

ภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไต: สาเหตุ การวินิจฉัย และการรักษา

พิธีพัชร์	ธัตนสุนทร	พ.บ. ว.ว. (อายุรศาสตร์) ว.ว. (อายุรศาสตร์โรคไต)*
สุรสิทธิ์	พรอมมุล	พ.บ. ว.ว. (อายุรศาสตร์) ว.ว. (อายุรศาสตร์โรคไต)**
ภัทธา	คุระทอง	พ.บ. ว.ว. (อายุรศาสตร์) ว.ว. (อายุรศาสตร์โรคไต)**
ลาธิต	คุระทอง	พ.บ. อ.ว. (อายุรศาสตร์) อ.ว. (อายุรศาสตร์โรคไต) อ.ว. (เวชศาสตร์ครอบครัว)** ¹

บทคัดย่อ

ภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไตเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 30-40 ขึ้นกับนิยามที่ใช้แต่โดยทั่วไปยึดตาม WHO/AST พบได้ทั้งในระยะแรกและระยะหลังของการปลูกถ่ายไต สาเหตุมีความหลากหลายขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างแต่ก็จะมีหลายปัจจัยร่วมกัน ที่พบได้บ่อยคือภาวะการขาดธาตุเหล็ก และมีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตหลังการปลูกถ่าย นอกจากนั้นการศึกษาจำนวนมากแสดงให้เห็นว่า ภาวะซีดมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการสูญเสียไตในระยะยาว (allograft loss) ส่วนความสัมพันธ์กับอัตราการตาย (mortality rate) ยังไม่ชัดเจน การสืบค้นหาสาเหตุใช้หลักการเช่นเดียวกับผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ได้รับการปลูกถ่ายไต การตรวจเพิ่มเติมขึ้นอยู่กับผู้ป่วยแต่ละราย ในปัจจุบัน ยังมีข้อจำกัดในเรื่องของหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นข้อมูลจากผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

* หน่วยไต กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลตราด

** หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราชิตราชมหาวิทยาลัยราชพฤกษ์

¹ ผู้ติดต่อ, อีเมล: sathit@edu.vajira.ac.th

Abstract**Posttransplantation Anemia: Etiology, Diagnosis and Management****Peerapat Ratanasunthorn MD, FRCPT*****Surazee Prommool MD, FRCPT******Pathra Kurathong MD, FRCPT, Diplomate American Board of Internal Medicine******Sathit Kurathong MD, FRCPT******* Renal Unit, Department of Internal Medicine, Trat Hospital****** Renal Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Vajira Hospital, Navamindradhiraj University****¹ Corresponding authors, email-address: sathit@edu.vajira.ac.th**

Posttransplantation anemia (PTA) is a common problem in the kidney transplant recipients. The incidence is approximately 30%–40% depend on the definition, mostly defined by WHO/AST criteria. The causes of anemia are multifactorial and variable with iron deficiency as the most important one. The allograft function may be involved in the cause of anemia. Many studies revealed the relationship between anemia and the risk of the allograft loss but the relationship on mortality rate is less clear. Approach to the diagnosis of anemia in posttransplant recipients is the same as in general population. Treatment is a topic of controversy due to the limitation of the evidence. The diagnosis and management are mostly based on trials from CKD patients with anemia.

บทนำ

ปัจจุบันวิทยาการทางการแพทย์มีความเจริญก้าวหน้ามากขึ้นทำให้ประชากรมีอายุยืนยาวขึ้น การดำรงชีวิตในสังคมปัจจุบันที่มีความเครียดสูง การบริโภคอาหารที่ไม่มีคุณภาพและภาวะสิ่งแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงไปทำให้พบอุบัติการณ์ของโรคไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) มากยิ่งขึ้นตามช่วงอายุของประชากรซึ่งโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูงยังคงเป็นสาเหตุสำคัญของโรคไตวายเรื้อรังในประเทศไทย

ความสำคัญของโรคไตวายเรื้อรังได้แก่การเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) ความผิดปกติของกระดูกและเกลือแร่ (chronic kidney disease mineral and bone disorder, CKD-MBD) นอกจากนั้นสิ่งที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังคือภาวะซีดซึ่งข้อมูลจากการศึกษาต่าง ๆ เช่น National Health and Nutrition Examination

Survey (NHANES)¹ ในประเทศสหรัฐอเมริกา รายงานความชุกของภาวะซีดในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังพบได้ตั้งแต่ประมาณร้อยละ 5 ในระยะที่ 3 ไปจนถึงประมาณร้อยละ 44 ในระยะที่ 4 และมากขึ้นในระยะที่ 5 ผลกระทบของภาวะซีดในผู้ป่วยกลุ่มนี้เชื่อว่าสัมพันธ์กับการมี impaired cognition, การลดลงของ quality of life และ exercise capacity รวมถึงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด left ventricular hypertrophy

การรักษาภาวะไตวายเรื้อรังมีตั้งแต่การบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) คือการทำ hemodialysis หรือ peritoneal dialysis และการปลูกถ่ายไตซึ่งเป็นที่ยอมรับกันในปัจจุบันว่าสามารถลด relative risk of death เมื่อเทียบกับการทำ conventional dialysis อย่างไรก็ดีตามแนวทาง 1-year graft survival ในปัจจุบันจะดีกว่าในอดีตก็เนื่องจากการพัฒนาในด้านการตรวจ immunobiology, organ transplantation pre-/postoperative care, surgical technique และที่สำคัญคือการพัฒนายาทดแทน

ต้านทาน (immunosuppressive medication) อย่างไรก็ตามในแง่ของ long-term graft survival ก็ยังไม่ดีเท่าที่ควรเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่ตามมาเช่น infection, malignancy, allograft dysfunction, cardiovascular disease และที่พบได้บ่อยเช่นเดียวกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรังคือภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งขณะนี้มีการศึกษาชี้ให้เห็นถึงผลกระทบของภาวะดังกล่าว² และเป็นสิ่งที่บ่งบอกถึงความผิดปกติในการทำงานของไตหลังได้รับการปลูกถ่าย

อุบัติการณ์

ข้อมูลทางระบาดวิทยาของภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไต ก่อนข้างมีความหลากหลายในแต่ละการศึกษา เนื่องจากยังไม่มีนิยามจำเพาะในผู้ป่วยรับการปลูกถ่ายไต อีกทั้งความหลากหลายของประชากรที่ทำการศึกษา การเก็บข้อมูลในแต่ละสถาบันก็มีรูปแบบที่ไม่เหมือนกัน และบางครั้งสาเหตุของภาวะซีดมีตั้งแต่ก่อนการปลูกถ่ายไต ซึ่งสิ่งต่าง ๆ เหล่านี้ล้วนเป็นปัจจัยสำคัญที่รบกวนการศึกษา

อย่างไรก็ตามการศึกษานานาชาติใหญ่ส่วนมากใช้นิยามของภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไตโดยยึดตามนิยามภาวะซีดที่ใช้ในประชากรทั่วไปตามองค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) และสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะของสหรัฐอเมริกา (American Society of Transplantation, AST)³ โดยกำหนดค่า hemoglobin ต่ำกว่า 13 g/dl ในผู้ชายและต่ำกว่า 12 g/dl ในผู้หญิง

การศึกษานานาชาติที่สำคัญได้แก่ The Transplant European Survey on Anemia Management (TRESAM)⁴ ซึ่งเป็น cross-sectional study ทำการรวบรวมผู้ป่วยจาก 72 สถาบันในทวีปยุโรปประมาณ 4,200 ราย อายุเฉลี่ยประมาณ 45 ปี โดยแบ่งตามช่วงระยะเวลาการเกิดพบภาวะซีดประมาณร้อยละ 38 จำนวนนี้ประมาณร้อยละ 8 มีภาวะซีดรุนแรง (hemoglobin ต่ำกว่า 11 g/dl ในเพศชายและต่ำกว่า 10 g/dl ในเพศหญิง) พบว่ามีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 17.8 เท่านั้นที่ได้รับการรักษาด้วย erythropoietin stimulating agent (ESA)

นอกจากนั้นบางการศึกษายังมีการแบ่งภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไต โดยอาศัยตามช่วงระยะเวลาที่เกิดภาวะซีดซึ่งส่วนมากนิยมแบ่งเป็น 2 ระยะใหญ่ ๆ ได้แก่ 6 เดือนแรก (early posttransplantation) และหลังจาก 6 เดือนเป็นต้นไป (late posttransplantation) การแบ่งดังกล่าวมีประโยชน์โดยพอจะช่วยบอกสาเหตุได้คร่าวๆ เช่นในช่วงแรกมักมีสาเหตุจากการสูญเสียเลือดจากการผ่าตัด (surgical blood loss), การได้รับยากกดภูมิคุ้มกันต้านทานขนาดสูง (induction phase) และการคั่งของของเสียต่าง ๆ (uremic toxin) จากการที่ไตใหม่ยังทำงานไม่สมบูรณ์จาก

สาเหตุใดก็ตาม แต่เมื่อไตใหม่กลับมาทำงานสมบูรณ์ภาวะซีดมักจะหายไปในระยะเวลาประมาณ 3-6 เดือน⁵ ส่วนสาเหตุภาวะซีดในช่วงหลังจะสัมพันธ์กับการทำงานของไตใหม่ (allograft function) ซึ่งจะมีบทบาทในการสร้าง erythropoietin ในระยะยาว นอกจากนั้นยาต่าง ๆ ที่ใช้บ่อย เช่น mycophenolate mofetil (MMF) พบว่ายังมีบทบาทสำคัญของการเกิดภาวะซีดในช่วงนี้เช่นกัน รวมถึงสาเหตุอื่นทั่วไป

สาเหตุและพยาธิสภาพ

สาเหตุของภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไตค่อนข้างมีความหลากหลายในแต่ละการศึกษาและต่างกันในตัวผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนั้นช่วงเวลาที่เกิดก็อาจจะมีสาเหตุที่ไม่เหมือนกัน อย่างไรก็ตามจะมีสาเหตุที่พบได้บ่อย ๆ เสมอและมักจะเป็นสาเหตุร่วมกัน (multifactorial causes) ที่พบบ่อย ได้แก่ (ตารางที่ 1)

Donor and recipient age

การรับไตจากผู้บริจาคที่อายุมาก (มากกว่า 60 ปี) พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไต⁴ โดยมีสมมติฐานที่ว่ามีการสร้าง erythropoietin ลดลงและการทำงานของไตมักจะไม่ได้เท่าที่ควรทำให้เกิดภาวะ anemia of chronic kidney disease ตามมา ส่วนปัจจัยด้านผู้รับบริจาคไตก็มีลักษณะคล้ายกันคืออายุที่มากขึ้นก็พบความสัมพันธ์กับภาวะซีดมากขึ้น⁴ จากสาเหตุต่าง ๆ เช่น การขาดธาตุเหล็ก โรคหรือภาวะอื่นที่รบกวนการนำธาตุเหล็กมาใช้ รวมถึงโรคของไขกระดูกบางชนิดที่รบกวนกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง

Gender

ปัจจัยด้านเพศพบว่าเพศหญิงมีโอกาสเกิดภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไตมากกว่าเพศชายเมื่อเทียบกับช่วงอายุและปัจจัยอื่น ๆ ที่เหมือนกัน⁴ สาเหตุมาจากหลายปัจจัยได้แก่ การขาดธาตุเหล็กจากการมีประจำเดือน, การมีฮอร์โมน androgen น้อยกว่าเมื่อเทียบกับเพศชาย

Iron deficiency

การขาดธาตุเหล็กพบได้ทุกช่วงของการปลูกถ่ายไตทั้ง absolute iron deficiency ช่วงแรกจากการเสียเลือดระหว่างการผ่าตัด, การเจาะเลือดส่งตรวจต่างๆ, ประจำเดือนในเพศหญิง, การเสียเลือดจากแผลเรื้อรังในทางเดินอาหารจากผลข้างเคียงของยาสเตียรอยด์และยาอื่น ๆ นอกจากนั้นภาวะซีดยังอาจเกิดจาก functional iron deficiency ได้เช่น จากการมีภาวะ stress, chronic inflammation, ภาวะยูรีเมียที่ยังหลงเหลืออยู่, delayed graft function, หรือการติดเชื้อต่าง ๆ จะรบกวนการนำธาตุเหล็กมาใช้ รวมถึงเป็นอุปสรรคต่อการแปลผล iron study จากการที่มี

ตารางที่ 1 สาเหตุของภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไต

Donor and recipient age
Gender
Graft dysfunction
Acute rejection
Chronic allograft nephropathy
Blood loss
Hemolysis
Iron deficiency
Absolute
Functional
Vitamin deficiency
Hyperparathyroidism
Infection
Inflammation
Malignancy
Medication
RAAS inhibitors
Immunosuppressant
Antibiotic
Trimethoprim-sulfamethoxazole
Gancyclovir
Metabolic acidosis

ferritin สูงขึ้น (acute phase reaction)

Erythropoietin deficiency

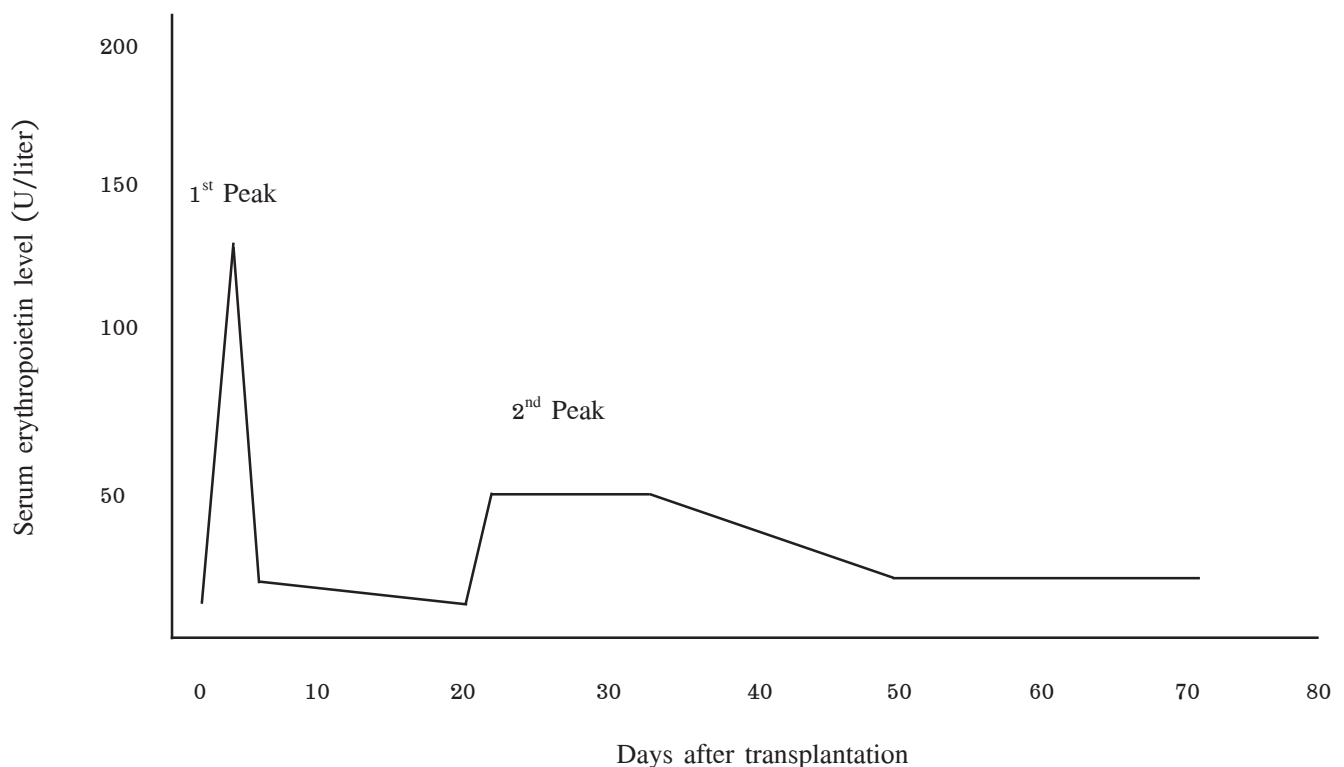
หากการปลูกถ่ายไตประสบความสำเร็จพบว่าหน้าที่การทำงานของไตจะกลับมาปกติ ซึ่งนอกเหนือจากการกรองเลือดและของเสียต่าง ๆ (excretory function) แล้ว การผลิตฮอร์โมน (endocrine function) มักจะทำงานปกติไปด้วย ซึ่งรวมทั้งการสร้างฮอร์โมน erythropoietin มีการศึกษาการสร้างฮอร์โมน erythropoietin ภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยจำนวน 31 ราย⁶ โดยได้รับไตจาก deceased donor 29 รายและ living donor 2 ราย ดังรูปที่ 1 แสดงให้เห็นว่ามีการสร้าง erythropoietin 2 ช่วง โดยช่วงแรกหลังการปลูกถ่ายจะมีการสร้างในระดับสูงเป็นช่วงสั้น ๆ ไม่กี่วัน ซึ่งมักจะเพียงพอสำหรับการสร้าง hemoglobin ต่อมาจะมีระดับลดลงอย่างรวดเร็ว และจะกลับมาสร้างเพิ่มขึ้นอีกครั้งใน

ระยะเวลาประมาณ 3-4 สัปดาห์หลังจากนั้น โดยจะคงที่แต่ไม่สูงเท่าช่วงแรก ซึ่งจะมีบทบาทที่สำคัญต่อการสร้าง hemoglobin ในระยะยาวต่อไป

หากการทำงานของไตใหม่ผิดปกติจากสาเหตุใดก็ตาม อาจสร้างความเสียหายกับ interstitial cell ทำให้หน้าที่การสร้างฮอร์โมนต่าง ๆ รวมทั้ง erythropoietin เสียไปด้วย ทำให้เกิดภาวะซีดตามมา แต่อย่างไรก็ตามมักจะมีสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้มีภาวะ erythropoietin resistance ร่วมด้วยเสมอ เช่น การติดเชื้อ, การอักเสบเรื้อรังและผลข้างเคียงจากยา

Allograft function

การศึกษาส่วนใหญ่แสดงให้เห็นว่าภาวะ allograft dysfunction มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไต เช่น TRESAM study⁴ พบว่าค่า creatinine clearance ที่ต่ำกว่า



รูปที่ 1: การเปลี่ยนแปลงของระดับ erythropoietin หลังการปลูกถ่ายไต

50 ml/min และ serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 2 mg/dl สัมพันธ์กับภาวะซีด นอกจากนี้บางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะซีดเหล่านี้มีการกระตุ้นยีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบเพิ่มมากขึ้น⁷

Allograft rejection

พบว่าผู้ป่วยที่มี allograft rejection หรือได้รับการปลูกถ่ายไตมากกว่าหนึ่งครั้ง มีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไตเพิ่มขึ้น⁴ แต่มักจะมีปัจจัยอย่างอื่นร่วมอยู่ด้วยเช่น การติดเชื้อ, การอักเสบหรือการได้รับยากดภูมิในขนาดสูงเพื่อรักษา rejection episode ซึ่งจะรบกวนการสังเคราะห์ hemoglobin และการนำธาตุเหล็กมาใช้

Infection

การติดเชื้อที่สัมพันธ์กับภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไตส่วนใหญ่ที่มีรายงานมักจะเป็นเชื้อไวรัส ได้แก่ cytomegalovirus (CMV), parvovirus B19, Epstein-Barr virus, human immunodeficiency virus กลไกการเกิดภาวะซีดในผู้ป่วยเหล่านี้มีลักษณะคล้ายกันคือ การติดเชื้อที่ erythroid precursor cells ที่ไขกระดูก รบกวนการสร้างเม็ดเลือดแดงตามปกติ นอกจากนั้นยา เช่น ยาที่ใช้รักษา CMV เองสามารถทำให้เกิดภาวะซีดได้เช่นกัน นอกจากกลไกรบกวนการสร้างเม็ดเลือดแดงจากไขกระดูก

แล้ว การติดเชื้อยังก่อให้เกิดการอักเสบภายในร่างกาย ซึ่งจะไปทำให้เกิดภาวะ functional iron deficiency ตามมาได้เช่นกัน

Medication

ยาที่ใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะซีด ได้แก่ ยากดภูมิและยาต้านไวรัส ยาที่สำคัญและพบบ่อย ๆ ได้แก่

Calcineurin inhibitors

โดยทั่วไปไม่ทำให้เกิดการกดไขกระดูก แต่ก็มีบางรายงานที่พบความสัมพันธ์ระหว่างการได้ยา tacrolimus กับภาวะซีด⁸ โดยกลไกเชื่อว่าทำให้เกิด vasoconstriction รบกวนการทำงานของไตไปจนถึงการสร้าง erythropoietin นอกจากนั้นยาในกลุ่มนี้ยังทำให้เกิด thrombotic microangiopathy ได้อีกด้วย

Antimetabolites

ยาที่สำคัญในกลุ่มนี้ได้แก่ azathioprine (AZA) และ mycophenolate mofetil (MMF) โดย AZA ผ่านกระบวนการ metabolism เป็น 6-mercaptopurine และ 6-thioinosinic acid ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ purine ยับยั้งการเพิ่มของเซลล์ โดยเฉพาะ T-cell นอกจากนั้นยังกดไขกระดูก เกิด macrocytic anemia, leukopenia และ thrombocytopenia มีรายงานการเกิด การกดไขกระดูก (bone marrow suppression) ได้บ่อยและรุนแรง

ในประชากรที่เป็น homozygous หรือ heterozygous mutation ของ thiopurine methyltransferase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นสำหรับ degradation pathway ของ AZA

MMF ออกฤทธิ์ยับยั้ง inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ purine synthesis pathway ของ T และ B cell โดยทั่วไป แม้ในทางทฤษฎีไม่ควรมีผลต่อเม็ดเลือดแดง แต่ทางคลินิกพบว่ามีผลต่อทุก marrow cell lines และมีรายงานการเกิด pure red cell aplasia จาก MMF อีกด้วย¹⁰

Mammalian Target of rapamycin Inhibitor (mTOR)

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ sirolimus และ everolimus ยาทั้งสองชนิดจะไปจับกับ serine-threonine kinase ยับยั้ง DNA และ protein synthesis ทำให้เกิด cell cycle arrest ผลที่ตามมาคือ การกดไขกระดูก เกิดภาวะซีดตามมา โดยความรุนแรงขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ บางรายงานยังพบว่า การให้ sirolimus ร่วมกับ MMF ทำให้กดไขกระดูกและเกิดภาวะซีดมากยิ่งขึ้น¹¹

RAS blocker

ได้แก่ ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) and angiotensin receptor blockers (ARB) โดยทำให้เกิดภาวะซีดจากหลายกลไก ได้แก่ ลดการสังเคราะห์ erythropoietin โดยตรง, ยับยั้ง angiotensin-II ซึ่งจำเป็นสำหรับการกระตุ้น erythroid precursors และยังกระตุ้นการสร้าง erythropoietin-inhibiting protein ซึ่งทั้งหมดมีลักษณะเป็น dose dependent อย่างไรก็ตาม จากผลดังกล่าว ทำให้ยาในกลุ่มนี้มีประโยชน์ในการนำมารักษาภาวะ post-transplantation erythrocytosis

Antimicrobial agents

ยาที่พบบ่อยได้แก่ gancyclovir, valgancyclovir และ trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) กลไกส่วนใหญ่เกิดจากการกดไขกระดูก ทำให้เกิดภาวะซีดตามมา นอกจากนั้นยาปฏิชีวนะอื่น ๆ เช่น dapsone ยังทำให้เกิด hemolytic anemia ได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเอนไซม์ G-6-PD

Other causes

สาเหตุของภาวะซีดอื่น ๆ ที่พบได้แต่ไม่บ่อยนัก ได้แก่ การมี hemolysis จากสาเหตุต่าง ๆ โดยเฉพาะการให้ยาเช่น antithy-mocyte globulin, intravenous immunoglobulin¹² โดยกลไกเกิดจากภูมิคุ้มกันเป็นสำคัญ นอกจากนั้นการมี bone marrow infiltration จาก lymphoproliferative disorder และ malignancy ต่างๆที่สัมพันธ์กับการได้ยากดภูมิคุ้มกันสามารถ

ทำให้เกิดภาวะซีดได้เช่นกัน

การวินิจฉัย

การตรวจวินิจฉัยภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไต อาศัยการซักประวัติร่วมกับตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีภาวะซีดทั่วไป การส่งตรวจพิเศษนอกจากนั้นขึ้นกับลักษณะผู้ป่วยแต่ละรายตามความเหมาะสม

ประวัติที่สำคัญได้แก่ การมีเลือดออกจากระบบต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น ประวัติการถ่ายดำร่วมกับมี อาการปวดท้องอาจบ่งชี้ถึงแผลในทางเดินอาหารจากการใช้ยาสเตียรอยด์ และประวัติโรคเลือดในครอบครัว การได้ยาในช่วงที่ผ่านมาซึ่งสัมพันธ์กับช่วงระยะเวลาที่เกิดการซีด อาการรวมอย่างอื่น เช่น ไข้ ชี้อาจมีการติดเชื้อภายในร่างกาย ประวัติตัวหรือตาเหลืองร่วมกับมีปัสสาวะดำบ่งถึงภาวะเม็ดเลือดแดงแตกจากสาเหตุต่าง ๆ การรับประทานอาหารได้น้อย ทำให้ได้สารอาหารหรือธาตุเหล็กที่ไม่เพียงพอ อาจเกิดจากพยาธิสภาพที่ทางเดินอาหารเอง หรือเป็นจากโรคระบบอื่นที่ทำให้มีอาการเบื่ออาหารร่วมด้วย

การตรวจร่างกายที่อาจช่วยบ่งชี้ถึงสาเหตุของภาวะซีด เช่น ตีฆาตจากเม็ดเลือดแดงแตก, การตรวจพบม้ามโต (splenomegaly) ในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดแดงแตกแบบเรื้อรัง (chronic hemolysis) ต่าง ๆ เช่นจาก thalassemia หรืออาจเกิดจากเนื้องอกที่เกิดขึ้นภายหลัง การพบ petechiae หรือ purpura ควรสงสัยภาวะ bleeding disorders นอกจากนั้น การตรวจอย่างอื่นที่อาจช่วยบอกว่าผู้ป่วยมีภาวะ nutritional deficiency anemia ได้แก่ glossitis ในผู้ป่วยที่ขาด iron, folate, vitamin B12, koilonychia ในผู้ป่วยที่ขาดเหล็ก และความผิดปกติทางระบบประสาทในผู้ป่วยที่ขาด vitamin B12

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ ควรเริ่มตั้งแต่การดู peripheral blood smear ซึ่งอาจช่วยในการวินิจฉัย เช่นการพบ schistocytes ในโรคกลุ่ม thrombotic microangiopathy (TMA), spherocytes ในกลุ่มเม็ดเลือดแดงแตก, การดู reticulocyte count ซึ่งจะมีค่าต่ำในภาวะ aplastic anemia, parvovirus B19 infection, การเพิ่มขึ้นของค่า bilirubin ร่วมกับ lactate dehydrogenase ร่วมกับการลดลงของ serum haptoglobin บ่งถึงภาวะเม็ดเลือดแดงแตก อาจส่งตรวจ direct และ indirect Coombs test เพิ่มเติม ส่วนการตรวจอื่นที่สำคัญ เช่น การตรวจ iron study เนื่องจากพบได้บ่อยและสามารถแก้ไขได้โดยง่าย แต่บางครั้งอาจต้องแปลผลด้วยความระมัดระวัง เพราะการ

ตรวจบางชนิด เช่น serum ferritin อาจมีค่าสูงขึ้นได้ในสภาวะที่มีการอักเสบบางอย่างหรือการติดเชื้อภายในร่างกาย (acute phase reaction) ทำให้การแปลผลผิดพลาดได้ง่าย

ความสำคัญของภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไต

ข้อมูลในปัจจุบันมีหลายการศึกษาชี้ให้เห็นถึงความสำคัญของภาวะซีดที่เกิดขึ้นภายหลังการปลูกถ่ายไต ทั้งในแง่ของการเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular event) รวมถึงการเกิดหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure), หัวใจโต (left ventricular hypertrophy) และที่สำคัญคือการเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ได้มีการศึกษาขนาดใหญ่ที่น่าสนใจเช่น

การศึกษา TransQoL-HU โดย Molnar และคณะ¹³ ซึ่งเป็น prospective cohort study ในผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายไต 938 ราย โดยต้องการดูความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซีด (WHO/AST criteria) กับอัตราการเสียชีวิตและการเกิด graft failure หลังจากติดตามเป็นเวลา 4 ปี พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะซีดมี อัตราการเสียชีวิตและ graft failure มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีภาวะซีดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไตเป็น predictor สำหรับการเสียชีวิต (HR=1.690; 95% CI 1.115–2.560) และการเกิด graft failure (HR=2.465; 95% CI 1.485–4.090)

การศึกษาของ Winkelmayr และคณะ¹⁴ เป็น cohort study ในผู้ป่วยรับการปลูกถ่ายไต 438 รายจาก Austrian Dialysis and Transplant Registry และ Eurotransplant database โดยต้องการดูความสัมพันธ์ระหว่างระดับ hemoglobin และค่า iron status ต่าง ๆ และผลต่อ long-term outcomes หลังจากติดตามเป็นเวลา 7.8 ปีพบว่าภาวะซีดไม่สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตและการเกิด graft loss แต่พบว่าผู้ป่วยที่มี percentage of hypochromic red blood cell (% HRBC) มากกว่าร้อยละ 10 มีโอกาสเสียชีวิตสูงเป็น 2 เท่าของผู้ป่วยที่ % HRBC ต่ำกว่า 5% ผู้วิจัยสรุปว่า % HRBC เป็น independent risk factor ต่ออัตราการเสียชีวิต

ต่อมา Winkelmayr และคณะ¹⁵ ได้ทำการศึกษาอีกครั้ง โดยการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแรกของ Austrian Dialysis and Transplant Registry และ Eurotransplant database จำนวน 438 ราย เข้ากับข้อมูลผู้รับการปลูกถ่ายไตจาก Vienna General Hospital ซึ่งเป็น cohort study เช่นเดียวกัน รวมผู้ป่วยทั้งสิ้น 825 ราย โดยดูความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซีดกับอัตราการเสียชีวิตและการเกิด graft loss หลังจากติดตามที่ระยะเวลาเฉลี่ย

8.2 ปี พบว่าภาวะซีดไม่สัมพันธ์กับ all-cause mortality แต่สัมพันธ์กับการเพิ่ม risk ของการเกิด allograft loss ประมาณร้อยละ 25 (HR=1.25; 95% CI 1.02–1.59)

ล่าสุดการศึกษาของ Jones และคณะ¹⁶ ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 530 ราย ติดตามเป็นระยะเวลาประมาณ 31 เดือน รายงานความชุกของภาวะซีดประมาณร้อยละ 89.4 ขณะที่เปลี่ยนไต ลดลงมาอยู่ที่ประมาณร้อยละ 49 หลังจาก 1 ปี และร้อยละ 44.3 หลังจาก 2 ปี ตามลำดับ พบว่าระดับ hemoglobin ที่ต่ำกว่า 9 g/dl ในผู้ชาย และ 8 g/dl ในผู้หญิง สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสียหายของ death-censored graft loss ประมาณ 5.25 เท่า เทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะซีด (p= 0.005, 95% CI 1.7–16.7) นอกจากนั้นระดับความรุนแรงของภาวะซีดยังสัมพันธ์กับโอกาสการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นด้วย และยังแสดงให้เห็นว่ายังมีผู้ป่วยบางรายที่ได้รับ ESA หรือเหล็ก ไม่เพียงพอเท่าที่ควร

การศึกษาต่างๆในขณะนี้ ส่วนใหญ่มีแนวโน้มแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไตกับการเกิด allograft loss ซึ่งข้อมูลที่ผ่านมา อาจตั้งสมมติฐานได้ว่าการเกิดภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายเป็นเครื่องบ่งชี้ถึง allograft function ที่ไม่ดี จึงทำให้เกิดภาวะซีดขึ้น สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซีดกับอัตราการเสียชีวิตยังมีข้อมูลทั้งสนับสนุนและคัดค้านกันอยู่

การรักษาภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไต

ข้อมูลจากการศึกษาขนาดใหญ่ต่าง ๆ ได้แก่ TRESAM study⁴ พบว่า ร้อยละ 5.2 ของผู้ป่วยทั้งหมดเท่านั้นที่ได้รับการรักษาด้วย ESA ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 17.8 ของผู้ป่วยที่มี severe anemia นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยจำนวนมากยังไม่ได้รับการตรวจหาสาเหตุของภาวะซีดตามความเหมาะสมที่ควรได้รับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ ที่ผ่านมา

เนื่องจากพบอุบัติการณ์ของภาวะการขาดธาตุเหล็กได้บ่อยโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายไตอีกทั้งสามารถให้การรักษาได้ง่ายและรวดเร็ว ดังนั้นการตรวจหาภาวะการขาดธาตุเหล็กจึงเป็นสิ่งที่ควรทำในผู้ป่วยทุกราย อย่างไรก็ตามการแปลผล iron study ในผู้ป่วยเหล่านี้ยังไม่มีเกณฑ์ที่ชัดเจนแตกต่างจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง นอกจากนั้นยังอาจมีปัจจัยที่รบกวนการตรวจเช่น ภาวะการติดเชื้อ หรือการอักเสบในร่างกายทำให้มีภาวะ relative iron deficiency ร่วมได้ โดยทั่วไปการแปลผล iron study ยึดตาม K/DOQI guidelines สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ส่วนการให้เหล็กในผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายไตนั้นข้อมูลจากการศึกษาปัจจุบันพบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างเหล็กในรูปแบบรับประทานและชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในแง่การเพิ่มระดับ hemoglobin¹⁷ ดังนั้น

อาจพิจารณาให้ทางหลอดเลือดดำในกรณีที่ไม่สามารถรับประทานได้ เช่น มีผลข้างเคียง หรือมีปัญหาการดูดซึมจากทางเดินอาหาร

ได้มีการศึกษา Correction of Anemia and Progression of Renal Insufficiency in Transplanted patients study (CAPRIT)² ซึ่งเป็น open-label, multicenter, randomized controlled trial ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะซีดต่อการเกิด progression ของ graft dysfunction โดยรักษาภาวะซีดหลังการปลูกถ่ายไต ด้วยการให้ erythropoietin-beta เปรียบเทียบค่า hemoglobin เป้าหมายที่ 13.0–15.0 g/dl และ 10.5–11.5 g/dl ติดตามเป็นเวลา 2 ปี พบว่ากลุ่มที่เป้าหมาย hemoglobin สูงจะมีค่า eGFR ลดลงเฉลี่ย 2.4 ml/min/1.73 m² ส่วนกลุ่มที่เป้าหมาย hemoglobin ต่ำ ลดลง 5.9 ml/min/1.73 m² (p = 0.03) นอกจากนั้น cumulative death-censored graft survival ยังสูงกว่าในกลุ่ม target hemoglobin สูง (95% และ 80%, p < 0.01) รวมถึงคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าอีกด้วย แต่การเกิด cardiovascular event โดยรวมค่อนข้างต่ำและไม่ต่างกันทั้งสองกลุ่ม

เนื่องจากในปัจจุบันยังมีข้อจำกัดในเรื่องของหลักฐานเชิงประจักษ์เกี่ยวกับการรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ส่วนใหญ่เป็นข้อมูลจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นหลักซึ่งการศึกษาใหญ่ ๆ พบว่าการรักษาให้ระดับเป้าหมาย hemoglobin ปกติหรือค่อนข้างสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ไม่มีประโยชน์ในแง่ของอัตราการเสียชีวิตหรือ cardiovascular benefits แต่อาจเพิ่มโอกาสการเกิด adverse cardiovascular outcomes^{18–20} แม้ว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะถูกจัดอยู่ในกลุ่มโรคไตเรื้อรังก็ตาม แต่มีสาเหตุที่ทำให้เกิด ESA resistance แตกต่างจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เช่น การที่ต้องใช้ immunosuppression, การมี chronic inflammation จาก infection และ rejection ทำให้กลายเป็นปัจจัยที่เข้ามาเกี่ยวข้องทำให้เกิดภาวะซีดนอกเหนือจากปัจจัยอื่น ๆ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

บทสรุปและข้อแนะนำ

การรักษาภาวะซีดในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไตในปัจจุบันแนะนำให้พยายามหาสาเหตุที่สามารถแก้ไขได้ก่อนดังที่กล่าวมาข้างต้นเช่น ภาวะการขาดธาตุเหล็ก ส่วนระดับ hemoglobin สุดท้ายก็มีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตหลังการปลูกถ่ายเป้าหมายของระดับ hemoglobin ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลชัดเจนขึ้นกับความเห็นของแพทย์ผู้ทำการรักษาแต่มีแนวโน้มว่า ระดับ hemoglobin ที่ค่อนข้างสูง ประมาณ 13.0–15.0 g/dl อาจมีประโยชน์

ในแง่ของ graft survival รวมถึงคุณภาพชีวิต

เอกสารอ้างอิง

1. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:504–10.
2. Choukroun G, Kamar N, Dussol B, Etienne I, Cassuto-Viguier E, Toupance O, et al. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 360–8.
3. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, Brown RS, Danovitch GM, Gaston RS, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11[Suppl 15]: S1–S86.
4. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, et al. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: A European survey. *Am J Transplant* 2003; 3: 835–45.
5. Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJ, et al. Anemia: A continuing problem following kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3:1426–33.
6. Sun CH, Ward HJ, Paul WL, Koyle MA, Yanagawa N, Lee DB. Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *N Engl J Med* 1989; 321: 151–7.
7. Wilflingseder J, Kainz A, Perco P, Korbely R, Mayer B, Oberbauer R. Molecular predictors for anaemia after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24: 1015–23.
8. Kim HC, Park SB, Han SY, Whang EA. Anemia following renal transplantation. *Transplant Proc* 2003;35: 302–3.

9. Winkelmayr WC, Kewalramani R, Rutstein M, Gabardi S, Vonvisger T, Chandraker A. Pharmacoepidemiology of anemia in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 1347–52.
10. Imoagene-Oyediji AE, Rosas SE, Doyle AM, Goral S, Bloom RD. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: Risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol* 2006;17: 3240–7.
11. Grinyo JM, Cruzado JM: Mycophenolate mofetil and sirolimus combination in renal transplantation. *Am J Transplant* 2006.;6: 1991–9.
12. Kahwaji J, Barker E, Pepkowitz S, Klapper E, Villicana R, Peng A, et al. Acute hemolysis after high-dose intravenous immunoglobulin therapy in highly HLA sensitized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4: 1993–7.
13. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A, Beko G, et al. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients: A prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007;7: 818–24.
14. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Percentage of hypochromic red blood cells is an independent risk factor for mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004;4: 2075–81.
15. Winkelmayr WC, Chandraker A, Alan Brookhart M, Kramar R, Sunder-Plassmann G. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3559–66.
16. Jones H, Talwar M, Noguiera JM, Ugarte R, Cangro C, Rasheed H, et al. Anemia after kidney transplantation; its prevalence, risk factors and patient survival: A time-varying analysis. *Transplantation* 2012;93(9): 923–8.
17. Mudge DW, Tan KS, Miles R, Johnson DW, Badve SV, Campbell SB, et al. A randomized controlled trial of intravenous or oral iron for posttransplant anemia in kidney transplantation. *Transplantation* 2012;93: 822–6.
18. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361: 2019–32.
19. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355: 2085–98.
20. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355: 2071–84.