

ความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือดกับการ
เปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัมผู้ป่วยปลูกถ่ายไต



นางสาวสุคนธา หาสาสน์ศรี

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต


สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2553

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

RELATIONSHIP BETWEEN CHANGES OF CALCINEURIN INHIBITOR LEVELS AND
SERUM CREATININE AND CYSTATIN C LEVELS IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS



Miss Sukhontha Hasatsri

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2010

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาบีบั้ง
แคลซิโตรินในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับ
ครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัมผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

โดย

นางสาวสุนธรา หาสาสณ์ศรี

สาขาวิชา

เภสัชกรรมคลินิก

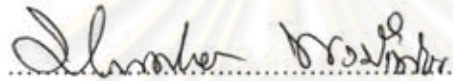
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

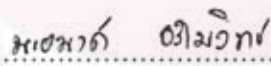
พันเอก นายแพทย์ อำนาจ ชัยประเสริฐ

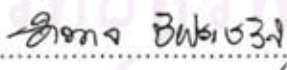
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

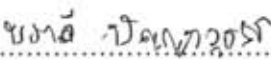

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.พินิติพย์ พงษ์เพชร)


คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง นารัต เกษตรทัต)

.....  อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

.....  อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(พันเอก นายแพทย์ อำนาจ ชัยประเสริฐ)

.....  กรรมการ
(อาจารย์ ดร.ปราณี ปัญญาวุธใจ)

.....  กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(พันเอก นายแพทย์ ดร.สุชัย สาทภาพร)

สุคนธา หาสาส์ศรี : ความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยายับยั้งแคลซิเนอรินในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัมผู้ป่วยปลูกถ่ายไต. (RELATIONSHIP BETWEEN CHANGES OF CALCINEURIN INHIBITOR LEVELS AND SERUM CREATININE AND CYSTATIN C LEVELS IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รศ. ภญ. ดร. พรอนงค์ อ่วมวิทย์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : พ.อ. นพ.อำนาจ ชัยประเสริฐ, 76 หน้า.

ยายับยั้งแคลซิเนอริน (cyclosporine, tacrolimus) เป็นหนึ่งในยากดภูมิคุ้มกันที่สำคัญที่ใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต แต่ยานี้มีผลข้างเคียงที่สำคัญคือความเป็นพิษต่อไต ซึ่งปกติวัดโดยการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในซีรัม อย่างไรก็ตามยังมีปัจจัยหลายประการที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินในซีรัม ซึ่งเชื่อว่าระดับซิสแททิน ซี ในซีรัมน่าจะเป็นตัวชี้วัดที่ดีกว่า การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยายับยั้งแคลซิเนอรินในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัมของผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตมานานอย่างน้อย 3 เดือน และอยู่ในสภาวะคงที่ ผู้ป่วยจะถูกเจาะเลือดก่อนการให้ยาครั้งต่อไปเพื่อตรวจระดับ cyclosporine และ tacrolimus ในเลือด, ระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ได้ตัวอย่างซีรัมจำนวน 217 ตัวอย่าง จากผู้ป่วย 56 ราย จากผลแสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับยายับยั้งแคลซิเนอรินในเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินิน ($r = -0.103$, $P = 0.194$) และซิสแททิน ซี ($r = -0.107$, $P = 0.176$) ในซีรัม และการวิเคราะห์ความถดถอยเชิงเส้นตรงหลายตัวแปรพบว่า เพศ อายุ น้ำหนัก ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไต การเปลี่ยนแปลงของระดับยายับยั้งแคลซิเนอรินในเลือด การเปลี่ยนแปลงของขนาดยาต่อไปนี้ ยายับยั้งแคลซิเนอริน, prednisolone, AZA หรือ MMF ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของทั้งระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายไตมานานจนอยู่ในสภาวะคงที่แล้ว การเปลี่ยนแปลงของระดับยายับยั้งแคลซิเนอรินในเลือดเพียงเล็กน้อย ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ดังนั้น ตัวชี้วัดสามารถใช้ได้ทั้งครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม

ภาควิชา..... ภาสัชกรรมปฏิบัติ.....

สาขาวิชา..... ภาสัชกรรมคลินิก.....

ปีการศึกษา..... 2553

ลายมือชื่อผู้ผลิต..... สุคนธา หาสาส์ศรี.....

ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก..... พรอนงค์ อ่วมวิทย์.....

ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม..... อีจกมล ชัยประเสริฐ.....

5176595133 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS : CALCINEURIN INHIBITORS / CREATININE / CYSTATIN C / KIDNEY TRANSPLANT

SUKHONTHA HASATSRI : RELATIONSHIP BETWEEN CHANGES OF CALCINEURIN INHIBITOR LEVELS AND SERUM CREATININE AND CYSTATIN C LEVELS IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. PORNANONG ARAMWIT, Pharm.D., Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : AMNART CHAIPRASERT, M.D., 76 pp.

Calcineurin inhibitors (CNI: cyclosporine , tacrolimus) are major immunosuppressants used in kidney transplant (KT) patients. Nephrotoxicity is an important side effect of CNI. The elevation of serum creatinine (Scr) is a biomarker for nephrotoxicity. However, there are several factors that affect changes of Scr. It is believed that serum cystatin C (Scys C) would be a better biomarker. The purpose of the study is to investigate the relationship between changes of CNI levels and Scr and Scys C levels in KT patients. Studying in patients who received KT for at least 3 months and during steady state. Blood samples were collected for determining cyclosporine and tacrolimus trough levels, Scr and Scys C levels. Two hundred and seventeen serum samples were analysed from 56 patients. The results showed that the changes of CNI levels were not correlated with the changes of Scr ($r = -0.103$, $P = 0.194$) and Scys C ($r = -0.107$, $P = 0.176$) levels. Multivariate linear regression analysis showed that sex, age, weight, KT duration, changes of CNI levels and following dosages changes; CNI, prednisolone, AZA, MMF were not associated with changes of Scr and Scys C levels.

From this study showed that patients who received KT for a long time until the steady state, the slightly changes of CNI levels, no influence on the changes of Scr and Scys C levels. Therefore, biomarker can be used both Scr and Scys C.

Department :	Pharmacy Practice	Student's Signature	<i>Sukhontha Hasabri</i>
Field of Study :	Clinical Pharmacy	Advisor's Signature	<i>Pornanong Aramwit</i>
Academic Year :	2010	Co-Advisor's Signature	<i>A. Chaiprasert</i>

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี เพราะได้รับความกรุณา แนะนำ ช่วยเหลือเป็น
 อย่างดียิ่งจาก ผศ.นารัต เกษตรทัต ประธานคณะกรรมการ รศ. ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์
 อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ พ.อ. นพ.อำนาจ ชัยประเสริฐ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
 พ.อ. นพ. ดร.สุไชย สารทภาพ กรรมการ และ อ. ดร.บราลี ปัญญาวุธโต กรรมการ ซึ่งผู้วิจัยรู้สึก
 ซาบซึ้งอย่างยิ่ง จึงขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ พ.อ. นพ.อินทรีย์ กาญจนกุล หัวหน้าแผนกโรคไต
 กองอายุรกรรม พ.ท.ปกรณ จิโรจน์กุงกิจ หัวหน้าแผนกชีวเคมี กองพยาธิวิทยา และ
 น.ส.ศิริวรรณ ไตรบัญญัติกุล นักเทคนิคการแพทย์ ศูนย์วิจัยและพัฒนาทางชีววิทยาศาสตร์
 โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่กรุณาช่วยให้การเก็บข้อมูลลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายขอขอบคุณ บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่สนับสนุนเงินทุน
 วิจัยในครั้งนี้

ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำอธิบายคำย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	4
วิธีดำเนินการวิจัย.....	4
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
แนวคิดและทฤษฎี.....	6
ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต.....	7
ยายับยั้งแคลซินิวรีน.....	9
ภาวะไตวายเฉียบพลัน.....	13
ตัวชี้วัดภาวะไตวายเฉียบพลัน.....	18
การประเมินการทำงานของไต.....	20
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	23
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	
รูปแบบการวิจัย.....	25
ประชากร.....	25

	หน้า
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	
การเลือกตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง.....	25
วิธีดำเนินการวิจัย.....	27
การวัดผลทางการวิจัย.....	29
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	29
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	30
ปัญหาด้านจริยธรรม.....	30
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	
ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย.....	31
ความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือดกับ การเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม.....	40
ความสัมพันธ์ระหว่างระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม.....	42
ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือด.....	43
ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินในซีรัม.....	45
ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม.....	47
บทที่ 5 อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย	
อภิปรายผลการวิจัย.....	49
สรุปผลการวิจัย.....	54
อุปสรรคในการวิจัย.....	55
ข้อเสนอแนะ.....	55
รายการอ้างอิง.....	56
ภาคผนวก.....	62
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	76

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1: ตัวอย่างสูตรยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต.....	7
ตารางที่ 2: เปรียบเทียบยากดภูมิคุ้มกัน.....	8
ตารางที่ 3: เปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างยา cyclosporine และ tacrolimus..	11
ตารางที่ 4: เกณฑ์วินิจฉัยและการแบ่งความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลัน ตามเกณฑ์ AKIN.....	13
ตารางที่ 5: สาเหตุการเกิด prerenal AKI.....	14
ตารางที่ 6: สาเหตุการเกิด Intrinsic AKI.....	16
ตารางที่ 7: สาเหตุการเกิด postrenal AKI.....	17
ตารางที่ 8: ปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับความเข้มข้นของครีเอตินินในซีรัม.....	18
ตารางที่ 9: ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย.....	32
ตารางที่ 10: ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ.....	37
ตารางที่ 11: การวิเคราะห์ความถดถอยเชิงเส้นตรงเพื่อพยากรณ์การเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือด (ร้อยละ).....	43
ตารางที่ 12: การวิเคราะห์ความถดถอยเชิงเส้นตรงเพื่อพยากรณ์การเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินในซีรัม (ร้อยละ).....	45
ตารางที่ 13: การวิเคราะห์ความถดถอยเชิงเส้นตรงเพื่อพยากรณ์การเปลี่ยนแปลงของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม (ร้อยละ).....	47

สารบัญภาพ

	หน้า
รูปที่ 1: ความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซิโนวรินในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอทีนินในซีรัม.....	40
รูปที่ 2: ความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซิโนวรินในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม.....	41
รูปที่ 3: ความสัมพันธ์ระหว่างระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัม.....	42



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายคำย่อ

AKI	=	acute kidney injury
AKIN	=	Acute Kidney Injury Network
CrCl	=	creatinine clearance
GFR	=	glomerular filtration rate
CG	=	Cockcroft-Gault
CKD-EPI	=	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNIs	=	calcineurin inhibitors
CsA	=	cyclosporine
FK506	=	tacrolimus
AZA	=	azathioprine
MMF	=	mycophenolate
mTOR	=	mammalian target of rapamycin
PETIA	=	particle-enhanced turbidimetric immunoassay
PENIA	=	particle-enhanced nephelometric immunoassay
CDKT	=	cadaveric donor kidney transplant
LRKT	=	living related donor kidney transplant

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ไต เป็นอวัยวะที่มีความไวต่อความเป็นพิษของยามากกว่าอวัยวะอื่นในร่างกาย เพราะไตสามารถรับเลือดได้มากถึงร้อยละ 25 ของปริมาณเลือดที่ออกไปเลี้ยงร่างกาย ทำให้มีโอกาสสัมผัสกับยาในความเข้มข้นและในปริมาณมาก⁽¹⁾ ซึ่งยานั้นอาจทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury, AKI)⁽¹⁾

ภาวะไตวายเฉียบพลัน เป็นปัญหาที่สำคัญทางคลินิก เนื่องจากเป็นสาเหตุที่มีอัตราการตายสูง^(2,3) ในช่วง 50 ปีที่ผ่านมาอัตราการตายของผู้ป่วยที่เป็นภาวะไตวายเฉียบพลันในหน่วยรักษาพยาบาลผู้ป่วยขั้นวิกฤต (intensive care unit) ประมาณร้อยละ 50-70⁽³⁾ โดยอุบัติการณ์ขึ้นกับกลุ่มประชากรที่ศึกษา เช่น พบร้อยละ 4 - 15 ในผู้ป่วยหลังการผ่าตัด cardiopulmonary bypass และอาจพบสูงถึงร้อยละ 19 - 51 ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤต⁽⁴⁾ พบว่าร้อยละ 30 ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันนั้น มีสาเหตุมาจากยาและสารเคมีที่ได้รับ และร้อยละ 2 - 5 ของผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล จะเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอันเนื่องมาจากการใช้ยา⁽⁵⁾

สำหรับประเทศไทย จาก ข้อมูลผู้ป่วยที่พักรักษาตัวในโรงพยาบาล ของสำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข พบว่า ภาวะไตวายเฉียบพลันมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นทุกปี โดยในระยะ 4 ปี (พ.ศ. 2549 - 2552) คนไทยป่วยเป็นไตวายเฉียบพลันเพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่า กล่าวคือ จาก 44.94 ต่อประชากร 100,000 คน ใน พ.ศ. 2549 เป็น 99.65 ต่อประชากร 100,000 คน ใน พ.ศ. 2552⁽⁶⁾

ปัจจุบันการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน ตามเกณฑ์ของ Acute Kidney Injury Network (AKIN) classification system⁽⁷⁾ นั้นอาศัยการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในซีรัม (serum creatinine) โดยการที่ระดับครีเอตินินในซีรัมเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มิลลิกรัม/

เดซีลิตร หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 (1.5 เท่าจากระดับครีเอตินินในซีรัมเดิม) วินิจฉัยได้ว่าเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน⁽⁷⁾

ครีเอตินินในซีรัมเป็นตัวชี้วัดที่มีประสิทธิภาพต่ำ^(2,3) เนื่องจากมีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่อระดับครีเอตินินในซีรัม เช่น น้ำหนัก เชื้อชาติ อายุ เพศ ยา มวลกล้ามเนื้อ และการรับประทานโปรตีน⁽²⁾ ปัจจุบันจึงมีความสนใจในตัวชี้วัดตัวใหม่แทนครีเอตินินในซีรัม เช่น Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) ทั้งในเลือดและในปัสสาวะ⁽²⁾, อินเตอร์ลิวคิน-18 (Interleukin-18, IL-18) ในปัสสาวะ⁽²⁾, Kidney Injury Molecule (KIM-1) ในปัสสาวะ⁽²⁾ และซิสแททิน ซี (cystatin C) ทั้งในเลือดและในปัสสาวะ⁽²⁾ การพัฒนาตัวชี้วัดที่มีความไวต่อการเกิดความเป็นพิษต่อไตได้มากกว่าครีเอตินินในซีรัม จะมีประโยชน์ในการวินิจฉัยหรือการรักษาและติดตามผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เพื่อ ลดอัตราการตายและการสูญเสียทรัพยากรในการรักษา

ซิสแททิน ซี เป็นสารที่ถูกสร้างขึ้นด้วยอัตราที่คงที่จากเซลล์ที่มีนิวเคลียส (nucleated cell) ต่างๆในร่างกาย ถูกกรองอย่างอิสระผ่านหลอดเลือดฝอยที่ไต (glomerulus) ถูกดูดซึมกลับและผ่านขบวนการแคแทบอลิซึม (catabolism) ที่หลอดเลือดส่วนต้น (proximal tubule)^(2,3,8) ด้วยคุณสมบัติเหล่านี้ ซิสแททิน ซี จึง น่าจะเป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตได้เหมือนกับครีเอตินิน ซึ่งค่าปกติของซิสแททิน ซี ในซีรัม คือ 0.51-0.98 มิลลิกรัม/ลิตร⁽⁹⁾ โดยระดับซิสแททิน ซี ในซีรัมที่สูงขึ้น แสดงถึงการทำงานที่ผิดปกติของไต

ระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม ไม่ขึ้นกับเพศ อายุ เชื้อชาติ และมวลกล้ามเนื้อ^(2,3,8) จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง creatinine clearance (CrCl) กับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม พบว่า CrCl มีความสัมพันธ์กับซิสแททิน ซี ในซีรัมมากกว่าครีเอตินินในซีรัม⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ อีกทั้งในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบว่าอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) มีความสัมพันธ์กับซิสแททิน ซี ในซีรัมมากกว่าครีเอตินินในซีรัม⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ ดังนั้นซิสแททิน ซี จึงน่าจะเป็นตัวชี้วัดที่ดีกว่าครีเอตินิน

ยาที่มีความเป็นพิษต่อไต และเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs), aminoglycoside, amphotericin B และกลุ่มยายับยั้งแคลซินิวริน (cyclosporine และ tacrolimus)⁽¹⁾ ผู้วิจัยสนใจศึกษาการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากยายับยั้งแคลซินิวริน ยากลุ่มนี้มักใช้ในการกดภูมิคุ้มกันของร่างกาย เพื่อป้องกันการปฏิเสธอวัยวะในผู้ป่วยหลังจากการปลูกถ่ายไต

ถ้าได้รับยาที่ยังแคลซินิวรีนในขนาดที่มากเกินไป จะทำให้ได้รับพิษจากยา โดยเฉพาะความเป็นพิษต่อไต เพราะยาทำให้หลอดเลือดที่ไตตีบ ซึ่งเป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน⁽¹⁸⁾

ยาที่ยังแคลซินิวรีนมีดัชนีการรักษาที่แคบ (narrow therapeutic index)⁽¹⁹⁾ ดังนั้นการตรวจติดตามระดับยาในเลือดจึงเป็นสิ่งจำเป็น เพื่อรักษาจุดระหว่างประสิทธิภาพ (หลีกเลี่ยงการปฏิเสธอวัยวะ) และความเป็นพิษเมื่อได้รับยาที่ยังแคลซินิวรีนมากเกินไป⁽¹⁹⁾ อีกทั้งตัวชี้วัดการทำงานของไตก็เป็นสิ่งจำเป็นที่ต้องติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยากุ่มนี้

ดังนั้น งานวิจัยนี้จึงสนใจประโยชน์ของซิสแททิน ซี เปรียบเทียบกับ ครีเอทีนิน ในด้านความไวในการเป็นตัวชี้วัดการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากยาที่ยังแคลซินิวรีน โดยวิเคราะห์ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่รักษาด้วยยาที่ยังแคลซินิวรีน คาดว่าเมื่อระดับยาที่ยังแคลซินิวรีนในเลือดมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้น น่าจะมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ ระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัม จึงศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาที่ยังแคลซินิวรีนในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัมของผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ณ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย

ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาที่ยังแคลซินิวรีนในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัมของผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

วัตถุประสงค์รองของการวิจัย

ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับยาที่ยังแคลซินิวรีนในเลือด, ระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัมของผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับประทาน cyclosporine หรือ tacrolimus แล้วมาตรวจ ณ แผนกโรคไต โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2552 ถึง 31 พฤษภาคม 2553

วิธีดำเนินการวิจัย

เมื่อผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมาพบแพทย์ตามนัด ก่อนเข้าพบแพทย์ทุกครั้งต้องมีการเก็บเลือด โดย เจาะเลือดผู้ป่วยก่อนให้ยาครั้งต่อไป (trough level) แล้วนำเลือดไปวิเคราะห์หาระดับยา cyclosporine หรือ tacrolimus ระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี เพื่อป้องกันการเกิดปฏิเสธอวัยวะ หรือการเกิดพิษจากยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับมากเกินไป โดยเจาะเลือดในผู้ป่วยแต่ละราย 2 – 4 ครั้ง ห่างกันครั้งละ 1 – 2 เดือน

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

การเปลี่ยนแปลงของระดับยา cyclosporine หรือ tacrolimus ในเลือด หมายถึง ค่าผลต่างของระดับยา cyclosporine หรือ tacrolimus ในเลือดที่พบแพทย์ติดต่อกันในผู้ป่วยคนเดียวกัน เช่น ผู้ป่วยพบแพทย์ 4 ครั้ง จะได้ค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับยา cyclosporine หรือ tacrolimus ในเลือด 3 ค่า

การเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินในซีรัม หมายถึง ค่าผลต่างของระดับครีเอตินินในซีรัมที่พบแพทย์ติดต่อกันในผู้ป่วยคนเดียวกัน เช่น ผู้ป่วยพบแพทย์ 4 ครั้ง จะได้ค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินในซีรัม 3 ค่า

การเปลี่ยนแปลงของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม หมายถึง ค่าผลต่างของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัมที่พบแพทย์ติดต่อกันในผู้ป่วยคนเดียวกัน เช่น ผู้ป่วยพบแพทย์ 4 ครั้ง จะได้ค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม 3 ค่า

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซิทรินในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัมของผู้ป่วยปลูกถ่ายไต เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาตัวชี้วัดตัวใหม่ที่ใช้ติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จะต้องมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันการปฏิเสธอวัยวะ ซึ่งมักใช้ร่วมกันหลายตัว หนึ่งในนั้นคือ ยากลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีน (cyclosporine และ tacrolimus) ซึ่งเป็นยาที่มีดัชนีการรักษาที่แคบ จึงต้องมีการตรวจติดตามระดับยาในเลือด เพื่อการปรับขนาดยาให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการป้องกันการเกิดปฏิเสธอวัยวะ ในกรณีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันไม่มากพอ หรือปรับลดขนาดยาลงในกรณีที่เป็นพิษจากยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับมากเกินไป ผลข้างเคียงของยายับยั้งแคลซินิวรีนที่สำคัญ คือ ความเป็นพิษต่อไต ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ครีเอตินินในซีรัมเป็นตัวชี้วัดที่ใช้วินิจฉัยการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน แต่เป็นตัวชี้วัดที่มีประสิทธิภาพต่ำ จึงมีความสนใจตัวชี้วัดตัวใหม่ คือ ซีสแททิน ซีในซีรัม ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ควรมีการประเมินการทำงานของไตร่วมด้วย ดังนั้น แนวคิดและทฤษฎีที่จะกล่าวถึงจะครอบคลุมหัวข้อดังต่อไปนี้

1. ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
2. ยายับยั้งแคลซินิวรีน
3. ภาวะไตวายเฉียบพลัน
4. ตัวชี้วัดภาวะไตวายเฉียบพลัน
5. การประเมินการทำงานของไต

1. ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ยากดภูมิคุ้มกันมักใช้ยา 3 กลุ่มร่วมกัน (triple therapy) ได้แก่ corticosteroids ยายับยั้งแคลซินิวรีน (cyclosporine และ tacrolimus) และยาเสริม เช่น azathioprine, mycophenolate, mTOR (sirolimus หรือ everolimus)⁽²⁰⁾

ตารางที่ 1 แสดงสูตรยากดภูมิคุ้มกันที่เมื่อใช้แล้วให้อัตราการอยู่รอดของอวัยวะใหม่ (graft survival) ร้อยละ 90-95 และอุบัติการณ์การเกิดปฏิเสธอวัยวะใหม่อย่างเฉียบพลัน (acute rejection) ร้อยละ 10-20⁽²⁰⁾

ตารางที่ 1: ตัวอย่างสูตรยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ⁽²⁰⁾
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cyclosporine/ mycophenolate/ steroid 2. Tacrolimus/ mycophenolate/ steroid 3. Cyclosporine/ sirolimus/ steroid 4. Tacrolimus/ sirolimus/ steroid

จากตารางที่ 1 จะเห็นว่าทุกสูตรจะมี corticosteroids และจะมีการใช้ร่วมกับยาในกลุ่มยับยั้งแคลซินิวรีนตัวใดตัวหนึ่ง และอาจมีการใช้ยาเสริมพวก azathioprine หรือ mycophenolate เพื่อช่วยควบคุมอาการ ถ้าผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยายับยั้งแคลซินิวรีน อาจพิจารณาใช้ยากลับ mTOR (sirolimus หรือ everolimus) ร่วมด้วย เพื่อลดปริมาณการใช้ยา ยับยั้งแคลซินิวรีน (ตารางที่ 2)

การปรับเปลี่ยนสูตรยากดภูมิคุ้มกันนั้น ปัจจัยหนึ่งก็คือผลข้างเคียงที่ผู้ป่วยได้รับ ถ้าทราบผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกัน (ตารางที่ 2) ก็จะมีประโยชน์ในการติดตามผู้ป่วยเพื่อปรับเปลี่ยนการรักษาเป็นสูตรอื่นแทน

ตารางที่ 2: เปรียบเทียบยากดภูมิคุ้มกัน ⁽²¹⁾		
ยา	ความเป็นพิษ	การใช้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
Corticosteroids	กลุ่มอาการคุชชิง (Cushing's syndrome) ผิวหนังบาง กระดูกพรุน เบาหวาน	ป้องกันการปฏิเสธอวัยวะ; ใช้ยาขนาดสูงในระยะสั้น หรือ ใช้ยาขนาดควบคุมอาการในระยะยาว
Cyclosporine	ความเป็นพิษต่อไต ไชมันในเลือดสูง ความดันสูง เหงื่ออกวอม ขนดก	ใช้ในการรักษาแบบควบคุมอาการระยะยาว เพื่อป้องกันการปฏิเสธอวัยวะ มักใช้ร่วมกับ corticosteroids
Tacrolimus	ความเป็นพิษต่อไต ความเป็นพิษต่อระบบประสาท เบาหวาน	ใช้ในการรักษาแบบควบคุมอาการระยะยาว เพื่อป้องกันการปฏิเสธอวัยวะ มักใช้ร่วมกับ corticosteroids
Azathioprine	ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะโลหิตจาง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	มักใช้ร่วมกับ cyclosporine หรือ tacrolimus และร่วมกับ corticosteroids ในการรักษาแบบควบคุมอาการ
Mycophenolate	อาการทางระบบทางเดินอาหาร (ท้องเสีย) ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ ภาวะโลหิตจางแบบไม่รุนแรง	มักใช้ร่วมกับ cyclosporine หรือ tacrolimus ในการรักษาแบบควบคุมอาการ
mTOR	ไชมันในเลือดสูง ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ	ใช้ในการรักษาแบบควบคุมอาการระยะยาว มักใช้ในกรณีที่ต้องการลดขนาดการใช้ยา ยับยั้งแคลซินิวรีน และมักใช้ร่วมกับ corticosteroids

2. ยายับยั้งแคลซินิวรีน (Calcineurin inhibitors)

ยายับยั้งแคลซินิวรีน คือยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มหนึ่ง ได้แก่ cyclosporine (CsA) และ tacrolimus (FK506)

Cyclosporine เป็น cyclic polypeptide จากรากชื่อ *Tolypocladium inflatum* ประกอบด้วยกรดอะมิโน 11 ตัว และมีน้ำหนักโมเลกุล 1,203 ฤทธิ์เป็นกลางและไม่ละลายน้ำ แต่ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์และไขมัน^(20,21) ส่วน tacrolimus เป็นสารประกอบยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide ถูกแยกมาจาก *Streptomyces tsukubaensis*^(20,21)

กลไกการออกฤทธิ์ของยาทั้งสองตัวเหมือนกัน โดย cyclosporine จับกับ cyclophilin (CP) ส่วน tacrolimus จับกับ FK-binding protein (FKBP) แล้วไปจับกับ calcineurin (CN) ทำให้ substrate อื่น เช่น *nuclear factor of activated T cells* (NFAT) ไม่สามารถมาจับได้ จึงไม่เกิด dephosphorylation ของ NFAT ทำให้ NFAT ไม่สามารถเคลื่อนเข้าไปในนิวเคลียสเพื่อจับกับ DNA ในตำแหน่งที่เป็น promoter ของ cytokine gene^(20,21)

การตรวจติดตามระดับยาในเลือดของยายับยั้งแคลซินิวรีน

ประเด็นหลักหลังจากปลูกถ่ายไต คือ ต้องรักษาดุลระหว่างประสิทธิภาพ (หลีกเลี่ยงการปฏิเสธอวัยวะ) และความเป็นพิษ (โดยเฉพาะความเป็นพิษต่อไตจากยายับยั้งแคลซินิวรีน)⁽¹⁹⁾ แต่เนื่องจากยายับยั้งแคลซินิวรีนมีดัชนีการรักษาที่แคบ (narrow therapeutic index) และมีเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความแปรปรวนสูง⁽¹⁹⁾ ดังนั้นการตรวจติดตามระดับยาในเลือดจึงเป็นสิ่งจำเป็น

สำหรับ cyclosporine ปัจจุบันพบว่าระดับยาในเลือดก่อนการให้ยาครั้งต่อไป (trough level; C0) มีความสัมพันธ์กับการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะใหม่และความเป็นพิษต่อไต น้อยกว่าระดับยาหลังรับประทานยา 2 ชั่วโมง (C2)⁽²²⁾ แต่ในทางปฏิบัติยังคงใช้ระดับยาในเลือดก่อนการให้ยาครั้งต่อไป ค่าครึ่งชีวิตของ cyclosporine 8 – 27 ชั่วโมง ดังนั้นประมาณ 3 – 5 วัน ระดับยาจะถึงสถานะคงตัว (steady state)⁽²³⁾

ส่วน tacrolimus ยังคงใช้ระดับยาในเลือดก่อนการให้ยาครั้งต่อไปในการติดตามการรักษา⁽²⁰⁾ ค่าครึ่งชีวิตของ tacrolimus 4 – 41 ชั่วโมง ดังนั้นประมาณ 3 – 5 วัน ระดับยาจะถึงสถานะคงตัว (steady state)⁽²³⁾

อาการไม่พึงประสงค์ของยายับยั้งแคลซินิวรีน

อาการไม่พึงประสงค์ของ cyclosporine และ tacrolimus มีทั้งเหมือนและแตกต่างกัน ดังตารางที่ 3 ในกลุ่มที่ใช้ cyclosporine มักพบอาการเหงือกบวม (gingival hyperplasia) ขนดก (hirsutism) ความดันเลือดสูง (hypertension) ไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) ส่วนกลุ่มที่ใช้ tacrolimus มักพบอาการสั่น ซึ่งเกิดจากความเป็นพิษต่อระบบประสาท (neurotoxicity) และความเป็นพิษต่อ pancreatic islet มากกว่ากลุ่มที่ใช้ cyclosporine⁽²¹⁾ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่เหมือนกันและเป็นปัญหาที่สำคัญที่สุดของยาสองตัวนี้คือ ความเป็นพิษต่อไต (nephrotoxicity)⁽²¹⁾

ความเป็นพิษต่อไตของยายับยั้งแคลซินิวรีน

ถึงแม้ว่า cyclosporine และ tacrolimus จะมีโครงสร้างที่แตกต่างกัน และจับกับสารภายในเซลล์คนละตัว แต่คุณสมบัติด้านความเป็นพิษต่อไตนั้นเหมือนกัน ทั้งอาการแสดงทางคลินิกและการบาดเจ็บทางกายภาพ^(1,19)

ยายับยั้งแคลซินิวรีน ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไตแบบเฉียบพลัน (acute nephrotoxicity) ซึ่งเกิดขึ้นในเวลาเป็นสัปดาห์หรือเดือนหลังจากเริ่มการรักษา⁽²⁴⁾ ผลเหล่านี้ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้และระดับยาในเลือด ถ้าลดขนาดยาหรือหยุดยาหน้าที่ของไตจะกลับเป็นปกติ⁽²⁴⁾

ตารางที่ 3: เปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างยา cyclosporine และ tacrolimus ⁽²⁰⁾		
	Cyclosporine	Tacrolimus
ความเป็นพิษต่อไต	+	+
ความดันเลือดสูง	++	+
ความเป็นพิษต่อ pancreatic islet	+	++
ความเป็นพิษต่อระบบประสาท	+	++
ขนดก	+	-
ผมร่วง	-	+
เหงื่ออกววม	+	-
อาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร	-	+
ภาวะเลือดมีโพแทสเซียมมากเกินไป	+	+
ภาวะเลือดมีแมกนีเซียมต่ำ	+	+
ภาวะเลือดมีกรดยูริกมากเกินไป	++	+
ไขมันในเลือดสูง	+	-

-, ไม่มีผล หรือ มีผลเล็กน้อย; +, มีผล; ++, มีผลมากกว่า

ความเป็นพิษต่อไตของยายับยั้งแคลซินิวรีนแบบเฉียบพลัน แบ่งออกเป็น 3 สาเหตุ^(19,25) ได้แก่ acute arteriopathy, toxic tubulopathy และ thrombotic microangiopathy (TMA)

- Acute arteriopathy

เกิดจากการหดตัวของหลอดเลือดแดงที่นำเลือดเข้าสู่โกลเมอรูลัส (afferent arterioles)^(19,26) เป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว เช่น ทروมบอกเซน A₂ (thromboxane A₂, TXA₂) และเอนโดทีริน-1 (endothelin-1) หรือการลดลงของสารที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว เช่น พรอสตาแกลนดิน (prostaglandin) และยับยั้งไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) หรือการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic) หรือการกระตุ้นระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน (renin-angiotensin system: RAS)^(19,20,24,26)

- Toxic tubulopathy

เกิดการก่อตัวของแควิวโวลที่หลอดไต ทำให้เกิดการเพิ่มขนาดของร่างแหเอนโดพลาสมิก เรติคูลัม (endoplasmic reticulum) และเพิ่มไลโซโซม (lysosome)⁽¹⁹⁾

- Thrombotic Microangiopathy (TMA)

โดยยายับยั้งแคลซินิวรีนทำให้เพิ่มการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดและกระตุ้นปัจจัยที่ทำให้เกิดลิ่มเลือด แต่พบได้น้อย^(19,25)

นอกจากนี้การใช้ยายับยั้งแคลซินิวรีนมีผลต่อการทำงานของหลอดไตและรบกวนระดับอิเล็กโทรไลต์ โดยทำให้เกิดภาวะเลือดมีโพแทสเซียมมากเกินไป (hyperkalemia) ภาวะเลือดมีแมกนีเซียมต่ำ (hypomagnesemia) ภาวะเลือดมีกรดยูริกมากเกินไป (hyperuricemia) และภาวะกรดเกินในเซลล์เยื่อบุไต (tubular acidosis)^(19,24)

การป้องกันและการรักษาความเป็นพิษต่อไตแบบเฉียบพลัน จากยายับยั้งแคลซินิวรีน ทำได้โดยการลดขนาดยาหรือใช้สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ไม่ประกอบด้วยยานี้ เช่น mycophenolate, sirolimus แทน⁽²⁶⁾

จากสาเหตุที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไตแบบเฉียบพลันจากยายับยั้งแคลซินิวรีน ที่กล่าวข้างต้นนั้น เป็นสาเหตุส่วนหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ยังมีอีกหลายสาเหตุที่

สามารถทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้นอกเหนือจากการใช้ยาที่ยังแคลซิทริน ซึ่งจะได้กล่าวถึงในหัวข้อต่อไป

3. ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury, AKI)

การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน

Acute Kidney Injury Network (AKIN) เป็นกลุ่มที่จัดตั้งขึ้นโดยความร่วมมือระหว่างสหสาขาวิชาชีพในระดับนานาชาติและความร่วมมือระหว่างสมาคมต่าง ๆ ที่สนใจภาวะไตวายเฉียบพลัน โดย ให้คำจำกัดความของภาวะไตวายเฉียบพลัน หมายถึง การทำงานของไตที่ลดลงอย่างรวดเร็วภายใน 48 ชั่วโมง โดยทำให้ระดับครีเอตินินในซีรัมเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร. หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 (1.5 เท่าจากระดับครีเอตินินในซีรัมเดิม) หรือปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง เป็นเวลานานมากกว่า 6 ชั่วโมง และแบ่งระดับความรุนแรงของ ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็น 3 ระดับ โดยเรียกเป็นระดับ 1-3⁽⁷⁾ ดังแสดงในตารางที่ 4

AKI stage	เกณฑ์ระดับครีเอตินินในซีรัม	เกณฑ์ปริมาณปัสสาวะ
1	มีการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในซีรัม 1.5 ถึง 2 เท่าของระดับเดิม หรือระดับครีเอตินินในซีรัมเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร.	น้อยกว่า 0.5 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง เป็นเวลามากกว่า 6 ชั่วโมง
2	มีการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในซีรัมมากกว่า 2 ถึง 3 เท่าของระดับเดิม	น้อยกว่า 0.5 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง เป็นเวลามากกว่า 12 ชั่วโมง

ตารางที่ 4: เกณฑ์วินิจฉัยและการแบ่งความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลัน ตามเกณฑ์ AKIN ⁽⁷⁾ (ต่อ)		
AKI stage	เกณฑ์ระดับครีเอตินินในซีรัม	เกณฑ์ปริมาณปัสสาวะ
3	มีการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในซีรัมมากกว่า 3 เท่าของระดับเดิม หรือระดับครีเอตินินในซีรัมมากกว่าหรือเท่ากับ 4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร. และเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วอย่างน้อย 0.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร.	น้อยกว่า 0.3 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง หรือปัสสาวะน้อยกว่า 100 มิลลิลิตรต่อวัน (anuria) เป็นเวลา 12 ชั่วโมง

สาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลัน

ภาวะไตวายเฉียบพลันเกิดได้จากหลายสาเหตุ เพื่อ วัตถุประสงค์ในการวินิจฉัยและการรักษา อาจแบ่งสาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลันออกเป็น 3 กลุ่ม^(18,21,27) ได้แก่ prerenal, renal (intrinsic) และ postrenal

- Prerenal AKI

เป็นภาวะที่ไตได้รับเลือดมาเลี้ยงน้อยลง สาเหตุเกิดจากภาวะที่ทำให้เกิดร่างกายขาดสารน้ำ (hypovolemia) ปริมาตรเลือดที่ออกจากหัวใจต่ำ (low cardiac output) หรือ หลอดเลือดที่ไตตีบ (renal vasoconstriction)⁽²⁷⁾ (ตารางที่ 5) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยละ 55 – 60 ของจำนวนที่ผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบบมากที่สุด⁽²⁷⁾

<p>ตารางที่ 5: สาเหตุการเกิด prerenal AKI⁽²⁷⁾</p>
<p>ภาวะขาดสารน้ำภายในหลอดเลือด (intravascular volume depletion)</p> <p>การตกเลือด: บาดแผล การผ่าตัด หลังคลอด</p> <p>การสูญเสียจากทางระบบทางเดินอาหาร: อาเจียน ท้องร่วง</p> <p>การสูญเสียจากทางไต: โรคเบาจัด ภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง ยาขับปัสสาวะ</p> <p>การสูญเสียจากทางผิวหนังและเยื่อเมือก: การไหม้ ภาวะที่อุณหภูมิในร่างกายสูงขึ้น</p> <p>ตับอ่อนอักเสบ ภาวะเลือดมีแอลบูมินต่ำ</p>
<p>ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจต่ำ (low cardiac output)</p> <p>โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคลิ้นหัวใจรั่ว</p> <p>ภาวะลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือดในปอด ภาวะความดันเลือดในปอดสูง</p>
<p>การขยายตัวหลอดเลือดทั่วร่างกาย (systemic vasodilatation)</p> <p>ยาลดความดันเลือด ยาชา การรับประทานยาเกินขนาด</p> <p>การติดเชื้อในกระแสเลือด ตับเสื่อม การแพ้ชนิดรุนแรง</p>
<p>หลอดเลือดที่ไตตีบ (renal vasoconstriction)</p> <p>Norepinephrine, ergotamine, โรคตับ การติดเชื้อในกระแสเลือด แคลเซียมในเลือดสูง</p>
<p>ยาที่เป็นสาเหตุให้เกิดความผิดปกติของ autoregulation และ GFR อย่างเฉียบพลัน</p> <p>Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI)</p> <p>ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)</p> <p>Cyclosporine และ tacrolimus</p>

- Intrinsic AKI

สาเหตุจากพยาธิสภาพของไตโดยตรง และ เพื่ออำนวยความสะดวกวินิจฉัยแยกโรค มักจำแนกสาเหตุตามตำแหน่งของไตที่เกิดพยาธิสภาพ เป็น 4 กลุ่ม^(18,27) ได้แก่ หลอดเลือดไต (renal vascular) กลุ่มหลอดเลือดฝอยไต (renal glomerular) เซลล์เยื่อไต (renal tubular) เนื้อเยื่อไต (interstitial cell) (ตารางที่ 6) เป็นสาเหตุที่พบบ่อยละ 35 - 40 ของจำนวนที่ผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน⁽²⁷⁾

<p>ตารางที่ 6: สาเหตุการเกิด Intrinsic AKI⁽²⁷⁾</p>
<p>โรคเกี่ยวกับหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไต</p> <p>หลอดเลือดแดงที่ไต: การเกิดลิ่มเลือด ลิ่มเลือดหลุดอุดหลอดเลือด หลอดเลือดอักเสบ</p> <p>หลอดเลือดดำที่ไต: การเกิดลิ่มเลือด</p>
<p>โรคเกี่ยวกับหลอดเลือดฝอยที่ไตและหลอดเลือดจุลภาคที่ไต</p> <p>หลอดเลือดฝอยที่ไตอักเสบ หลอดเลือดอักเสบ</p> <p>กลุ่มอาการเม็ดเลือดแดงแตกและไตวาย (hemolytic-uremic syndrome)</p> <p>Cyclosporine, tacrolimus, amphotericin B และสารที่บับรังสี</p>
<p>โรคเกี่ยวกับท่อไต มักเกิดท่อไตเสื่อมเฉียบพลัน (acute tubular necrosis: ATN)</p> <p>เกิดจากความดันเลือดที่ต่ำอยู่เป็นเวลานานจนทำให้หลอดเลือดไตขาดเลือด (ischemic ATN)</p> <p>เกิดจากสารพิษต่อเซลล์ท่อไต (nephrotoxic ATN)</p> <p>สารพิษที่ได้รับจากภายนอก: aminoglycosides, amphotericin B, cisplatin,</p> <p style="text-align: center;">cyclosporine, tacrolimus, สารที่บับรังสี</p> <p>สารพิษที่ได้รับจากภายใน : กรดยูริก ไนโอโกลบิน ฮีโมโกลบิน</p>

ตารางที่ 6: สาเหตุการเกิด Intrinsic AKI ⁽²⁷⁾ (ต่อ)
โรคเกี่ยวกับเนื้อเยื่อไต
โรคเนื้อเยื่อไตอักเสบ (allergic interstitial nephritis): ampicillin, amoxicillin, cephalexin, sulfonamides, trimethoprim, norfloxacin, ciprofloxacin, vancomycin, NSAIDs
การติดเชื้อ: แบคทีเรีย (โรคฉี่หนู ไข้ไทฟอยด์) ไวรัส (โรคหัด) เชื้อรา
โรคแพ้ภูมิคุ้มกันตนเอง (systemic lupus erythematosus: SLE) มะเร็งต่อมน้ำเหลือง
มะเร็งเม็ดเลือดขาว

- Postrenal AKI

เกิดจากการอุดตันของทางเดินปัสสาวะ เป็นสาเหตุที่พบน้อยกว่าร้อยละ 5 ของจำนวนที่ผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบน้อยที่สุด⁽²⁷⁾ พบได้ 3 ระดับ^(18,27) ได้แก่ การอุดตันระดับท่อไต (ureter), การอุดตันระดับกระเพาะปัสสาวะ (bladder) และการอุดตันที่ท่อปัสสาวะ (urethra) (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7: สาเหตุการเกิด postrenal AKI ⁽²⁷⁾
การอุดตันระดับท่อไต: นิ่ว เนื้องอก ตะกอนซัลฟา ตะกอนกรดยูริก
การอุดตันระดับกระเพาะปัสสาวะ: นิ่ว มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ ยา (เช่น amitriptyline), ต่อมลูกหมากโต มะเร็งต่อมลูกหมาก
การอุดตันที่ท่อปัสสาวะ: เนื้องอก ท่อปัสสาวะตีบ

4. ตัวชี้วัดภาวะไตวายเฉียบพลัน (biomarkers)

การตรวจพบความผิดปกติของไต เป็นกุญแจสำคัญที่มีผลต่ออัตราการเจ็บป่วยและอัตราการตาย⁽¹⁸⁾ ปัจจุบันตัวชี้วัดของภาวะไตวายเฉียบพลันคือ ครีเอตินินในซีรัม ซึ่งเป็นตัวชี้วัดที่ไม่ไวและไม่เฉพาะเจาะจง⁽²⁷⁾ มีการศึกษาตัวชี้วัดใหม่ แต่ยังมีข้อจำกัดเพราะขาดการตรวจสอบที่มีประสิทธิภาพและขาดการปรับมาตรฐานของเครื่องมือวิเคราะห์⁽¹⁸⁾ ตัวชี้วัดที่มีการศึกษาทั้งในสัตว์และคนว่าสามารถเป็นตัวชี้วัดได้ เช่น ซิสแททิน ซี NGAL, IL-18 และ KIM-1⁽¹⁸⁾

ครีเอตินิน (creatinine)

ครีเอตินิน เป็น สารที่ได้จากการสลายครีเอทีน (creatinine) และฟอสโฟครีเอทีน (phosphocreatine) ซึ่งสารนี้ยังสามารถพบได้ในกล้ามเนื้อ ดังนั้นการผลิตครีเอทีนจึงเป็นสัดส่วนกับมวลกล้ามเนื้อ อายุและเพศก็ทำให้เกิดความแตกต่างในการผลิตครีเอทีนเพราะมีมวลกล้ามเนื้อแตกต่างกัน⁽²⁷⁾

ครีเอทีนมีขนาดโมเลกุลเล็ก ไม่จับรวมตัวกับโปรตีน และถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerulus) อย่างอิสระ และถูกขับออกที่หลอดไต (renal tubule)⁽²⁷⁾ ค่าครีเอทีนในซีรัมอาจเปลี่ยนแปลงได้จากปัจจัยหลายประการ ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8: ปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับความเข้มข้นของครีเอทีนในซีรัม ⁽²⁸⁾	
สภาวะทางคลินิก	ระดับครีเอทีนในซีรัม
<ul style="list-style-type: none"> - การรับประทานเนื้อสัตว์ปิ้งสุก - การใช้ยา cimetidine หรือ trimethoprim - การใช้ยา flucytosine หรือ cephalosporin บางชนิด - ภาวะกรดเกินเหตุคีโตน (ketoacidosis) - โรคไต 	เพิ่มขึ้น

ตารางที่ 8: ปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับความเข้มข้นของครีเอตินินในซีรัม ⁽²⁸⁾ (ต่อ)	
สภาวะทางคลินิก	ระดับครีเอตินินในซีรัม
<ul style="list-style-type: none"> - ภาวะทุพโภชนาการ (Malnutrition) - การลดลงของมวลกล้ามเนื้อ 	ลดลง

ซิสแททิน ซี (cystatin C)

ซิสแททิน ซี เป็นสารที่ถูกสร้างขึ้น ด้วยอัตราที่คงที่จากเซลล์ที่มีนิวเคลียส (nucleated cell) ต่างๆ ในร่างกาย ถูกกรองอย่างอิสระผ่านหลอดเลือดฝอยที่ไต (glomerulus) ถูกดูดซึมกลับและผ่านขบวนการแคแทบอลิซึม (catabolism) ที่หลอดไตส่วนต้น (proximal tubule) การเพิ่มขึ้นของซิสแททิน ซี ในซีรัมมีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ลดลง⁽¹⁸⁾

การวัดซิสแททิน ซี มี 2 วิธี คือ particle-enhanced turbidimetric immunoassay (PETIA) และ particle-enhanced nephelometric immunoassay (PENIA)⁽⁸⁾ วิธี PETIA มักจะให้ค่าอ้างอิงสูงกว่าวิธี PENIA ร้อยละ 20-30 จากการศึกษาแบบอภิวเคราะห์ พบว่า ความสัมพันธ์ระหว่าง GFR และส่วนกลับของค่าซิสแททิน ซี ที่ได้จากการวัดวิธี PENIA มีความสัมพันธ์มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับวิธีวัดแบบอื่น⁽²⁹⁾ ดังนั้นการวัดซิสแททิน ซี ด้วยวิธี PENIA จึงเป็นวิธีที่น่าเชื่อถือ

ระดับซิสแททิน ซี ในซีรัมไม่ขึ้นอยู่กับเพศ อายุ เชื้อชาติ มวลกล้ามเนื้อ^(2,3,8) แต่การทำงานที่ผิดปกติของต่อมไทรอยด์และการใช้ยา glucocorticoid มีผลต่อระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม การทำงานที่ผิดปกติของต่อมไทรอยด์มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของทั้งระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม โดยที่ภาวะฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (hypothyroidism) ระดับครีเอตินินในซีรัมจะสูงขึ้น ในทางตรงกันข้าม ระดับซิสแททิน ซี ในซีรัมจะต่ำลง ส่วนภาวะฮอร์โมนไทรอยด์สูง (hyperthyroidism) ระดับครีเอตินินในซีรัมจะต่ำลง ในทางตรงกันข้าม ระดับซิสแททิน ซี ในซีรัมจะสูงขึ้น⁽³⁰⁾ ดังนั้นเมื่อใช้ซิสแททิน ซี ในซีรัมเป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตควรมีการพิจารณาถึงการทำงานของต่อมไทรอยด์ด้วย

ผลของ glucocorticoid ต่อระดับซิสแททิน ซี ในซีรัมของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตนั้น พบว่าขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ (dose-dependent) การใช้ glucocorticoid ในขนาดสูง (500 มิลลิกรัม) มีผลทำให้ระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³¹⁾ ขณะที่การใช้ glucocorticoid ในขนาดต่ำและขนาดปานกลาง ไม่มีผลต่อระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม⁽³²⁾

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตนั้นพบว่าค่าซิสแททิน ซี ในซีรัมมีความไวในการตรวจพบการลดลงของค่าอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) มากกว่าครีเอทีนินในซีรัม⁽¹⁷⁾ แต่บางการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบว่าค่าซิสแททิน ซี ในซีรัม ประมาณค่า GFR ต่ำกว่าความเป็นจริง⁽³³⁾ ดังนั้นก่อนที่จะนำค่าซิสแททิน ซี ในซีรัมมาใช้ประโยชน์ในการประมาณการทำงานของไตในทางคลินิกควรรอผลการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

5. การประเมินการทำงานของไต

การวัดค่าอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการบอกระดับการทำงานของไต^(28,34)

การวัดค่า GFR นั้น วิธีที่เป็น gold standard คือค่า inulin clearance แต่เนื่องจากเป็นวิธีที่ยุ่งยาก เสียเวลาและค่าใช้จ่าย⁽²⁸⁾ ดังนั้นจึงมีวิธีทางเลือกอื่นๆ คือ

- Urinary clearance ของ exogenous radioactive markers (¹²⁵I-iothalamate and ^{99m}Tc-DTPA) ให้ค่าการวัด GFR ที่ดี แต่ไม่นิยมทำกัน⁽²⁸⁾

- Plasma clearance ของ exogenous substances ประกอบด้วย iothexol และ ⁵¹Cr-EDTA ซึ่งใช้ได้ดีแต่ต้องการการประมาณขนาดร่างกาย (body size) ทำให้ความแม่นยำลดลง⁽²⁸⁾

- Capillary electrophoresis สำหรับวัด non-radiolabeled iothalamate ในเลือดและปัสสาวะ⁽²⁸⁾

- 24-hour creatinine clearance เป็นวิธีที่นิยมใช้กันอย่างกว้างขวาง แต่วิธีนี้ต้องใช้เวลาในการเก็บปัสสาวะและมักเกิดความผิดพลาดในการเก็บ⁽²⁸⁾

ดังนั้นจึงมักประเมินการทำงานของไตโดยการประมาณค่า GFR (estimated glomerular filtration rate; eGFR) NKF K/DOQI Guidelines แนะนำว่าการประมาณค่า GFR จากสูตรทำนายที่ขึ้นกับค่าครีเอตินินในซีรัม มีความถูกต้องและแม่นยำกว่าการประมาณค่า GFR จากการวัดครีเอตินินในซีรัมอย่างเดียว⁽²⁸⁾ เนื่องจากค่าครีเอตินินในซีรัมนอกจากได้รับผลจากระดับ GFR แล้ว ยังมีปัจจัยอื่นที่เป็นอิสระ ไม่มีผลต่อค่า GFR แต่มีผลต่อค่า ครีเอตินินในซีรัม ได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ ขนาดร่างกาย อาหาร ยา และวิธีการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ⁽²⁸⁾

NKF K/DOQI Guidelines แนะนำให้ประมาณค่า GFR โดยใช้สูตรทำนายที่ขึ้นกับค่าครีเอตินินในซีรัมและตัวแปรเหล่านี้บางตัวหรือทั้งหมด ได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ และขนาดร่างกาย สูตรที่ใช้ประมาณค่า GFR ในผู้ใหญ่ที่นิยมใช้ ได้แก่ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) และสูตร Cockcroft-Gault (CG)⁽²⁸⁾

สูตร Cockcroft-Gault:

$$\text{CrCl} = [(140 - \text{อายุ} \times \frac{\text{น้ำหนัก}}{72} \times \text{Scr}] \times (0.85 \text{ ถ้าเป็นผู้หญิง})$$

สูตร Abbreviated MDRD:

$$\text{GFR} = 186 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{อายุ})^{-0.203} \times (0.742 \text{ ถ้าเป็นผู้หญิง}) \times (1.210 \text{ ถ้าเป็นแอฟริกันอเมริกัน})$$

CrCl คือ creatinine clearance หน่วย มิลลิลิตร/นาที

GFR คือ glomerular Filtration Rate หน่วย มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร²

Scr คือ ครีเอตินินในซีรัม หน่วย มิลลิกรัม/เดซิลิตร

อายุ หน่วย ปี

น้ำหนัก หน่วย กิโลกรัม

สูตร MDRD มีความถูกต้องและแม่นยำมากกว่าสูตร Cockcroft-Gault สำหรับคนที่มีค่า GFR น้อยกว่าประมาณ 90 มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร² และสูตรถูกพัฒนามาจากวิธีที่ได้รับการยอมรับ (urinary clearance of ¹²⁵I-iothalamate) อีกทั้งใช้ตัวอย่างมาก (n > 1,000) และศึกษาทั้งในคนยุโรปอเมริกาและแอฟริกันอเมริกัน^(28,34) แต่สูตร MDRD ถูกพัฒนาโดยศึกษาจากคนที่เป็นโรคไตเรื้อรัง ไม่ได้รวมคนที่สุขภาพดีเข้าไปในการศึกษาด้วย ดังนั้น สูตร MDRD อาจจะไม่เหมาะสำหรับทำนายความชุกของโรคไตเรื้อรัง⁽³⁵⁾ มีการศึกษาที่แสดงผลว่าสูตร MDRD

ทำนายค่า GFR ได้ต่ำกว่าความเป็นจริงในกลุ่มประชากรที่สุขภาพดี^(36,37) ดังนั้นจึงมีการพัฒนาสูตรขึ้นมาใหม่ ชื่อสูตร Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

สูตร CKD-EPI ถูกพัฒนาเพื่อสร้างสูตรที่แม่นยำในการประมาณค่า GFR จากครีเอตินินในซีรัมและค่าทางคลินิกอื่น โดยเฉพาะเมื่อค่า GFR จริง มากกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 เมตร² ⁽³⁸⁾ โดยสูตร CKD-EPI ถูกพัฒนาโดยการรวบรวมข้อมูลจากหลายการศึกษา แบ่งเป็น 10 การศึกษา ประกอบด้วยผู้เข้าร่วม 8,254 คน สำหรับการพัฒนาและการทดสอบความตรงภายใน และอีก 16 การศึกษา ประกอบด้วยผู้เข้าร่วม 3,896 คน สำหรับการทดสอบความตรงภายนอก⁽³⁸⁾

สูตร CKD-EPI มีความแม่นยำและถูกต้องมากกว่าสูตร MDRD โดยเฉพาะใน GFR ที่สูงกว่า จึงแนะนำให้ใช้สูตร CKD-EPI แทนสูตร MDRD ในการประมาณค่า GFR แต่ทั้งนี้ ตัวอย่างที่ใช้ในการพัฒนาสูตร CKD-EPI ประกอบด้วยผู้สูงอายุและคนที่ไม่ใช่ผิวขาวจำนวนน้อย ดังนั้นมีความจำเป็นในการประเมินสูตรเมื่อใช้ในกลุ่มประชากรดังกล่าว⁽³⁸⁾

สูตร CKD-EPI⁽³⁸⁾

$$GFR = 141 \times \min(Scr/k, 1)^\alpha \times \max(Scr/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{อายุ}} \times 1.018 \text{ [ถ้าเป็นผู้หญิง]} \times 1.159 \text{ [ถ้าเป็นคนผิวดำ]}$$

Scr = ครีเอตินินในซีรัม

$k = 0.7$ ถ้าเป็นผู้หญิง

$k = 0.9$ ถ้าเป็นผู้ชาย

$\alpha = -0.329$ ถ้าเป็นผู้หญิง

$\alpha = -0.411$ ถ้าเป็นผู้ชาย

min = ค่าต่ำสุดของ Scr/k หรือ 1

max = ค่าสูงสุดของ Scr/k หรือ 1

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Youssef และคณะ ทำการศึกษาในเด็กที่เป็นมะเร็ง โดยหาความสัมพันธ์ระหว่าง creatinine clearance (CrCl) กับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ก่อนและหลังการใช้ยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยจำนวน 34 คน ซึ่ง CrCl มีความสัมพันธ์เชิงลบกับทั้งครีเอตินินและซิสแททิน ซี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ก่อนให้ยาเคมีบำบัด $r = -0.346$, $P = 0.045$; $r = -0.622$, $P < 0.001$ ตามลำดับ และ หลังให้ยาเคมีบำบัด 1 เดือน $r = -0.45$, $P = 0.009$; $r = -0.577$, $P < 0.001$ ตามลำดับ) แต่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับซิสแททิน ซี มากกว่า ครีเอตินิน⁽¹⁰⁾ เช่นเดียวกับผลของ Stabuc และคณะ ซึ่งศึกษาในผู้ใหญ่ที่เป็นมะเร็ง จำนวน 72 คน (ซิสแททิน ซี $r = -0.84$ และครีเอตินิน $r = -0.74$; $P = 0.01$)⁽¹¹⁾ แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในการใช้ซิสแททิน ซี ในการติดตามผู้ป่วย และใช้ประเมินผู้ป่วยว่าควรตรวจการทำงานของไตบ่อยขึ้นเพียงใด เพื่อใช้ในการพิจารณาปรับขนาดยาเคมีบำบัดต่อไป

Villa และคณะ ทำการศึกษาในผู้ใหญ่ที่เป็นผู้ป่วยภาวะวิกฤตหาความสัมพันธ์ระหว่าง CrCl กับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ซึ่งพบความสัมพันธ์อย่างมากระหว่างส่วนกลับของซิสแททิน ซี ในซีรัมกับ CrCl ($r = 0.832$, $P < 0.001$) ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างส่วนกลับของครีเอตินินในซีรัมกับ CrCl พบความสัมพันธ์น้อยกว่า ($r = 0.426$, $P < 0.002$) การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของซิสแททิน ซี ในการติดตามผู้ป่วยที่อาการไม่คงที่หรืออยู่ในภาวะวิกฤต ซึ่งการทำงานของไตสามารถเปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลา⁽¹²⁾

การศึกษาที่กล่าวข้างต้นเป็นการศึกษาในประชากรที่แตกต่างกัน แต่ก็ให้ผลไปในแนวทางเดียวกันคือ ซิสแททิน ซี ในซีรัมมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับ CrCl มากกว่าครีเอตินินในซีรัม ส่วนการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีดังนี้

Risch และคณะ⁽¹⁵⁾ และ Christensson และคณะ⁽¹⁶⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะคงที่แล้ว เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง GFR กับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม โดย Risch และคณะ GFR วัดโดยใช้ ¹²⁵I-iothalamate ครีเอตินินวัดโดยวิธี Jaffe ส่วน Christensson และคณะ GFR วัดโดยใช้ iohexol ครีเอตินินวัดโดยวิธี enzymatic ขณะที่ซิสแททิน ซี ใช้วิธีวัดเดียวกันทั้ง 2 การศึกษา คือ particle-enhanced turbidimetric immunoassay (PETIA) ซึ่งผลที่ได้เหมือนกันคือ ซิสแททิน ซี ในซีรัมมีความสัมพันธ์กับ GFR มากกว่าครีเอตินินในซีรัม โดย Risch และคณะ และ Christensson และคณะ ได้ความสัมพันธ์

ระหว่าง GFR กับครีเอตินินในซีรัม $r = 0.67$ และ $r = 0.81$ ตามลำดับ และได้ความสัมพันธ์ระหว่าง GFR กับ ชีสแททิน ซี ซีรัม $r = 0.83$ และ 0.89 ตามลำดับ

Le Bricon และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 3 เดือน จำนวน 25 คน เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง GFR กับครีเอตินินและชีสแททินซี ในซีรัม GFR วัดโดยใช้ $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ($^{51}\text{Cr-ethylenediaminetetraacetic acid}$) ครีเอตินินวัดโดยวิธี Jaffé ชีสแททิน ซี วัดโดยวิธี particle-enhanced nephelometric immunoassay (PENIA) ซึ่งพบว่าชีสแททิน ซี ในซีรัมมีความสัมพันธ์กับ GFR มากกว่าครีเอตินินในซีรัม⁽¹⁷⁾

Li และคณะ⁽¹³⁾ และ Paskalev และคณะ⁽¹⁴⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง CrCl กับครีเอตินินและชีสแททิน ซี ในซีรัม ครีเอตินินวัดโดยวิธี Jaffé ส่วนชีสแททิน ซี Li และคณะ วัดโดยวิธี PENIA Paskalev และคณะ วัดโดยวิธี PETIA ซึ่งผลที่ได้เหมือนกันคือ ชีสแททิน ซี ในซีรัมมีความสัมพันธ์กับ CrCl มากกว่าครีเอตินินในซีรัม โดย Li และคณะ และ Paskalev และคณะ ได้ความสัมพันธ์ระหว่าง CrCl กับ ครีเอตินินในซีรัม $r = 0.82$ และ $r = 0.56$ ตามลำดับ และได้ความสัมพันธ์ระหว่าง CrCl กับ ชีสแททิน ซี ซีรัม $r = 0.89$ และ 0.66 ตามลำดับ

Gokkusu และคณะ⁽³⁹⁾ และ Hermida และคณะ⁽⁴⁰⁾ ทำการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างครีเอตินินและชีสแททิน ซี ในซีรัมในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ซึ่งให้ผลเหมือนกันคือมีความสัมพันธ์อย่างมาก ($r = 0.888$ และ $r = 0.919$ ตามลำดับ) โดย Hermida และคณะ ทำการศึกษาเพิ่มเติมหาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาหลังจากการปลูกถ่ายไตกับครีเอตินินและชีสแททิน ซี ในซีรัมซึ่งพบความสัมพันธ์เชิงลบ ($r = -0.517$, $P < 0.001$ และ $r = -0.409$, $P < 0.001$ ตามลำดับ)

จากการศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นว่าชีสแททิน ซี ในซีรัม น่าจะมีประโยชน์ทางคลินิกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต แต่ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับชีสแททิน ซี ในซีรัม เปรียบเทียบกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินในซีรัม ดังนั้นงานวิจัยนี้ น่าจะมีประโยชน์ในการประยุกต์ใช้ทางคลินิกเพื่อติดตามการทำงานของไตของผู้ป่วยปลูกถ่ายไต เพื่อติดตามการเกิดพิษจากยาขับยั้งแคลซินิวรีน

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูล ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง

ประชากร

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยา cyclosporine หรือ tacrolimus ณ แผนกโรคไต โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2552 ถึง 31 พฤษภาคม 2553

การเลือกตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษา

1. ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีบริบูรณ์ ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตมานานอย่างน้อย 3 เดือน
2. ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่อยู่ในสภาวะคงที่ (สภาวะคงที่ หมายถึง ไม่เกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะใหม่อย่างเฉียบพลันภายในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา ได้รับยา cyclosporine หรือ tacrolimus ขนาดเดิมมานานอย่างน้อย 1 เดือน)

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยา flucytosine หรือยา cephalosporin หรือ cimetidine หรือ trimethoprim ซึ่งมีผลต่อครีเอตินิน
2. ผู้ป่วยที่เป็นโรคของต่อมไทรอยด์ หรือเป็นโรค ของต่อมไทรอยด์และได้รับยา รักษาอยู่ ซึ่งมีผลต่อครีเอตินินและซิสแททิน ซี
3. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง ซึ่งอาจมีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วยได้

4. ผู้ป่วยที่ใช้ corticosteroids มากกว่า 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ซึ่งมีผลต่อ
ซิสแททิน ซี

ขนาดตัวอย่าง

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง CrCl กับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม
ในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มีอาการคงที่แล้ว ของ Paskalev และคณะ⁽¹⁴⁾ ในปี ค.ศ. 2001 ให้ผล
ความสัมพันธ์ระหว่าง CrCl กับครีเอตินินในซีรัม $r = 0.56$ และความสัมพันธ์ระหว่าง CrCl กับ
ซิสแททิน ซี ในซีรัม $r = 0.66$

$$\alpha = 0.01 \quad Z_{\alpha} = 2.575$$

$$\beta = 0.1 \quad Z_{\beta} = 1.28$$

$$\text{Gamma, } g = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 = (2.575 + 1.28)^2 = 3.855^2 = 14.861$$

$$\text{Initial } n, n_{in} = \ln((1+r)/(1-r))/2 = \ln((1+0.56)/(1-0.56))/2 = 0.6328$$

$$\text{Iteration 1 } n_{in} = 0.6328 \quad g = 14.861$$

$$m = \ln((1+r)/(1-r))/2 + (r/(2(n_{in}-1)))$$

$$= \ln((1+0.56)/(1-0.56))/2 + (0.56/(2(0.6328-1))) = -0.1297$$

$$n_{out} = g/m^2 + 3 = 14.861/(-0.1297)^2 + 3 = 886.42$$

แล้วนำ n_{out} ของ Iteration 1 ไปเป็น n_{in} ของ Iteration 2 จากนั้นคำนวณเช่นเดิมจนกว่า $n_{in} = n_{out}$

Iteration	n_{in}	$m = \ln((1+r)/(1-r))/2 + (r/(2(n_{in}-1)))$	$n_{out} = g/m^2 + 3$
1	0.6328	-0.1297	886.42
2	886.42	0.6331	40.08
3	40.08	0.64	39.28
4	39.28	0.64	39.28

$$n_{in} = n_{out} \quad (39.28 = 39.28) \quad \text{ดังนั้น } n = 39.28 \text{ หรือประมาณ 40 ราย}$$

ประมาณการว่าในระหว่างการวิจัย มีผู้ป่วยร้อยละ 20 จำเป็นต้องออกจากการศึกษา (drop
out 20%)

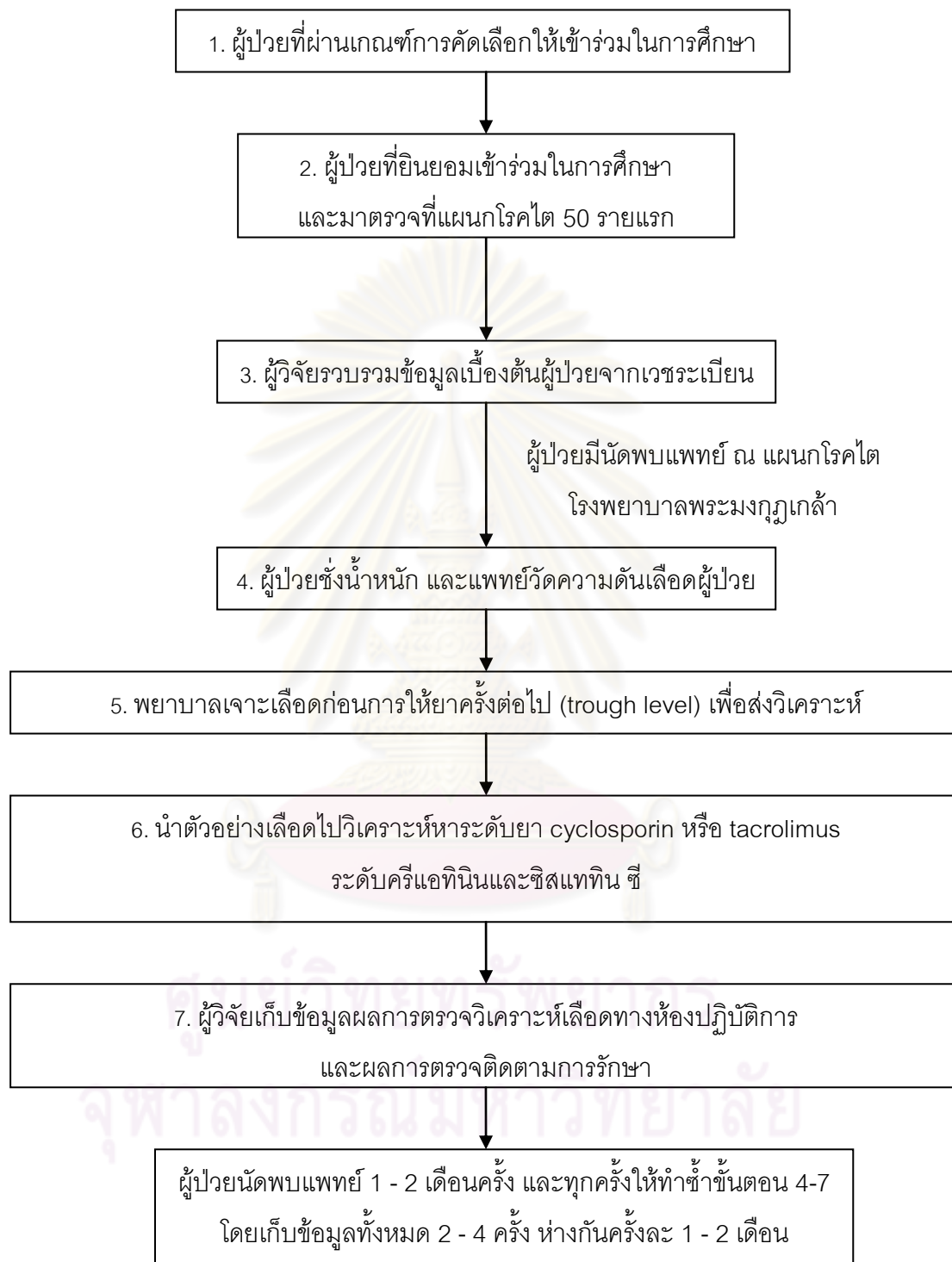
$$n = 40/(1-0.2) = 50 \text{ ราย}$$

ดังนั้นจะคัดเลือกตัวอย่างเข้าสู่การศึกษา 50 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย

1. เสนอโครงร่างวิทยานิพนธ์ต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมโครงการวิจัยจากกรมแพทยที่ทหารบก
2. คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาจากเวชระเบียน ตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาและเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา
3. ชี้แจงข้อมูลพร้อมทั้งให้เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมในการศึกษา
4. เมื่อผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมในการศึกษา ให้ผู้ป่วยลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมในการศึกษา โดยเลือกผู้ป่วย 50 รายแรก ที่ชี้แจงข้อมูลแล้วยินยอมเข้าร่วมในการศึกษา
5. ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาจากเวชระเบียน ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไต การผ่าตัดเปลี่ยนไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต/เสียชีวิต ยาคุมกำเนิดที่ได้รับ และรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับขณะนี้
6. ผู้ป่วยมีนัดพบแพทย์ ณ แผนกโรคไต โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า 1-2 เดือนต่อครั้ง และเก็บข้อมูลทั้ง 2 – 4 ครั้ง โดยในแต่ละครั้งดำเนินการดังขั้นตอนต่อไปนี้
 - 6.1 ผู้ป่วยชั่งน้ำหนัก และแพทย์วัดความดันเลือดผู้ป่วย
 - 6.2 พยาบาลเจาะเลือดก่อนการให้ยาครั้งต่อไป (trough level) เพื่อส่งวิเคราะห์
 - 6.3 นำตัวอย่างเลือดไปวิเคราะห์หาระดับยา cyclosporine หรือ tacrolimus ระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี
 - 6.4 ผู้วิจัยเก็บข้อมูลผลการตรวจวิเคราะห์เลือดทางห้องปฏิบัติการ และผลการตรวจติดตามการรักษา

วิธีดำเนินการวิจัย (ต่อ)



การวัดผลทางการวิจัย

1. ค่าปกติของครีเอทีนินในซีรัม 0.77 – 1.34 มิลลิกรัม/เดซิลิตร⁽⁹⁾
2. ค่าปกติของซิสแททิน ซี ในซีรัม 0.51 – 0.98 มิลลิกรัม/ลิตร⁽⁹⁾
3. วิธีวัดครีเอทีนิน ด้วย enzymatic colorimetric method
4. วิธีวัดซิสแททิน ซี ด้วย particle-enhanced nephelometric immunoassay ซึ่งเป็นวิธีที่เชื่อถือได้⁽²⁹⁾
5. ระดับยา cyclosporine ที่อยู่ในช่วงการรักษา (trough level) ประมาณ 150 นาโนกรัม/มิลลิลิตร⁽²⁰⁾
6. วิธีวัดระดับ cyclosporine ด้วย fluorescence polarization immunoassay (FPIA)
7. ระดับยา tacrolimus ที่อยู่ในช่วงการรักษา 5 -15 นาโนกรัม/เดซิลิตร⁽²⁰⁾
8. วิธีวัดระดับ tacrolimus ด้วย microparticle enzyme immunoassay (MEIA)

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. เก็บข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย ตามแบบฟอร์มเก็บข้อมูล ภาคผนวก ก
2. เก็บข้อมูลผลการตรวจวิเคราะห์เลือดทางห้องปฏิบัติการ ตามแบบฟอร์มเก็บข้อมูล ภาคผนวก ข
3. เก็บข้อมูลผลการตรวจติดตามการรักษา ตามภาคผนวก ค

การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เพื่อแสดงข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย
2. สหสัมพันธ์แบบเพียร์สัน (Pearson correlation) เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม และหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ซึ่งเป็นการวัดซ้ำในผู้ป่วยคนเดิม (repeated measurement) โดยกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$
3. ความถดถอยเชิงเส้นตรง (Linear regression) เพื่อหาปัจจัยที่มีผลทำให้ระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือด ระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัมเปลี่ยนแปลง โดยกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$

อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิเคราะห์ทางสถิติ โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 17.0

ปัญหาด้านจริยธรรม

ผู้วิจัยพิจารณาแล้วเห็นว่าการศึกษาครั้งนี้ไม่มีผลกระทบต่อผู้ป่วย แต่ทั้งนี้ผู้วิจัยตระหนักดีถึงสิทธิผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมหรือปฏิเสธการเข้าร่วมในโครงการวิจัย การเก็บข้อมูลหรือการเจาะเลือดจะทำเฉพาะผู้ที่สมัครใจเข้าร่วมโครงการเท่านั้น และเก็บข้อมูลทุกอย่างเป็นความลับและการศึกษานี้จะถูกตรวจสอบและติดตามโดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมโครงการวิจัยกรมแพทยทหารบก

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

ในการศึกษานี้ประกอบด้วยผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 56 คน เป็นเพศชาย 43 คน (ร้อยละ 76.8) และเพศหญิง 13 คน (ร้อยละ 23.2) อายุเฉลี่ย 47.6 ± 9.3 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 64.8 ± 12.1 กิโลกรัม และเป็นผู้ได้รับยา cyclosporine จำนวน 33 คน (ร้อยละ 58.9) ได้รับยา tacrolimus จำนวน 23 คน (ร้อยละ 41.1) ได้รับยา prednisolone ทุกคนได้รับยา mycophenolate (MMF) 37 คน (ร้อยละ 66.1) แบ่งเป็น cellcept จำนวน 23 คน (ร้อยละ 41.1) และยา myfortic จำนวน 14 คน (ร้อยละ 25) ได้รับยา azathioprine (AZA) จำนวน 13 คน (ร้อยละ 23.2) และได้รับ mTOR (everolimus) จำนวน 2 คน (ร้อยละ 3.6) การผ่าตัดเปลี่ยนไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิตมีจำนวน 14 คน (ร้อยละ 25) และจากผู้บริจาคที่เสียชีวิตมีจำนวน 42 คน (ร้อยละ 75) เก็บตัวอย่างซีรัมได้ทั้งหมด 217 ซีรัม และได้ค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับยายับยั้งแคลซิทรินในเลือด ระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม อย่างละ 161 ค่า

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน 2 กลุ่มร่วมกัน (corticosteroids และยา ยับยั้งแคลซิทริน) มี 5 คน (ร้อยละ 8.9) และได้รับยากดภูมิคุ้มกัน 3 กลุ่มร่วมกัน (corticosteroids ยายับยั้งแคลซิทริน และยาเสริมพวก MMF หรือ AZA หรือ everolimus) มี 50 คน (ร้อยละ 89.3) และได้รับยากดภูมิคุ้มกัน 4 กลุ่มร่วมกัน (corticosteroids, tacrolimus, myfortic และ everolimus) มี 1 คน (ร้อยละ 1.8) และมีค่าพื้นฐานอื่นดังแสดงในตารางที่ 9 และ ตารางที่ 10

ตารางที่ 9: ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	
พารามิเตอร์	ผู้ป่วยปลุกถ่ายไต (N = 56 คน) (range)
เพศ (ชาย / หญิง)	43 / 13
อายุ (ปี)	47.6 ± 9.3 (23 – 64)
≤ 50	31
> 50	25
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	64.8 ± 12.1 (40 – 104)
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	165.5 ± 7.9 (140 – 180)
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	23.6 ± 3.8 (16.6 – 38.2)
≥ 25	20
> 30	2
ระยะเวลาตั้งแต่ปลุกถ่ายไต (เดือน)	101.7 ± 64.4 (3 – 247)
จำนวนยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ร่วมกัน; 2 กลุ่ม/ 3 กลุ่ม/ 4 กลุ่ม	5 / 50 / 1

ตารางที่ 9: ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (ต่อ)	
พารามิเตอร์	ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (N = 56 คน) (range)
CDKT / LRKT	42 / 14
โรคประจำตัว	
ความดันเลือดสูง	50
ไขมันในเลือดสูง	47
เบาหวาน	7
Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI)	10
Angiotensin-receptor blocker (ARB)	14
Dihydropyridines	10
Non-dihydropyridines	21
Cyclosporine	
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ	33
ขนาดยาเฉลี่ย (มิลลิกรัม)	142.3 ± 45.6 (50 – 325)
ขนาดยาเฉลี่ย (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	2.2 ± 0.7 (0.7 – 4.2)

CDKT, Cadaveric donor kidney transplant; LRKT, Living related donor kidney transplant

ตารางที่ 9: ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (ต่อ)	
พารามิเตอร์	ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (N = 56 คน) (range)
Tacrolimus	
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ	23
ขนาดยาเฉลี่ย (มิลลิกรัม)	2.8 ± 1.2 (1 – 5)
ขนาดยาเฉลี่ย (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	0.04 ± 0.02 (0.01 – 0.10)
Prednisolone	
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ	56
ขนาดยาเฉลี่ย (มิลลิกรัม)	4.7 ± 1.6 (2.5 – 15)
ขนาดยาเฉลี่ย (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	0.07 ± 0.03 (0.03 – 0.27)

ตารางที่ 9: ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (ต่อ)	
พารามิเตอร์	ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (N = 56 คน) (range)
Cellcept (mycophenolate mofetil)	
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ	23
ขนาดยาเฉลี่ย (มิลลิกรัม)	1511.4 ± 477.8 (500 – 4000)
ขนาดยาเฉลี่ย (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	22.1 ± 6.4 (6.7 – 54.1)
Myfortic (mycophenolate sodium)	
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ	14
ขนาดยาเฉลี่ย (มิลลิกรัม)	1082.9 ± 348.8 (360 – 1440)
ขนาดยาเฉลี่ย (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	18.6 ± 6.5 (4.3 - 26.4)

ตารางที่ 9: ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (ต่อ)	
พารามิเตอร์	ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (N = 56 คน) (range)
Azathioprine	
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ	13
ขนาดยาเฉลี่ย (มิลลิกรัม)	50 ± 0 (50-50)
ขนาดยาเฉลี่ย (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	0.8 ± 0.2 (0.6 - 1.3)
mTOR (everolimus)	
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ	2
ขนาดยาเฉลี่ย (มิลลิกรัม)	2.4 ± 1.0 (1-4)
ขนาดยาเฉลี่ย (มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)	0.05 ± 0.02 (0.02-0.08)

ตารางที่ 10: ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ	
พารามิเตอร์	ตัวอย่างซีรัมทั้งหมด 217 ซีรัม (range)
ระดับยา CsA ในเลือด (นาโนกรัม/มิลลิลิตร)	102.30 ± 40.65 (17.40 – 232.40)
ระดับยา FK506 ในเลือด (นาโนกรัม/เดซิลิตร)	6.17 ± 1.98 (1.90 – 12.60)
ครีเอตินินในซีรัม (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	1.54 ± 0.66 (0.60 – 5.00)
CNIs + Prednisolone + MMF	1.58 ± 0.54 (0.70 – 3.90)
CNIs + Prednisolone + AZA	1.29 ± 0.34 (0.60 – 2.00)
ซิสแททิน ซี ในซีรัม (มิลลิกรัม/ลิตร)	1.43 ± 0.60 (0.78 – 4.94)
CNIs + Prednisolone + MMF	1.46 ± 0.51 (0.78 – 3.07)
CNIs + Prednisolone + AZA	1.21 ± 0.27 (0.80 – 1.77)

ตารางที่ 10: ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ (ต่อ)	
พารามิเตอร์	ตัวอย่างซีรัมทั้งหมด 217 ซีรัม ค่าการเปลี่ยนแปลงของข้อมูลทาง ห้องปฏิบัติการ 161 ค่า (range)
การเปลี่ยนแปลงของระดับยา CsA ในเลือด (%)	10.36 ± 58.20 (-68.19 – 266.00)
การเปลี่ยนแปลงของระดับยา FK506 ในเลือด (%)	3.03 ± 35.83 (-53.66 – 108.57)
การเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินในซีรัม (%)	1.13 ± 10.81 (-35.71 – 38.89)
การเปลี่ยนแปลงของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม (%)	3.24 ± 19.99 (-49.62 – 77.23)
Blood urea nitrogen (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	20.16 ± 8.24 (8.50 – 62.00)

CsA, cyclosporine; FK506, tacrolimus; CNIs, calcineurin inhibitors; MMF, mycophenolate; AZA, azathioprine

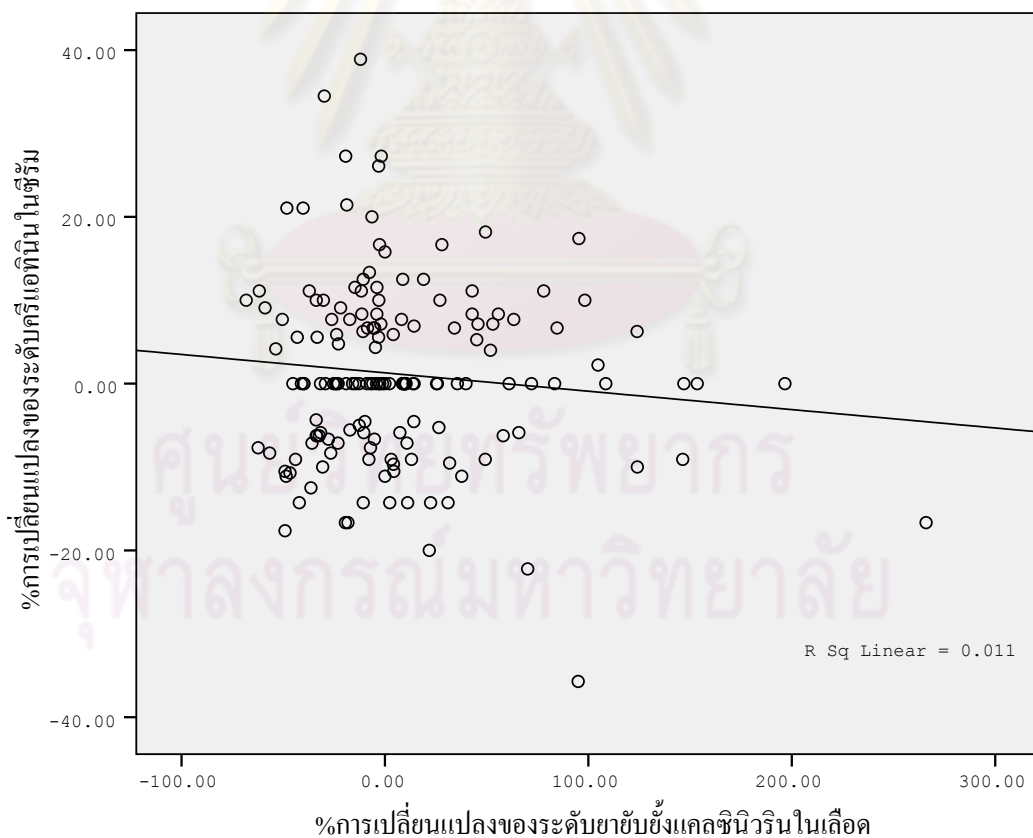
ตารางที่ 10: ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ (ต่อ)	
พารามิเตอร์	ตัวอย่างซีรัมทั้งหมด 217 ซีรัม (range)
GFR	
CG (มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร ²)	53.09 ± 15.36 (15.51 – 83.78)
CKD-EPI (มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร ²)	57.44 ± 19.03 (12.22 – 105.54)
< 15	4
15 – 29	11
30 – 59	100
60 - 89	90
≥ 90	12

GFR, glomerular filtration rate; CG, Cockcroft-Gault; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

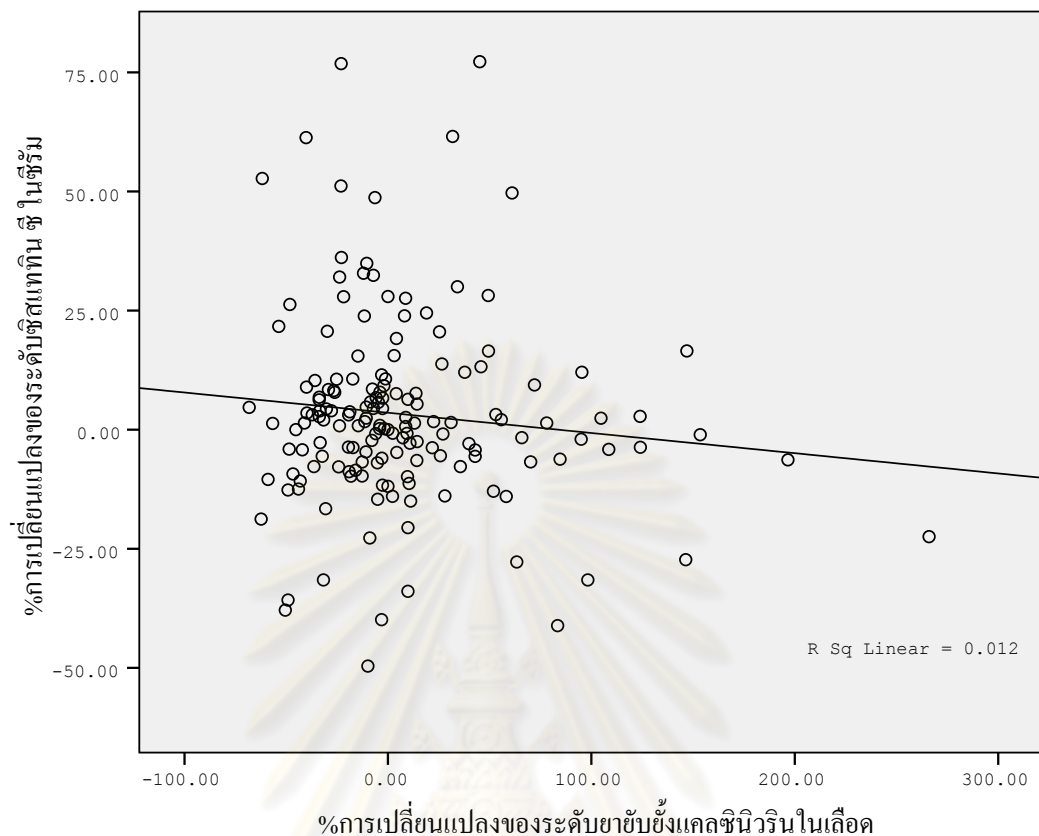
ความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม

จากตัวอย่างซีรัมทั้งหมด 217 ซีรัม ได้ค่าการเปลี่ยนแปลง ของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือด การเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม อย่างละ 161 ค่า

รูปที่ 1 และ รูปที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ตามลำดับ ซึ่งพบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินิน ($r = -0.103$ $P = 0.194$) และซิสแททิน ซี ($r = -0.107$ $P = 0.176$) ในซีรัม



รูปที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินในซีรัม

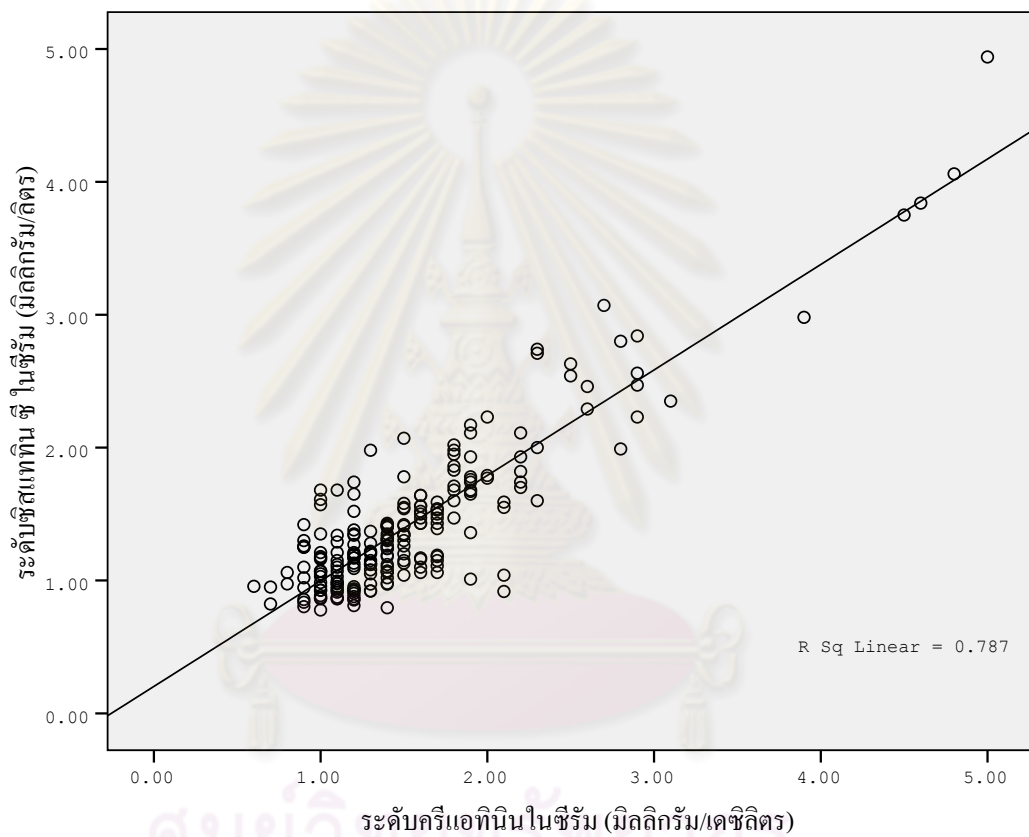


รูปที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยา cyclosporine ในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับ tacrolimus ในซีรัม

จากตัวอย่างซีรัมทั้งหมด 217 ซีรัม ได้ค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ tacrolimus และ cyclosporine ในซีรัม อย่างละ 161 ค่านั้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ tacrolimus ในซีรัม เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 แต่พบ 6 ค่า (ร้อยละ 3.7) ที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับ cyclosporine เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 ซึ่ง 6 ค่านั้นได้มาจากผู้ป่วยที่ใช้ cyclosporine 2 ค่า และ tacrolimus 4 ค่า และเมื่อนำ 6 ค่านั้น มาหาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยา cyclosporine ในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับ tacrolimus และ cyclosporine ในซีรัม พบว่าได้ค่า $r = -0.543$ $P = 0.266$ และ $r = 0.771$ $P = 0.072$ ตามลำดับ

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัม

รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ซึ่งพบว่าระดับครีเอทีนินในซีรัมมีความสัมพันธ์อย่างมากกับระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม ($r = 0.887$, $P < 0.01$)



รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัม
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือด

ตารางที่ 11: การวิเคราะห์ความถดถอยเชิงเส้นตรงเพื่อพยากรณ์การเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือด (ร้อยละ) (N = 161)				
ตัวแปร	วิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariate analysis)		วิเคราะห์หลายตัวแปร (Multivariate analysis)	
	Beta	P	Beta	P
เพศ	-13.713	0.152	-2.017	0.827
อายุ (ปี)	0.248	0.548	0.016	0.969
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	-0.107	0.734	-0.004	0.991
ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไต (เดือน)	0.088	0.140	0.078	0.198
การเปลี่ยนแปลงของขนาดยา ยั้งแคลซินิวรีน (%)	2.405	0.000	2.030	0.000
การเปลี่ยนแปลงของขนาดยา prednisolone (มิลลิกรัม)	-1.319	0.782	-3.421	0.406
การเปลี่ยนแปลงของขนาดยา MMF และ AZA (มิลลิกรัม)	0.024	0.228	0.028	0.140
การเปลี่ยนแปลงของระดับ ครีเอตินินในซีรัม (%)	-0.481	0.194	-0.323	0.313
การเปลี่ยนแปลงของระดับ ซิสแททิน ซี ในซีรัม (%)	-0.224	0.176	-0.223	0.207

จากตารางที่ 11 แสดงว่ามีเพียงปัจจัยด้านการเปลี่ยนแปลงของขนาดยาที่ยังแคลซิทรินเท่านั้นที่สามารถพยากรณ์การเปลี่ยนแปลงของระดับยาที่ยังแคลซิทรินในเลือด ($P < 0.01$) โดยถ้าขนาดยาที่ยังแคลซิทรินเพิ่มขึ้น จะทำให้ระดับยาที่ยังแคลซิทรินในเลือดเพิ่มขึ้น ส่วนปัจจัยด้านเพศ อายุ น้ำหนัก ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไต การเปลี่ยนแปลงของขนาดยา prednisolone, MMF และ AZA การเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ไม่สามารถพยากรณ์การเปลี่ยนแปลงของระดับยาที่ยังแคลซิทรินในเลือดได้ ($P > 0.05$)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอทีนินในซีรัม

ตารางที่ 12: การวิเคราะห์ความถดถอยเชิงเส้นตรงเพื่อพยากรณ์การเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอทีนินในซีรัม (ร้อยละ) (N = 161)				
ตัวแปร	วิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariate analysis)		วิเคราะห์หลายตัวแปร (Multivariate analysis)	
	Beta	P	Beta	P
เพศ	-0.328	0.873	0.949	0.709
อายุ (ปี)	-0.076	0.391	-0.078	0.490
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	-0.051	0.451	-0.026	0.764
ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไต (เดือน)	0.008	0.513	0.014	0.402
การเปลี่ยนแปลงของขนาดยา ยัปยั้งแคลซินิวรีน (%)	0.122	0.151	0.197	0.097
การเปลี่ยนแปลงของระดับยา ยัปยั้งแคลซินิวรีนในเลือด (%)	-0.022	0.194	-0.031	0.184
การเปลี่ยนแปลงของขนาดยา prednisolone (มิลลิกรัม)	-0.129	0.899	-0.861	0.447
การเปลี่ยนแปลงของขนาดยา MMF และ AZA (มิลลิกรัม)	-0.003	0.621	-0.001	0.826

จากตารางที่ 12 แสดงว่าปัจจัยด้านเพศ อายุ น้ำหนัก ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไต การเปลี่ยนแปลงของขนาดยับยั้งแคลซิทริน การเปลี่ยนแปลงของระดับยับยั้งแคลซิทรินในเลือด การเปลี่ยนแปลงของขนาดยา prednisolone, MMF และ AZA ไม่สามารถพยากรณ์การเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินในซีรัม ($P > 0.05$)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม

ตารางที่ 13: การวิเคราะห์ความถดถอยเชิงเส้นตรงเพื่อพยากรณ์การเปลี่ยนแปลงของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม (ร้อยละ) (N = 161)				
ตัวแปร	วิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariate analysis)		วิเคราะห์หลายตัวแปร (Multivariate analysis)	
	Beta	P	Beta	P
เพศ	0.851	0.823	-1.114	0.808
อายุ (ปี)	-0.087	0.594	-0.151	0.459
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	0.072	0.565	0.168	0.274
ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไต (เดือน)	0.015	0.535	0.028	0.344
การเปลี่ยนแปลงของขนาดยา ยัปซิงแคลซินิวรีน (%)	0.100	0.526	0.403	0.061
การเปลี่ยนแปลงของระดับยา ยัปซิงแคลซินิวรีนในเลือด (%)	-0.042	0.176	-0.065	0.126
การเปลี่ยนแปลงของขนาดยา prednisolone (มิลลิกรัม)	1.979	0.293	1.061	0.602
การเปลี่ยนแปลงของขนาดยา MMF และ AZA (มิลลิกรัม)	0.001	0.894	0.003	0.719

จากตารางที่ 13 แสดงว่าปัจจัยด้านเพศ อายุ น้ำหนัก ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไต การเปลี่ยนแปลงของขนาดยับยั้งแคลซิโทรลีน การเปลี่ยนแปลงของระดับยับยั้งแคลซิโทรลีนในเลือด การเปลี่ยนแปลงของขนาดยา prednisolone, MMF และ AZA ไม่สามารถพยากรณ์การเปลี่ยนแปลงของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม ($P > 0.05$)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย

อภิปรายผลการวิจัย

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ยากดภูมิคุ้มกันมักใช้ยา 3 กลุ่มร่วมกัน (triple therapy) ได้แก่ corticosteroids, ยายับยั้งแคลซินิวรีน และยาเสริมกลุ่ม AZA หรือ MMF หรือ mTOR⁽²⁰⁾ การใช้ยายับยั้งแคลซินิวรีนทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไต เป็นสาเหตุให้เกิด ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury, AKI) ได้ ซึ่งเป็นปัญหาที่สำคัญทางคลินิก เนื่องจากเป็นสาเหตุที่มีอัตราการตายสูง^(2,3) ปัจจุบันการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน อาศัยการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในซีรัม^(2,3) ทั้งนี้ผลเหล่านี้ขึ้นกับขนาดยายับยั้งแคลซินิวรีนที่ใช้และระดับยายับยั้งแคลซินิวรีนในเลือด⁽²⁴⁾ การวัดความเป็นพิษต่อไตที่เกิดจากยายับยั้งแคลซินิวรีน โดยการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในซีรัมนั้น มีประโยชน์ในการพิจารณาปรับลดขนาดยา เพื่อป้องกันหรือรักษาการเกิดพิษต่อไต แต่ ครีเอตินินในซีรัมเป็นตัวชี้วัดที่มีประสิทธิภาพต่ำ^(2,3) เนื่องจากมีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่อระดับครีเอตินินในซีรัม เช่น น้ำหนัก เชื้อชาติ อายุ เพศ ยา มวลกล้ามเนื้อ และการรับประทานโปรตีน⁽²⁾ จึงมีความสนใจตัวชี้วัดตัวใหม่ คือ ซีสแททิน ซี ในซีรัม

ซีสแททิน ซี เป็นสารที่ถูกสร้างขึ้นจากเซลล์ที่มีนิวเคลียส (nucleated cell) ต่างๆ ในร่างกาย ถูกกรองอย่างอิสระผ่านเส้นเลือดฝอยที่ไต (glomerulus) ถูกดูดซึมกลับและผ่านกระบวนการแคแทบอลิซึม (catabolism) ที่หลอดไตส่วนต้น (proximal tubule) ระดับซีสแททิน ซี ในซีรัมไม่ขึ้นอยู่กัเพศ, อายุ, เชื้อชาติ, มวลกล้ามเนื้อ^(2,3,8) ดังนั้น จึงน่าจะเป็นตัวชี้วัดสำหรับภาวะไตวายเฉียบพลัน ที่ดีกว่า ครีเอตินินในซีรัม

Le Bricon และคณะ⁽¹⁷⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 3 เดือน พบว่า ซีสแททิน ซี ในซีรัม มีความสัมพันธ์กับ GFR มากกว่าครีเอตินินในซีรัม ซึ่งให้ผลเหมือนกับอีกหลายการศึกษา⁽¹³⁻¹⁶⁾ ซึ่งศึกษาประโยชน์ของซีสแททิน ซี ในซีรัม เปรียบเทียบกับครีเอตินินในซีรัม ในแง่ความสัมพันธ์กับค่า GFR ที่วัดด้วยวิธีต่างๆ กัน เช่น ¹²⁵I-iothalamate หรือ ⁵¹Cr-EDTA หรือ iohexol หรือ CrCl แต่ในการศึกษานี้เปรียบเทียบประโยชน์ของซีสแททิน ซี กับครีเอตินินในซีรัม ในด้านความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับยายับยั้งแคลซินิวรีนในเลือด เพื่อศึกษาความไวในการเป็นตัวชี้วัดการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากยายับยั้งแคลซินิวรีน ซึ่ง คาดว่าเมื่อระดับยา

ยับยั้งแคลซินิวรีนในเลือดมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้น น่าจะมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัม จากผลการศึกษาพบว่า การเปลี่ยนแปลงของระดับยา ยับยั้งแคลซินิวรีนในเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ซึ่งอาจเป็นเพราะสาเหตุดังต่อไปนี้

ในการศึกษานี้อาจยังไม่มีผู้ป่วยที่เกิดความเป็นพิษต่อไตจากยา ยับยั้งแคลซินิวรีน หรือแพทย์อาจมีการปรับขนาดยา ยับยั้งแคลซินิวรีนโดยพิจารณาจากระดับยา ยับยั้งแคลซินิวรีนในเลือด ก่อนที่ระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัมจะเพิ่มขึ้นจนแสดงให้เห็นถึงการเกิดพิษต่อไต จากยา ยับยั้งแคลซินิวรีน ตามเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันนั้น อัตราการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอทีนินในซีรัมมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50⁽⁷⁾ ซึ่งในการศึกษาไม่พบผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอทีนินในซีรัมเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 แต่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัมเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 จำนวน 6 ค่า จากทั้งหมด 161 ค่า (ร้อยละ 3.7) ค่าจำกัดความของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม สำหรับการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นยังไม่มีเกณฑ์อ้างอิง แต่ถ้าวินิจฉัยที่ระดับเดียวกันกับระดับครีเอทีนินในซีรัม (ระดับซิสแททิน ซี ในซีรัมเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50) จะเห็นว่าการใช้ระดับซิสแททิน ซี ในซีรัมเป็นตัวชี้วัด สามารถวินิจฉัยการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ทั้งหมด 6 ครั้ง ขณะที่ระดับครีเอทีนินในซีรัมยังไม่เพิ่มขึ้น ซึ่งเมื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยา ยับยั้งแคลซินิวรีนในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัม เฉพาะผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 50 พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม แนวโน้มมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับยา ยับยั้งแคลซินิวรีนในเลือด ดังนั้นซิสแททิน ซี ในซีรัมจึงอาจเป็นตัวชี้วัดการเกิดพิษต่อไต จากยา ยับยั้งแคลซินิวรีนได้ไวกว่าครีเอทีนินในซีรัม แต่ทั้งนี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยการเพิ่มจำนวนประชากร เนื่องจากในการศึกษานี้จำนวนประชากรอาจไม่เพียงพอ ทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยา ยับยั้งแคลซินิวรีนในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัม อีกทั้งทำให้ไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับยา ยับยั้งแคลซินิวรีนในเลือด นอกจากการปรับขนาดยา ยับยั้งแคลซินิวรีน และไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ซึ่งถ้าพิจารณาตามลักษณะพื้นฐานผู้ป่วยอาจเป็นเพราะปัจจัยดังต่อไปนี้

ระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม จะมีค่าคงที่ระหว่างอายุ 1 – 50 ปี⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ ซึ่งในการศึกษานี้มีผู้สูงอายุมากกว่า 50 ปี ถึง 25 คน (ร้อยละ 44.6) ทำให้ระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม อาจไม่คงที่ เพราะมีปัจจัยด้านอายุมาอิทธิพล ซึ่ง Galteau และคณะ⁽⁴⁵⁾ พบว่าระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม เพิ่ม

มากขึ้นในคนที่อายุมากกว่า 60 ปี ซึ่งให้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาอื่น^(46,47) ในทางตรงกันข้าม การศึกษานี้พบว่าเมื่ออายุมากกว่า 50 ปี ระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม มีแนวโน้มลดลง แต่ทั้งนี้ มีผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี อยู่ในการศึกษานี้เพียง 2 คน

Knight และคณะ⁽⁴⁶⁾ พบว่า เพศชาย มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม เช่นเดียวกับ Galteau และคณะ⁽⁴⁵⁾ ซึ่งพบว่า เพศชาย มีระดับซิสแททิน ซี ในซีรัมสูงกว่าเพศหญิง ในการศึกษาที่มีเพศชายถึง 43 คน (ร้อยละ 76.8) ทำให้อาจมีผลต่อระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย มากกว่า 25 กิโลกรัม/เมตร² อยู่ 20 คน (ร้อยละ 35.7) ซึ่งมีการศึกษาพบว่า น้ำหนักที่มากขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม^(45,46)

Hermida และคณะ⁽⁴⁰⁾ พบว่า ระยะเวลาหลังจากการปลูกถ่ายไตมีความสัมพันธ์กับระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ซึ่งในการศึกษานี้มีช่วงระยะเวลาหลังจากการปลูกถ่ายไตค่อนข้างกว้าง (3 – 247 เดือน) จึงอาจมีผลต่อระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม

จากที่กล่าวถึงปัจจัยด้าน อายุ เพศ น้ำหนัก ว่าอาจมีผลต่อระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม ซึ่งทำให้อาจเป็นตัวชี้วัดที่ไม่ได้ดีกว่าครีเอตินินในซีรัม เพราะปัจจัยดังกล่าวก็มีผลต่อระดับครีเอตินินในซีรัม เนื่องจากการผลิตครีเอตินินเป็นสัดส่วนกับมวลกล้ามเนื้อ ดังนั้นอายุและเพศที่แตกต่างกัน จึงมีผลต่อการผลิตครีเอตินิน เพราะมีมวลกล้ามเนื้อแตกต่างกัน⁽²⁷⁾ แต่ทั้งนี้ให้ผลตรงกันข้ามกับการศึกษาอื่น ที่พบว่า อายุ^(9,48), เพศ^(42,48), น้ำหนัก⁽⁴⁹⁾ ไม่มีผลต่อระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม

Rosenthal และคณะ⁽⁵⁰⁾ ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ที่มี ลักษณะประชากรใกล้เคียงกับการศึกษานี้ กล่าวคือ มีผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี และระยะเวลาหลังจากการปลูกถ่ายไตค่อนข้างกว้าง (2 – 265 เดือน) ซึ่งพบว่าความสัมพันธ์ระหว่าง CrCl กับระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม ($r = 0.87$; $P < 0.001$) เหมือนกับความสัมพันธ์ระหว่าง CrCl กับระดับ ครีเอตินินในซีรัม ($r = 0.85$; $P < 0.001$) ดังนั้นปัจจัยด้านอายุและระยะเวลาหลังจากการปลูกถ่ายไต อาจมีผลทำให้ซิสแททิน ซี ในซีรัม มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับครีเอตินินในซีรัม อีกทั้งศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีการทำงานของไตที่หลากหลาย ตั้งแต่ GFR น้อยกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร² ถึง GFR มากกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร² เช่นเดียวกับในการศึกษานี้ ดังนั้นในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีการทำงานของไตที่หลากหลายนั้น ซิสแททิน ซี ในซีรัม มีประสิทธิภาพ ไม่แตกต่าง

กับครีเอทีนินในซีรัม ซึ่งอาจเป็นเพราะในผู้ป่วยที่มี GFR ไม่เกิน 40 มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร² นั้น Schuck และคณะ⁽⁵¹⁾ พบว่าความสัมพันธ์ระหว่าง GFR กับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการศึกษาที่มีตัวอย่างซีรัมจำนวน 46 ซีรัม (ร้อยละ 21.2) ที่ได้มาจากผู้ป่วยที่มี GFR ไม่เกิน 40 มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร² ซึ่งคือกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่การทำงานของไตไม่ดี ทำให้อาจมีความแปรปรวนค่อนข้างเยอะ ส่งผลให้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาที่ยังแคลซิทรินในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัม อีกทั้งในการศึกษานี้พบว่าระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัม มีความสัมพันธ์กันมาก ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเช่นเดียวกัน^(39,40) จากสาเหตุข้างต้นจึงอาจทำให้ในการศึกษานี้พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาที่ยังแคลซิทรินในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ไม่แตกต่างกัน

การใช้ prednisolone ในขนาดสูง (500 มิลลิกรัม) มีผลทำให้ระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³¹⁾ ขณะที่การใช้ prednisolone ในขนาดต่ำและขนาดปานกลาง ไม่มีผลต่อระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม⁽³²⁾ Risch และคณะ⁽³¹⁾ เปรียบเทียบกลุ่มที่ใช้ cyclosporine อย่างเดียว กับกลุ่มที่ใช้ cyclosporine ร่วมกับ prednisolone ขนาดต่ำ (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิกรัม) และกลุ่มที่ใช้ cyclosporine ร่วมกับ prednisolone ขนาดสูง (500 มิลลิกรัม) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต พบว่า กลุ่มที่ใช้ cyclosporine ร่วมกับ prednisolone ขนาดต่ำ มีความสัมพันธ์ระหว่าง CrCl กับซิสแททิน ซี ในซีรัม มากสุด ($r = 0.86$) ขณะที่กลุ่มที่ใช้ cyclosporine อย่างเดียว กับกลุ่มที่ใช้ cyclosporine ร่วมกับ prednisolone ขนาดสูง มีความสัมพันธ์ที่ต่ำกว่า ($r = 0.65$ และ $r = 0.69$ ตามลำดับ) ซึ่งในการศึกษานี้ใช้ prednisolone ในขนาดต่ำ (2.5 – 15 มิลลิกรัม) ดังนั้นจึงไม่น่าจะมีผลต่อระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม

ยากกลุ่ม mycophenolate (MMF) ซึ่งเป็น prodrug ของ mycophenolic acid (MPA) สกัดได้จากเชื้อราในกลุ่ม penicillin⁽²⁰⁾ ผลข้างเคียงต่อไตนั้นอาจทำให้ระดับครีเอทีนินในซีรัมเพิ่มขึ้นแต่พบได้น้อย⁽⁵²⁾ จากการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ใช้ยาที่ยังแคลซิทรินร่วมกับ prednisolone และ MMF มีระดับครีเอทีนินและซิสแททิน ซี ในซีรัม สูงกว่ากลุ่มที่ใช้ยาที่ยังแคลซิทรินร่วมกับ prednisolone และ azathioprine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$)

ยาที่ยังแคลซิทรินมีเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างกันมากทั้งในผู้ป่วยคนเดียวกัน และระหว่างผู้ป่วยแต่ละคน (intra- and inter- individual variations) ทำให้ส่งผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและความไวในการเกิดพิษจากยา^(20,53,54) Hu และคณะ⁽⁵⁵⁾ พบว่า อายุ เพศ

น้ำหนัก มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาขับยั้งแคลซินิวรีน ดังนั้นอาจทำให้การศึกษาเปรียบเทียบ การเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือด กับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินิน และซิสแททิน ซี ในซีรัม ได้ผลความสัมพันธ์ไม่สอดคล้องกับการศึกษาที่เปรียบเทียบกับการทำงาน ของไต (GFR) ในการศึกษาที่แพทย์อาจมีการปรับขนาดยาขับยั้งแคลซินิวรีน โดยไม่ได้เป็นเพราะ ผู้ป่วยเกิดพิษจากยาขับยั้งแคลซินิวรีน แต่เพราะความแปรปรวนของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนใน เลือด อีกทั้งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาขับยั้งแคลซินิวรีนมานานเป็นปี อาจทำให้เกิดความเป็นพิษต่อ ไตเรื้อรัง (chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity) ได้ เพราะยาขับยั้งแคลซินิวรีนอาจทำให้ เกิดความเป็นพิษต่อไตเรื้อรังหลังจากเริ่มใช้ยาวนาน 6–12 เดือน^(1,19) จึงอาจมีผลต่อระดับ ครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ในการศึกษานี้ได้

การหยุดใช้ prednisolone ทำให้ระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือดเพิ่มขึ้น ส่งผล ให้ระดับครีเอตินินในซีรัมอาจจะเพิ่มขึ้น⁽²⁰⁾ Duijnhoven และคณะ⁽⁵⁶⁾ ศึกษาในผู้ป่วยที่ใช้ prednisolone ขนาด 5 มิลลิกรัม และ 10 มิลลิกรัม พบว่าระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือด เพิ่มขึ้นร้อยละ 25 หลังจากหยุดใช้ prednisolone ทำให้ระดับครีเอตินินในซีรัมเพิ่มขึ้น ใน การศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยที่มีการหยุดใช้ prednisolone แต่มีผู้ป่วยที่มีการปรับลดขนาดยา prednisolone ลง ตั้งแต่ -5.00 ถึง -0.71 มิลลิกรัม จึงอาจเป็นสาเหตุให้ระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีน ในเลือดเพิ่มขึ้น และระดับครีเอตินินในซีรัมอาจจะเพิ่มขึ้นด้วย

การใช้ Diltiazem และ verapamil ร่วมกับยาขับยั้งแคลซินิวรีนนั้น มีผลทำให้ ระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือดเพิ่มขึ้น^(21,52,57,58) ซึ่งในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ใช้ Diltiazem และ verapamil 21 คน (ร้อยละ 37.5) จึงอาจมีผลต่อระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือด

ภาวะไขมันในเลือดสูง อาจทำให้ลดระดับ cyclosporine ในเลือด^(59,60) เนื่องจาก cyclosporine มีคุณสมบัติละลายในไขมัน (lipophilic drug)^(20,21) ซึ่งผู้ป่วยที่ใช้ cyclosporine ใน การศึกษานี้ พบว่ามีภาวะไขมันในเลือดสูงอยู่ถึง 30 คน (ร้อยละ 90.9) ซึ่งอาจเป็นเพราะ ผลข้างเคียงจากการใช้ยา prednisolone และ cyclosporine⁽²¹⁾ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันใน เลือดสูงอาจมีผลต่อการกระจายของ cyclosporine เพราะ cyclosporine มักจับกับไลโปโปรตีน (lipoprotein) ขณะที่ยา tacrolimus มักจับกับโปรตีน จึงไม่มีความสัมพันธ์กับไลโปโปรตีนอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁰⁾

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งศึกษาประโยชน์ของซิสแททิน ซี เปรียบเทียบกับ ครีเอตินิน ในด้านการประมาณค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา digoxin เพราะยา digoxin ขับออก ทางไตเป็นหลัก⁽⁵²⁾ และต้องมีการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต ซึ่งพบว่า ความสัมพันธ์

ระหว่างระดับยา digoxin ในเลือดกับครีเอตินินในซีรัมมากกว่าซิสแททิน ซี ในซีรัม ($r = 0.667$ และ $r = 0.383$ ตามลำดับ)⁽⁶¹⁾ และการศึกษาประโยชน์ของซิสแททิน ซี เปรียบเทียบกับ ครีเอตินิน ในด้านการทำนายระดับยาในเลือด เพื่อนำไปใช้ในการปรับขนาดยา ซึ่งในยา vancomycin พบว่า ในคนที่อายุน้อยกว่า 65 ปี ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงกับระดับยาในเลือดที่ทำนายจากระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ไม่แตกต่างกัน ขณะที่ในคนอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดที่วัดได้จริงกับระดับยาในเลือดที่ทำนายจากระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม มีความสัมพันธ์มากกว่าระดับยาในเลือดที่ทำนายจากระดับครีเอตินินในซีรัม⁽⁶²⁾ ดังนั้นซิสแททิน ซี ในซีรัม น่าจะเป็นตัวชี้วัดการทำงานของไตที่ดีกว่า ครีเอตินินในซีรัม สำหรับการปรับขนาดยา vancomycin ในผู้สูงอายุ ส่วนยา arbekacin พบว่า ซิสแททิน ซี ใน ซีรัม สามารถทำนายระดับยาในเลือดได้ถูกต้องมากกว่าครีเอตินินในซีรัม โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติปานกลาง ($30 \leq \text{GFR} \leq 70$ มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร²)⁽⁶³⁾ ดังนั้นซิสแททิน ซี ในซีรัม จึงน่าจะมีประโยชน์สำหรับการปรับขนาดยา arbekacin จากการศึกษาที่กล่าวถึงข้างต้น เป็นการศึกษาประโยชน์ของซิสแททิน ซี เปรียบเทียบกับ ครีเอตินิน ในด้านการประยุกต์ใช้ในทางคลินิกเกี่ยวกับการปรับขนาดยา ซึ่งจะเห็นว่าให้ผลที่แตกต่างกันในยาแต่ละตัว อีกทั้งพบว่าปัจจัยด้านอายุและการทำงานของไต มีผลต่อความแตกต่างของประสิทธิภาพระหว่างซิสแททิน ซี และ ครีเอตินิน

ดังนั้นการศึกษาประโยชน์ของซิสแททิน ซี เปรียบเทียบกับ ครีเอตินิน ในด้านการประยุกต์ใช้ในทางคลินิก เช่น การปรับขนาดยา หรือ การติดตามการเกิดพิษต่อไตจากยา ควรศึกษาเป็นชนิดไป และควรคำนึงถึงปัจจัยด้านอายุ เพศ น้ำหนัก และการทำงานของไต (GFR) ร่วมด้วย

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาที่ยังแคลซิทริน ในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัมของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตนั้น พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายไตมานานจนอยู่ในสภาวะคงที่แล้ว การเปลี่ยนแปลงของระดับยาที่ยังแคลซิทรินในเลือดเพียงเล็กน้อย ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม ดังนั้นการติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่อยู่ในสภาวะปกติ สามารถใช้ได้ทั้งครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัม แต่อาจจะเลือกใช้

ซิสแททิน ซี ในซีรัม ในกรณีผู้ป่วยมีสภาวะของมวลกล้ามเนื้อลดลง หรือมีการใช้ยาที่มีผลต่อระดับครีเอทีนินในซีรัม

อุปสรรคในการวิจัย

ระยะเวลาในการเจาะเลือดผู้ป่วยแต่ละคนอาจไม่ใช่ที่ระดับยาที่ยังแคลซิทรินในเลือดต่ำสุดจริง (trough level) อีกทั้งมีความแปรปรวนทางห้องปฏิบัติการ (lab variation) ทำให้ส่งผลกระทบต่อข้อมูลที่ได้จากทางห้องปฏิบัติการ และผู้ป่วยมีนัดพบแพทย์ด้วยความถี่ที่ไม่เท่ากัน (1-2 เดือน) ทำให้เก็บเลือดจากผู้ป่วยได้จำนวนครั้งที่ไม่เท่ากัน (2-4 ครั้ง)

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาต่อไปในอนาคตควรเพิ่มระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย เพื่อเพิ่มโอกาสพบผู้ป่วยที่เกิดความเป็นพิษต่อไตจากยาที่ยังแคลซิทริน อีกทั้งควรศึกษาในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตมาไม่นาน เพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีโอกาสที่เกิดการปฏิเสธอวัยวะ หรือการเกิดพิษต่อไตจากยาที่ยังแคลซิทริน (เนื่องจากมีการใช้ยาที่ยังแคลซิทรินในขนาดสูง) ได้มากกว่าผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตมานานจนอยู่ในสภาวะคงที่แล้ว

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

- (1) Tisdale, J. E., and Miller, D. A. Drug-induced diseases: Prevention, Detection, and Management. 1st ed. Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, 2005: 583-602.
- (2) Parikh, C. R., and Devarajan, P. New biomarkers of acute kidney injury. Crit Care Med 36, 4 (Apr 2008): S159-S165.
- (3) Vaidya, V. S., Ferguson, M. A., and Bonventre, J. V. Biomarkers of Acute Kidney Injury. Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol 48 (Feb 2008): 463-93.
- (4) Thijs, A., and Thijs, L. G. Pathogenesis of renal failure in sepsis. Kidney Int 66 (May 1998): S34-S37.
- (5) Hems, S. Renal disorder. In: Lee A, (ed). Adverse drug reactions. London: Pharmaceutical Press, 2001: 99-118.
- (6) สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข. สถิติข้อมูลสุขภาพผู้ป่วยใน [ออนไลน์]. 2552. แหล่งที่มา: <http://bps.moph.go.th/index.php?mod=bps&doc=5> [2554, มกราคม 9]
- (7) Mehta, R. L., et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Critical Care 11, 2 (2007): R31.
- (8) Madero, M., Sarnak, M. J., and Stevens, L. A. Serum cystatin C as a marker of glomerular filtration rate. Curr Opin Nephrol Hypertens 15, 6 (Nov 2006): 610-616.
- (9) Finney, H., Newman, D. J., and Price, C. P. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. Ann Clin Biochem 37, 1 (Jan 2000): 49-59.
- (10) Al-Tonbary, Y. A., et al. Pretreatment Cystatin C in Children With Malignancy: Can It Predict Chemotherapy-Induced Glomerular Filtration Rate Reduction During the Induction Phase?. J Pediatr Hematol Oncol 26, 6 (Jun 2004): 336-341.
- (11) Stabuc, B., et al. Improved Prediction of Decreased Creatinine Clearance by Serum Cystatin C: Use in Cancer Patients before and during Chemotherapy. Clin Chem 46 (Feb 2000): 193-197.
- (12) Villa, P., et al. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction

- in critically ill patients. Crit Care 9, 2 (Apr 2005): R139-R143.
- (13) Li, F. K., et al. Cystatin C assay for the detection of renal dysfunction in Chinese renal transplant recipients. Clinica Chimica Acta 322 (Apr 2002): 133-137.
- (14) Paskalev, E., et al. Serum cystatin C in renal transplant patients. Clinica Chimica Acta 310, 1 (Aug 2001): 53-56.
- (15) Risch, L., Blumberg, A., and Huber, A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. Nephrol Dial Transplant 14, 8 (Aug 1999): 1991-1996.
- (16) Christensson, A., et al. Serum Cystatin C Is a More Sensitive and More Accurate Marker of Glomerular Filtration Rate than Enzymatic Measurements of Creatinine in Renal Transplantation. Nephron Physiol 94, 2 (Apr 2003): 19-27.
- (17) Le Bricon, T., et al. Plasma Cystatin C Is Superior to 24-h Creatinine Clearance and Plasma Creatinine for Estimation of Glomerular Filtration Rate 3 Months after Kidney Transplantation. Clin Chem 46, 8 (Aug 2000): 1206-1207.
- (18) Alpern, R. J., and Hebert, S. C. Seldin and Giebisch's The Kidney. 4thed. London: Elsevier, 2008.
- (19) Naesens, M., Kuypers, D. R. J., and Sarwal, M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. Clin J Am Soc Nephrol 4, 2 (Feb 2009): 481-508.
- (20) Danovitch, G. M. Handbook of Kidney Transplantation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 73-125.
- (21) Feehally, J., Floege, J., and Johnson, R. J. Comprehensive Clinical Nephrology. 3rd ed. Philadelphia: Mosby, 2007.755-785, 1035-1042.
- (22) Belitsky, P., Levy, G. A., and Johnston, A. Neoral absorption profiling: an evolution in effectiveness. Transplant Proc 32, A3 (May 2000): S45-S52.
- (23) Lee, M. Interpreting Laboratory Data. 4th ed. Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, 2009: 108-109.
- (24) Pannu, N., and Nadim, M. K. An overview of drug-induced acute kidney injury. Crit Care Med 36, 4 (Apr 2008): S216-S223.
- (25) Liptak, P., and Ivanyi, B. Primer: histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. Nat Clin Pract Nephrol 2, 7 (Jul 2006): 398-404.
- (26) Olyaei, A. J., Mattos, A. M., and Bennett, W. M. Nephrotoxicity of

- immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. Curr Opin Crit Care 7, 6 (Dec 2001): 384-389.
- (27) Brenner, B. M. Brenner & Rector's The Kidney. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2008: 727-731, 943-957.
- (28) NKF KDOQI Guidelines. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification [Online]. 2002. Available from: www.kidney.org/Professionals/kdoqi/guidelines_ckd [2009, June 8]
- (29) Dharnidharka, V. R., Kwon, C., and Stevens, G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 40, 2 (Aug 2002): 221-226.
- (30) Fricker, M., et al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C. Kidney Int 63, 5 (May 2003): 1944-1947.
- (31) Risch, L., Herklotz, R., Blumberg, A., and Huber, A. R. Effects of Glucocorticoid Immunosuppression on Serum Cystatin C Concentrations in Renal Transplant Patients. Clin Chem 47, 11 (Nov 2001): 2055-2059.
- (32) Bokenkamp, A., et al. Effect of Corticosteroid Therapy on Serum Cystatin C and β_2 -Microglobulin Concentrations. Clin Chem 48, 7 (Jul 2002): 1123-1126.
- (33) Bokenkamp, A., et al. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. Clin Chem 45, 10 (Oct 1999): 1866-1868.
- (34) Levey, A. S., et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Ann Intern Med 139, 2 (Jul 2003): 137-147.
- (35) Rule, A. D., et al. Using Serum Creatinine To Estimate Glomerular Filtration Rate: Accuracy in Good Health and in Chronic Kidney Disease. Ann Intern Med 141, 12 (Dec 2004): 929-937.
- (36) Stevens, L. A., et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. J Am Soc Nephrol. 18, 10 (Oct 2007): 2749-2757.
- (37) Vervoort, G., Willems, H. L., and Wetzels, J. F. M. Assessment of glomerular filtration rate in healthy subjects and normoalbuminuric diabetic patients: validity of a new

- (MDRD) prediction equation. Nephrol Dial Transplant 17, 11 (Nov 2002): 1909-1913.
- (38) Levey, A. S., et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. Ann Intern Med. 150, 9 (May 2009):604-612.
- (39) Gokkusu, C. A., et al. Relationship between plasma Cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. Clin Biochem 37, 2 (Feb 2004): 94-97.
- (40) Hermida, J., Romero, R., and Tutor, C. Relationship between serum cystatin C and creatinine in kidney and liver transplant patients. Clin Chim Acta 316, 1-2 (Feb 2002): 165-170.
- (41) Bokenkamp, A., et al. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. Pediatr Nephrol 12, 2 (Feb 1998): 125-129.
- (42) Norlund, L., et al. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum beta 2-microglobulin/cystatin C-ratio. Scand J Clin Lab Invest 57, 6 (Oct 1997): 463-470.
- (43) Harmoinen, A., et al. Reference intervals for cystatin C in pre- and full term infants and children. Pediatr Nephrol 15, 1-2 (Nov 2000): 105-108.
- (44) Fischbach, M., et al. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children. Pediatr Nephrol 17, 2 (Feb 2002): 104-106.
- (45) Galteau, M. M., et al. Determination of Serum Cystatin C: Biological Variation and Reference Values. Clin Chem Lab Med 39, 9 (Sep 2001): 850-857.
- (46) Knight, E. L., et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney Int 65, 4 (Apr 2004): 1416-1421.
- (47) Fliser, D., and Ritz, E. Serum Cystatin C Concentration as a Marker of Renal Dysfunction in the Elderly. Am J Kidney Dis 37, 1 (Jan 2001): 79-83.
- (48) Finney, H., et al. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. Arch Dis Child 82, 1 (Jan 2000): 71-75.
- (49) Keevil, B. G., et al. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. Clin Chem 44, 7 (Jul 1998): 1535-1539.

- (50) Herget-Rosenthal, S., et al. Cystatin C – an accurate marker of glomerular filtration rate after renal transplantation? Transpl Int 13, 4 (2000): 285-289.
- (51) Schuck, O., et al. Glomerular Filtration Rate Estimation in Patients with Advanced Chronic Renal Insufficiency Based on Serum Cystatin C Levels. Nephron Clin Pract 93, 4 (2003): c146-c151.
- (52) Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P., and Lance, L. L. Drug information handbook with international trade names index. 17th ed. Ohio: Lexi-comp, 2009.
- (53) Tsunoda, S. M., and Aweeka, F. T. The use of therapeutic drug monitoring to optimize immunosuppressive therapy. Clin Pharmacokinet 30, 2 (Feb 1996): 107-140.
- (54) Andany, M. A., and Kasiske, B.L. Care of the kidney transplant recipient. Vigilant monitoring creates the best outcome. Postgrad Med 112, 3 (Sep 2002): 93-96, 101-102, 105-108 passim.
- (55) Hu, R. H., Lee, P. H., and Tsai, M. K. Clinical Influencing Factors for Daily Dose, Trough Level, and Relative Clearance of Tacrolimus in Renal Transplant Recipients. Transplant Proc 32, 7 (Nov 2000): 1689-1692.
- (56) Van Duijnhoven, E. M., et al. Tacrolimus trough levels increase after steroid withdrawal. 2nd International Congress on Immunosuppression, San Diego 133 (2001): 88.
- (57) Jones, T. E., Morris, R. G., and Mathew, T. H. Diltiazem-cyclosporin pharmacokinetic interaction-dose-response relationship. Br J Clin Pharmacol 44, 5 (Nov 1997): 499-504.
- (58) Jones, T. E., and Morris, R. G. Pharmacokinetic Interaction Between Tacrolimus and Diltiazem: dose-response relationship in kidney and liver transplant recipients. Clin Pharmacokinet 41, 5 (2002): 381-388.
- (59) Pozzetto, U., et al. Dyslipidemia can reduce the immunosuppressive effects of cyclosporine. Transpl Immunol 18, 4 (Feb 2008): 349-351.
- (60) Massy, Z. A., et al. Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. Kidney Int 49, 2 (Feb 1996): 518-524.
- (61) Nakamura, T., et al. Serum cystatin C levels to predict serum concentration of digoxin in Japanese patients. Int J Med Sci 3, 3 (May 2006): 92-96.

- (62) Tanaka, A., et al. Estimation of the Initial Dose Setting of Vancomycin Therapy With Use of Cystatin C as a New Marker of Renal Function. Ther Drug Monit 29, 2 (Apr 2007): 261-264.
- (63) Otsuka, T., et al. Evaluation of the clinical application of cystatin C, a new marker of the glomerular filtration rate, for the initial dose-setting of arbekacin. J Clin Pharm Ther 33, 3 (Jun 2008): 227-235.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก ก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย

วันที่.....

No.....

เพศ ชาย หญิง อายุ.....ปี.....เดือน วันเกิด.....

น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร

โรคประจำตัว.....

ประวัติแพ้ยา/แพ้อาหาร.....

ประวัติการเป็นโรคของคนในครอบครัว.....

ระยะเวลาตั้งแต่ปลูกถ่ายไต.....

การผ่าตัดเปลี่ยนไต

 ผ่าตัดเปลี่ยนไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต (Living related donor) ผ่าตัดเปลี่ยนไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต (Cadaveric donor)

ยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ

 cyclosporine tacrolimus prednisolone อื่นๆ ระบุ.....

รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับในขณะนี้

รายการยา	วิธีใช้
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	



ภาคผนวก ข

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางบันทึกผลทางห้องปฏิบัติการ

No.....

วันที่ ตัววัด	ครั้งที่ 1	ครั้งที่ 2	ครั้งที่ 3	ครั้งที่ 4	ครั้งที่ 5	ครั้งที่ 6
/...../...../...../...../...../...../...../...../...../...../...../.....
Wt.						
BP						
Hematology						
Na						
K						
BUN						
Scr						
Scys C						
CsA or FK506						

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก ค

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลการตรวจติดตามการรักษา

No.....

ครั้งที่.....

วัน/เดือน/ปี.....

ผลการตรวจติดตามการรักษา.....

.....

.....

.....

ยาที่ได้รับกลับบ้าน

 เหมือนเดิม เปลี่ยนแปลง ระบุ

ยาเดิม/ขนาดยาเดิม	ยาใหม่/ขนาดยาใหม่	วิธีใช้	เหตุผล
1.			
2.			
3.			

นัดครั้งต่อไป.....

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก ง

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การพิทักษ์สิทธิของผู้เข้าร่วมวิจัย

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย (Research Subject Information Sheet)

ชื่อโครงการวิจัย

ความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซิโทรวีนในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัมผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

วันที่ชี้แจง

ชื่อผู้วิจัย

ภญ. สุคนธา หาสาสันศรี นิสิตระดับปริญญาโท สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจจะเกิดขึ้นในระหว่างการวิจัย

ในเอกสารนี้อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วยังไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยที่ทำโครงการนี้ เพื่อให้อธิบายจนกว่าท่านจะเข้าใจ ท่านจะได้รับเอกสารนี้ 1 ชุด กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้อง เพื่อน หรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยตัดสินใจว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็นความสมัครใจของท่าน ไม่มีการบังคับหรือขู่ขู่ ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยนี้ จะไม่มีผลกระทบต่อท่านได้รับการ การรักษาพยาบาลหรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้ หากท่านเป็นผู้แทนโดยชอบธรรมตามกฎหมาย ของผู้ที่เข้าร่วมในโครงการวิจัย และลงนามแทนในเอกสารนี้ โปรดเข้าใจว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้หมายถึงผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยเท่านั้น

โครงการวิจัยนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ยากดภูมิคุ้มกันมักใช้ยา 3 กลุ่มร่วมกัน ได้แก่ คอर्टิโคสเตียรอยด์ , ยาขับยั้งแคลซิโทรวีน และยาเสริมพวกเอซะไโดฟรีน หรือมายโคฟีโนลิด แอซิด หรือซัยโรลิมีส

ความเป็นพิษต่อไตเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญของยาขับยั้งแคลซินิวรีน เพราะทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

ภาวะไตวายเฉียบพลัน เป็นปัญหาที่สำคัญทางคลินิก เนื่องจากเป็นสาเหตุที่มีอัตราการตายสูง การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันอาศัยการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในซีรัม แต่อย่างไรก็ตามครีเอตินินในซีรัมเป็นตัวชี้วัดที่มีประสิทธิภาพต่ำ เนื่องจากมีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่อระดับครีเอตินินในซีรัม เช่น น้ำหนัก เชื้อชาติ อายุ เพศ ยา มวลกล้ามเนื้อ และการรับประทานโปรตีน อีกทั้งการเปลี่ยนแปลงระดับครีเอตินินในซีรัมยังล่าช้า ดังนั้นจึงมีความสนใจในตัวชี้วัดตัวใหม่แทนครีเอตินินในซีรัม นั่นก็คือซิสแททิน ซี ซึ่งระดับซิสแททิน ซี ในซีรัม ไม่ขึ้นอยู่กับเพศ อายุ เชื้อชาติ และมวลกล้ามเนื้อ ดังนั้นจึงน่าจะเป็นตัวชี้วัดสำหรับภาวะไตวายเฉียบพลันที่ดีกว่าครีเอตินินในซีรัม

ทั้งนี้ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ใช้ขนาดยาขับยั้งแคลซินิวรีนคงที่ อาจมีระดับยาในเลือดเปลี่ยนแปลงได้ และในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตการตรวจพบความผิดปกติของไตอย่างรวดเร็วมีความสำคัญต่อการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะใหม่ ในกรณีที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันไม่มากพอ หรือปรับลดขนาดยาลงในกรณีที่เป็นพิษจากยาขับยั้งแคลซินิวรีนที่ได้รับมากเกินไป

ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาขับยั้งแคลซินิวรีนในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัมของผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ซึ่งข้อมูลที่ได้จะใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาตัวชี้วัดตัวใหม่ที่ใช้ติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีบริบูรณ์ ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไตมานานอย่างน้อย 3 เดือน
2. ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่อยู่ในสภาวะคงที่ (สภาวะคงที่ หมายถึง ไม่เกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะใหม่อย่างเฉียบพลันภายในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา, ได้รับยาไซโคลสปอริน หรือ แทคโครลิมีส ขนาดเดิมมานานอย่างน้อย 1 เดือน)

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่ได้รับฟลูไซโตซีน หรือยาเซฟาโรสปอริน หรือ ไซเมทีดิน หรือ ไตรเมโทพริม ซึ่งมีผลต่อครีเอตินิน
2. ผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง หรือเป็นโรคไตเรื้อรังและได้รับยารักษาอยู่ ซึ่งมีผลต่อครีเอตินินและซิสแททิน ซี
3. ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง ซึ่งอาจมีภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมด้วยได้

4. ผู้ป่วยที่ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์มากกว่า 1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

จะมีการทำโครงการวิจัยนี้ที่ใด และมีจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งสิ้นเท่าไร

สถานที่ทำโครงการวิจัยนี้คือ แผนกโรคไต โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ทั้งสิ้น 50 คน

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัยและจำนวนครั้งที่นัด

ระยะเวลาที่ท่านต้องร่วมโครงการวิจัยเป็นระยะเวลาทั้งหมด 4 ครั้งที่มาพบแพทย์ และเจาะเลือดทั้งหมด 4 ครั้ง แต่ละครึ่งห่างกัน 1 - 2 เดือน

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง

1. รับประทานยาตามที่แพทย์สั่งและมาพบแพทย์ตามนัด
2. ท่านจะได้รับการเจาะเลือด 10 มิลลิลิตร ทั้งนี้จะเจาะเลือดและทุกครั้งที่ท่านมาพบแพทย์ตามนัด ถ้ามีตัวอย่างเลือดเหลือจากการตรวจทางห้องปฏิบัติจะเก็บรักษาไว้เพื่อการวิเคราะห์หรือศึกษาเพิ่มเติมที่มีวัตถุประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษานี้ในอนาคต โดยจะยังมีการรักษาความลับข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วย และต้องได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยก่อนเสมอ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากโครงการวิจัย

ความรู้ที่ได้รับจากโครงการวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์ต่อความก้าวหน้าทางการแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยเช่นเดียวกับท่านต่อไปในอนาคตด้วย

ค่าใช้จ่ายที่ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะต้องรับผิดชอบ (ถ้ามี)

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมใด ๆ นอกเหนือจากค่ายาประจำที่ท่านจำเป็นต้องได้รับหรือต้องรับผิดชอบอยู่แล้ว

ค่าตอบแทนที่จะได้รับเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

โครงการวิจัยนี้ไม่มีค่าตอบแทนให้ท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะยังคงได้รับการตรวจและดูแลรักษาจากแพทย์ผู้ดูแลรักษาท่านตามปกติ

หากเกิดอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ จะติดต่อกับใคร และจะได้รับการปฏิบัติอย่างไร

การศึกษาคั้งนี้ผู้วิจัยพิจารณาแล้วเห็นว่าไม่มีผลกระทบเกิดขึ้นกับผู้ป่วย เป็นเพียงการเจาะเลือดจากผู้ป่วยเท่านั้น

หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะถามใคร ระบุชื่อผู้วิจัย

ท่านสามารถสอบถามข้อสงสัยที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยได้จาก ภาญ . สุคนธา ภาสาศน์ศรี
นิติระดับปริญญาโท สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
และสำนักงานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

หากท่านรู้สึกว่าจะได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างโครงการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่

สำนักงานพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก เบอร์โทร 02-3547600 ต่อ 94270

ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้

ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ ข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัยจะถูก
นำเสนอเพื่อประโยชน์ทางวิชาการโดยไม่เปิดเผยข้อมูลส่วนตัวเป็นรายบุคคล การวิจัยนี้จะถูก
ตรวจสอบและติดตามโดยคณะกรรมการจริยธรรม ฯ

ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่

ในระหว่างการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวออกจากโครงการวิจัยได้ตลอดเวลา โดยจะไม่มี
ผลเสียหรือผลกระทบต่อการให้การรักษารักษาของแพทย์ต่อท่านแต่อย่างใด

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ภาญ. สุคนธา ภาสาศน์ศรี

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก จ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed Consent)

รับรองโดยคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพथวิทยา

ชื่อโครงการวิจัย: ความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงของระดับยาบีบั้งแคลซิทรินในเลือดกับการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินและซิสแททิน ซี ในซีรัมผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

วันที่ลงนาม.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ข้าพเจ้าเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้โดยสมัครใจและมีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่ผลต่อการรักษาโรคและการรับบริการต่างๆที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง กระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ข้าพเจ้าได้รับทราบข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความสมัครใจต่อหน้าพยาน เพื่อเป็นหลักฐานสำคัญ

ลงชื่อ.....ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย/ผู้แทนโดยชอบธรรม
(.....)

ลงชื่อ.....ผู้ดำเนินการโครงการวิจัย
(.....)

ลงชื่อ.....พยาน
(.....)

ลงชื่อ.....พยาน
(.....)

ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยไม่สามารถลงลายมือชื่อด้วยตนเองได้ ให้ผู้แทนโดยชอบตามกฎหมายซึ่งมีส่วนเกี่ยวข้องเป็น.....ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นผู้ลงนามแทน

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

เภสัชกรหญิงสุคนธา หาสาสน์ศรี เกิดวันที่ 29 กรกฎาคม พ.ศ. 2526 สถานที่เกิด
โรงพยาบาลรามธิบดี กรุงเทพมหานคร วุฒิการศึกษา เภสัชศาสตรบัณฑิต จากมหาวิทยาลัย
รังสิต ปี พ.ศ. 2550 ประสบการณ์การทำงาน ตำแหน่งเภสัชกร แผนกเภสัชกรรม โรงพยาบาล
นครธน และตำแหน่งเภสัชกร บริษัท เซ็นทรัล วัตสัน จำกัด และตำแหน่งเภสัชกร บริษัท สยาม
แม็คโคร จำกัด (มหาชน)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย