

ภาวะไตปลูกถ่ายทำงานผิดปกติ (renal allograft dysfunction)

สุวสิน อุดมกาญจนนันท์

บทนำ

ภาวะไตปลูกถ่ายทำงานผิดปกติหลังการปลูกถ่ายไต (renal allograft dysfunction) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุดหลังจากการปลูกถ่ายไต ซึ่งภาวะนี้เกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุและจำเป็นที่จะต้องได้รับการแก้ไขอย่างเร่งด่วนเพื่อลดความเสี่ยงของการสูญเสียไตปลูกถ่ายในระยะยาว (long-term allograft loss) เนื่องจากโรคไตวายเรื้อรังเป็นโรคที่พบได้บ่อยในทางอายุรศาสตร์ และการรักษาโดยการผ่าตัดปลูกถ่ายไตเข้าถึงได้มากขึ้นในปัจจุบัน อายุรแพทย์จึงมีความจำเป็นต้องมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับภาวะแทรกซ้อนของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตเหล่านี้เบื้องต้นและให้การดูแลรักษาเบื้องต้นร่วมกับอายุรแพทย์โรคไตได้ โดยในบทความนี้จะกล่าวถึงภาวะการทำงานของไตปลูกถ่ายที่ผิดปกติแบ่งตามระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายเป็นสองช่วงคือ ช่วงหนึ่งเดือนแรกหลังการปลูกถ่าย และช่วงหลังจากหนึ่งเดือนแรกไปแล้ว

ภาวะการทำงานของไตปลูกถ่ายผิดปกติในช่วงหนึ่งเดือนแรกของการปลูกถ่าย

ในช่วงแรกของการผ่าตัดปลูกถ่ายไตนั้นมีความสำคัญอย่างยิ่งเนื่องจากหากการทำงานของไตผิดปกติหรือมีการฟื้นตัวของไตช้ากว่าปกติก็จะมีผลต่อการทำงานของไตในระยะยาวได้ โดยในปัจจุบันเรียกการทำงานของไตปลูกถ่ายช้ากว่าปกติที่เกิดขึ้นภายในสัปดาห์แรกหลังการผ่าตัดว่า delayed graft function (DGF) ซึ่งมีหลากหลายนิยามแตกต่างกันไป (ตารางที่ 1)⁽¹⁾ แต่ที่นิยมใช้มากที่สุดคือการที่ผู้ป่วยต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตไม่ว่าจะเป็นการฟอกเลือดหรือการล้างทางช่องท้องภายในสัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่าย ซึ่งในผู้ป่วยที่มี DGF นั้นจะมี graft survival และ patient survival น้อยกว่าและ acute rejection episode ที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี DGF^(2, 3) สาเหตุของ DGF และการทำงานของไตปลูกถ่ายที่ผิดปกติในช่วงเดือนแรกเกิดได้จากหลายสาเหตุ ดังแสดงไว้ในบทความนี้

ตารางที่ 1. นิยามของ delayed graft function ที่มีการใช้ในปัจจุบัน⁽¹⁾

นิยามของ DGF	ร้อยละความไว (sensitivity) ในการตรวจพบ graft failure ที่ 1 ปีหลังการปลูกถ่าย	ร้อยละความจำเพาะ (specificity) ในการตรวจพบ graft failure ที่ 1 ปีหลังการปลูกถ่าย	ร้อยละความแม่นยำ (accuracy) ในการตรวจพบ graft failure ที่ 1 ปีหลังการปลูกถ่าย
ได้รับการบำบัดทดแทนไตภายในสัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่าย	71.4	62.2	63.4
ได้รับการบำบัดทดแทนไตภายในสัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่าย ยกเว้นใน 24 ชั่วโมงแรก	64.3	69.9	70.0
ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างน้อยสองครั้งภายในสัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่าย	50.0	77.6	76.1
ได้รับการบำบัดทดแทนไตภายใน 10 วันแรกหลังการปลูกถ่าย	42.9	54.1	54.0
Serum creatinine ลดลงไม่ถึงร้อยละ 10 ในเวลาสามวันติดกันภายในสัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่าย	50.0	69.4	67.6
Serum creatinine วันที่ 7 หลังการปลูกถ่ายมากกว่า 2.5 มก./ดล.	78.6	50.3	52.8
Serum creatinine วันที่ 10 หลังการปลูกถ่ายมากกว่า 2.5 มก./ดล.	71.4	60.2	61.5
Serum creatinine วันที่สองหลังการปลูกถ่ายลดลงน้อยกว่าร้อยละ 30	100.0	32.1	36
ได้รับการบำบัดทดแทนไตภายในสัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่ายหรือ serum creatinine ไม่ลดลงภายใน 24 ชั่วโมงหลังการปลูกถ่าย	92.9	43.9	47.9
ได้รับการบำบัดทดแทนไตภายในสัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่ายหรือ serum creatinine วันที่ 7 หลังการปลูกถ่ายมากกว่า 2.5 มก./ดล.	78.6	50.0	52.6

ผู้เขียนได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิตเพื่อทำนายการเกิด DGF โดยการใช้ยา furosemide ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะ 1.5 g/kg ฉีดเข้าในเส้นเลือดดำ (intravenous) ที่เวลา 3 ชั่วโมงหลังจาก allograft reperfusion พบว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณปัสสาวะรวมในเวลา 4 ชั่วโมงหลังได้รับ furosemide น้อยกว่า 350 มิลลิลิตร (furosemide non-responsive) จะมีโอกาสเกิด DGF มากกว่าผู้ป่วยที่มีปัสสาวะมากกว่า 350 มิลลิลิตร (furosemide responsive) โดยมีความไว (sensitivity) ร้อยละ 87.5 และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 82.9 และความถูกต้อง (accuracy) ร้อยละ 82.5 ซึ่งสามารถใช้คัดกรองผู้ป่วยเบื้องต้นเพื่อเตรียมความพร้อมในการ dialysis ช่วง early postoperative ได้อย่างเหมาะสม⁽⁴⁾

1. ภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด (surgical complications)^(5, 6)

เป็นปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงเสมอโดยเฉพาะในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดสัปดาห์แรกที่มีการทำงานของไตช้าหรือมี DGF หรือระดับของ serum creatinine ไม่ลดลงหลังการปลูกถ่ายไตโดยสามารถแบ่งได้เป็นสาเหตุของเส้นเลือดและสาเหตุของทางเดินปัสสาวะ

1.1 ความผิดปกติของเส้นเลือด ได้แก่

- Bleeding: ทั้งจากบริเวณเนื้อเยื่อไต (renal parenchyma) ขั้วไต (renal hilum) หรือบริเวณที่ต่อเส้นเลือด (anastomosis) มักเกิดภายใน 24 ถึง 48 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัดโดยจะพบผู้ป่วยความดันลดลง ในกรณีที่เลือดออกอย่างฉับพลันอาจไม่พบการลดลงของความเข้มข้นเลือดได้ในระยะแรก และสาย drain มีเลือดออกมามากกว่าปกติ (มักจะมากกว่า 100-200 มล.ต่อวัน) มักพบเลือดออกได้ในรายที่มีความผิดปกติของเส้นเลือดของผู้บริจาคเช่น multiple renal arteries หรือเส้นเลือดที่มีความซับซ้อนในการตัดต่อโดยบริเวณ renal hilum นั้นในขณะที่ทำการผ่าตัดจะมี vasospasm ทำให้ไม่สามารถเห็นเลือดที่ออกอย่างชัดเจนขณะผ่าตัด แต่หลังจากผ่าตัดและเริ่มมี renal perfusion จะมีเลือดออกในลักษณะ delayed bleeding ได้ นอกจากนั้นเลือดที่ออกสามารถเกิดขึ้นได้หลังผ่าตัด 2 ถึง 3 สัปดาห์จากการฉีกขาดของ renal artery aneurysm
- Renal artery thrombosis: พบได้น้อยกว่าร้อยละ 1 แต่มีอัตราการเกิด renal allograft loss สูงมาก มักจะเกิดจาก technical error เป็นส่วนใหญ่ (การเย็บเส้นเลือดที่ตึงมากเกินไป, การมี intimal flap ใน vascular lumen, การเย็บชั้น vascular adventitia เข้าไปอยู่ใน vascular lumen ทำให้เป็น thrombogenic agent) ความเสี่ยงในการเกิด arterial thrombosis ได้แก่ atherosclerosis, persistent hypotension, volume depletion, hyperacute rejection และ prothrombotic states ผู้ป่วยมักจะมีปัสสาวะลดลงอย่างฉับพลันภายใน 1 ถึง 2 วันแรกหลังการผ่าตัด หากไม่สามารถแก้ไขเส้นเลือดที่อุดตันได้จำเป็นต้องทำ allograft nephrectomy เพื่อการเกิด sepsis จาก necrotic graft เสมอ
- Renal vein thrombosis: พบได้น้อยกว่า renal artery thrombosis (พบได้ร้อยละ 1 ถึง 6 หลังการผ่าตัด) เกิดจาก renal vein ที่บิดงอระหว่างการนำไตปลูกถ่ายใส่เข้าไปในช่องท้องมากที่สุด สาเหตุอื่น ๆ ได้แก่ stenosis of venous anastomosis, hypotension, acute rejection และ hypercoagulable state (สัมพันธ์กับ antiphospholipid antibodies โดยเฉพาะ IgA antibody ต่อ Beta 2-Glycoprotein I)⁽⁷⁾ พบได้บ่อยที่สุด 3 ถึง 9 วันหลังการผ่าตัด ผู้ป่วยจะมีปัสสาวะน้อยลงและอาจมีการปวดที่ไตปลูกถ่ายจาก allograft

congestion หรือหากรุนแรงมากอาจจะมี ruptured allograft ได้ การอุดตันของเส้นเลือดดำนี้อาจลุกลามเข้าสู่ iliac venous system ทำให้มีขาข้างเดียวกันบวมขึ้น การตรวจวินิจฉัยด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) พบไตบวมขึ้นและมี absence หรือ reverse ของ diastolic flow จากการตรวจวินิจฉัยเส้นเลือดด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (Doppler ultrasonography) ผู้ป่วยจะต้องได้รับการผ่าตัดแก้ไขอย่างเร่งด่วนโดยมีอัตราการสูญเสียไตปลูกถ่ายสูงมากเช่นเดียวกับ renal artery thrombosis การวินิจฉัย renal vein thrombosis นี้อาจจะไม่สามารถตรวจพบได้จากการทำ Doppler ultrasonography ในบางครั้งเนื่องจาก sensitivity ไม่สูง แต่หากมีอาการของผู้ป่วยที่เข้าได้เช่น anuria, allograft tenderness, หรือมีความเสี่ยงจากการผ่าตัดเส้นเลือดที่ยากลำบากกว่าปกติ หรือโรคประจำตัวเดิมเช่น antiphospholipid syndrome อาจจำเป็นต้องใช้ computed tomography (CT) scan ในการวินิจฉัย⁽⁸⁾

- Renal artery stenosis: (transplant renal artery stenosis-TRAS) มักจะเกิดหลัง 1 เดือนแรกของการผ่าตัดมากกว่า อย่างไรก็ตามสามารถพบในช่วงผ่าตัดระยะแรกได้ สาเหตุคือ vascular rejection, atherosclerosis ของเส้นเลือดผู้รับบริจาค, technical errors (clamp injury, perfusion pump cannulation injury, suture technique โดยเฉพาะ end-to-end anastomosis) และการบิดงอของ renal artery โดยผู้ป่วยจะมีปริมาณปัสสาวะลดลง ผู้ป่วยบางรายที่มีรอยตีบมากอาจจะมี hypertensive crisis หรือ flash pulmonary edema ได้คล้ายกับใน renal artery stenosis ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ปลูกถ่ายไต การวินิจฉัยอาศัยการตรวจ ultrasonography ของเส้นเลือดพบ peak systolic velocity (PSV) มากกว่า 200 ซม./วินาที (เป็นเกณฑ์ที่มีความไวมากที่สุดในการวินิจฉัย) หรือมี tardus-parvus arterial waveform บริเวณเส้นเลือดที่อยู่ distal ต่อยอดตีบ หรือ acceleration time มากกว่า 0.1 วินาที หรือ ratio ของ PSV ใน transplant renal artery ต่อ external iliac artery มากกว่า 1.8⁽⁹⁾ หากพบ TRAS ในช่วง 1 เดือนแรกหลังการผ่าตัดการแก้ไขที่แนะนำคือ surgical revision (ในขณะที่หากพบ TRAS หลังจากเดือนแรกไปแล้วมักแก้ไขด้วยการทำ transluminal angioplasty มากกว่า)

1.2 ความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะ ได้แก่

- การอุดตันของทางเดินปัสสาวะและการรั่วของปัสสาวะในช่องท้อง เกิดขึ้นได้ทุกช่วงเวลาหลังการผ่าตัด สาเหตุการเกิดมีได้หลายประการเช่น การมีลิ่มเลือดอุดตัน สายสวนปัสสาวะอุดตัน การผ่าตัดที่มีท่อปัสสาวะบิดงอหรือการเย็บท่อปัสสาวะที่ตึงมากเกินไป การถูกกดเบียดจาก fluid collection (ตารางที่ 2) distal ureteric ischemia (เนื่องจาก distal ureter มีเลือดมาเลี้ยงน้อยที่สุด) ที่ทำให้เกิด vesicoureteric junction stenosis และ urine leakage ได้ การรักษาคือการใส่ double J (DJ) stent ในกรณีที่มีปัสสาวะรั่วหรือมีรอยตีบของท่อไตที่เล็กกว่า 2 เซนติเมตร แต่หากเป็นรอบตีบขนาดใหญ่หรือไม่สามารถรักษาด้วยการใส่ stent หรือ nephrostomy ได้ จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดแก้ไข

ตารางที่ 2. Post kidney transplantation fluid collection⁽¹⁰⁾

Types of fluid collection	Character	Fluid creatinine	Causes
Lymphocele	Clear or milky	Same as serum (Fluid triglyceride >100 mg/dL)	- Donor or recipient lymphatic system disruption - Associated with mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORi) use in the early post-transplant period
Urinoma	Clear yellow	Higher than serum (same as urine)	Urine leakage
Seroma	Serosanguinous	Same as serum	Tissue injury

2. การสลายไต (acute rejection)⁽¹¹⁾

ในช่วงเวลาหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตเดือนแรกนั้นสามารถเกิดการสลายไตได้ 3 รูปแบบคือ T-cell mediated rejection (TCMR), antibody-mediated rejection (ABMR) และ isolated vascular rejection (ตารางที่ 3) โดยสามารถพบร่วมกันได้มากกว่า 1 รูปแบบ ด้วยความก้าวหน้าในกระบวนการทำ Human leucocyte antigen (HLA) typing และ cross-matching ของการปลูกถ่ายอวัยวะในปัจจุบันทำให้โอกาสการเกิด hyperacute rejection ซึ่งเป็น ABMR รูปแบบที่เกิดเร็วและรุนแรงที่สุด (มักเกิดใน 24 ชั่วโมงแรกหลังการผ่าตัด) ลดน้อยลงอย่างมาก การสลายไตหลังการผ่าตัดที่พบได้บ่อยในปัจจุบันจึงเป็น acute ABMR และ acute TCMR ซึ่งการวินิจฉัยจำเป็นต้องได้รับการเจาะชิ้นเนื้อไตเพื่อให้สามารถประเมินความรุนแรงของโรคและเลือกใช้การลดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม ผู้ป่วยที่มี acute rejection episode ทั่วไปมักจะไม่มีอาการผิดปกติอื่นยกเว้นการทำงานของไตเท่านั้น แต่รายที่มีความรุนแรงของการเกิด rejection มาก โดยเฉพาะภาวะ acute ABMR อาจจะมีอาการอักเสบของไตปลูกถ่ายให้เห็นได้เช่น เจ็บที่บริเวณไตปลูกถ่าย ไข้ ชีต ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอาจพบ anemia และ thrombocytopenia และ peripheral blood smear พบลักษณะ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) ซึ่งบ่งบอกว่ามีภาวะ thrombotic microangiopathy ในเนื้อไตปลูกถ่ายจากการอักเสบที่รุนแรง

ตารางที่ 3. การสลายไต (rejection of kidney allograft)

Type of rejection		Timing of rejection	Risk factors	Treatment
Antibody-mediated rejection (ABMR)	Hyperacute	Immediately or almost immediately after reperfusion of kidney allograft	- Preformed donor-specific antibody to HLA or non-HLA antigen - Cross-matching errors	- Allograft nephrectomy
	Acute	Anytime	- HLA mismatch or ABO incompatibility - High panel reactive antibody (PRA) - Non-adherence - Less potent immunosuppressive regimens	- Plasmapheresis - Intravenous immunoglobulin (IVIG) - Rituximab - Bortezomib - Eculizumab
	Chronic	Beyond 6 months post transplantation	- Delayed graft function	- No proven effective treatment
T cell-mediated rejection (TCMR)	Acute	Anytime	- Young recipient or elderly donor	- Methylprednisolone - Anti-thymocyte globulin
	Chronic	Beyond 6 months post transplantation		- No proven effective treatment
Isolated vascular rejection		Unknown	- Unknown	- Combined TCMR and ABMR (?)

3. ภาวะพิษต่อไตจากยายับยั้งแคลซินิวรีน (calcineurin inhibitor nephrotoxicity)⁽¹²⁾

Calcineurin inhibitor (CNI) เป็นยาในกลุ่มที่ใช้มากที่สุดในการรักษา maintenance immunosuppressive regimen เนื่องจากมีประสิทธิภาพสูง สามารถป้องกันการเกิด allograft rejection ได้ดีและช่วยเพิ่ม allograft survival ได้⁽¹³⁾ อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงของยากลุ่มนี้คือการเกิดพิษต่อไตปฏิกิริยา โดยการเป็นพิษต่อไตนี้สามารถแบ่งได้ 2 รูปแบบคือ acute CNI nephrotoxicity และ chronic CNI nephrotoxicity ในระยะเวลา 1 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไตนี้จะเกิดเฉพาะ acute CNI nephrotoxicity และเมื่อเวลาผ่านไปหากยังใช้ CNI เป็นยาควบคุมหลักอยู่ก็อาจเกิด chronic CNI nephrotoxicity ตามมาได้

พยาธิสภาพของเนื้อไตที่มี acute CNI nephrotoxicity นั้นมีได้หลายรูปแบบ ที่พบได้บ่อยคือ acute tubular injury ที่มี isometric vacuolization แต่ในรายที่มีอาการรุนแรงจนเกิด thrombotic micro-

angiopathy (TMA) ซึ่งมีรายงานว่าเป็นไปได้ทั้ง dose-related toxicity และ idiosyncrasy^(14, 15) การรักษาคือการลดขนาดยาหรือหยุดยา CNI แล้วเปลี่ยนไปใช้ยาในกลุ่มอื่นแทนเช่น mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor ในขณะที่ผู้ป่วยบางรายอาจจะได้รับประโยชน์จากการทำ plasmapheresis ในกรณีที่มี TMA และไม่ดีขึ้นจากการหยุดยา CNI เพียงอย่างเดียว

สำหรับ chronic CNI nephrotoxicity นั้นมีรายงานว่าพบได้มากขึ้นตามระยะเวลาที่ผ่านไปหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตซึ่งจะกล่าวถึงในหัวข้อการทำงานที่ผิดปกติของไตปลูกถ่ายหลัง 1 เดือนแรกต่อไป

4. การกลับมาเป็นโรคเดิมก่อนการปลูกถ่าย (recurrent kidney diseases)⁽¹⁶⁾

โรคไตเดิมที่เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตมีหลายโรคที่สามารถเกิดขึ้นซ้ำได้หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต (ตารางที่ 4) แต่มีเพียงบางโรคเท่านั้นที่สามารถเกิดขึ้นได้ในระยะเวลาอันรวดเร็วภายใน 1 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายได้แก่

- **Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)** โดยเฉพาะ FSGS ที่ไม่พบสาเหตุชัดเจน (primary FSGS) ซึ่งเชื่อว่ามี circulating factors บางอย่างที่เป็นสาเหตุให้เกิดโรคไตซ้ำได้อีก ผู้ป่วยที่มี recurrent FSGS มักจะเกิดภายในระยะเวลาสัปดาห์แรกถึงหนึ่งเดือนแรกหลังการผ่าตัด ลักษณะทางคลินิกของ nephrotic syndrome อาจจะไม่ชัดเจนแต่จะมี delayed graft function ตั้งแต่ช่วงแรกหรือมีการทำงานของไตไม่เต็มที่ตามการคาดการณ์เหมือนในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตตามปกติ แต่ในโรค FSGS ที่พบว่ามีสาเหตุชัดเจน (secondary FSGS) เช่น โรคทางพันธุกรรม การติดเชื้อไวรัส หรือจากยาบางชนิดนั้นพบว่ามีโอกาส recurrence ต่ำกว่าหากสามารถกำจัดต้นเหตุนั้นได้ก่อนการปลูกถ่ายไตหรือได้รับไตจากผู้บริจาคที่ไม่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมใด ๆ

- **Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN)** โดยเฉพาะ MPGN ที่เกิดจาก monoclonal protein และ C3 glomerulonephritis สามารถเกิดได้เร็วหลังผ่าตัดและมี rapid progression ไปสู่ allograft loss (ในขณะที่ recurrent polyclonal MPGN และ dense deposition disease มักจะเกิดช้ากว่าและ progression ช้ากว่า)

- **Primary hyperoxaluria type I** ที่ไม่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับด้วย เนื่องจากความผิดปกติของผู้ป่วยเกิดจาก hepatic peroxisomal enzyme alaine:glyoxylate (AGT) ลดลง ทำให้มี oxalate ในร่างกายสูงขึ้น เมื่อถูกกรองออกที่ไตจึงมี calcium oxalate crystal deposition ใน renal interstitium และ renal tubular cells จำเป็นต้องได้รับ combined liver-kidney transplantation (หรือ liver transplantation เท่านั้นในรายที่ estimated GFR ยังมากกว่า 40-60 mL/min/1.73 m²) แต่หากได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตเพียงอย่างเดียว หลังผ่าตัดจะเกิดการ deposit ของ calcium oxalate crystal ในไตปลูกถ่ายอย่างรวดเร็วและเกิด allograft failure ตามมา

- **Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)** ซึ่ง genetic mutation รูปแบบต่าง ๆ ของ aHUS มีคำแนะนำในการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะที่แตกต่างกันไป โดยชนิดที่พบว่าอัตราการเกิด recurrent disease สูงมากหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตคือ complement factor H (CFH) และ complement factor I

(CFI) mutation คำแนะนำในปัจจุบันสำหรับ mutation 2 รูปแบบนี้คือ combined liver-kidney transplantation, intensive plasmapheresis ก่อนและหลังการผ่าตัด หรือการให้ eculizumab ก่อนและหลังการผ่าตัด⁽¹⁷⁾

ตารางที่ 4. โรคไตที่เกิดซ้ำหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต⁽⁵⁾

Diseases		Clinical recurrence rate (%)	Graft loss in recurrent disease (%)
Primary FSGS		20-50 (children), 10-15 (adult)	40-50
MPGN		20-30	30-40
Dense deposition disease		80	20 (often late)
HUS	Classical diarrheal HUS	0-13	Uncommon
	Atypical HUS	30-50	55-100
	Familial HUS	57	100
IgA nephropathy		30-40 (30-60 histological recurrence)	16-33
Henoch-Schonlein purpura		Rare	Rare
Membranous nephropathy		10-29 (histological recurrence more common)	Up to 50
ANCA-associated vasculitis		10-20	20-50
Anti-GBM disease		<5	50
Systemic lupus erythematosus		1-30	Rare
Amyloidosis		25	10-20

5. การบาดเจ็บในไตของผู้บริจาค (donor acute tubular injury)

ปัญหาการทำงานของไตฟื้นตัวช้าหลังการผ่าตัดมีปัจจัยที่สำคัญหนึ่งคือสภาพไตของผู้บริจาคอวัยวะ หากไตของผู้บริจาค่นั้นมีความเสื่อมสภาพอยู่เดิม ย่อมทำให้การทำงานของไตหลังการผ่าตัดด้อยกว่าไตที่ได้รับจากผู้บริจาคที่ไม่มีพยาธิสภาพใด ๆ นอกจากนั้นในการผ่าตัดปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิตจะมีช่วงเวลาที่น่าไต่ออกจากตัวผู้บริจาคเพื่อรอการขนส่งไปสู่ผู้รับบริจาคในสถานที่ต่าง ๆ ทั่วประเทศไทย ระยะเวลาที่ไตอยู่นอกร่างกายผู้บริจาค่นี้เรียกว่า cold ischemic time (CIT) ซึ่งหากเวลานี้ยาวนานก็ส่งผลให้มีการตายของเนื้อไตบริจาคเพิ่มมากขึ้น และเมื่อนำไตเข้าสู่ร่างกายของผู้บริจาคแล้วจะเกิดกระบวนการ ischemic reperfusion injury ซึ่งเกี่ยวข้องกับinnate immune system และทำให้เกิดความเสียหายต่อเนื้อไตเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ระยะเวลา CIT ยาวนานกว่า 24 ชั่วโมง⁽¹⁸⁾ ในปัจจุบันมีความพยายามหลายอย่างที่จะลดการตายของเซลล์ไตในระหว่างรอการผ่าตัด โดยสิ่งที่สำคัญที่สุดคือการลด CIT ให้สั้นที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

นอกจากนั้นน้ำยา preservation ที่ใช้ในการเก็บไตหลังจากนำออกจากร่างกายของผู้บริจาคนั้นต้องมีคุณภาพสูง น้ำยาที่ใช้ปัจจุบันนี้คือ University of Wisconsin (UW) solution หรือ Custodiol® HTK (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate) solution ซึ่งมีประสิทธิภาพในการเก็บรักษาอวัยวะดีกว่าน้ำยาที่ใช้ในอดีต (เช่น Euro-Collins)⁽¹⁹⁾ การศึกษาขนาดใหญ่อื่น ๆ ที่ช่วยรักษาอวัยวะปลูกถ่ายจากผู้เสียชีวิตและสามารถลดการเกิด delayed graft function ได้คือการทำให้ hypothermia ในผู้บริจาคก่อนการนำอวัยวะออกจากร่างกาย⁽²⁰⁾ และการใช้ machine perfusion หลังนำไตออกมาจากร่างกายของผู้บริจาคแล้ว⁽²¹⁾

6. การติดเชื้อที่ไตปลูกถ่าย (acute allograft pyelonephritis)

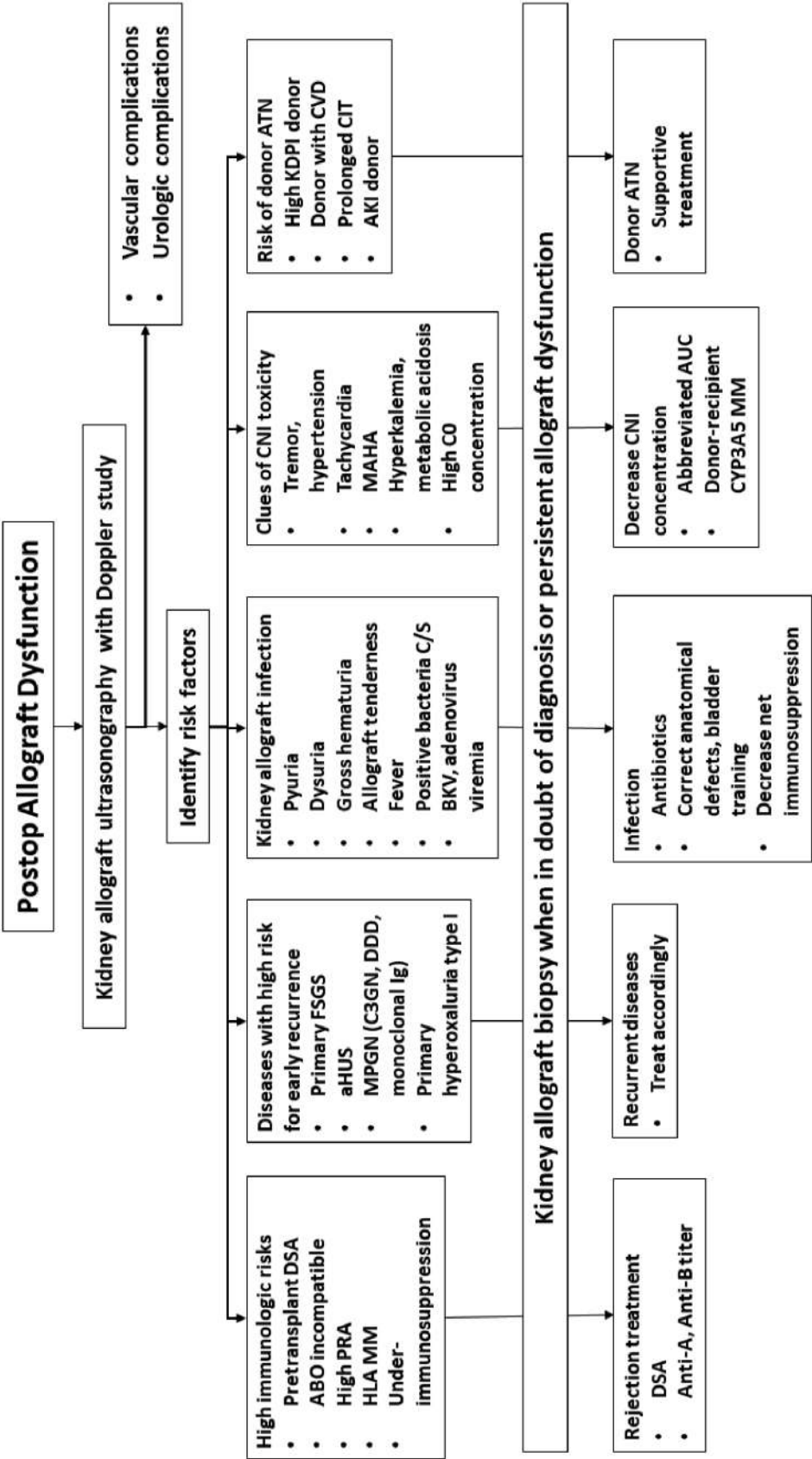
การติดเชื้อหลังการผ่าตัดสัปดาห์แรกเกือบทั้งหมดจะเป็นการติดเชื้อแบคทีเรีย และส่วนใหญ่จะเป็นการติดเชื้อขึ้นใหม่ในตัวผู้รับบริจาค มีส่วนน้อยที่ได้รับเชื้อจากผู้บริจาคโดยมีไตเป็นพาหะนำเชื้อ ผู้ป่วยมักจะมีไข้ (บางรายอาจไม่เห็นไข้ชัดเจนจากการได้รับยากดภูมิขนาดสูงหลังการผ่าตัด) ปริมาณเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะอาจช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้อได้น้อยเนื่องจากช่วงหลังผ่าตัดมักจะมีทั้งเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวออกมาในปัสสาวะ สิ่งสำคัญคือการตรวจติดตามอาการของผู้ป่วย และส่งตรวจการเพาะเชื้อจากในปัสสาวะและในเลือดหากสงสัยการติดเชื้อ ผู้ที่มีการติดเชื้อที่ไตปลูกถ่ายและตอบสนองดีต่อการให้ยาปฏิชีวนะมักจะมีการทำงานของไตกลับมาสู่ปกติได้

สำหรับการติดเชื้อที่เกิดขึ้นได้และเป็นสาเหตุของการเกิด allograft dysfunction รองลงมาจาก การติดเชื้อแบคทีเรียได้แก่การติดเชื้อ BK virus และการติดเชื้อ adenovirus ซึ่งจะทำให้เกิดพยาธิสภาพลักษณะ tubulointerstitial nephritis ในเนื้อไตปลูกถ่าย แต่การติดเชื้อไวรัสเหล่านี้มักจะไปพบมากในช่วงหลังเดือนแรกของการผ่าตัดปลูกถ่ายไต⁽²²⁾ อย่างไรก็ตามควรคิดถึงการติดเชื้อ BK virus และ adenovirus ไว้ในการวินิจฉัยแยกโรคในเดือนแรกร่วมด้วย โดยเฉพาะในกรณีที่สืบค้นสาเหตุอื่นไม่พบร่วมกับผู้ป่วยมี persistent gross หรือ microscopic hematuria โดยการวินิจฉัยจำเป็นต้องตรวจปริมาณไวรัสในเลือดหรือปัสสาวะของผู้ป่วย โดยทั้ง adenovirus และ BK virus infection อาจพบความผิดปกติของกระเพาะปัสสาวะเช่น hemorrhagic cystitis ได้⁽²³⁾

7. สาเหตุอื่น ๆ เช่น hypovolemia (prerenal azotemia) หรือ interstitial nephritis จากยาอื่น ๆ

สาเหตุอื่นสามารถพบได้เช่นเดียวกับ acute kidney injury ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต สามารถป้องกันได้โดยการสังเกตปริมาณปัสสาวะของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจจะมี osmotic diuresis จาก uremic toxin ที่สะสมอยู่ภายในร่างกายได้ ปริมาณเลือดที่ออกจากสายระบายบริเวณแผลผ่าตัด รวมถึงควบคุมปริมาณของสารน้ำที่ผู้ป่วยได้รับให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ไม่จำเป็นโดยเฉพาะยาที่เป็น nephrotoxic medications เป็นต้น

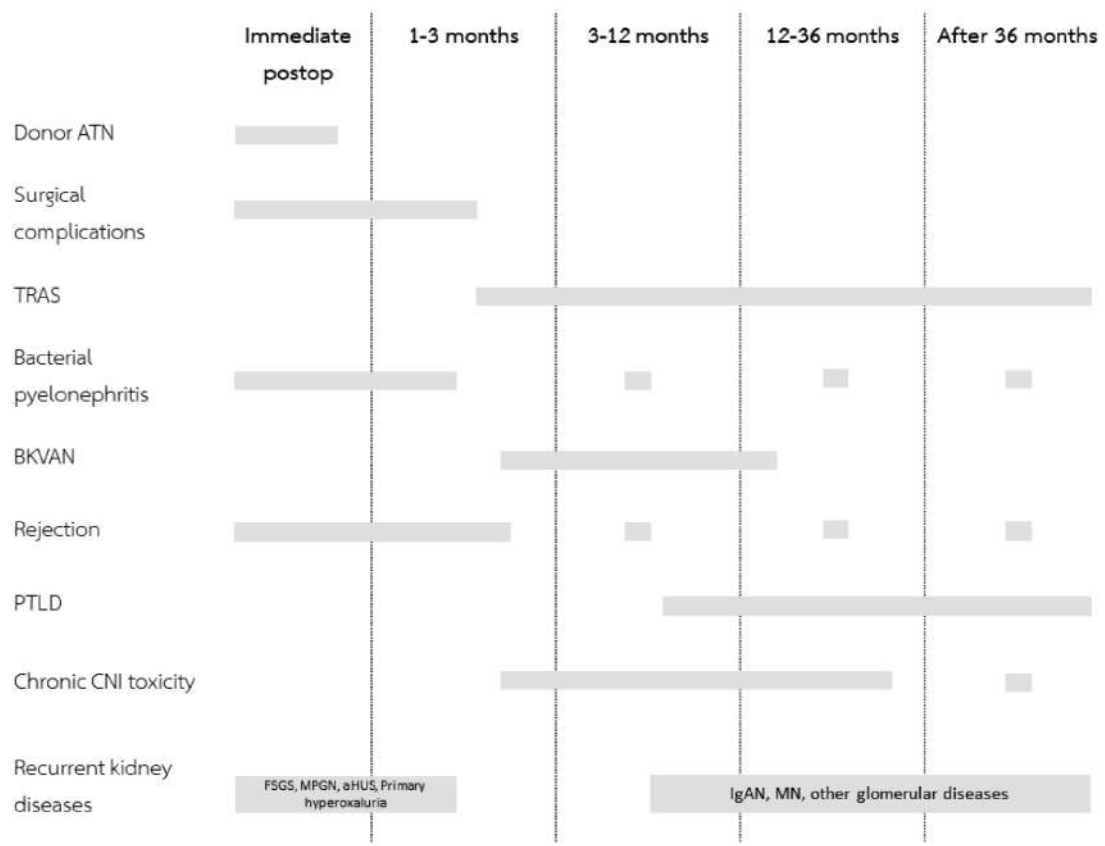
สามารถสรุปสาเหตุของ allograft dysfunction ในช่วงเดือนแรก ปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ และแนวทางการตรวจวินิจฉัยได้ดังแผนภาพที่ 1



แผนภาพที่ 1. แนวทางการสืบค้นสาเหตุเมื่อผู้ป่วยมี delayed graft function หรือมีการทำงานของไตผิดปกติในช่วง 1 เดือนแรกหลังการผ่าตัด

ภาวะการทำงานของไตปลูกถ่ายผิดปกติหลังจากหนึ่งเดือนแรกของการปลูกถ่าย

ในช่วงเวลาหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตหลังจากหนึ่งเดือนแรกไปแล้วหากเกิดการการทำงานของไตผิดปกติ จะมีแนวทางในการสืบค้นหาสาเหตุต่างๆใกล้เคียงกับในช่วงเดือนแรกหลังการผ่าตัด แต่ก็มีบางสาเหตุที่ต้องใช้ระยะเวลานานจึงจะเกิดขึ้นได้หลังจากการผ่าตัดปลูกถ่ายไต (รูปที่ 1) สาเหตุเพิ่มเติมเหล่านี้ได้แก่



รูปที่ 1. สาเหตุต่าง ๆ ที่ทำให้การทำงานของไตปลูกถ่ายผิดปกติแบ่งตามระยะเวลาหลังการผ่าตัด⁽²⁴⁾ (aHUS= atypical hemolytic uremic syndrome, ATN=acute tubular necrosis, BKVN=BK virus-associated nephropathy, CNi=calcineurin inhibitor, FSGS=focal segmental glomerulosclerosis, IgAN=IgA nephropathy, MN=membranous nephropathy, PTLD=post-transplant lymphoproliferative disease, TRAS=transplant renal artery stenosis)

1. การสลายไต (allograft rejection)

โอกาสเกิด acute rejection episodes ไม่ว่าจะเป็น ABMR หรือ TCMR ยังสามารถเกิดขึ้นได้ตลอดเวลาหลังการปลูกถ่ายไต (ตารางที่ 3) โดยเฉพาะรายที่วินัยในการรับประทานยากดภูมिन้อย (poor compliance) หรือผู้ที่มีความเสี่ยงสูงตั้งแต่อ่อนการผ่าตัด เช่น ความเข้ากันได้ของเนื้อเยื่อต่ำหรือมีภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อตั้งแต่อ่อนผ่าตัด นอกจาก acute rejection แล้วอุบัติการณ์ของ chronic rejection ก็พบได้สูงขึ้นตามระยะ

เวลาที่ผ่านมาหลังการผ่าตัด โดย chronic ABMR เป็นปัญหาสำคัญที่ส่งผลให้เกิด renal allograft loss ซึ่งมีลักษณะทางพยาธิวิทยาของเนื้อไตคือมี duplication ของ glomerular basement membrane, multi-layering ของ peritubular capillary หรือ เส้นเลือดที่หนาตัวขึ้น (arterial fibrous intimal thickening) โดยในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาใดที่สามารถรักษา chronic ABMR และสามารถเพิ่ม allograft survival ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้นการป้องกันการเกิด chronic ABMR จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง ไม่ว่าจะเป็นการกระตุ้นให้ผู้ป่วยรับประทานยากดภูมิอย่างสม่ำเสมอ การใช้ potent immunosuppressive regimen ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด allograft rejection สูงเช่นในผู้ป่วยที่มีความไม่เข้ากันของเนื้อเยื่อปลูกถ่ายหรือตรวจพบการสร้างภูมิต่อต้านเนื้อเยื่อปลูกถ่าย รวมถึงการตรวจและให้การรักษาระยะเฉียบพลัน rejection episodes อย่างรวดเร็วและเหมาะสมเพื่อป้องกันการเปลี่ยนไปเป็น chronic rejection ต่อไป^(11, 25)

นอกจาก chronic ABMR แล้ว ในปัจจุบันพบว่า chronic TCMR เป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่สำคัญในการเกิด renal allograft loss ได้ โดยหลักการวินิจฉัยประกอบไปด้วยการมี tubulitis ร่วมกับการมีเซลล์อักเสบในบริเวณที่เป็น interstitial fibrosis หรือมี chronic allograft arteriopathy คือการพบเส้นเลือดที่หนาตัวขึ้นพร้อมกับมีเซลล์อักเสบในผนังของเส้นเลือดคล้ายในกรณีที่พบได้ใน chronic ABMR⁽²⁶⁾ และมักไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยการเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันเช่นเดียวกับ chronic ABMR⁽²⁷⁾

การป้องกันการเกิดภาวะ rejection นั้นยังสามารถป้องกันได้โดยการตรวจภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายทั้งก่อนการผ่าตัดและหลังการผ่าตัดเพื่อเป็นการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด rejection โดยการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในปริมาณที่สูงกว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงนี้เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีความเสี่ยงหรือการตรวจ surveillance kidney biopsy ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงแต่ไม่มีอาการเพื่อค้นหารอยโรคของการเกิด rejection ตั้งแต่ระยะแรกๆและให้การรักษารวดเร็ว⁽²⁸⁾ การจัดการความเสี่ยงให้แก่ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตนั้นปัจจุบันมีการใช้ biomarkers เพื่อจัดกลุ่มผู้ป่วยให้ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมดังกล่าวเช่น การใช้ donor-derived cell-free DNA หรือ extracellular vesicles^(29, 30) ผู้เขียนได้ทำการศึกษา meta-analysis ของการใช้ donor-specific enzyme-linked immunosorbent spot (ELISPOT) ซึ่งเป็นการวัดปริมาณ memory T lymphocytes ที่สามารถผลิต cytokines ต่อต้านเนื้อเยื่อของผู้บริจาค โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี pre-transplant donor-specific ELISPOT เป็นผลบวก (คือมี memory T lymphocytes ในร่างกายสามารถสร้าง interferon- γ ต่อต้านเนื้อเยื่อผู้บริจาคตั้งแต่อ่อนการปลูกถ่ายไต) จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด acute rejection 3.3 เท่า และผู้ที่มี post-transplant donor-specific ELISPOT เป็นผลบวกมีความเสี่ยงต่อการเกิด acute rejection 6.8 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มีผล ELISPOT เป็นผลลบ⁽³¹⁾ องค์ความรู้นี้สามารถนำไปใช้ในการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงและนำไปสู่การเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดและใช้ยากดภูมิคุ้มกันอย่างเหมาะสมต่อไป

2. ภาวะความเป็นพิษอย่างเรื้อรังของยากดภูมิกลุ่มยับยั้งแคลซินิวริน (chronic CNI nephrotoxicity)

เมื่อมีการใช้ยากดภูมิกลุ่ม CNI เป็นระยะเวลาอันยาวนานอาจจะมีผลให้เกิดพยาธิสภาพความเป็นพิษต่อไต ซึ่งมีลักษณะทางพยาธิวิทยาคือ striped interstitial fibrosis และ tubular atrophy, medial arteriolar

hyalinosis, glomerular capsular fibrosis, global glomerulosclerosis, FSGS, juxtaglomerular apparatus hyperplasia และ tubular microcalcification¹² ซึ่งเป็นผลจากการเกิด chronic renal tubular toxicity และ chronic ischemia จาก vasoconstrictive effect ของยาในกลุ่ม CNI มีการศึกษาหลายการศึกษาที่พยายามลดการใช้ยาในกลุ่ม CNI เพื่อป้องกันการเกิด chronic CNI nephrotoxicity⁽³²⁾ ปัจจุบันแนะนำให้เปลี่ยนยากดภูมิจากกลุ่ม CNI เป็น mTOR inhibitor ในผู้ป่วยที่ไม่มี high immunologic risk และมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของไตพบ interstitial fibrosis และ tubular atrophy (ที่เข้าได้กับ chronic CNI nephrotoxicity) และยังมี estimated GFR มากกว่า 40 ml/min/1.73 m² และ proteinuria น้อยกว่า 500 มก./วัน⁽³³⁾

ปัจจัยหนึ่งซึ่งมีผลต่อการเกิด CNI nephrotoxicity คือการทำงานของ cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญและใช้ในการ metabolism ของยา tacrolimus ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม CNI ที่ใช้มากที่สุดในปัจจุบัน โดย CYP3A5 นั้นสามารถแบ่งได้เป็น expressor phenotype (CYP3A5 genotype *1/*1 และ genotype *1/*3) และ non-expressor phenotype (CYP3A5 genotype *3/*3) โดยผู้ป่วยที่มี expressor CYP3A5 phenotype หมายถึงผู้ที่ เป็น rapid metabolizer คือต้องใช้ปริมาณยา tacrolimus สูงกว่าผู้ที่ เป็น non-expressor phenotype (slow metabolizer) เพื่อให้ได้ระดับยา tacrolimus ในกระแสเลือดเท่ากัน⁽³⁴⁾ โดย CYP3A5 นี้จะมีความทำงานที่ต่ำซึ่งรบกวนการ metabolism ของ systemic tacrolimus ในกระแสเลือด และยังมีการทำงานที่ต่ำซึ่งรบกวนการ metabolism ของ local tacrolimus ในเนื้อไต^(35, 36) ผู้เขียนได้ศึกษาผลของ CYP3A5 ที่แตกต่างกันในผู้รับบริจาคไตและผู้บริจาคไตและพบว่าหากผู้ป่วยที่ได้รับไตมี CYP3A5 expressor phenotype เมื่อรับไตจากผู้บริจาคที่เป็น non-expressor phenotype จะมีความเสี่ยงสูงที่สุดในการเกิด CNI nephrotoxicity เมื่อเปรียบเทียบกับ CYP3A5 matching รูปแบบอื่น ๆ⁽³⁷⁾ โดยมีสมมติฐานคือ ในผู้รับไตที่เป็น expressor phenotype นั้นจำเป็นต้องได้ปริมาณยา tacrolimus ขนาดสูงเพื่อให้ได้ trough concentration ตามเป้าหมายที่กำหนดไว้ แต่หากผู้บริจาคไตเป็น non-expressor phenotype หมายความว่าในเนื้อไตปลูกถ่ายนั้นไม่สามารถ metabolize ยา tacrolimus ได้อย่างรวดเร็วเท่ากับในร่างกายของผู้รับไต อาจจะทำให้เกิด local intragraft tacrolimus accumulation สะสมมากขึ้น และเกิด CNI nephrotoxicity ตามมาได้ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงดังกล่าวจากการตรวจ CYP3A5 ทั้งในผู้รับไตและผู้บริจาคไตควรได้รับการลดยา tacrolimus โดยมุ่งเป้าให้อยู่ที่ lower limit ของระดับยาปกติ อย่างไรก็ตามยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพื่อยืนยันสมมติฐานและการปรับระดับยาดังกล่าว รวมไปถึงการวัดระดับยา tacrolimus ภายในเนื้อไตปลูกถ่ายต่อไป

3. การตีบของเส้นเลือดแดงของไตปลูกถ่าย (transplant renal artery stenosis, TRAS)

เป็นภาวะที่พบได้ตั้งแต่หลังการผ่าตัดช่วงแรกจนถึงหลายปีหลังการผ่าตัด อาการของผู้ป่วยที่อาจจะแสดงให้เห็นคือความดันโลหิตสูงที่ควบคุมได้ยาก ร่วมกับการทำงานของไตปลูกถ่ายที่เสื่อมลงอย่างช้า ๆ ในบางรายอาจจะมี recurrent flash pulmonary edema ได้เช่นเดียวกับ native renal artery stenosis สำหรับการตรวจพบ allograft bruit นั้นไม่มีความไวและความจำเพาะมากพอที่จะช่วยในการวินิจฉัย⁽³⁸⁾ ในขณะที่

สาเหตุส่วนใหญ่ของ TRAS ในช่วงแรกหลังการผ่าตัดเกิดจาก surgical complications แต่สาเหตุของ TRAS ช่วงหลังของการปลูกถ่ายไตมักจะเกิดจาก atherosclerotic disease และอาจจะตรวจได้ signs ของ peripheral vascular disease ร่วมด้วย การวินิจฉัยใช้ doppler ultrasonography เป็นเครื่องมือหลักในปัจจุบัน เนื่องจาก non-invasive และสามารถทำได้อย่างรวดเร็วโดยไม่ต้องเตรียมผู้ป่วยมาก เกณฑ์การวินิจฉัยใช้ เกณฑ์เดียวกับ renal artery stenosis ที่เกิดในช่วง 1 เดือนแรกข้างต้น ในรายที่มี uncontrolled hypertension, progressive declined ของ GFR หรือมี progression ของ stenotic lesion ควรได้รับการแก้ไข โดย angioplasty with stent placement (โอกาส recurrent น้อยกว่าการทำ angioplasty without stent placement) หากไม่สามารถแก้ไขรอยโรคได้ควรส่งพบศัลยแพทย์เพื่อการผ่าตัดแก้ไขต่อไป⁽⁹⁾

4. การติดเชื้อไวรัส (viral-associated nephropathy)

การติดเชื้อในระยะหลังของการปลูกถ่ายไตนั้นนอกจากเชื้อแบคทีเรียแล้วสามารถพบเชื้อไวรัสได้ โดยเฉพาะ BK virus ซึ่งรักษาได้ยากและมีผลต่อ long-term allograft outcome การติดเชื้อ BK virus-associated nephropathy (BKVAN) นั้นผู้ป่วยมักไม่มีอาการ systemic symptoms ใด ๆ สิ่งที่ตรวจพบคือ การทำงานของไตลดลง โดยในระยะเริ่มต้นผู้ป่วยจะมี BK viuria โดยหากมี BK viral load ในปัสสาวะมากกว่า 10^7 copies/mL จะมีความเสี่ยงในการเกิด BK viremia เพิ่มขึ้น ผู้ป่วยที่มี BK viral load ในเลือดมากกว่า 10^4 copies/mL หนึ่งครั้งหรือมี BK viral load ในเลือดมากกว่า 10^3 copies/mL จากการตรวจสองครั้งห่างกัน 3 สัปดาห์แนะนำให้ได้รับการรักษาโดยการลดยากดภูมิคุ้มกันทันทีเพื่อป้องกัน disease progression และหากตรวจพบว่าการทำงานของไตลดลงด้วยควรได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อหาหลักฐานของการติดเชื้อในเนื้อไตหรือ BK virus-associated nephropathy (BKVAN)⁽³⁹⁾ ซึ่งมีลักษณะทางพยาธิวิทยาคือ interstitial cell mononuclear cell infiltration ร่วมกับ tubulitis และ nucleus ของ renal tubular epithelial cell ที่เปลี่ยนไป (cytopathic changes) มีขนาดของ nucleus ใหญ่ขึ้นและติดสีน้ำเงินแบบ basophilic ground glass appearance และติดสีน้ำตาลเข้มที่ nucleus ของ renal tubular epithelial cell เมื่อย้อมด้วย SV40 (Simian virus 40) antibody

การรักษาหลักคือลดยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับอยู่โดยเฉพาะกลุ่ม mycophenolate สำหรับการใช้ยาที่มีฤทธิ์ anti-viral เช่น leflunamide, cidofovir, Intravenous immunoglobulin (IVIG) หรือ fluoroquinolones อาจพิจารณาเป็น second line treatment ทั้งนี้ยังไม่มียาตัวใดที่สามารถกำจัดเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพชัดเจนจากการศึกษาที่มีในปัจจุบัน^(22, 39)

ในปัจจุบันวิธีตรวจปริมาณ BK virus ในเลือดเป็นวิธีมาตรฐานในเวชปฏิบัติแต่มีข้อเสียคือไม่สามารถใช้ในการทำนาย clinical course ของ BKVAN หรือ BK viremia ได้ ผู้ป่วยบางรายอาจจะได้รับการลดยากดภูมิคุ้มกันเมื่อตรวจพบ BK viremia และเกิดปัญหา acute rejection ตามมาได้⁽⁴⁰⁾ การพยายามสร้างสมดุลของยากดภูมิคุ้มกันเพื่อให้ร่างกายสามารถกำจัด BK virus และในขณะเดียวกันไม่ลดการกดภูมิมากเกินไปจนเกิด acute rejection จึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่ง ผู้เขียนได้ทำการศึกษา meta-analysis ของการใช้ BK virus-specific ELISPOT assay ในการทำนาย clinical course ของผู้ป่วยที่มี BK viremia พบว่าผู้ป่วยที่มี

BK virus-specific ELISPOT เป็นผลลบ (T lymphocytes ของร่างกายไม่สามารถสร้าง interferon- γ ต่อต้าน BK virus ได้) มีความเสี่ยงต่อการเกิด ongoing active BK virus infection 71.9 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มี BK virus-specific ELISPOT เป็นผลบวกโดยผู้ป่วยกลุ่มหลังจะมีความสัมพันธ์กับ resolving หรือ self-limiting BK virus infection⁽⁴¹⁾ ซึ่งองค์ความรู้นี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามี BK viremia โดยสามารถหลีกเลี่ยงการลดยากดภูมิคุ้มกันในตัวผู้ป่วยที่มี BK virus-specific ELISPOT เป็นผลบวกแล้วได้ (เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถสร้างภูมิคุ้มกันต่อ BK virus ได้และกำลังอยู่ในช่วง viral clearance) เพื่อป้องกันการเกิด acute rejection ซึ่งเป็นผลจากการลดยากดภูมิโดยไม่จำเป็นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป ในขณะที่ผู้ป่วยที่มี BK virus-specific ELISPOT เป็นผลลบนั้นอาจจะต้องการการลดยากดภูมิที่มากขึ้นหรือ second line treatment เช่น intravenous immunoglobulin, leflunomide, หรือ cidofovir เนื่องจากมีโอกาสน้อยที่จะสามารถกำจัดเชื้อ BK virus ได้ด้วยระบบภูมิคุ้มกันของตนเอง

นอกจาก BK virus แล้วการติดเชื้อไวรัสที่สำคัญอีกชนิดคือ cytomegalovirus (CMV) ซึ่งมักจะเกิดภายในปีแรกหลังการปลูกถ่ายไต และเป็นผลจากยากดภูมิคุ้มกันเช่นเดียวกัน การเกิด CMV infection มักจะไม่เกิดพยาธิสภาพในไตโดยตรงแต่ก็มี systemic symptoms มากกว่าเช่น ไข้ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย ซึ่งนำไปสู่การเกิด prerenal azotemia ตามมา อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายที่มีการติดเชื้อ CMV ที่รุนแรงอาจจะเกิดพยาธิสภาพที่ไตได้แต่มีอุบัติการณ์การเกิดที่ต่ำมากเมื่อเปรียบเทียบกับ BK virus โดยตรวจพบลักษณะ tubule-glomerulitis และ intra-tubular granuloma ในชิ้นเนื้อไตปลูกถ่ายดังที่ผู้เขียนได้รายงานไว้⁽⁴²⁾

5. การกลับเป็นซ้ำของโรคไตเดิมหรือการเป็นโรคไตใหม่ (recurrent and de novo kidney diseases)

ดังที่กล่าวข้างต้นคือโรคไตที่เกิดเป็นซ้ำบางโรคเช่น FSGS, MPGN, primary hyperoxaluria และ aHUS เป็นโรคที่สามารถเกิดได้อย่างรวดเร็วในเวลาสัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่ายไต แต่โรคที่มักจะเกิดซ้ำเมื่อผ่านไปหลัง 1 ปีแรกของการปลูกถ่ายคือ IgA nephropathy และ membranous nephropathy (ตารางที่ 4) โดยมีอัตราการสูญเสียไตปลูกถ่ายอยู่ที่ประมาณร้อยละ 30-50 และยังไม่มียาหรือการรักษาโรคที่กลับมาเป็นซ้ำเหล่านี้ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (แตกต่างจากการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไต ซึ่งมีข้อมูลมากกว่า) การศึกษาแบบ retrospective study แสดงผลเสียของ steroid withdrawal regimen ต่อการเพิ่มอัตราการเกิด recurrence glomerular diseases โดยเฉพาะ IgA nephropathy, FSGS และ membranous nephropathy⁽⁴³⁾ ดังนั้นจึงแนะนำให้มีการใช้ corticosteroid ร่วมด้วยใน maintenance regimen ของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากสาเหตุของ glomerular diseases⁽³³⁾ ในโรคไตบางโรคอาจจำเป็นต้องตรวจคัดกรองผลเลือดก่อนการปลูกถ่ายไตเพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำเช่น การปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่เป็น anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease จำเป็นต้องรอให้ anti-GBM antibody มีผลเป็น negative ในเลือดก่อนที่จะทำการปลูกถ่ายไต หรือแนะนำให้ผู้ป่วยที่โรคไตเดิมเป็นจาก idiopathic membranous nephropathy (MN) มีผลการตรวจ anti-phospholipase A2 receptor antibody เป็น negative ในเลือดก่อนการปลูกถ่ายไตเพื่อลดโอกาสการกลับมาเป็นซ้ำในไตปลูกถ่าย⁽⁴⁴⁾

6. Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD)⁽⁴⁵⁾

โรค PTLD มีอุบัติการณ์เกิด 2 ช่วงคือ early-onset PTLD (เกิดภายใน 1 ปีแรกหลังการปลูกถ่ายไต) และ late-onset PTLD (เกิดในช่วงเวลา 5 ถึง 15 ปีหลังการปลูกถ่ายไต) โดย early-onset PTLD สัมพันธ์กับการติดเชื้อ Epstein-Barr virus (EBV) และ late-onset PTLD มักจะไม่สัมพันธ์กับ EBV (EBV-negative disease) แต่มักเป็นผลจากการใช้ยากดภูมิของผู้ป่วยเป็นระยะเวลานานจนมี abnormal clone ของ B lymphocytes หรือ T lymphocytes ในรายที่เป็น EBV-positive disease มีการติดเชื้อ EBV ใน B lymphocyte ของผู้ป่วยทำให้เกิด abnormal proliferation ของ B cell และมี clone ที่ผิดปกติในที่สุด ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิด PTLD ได้แก่ EBV positive donor to EBV negative recipient, CMV positive donor to CMV negative recipient, pediatric recipients และ high intensity of immunosuppression สามารถแบ่ง classification ของ PTLD ได้ดังตารางที่ 5 โดยมีลักษณะสำคัญของ PTLD ที่สามารถแยกจาก classic Hodgkin's lymphoma ได้คือ PTLD มักจะเป็น extranodal disease (ร้อยละ 70-90) และโรคอาจจะสงบลงได้ด้วย การลดยา immunosuppressive medications การรักษา PTLD ที่สำคัญที่สุดคือการลดยากดภูมิคุ้มกัน โดยลดยากลุ่ม CNI ลงร้อยละ 50 ของขนาดยาเดิมและหยุดยากลุ่ม mycophenolate หรือ azathioprine แต่ในผู้ป่วยที่อาการหนักอาจพิจารณาหยุดยาทั้งหมดยกเว้น corticosteroid การรักษาอื่นที่ควบคู่ไปกับการลดยากดภูมิคุ้มกันได้แก่ radiotherapy, chemotherapy, rituximab, antiviral treatment, surgery, adoptive immunotherapy และ hematopoietic stem cell transplantation โดยตัดสินใจร่วมกับอายุรแพทย์สาขาโลหิตวิทยาและมะเร็งวิทยาซึ่งพิจารณาจากระยะของโรคและการตอบสนองต่อการลดยากดภูมิคุ้มกัน

ตารางที่ 5. Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) classification⁽⁴⁵⁾

Characteristics	Non-destructive PTLD	Polymorphic PTLD	Monomorphic PTLD	Hodgkin's lymphoma-like PTLD
Clinical features	Infectious mononucleosis-type illness	Infectious mononucleosis-type illness, weight loss, localizing symptoms	Fever, weight loss, localizing symptoms	Classic Hodgkin's lymphoma symptoms
Pathology	Preserved architecture; atypical cells infrequent	Intermediate transformed cells with destructive architecture	High-grade lymphoma with confluent and marked atypia	Fulfills criteria for classic Hodgkin's lymphoma
Clonality	Polyclonal	Usually polyclonal	Monoclonal	Monoclonal
EBV-association	Almost 100%	More than 90%	Both EBV-positive and negative	More than 90%
Onset	Mostly early PTLD	Both early and late-onset PTLD	Both early and late-onset PTLD	Tend to be late-onset PTLD

สรุป

สิ่งสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตและมีการทำงานของไตที่ผิดปกติ คือ การสืบค้นสาเหตุอย่างรวดเร็วเพื่อเป้าหมายในการให้การรักษาที่เหมาะสมโดยไม่รบกวนการทำงานของไต แล้งมากแล้วจึงเริ่มการรักษาอันจะนำมาซึ่งการเสื่อมของไตอย่างถาวรและลด allograft survival หากสามารถสืบค้นเหตุที่ทำให้เกิดการทํางานปลูกถ่ายลดน้อยลงได้ตามเนื้อหาที่กล่าวมาข้างต้น ก็จะสามารถเพิ่มทั้งอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยและไตปลูกถ่ายได้ในที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation*. 2013;96(10):885-9.
2. Butala NM, Reese PP, Doshi MD, Parikh CR. Is delayed graft function causally associated with long-term outcomes after kidney transplantation? Instrumental variable analysis. *Transplantation*. 2013;95(8):1008-14.
3. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant*. 2011;11(11):2279-96.
4. Udomkarnjananun S, Townamchai N, lampenkhoe K, et al. Furosemide Stress Test as a Predicting Biomarker for Delayed Graft Function in Kidney Transplantation. *Nephron*. 2019;141(4):236-48.
5. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive clinical nephrology*. Philadelphia: Elsevier; 2015.
6. Danovitch GM. *Handbook of kidney transplantation* Philadelphia: Wolters Kluwer; 2010 [5th:]
7. Morales JM, Martinez-Flores JA, Serrano M, et al. Association of early kidney allograft failure with pre-formed IgA antibodies to beta2-glycoprotein I. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(3):735-45.
8. Udomkarnjananun S, Srijarunruang S, Townamchai N, et al. A Case of Very Early Kidney Allograft Dysfunction. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(6):A10-a4.
9. Chen W, Kayler LK, Zand MS, Muttana R, Chernyak V, DeBoccardo GO. Transplant renal artery stenosis: clinical manifestations, diagnosis and therapy. *Clin Kidney J*. 2015;8(1):71-8.
10. Richard HM. Perirenal transplant fluid collections. *Semin Intervent Radiol*. 2004;21(4):235-7.
11. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1451-62.
12. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):481-508.
13. Udomkarnjananun S, Francke MI, De Winter BCM, et al. Therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs in hepatology and gastroenterology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2021:101756.
14. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371(7):654-66.
15. Liptak P, Ivanyi B. Primer: Histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(7):398-404; quiz following
16. Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2017;91(2):304-14.
17. Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2010;10(7):1517-23.
18. Udomkarnjananun S, Townamchai N, Kerr SJ, et al. The First Asian Kidney Transplantation Prediction Models for Long-term Patient and Allograft Survival. *Transplantation*. 2020;104(5):1048-57.

19. Guibert EE, Petrenko AY, Balaban CL, Somov AY, Rodriguez JV, Fuller BJ. Organ Preservation: Current Concepts and New Strategies for the Next Decade. *Transfus Med Hemother*. 2011;38(2):125-42.
20. Niemann CU, Feiner J, Swain S, et al. Therapeutic Hypothermia in Deceased Organ Donors and Kidney-Graft Function. *N Engl J Med*. 2015;373(5):405-14.
21. Moers C, Smits JM, Maathuis M-HJ, et al. Machine Perfusion or Cold Storage in Deceased-Donor Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2009;360(1):7-19.
22. Vanichanan J, Udomkarnjananun S, Avihingsanon Y, Jutivorakool K. Common viral infections in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract*. 2018;37(4):323-37.
23. Storsley L, Gibson IW. Adenovirus interstitial nephritis and rejection in an allograft. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1423-7.
24. Sharfuddin A. Renal relevant radiology: imaging in kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(2):416-29.
25. Riella LV, Djamali A, Pascual J. Chronic allograft injury: Mechanisms and potential treatment targets. *Transplant Rev (Orlando)*. 2017;31(1):1-9.
26. Loupy A, Haas M, Roufosse C, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2020;20(9):2318-31.
27. Kung VL, Sandhu R, Haas M, Huang E. Chronic active T cell-mediated rejection is variably responsive to immunosuppressive therapy. *Kidney Int*. 2021;100(2):391-400.
28. Lai X, Zheng X, Mathew JM, Gallon L, Leventhal JR, Zhang ZJ. Tackling Chronic Kidney Transplant Rejection: Challenges and Promises. *Front Immunol*. 2021;12:661643.
29. Verhoeven J, Boer K, Van Schaik RHN, et al. Liquid Biopsies to Monitor Solid Organ Transplant Function: A Review of New Biomarkers. *Ther Drug Monit*. 2018;40(5):515-25.
30. Oellerich M, Sherwood K, Keown P, et al. Liquid biopsies: donor-derived cell-free DNA for the detection of kidney allograft injury. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(9):591-603.
31. Udomkarnjananun S, Kerr SJ, Townamchai N, van Besouw NM, Hesselink DA, Baan CC. Donor-specific ELISPOT assay for predicting acute rejection and allograft function after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*. 2021;94:1-11.
32. Haller M, Oberbauer R. Calcineurin inhibitor minimization, withdrawal and avoidance protocols after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2009;22(1):69-77.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:S1-155.
34. Khan AR, Raza A, Firasat S, Abid A. CYP3A5 gene polymorphisms and their impact on dosage and trough concentration of tacrolimus among kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2020;20(4):553-62.
35. Joy MS, Hogan SL, Thompson BD, Finn WF, Nickleleit V. Cytochrome P450 3A5 expression in the kidneys of patients with calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(7):1963-8.
36. Bolbrinker J, Seeberg S, Schostak M, et al. CYP3A5 genotype-phenotype analysis in the human kidney reveals a strong site-specific expression of CYP3A5 in the proximal tubule in carriers of the CYP3A5*1 allele. *Drug Metab Dispos*. 2012;40(4):639-41.
37. Udomkarnjananun S, Townamchai N, Chariyavilaskul P, et al. The Cytochrome P450 3A5 Non-Expressor Kidney Allograft as a Risk Factor for Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Am J Nephrol*. 2018;47(3):182-90.
38. Bruno S, Remuzzi G, Ruggerenti P. Transplant renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(1):134-41.
39. Hirsch HH, Randhawa PS. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13528.

40. Baek CH, Kim H, Yu H, Yang WS, Han DJ, Park SK. Risk Factors of Acute Rejection in Patients with BK Nephropathy After Reduction of Immunosuppression. *Ann Transplant*. 2018;23:704-12.
41. Udomkarnjananun S, Kerr SJ, Francke MI, et al. A systematic review and meta-analysis of enzyme-linked immunosorbent spot (ELISPOT) assay for BK polyomavirus immune response monitoring after kidney transplantation. *J Clin Virol*. 2021;140:104848.
42. Udomkarnjananun S, Phulkerd T, Thammathiwat T, et al. Cytomegalovirus tubulo-glomerulitis and intratubular granuloma: Key histopathological findings in allograft cytomegalovirus infection. *Nephrology (Carlton)*. 2021;26(4):369-70.
43. Kukla A, Chen E, Spong R, et al. Recurrent glomerulonephritis under rapid discontinuation of steroids. *Transplantation*. 2011;91(12):1386-91.
44. Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2020;104(4S1 Suppl 1):S11-s103.
45. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *N Engl J Med*. 2018;378(6):549-62.