage due to the superficial and relatively bulkier nature of the IJV at this point.¹³ We rely on the anatomical landmarks of the IJV and CCA at the level of the cricoid cartilage for guidance. Compared to ultrasonography, a CT scan offers advantages by eliminating operator-dependent variations, no external compression to the veins as is done during ultrasound, and allowing for the assessment of any anatomical irregularities in the head and neck that might affect the characteristics of the vessels.¹⁴

There are circumstances under which ultrasonography may be unavailable, especially in emergency central venous access. The technique utilizing external anatomical landmark guidance for accessing the IJV is considered safe. The anatomical landmark for central venous access is usually deemed reliable.^{15,16} Nonetheless, anatomical variations of the IJV may arise, resulting in potential risks of complications.

Anatomic variability has been implicated as the cause of difficulty in cannulation. Both variations in size and location of the IJV may result in complications following external landmark-guided cannulation.¹⁷ The failure rate of IJV cannulation in general medical and surgical patients has been estimated to be between 4.7% and 17.6%, and the complication rate has been reported to be between 3.9% and 14.3%.¹⁸ During central venous placement, preventing arterial puncture and cannulation is essential to minimize serious sequelae. Ultrasound has been used to assess the normal IJV anatomy and guide safe venous access.¹⁹ The information derived from this study can potentially enhance the success rates of venous

catheter placement for hemodialysis while concurrently decreasing procedural complications.

The literature shows a lower anatomical variation of the right IJV than that of the left IJV.^{20,21} The size of the right and left IJV is often asymmetrical due to more drainage of blood through the right dural venous sinuses than through the left. The right IJV is often larger than the left IJV.²² This study demonstrates that the right IJV manifested a significantly larger diameter and a more superficial position, facilitating the puncture technique. The findings of this study are consistent with the CT-evaluated IJV anatomy of Maneenai et al¹⁰, which also indicates that the right IJV is located more superficially (16.3 ± 4.2 mm vs. 17.0 ± 4.4 mm) and has a greater diameter compared to the left IJV (14.9 ± 4.0 mm vs. 11.6 ± 3.8 mm, $p < .0001$). Another retrospective evaluation using CT imaging has also reported that the mean right IJV diameter was 14.1 mm compared to the mean left IJV diameter of 11.74 mm.²³

Additionally, the right IJV exhibits less variation in its anatomical position, particularly located at the lateral aspect of the CCA (96.7% vs 83.7%), resulting in a reduced risk of CCA injury if the cannulating needle traverses the IJV compared to the anterolateral or anterior positions. Another CT imaging also manifested the majority of IJVs in the lateral position (85.2%), with the left IJV position varying more than the right side in relation to the CCA.

The excessive head rotation during IJV catheterization revealed a predisposition to the increasing overlap of the IJV over the CCA. A study simulating a 60-degree rotation of the neck reported that the incidence of patients with the CCA overlapped by the IJV after simulated rotation significantly increased (from 20%-30% to 50%).²⁴ The findings emphasize the need to avoid extreme head rotation during puncture. Moreover, the right internal jugular vein (IJV) presents a more direct and efficient pathway to the superior vena cava and the right atrium.¹⁵ The associated risk of pneumothorax is notably reduced due to the lower position of the pleural dome on the right side.²⁵ Furthermore, the likelihood of injuring the thoracic duct on the right side remains minimal.²⁶ The study revealed that the difficulty of IJV cannulation was

significantly greater on the left side than the right across all positions of head rotation²⁷

In conclusion, different anatomical variations of the IJVs can occur, increasing the potential for complications when placing a hemodialysis catheter. It is crucial to be aware of these variations. In general, the right IJV is considered more suitable for access than the left side due to its tendency to have less anatomical variation and a more feasible location for puncture.

Authors' contributions

Panu Teeratakulpisarn contributed to the conception, design, review and editing of the manuscript. Parichat Tanmit verified the data, conducted formal analysis and drafted the original manuscript. Kritthee Tiyanuchit collected and interpreted the data. Phati Angkasith, Narongchai Wongkonkitsin, and Supatcha Prasertcharoensuk contributed to the methodology and data analysis. Chaiyut Thanapaisal served as a scientific advisor. All authors participated in the review and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgments

The authors wish to sincerely thank the surgical teams at Srinagarind Hospital for their exceptional contributions to the research presented in this paper.

References

1. Diseases GBD, Injuries C. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396(10258):1204–22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011) 2022;12(1):7–11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
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. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis* 2020;75(4 Suppl 2):S1–S164. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001.
5. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003;348(12):1123–33. doi: 10.1056/NEJMra011883.
6. Vats HS. Complications of catheters: tunneled and nontunneled. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19(3):188–94. doi: 10.1053/j.ackd.2012.04.004.
7. Schillinger F, Schillinger D, Montagnac R, Milcent T. Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis: comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6(10):722–4. doi: 10.1093/ndt/6.10.722.
8. Bowdle A. Vascular complications of central venous catheter placement: evidence-based methods for prevention and treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28(2):358–68. doi: 10.1053/j.jvca.2013.02.027.
9. Safety Committee of Japanese Society of A. Practical guide for safe central venous catheterization and management 2017. *J Anesth* 2020;34(2):167–86. doi: 10.1007/s00540-019-02702-9.
10. Lim CL, Keshava SN, Lea M. Anatomical variations of the internal jugular veins and their relationship to the carotid arteries: a CT evaluation. *Australas Radiol* 2006;50(4):314–8. doi: 10.1111/j.1440-1673.2006.01589.x.
11. Maneenai N, Arjhansiri K. CT evaluation of anatomical variations of the internal jugular veins in Thai adults. *Asian Biomedicine* 2013;7(6):803–11. doi: 10.5372/1905-7415.0706.243.
12. Kornbau C, Lee KC, Hughes GD, Firstenberg MS. Central line complications. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2015;5(3):170–8. doi: 10.4103/2229-5151.164940.
13. Jin Lee J, Sook Gwak M, Yang M, Soo Kim G. A new method of internal jugular vein catheterization using the cricoid cartilage and the external jugular vein as a landmark. *Am J Emerg Med* 2006;24(6):697–701. doi: 10.1016/j.ajem.2006.03.005.
14. Buch K, Groller R, Nadgir RN, Fujita A, Qureshi MM, Sakai O. Variability in the Cross-Sectional Area and Narrowing of the Internal Jugular Vein in Patients Without Multiple Sclerosis. *AJR Am J Roentgenol* 2016;206(5):1082–6. doi: 10.2214/AJR.15.14689.

15. Bannon MP, Heller SF, Rivera M. Anatomic considerations for central venous cannulation. *Risk Manag Healthc Policy* 2011;4:27–39. doi: 10.2147/RMHP.S10383.
16. Ayres A, van Tonder DJ, van Schoor A-N. Anatomical analysis of Sedillot's triangle as a reliable landmark for insertion of central venous catheters in neonates using a central approach. *Translational Research in Anatomy* 2023;33:100264. doi: 10.1016/j.tria.2023.100264.
17. Troianos CA, Kuwik RJ, Pasqual JR, Lim AJ, Odasso DP. Internal jugular vein and carotid artery anatomic relation as determined by ultrasonography. *Anesthesiology* 1996;85(1):43–8. doi: 10.1097/00000542-199607000-00007.
18. Lin BS, Kong CW, Tarng DC, Huang TP, Tang GJ. Anatomical variation of the internal jugular vein and its impact on temporary haemodialysis vascular access: an ultrasonographic survey in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(1):134–8. doi: 10.1093/ndt/13.1.134.
19. Saugel B, Scheeren TWL, Teboul JL. Ultrasound-guided central venous catheter placement: a structured review and recommendations for clinical practice. *Crit Care* 2017;21(1):225. doi: 10.1186/s13054-017-1814-y.
20. Sulek CA, Blas ML, Lobato EB. A randomized study of left versus right internal jugular vein cannulation in adults. *J Clin Anesth* 2000;12(2):142–5. doi: 10.1016/s0952-8180(00)00129-x.
21. Asouhidou I, Natsis K, Asteri T, Sountoulides P, Vlasits K, Tsikaras P. Anatomical variation of left internal jugular vein: clinical significance for an anaesthesiologist. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25(4):314–8. doi: 10.1017/S0265021508003700.
22. Saiki K, Tsurumoto T, Okamoto K, Wakebe T. Relation between bilateral differences in internal jugular vein caliber and flow patterns of dural venous sinuses. *Anat Sci Int* 2013;88(3):141–50. doi: 10.1007/s12565-013-0176-z.
23. Kosnik N, Kowalski T, Lorenz L, Valacer M, Sakthi-Velavan S. Anatomical review of internal jugular vein cannulation. *Folia Morphol (Warsz)* 2024;83(1):1–19. doi: 10.5603/FM.a2023.0008.
24. Lorchirachoonkul T, Ti LK, Manohara S, Lye ST, Tan SA, Shen L, et al. Anatomical variations of the internal jugular vein: implications for successful cannulation and risk of carotid artery puncture. *Singapore Med J* 2012;53(5):325–8.
25. Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Central Line Catheters and Associated Complications: A Review. *Cureus* 2019;11(5):e4717. doi: 10.7759/cureus.4717.
26. Kwon SS, Falk A, Mitty HA. Thoracic duct injury associated with left internal jugular vein catheterization: anatomic considerations. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13(3):337–9. doi: 10.1016/s1051-0443(07)61730-8.
27. Merritt RL, Hachadorian ME, Michaels K, Zevallos E, Mhayamaguru KM, Closser Z, et al. The Effect of Head Rotation on the Relative Vascular Anatomy of the Neck: Implications for Central Venous Access. *J Emerg Trauma Shock* 2018;11(3):193–6. doi: 10.4103/JETS.JETS_5_18.

High-Volume Plasma Exchange for Dengue Hemorrhagic Fever Complicated by Acute Renal Failure and Fulminant Hepatic Failure

Rathanon Leevongsakorn, Kavita Jintanapramote

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

Abstract

Dengue hemorrhagic fever is a tropical disease caused by the dengue virus and transmitted by *Aedes* mosquitoes. The disease is spreading across the tropical and subtropical regions of the world, and Thailand is currently experiencing a major outbreak. While a substantial number of patients who are infected with dengue might not have any signs or symptoms, a certain number of patients may develop severe dengue or dengue shock syndrome. Acute kidney failure and acute liver failure are uncommon complications of dengue hemorrhagic fever; however, both are usually fatal. At present, there is an absence of an established strategy for managing acute liver failure in individuals with dengue infection. Plasma exchange is the preferred therapeutic technique for treating patients with acute liver failure who have not received a liver transplant. This article presents a case study and a review of the literature on dengue hemorrhagic fever complicated by acute renal and hepatic failure. High-volume plasma exchange has shown favorable outcomes, promoting recovery of kidney and liver function and enabling safe hospital discharge.

Keywords: AKI; acute kidney injury; plasmapheresis; oliguria; mosquito; mortality

Corresponding author: Rathanon Leevongsakorn

Email: rathanonlee@gmail.com

Received: 4 June 2025; Revised: 20 July 2025; Accepted: 20 July 2025

<https://doi.org/10.63555/jnst.2025.280060>



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

การรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองปริมาณสูง ในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน และตับวายเฉียบพลัน

รฐนนท์ ลิ้วงศกร, กวิตา จินตนาปราโมทย์

หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

โรคไข้เลือดออกเดงกีเป็นโรคจากการติดเชื้อไวรัสเดงกี ที่มีพาหะนำโรคเป็นยุงลาย ระบาดมากบริเวณแถบศูนย์สูตรและแถบกึ่งศูนย์สูตรของโลก ประเทศไทยซึ่งเป็นประเทศในแถบศูนย์สูตรมีการระบาดของโรคเป็นจำนวนมากและมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นกว่าปีก่อน ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อมักไม่มีอาการ สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการจะมีบางส่วนที่เกิดโรคไข้เลือดออกเดงกีชนิดรุนแรง และบางคนจะมีภาวะช็อกจากไข้เลือดออกร่วมด้วย โดยภาวะไตวายเฉียบพลัน และตับวายเฉียบพลันเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ไม่บ่อยของโรคไข้เลือดออกเดงกี แต่มีความรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ ซึ่งในปัจจุบันแนวทางการรักษาภาวะตับวายเฉียบพลันในผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกียังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจน การรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลือง (Plasma exchange) เป็นการรักษาประคับประคองสำหรับผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายตับที่มีหลักฐานสนับสนุนมากที่สุดในปัจจุบัน บทความนี้ทำการรายงานกรณีศึกษาและทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกีที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันและตับวายเฉียบพลันแทรกซ้อน ซึ่งตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองในปริมาณสูง (High-volume plasma exchange) เพื่อช่วยประคับประคองการทำงานของตับและไต และทำให้ตับและไตฟื้นตัวกลับมาเป็นปกติ และผู้ป่วยสามารถออกจากโรงพยาบาลได้อย่างปลอดภัย

คำสำคัญ: ไข้เลือดออก; ไตวาย; ตับวาย; การถ่ายน้ำเหลือง; การเสียชีวิต

บทนำ

เดงกี (Dengue) เป็นโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อไวรัสเดงกี โดยมียุงลายบ้านชนิด *Aedes aegypti* และยุงลายสวนชนิด *Aedes albopictus* เป็นพาหะนำโรคที่สำคัญ โดยไวรัสเดงกีนั้นเป็นเชื้อไวรัสชนิด single-stranded RNA ที่อยู่ในวงศ์ (Family) *Flaviviridae* และสกุล (Genus) *Flavivirus* ประกอบด้วย 4 ซีโรไทป์ (Serotypes) ได้แก่ DEN-1, DEN-2, DEN-3 และ DEN-4 ซึ่งก่อให้เกิดโรคในมนุษย์¹

โรคเดงกีเป็นโรคที่พบบ่อยบริเวณแถบศูนย์สูตร (Tropical) และแถบกึ่งศูนย์สูตร (Subtropical) โดยอุบัติการณ์ของโรคเดงกีทั่วโลกมีการเพิ่มขึ้นอย่างมากในช่วงไม่กี่ปีมานี้² มีการประมาณการว่าครึ่งหนึ่งของประชากรโลกอาศัยอยู่ในพื้นที่เสี่ยงต่อการติดโรค

โดยในแต่ละปีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคประมาณ 50-100 ล้านคนทั่วโลก² สำหรับประเทศไทยปี พ.ศ. 2566 มีผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกทั้งสิ้น 153,734 ราย คิดเป็นอัตราป่วย 232.47 ต่อหนึ่งแสนประชากร ซึ่งสูงขึ้นกว่าปีที่ผ่านมาในช่วงเวลาเดียวกันถึง 3.4 เท่า และมีผู้ป่วยเสียชีวิต 168 ราย คิดเป็นอัตราป่วยตายน้อยลง 0.11³

หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับไวรัสจากการถูกยุงลายกัด เชื้อจะมีระยะฟักตัวประมาณ 4-10 วัน พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 80-90 จะไม่มีอาการ มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 10-20 เท่านั้นที่มีอาการของโรคและมักมีอาการทางคลินิกไม่รุนแรง ได้แก่ undifferentiated fever หรือกลุ่มอาการไวรัสไม่จำเพาะซึ่งพบร้อยละ 50¹ และไข้เดงกี (Dengue fever หรือ DF) ที่มีอาการ

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: รฐนนท์ ลิ้วงศกร

อีเมล: rathanonlee@gmail.com

รับบทความ: 4 มิถุนายน 2568; ปรับปรุงแก้ไข: 20 กรกฎาคม 2568; รับผิดชอบ: 20 กรกฎาคม 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.

ที่พบบ่อยคือ ไข้สูงเฉียบพลันร่วมกับอาการปวดศีรษะ ปวดกระบอกตา ปวดตามกล้ามเนื้อและข้อ อาจมีผื่นแบบ Maculopapular ขึ้นร่วมด้วย² พบร้อยละ 40¹ ส่วนที่มีอาการทางคลินิกรุนแรงพบในผู้ป่วยได้เพียงร้อยละ 10 คือ ไข้เลือดออกเดงกี (Dengue hemorrhagic fever; DHF) บางรายมีภาวะเดงกีช็อก (Dengue shock syndrome; DSS) ซึ่งพบร้อยละ 5-30 ของไข้เลือดออกเดงกี¹ ซึ่งทั้ง DHF และ DSS มีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาที่สำคัญ 2 ประการที่เป็นลักษณะเฉพาะของโรค คือ ภาวะการรั่วของพลาสมา (Plasma leakage) และภาวะเลือดออกผิดปกติ (Abnormal hemostasis) ซึ่งถ้ามีความรุนแรงสามารถเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยเหล่านี้ อย่างไรก็ตามหากได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะเริ่มต้น จะช่วยให้อัตราการป่วยตายของผู้ป่วยเหล่านี้ลดลงเหลือน้อยกว่าร้อยละ 1 สำหรับประเทศไทยพบว่าอัตราการป่วยตายประมาณร้อยละ 0.1 ซึ่งลดลงกว่าในอดีตและน้อยกว่าอัตราการป่วยตายของโลก¹

การนำเสนอรายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงอายุ 30 ปี ไม่มีโรคประจำตัว มีอาการไข้สูงลอยมา 6 วัน ร่วมกับมีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ปวดตามข้อ สองวันก่อนมาโรงพยาบาล อาการไข้ของผู้ป่วยลดลง แต่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการคลื่นไส้มากขึ้น รับประทานอาหารได้น้อย ร่วมกับอาเจียนมีเลือดปนหนึ่งวันก่อนมาโรงพยาบาลผู้ป่วยมีอาการแสบ รับประทานอาหารไม่ได้ซึมลง จึงถูกนำมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยไม่มีประวัติไข้ยาเป็นประจำ ไม่มีประวัติดื่มสุราหรือสูบบุหรี่

การตรวจร่างกายแรกพบ ผู้ป่วยรู้สึกตัวดี ดูอ่อนเพลีย ซึมลงเล็กน้อย แต่สามารถทำตามคำสั่งได้ตามปกติ อุณหภูมิร่างกาย 37.3 องศาเซลเซียส ความดันโลหิต 140/81 มิลลิเมตรปรอท อัตราการเต้นของหัวใจ 90 ครั้ง/นาที ตรวจพบตาเหลือง ตับโต และมีจุดเลือดออกขนาดเล็กกระจายตามขาทั้งสองข้าง การตรวจร่างกายอื่น ๆ อยู่ในเกณฑ์ปกติ

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ Hemoglobin 14.9 กรัม/เดซิลิตร White blood cell 16,880 เซลล์/ไมโครลิตร ร่วมกับพบ Atypical lymphocytes อีกร้อยละ 10 Platelet 23,000/ไมโครลิตร Creatinine 5.28 มิลลิกรัม/เดซิลิตร Aspartate aminotransferase (AST) 14,420 U/L, Alanine aminotransferase (ALT) 5,051 U/L, total bilirubin (TB) 8.59 mg/dL, Creatine kinase (CK) 508 U/L และ International normalized ratio (INR) 2.16 ผลตรวจปัสสาวะพบ Urine specific gravity 1.027, Protein 3+, Sugar 2+, WBC 5-10/HPF, RBC numerous ภาพเอกซเรย์ทรวงอกพบมีน้ำในเยื่อหุ้มปอดทั้งสองข้างปริมาณเล็กน้อย การตรวจ

หาโรคเดงกีให้ผลบวกทั้ง NS1 antigen และ Dengue IgM, IgG antibodies ผลการตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี ผลเป็นลบ การตรวจหาโรคฉี่หนู (Leptospira antibodies) ผลเป็นลบ ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น DHF ร่วมกับการมีภาวะไตวายเฉียบพลันและภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน

โรคเดงกีกับความผิดปกติของไต

โดยปกติโรคไข้เลือดออกที่มีการทำงานของไตผิดปกติร่วมด้วยมักพบในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสฮันตา (Hantavirus) ในขณะที่โรคเดงกีที่พบการทำงานของไตผิดปกติร่วมด้วยนั้นมีข้อมูลน้อยมากโดยส่วนมากมักพบในผู้ป่วยผู้ใหญ่มากกว่าเด็ก⁴

อุบัติการณ์ของความผิดปกติของไตในโรคนี้ยังไม่ชัดเจนเนื่องจากส่วนใหญ่ความผิดปกติของไตที่พบได้ในโรคนี้มักไม่รุนแรง เช่น การค้นหาเม็ดเลือดแดงที่รั่วออกมาในปัสสาวะ โปรตีนที่รั่วออกมาในปัสสาวะ หรืออาการ/อาการแสดงจากภาวะไตอักเสบ เป็นต้น ซึ่งการตรวจพบโปรตีนหรือเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ อาจพบได้ในผู้ป่วยโรคอื่น ๆ ที่มีไข้สูง หรือมีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ทำให้ทีมแพทย์ที่ดูแลรักษาอาจไม่ได้ทำการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยทุกราย จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้ความผิดปกติของไตในโรคเดงกีได้รับการวินิจฉัยและรายงานที่น้อยเกินจริง⁴

มีการศึกษาในประเทศไทยโดย Vachvanichsanong และคณะ ที่มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยโรคเดงกีที่มีความผิดปกติของปัสสาวะเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของโรคเดงกี (p -value < 0.001) กล่าวคือ พบความผิดปกติร้อยละ 19.4 ในผู้ป่วย DF ร้อยละ 27 ในผู้ป่วย DHF และร้อยละ 36.7 ในผู้ป่วยที่ DSS นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติของเกล็ดเลือดที่มีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกันกับความรุนแรงของโรคเดงกีด้วยเช่นกัน (p -value < 0.001) กล่าวคือ พบความผิดปกติร้อยละ 25.1 ในผู้ป่วย DF ร้อยละ 33.5 ในผู้ป่วย DHF และร้อยละ 39.8 ในผู้ป่วยที่มีภาวะ DSS⁵ (ตารางที่ 1)

การพบโปรตีนรั่วในปัสสาวะในปริมาณเล็กน้อย เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยโดยไม่จำเพาะกับโรคใดโรคหนึ่ง ยกตัวอย่างเช่น การมีไข้ ซึ่งเป็นสาเหตุที่เราทราบดีว่าสามารถก่อให้เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้โดยไม่จำเพาะกับสาเหตุที่ทำให้เกิดไข้ ดังนั้นจึงทำให้ไม่สามารถบอกได้อย่างแน่ชัดว่าโปรตีนรั่วในปัสสาวะปริมาณเล็กน้อยนี้เป็นจากโรคเดงกีหรือไม่ แต่มีรายงานจากประเทศสิงคโปร์ พบว่ามีผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่เป็นผู้ใหญ่ 2 ราย มีโปรตีนรั่วปริมาณมากถึงภาวะเนโฟรติก (Nephrotic range proteinuria) แต่ไม่มีอาการแสดงของภาวะเนโฟรติก (Nephrotic syndrome)⁶

ตารางที่ 1 อัตราการตรวจพบความผิดปกติของเกลือแร่และปัสสาวะในผู้ป่วยเด็ก⁵

ปัสสาวะ	n = 1,342	เกลือแร่	n = 1,249
ความผิดปกติจากการตรวจปัสสาวะ	28.5 %	โซเดียมต่ำ	19.9 %
น้ำตาลกลูโคสรั่วในปัสสาวะ	3.7 %	โซเดียมสูง	0.3 %
เลือดออกปนในปัสสาวะ	6.3 %	โพแทสเซียมต่ำ	11.6 %
โปรตีนรั่วในปัสสาวะ	1 %	โพแทสเซียมสูง	5.0 %

ดัดแปลงมาจาก Vachvanichsanong P, McNeil E. Electrolyte disturbance and kidney dysfunction in dengue viral infection. *Pediatr Nephrol.* 2015;30 Suppl 1:S108–17

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นภาวะที่พบได้ในผู้ป่วยเด็ก โดยมีความชุกที่หลากหลยตั้งแต่ร้อยละ 0.2 ถึง 35.7 ขึ้นอยู่กับคำจำกัดความของภาวะไตวายเฉียบพลัน ความรุนแรงของโรคเด็ก อายุของผู้ป่วย และประเทศที่ทำการศึกษา โดยพบว่าความชุกของภาวะไตวายเฉียบพลันสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่เมื่อเทียบกับเด็ก (ตารางที่ 2)⁴

ตารางที่ 2 ความชุกของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยเด็ก⁴

การศึกษา	ปีที่ศึกษา (ค.ศ.)	จำนวน	อายุ (ปี)	ประเทศ	โรคเด็ก	AKI (%)
Vachvanichsanong et al.	1987-2007	2,221	<15	ไทย	DF/DHF/DSS	0.2
Laoprasopwattana et al.	1989-2007	2,893	<15	ไทย	DF/DHF/DSS	0.9
Mendez and Gonalez	1992-2002	617	<13	โคลัมเบีย	DHF	1.6
Khan et al.	2004	91	6-94	ซาอุดีอาระเบีย	DHF	2.2
Lee et al.	2002	304	>18	ไต้หวัน	DHF/DSS	3.3
Kuo et al.	2002	273	48±18	ไต้หวัน	DF/DHF/DSS	5.5 [†]
Kuo et al.	2002	273	48±18	ไต้หวัน	DF/DHF/DSS	27.1 [†]
Bunnag et al.	2008-2009	50	เด็ก	ไทย	DSS	10.0
Mehra et al.	-	223	26.2±18.2	อินเดีย	DF/DHF	10.8
Khalil et al.	2008-2010	532	15-85	ปากีสถาน	DF/DHF/DSS	13.3
Basu et al.	2007-2008	28	ผู้ใหญ่	อินเดีย	-	35.7

ดัดแปลงมาจาก Vachvanichsanong P, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue hemorrhagic fever and the kidney. *Arch Virol.* 2016 Apr;161(4):771–8

DF, dengue fever; DHF, dengue hemorrhagic fever; DSS, dengue shock syndrome

[†]eGFR decreased >50%; [‡]GFR decreased >25 %

พยาธิสรีรวิทยาที่อธิบายกลไกที่โรคเด็กทำให้เกิดความผิดปกติของไตนั้นยังไม่ชัดเจน เนื่องจากกระบวนการศึกษาถึงสาเหตุที่แท้จริงในผู้ป่วยเหล่านี้มีข้อจำกัดหลายประการ ไม่ว่าจะเป็นอุบัติการณ์ของการเกิดความผิดปกติที่ใดที่พบได้ไม่บ่อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง คือ ไตวายเฉียบพลันที่พบได้น้อย

และมีอัตราการเสียชีวิตที่สูง ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการหาสาเหตุที่แท้จริงมีไม่มากนัก นอกจากนี้ยังมีปัจจัยรบกวนอย่างอื่นที่ทำให้ไม่สามารถบอกกลไกการเกิดโรคได้ เนื่องจากโรคนี้ก่อให้เกิดความผิดปกติได้หลายระบบในร่างกาย จึงอาจเป็นผลโดยอ้อมให้การทำงานของไตผิดปกติตามหลังความผิดปกติของระบบต่าง ๆ ใน

ร่างกายได้อีกทางหนึ่งด้วย⁴ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบสาเหตุการเกิดความผิดปกติของไตจากไวรัสเดงกีอยู่หลายประการ ได้แก่ จากตัวไวรัสเดงกีเอง ที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อที่ไตโดยตรง ภาวะภูมิคุ้มกันต่อตัวโรค (Immune complex) ที่มาสะสมที่ไตแล้วก่อให้เกิดการอักเสบตามมา การเกิดภาวะกล้ามเนื้อสลาย (Rhabdomyolysis) และการเกิดภาวะ Hemolytic uremic syndrome (ตารางที่3)⁷

ตารางที่ 3 รายงานผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันพร้อมด้วยสาเหตุที่เชื่อว่าสนับสนุนให้เกิดไตวายเฉียบพลัน

การศึกษา	อายุ/เพศ	โรค	จำนวนวันที่ป่วยก่อนนอนโรงพยาบาล	กลไกที่เชื่อว่าก่อให้เกิดไตวายเฉียบพลัน	ระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล (วัน)	ผลลัพธ์
Repizo et al	28 ปี/ชาย	DF	20	ภาวะกล้ามเนื้อสลาย	21	ฟื้นตัว
Wiersinga et al	48 ปี/ชาย	DF	-	HUS	-	ฟื้นตัว
	66 ปี/ชาย	DSS	5	ภาวะกล้ามเนื้อสลายรุนแรง	47	เสียชีวิต
Davis & Bourke	33 ปี/ชาย	DF	5	ภาวะกล้ามเนื้อสลาย	4	ฟื้นตัว
	33 ปี/ชาย	DHF	-	ภาวะกล้ามเนื้อสลาย	2	เสียชีวิต
Wijesinghe et al	42 ปี/ชาย	DF	5	ภาวะกล้ามเนื้อสลาย	9	ฟื้นตัว
Nair et al	13 ปี/ชาย	DF	14	การติดเชื้อไวรัสที่ไต	7	ฟื้นตัว
Lima et al	48 ปี/หญิง	DHF	8	การติดเชื้อไวรัสที่ไต	17	ฟื้นตัว
Avasthi et al	30 ปี/ชาย	DF	6	ภาวะภูมิคุ้มกันต่อตัวโรคสะสมที่ไต	35	ฟื้นตัว
Acharya et al	40 ปี/ชาย	DF	4	ภาวะกล้ามเนื้อสลายและกล้ามเนื้ออักเสบ	-	ฟื้นตัว
Mehra et al	8 ปี/ชาย	DF	5	การติดเชื้อไวรัสที่ไต	-	ฟื้นตัว

ดัดแปลงมาจาก Mallhi TH, Sarriiff A, Adnan AS, Khan YH, Hamzah RA, Jummaat F, et al. Dengue-induced acute kidney injury (DAKI): a neglected and fatal complication of dengue viral infection—a systematic review. Rev Med Virol. 2015;25(11):828–34

DF, dengue fever; DHF, dengue hemorrhagic fever; DSS, dengue shock syndrome; ATN, acute tubular necrosis; HUS, hemolytic uremic syndrome

ส่วนในผู้ป่วยที่มีภาวะ DSS อาจมีสาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติของไตเพิ่มเติมได้จากภาวะความดันโลหิตต่ำจากภาวะช็อก ก่อให้เกิดเซลล์ท่อไตตายจากการขาดเลือด (Ischemic acute tubular necrosis) ได้อีกด้วย⁴

การรายงานผลตรวจทางพยาธิวิทยาของไตของผู้ป่วยเด็กนั้น มีน้อยมาก เนื่องจากผู้ป่วยเด็กก็ส่วนใหญ่อาจไม่อยู่ในสภาวะที่เหมาะสมต่อการเจาะชิ้นเนื้อไตจากความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกผิดปกติ โดยมีการรายงานความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของผู้ป่วยไข้เลือดออกเดงกีที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไต พบว่าร้อยละ 50 ของชิ้นเนื้อไตที่เจาะมี Immune complex ที่ประกอบด้วย IgG, IgM และ C3 อยู่ในบริเวณโกลเมอรูลัส มีการหนาตัวขึ้นเป็นบางส่วนของบริเวณ Basement membrane ของโกลเมอรูลัส และมีการหนาตัวขึ้นของเซลล์ Mesangium⁸ นอกจากนี้มีการศึกษาหนึ่ง

ที่รายงานผลพยาธิวิทยาของไตพบว่า มีเม็ดเลือดแดงในท่อไต การอักเสบของเนื้อเยื่อไต (Interstitial nephritis) และพบการอักเสบของโกลเมอรูลัสจาก immune complex และมีเซลล์ท่อไตตาย (Acute tubular necrosis) ร่วมด้วย⁹

นอกจากผลทางพยาธิวิทยาของไตที่ช่วยอธิบายกลไกการเกิดความผิดปกติที่ไตจากโรคเดงกีแล้ว ยังมีการศึกษาที่ตรวจหาเชื้อไวรัสผ่านการตรวจหากรดนิวคลีอิกชนิด RNA ของไวรัสโดยตรง พบว่าตรวจพบในเนื้อเยื่อไตจริง ซึ่งอาจเป็นสิ่งที่ยืนยันว่าตัวไวรัสเองสามารถก่อให้เกิดความผิดปกติที่ไตได้โดยตรง^{10,11,12}

การนำเสนอรายงานผู้ป่วย (ต่อ)

ผู้ป่วยได้รับการรักษาประคับประคองด้วยสารน้ำทางหลอดเลือดดำ สัญญาณชีพคงที่ แต่ปริมาณปัสสาวะออกลดลง วันถัดมาผู้ป่วย

ยังคงมีปัสสาวะออกน้อย มีอาการหายใจหอบเหนื่อยมากขึ้น ระดับออกซิเจนในเลือดลดต่ำลง ตรวจร่างกายพบภาวะน้ำท่วมปอด ภาพรังสีทรวงอกยืนยันว่ามีน้ำเกินในปอดและเยื่อหุ้มปอดมากขึ้น ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบการทำงานของไตแย่ง (ตารางที่ 4) ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะทางหลอดเลือดดำ ขนาดสูงแพทย์จึงตัดสินใจเริ่มให้การรักษาโดยบำบัดทดแทนไต ด้วยการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม

หลังจากให้การรักษาแบบประคับประคอง และการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมเป็นระยะเวลา 11 วัน สัญญาณชีพของผู้ป่วยคงที่ตลอดการรักษา แต่ผู้ป่วยยังมีปัญหาปัสสาวะออกน้อย รวมถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบการทำงานของไตยังไม่ฟื้นตัว ไม่สามารถหยุดการบำบัดทดแทนไตได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยเริ่มมีอาการรู้สึกตัวที่ลดลงมาก ตรวจร่างกายพบตัวเหลืองมากขึ้น ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบค่าบิลิรูบินมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง (ตารางที่ 4) ซึ่งสะท้อนการทำงานของตับที่ลดลง ผู้ป่วยมีภาวะซึมมากขึ้น และได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคสมองจากโรคตับ (Hepatic encephalopathy) เนื่องจากมีภาวะตับวายเฉียบพลัน

โรคเดงกีกับความผิดปกติของตับ

ความผิดปกติของตับในโรคเดงกีนี้นักพบได้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง โดยมักพบใน DHF มากกว่า DF ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบของตับในระดับรุนแรง ได้แก่ ผู้ป่วยเด็ก โดยเฉพาะกลุ่มที่เคยติดเชื้อเดงกีก่อน ผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นเลือดสูง มีปริมาณเกล็ดเลือดต่ำ และมีการรั่วของพลาสมาเกิดขึ้น¹³ ลักษณะทางคลินิกของความผิดปกติของตับในผู้ป่วยโรคเดงกียังมีความหลากหลาย ตั้งแต่มีการเปลี่ยนแปลงของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเพียงเล็กน้อยจนถึงการเกิดภาวะตับวายเฉียบพลัน ซึ่งความผิดปกติที่อาจตรวจพบได้ ได้แก่ อาการเจ็บใต้ชายโครงขวา ตับโต และกดเจ็บ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ ค่าบิลิรูบินที่สูงขึ้น อัลบูมินในเลือดต่ำ หรืออาการแสดงของตับวายเฉียบพลัน¹³ โดยความชุกของการเกิดความผิดปกติที่ตับนั้นมีความหลากหลายแตกต่างกันไปตามแต่ละการศึกษา (ตารางที่ 5) ซึ่งความหลากหลายนี้อาจส่งผลจากความแตกต่างของซีโรไทป์ของเชื้อเดงกี คำนียามของตัวโรค อายุของผู้ป่วย โรคประจำตัวเดิมโดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคตับเรื้อรัง¹³

จากการศึกษาพบว่า ภาวะตับวายเฉียบพลันเกิดบ่อยที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ตอนต้น และภาวะตับวายเฉียบพลันจะเกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยเริ่มมีไข้เป็นระยะเวลาเฉลี่ย 7.5 วัน¹⁴ นอกจากนี้มีหลายการศึกษาทั้งจากประเทศไทยและต่างประเทศ ที่เก็บข้อมูล

การเกิดภาวะตับวายเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเดงกี พบว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้น้อยมาก อุบัติการณ์จากการศึกษาส่วนใหญ่พบน้อยกว่าร้อยละ 1 แต่เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ของการรักษาที่ไม่ดีรวมถึงมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงโดยส่วนใหญ่เกินร้อยละ 50 ทั้งในผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็ก (ตารางที่ 6)¹⁵

ปัจจุบันกลไกที่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บต่อเซลล์ตับนั้นยังไม่เป็นที่แน่ชัด เนื่องจากการศึกษาเพื่ออธิบายสาเหตุนี้ยังมีน้อยมาก แต่พบว่ามีหลายกลไกที่พอจะอธิบายได้¹³

การเกิดผลกระทบต่อเซลล์ตับโดยตรง (Direct cytopathic effect)

จากการศึกษาที่ผ่านมาได้มีการรายงานว่าพบหลักฐานของเชื้อเดงกีในเซลล์ตับจริง ไม่ว่าจะเป็นการตรวจหาเชื้อด้วยวิธี polymerase chain reaction เพื่อหากรดนิวคลีอิกของเชื้อในเซลล์ตับ¹⁵ หรือจะเป็นการตรวจหาแอนติเจนของเชื้อในเซลล์ตับด้วยวิธี Immunohistochemistry¹⁶ โดยเชื่อว่าเชื้อไวรัสในเซลล์ตับจะกระตุ้นให้เซลล์ตับตายได้ (Apoptosis) โดยตรง¹⁷

ภาวะภูมิคุ้มกันที่ถูกกระตุ้นจากการติดเชื้อทำให้เกิดการทำลายตับ (Immune-mediated hepatocyte injury)

เมื่อมีการติดเชื้อเดงกีของเซลล์ตับจะถูกตรวจพบความผิดปกติโดยแมคโครฟาจและเซลล์คัพเฟอร์ในตับ ซึ่งจะปล่อยสารพวกไซโตไคน์และคีโมไคน์ชักนำเซลล์อักเสบอื่น ๆ เข้ามามากขึ้น ได้แก่ เซลล์ CD8+, NK และ Th1 ที่เป็นตัวก่อให้เกิดกระบวนการอักเสบรุนแรงมากขึ้นและมีการทำลายของเซลล์ตับตามมา^{13,18} โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อเดงกีก่อน จะมีเซลล์ memory T ที่จะถูกกระตุ้นได้อย่างรวดเร็ว แต่ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสเดงกีซีโรไทป์ใหม่ แต่กลับทำให้กระบวนการอักเสบมีความรุนแรงมากยิ่งขึ้น¹⁹ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เคยติดเชื้อเดงกีก่อนจะมีการสร้างสารแอนติบอดีต่อเชื้อเดงกีเดิม ซึ่งมีปริมาณต่ำและไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อเดงกีซีโรไทป์ที่ต่างออกไปได้ แต่แอนติบอดีนี้กลับสามารถทำให้เชื้อเดงกีตัวใหม่สามารถเข้าเซลล์โมโนไซต์และเซลล์อื่น ๆ ได้ง่ายขึ้น (Antibody-dependent enhancement) ส่งเสริมการเพิ่มปริมาณไวรัสในเซลล์ได้เป็นจำนวนมาก และกระตุ้นให้เซลล์โมโนไซต์ปล่อยสารกระตุ้นการอักเสบอย่างรุนแรงทำให้เกิดภาวะ Cytokine storm ซึ่งส่งผลเสียต่อทั้งเซลล์ตับและระบบอวัยวะต่าง ๆ ทั้งร่างกาย²⁰

ตารางที่ 4 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและปริมาณปัสสาวะระหว่างนอนโรงพยาบาล

วันพินอนรพ.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
BUN/Cr	70/5.28	86/6.2	76/6.46	57/5.37	93/7.87	109/10.05	77/6.63	-	114/9.7	67/6.07	114/9.07
TB/DB	8.59/4.36	10.3/6.5	16.7/11.8	-	26.9/22.6	30.2/24.9	27.2/22.9	-	-	26.2/21.8	24.7/21.6
AST/ALT	14,420/5,051	6,817/2,843	2,168/1,526	-	618/686	409/537	338/393	-	-	209/197	126/135
Hb/Hct	14.9/41.9	10.2/29.2	8.3/24.4	8/22.5	7.9/22.7	8.7/25.2	8.3/23.4	8.2/23.2	8.7/25.1	10.8/30.1	11.2/32.2
Platelet	23,000	71,000	93,000	115,000	130,000	76,000	80,000	95,000	131,000	187,000	264,000
INR	2.16	1.97	1.51	1.42	1.33	1.29	1.21	-	-	1.35	1.35
ปัสสาวะ (มล)	60	70	55	488	75	150	250	400	110	400	550
การรักษา	-	HD	HD	-	-	HD	-	-	HD	-	HD

BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; TB, total bilirubin; DB, Direct bilirubin; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase; Hb, Hemoglobin; Hct, Hematocrit; INR, International normalized ratio; HD, Hemodialysis

ตารางที่ 5 ความผิดปกติทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีการทำงานของตับผิดปกติ

การศึกษา	จำนวน (ราย)	ตับโต (%)	AST สูง (%)	ALT สูง (%)	TB สูง (%)	Alb ต่ำ (%)
Bandyopadhyay et al	110	79.1	92.7	78.2	4.5	66.4
Kittitrakul et al	127	34.6	88.2	69.3	N/A	N/A
Saha et al	570	28.6	N/A	N/A	N/A	N/A
Roy et al	120	80.8	94.2	89.2	N/A	N/A
Nascimento et al	68	N/A	83.8	73.5	N/A	35.3
Karoli et al	138	N/A	N/A	92.0	48.0	N/A
Lee et al	690	N/A	86.0	46.0	N/A	N/A
Jagadishkumar et al	110	79.0	93.6	78.2	N/A	N/A
Parkash et al	699	N/A	95.0	86.0	N/A	N/A
Trung et al	644	34.8	97.0	97.0	N/A	N/A
Wong and Shen	127	11.8	90.6	71.7	13.4	N/A
Uehara et al	41	10.0	80.5	61.0	N/A	48.4
Itha et al	45	N/A	96.0	96.0	30.0	76.0
Fernando et al	55	36.4	90.1	81.8	3.6	72.7
Souza et al	1585	N/A	63.4	45.0	N/A	N/A
Kuo et al	270	N/A	93.3	82.2	7.2	N/A

ดัดแปลงมาจาก Leowattana W, Leowattana T. Dengue hemorrhagic fever and the liver. *World J Hepatol.* 2021 Dec 27;13(12):1968–76

AST, aspartate aminotransferase; ALB, Albumin; ALT, alanine aminotransferase; TB, total bilirubin

ตารางที่ 6 อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะตับวายเฉียบพลันและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกที่มีภาวะตับวายเฉียบพลันร่วมด้วย

การศึกษา	ประเทศ	จำนวนประชากร	อุบัติการณ์ (%)	อัตราการตาย (%)
Teerasantipan et al	ไทย	2,311 (ผู้ใหญ่)	0.71	58.82
Devarbhavi et al	กาตาร์	10,108 (ผู้ใหญ่)	0.35	58.3
Laoprasopwattana et al	ไทย	3,630 (เด็ก)	1.1	68.3
Trung et al	เวียดนาม	644 (ผู้ใหญ่)	0.77	20
Kye Mon et al	ไทย	1,926 (อายุ ≥15 ปี)	0.31	66.7

ดัดแปลงมาจาก Leowattana W, Leowattana T. Dengue hemorrhagic fever and the liver. *World J Hepatol.* 2021 Dec 27;13(12):1968–76

ภาวะตับขาดเลือดจากการไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงตับไม่เพียงพอ (Poor hepatic perfusion)

ตับวายเฉียบพลันเป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะ DSS ดังนั้นการที่เลือดไปเลี้ยงตับไม่พอทำให้ตับเกิดการขาดเลือด ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ตับวายมากขึ้นได้อีกด้วย¹³ นอกจากนี้ยังมีแนวคิดอื่นนอกเหนือจากความดันโลหิตต่ำที่ทำให้เลือดไปเลี้ยงตับไม่พอ คือ โรคแดงก็อาจทำให้ระบบไหลเวียนเลือดขนาดเล็กในตับมีปัญหาเองด้วย จึงทำให้ตับเกิดภาวะขาดเลือดตามมา แต่ข้อมูลจากการศึกษายังไม่มากพอที่จะสรุปได้²¹

การรักษาภาวะตับวายเฉียบพลัน

ยา N-acetyl cysteine (NAC)

ยา NAC ออกฤทธิ์เพิ่มระดับ Glutathione ในเซลล์ตับโดยการช่วยเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ Glutathione S-transferase และยังช่วยเพิ่มเอนไซม์ Glutathione peroxidase และ Glutathione reductase ในพลาสมาด้วย ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าเอนไซม์เหล่านี้จะมีปริมาณลดลงในผู้ป่วยแดงก็ ดังนั้นการให้ NAC จึงเป็นการเพิ่มสารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) ให้กับตับและร่างกาย อีกทั้ง NAC ยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบและลดการตายของหลอดเลือดได้ ช่วยให้เลือดมาเลี้ยงตับได้ดีขึ้นและลดการตายของเซลล์ตับลง²² มีการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่ใช้ NAC ในการรักษาผู้ป่วยตับวายเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากยาพาราเซตามอล พบว่า NAC ช่วยลดอัตราการตายในภาวะ Hepatic encephalopathy ขั้นแรกๆ ได้²³ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการใช้ NAC ในผู้ป่วยแดงก็เกิดตับอักเสบอย่างรุนแรงแสดงให้เห็นประโยชน์ในผู้ป่วยบางราย แต่หลักฐานสนับสนุนยังค่อนข้างน้อยทำให้อาจไม่เพียงพอที่จะสรุปได้ ส่วนขนาดของยา วิธีการบริหารยา และระยะเวลาที่ให้นั้นมีความหลากหลายไปตามแต่ละการศึกษาเพราะว่ายังไม่มีแนวทางการรักษาที่แนะนำชัดเจน แต่เนื่องจากเป็นยาที่ปลอดภัย ผลข้างเคียงน้อยจึงอาจพิจารณาใช้ได้¹³

Extracorporeal Liver Support Device (ECLSD)

ภาวะตับวายทั้งแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรังเป็นสาเหตุของอัตราการเสียชีวิตที่สูงในปัจจุบัน เนื่องจากตับมีหน้าที่ที่สำคัญ ได้แก่ กำจัดสารพิษ สร้างสารต่าง ๆ และเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ถึงแม้ว่าหน้าที่ในการสร้างสารต่าง ๆ และระบบภูมิคุ้มกันสามารถให้ยาหรือสารจากภายนอกทดแทนได้ แต่หน้าที่ในการกำจัดสารพิษนั้นสามารถหาสิ่งทดแทนได้ลำบาก โดยการศึกษาพบว่าสารพิษที่เพิ่มขึ้นจากภาวะตับวายมีมากถึงกว่า 500 ชนิด สารพิษที่สำคัญ ได้แก่ แอมโมเนีย ยูเรีย กรดน้ำดี กรดอะมิโนชนิด Branch-chained aromatic สารพวกไนโตรและไนโตรท์ และสารที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ เช่น Tumor necrosis factor (TNF) และสารพวก Interleukins ต่าง ๆ ซึ่งสารพิษเหล่านี้

ก่อให้เกิดการอักเสบในร่างกาย และทำให้เกิด Hepatic encephalopathy ได้ การรักษาที่ดีที่สุดสำหรับภาวะตับวายก็คือ การปลูกถ่ายตับ แต่เป็นการรักษาที่มีข้อจำกัดมาก เนื่องจากหาตับบริจาคได้ยาก และความพร้อมของสถานพยาบาลที่สามารถปลูกถ่ายตับได้มีน้อย จึงจำเป็นต้องมีการพัฒนาเครื่องมือที่ช่วยชดเชยการทำงานของตับ คือ ECLSD โดยมีวัตถุประสงค์หลัก 3 ประการ ได้แก่ เพื่อประคับประคองร่างกายรอสำหรับการปลูกถ่ายตับ เพื่อประคับประคองร่างกายรอการฟื้นตัวของตับ และเพื่อลดอาการที่เกิดจากสารพิษที่ตับกำจัดไม่ได้²⁴

Plasmapheresis

เป็นกระบวนการที่ประยุกต์ใช้ส่วนประกอบของอุปกรณ์บำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy) ร่วมกับตัวกรองพลาสมา หรือใช้วิธีการปั่นแยกพลาสมาออกจากเซลล์เม็ดเลือดต่าง ๆ เพื่อกำจัดส่วนของพลาสมาออกไปแล้วใส่พลาสมาใหม่ชดเชยส่วนที่ถูกกำจัดออก โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อกำจัดสารพิษต่าง ๆ รวมทั้งสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบและไซโตไคน์ออกไปพร้อมกับพลาสมา ซึ่งมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า Plasmapheresis สามารถให้ประโยชน์ในแง่ทำให้ระบบไหลเวียนโลหิตคงที่ ลดขนาดยาเพิ่มความดันโลหิต (Vasopressor) และลดความรุนแรงของ Hepatic encephalopathy ได้²⁴ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่ใหญ่ที่สุดมีผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน 183 คน ถูกแบ่งเป็นสองกลุ่มแบบสุ่มเพื่อเทียบกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองปริมาณสูง (High-volume plasma exchange) กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองปริมาณสูงนั้นมีอัตราการรอดชีวิตโดยไม่ต้องปลูกถ่ายตับสูงกว่าอีกกลุ่มหนึ่งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังแสดงให้เห็นประโยชน์ในการช่วยเพิ่มความดันโลหิต และช่วยลดระดับยากระตุ้นความดันโลหิต ลด total bilirubin ลดระดับแอมโมเนีย และลดตัวบ่งชี้ของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (Innate immunity response) ได้²⁵ จึงเป็นวิธีเดียวของ ECLSD ที่แนวทางการรักษาของ American Society for Apheresis (ASFA) แนะนำเป็นอันดับแรก (Category I) และคุณภาพของหลักฐาน 1A ในผู้ป่วยตับวายเฉียบพลัน²⁶ นอกจากนี้มีการรายงานผู้ป่วยถึงความสำเร็จในการใช้การเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองปริมาณสูงในการรักษาภาวะตับวายเฉียบพลันจากโรคไข้เลือดออกแดงก็เป็นครั้งแรกมาแล้วที่รพ.พระปกเกล้า จ.จันทบุรี²⁷ โดยขนาดที่ ASFA แนะนำ คือ 8-12 ลิตรของพลาสมา 3 วันติดต่อกัน²⁶

การนำเสนอรายงานผู้ป่วย (ต่อ)

เนื่องจากผู้ป่วยรายนี้มีภาวะตับวายเฉียบพลันซึ่งผู้ป่วยมีภาวะซึมมาก และภาวะตับวายมีความรุนแรง ทางทีมแพทย์จึงตัดสินใจ

ให้การรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองปริมาณสูงด้วย Fresh frozen plasma 8 ลิตร เป็นเวลาสามวัน ภายหลังการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองปริมาณสูงสองวัน ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี ความรู้สึกตัวดีขึ้น ตื่นมากขึ้นอย่างชัดเจน สามารถกลับมาตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นได้มากขึ้นจนเป็นปกติในระยะเวลา 1 สัปดาห์ ค่าบิลิรูบินในเลือดลดลงและมีแนวโน้มลดลงอย่างต่อเนื่อง ภาวะไตวายเฉียบพลันเริ่มดีขึ้น ปริมาณปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ และค่าการทำงานของไตก็ฟื้นฟูลงขึ้น จนในที่สุดก็สามารถหยุดให้การบำบัดทดแทนไตได้ (ตารางที่ 7) ซึ่งจะสังเกตได้ว่าการทำงานของไตฟื้นฟูลงขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังการทำการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองปริมาณสูง อาจเป็นเพราะว่าการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองนั้นช่วยกำจัดสารพิษต่าง ๆ จากตัวรวมทั้งสารที่กระตุ้นการอักเสบในร่างกายอีกมากมาย^{24,25} จึงมีโอกาให้ทั้งตัวและไตได้มีโอกาสฟื้นฟูการทำงานกลับมาเป็นปกติได้ในที่สุด จนสุดท้ายผู้ป่วยสามารถออกจากโรงพยาบาลได้อย่างปลอดภัย

สรุป

โรคไข้เลือดออกเดงก็สามารถพบภาวะแทรกซ้อนของไตและตัวร่วมด้วยได้ ถึงแม้ว่าตามอุบัติการณ์จะพบได้ไม่บ่อยนัก แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจมีความรุนแรงจนเกิดไตวายเฉียบพลันและตัววายเฉียบพลันได้ ซึ่งสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่สูง การรักษาไตวายเฉียบพลันประกอบด้วยการรักษาประคับประคอง และให้การบำบัดทดแทนไตเมื่อมีข้อบ่งชี้ ส่วนการรักษาภาวะตัววายเฉียบพลันยังมีข้อมูลไม่มากนัก แต่การเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองปริมาณสูงก็อาจเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษาที่มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้การรักษาด้วยการปลูกถ่ายตับได้

ตารางที่ 7 แสดงการผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ปริมาณปัสสาวะ และการรักษาที่ได้รับระหว่างนอนโรงพยาบาล

วันที่นอนรพ.	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	34 (ก่อนออกจากรพ.)	1 สัปดาห์ หลังออกจาก รพ.
BUN/Cr	-	111/6.21	53/3.08	88/4.24	53/3.17	-	89/5.15	90/5.23	-	45/3.4	15/1.04	11/0.85
TB/DB	-	15.4/12.8	12/10.2	8.8/7.5	14.1/11.9	-	15.7/12.2	14.5/12.8	-	12.6/11.2	4.55/3.93	2.47/2.05
AST/ALT	-	133/88	156/110	131/100	220/194	-	154/172	105/140	-	76/83	82/71	62/61
Hb/Hct	-	8.4/24.7	10.4/31.1	10.8/32.2	-	-	9.8/28.5	11.1/32.4	-	8.8/26.7	-	-
Platelet	-	155,000	99,000	122,000	-	-	143,000	166,000	-	202,000	-	-
INR	-	-	1.08	1.06	-	-	1.27	-	-	-	-	-
ปัสสาวะ (มล)	800	450	350	1150	1250	2800	4000	3500	2500	3700	-	-
การรักษา	HV-TPE	HV-TPE, HD	HV-TPE	HD	-	-	-	HD	-	-	-	-

BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; TB, total bilirubin; DB, Direct bilirubin; AST, Aspartate aminotransferase; ALT, Alanine aminotransferase; Hb, Hemoglobin; Hct, Hematocrit; INR, International normalized ratio; HD, Hemodialysis; HV-TPE, High-volume therapeutic plasma exchange

เอกสารอ้างอิง

- กรมการแพทย์. แนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกเด็งกีในผู้ใหญ่ พ.ศ.2563.
- Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW. Brenner & Rector's the kidney. 11th ed. Philadelphia: Elsevier. 2020.
- กองระบาดวิทยา. สถานการณ์โรคไข้เลือดออก พ.ศ. 2566 [อินเทอร์เน็ต].เข้าถึงได้จาก: <https://lookerstudio.google.com/reporting/dfa7d4e2-b7f5-48ed-b40a-54f1cd4cbdfb/page/cFWgC?s=wJjraAskGk>
- Vachvanichsanong P, Thisyakorn U, Thisyakorn C. Dengue hemorrhagic fever and the kidney. Arch Virol. 2016 ;161(4):771–8. doi: 10.1007/s00705-015-2727-1.
- Vachvanichsanong P, McNeil E. Electrolyte disturbance and kidney dysfunction in dengue viral infection. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2015;46 Suppl 1:108-17.
- Vasanwala FF, Puvanendran R, Ng JM, Suhail SM. Two cases of self-limiting nephropathies secondary to dengue haemorrhagic fever. Singapore Med J. 2009;50(7):e253-5.
- Mallhi TH, Sarriaf A, Adnan AS, Khan YH, Hamzah AA, Jummaat F, et al. Dengue-induced acute kidney injury (DAKI): a neglected and fatal complication of dengue viral infection—a systematic review. J Coll Physicians Surg Pak. 2015;25(11):828-34.
- Boonpucknavig V, Bhamarapavati N, Boonpucknavig S, Futrakul P, Tanpaichitr P. Glomerular changes in dengue hemorrhagic fever. Arch Pathol Lab Med. 1976;100(4):206–12.
- Boonpucknavig V, Soontornniyomkij V. Pathology of renal diseases in the tropics. Semin Nephrol. 2003;23(1):88-106. doi: 10.1053/snep.2003.50008.
- Suzuki S, Kitazawa T, Ota Y, Okugawa S, Tsukada K, Nukui Y, et al. Dengue Hemorrhagic Shock and Disseminated Candidiasis. Intern Med. 2007;46(13):1043-6. doi: 10.2169/internalmedicine.46.6354.
- Guzmán MG, Alvarez M, Rodríguez R, Rosario D, Vázquez S, Vald s L, et al. Fatal dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1997. Int J Infect Dis. 1999;3(3):130–5. doi: 10.1016/s1201-9712(99)90033-4.
- Jessie K, Fong MY, Devi S, Lam SK, Wong KT. Localization of dengue virus in naturally infected human tissues, by immunohistochemistry and in situ hybridization. J Infect Dis. 2004;189(8):1411-8. doi: 10.1086/383043.
- Leowattana W, Leowattana T. Dengue hemorrhagic fever and the liver. World J Hepatol. 2021;13(12):1968–76. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.1968.
- Mon KK, Nontprasert A, Kittittrakul C, Tangkijvanich P, Leowattana W, Poovorawan K. Incidence and clinical outcome of acute liver failure caused by dengue in a hospital for tropical diseases, Thailand. Am J Trop Med Hyg. 2016;95(6):1338–44. doi: 10.4269/ajtmh.16-0374.
- Kangwanpong D, Bhamarapavati N, Lucia HL. Diagnosing dengue virus infection in archived autopsy tissues by means of the in situ PCR method: a case report. Clin Diagn Virol. 1995;3(2):165–72. doi: 10.1016/0928-0197(94)00032-p.
- Huerre MR, Lan NT, Marianneau P, Hue NB, Khun H, Hung NT, et al. Liver histopathology and biological correlates in five cases of fatal dengue fever in Vietnamese children. Virchows Arch. 2001;438(2):107–15. doi: 10.1007/s004280000329.
- Courageot MP, Catteau A, Desprès P. Mechanisms of dengue virus-induced cell death. Adv Virus Res. 2003;60:157–86. doi: 10.1016/s0065-3527(03)60005-9.
- Sung JM, Lee CK, Wu-Hsieh BA. Intrahepatic infiltrating NK and CD8 T cells cause liver cell death in different phases of dengue virus infection. PLoS One. 2012;7(9):e46292. doi: 10.1371/journal.pone.0046292.
- Manh DH, Weiss LN, Thuong NV, Mizukami S, Dumre SP, Luong QC, et al. Kinetics of CD4+ T helper and CD8+ effector T cell responses in acute dengue patients. Front Immunol. 2020;11:1980. doi: 10.3389/fimmu.2020.01980.
- Kuczera D, Assolini JP, Tomiotto-Pellissier F, Pavanelli WR, Silveira GF. Highlights for dengue immunopathogenesis: antibody-dependent enhancement, cytokine storm, and beyond. J Interferon Cytokine Res. 2018;38(2):69–80. doi: 10.1089/jir.2017.0037.
- Fernando S, Wijewickrama A, Gomes L, Punchihewa CT, Madusanka SDP, Dissanayake H, et al. Patterns and causes of liver involvement in acute dengue infection. BMC Infect Dis. 2016;16:319. doi: 10.1186/s12879-016-1656-2.
- Gupta M, Gupta S, Sood D, Gupta A, Jesrani G. Role of N-acetylcysteine in liver injury due to dengue fever. Trop Doct. 2023;53(4):475–80. doi: 10.1177/00494755231176317.
- Mumtaz K, Azam Z, Hamid S, Abid S, Memon S, Shah HA, et al. Role of N-acetylcysteine in adults with non-acetaminophen-induced acute liver failure in a center without the facility of liver transplantation. Hepatol Int. 2009;3(4):563–70.

- doi: 10.1007/s12072-009-9151-0.
24. Fisher C, Health A, Wendon J. Extracorporeal Liver Support Devices. In book: Critical Care Nephrology. 2017;793–799.e2. doi: 10.1016/B978-0-323-44942-7.00130-8.
25. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2016;64(1):69-78. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.018.
26. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the ninth special issue. *J Clin Apher*. 2023;38(2): 77–278. doi: 10.1002/jca.22043.
27. Nakaviraj S. First case report of high volume therapeutic plasma exchange as a rescue therapy in dengue hemorrhagic fever with acute liver failure. *Chula Med J*. 2021;65(3):335–8.



Nephrology

Journal of the
Society of Thailand วารสารสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย