ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยาทาโครลิมุสและการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตระยะแรกในประชากรไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

นางเขมจิรา เยาวกุลพัฒนา

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย
The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2557

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

IMPACT OF *CYP3A5* POLYMORPHISM ON TROUGH CONCENTRATION TO DOSE RATIO OF TACROLIMUS AND EARLY REJECTION IN THAI RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

Mrs. Khemjira Yaowakulpatana

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

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 2014
Copyright of Chulalongkorn University

| | |
|---|---|
| หัวข้อวิทยานิพนธ์ | ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยาทาโครลิมุสและการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตระยะแรกในประชากรไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต |
| โดย | นางเขมจิรา เยาวกุลพัฒนา |
| สาขาวิชา | เภสัชกรรมคลินิก |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก | รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชราวิวัฒน์ |
| อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม | รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดร.อติพร อิงค์สาธิต<br>รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ หม่อมหลวงชาครีย์ กิติยากร |

---

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

________________________________คณบดีคณะเภสัชศาสตร์

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สกุลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

________________________________ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สุธาทิพย์ พิชญไพบูลย์)

________________________________อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชราวิวัฒน์)

________________________________อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ดร.อติพร อิงค์สาธิต)

________________________________อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ หม่อมหลวงชาครีย์ กิติยากร)

________________________________กรรมการ

(อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ณัฏฐดา อารีเปี่ยม)

________________________________กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ)

เขมจิรา เยาวกุลพัฒนา : ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยาทาโครลิมุสและการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตระยะแรกในประชากรไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต (IMPACT OF *CYP3A5* POLYMORPHISM ON TROUGH CONCENTRATION TO DOSE RATIO OF TACROLIMUS AND EARLY REJECTION IN THAI RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. ภญ. ดร.สมฤทัย วัชราวิวัฒน์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: รศ. พญ. ดร.อติพร อิงค์สาธิต, รศ. นพ. มล.ชาครีย์ กิติยากร, 130 หน้า.

ที่มาของปัญหา: Tacrolimus เป็นหนึ่งในยากดภูมิคุ้มกันที่มีการใช้มากที่สุดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทั่วโลก ปัจจุบันพบว่าภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus และการเกิด acute rejection ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญหลังปลูกถ่ายไต อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศไทย

วัตถุประสงค์: เปรียบเทียบผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อสัดส่วนของระดับยาต่ำสุดในเลือดก่อนรับประทานยาต่อขนาดยาที่ได้รับในวันที่ 3 หลังการปลูกถ่ายไตเปรียบเทียบสัดส่วนของผู้ป่วยที่ถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 และการเกิด acute rejection ในระยะเวลา 3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลังในผู้ป่วยชาวไทยที่เข้ารับการปลูกถ่ายไตที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ระหว่างเดือนมกราคม ปี 2552 ถึงเดือนเมษายน 2557 ที่ได้รับสูตรยากดภูมิคุ้มกันคือ tacrolimus ร่วมกับ MMF หรือ EC-MPS และ steroid

ผลการศึกษา: ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 185 คน พบว่าการกระจายของยีน CYP3A5 สมดุลตาม HWE (chi-square test=0.028, p=0.986) แบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5*1/*1* 16 คน (ร้อยละ 8.6) *CYP3A5*1/*3* 78 คน (ร้อยละ 42.2) และ *CYP3A5*3/*3* 91 คน (ร้อยละ 49.2) ผู้ป่วยร้อยละ 53.5 ได้รับ Anti-IL2 เป็น induction therapy และไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับ ATG ในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* มี $C_0$/dose ต่ำกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* [55.67 (33.30, 78.90) และ 95.76 (63.68, 135.04) ng/ml per mg/kg/day, p<0.001] ในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตพบผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ร้อยละ 43.6 มีระดับยาในช่วงเป้าหมาย และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ร้อยละ 44.0 มีระดับยาในช่วงเป้าหมาย เมื่อมีการติดตามในวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตพบว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* ร้อยละ 52.7 และ *CYP3A5 nonexpressers* ร้อยละ 56.2 มีระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมาย อุบัติการณ์การเกิด rejection ภายใน 3 เดือนแรกพบร้อยละ 7.0 เป็นผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* 7 คน (ร้อยละ 7.4) และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* 6 คน (ร้อยละ 6.6) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.82) ค่ามัธยฐานระยะเวลาในการเกิด rejection ไม่ต่างกัน [32 (IQR 19, 83) และ 15 (IQR 12, 37) วัน, p=0.234]

สรุป: ผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*1* alleles มีระดับยา tacrolimus ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี *CYP3A5*1* alleles เมื่อได้รับยาในขนาดเท่ากัน ไม่พบว่าการแสดงออกของยีน CYP3A5 มีผลต่ออุบัติการณ์การเกิด rejection 3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต

| | | |
|---|---|---|
| ภาควิชา | เภสัชกรรมปฏิบัติ | ลายมือชื่อนิสิต .................................... |
| สาขาวิชา | เภสัชกรรมคลินิก | ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .................................... |
| ปีการศึกษา | 2557 | ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .................................... |
| | | ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .................................... |

# # 5676202033 : MAJOR CLINICAL PHARMACY
KEYWORDS: TACROLIMUS / CYP3A5 GENETIC POLYMORPHISM / TROUGH CONCENTRATION / ACUTE REJECTION

KHEMJIRA YAOWAKULPATANA: IMPACT OF *CYP3A5* POLYMORPHISM ON TROUGH CONCENTRATION TO DOSE RATIO OF TACROLIMUS AND EARLY REJECTION IN THAI RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. ADVISOR: ASSOC. PROF. DR. SOMRATAI VADCHARAVIVAD, CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. DR. MD.ATIPORN INSATHIT, ASSOC. PROF. MD. ML.CHAGRIYA KITIYAKARA, 130 pp.

Background: Tacrolimus, a potent calcineurin inhibitor, is commonly used in kidney transplant patients worldwide. To date, found that impacts of *CYP3A5* polymorphisms on pharmacokinetic of tacrolimus and rejection, is a major complication after renal transplantation. However, there is no previous study on the impacts of the CYP 3A5 genetic polymorphisms on tacrolimus blood concentration and acute rejection rate during the very early stage post-transplantation in Thai kidney transplant recipients. Objectives: To compare dose-corrected concentration of tacrolimus on day 3 post-transplantation, the proportion of patients who achieved the target trough blood concentration within day 3 and day 7 after kidney transplantation and BPAR rate at 3-month post-transplantation between *CYP3A5 expressers* and *nonexpressers*. Methods: In this retrospective study, Thai recipients who underwent kidney transplantation at Ramathibodi Hospital between January 2009 and April 2014 and received triple maintenance immunosuppressive regimens, comprised of tacrolimus with mycophenolate and corticosteroids were enrolled. Results: Of 185 Thai adult kidney transplant patients who participated in this study, the *CYP3A5*1/*1*, *CYP3A5*1/*3*, or **3/*3* genotype were detected in 16 (8.6%), 78 (42.2%), and 91 (49.2%) patients, respectively. The genotype distribution obeyed Hardy-Weinberg equilibrium (chi-square test=0.028, p=0.986). Fifty-four percents of patients received Anti-IL2 for induction therapy. None of these patients received anti-thymocyte globulin. On day 3 after transplantation, the Median dose normalized trough concentration was lower among *CYP3A5 expressers* than *nonexpressers* [55.67 (33.30, 78.90) and 95.76 (63.68, 135.04) ng/ml per mg/kg/day, respectively (p<0.001)]. Forty-four percents of both groups had tacrolimus trough concentration within the target range. And the proportion of patients whose their tacrolimus concentration were within the target range increased on day 7 were 52.7% and 56.2% in *expressers* and *nonexpressers*, respectively. Thirteen patients (7.0%) had BPAR during the first 3 months after kidney transplantation. Proportions of rejecters among *CYP3A5 expressers* and *nonexpressers* were comparable (6.6% and 7.4%, respectively). Median (IQR) time to rejection in *CYP3A5 expressers* and *nonexpressers* were 32 (IQR 19, 83) and 15 (IQR 12, 37) days after transplantation (p=0.234). Conclusion: With the same tacrolimus dose given, patients with *CYP3A5*1* alleles had tacrolimus trough concentration lower than those without *CYP3A5*1* alleles. The impact of *CYP3A5* polymorphism on BPAR was not observed in our study.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Department: | Pharmacy Practice | Student's Signature | ................................ |
| Field of Study: | Clinical Pharmacy | Advisor's Signature | ................................ |
| Academic Year: | 2014 | Co-Advisor's Signature | ................................ |
| | | Co-Advisor's Signature | ................................ |

# กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลือของรองศาสตราจารย์ ภญ. ดร.สมฤทัย วัชราวิวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ รองศาสตราจารย์ พญ. ดร.อติพร อิงค์สาธิต และรองศาสตราจารย์ นพ. ม.ล.ชาครีย์ กิติยากร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ซึ่งได้กรุณาให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัย

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ของคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีทุกท่านที่ให้ความอนุเคราะห์ในการดำเนินการวิจัย ซึ่งได้แก่ เจ้าหน้าที่ประจำห้องเวชระเบียนที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเก็บข้อมูลเวชระเบียน พยาบาลประจำแผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอกที่ให้ความอนุเคราะห์ในการดำเนินการขอให้ผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย เจ้าหน้าที่ประจำห้องปฏิบัติการเภสัชศาสตร์พันธุศาสตร์ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการตรวจวิเคราะห์ยีน รวมถึงหน่วยงานอื่น ๆ ที่ให้ความอนุเคราะห์ให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัย

ขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัย

ขอขอบพระคุณคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ทุกท่านที่กรุณาให้ข้อเสนอแนะในการปรับปรุงให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

และท้ายที่สุดขอขอบพระคุณบิดา มารดาและครอบครัว รวมถึงเพื่อน ๆ ที่ให้กำลังใจและให้การสนับสนุนจนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลงได้ด้วยดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย....ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.... จ

กิตติกรรมประกาศ.... ฉ

สารบัญ.... ช

สารบัญตาราง....ฎ

สารบัญภาพ .... ฐ

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ ....ฑ

บทที่ 1 บทนำ .... 1

ที่มาและความสำคัญของปัญหา.... 1

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย.... 6

วัตถุประสงค์รองของการวิจัย.... 6

ขอบเขตการวิจัย .... 7

กรอบแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง .... 7

คำจำกัดความที่ใช้ในงานวิจัย.... 8

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.... 10

บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.... 11

1. การปลูกถ่ายอวัยวะ.... 11

2. ลักษณะของการปลูกถ่ายไต .... 12

3. การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน.... 12

4. กลไกการออกฤทธิ์ของ tacrolimus.... 13

5. ขนาดการให้ยาสำหรับป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธไตที่ปลูกถ่าย .... 14

6. เภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus .... 14

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

หน้า

7. อาการไม่พึงประสงค์ของ tacrolimus ..... 15
8. ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ..... 16
9. การติดตามวัดระดับยาในเลือดและการใช้ $C_0$ ..... 19
10. ภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ..... 20
11. ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ..... 22
12. Acute rejection ..... 25
13. เกณฑ์การวินิจฉัย acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ..... 27
14. การรักษา acute rejection ..... 29
15. ผลกระทบต่อการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ..... 29
16. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ..... 29
บทที่ 3 วิธีการวิจัย ..... 46
รูปแบบการวิจัย ..... 46
ขอบเขตการวิจัย ..... 46
ตัวแปรที่ต้องการวัดในการวิจัย ..... 46
ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ..... 46
ขั้นตอนที่ 1 การวางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย ..... 46
ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย ..... 48
ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย ..... 49
บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล ..... 55
ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานและความชุกของยีน CYP3A5 ในผู้ป่วย 185 คน ..... 57
ส่วนที่ 2 ผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus ในวันที่ 3 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* ..... 62

หน้า

ส่วนที่ 3 ผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* .............. 64

ส่วนที่ 4 ผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อการเกิด acute rejection ในระยะเวลา 3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* .............. 72

ส่วนที่ 5 ลักษณะข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกไตที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตและกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต .............. 75

บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย .............. 80

สรุปผลการวิจัย .............. 80

จุดเด่นในการวิจัย .............. 82

ข้อจำกัดในการวิจัย .............. 82

ข้อเสนอแนะในการวิจัย .............. 82

การนำไปใช้ประโยชน์ .............. 82

รายการอ้างอิง .............. 83

ภาคผนวก .............. 93

ภาคผนวก ก. แบบบันทึกข้อมูลประวัติผู้ป่วย .............. 94

ภาคผนวก ข. Transplant Form .............. 108

ภาคผนวก ค. Donor Registration Form .............. 111

ภาคผนวก ง.  Kidney Transplant Recipient Registration Form .............. 113

ภาคผนวก จ. รายชื่อยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus .............. 116

ภาคผนวก ฉ. เอกสารชี้แจงข้อมูล/คำแนะนำแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย .............. 117

ภาคผนวก ช. หนังสือยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ .............. 120

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

หน้า

ภาคผนวก ซ. แนวทางการให้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ........ 122

ภาคผนวก ฌ. ตารางข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 164 คน แบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*[a] ........ 124

ภาคผนวก ฎ. เอกสารรับรองโครงการคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน ........ 128

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ ........ 130

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ........ 15

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์การเกิด BPAR ที่ได้จากการทบทวนการศึกษา 9 การศึกษา........ 44

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับ tacrolimus ...... 45

ตารางที่ 4 แสดงการวิเคราะห์ผลหรือสถิติที่เลือกใช้ในการคำนวณ........ 50

ตารางที่ 5 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในผู้ป่วย[a] ........ 58

ตารางที่ 6 ขนาดยาและความเข้มข้นต่ำสุดก่อนให้ยามื้อถัดไปในวันที่ 3 ในผู้ป่วย 185 คน จำแนกตามกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*[a] ........ 63

ตารางที่ 7 ขนาดยาและความเข้มข้นต่ำสุดก่อนให้ยามื้อถัดไปในวันที่ 3 ในผู้ป่วย 185 คน จำแนกเป็นกลุ่ม *CYP3A5*1/*1*, *CYP3A5*1/*3* และ *CYP3A5*3/*3*[a] ........ 64

ตารางที่ 8 สัดส่วนผู้ป่วย 185 คน ที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตแบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*[a] ........ 65

ตารางที่ 9 สัดส่วนผู้ป่วย 185 คน ที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตแบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*[a] ........ 66

ตารางที่ 10 สัดส่วนผู้ป่วย 164 คน ที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตแบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*[a] ........ 67

ตารางที่ 11 สัดส่วนผู้ป่วย 164 คน ที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตแบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*[a] ........ 68

ตารางที่ 12 สัดส่วนผู้ป่วย 185 คน ที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต และกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต[a] ........ 70

ตารางที่ 13 สัดส่วนผู้ป่วย 164 คน ที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต และกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต[a] ........ 71

ตารางที่ 14 ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ 3 เดือนหลังปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย 185 คน แบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*[a] ........ 72

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 15 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 185 คน แบ่งออกเป็นกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตและกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต[a] ..... 75

ตารางที่ 16 ลักษณะผู้ป่วย 13 คนในผู้ป่วย 185 คน ที่เกิด rejection แบ่งออกเป็นกลุ่มที่เกิด ACR และกลุ่มที่เกิด ABMR[a] ..... 77

ตารางที่ 17 ลักษณะผู้ป่วย 11 คนในผู้ป่วย 164 คน ที่เกิด rejection แบ่งออกเป็นกลุ่มที่เกิด ACR และกลุ่มที่เกิด ABMR[a] ..... 78

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# สารบัญภาพ

รูปที่ 1 กรอบแนวคิดในการศึกษาผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ................................ 7

รูปที่ 2 Banff 97 diagnostic categories for renal allograft biopsies—Banff'07 ................. 27

รูปที่ 3 Revise (Banff 2013) classification of ABMR in renal allografts ............................... 28

รูปที่ 4 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ........................................................................................ 53

รูปที่ 5 แผนผังผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 185 คน ........................................................................ 56

รูปที่ 6 แผนภูมิแท่งร้อยละของการแสดงออกของยีน CYP3A5 ในเชื้อชาติต่าง ๆ[49-53] .................. 60

รูปที่ 7 อัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus ในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* ........................................................ 62

รูปที่ 8 อุบัติการณ์การเกิด rejection ภายใน 3 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต ..................................... 73

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

ESRD = End stage renal disease

PD = Peritoneal dialysis

HD = Hemodialysis

$C_0$ = Whole blood trough concentration

$S_{cr}$= Serum creatinine

BUN = Blood urea nitrogen

CIT= Cold ischemic time

DGF = Delayed graft function

BPAR = Biopsy proven acute rejection

$t_{1/2}$ = Elimination half life

PRA = Panel reactive antibody

ECD = Expanded criteria donor

IL-2RA = interleukin-2 receptor antibody

HLA = Human Leukocyte Antigen

MHC= Major histocompatibility complex

ABMR = Antibody-mediated rejection

MPA = Mycophenolic acid

ATG = Antithymocyte globulin

ALG = Antilymphocyte globulin

OKT3 = Monoclonal anti-CD3 globulin

MMF = Mycophenolate mofetil

F= Bioavailability

AUC = Area under the curve

$V_d$ = Volume of distribution

P-gp = P-glycoprotein

CL= Clearance

eGFR = estimated glomerular filtration rate

Vc = Volume of central compartment

Vp = Volume of peripheral compartment

Q = Blood flow

SNP = Single nucleotide polymorphism

*MDR1*= Multi-drug resistance 1

TB = Total bilirubin

DB = Direct bilirubin

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

INH =Isoniazid

CMV = Cytomegalovirus

$Cl_{cr}$ = Creatinine Clearance

CBC = Complete blood count

MRT = Mean residence time

ACR = Acute cellular rejection

ELISA = Enzyme-linked immunosorbent assay

LS-MS = Liquid chromatography-mass spectrometry

MEIA = Micro particle enhancement immunoassay

HPLC-MS/MS = High-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry

EMIT assay = Enzyme multiplied immunoassay techniqe

EC-MPS = Enteric coated mycophenolate sodium

PCR-RFLP = Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism

AST = Aspartate aminotranferase

ALT = Alanine aminotransferase

GGT = Gamma-glutamyltransferase

CYP= Cytochrome

$V_{dss}$ = Apparent volume of distribution

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# บทที่ 1 บทนำ

## ที่มาและความสำคัญของปัญหา

การผ่าตัดเปลี่ยนไต หรือการปลูกถ่ายไต (kidney transplant) ได้เป็นที่ยอมรับว่าเป็นการรักษาผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (End Stage Renal Disease, ESRD) ที่ได้ผลดี โดยพบว่าหลังผ่าตัดผู้ป่วยจะมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ความสิ้นเปลืองในการรักษาน้อยกว่าการล้างไต (dialysis) มาก [1-3] แต่อย่างไรก็ตามจากรายงานประจำปี พ.ศ. 2551 ของ The U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients พบว่ามีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย 80,972 คนและมีเพียง 16,067 คนที่ได้รับการปลูกถ่ายไต [4] สำหรับในประเทศไทย จากรายงานสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2555 มีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง (Peritoneal dialysis, PD) 6,001 คน ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไตด้วยเครื่องไตเทียม (Hemodialysis, HD) 7,783 คน และมีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเพียง 465 คน [5] ยิ่งกว่านั้นยังพบว่าผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายมีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปี [6]

Tacrolimus เป็นหนึ่งในยากดภูมิคุ้มกันที่มีการใช้มากที่สุดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทั่วโลก [7] มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ calcineurin มีประสิทธิภาพสูงสำหรับการปลูกถ่ายอวัยวะเพื่อป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะ tacrolimus ได้รับการรับรองให้ใช้ในประเทศญี่ปุ่นเป็นครั้งแรกในโลกเมื่อปี พ.ศ. 2536 สำหรับกดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยหลังจากได้รับการปลูกถ่ายตับ และในปีพ.ศ. 2539 ได้รับการรับรองสำหรับกดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต โดยแนะนำให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง [8] ปัจจุบันพบว่าได้มีการผลิต tacrolimus รูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น (extended release) ที่สามารถรับประทานวันละครั้งได้ [9] แต่อย่างไรก็ตามสำหรับโรงพยาบาลรามาธิบดีรูปแบบยาที่ให้วันละ 2 ครั้งยังคงมีอัตราการใช้มากกว่าในช่วงหลายปีที่ผ่านมา

ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจะต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันไปตลอดชีวิตเพื่อป้องกันการเกิด graft failure และควรได้รับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อลดอุบัติการณ์การเกิด acute rejection ซึ่งเป็น negative prognostic factors ที่สำคัญที่มีผลต่อ graft survival ในระยะยาวหลังจากปลูกถ่ายไต [10] โดยในที่นี้จะกล่าวถึงการปลูกถ่ายไตแบบ allograft เป็นการปลูกถ่ายอวัยวะชนิดที่ผู้ให้อวัยวะสำหรับปลูกถ่าย (donor) และ ผู้รับอวัยวะสำหรับปลูกถ่าย (recipient) อยู่ใน species เดียวกันจึงยังคงมีความแตกต่างทางพันธุกรรม ทำให้ประสบปัญหาความเข้ากันไม่ได้ (incompatibility) หรือ

ความไม่เหมือนกันของ HLA (Human Leukocyte Antigen) ระหว่างผู้ให้และผู้รับอวัยวะสำหรับปลูกถ่าย จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีการคัดเลือกผู้ให้และผู้รับอวัยวะสำหรับปลูกถ่ายให้มีความเข้ากันได้มากที่สุด เพื่อป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะ [11] และ KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients พ.ศ. 2552 ได้แนะนำให้ใช้ tacrolimus หรือ cyclosporine A ก่อนหรือพร้อมกับการทำปลูกถ่ายไต ร่วมกับ antiproliferative agent และ/หรือ corticosteroid [12] ทั้งนี้ยังพบว่า tacrolimus ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิด acute rejection และเพิ่ม graft survival ในระหว่างปีแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตเมื่อเปรียบเทียบกับ cyclosporine A [13-15]

Tacrolimus เป็นยาที่มีช่วงที่ให้ผลในการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) เภสัชจลนศาสตร์ของยาจะมีความผันแปรภายในบุคคลและระหว่างบุคคลสูง [16] โดยเฉพาะรูปแบบที่ให้โดยวิธีรับประทาน [17] ดังนั้นการติดตามวัดระดับยาในเลือด (therapeutic drug monitoring, TDM) เป็นสิ่งสำคัญเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่สูงสุด เกิดความเป็นพิษจากยาน้อยที่สุด โดยมีข้อแนะนำให้ติดตามค่า whole blood trough concentration ซึ่งวัดหลังจากได้รับยาไปแล้ว 12 ชั่วโมง หรือก่อนที่จะได้รับยามื้อถัดไป ($C_0$) [12] โดยพบว่าค่า $C_0$ มีความสัมพันธ์กับพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของระดับยาในเลือดกับเวลา (Area under the curve, AUC) แสดงความผันแปรภายในบุคคล r=0.984 ($AUC_{0-12}$ 50-500 ng.hr/ml, $C_0$ 5-25 ng/ml) และความผันแประหว่างบุคคล r=0.926 ($AUC_{0-12}$ 100-550 ng.hr/ml, $C_0$ 5-30 ng/ml) [17] อย่างไรก็ตามแม้จะได้รับการติดตามวัดระดับยาในเลือดอย่างใกล้ชิด แต่การที่จะมีระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมายในระยะแรกหลังปลูกถ่ายไตยังคงเป็นไปได้ยาก และอาจส่งผลกระทบทางคลินิกต่อผู้ป่วยกล่าวคือผู้ป่วยที่ระดับยาสูงกว่าเป้าหมายเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไต [18-20] ในขณะที่ผู้ป่วยที่ระดับยาต่ำกว่าเป้าหมายเสี่ยงต่อการเกิด acute rejection ตามมา [21-24]

พบการเกิดพิษต่อไตได้ร้อยละ 36-59 ซึ่งการเกิดพิษต่อไตในที่นี้หมายถึง การมีระดับ serum creatinine ($S_{cr}$) สูงขึ้นและการมี blood urea nitrogen (BUN) สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ tacrolimus [25] และเป็นข้อจำกัดการใช้ยานี้ในผู้ป่วยบางราย ในขณะที่การเกิด acute rejection ที่เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญในผู้ป่วยหลังได้รับการปลูกถ่ายไต ถึงแม้ปัจจุบันจะมีรายงานว่าการเกิด acute rejection ลดลง แต่อย่างไรก็ตามทั่วโลกยังพบอุบัติการณ์การเกิด acute rejection ได้ร้อยละ 15 [26] โดยที่จำนวนครั้งในการเกิด acute allograft rejection ในช่วงเวลา 6 เดือนหลังจาก

ได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นสาเหตุที่สำคัญที่สุดที่ทำให้เกิดการสูญเสีย kidney allograft ในเวลาต่อมา หรือเกิด chronic renal allograft failure (RR=2.4, CI 2.3–2.5) [27]

ผลการศึกษาหลายการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด acute rejection ที่มีอาการแสดงทางคลินิกและ/หรือมีการทำ biopsy ยืนยันในช่วงหนึ่งปีแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต ได้แก่ 1. $C_0$ ที่ต่ำกว่า 10 ng/ml ในวันที่ 2 [21], 2-5 [22] และ 5 หรือ 5-7 [23] หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต และจากการศึกษาของ Staatz และคณะ [24] พบว่าค่าเฉลี่ย $C_0$ ในวันที่ 30 หลังจากผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต เท่ากับ 5.57±1.47 ng/ml ในกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต ขณะที่กลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต เท่ากับ 9.20±3.52 ng/ml ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.04) 2. การเกิด delay graft function (DGF) [28] 3. panel reactive antibody (PRA) มากกว่าร้อยละ 20 [29, 30] 4. จำนวนของ HLA mismatch [12] 5. donor age ที่มีอายุมาก [22, 23, 31] และ 6. การไม่ได้รับ anti-thymocyte globulin (ATG) [32] อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันการศึกษาผลกระทบจากภาวะพหุสัณฐานยีนต่อการเกิด acute rejection กำลังได้รับความสนใจจากนักวิจัยทั่วโลก โดยมีเป้าหมายสำคัญคือการเพิ่ม organ survival จากการลดอุบัติการณ์การเกิด acute rejection ให้น้อยที่สุด

Cytochrome P450 (CYP) isoenzyme 3A4 และ 3A5 เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในการเมตาบอลิสม tacrolimus ในร่างกายมนุษย์ [33-35] แต่ CYP3A5 มีพหุสัณฐานมากกว่า [36, 37] จึงเป็นไปได้ว่าความผันแปรของบุคคลในการเมตาบอลิสม tacrolimus เป็นผลมาจากภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 โดย single nucleotide polymorphism (SNP) ตำแหน่ง 6986 ของ *CYP3A5* จาก *6986A* เปลี่ยนไปเป็น *6986G* อันเนื่องมาจาก splicing defect ส่งผลให้ CYP3A5 โปรตีนไม่ทำงาน ผู้ป่วยที่มี *homozygous 6986* allele (*CYP3A5*3*) เรียกว่า *CYP3A5 nonexpresser* ขณะที่ผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*1* อย่างน้อย 1 allele เป็น *CYP3A5 expresser* [38] มีรายงานจากหลายการศึกษาที่พบว่า *CYP3A5*1* มีผลต่อ metabolic clearance ของ tacrolimus ส่งผลให้ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเกิด acute rejection โดยสัมพันธ์กับระดับยา tacrolimus ที่ต่ำกว่าเป้าหมายในระยะแรกหลังจากปลูกถ่ายไต [39-44]

การศึกษาแบบย้อนหลังพบว่า ที่เวลา 1, 6, 12 เดือนหลังจากผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต กลุ่มผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*3/*3* จะมีอัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*1/*1* 2 เท่า (p<0.0001, p<0.0001, p<0.0001, ตามลำดับ) [43] ผู้ป่วยที่

มี *CYP3A5*1/*1* จะมีความเข้มข้นต่ำสุดในช่วง 5-15 ng/ml ต่อขนาดยา (mg/kg) เป็น 3 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*1/*3* และเป็น 5.8 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*3/*3* เมื่อติดตามที่เวลา 6 เดือน [45] และยังพบว่าร้อยละของผู้ป่วย *CYP3A5 expressers* ที่มีระดับยานอกช่วงเป้าหมายระหว่าง 2 สัปดาห์แรกหลังจากปลูกถ่ายไตสูงกว่า *CYP3A5 nonexpressers* และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (wk1, $p<0.001$ และ wk2, $p\leq0.0005$) [42]

สำหรับการศึกษาแบบไปข้างหน้า พบว่าผลการศึกษาไม่แตกต่างจากผลการศึกษาดังที่กล่าวมาข้างต้น กล่าวคือในวันแรกที่มีการตรวจวัดระดับยาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี *CYP3A5 expressers* มี $C_0$ แตกต่างกับกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ขนาดยา tacrolimus เริ่มต้นไม่ต่างกัน [46] นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มผู้ป่วย *CYP3A5 expressers* ค่าเฉลี่ย $C_0$ จะต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วย *CYP3A5 nonexpressers* ในระหว่างวันที่ 1-5 หลังจากปลูกถ่ายไตและแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) และกลุ่มผู้ป่วยที่มี *CYP3A5 expressers* จะมี $C_0$ ต่ำกว่าเป้าหมาย (15-20 ng/ml) ในช่วงเวลาดังกล่าวอีกด้วย [44] และเมื่อไม่นานมานี้มีรายงานผลการศึกษาที่แสดงว่าขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* คือ 0.15 mg/kg วันละ 2 ครั้ง ขณะที่ *CYP3A5 nonexpressers* ควรได้รับขนาดยาที่ต่ำกว่าคือ 0.075 mg/kg วันละ 2 ครั้ง เพื่อให้ค่า $C_0$ ของทั้งสองกลุ่มหลังจากได้รับยาไปแล้ว 12 ชั่วโมงไม่แตกต่างกัน [47]

การศึกษาอุบัติการณ์ของ acute rejection ในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ซึ่งได้รับสูตรยา tacrolimus ร่วมกับ mycophenolate mofetil (MMF) ร่วมกับ steroid โดยที่ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยได้รับ ATG พบว่าไม่แตกต่างกันที่ 1 ปีแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต [ร้อยละ 7.7 (2/26) เทียบกับ ร้อยละ 16.4 (18/110), $p=0.36$] และพบว่ามีผู้ป่วย 14 คนที่เกิด acute rejection ภายใน 10 วันแรกหลังปลูกถ่ายไต [46] บางการศึกษาพบว่าถึงอุบัติการณ์การเกิด acute rejection จะไม่ต่างกันใน 3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต แต่พบว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* จะเกิด rejection เร็วกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* (ค่ามัธยฐาน 7 วัน เทียบกับ 13 วัน, $p=0.005$) [42] ขณะที่บางการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี *CYP3A5 expressers* จะเกิด biopsy proven T cell acute rejection (อย่างน้อย Banff I) ภายใน 10 วันหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี *CYP3A5 nonexpressers* (ร้อยละ 31 เทียบกับ ร้อยละ 6, $p=0.017$) [44] ผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*1/*1* จะมี

ความเสี่ยงในการเกิด acute rejection เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*1/*3* และ *CYP3A5*3/*3* (ร้อยละ 38 เทียบกับ ร้อยละ 10 และ ร้อยละ 9, ตามลำดับ, p=0.01) [43]

ในปี พ.ศ. 2553 Thervet และคณะ [48] ได้นำข้อมูลทางพันธุกรรมมาใช้ในการกำหนดขนาดยา tacrolimus เริ่มต้นในผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ให้เท่ากับ 0.30 mg/kg/day และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* เท่ากับ 0.15 mg/kg/day พบว่าค่าเฉลี่ย $C_0$ อยู่ภายในเป้าหมาย (10-15 ng/ml) ทั้งสามกลุ่ม genotype [*CYP3A5*1/*1* เท่ากับ 14 (IQR 11.5-18.3) ng/ml, *CYP3A5*1/*3* เท่ากับ 12.3 (IQR 8.6-17.9) ng/ml และ *CYP3A5*3/*3* เท่ากับ 12 (IQR 9.1-14.9) ng/ml] ในวันที่ 10 หลังจากปลูกถ่ายไตและที่สำคัญพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 75 มีระดับยาอยู่ในเป้าหมายในวันที่ 8 และอุบัติการณ์ biopsy proven acute rejection (BPAR) ที่ 3 เดือน เท่ากับร้อยละ 7.1 ทั้งนี้จะเห็นได้ว่าอุบัติการณ์การเกิด BPAR ในการศึกษาต่ำกว่าการศึกษาอื่น ๆ ก่อนหน้า [21, 23] ซึ่งที่ไม่ได้นำข้อมูลทางพันธุกรรมวางแผนขนาดยาเริ่มต้น

อย่างไรก็ตามภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ กล่าวคือ ชาวยุโรปผิวขาวจะมีประชากรเพียงร้อยละ 5 เท่านั้นที่จะพบการแสดงออกของยีน CYP3A5 [49, 50] ขณะที่ชาวเอเชียจะพบได้ ร้อยละ 27 ในชาวเกาหลี ร้อยละ 25 ในชาวญี่ปุ่น และร้อยละ 25 ในชาวจีน [51, 52] และชาวแอฟริกัน อเมริกันพบการแสดงออกของยีน CYP3A5 ร้อยละ 45 [53]

สำหรับประเทศไทย มีรายงานการศึกษาของ ดาริกา สุปัญญา และคณะ ในปี พ.ศ. 2552 [53] ศึกษาความชุกของภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 ในอาสาสมัครสุขภาพดี 150 คน ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น พบความถี่ของ genotype *CYP3A5*1* เท่ากับ ร้อยละ 34 และ *CYP3A5*3* เท่ากับ ร้อยละ 66 ต่อมา สุดา วรรณประสาทและคณะ ในปี พ.ศ. 2556 [54] ได้ทำการศึกษาขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับ induction phase (0-3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต) และ maintenance phase (4-6 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 68 คน ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมี genotype *CYP3A5*1/*1* *CYP3A5*1/*3* *CYP3A5*3/*3* เท่ากับ ร้อยละ 20.6 (14 คน), 35.3 (24 คน) และ 44.1 (30 คน) ตามลำดับ ในระยะ induction phase ผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*1/*1* ต้องการขนาดยาเฉลี่ยต่อวันเท่ากับ 0.142±0.050 mg/kg/day ขณะที่กลุ่ม *CYP3A5*1/*3* ต้องการขนาดยาเฉลี่ยต่อวันเท่ากับ 0.097±0.040 mg/kg/day (p=0.072) และกลุ่ม *CYP3A5*3/*3* ต้องการขนาดยาเฉลี่ยต่อวันเท่ากับ 0.077±0.020 mg/kg/day (p=0.005) และระยะ maintenance phase ผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*1/*1* ต้องการขนาดยาเฉลี่ยต่อวันสูงกว่ากลุ่ม *CYP3A5*1/*3* 1.3 เท่า (p=0.018) และ 2.4

เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม *CYP3A5*3/*3* (p=0.0001) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศไทย โดยเฉพาะ acute rejection ที่เกิดขึ้นในระยะแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็น tacrolimus ร่วมกับ mycophenolic acid และ prednisolone อีกทั้งความแตกต่างของการแสดงออกของยีน CYP3A5 แต่ละเชื้อชาติอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์จากการใช้ยาได้

ในการศึกษานี้ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาปัจจัยจากภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในประเทศไทยที่ได้รับ tacrolimus เป็นยาหลักเพื่อจะได้ทราบอัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ที่ต่างกัน ทราบสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ถึงระดับยาเป้าหมายหลังจากได้รับการปลูกไตในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ที่ต่างกัน และทราบผลกระทบทางด้านคลินิก หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ที่ต่างกัน เพื่อใช้เป็นแนวทางในการวางแผนกำหนดขนาดยาเริ่มต้นของ tacrolimus ที่เหมาะสมในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 ที่แตกต่างกัน เพื่อประโยชน์ในการใช้ข้อมูลทางด้านพันธุกรรม screening ผู้ป่วยก่อนที่จะได้รับ tacrolimus ช่วยทำนายขนาดยา tacrolimus ในรูปแบบรับประทานที่เหมาะสมที่สุดในผู้ป่วยแต่ละราย ส่งผลระยะยาวเพิ่ม graft survival rate และ patient survival rate ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว รวมทั้งช่วยวางแผนติดตามและให้การรักษาได้เหมาะสมมากขึ้นในการป้องกันการเกิด acute rejection โดยเฉพาะในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่กำลังจะได้รับการปลูกถ่ายไต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

**วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย**

เปรียบเทียบผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus ในวันที่ 3 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers*

**วัตถุประสงค์รองของการวิจัย**

1. เปรียบเทียบผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกไตระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers*

2. เปรียบเทียบผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อการเกิด acute rejection ในระยะเวลา 3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers*

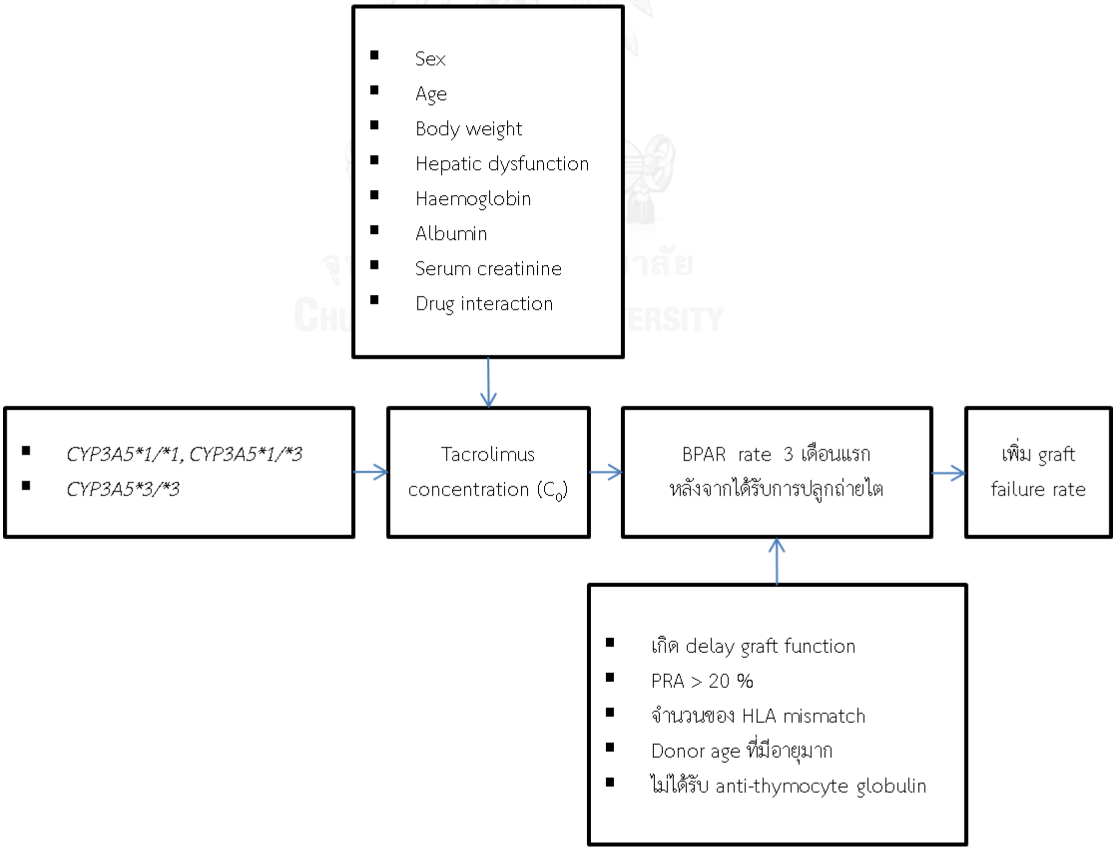
**ขอบเขตการวิจัย**

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนไตทุกคนที่ได้รับ tacrolimus เป็นยาเริ่มต้นและได้รับติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือน ณ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2552 ถึง เดือนเมษายน พ.ศ. 2557

## กรอบแนวคิดและทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

ดังแสดงในรูปที่ 1

รูปที่ 1 กรอบแนวคิดในการศึกษาผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus และการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต ระยะแรกในประชากรไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต




BPAR; Biopsy proven acute rejection, PRA; Panel reactive antibody, HLA; Human leukocyte antigen

**คำจำกัดความที่ใช้ในงานวิจัย**

1. Acute rejection หมายถึง การเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่าย โดยหมายรวมการวินิจฉัยที่ดูจากอาการแสดงภาวะต่อต้านอวัยวะที่ปลูกถ่าย และการวินิจฉัยจากการทำ biopsy
2. Delayed graft function (DGF) หมายถึง ผู้ป่วยได้รับการทำ dialysis ใน 7 วันแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต [55]
3. BPAR หมายถึง acute rejection ที่ได้รับการวินิจฉัยโดยพยาธิแพทย์จากการทำ biopsy ตาม Banff criteria 2013 ตั้งแต่ระดับความรุนแรง grade I รวม borderline changes จากผลวินิจฉัยจากพยาธิวิทยา ในการศึกษานี้แพทย์จะพิจารณาส่งตรวจ biopsy เมื่อผู้ป่วยมีอาการปัสสาวะออกน้อย หรือเกิด DGF และ/หรือ $S_{cr}$ เพิ่มขึ้นมากกว่าเดิม 0.3 mg/dL โดยจะทำในวันที่ 7-14 หลังปลูกถ่ายไตทั้งนี้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ที่จะพิจารณาเป็นราย ๆ ไป เพื่อวินิจฉัยแยกภาวะ acute rejection, acute tubular necrosis, calcineurin inhibitor nephrotoxicity และ recurrent disease ต่าง ๆ [56]
4. Time to rejection หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตจนถึงวันที่แพทย์วินิจฉัยว่าผู้ป่วยมี $S_{cr}$ เพิ่มขึ้นมากกว่าเดิม 0.3 mg/dL และส่งทำ biopsy
5. Nephrotoxicity หมายถึง การมีระดับยา tacrolimus เกินระดับยาเป้าหมายตาม protocol โรงพยาบาลรามาธิบดีหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต ซึ่งหมายถึงการมีระดับยา tacrolimus เกิน 12 ng/ml ลดยาแล้วอาการปัสสาวะออกน้อย หรือเกิด DGF และ/หรือ $S_{cr}$ เพิ่มขึ้นมากกว่าเดิม 0.3 mg/dL ดีขึ้น ไม่สามารถอธิบายสาเหตุ allograft dysfunction จากสาเหตุอื่น ๆ [55]
6. ค่าประมาณอัตราการกรองของไต (eGFR) คำนวณจากสูตร CKD-EPI [57, 58]

   $eGFR = 141 \times \min(Scr/\mathbf{K},1)^{\alpha} \times \max(Scr/\mathbf{K},1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} \times 1.018$ [if female] $\times 1.159$ [if black]

   เมื่อ $S_{cr}$ is serum creatinine (mg/dL), $\mathbf{K}$ is 0.7 for females and 0.9 for males, $\alpha$ is –0.329 for females and –0.411 for males, min indicates the minimum of $S_{cr}/\mathbf{K}$ or 1, and max indicates the maximum of $S_{cr}/\mathbf{K}$ or 1 มีหน่วยเป็น mL/min/1.73m$^2$
7. ระดับความเข้มข้นของยาต่ำสุดในเลือด หมายถึง ระดับความเข้มข้นของยาที่วัดก่อนที่จะรับประทานยามื้อถัดไป สำหรับในการศึกษานี้ผู้ป่วยได้รับ tacrolimus วันละ 2 ครั้ง จึงหมายถึงระดับยาที่ตรวจวัดที่ 12 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา
8. ระดับยา steady state หมายถึง การได้รับ tacrolimus ขนาดเดิมติดต่อกันอย่างน้อย 3 dose
9. วันที่ 0 หมายถึง วันที่ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต

10. วันที่ 3 หมายถึง วันที่ผู้ป่วยได้รับการตรวจวัดระดับยา tacrolimus ครั้งแรก และระดับยา tacrolimus อยู่ใน steady state
11. *CYP3A5 expresser* หมายถึง ผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*1* อย่างน้อย 1 allele
12. *CYP3A5 nonexpresser* หมายถึง ผู้ป่วยที่มี *homozygous 6986* allele (*CYP3A5*3*)
13. Panel reactive antibody (PRA) เป็นการตรวจเลือดผู้ป่วยทางอิมมูนวิทยาก่อนการปลูกถ่ายไต แสดงผลเป็นร้อยละของประชากรที่มี HLA ต่อ antibodies ที่มีอยู่แล้วในตัวผู้ป่วยที่ทำการตรวจก่อนทำการปลูกถ่ายอวัยวะเพื่อใช้ในการคาดคะเนโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้ไตจากกลุ่มผู้บริจาคทั่วไป การรายงานผลคิดได้จาก จำนวนเซลล์ตัวอย่างต่อ antibodies ที่มีอยู่แล้วในตัวผู้ป่วยที่ทำการตรวจซึ่งทำปฏิกิริยา positive กับ serum ของผู้ป่วยที่จะทำการปลูกถ่ายอวัยวะ หารด้วยจำนวนเซลล์ที่ใช้ทดสอบทั้งหมด แล้วคูณด้วย 100 การตรวจหา antibodies ได้ช่วยให้ตัดกลุ่มผู้บริจาคไตที่มี HLA ตรงกับ antibodies ออกไป [11]
14. HLA mismatch หมายถึง จำนวน incompatibility ของ HLA-A HLA-B HLA-DR ระหว่าง donor และ recipient ที่รายงานมาจากศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะสภากาชาดไทย
15. Donor age หมายถึง อายุของผู้บริจาคอวัยวะโดยนับจากวัน เดือน ปีเกิดตามที่ระบุในเวชระเบียนจนกระทั่งถึงวันที่ปลูกถ่ายอวัยวะ
16. Anti-thymocyte globulin therapy หมายถึง การให้ ATG ซึ่งเป็น lymphocyte depleting antibody เช่น Thymoglobulin (Genzyme), ATG-FRESENIUS (Fresenius) เพื่อรักษาปฏิกิริยาปฏิเสธไต [55]
17. ผู้ป่วย high immunologic risk ต่อ cellular rejection หมายถึง ผู้ป่วยรับไตจาก expanded criteria donor (ECD) ได้แก่ ผู้บริจาคไตที่สมองตายมีอายุ 60 ปีขึ้นไป หรือ ผู้บริจาคไตที่สมองตายมีอายุ 50 ปีขึ้นไปและมีคุณสมบัติอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ ซึ่งได้แก่ มีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง, terminal serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 mg/dL, เสียชีวิตจาก cerebrovascular accident หรือกรณีผู้บริจาคมี hypotension, shock, หัวใจหยุดเต้นและมี cold ischemic time (CIT) ≥ 24 ชั่วโมง และในผู้ป่วยที่เกิด DGF [55]
18. ผู้ป่วย high immunologic risk ต่อ antibody rejection หมายถึง HLA mismatch 6/6 ใน living donor, second หรือ third kidney transplantation, current PRA > 20% หรือ Peak PRA > 50%, B-cell/T-cell positive crossmatch, DSA positive by luminex, rapid (< 2 years) immunologic loss of a previous kidney graft [55]
19. เป้าหมายของระดับยา tacrolimus ในการศึกษานี้จะใช้ตาม protocol โรงพยาบาลรามาธิบดี ซึ่งในช่วง 0-3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต หมายถึง ระดับความเข้มข้นของ tacrolimus ในเลือดต่ำสุดอยู่ระหว่าง 8-12 ng/ml ในผู้ป่วย high immunologic risk และ

ระดับความเข้มข้นของ tacrolimus ในเลือดต่ำสุดอยู่ระหว่าง 4-8 ng/ml ในผู้ป่วย low immunologic risk หรือผู้ป่วยที่ได้รับ induction therapy [55]

20. การให้ induction therapy หมายถึง การให้ยากลุ่ม lymphocyte depleting antibody หรือ non-lymphocyte depleting antibody เช่น interleukin-2 receptor antibody (IL2-RA) เพื่อลดภูมิต้านทานอย่างมากในช่วงหลังผ่าตัดใหม่ ๆ สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ใช่ high immunologic risk อาจไม่จำเป็นต้องได้รับ induction therapy [55]

**ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ**

1. เพื่อใช้เป็นแนวทางในการวางแผนกำหนดขนาดยาเริ่มต้นของ tacrolimus ที่เหมาะสมในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 ที่แตกต่างกัน
2. ได้ข้อมูลความแตกต่างของสัดส่วนผู้ป่วยถึงระดับยา tacrolimus เป้าหมายหลังปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่มีภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 ที่แตกต่างกัน
3. ได้ข้อมูลผลลัพธ์ของการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 ที่แตกต่างกัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

**การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง**

การทบทวนวรรณกรรมจะประกอบด้วยหัวข้อที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย ได้แก่ การปลูกถ่ายอวัยวะ ลักษณะของการปลูกถ่ายไต การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน กลไกการออกฤทธิ์ของ tacrolimus ขนาดการให้ยาสำหรับป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธไตที่ปลูกถ่าย เภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus อาการไม่พึงประสงค์ของ tacrolimus ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus การติดตามวัดระดับยาในเลือดและการใช้ $C_0$ ภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus acute rejection เกณฑ์การวินิจฉัย acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต การรักษา acute rejection ผลกระทบต่อการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

**1. การปลูกถ่ายอวัยวะ**

Transplantation หมายถึง การปลูกถ่ายอวัยวะ โดยอาจจะปลูกถ่ายจากอวัยวะส่วนหนึ่งของร่างกายไปยังอวัยวะส่วนอื่น หรือปลูกถ่ายจากบุคคลหนึ่งไปยังอีกบุคคลหนึ่งก็ได้ โดยผู้ที่ให้อวัยวะสำหรับปลูกถ่ายนั้นจะเรียกว่า donor ส่วนผู้รับจะเรียกว่า recipient สำหรับอวัยวะที่ใช้ปลูกถ่ายนั้นจะเรียกว่า graft ซึ่งมีหลายชนิดด้วยกัน แต่ในที่นี้จะกล่าวถึงการปลูกถ่ายแบบ allograft (allogeneic graft, homograft) ซึ่งเป็น graft ที่นิยมใช้มากที่สุดในปัจจุบัน โดยที่ donor และ recipient อยู่ใน species เดียวกันจึงยังคงมีความแตกต่างทางพันธุกรรม จึงเป็นสาเหตุทำให้เกิดการ graft rejection ซึ่งแอนติเจนสำคัญที่ก่อให้เกิด graft rejection ก็คือ MHC (Major Histocompatibility Complex) ในคนเรียกว่า HLA HLA ถูกควบคุมโดยยีน (genes) ซึ่งยีนที่แตกต่างกันในแต่ละคนก็จะทำให้มีแอนติเจนที่แตกต่างกัน จนแทบจะกล่าวได้ว่าไม่มีใครเลยที่มี HLA antigen ที่เหมือนกันหมด ยกเว้น identical twins ดังนั้นเมื่อจะปลูกถ่ายอวัยวะจะประสบปัญหากับความเข้ากันไม่ได้ (incompatibility) หรือความไม่เหมือนกันของ HLA antigen ระหว่าง donor และ recipient จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมีการคัดเลือก donor และ recipient ให้มีความเข้ากันได้มากที่สุด เพื่อป้องกัน graft rejection หรือ graft versus host reaction ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะแบบ allograft จำเป็นต้องให้สารกดภูมิคุ้มกันแก่ recipient เพื่อลดปฏิกิริยาตอบสนองของ recipient ต่อ graft ทำให้อัตราการเกิด graft rejection เกิดช้าลง ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้บ่อยในคนมีอยู่หลายชนิด เช่น tacrolimus, cyclosporine, corticosteroid, ATG, IL2-RA เป็นต้น [59]

ปัจจุบันการปลูกถ่ายไตได้เป็นที่ยอมรับว่าเป็นการรักษาผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้ผลดี โดยพบว่าหลังผ่าตัดผู้ป่วยจะมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ความสิ้นเปลืองในการรักษาน้อยกว่าการล้างไตมาก [1-3]

**2. ลักษณะของการปลูกถ่ายไต**

การปลูกถ่ายไตมี 2 ลักษณะ คือ การปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต (living donor) และการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่สมองตาย (cadaveric donor) [60, 61]

2.1 Living donor หมายถึง

2.1.1 ผู้บริจาคไตที่ยังมีชีวิต มาจาก first-degree relative ประกอบด้วย พ่อ แม่ ลูก และพี่น้องท้องเดียวกัน รวมถึง พี่น้องที่มี zero-haplotype matched HLA second-degree relative หมายถึง ลูกพี่ลูกน้อง ลุง ป้า น้า อา แม้จะมี zero-haplotype matched HLA ก็ได้

2.1.2 ผู้บริจาคไตที่ยังมีชีวิต แต่ไม่มีความสัมพันธ์กันทางสายเลือด เช่น สามีบริจาคไตให้ภรรยา

2.2 Cadaveric donor หมายถึง ผู้บริจาคไตที่เป็นผู้ป่วยด้วยอุบัติเหตุ หรือโรคทางสมองที่มีความรุนแรงจนก่อให้เกิดภาวะสมองตาย โดยมิได้มีความผิดปกติในระบบอื่น ๆ ในร่างกายมาก่อน

**3. การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน**

การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน แบ่งออกเป็น 3 ลักษณะ คือ

3.1 Induction therapy [12]

การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะแรกหลังปลูกถ่ายไต ควรได้รับยากดภูมิคุ้มกันที่มีฤทธิ์แรงและใช้ขนาดยาที่สูง เพื่อกดภูมิคุ้มกันของร่างกายให้ลดลงอย่างรวดเร็ว จนร่างกายสามารถยอมรับอวัยวะใหม่และไม่เกิด acute allograft rejection เนื่องจากในระยะแรกหลังปลูกถ่ายไตระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะถูกกระตุ้นอย่างมาก และก่อให้เกิดปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะใหม่ตามมาอย่างรวดเร็ว และรุนแรง

ตามแนวทางของ KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients พ.ศ. 2552 แนะนำผู้ป่วยควรได้รับยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิดร่วมกัน และควรได้รับ induction therapy ที่ระยะเวลาก่อน หรือขณะผ่าตัดปลูกถ่ายไตในทันที การได้รับ induction therapy ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการกดภูมิคุ้มกัน ลดอัตรา acute rejection และช่วยลดขนาดยา calcineurin inhibitor และ corticosteroids ยาที่แนะนำเป็น first-line induction therapy คือ ยากลุ่ม IL2-RA ได้แก่ basiliximab และ daclizumab แต่สำหรับผู้ป่วยกลุ่ม high immunologic risk แนะนำใช้ยากลุ่ม lymphocyte-depleting antibody มากกว่า IL2-

RA ได้แก่ ATG, antilymphocyte globulin (ALG) และ monoclonal anti-CD3 globulin (OKT3)

3.2 Maintenance immunosuppressive medication [12]

เป็นการใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะยาว เพื่อป้องกัน acute allograft rejection และการเสื่อมลงของการทำงานของไต

KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients พ.ศ. 2552 แนะนำควรเริ่มรับยากดภูมิคุ้มกัน maintenance therapy ที่เวลาก่อน หรือขณะผ่าตัดปลูกถ่ายไตในทันที โดยอาจใช้ร่วม หรือไม่ใช้ร่วมกับ induction therapy ผู้ป่วยควรได้รับยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิดร่วมกัน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการกดภูมิคุ้มกัน และลดอาการข้างเคียงของยา สูตรยากดภูมิคุ้มกันควรประกอบด้วย calcineurin inhibitor ร่วมกับ antiproliferative agent และอาจใช้หรือไม่ใช้ร่วมกับ corticosteroids โดยยาในกลุ่ม calcineurin inhibitor ที่แนะนำตัวแรกคือ tacrolimus ซึ่งควรเริ่มยา tacrolimus หรือ cyclosporine ที่เวลาก่อน หรือขณะผ่าตัดปลูกถ่ายไตทันที และยาในกลุ่ม antiproliferative agent ที่แนะนำตัวแรก คือ mycophenolate นอกจากนั้นการพิจารณาใช้ยากลุ่ม mammalian target of rapamycin inhibitor ใน maintenance therapy ได้แก่ sirolimus และ everolimus แนะนำควรเริ่มใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตคงที่ และมีแผลผ่าตัดที่ดีขึ้น

การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในระยะแรกหลังปลูกถ่ายไต อาจใช้ขนาดยาที่สูงกว่าในระยะหลัง เนื่องจากในระยะ 3 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต มีอัตรา acute rejection สูง เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตคงที่ และไม่มีภาวะ acute allograft rejection เกิดขึ้น อาจพิจารณาลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันลงหลังปลูกถ่ายไต 2-4 เดือน เพื่อลดพิษของยา

3.3 Treatment of acute rejection

รายละเอียดจะกล่าวในหัวข้อ acute rejection ต่อไป

**4. กลไกการออกฤทธิ์ของ tacrolimus**

Tacrolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันสำหรับปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะ (solid organ) ที่ปลูกถ่าย เช่น ไต หัวใจและตับ ยาถูกสกัดได้ครั้งแรกจากเชื้อจุลชีพที่มีชื่อเรียกทางวิทยาศาสตร์ว่า *Streptomyces tsukubaensis* ในดินที่พบในเมืองทูคูบะ (Tsukuba) ประเทศญี่ปุ่น tacrolimus ออกฤทธิ์ระดับเซลล์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ calcineurin โดยจับกับ intracellular protein FK BP-12 ซึ่งเป็นตัวรับในเซลล์ (cytoplasmic receptor protein) ก่อนจะจับกับ calcineurin แบบจำเพาะส่งผลยับยั้งการ translocation ของ nuclear factor ของ activated T-cells ได้อย่างสมบูรณ์ จึงป้องกัน cytokine gene transcription และยับยั้งขบวนการ T-lymphocyte activation และ proliferation ได้ [8, 62]

**5. ขนาดการให้ยาสำหรับป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธไตที่ปลูกถ่าย**

ขนาดยาเริ่มต้นโดยทั่วไปที่แนะนำในผู้ป่วยที่ได้รับร่วมกับ mycophenolate mofetil (MMF) หรือ IL2-RA คือ 0.1 mg/kg/day แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ทุก 12 ชั่วโมง และควรเริ่มรับประทานยา tacrolimus ภายใน 24 ชั่วโมงหลังปลูกถ่ายไต หรืออาจจะเริ่มเมื่อไตเริ่มทำงาน ปรับขนาดยาตามการตอบสนองทางคลินิกของผู้ป่วยและระดับยาในเลือด [62]

**6. เภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus**

**การดูดซึมยา:** tacrolimus มี absolute bioavailability (F) ร้อยละ 25 และอยู่ในช่วงกว้างร้อยละ 4-93 ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากก่อนดูดซึมยาถูกเมตาบอลิสมโดยเอนไซม์ CYP3A4 และเกิด drug efflux pump ของ p-glycoprotein (P-gp) บริเวณลำไส้เล็ก เมื่อรับประทานยา tacrolimus ยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว มีเวลาที่มีระดับยาสูงสุด (time to peak concentration) 0.5-2.0 ชั่วโมง [63, 64]

อาหารมีผลลดอัตราและปริมาณการดูดซึมยา เมื่อรับประทานยา tacrolimus พร้อมอาหารหรือหลังอาหารทันที เวลาที่มีระดับยาสูงสุดจะยาวนานขึ้น 5-7 เท่า ความเข้มข้นสูงสุด (peak concentration) ลดลง ร้อยละ 39-77 และ AUC ลดลง ร้อยละ 27-37 [64]

**การกระจายยา:** ปริมาตรการกระจายยา (volume of distribution, $V_d$) ของยา tacrolimus ใน whole blood เท่ากับ 1 (ระหว่าง 0.85-1.94) L/kg ความเข้มข้นของยา tacrolimus ใน whole blood มีระดับยาที่สูงกว่าในพลาสมา 35 เท่า (ระหว่าง 12-67 เท่า) [64] เนื่องจากยามีความสามารถในการจับกับเม็ดเลือดแดงสูง โดยยาจะจับกับโปรตีนใน erythrocyte [65]

Tacrolimus จับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูงร้อยละ 99 ซึ่งมักจับกับโปรตีนเช่น alfa1-acid glycoprotein, albumin, globulin และ lipoprotein [63] ยามีการกระจายไปสู่เนื้อเยื่อได้มาก ได้แก่ ปอด ม้าม ไต หัวใจ ตับอ่อน สมอง กล้ามเนื้อ และตับ และสามารถผ่านรก และน้ำนมแม่ได้ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะโดยเฉพาะผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก และปลูกถ่ายไต อาจมีระดับ erythrocyte และโปรตีนในพลาสมาเปลี่ยนแปลงสูง ซึ่งส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus [66]

**การเมตาบอลิสม & การกำจัดยา:** tacrolimus ถูกเมตาบอลิสมที่ตับมากกว่าร้อยละ 99 โดยอาศัย cytochrome P450 system (CYP3A) เช่น CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 และ CYP3A43 เอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมตาบอลิสมของยา tacrolimus คือ CYP3A4 และ CYP3A5 [33-35]

นอกจากนี้ tacrolimus ยังเป็นสารตั้งต้นของ P-gp [67] ซึ่งหน้าที่เป็น ATP-membrane transporter สามารถปั๊มสารพิษหรือยาจาก cytoplasm ออกไปนอกเซลล์ได้ โดยพบการแสดงออก

ของ P-gp บริเวณลำไส้เล็ก ระบบน้ำดีและไต [68] ซึ่ง P-gp มีบทบาทในการลดการดูดซึมยา tacrolimus จากลำไส้เล็ก และเพิ่มการขับยาออกจากร่างกายทางระบบน้ำดีและปัสสาวะ [69, 70]

Systemic clearance (CL) ของยา tacrolimus ใน whole blood เท่ากับ 0.04-0.083 L/kg/hr [64] และยา tacrolimus มีครึ่งชีวิตของยาใน whole blood (elimination half life, $t_{1/2}$) เท่ากับ 12 (ระหว่าง 4-41) hrs [65] ค่าครึ่งชีวิตของยาจะยาวนานขึ้น เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของตับผิดปกติ เมตาบอลิสมของยา tacrolimus มากกว่าร้อยละ 95 ถูกขับออกทางน้ำดี ยาถูกขับออกทางปัสสาวะเฉลี่ยร้อยละ 2.4 [63] ภาพรวมพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1

| ตารางที่ 1 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus | |
|---|---|
| F | 25% (ระหว่าง 4-93%) |
| $V_d$ | 1 L/kg (ระหว่าง 0.85-1.94) L/kg |
| CL | 0.04-0.083 L/kg/hr |
| $t_{1/2}$ | 12 hrs (ระหว่าง 4-41 hrs) |
| Free Fraction | 1% |

F; Bioavailability, $V_d$; Volume of distribution, CL; Clearance, $t_{1/2}$; Elimination half life

## 7. อาการไม่พึงประสงค์ของ tacrolimus

แบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรง และ อาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

### 7.1 อาการไม่พึงประสงค์แบบไม่รุนแรง [25]

- Cardiovascular: peripheral edema พบร้อยละ 12-36
- Dermatologic: alopecia พบได้มากถึงร้อยละ 28.9, persistent erythema พบได้ร้อยละ 20-58, pruritus พบได้ร้อยละ 15-36 และ rash พบได้ร้อยละ 10-24
- Gastrointestinal: constipation พบได้ร้อยละ 14-40, diarrhea พบได้ร้อยละ 25-72, nausea พบได้ร้อยละ 13-46 และ vomiting พบได้ร้อยละ 13-29
- Hematologic: anemia พบได้ร้อยละ 5-65, leukocytosis พบได้ร้อยละ 8-32 และ thrombocytopenia พบได้ร้อยละ 14-24
- Neurologic: headache พบได้ร้อยละ 10-64, insomnia พบได้ร้อยละ 9-64, paresthesia พบได้ร้อยละ 17-40 และ tremor พบได้ร้อยละ 15-56

**7.2 อาการไม่พึงประสงค์แบบรุนแรง [25]**

- Cardiovascular: atrial fibrillation, cardiac arrest, cardiomegaly, congestive heart failure, hypertension พบได้ร้อยละ 13-89, myocardial infarction, prolonged QT interval
- Endocrine metabolic: diabetes mellitus, post-transplant พบได้ร้อยละ 11-37, hyperkalemia พบได้ร้อยละ 13-45 และ hypomagnesemia พบได้ร้อยละ 3-48
- Gastrointestinal: gastrointestinal perforation
- Hematologic: pure red cell aplasia
- Hepatic: hepatitis และ hepatotoxicity
- Immunologic: anaphylaxis, infectious disease, malignant lymphoma และ opportunistic infection
- Neurologic: posterior reversible encephalopathy syndrome และ seizure
- Renal: acute renal failure, hemolytic uremic syndrome, nephrotoxicity พบได้ร้อยละ 36-59
- Respiratory: acute respiratory distress syndrome
- Other: infectious disease

**8. ปัจจัยที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus**

พบรายงานว่ามีปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ได้แก่ เพศ อายุ เชื้อชาติ น้ำหนักตัว การทำงานของตับผิดปกติ haemoglobin albumin $S_{cr}$ อันตรกิริยาของยา และพันธุกรรม

8.1 เพศ

เพศส่งผลต่อการดูดซึมของยาได้ โดยทั่วไปผู้หญิงมีการเคลื่อนที่ของระบบทางเดินอาหารช้ากว่าผู้ชาย อาจเป็นผลจากระดับฮอร์โมนเพศในรอบเดือน ผู้ชายมี muscle mass มากกว่าผู้หญิง และผู้หญิงมีไขมันสะสมในร่างกายมากกว่าผู้ชาย องค์ประกอบของร่างกายที่ต่างกัน อาจมีผลต่อปริมาตรการกระจายของยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี และละลายไขมันได้ดี [71] เพศมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ได้ โดยมีรายงานผลการศึกษาขนาดเล็กในผู้ป่วย 19 คน เป็นหญิง 8 คน ชาย 11 คน พบว่าเมื่อมีการใช้ยา tacrolimus ทางหลอดเลือดดำร่วมกับยา ketoconazole ค่า CL/F ของยา tacrolimus ในผู้หญิงลดลงมากกว่าในผู้ชายอย่างมีนัยสำคัญ [66] แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากเป็นการศึกษาเดียวและมีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวนยังไม่มาก จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเพศมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

8.2 อายุ

อายุส่งผลต่อการดูดซึมยา การเปลี่ยนแปลงของ gastric pH, gastric emptying, การเคลื่อนที่ของลำไส้เล็ก และการไหลเวียนของระบบเลือด มักมีผลต่ออัตราการดูดซึมยามากกว่าปริมาณการดูดซึมยา อย่างไรก็ตามผลของอายุต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ยังไม่ชัดเจน [66]

8.3 เชื้อชาติ

ผู้ป่วยชาวแอฟริกัน อเมริกันจะต้องการขนาดยา tacrolimus (mg/kg) สูงกว่าชาวยุโรปผิวขาวเพื่อที่จะให้ถึงระดับความเข้มข้นของยาที่ไม่ต่างกัน ซึ่งอาจเป็นผลมาจากความแตกต่างของการทำงานของ CYP3A หรือ P-gp [63]

8.4 น้ำหนักตัว

การเปลี่ยนแปลงของน้ำและไขมันในร่างกายมีผลต่อการกระจายยา ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนจะมี $V_d$ ของยาที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดีลดลง ทำให้ต้องลดขนาดยาต่อน้ำหนักตัว และผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนอาจมี $V_d$ ของยาที่มีคุณสมบัติละลายไขมันได้ดีเท่าเดิมหรือเพิ่มขึ้น ทำให้อาจไม่ต้องเปลี่ยนแปลงขนาดยา หรือเพิ่มขนาดยาต่อน้ำหนักตัว ผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนอาจมีการกำจัดยาออกทางไตเพิ่มขึ้น เนื่องจากมี blood volume และ cardiac output มากขึ้น ทำให้มี renal blood flow และ GFR เพิ่มขึ้น ผู้ที่มีภาวะอ้วนจึงมี renal clearance ของยาบางชนิดสูงกว่าผู้ที่มีน้ำหนักปกติ เช่น aminoglycosides [71] โดยพบว่าน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นส่งผลต่อ Vc/F, Vp/F, Q/F และ CL/F ของ tacrolimus สูงขึ้นในผู้ป่วยเด็กที่ปลูกถ่ายไต (Vc หมายถึง Volume of central compartment, Vp หมายถึง Volume of peripheral compartment, Q หมายถึง blood flow) [72]

8.5 การทำงานของตับผิดปกติ

การทำงานของตับผิดปกติจะลดการขับออกของยา tacrolimus และอาจส่งผลให้ยามีค่าครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้น [63]

ในปี พ.ศ. 2545 Staatz และคณะ ทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 70 คน (ผู้หญิง 27 คน และผู้ชาย 43 คน) อายุ 43.6±14.0 ปี น้ำหนัก 73.5±15.9 กิโลกรัม มีระยะเวลาที่ใช้ยา tacrolimus 128 (ระหว่าง 2-1475) วัน วิเคราะห์จากระดับความเข้มข้นของยา tacrolimus 1,060 ตัวอย่าง ที่เวลาหลังรับประทานยา 12.3±1.4 ชั่วโมง โดยใช้เครื่องวัดระดับยา liquid chromatography–mass spectrometry (LC-MS) พบว่าระดับ AST สูงขึ้น ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง มีแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรคือ CL/F=23.6+31.9/DOT+76.7/AST เมื่อ DOT คือ จำนวนวันที่ได้รับยา tacrolimus (วัน), AST คือ ระดับ AST (U/L) และเมื่อนำแบบจำลองที่ได้มาคำนวณหาขนาดยา maintenance dose พบว่า ที่ระยะเวลาหลังได้รับยา

tacrolimus 7, 14, 30, 90, 180 และ 365 วัน กลุ่มที่มีระดับ AST สูง (AST=200 U/L) จะต้องการใช้ขนาดยา tacrolimus น้อยกว่ากลุ่มที่มีระดับ AST ปกติ (AST=20 U/L) [73]

8.6 Haemoglobin

Tacrolimus จับร่วมกับ erythrocyte ได้ดี [66] ระดับของ erythrocyte ที่เปลี่ยนแปลงไป อาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus โดยพบว่าระดับ haemoglobin เพิ่มขึ้นส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง [74, 75]

8.7 Albumin

Tacrolimus ในพลาสมาจับกับโปรตีนได้สูงร้อยละ 99 โดยมักจับกับโปรตีน เช่น alfa1-acid glycoprotein, albumin, globulin และ lipoprotein [63, 66] ระดับโปรตีนในพลาสมาที่เปลี่ยนแปลงไปอาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus โดยพบว่าระดับ albumin เพิ่มขึ้นส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง [76]

8.8 $S_{cr}$

$S_{cr}$ เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ CL/F ของยา tacrolimus ลดลง [77]

8.9 อันตรกิริยาของยา [62, 66, 78-80]

การใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากับ tacrolimus อาจมีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ควรมีการติดตามผลการรักษาหรือปรับขนาดยาให้เหมาะสม ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus จะผ่านทางการกระตุ้นหรือยับยั้งการเมตาบอลิสมของ CYP3A และ P-gp ซึ่งส่งผลต่อผลลัพธ์ทางคลินิกที่สำคัญ (รายชื่อยาที่เกิดอันตรกิริยากับ tacrolimus significant level 1,2 ตาม Drug interaction fact ปี 2556 ยกเว้นยา methylprednisolone และ prednisolone แสดงในภาคผนวก จ)

ตัวยาที่มีคุณสมบัติเป็น enzyme inhibitor จะเพิ่ม tacrolimus concentration เช่น calcium channel blocker, antifungals agent และ macrolide antibiotics เป็น potent inhibitor ของ tacrolimus อย่างไรก็ตาม azithromycin ไม่เกิดอันตรกิริยาเมื่อให้ร่วมกับ tacrolimus [79] ตัวยาที่มีคุณสมบัติเป็น enzyme inducers เช่น anticonvulsants, rifampin อาจจะลดระดับยา tacrolimus และควรจะใช้ tacrolimus อย่างระวังเมื่อให้ร่วมกับ nephrotoxic agents อื่น ๆ (aminoglycoside, amphotericin-B, cisplatin) เนื่องจากมีผลเพิ่มการเสริมฤทธิ์ impairment ของ renal function

8.10 พันธุกรรม

CYP P450 isoenzyme 3A4 และ 3A5 เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในการเมตาบอลิสม tacrolimus [33-35] แต่ CYP3A5 มีพหุสัณฐานมากกว่า [36, 37] เป็นไปได้ว่าความผัน

แปรของบุคคลในการเมตาบอลิสม tacrolimus เป็นผลมาจากภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 โดยพบว่า SNP ตำแหน่ง *6986* ของ *CYP3A5* เปลี่ยนจาก *6986A* ไปเป็น *6986G* สาเหตุ จาก splicing defect ส่งผลให้ CYP3A5 โปรตีนไม่ทำงาน ผู้ป่วยที่มี *homozygous* 6986 allele (*CYP3A5*3*) เรียกว่า *CYP3A5 nonexpresser* ขณะที่ผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*1* อย่างน้อย 1 allele เป็น *CYP3A5 expresser* [38] มีรายงานจากหลายการศึกษาที่พบว่า *CYP3A5*1* มีผลต่อ metabolic clearance ของ tacrolimus [39-41] ผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expresser*s ต้องการขนาดยา tacrolimus ต่อวันสูงกว่า *CYP3A5 nonexpresser*s เพื่อให้ถึง $C_0$ และ $AUC_{0-12}$ เป้าหมาย [39] ความแตกต่างในเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ในระหว่าง genotypes มีผลให้ความต้องการขนาดยา tacrolimus ต่อวันและค่า $C_0$ แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expresser*s และ *CYP3A5 nonexpresser*s [40] และที่ 6 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไต พบว่ากลุ่ม *CYP3A5 expresser*s ต้องการขนาดยา tacrolimus ต่อวัน สูงกว่า *CYP3A5 nonexpressers* เพื่อให้ $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย (5-10 ng/ml) [41]

P-gp มีบทบาทในการลดการดูดซึมยา tacrolimus จากลำไส้เล็ก และเพิ่มการขับยาออกจากร่างกายทางระบบน้ำดีและปัสสาวะ [69, 70] ซึ่ง P-gp encode multi-drug resistance 1 (MDR1) gene หรือเรียกว่า *ATP-binding cassette* หรือ *sub-family B (MDR/TAP) member 1 (ABCB1)* ซึ่งอยู่ที่ตำแหน่ง 7q21 พบว่ามีภาวะพหุสัณฐานมากกว่า 20 ยีน [81, 82] มีการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ระหว่างการดูดซึมของ tacrolimus กับการแสดงออกของ MDR1 [83, 84] แต่อย่างไรก็ตามจากการทบทวนการศึกษาที่ผ่านมายังไม่พบว่าภาวะพหุสัณฐานยีน MDR1 ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ ของ tacrolimus [39, 40, 43, 44, 46, 54]

**9. การติดตามวัดระดับยาในเลือดและการใช้ $C_0$**

Tacrolimus เป็นยาที่มีขนาดช่วงการรักษาแคบ เภสัชจลนศาสตร์ของยามีความผันแปรระหว่างบุคคลและความผันแปรภายในบุคคลค่อนข้างสูง ดังนั้นการติดตามวัดระดับยาในเลือดเป็นสิ่งสำคัญเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่สูงสุด [16, 17] โดยแนวทางการรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตปี 2552 (KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients) [12] ให้ข้อแนะนำเกี่ยวกับการติดตามระดับยา tacrolimus ในเลือดไว้ว่า

(1) ให้ติดตามค่า $C_0$
(2) เป้าหมายของ $C_0$ ของยา tacrolimus คือ 5-15 ng/ml
(3) ติดตามวัดระดับยาในเลือด วันเว้นวันโดยให้เริ่มหลังจากผ่าตัดจนกระทั่งได้ $C_0$ เป้าหมาย เมื่อมีการเปลี่ยนยา หรือ สภาวะของผู้ป่วยมีผลต่อ $C_0$ และเมื่อการทำงานของไตลดลงซึ่งบ่งชี้ถึงการเกิด nephrotoxicity หรือ rejection

จากข้อมูลแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไตปี 2557 จากสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยได้แนะนำว่า สูตรยากดภูมิคุ้มกันสำหรับ maintenance therapy ที่มี tacrolimus ร่วมกับ MMF/EC-MPS (Enteric coated mycophenolate sodium) ร่วมกับ prednisolone $C_0$ เป้าหมายในช่วง 0-3 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไตควรอยู่ระหว่าง 8-12 ng/ml [85] และเมื่อปี พ.ศ. 2550 ข้อมูลจาก Symphony study พบว่า $C_0$ ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่ได้รับ low dose tacrolimus (0.1 mg/kg/day) ควรอยู่ในช่วง 4-8 ng/ml [86] อย่างไรก็ตามอาจมีการปรับเปลี่ยนตามความเหมาะสมขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา ซึ่งสำหรับโรงพยาบาลรามาธิบดีได้กำหนด $C_0$ เป้าหมายไว้ดังนี้ กล่าวคือในช่วง 0-3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต $C_0$ อยู่ระหว่าง 8-12 ng/ml ในผู้ป่วย high immunologic risk และ $C_0$ อยู่ระหว่าง 4-8 ng/ml ในผู้ป่วย low immunologic risk หรือผู้ป่วยที่ได้รับ induction therapy [55]

สำหรับ $C_0$ ที่ทำให้เกิด nephrotoxicity ยังไม่มีรายงานที่แน่ชัด ซึ่งการวินิจฉัยจะขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Bottiger และคณะ ในปี พ.ศ. 2541 พบว่า $C_0$ น้อยกว่า 5-10 ng/ml พบการเกิด nephrotoxicity น้อยกว่าร้อยละ 5 และเมื่อ $C_0$ 10-20 ng/ml พบการเกิด nephrotoxicity น้อยกว่าร้อยละ 10 และเมื่อ $C_0$ มากกว่า 20 ng/ml พบการเกิด nephrotoxicity มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 [87] สำหรับในการศึกษานี้ $C_0$ ที่สงสัยว่าผู้ป่วยเกิด nephrotoxicity คือ $C_0$ ที่มากกว่า 12 ng/ml

**10. ภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5**

CYP3A enzyme subfamily เป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่ใน systemic metabolism ทั้งใน endogenous และ exogenous compounds และมีบทบาทสำคัญในการเมตาบอลิสมยาหลายชนิด [88] ความผันแปรระหว่างบุคคลต่อระดับความเข้มข้นหรือหน้าที่การทำงานของเอนไซม์ CYP3A มีผลต่อ AUC ของยาที่ถูกเมตาบอลิสมโดยเอนไซม์เหล่านี้ ซึ่งหลาย ๆ isoforms ของ CYP3A (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 และ CYP3A43) พบในมนุษย์ [37] isoenzyme หลักที่พบการแสดงออกในมนุษย์คือ CYP3A4 ซึ่งพบในตับและระบบทางเดินอาหาร CYP3A5 เป็น isoenzyme ที่มีความผันแปรระหว่างบุคคล ในแง่ของปริมาณพบการแสดงออกหลักในตับและระบบทางเดินอาหาร แต่ก็ยังสามารถพบได้ในอวัยวะอื่น ๆ เช่น ต่อมลูกหมากและไต [37] CYP3A7 เป็น isoenzyme ที่พบได้มากในทารกแรกเกิด และจะค่อย ๆ ลดลง หลังคลอดและพบได้เล็กน้อยในผู้ใหญ่เมื่อเทียบกับ CYP3A4 และ CYP3A5 [88] ขณะที่ CYP3A43 พบได้ในผู้ใหญ่ที่ไต ตับ ต่อมลูกหมากและตับอ่อน [89]

พบความแปรปรวนในการแสดงออกของ CYP mRNA ภายในบุคคลด้วย โดยในปี พ.ศ. 2550 Bieche และคณะ ได้ทำการตรวจสอบการแสดงออกของ CYP mRNA ในเนื้อเยื่อตับ 12 ตัวอย่างที่ได้รับจากการตรวจชิ้นเนื้อของผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นของเอนไซม์ ALT สูงซึ่งไม่สามารถ

อธิบายสาเหตุของความผิดปกติได้ พบว่า CYP3A7 และ CYP3A43 มีการแสดงออกน้อยกว่าร้อยละ 1 ใน CYP mRNA ขณะที่ CYP3A4 พบได้ร้อยละ 8-11 และ CYP3A5 พบได้ร้อยละ 1-5 [90]

ในปี พ.ศ. 2544 Kuehl และคณะ ได้ศึกษาถึงความเชื่อมโยงระหว่างปริมาณของ CYP3A5 และ *CYP3A5* genotype ซึ่งผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ผู้ที่มี *CYP3A5*1* จะมีการผลิตเอนไซม์ CYP3A5 มากกว่าผู้ที่มี *homozygous CYP3A5*3* allele โดย *CYP3A5*3* allele เกิดจากการผลิต spliced mRNA ที่ไม่ถูกต้อง ร่วมกับการเกิด stop codon ก่อนภาวะปกติ ส่งผลให้ไม่มีการทำงานของโปรตีน ซึ่งพหุสัณฐานที่พบมากที่สุดคือ *CYP3A5*3* allele ที่เกิดขึ้นในตำแหน่งที่ *6986 (6986A* เป็น *6986G)* โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้เป็นชาวผิวขาวพบ *CYP3A5*3/*3* ต่อมิลลิกรัมของโปรตีนน้อยกว่า 21 pmol และในผู้ป่วยบางรายที่มี *CYP3A5*1* allele จะมี CYP3A5 โปรตีนมากกว่าร้อยละ 50 จากปริมาณโปรตีน CYP3A ที่พบในตับทั้งหมด [36]

ขณะที่พบว่าประชากรทั่วไป *CYP3A5* allele อื่น ๆ คือ *CYP3A5*2*, *CYP3A5*4*, *CYP3A5*6*, *CYP3A5*7*, *CYP3A5*8*, *CYP3A5*9* และ *CYP3A5*10* มีความถี่น้อยกว่า *CYP3A5*1* และ *CYP3A5**3 allele ทั้งนี้ *CYP3A5*3* เป็น allele ที่พบว่ามีความถี่มากที่สุด [37]

ในปี พ.ศ. 2545 Lin และคณะได้ทำการวัดปริมาณโปรตีน microsomal CYP3A4/CYP3A5 ในเนื้อเยื่อตับ 60 ตัวอย่างจากชาวผิวขาว และวัดปริมาณโปรตีน CYP3A4/CYP3A5 ใน jejunum 31 ตัวอย่างจากชาวผิวขาว ค่ามัธยฐานของปริมาณ CYP3A5 ในตัวอย่างตับ พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 0.1 (0.25/379 pmol/มิลลิกรัมโปรตีน) ถึงร้อยละ 76 (291/381 pmol/มิลลิกรัมโปรตีน) ค่ามัธยฐานของปริมาณ CYP3A5 ในตัวอย่าง jejunum พบได้ตั้งแต่ร้อยละ 0 ถึงร้อยละ 58 การศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นว่า โปรตีน CYP3A5 มีปริมาณที่มีความสัมพันธ์กับความแตกต่างในยีน CYP3A5 โดยผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*1* allele (*heterozygotes* หรือ *homozygotes*) แสดงความเข้มข้นของ CYP3A5 เอนไซม์ที่สูงกว่า *CYP3A5*3 homozygotes* สำหรับผู้ป่วยที่มี *homozygous CYP3A5*3* allele ค่ามัธยฐานของ CYP3A5 ในเนื้อเยื่อตับพบร้อยละ 4 (2.5/59.7 pmol/มิลลิกรัมโปรตีน) ขณะที่ *CYP3A5*1/*3* พบร้อยละ 50 (70.6/142 pmol/มิลลิกรัมโปรตีน) และสำหรับผู้ป่วยรายหนึ่งที่มี *homozygous CYP3A5*1* allele ค่ามัธยฐานของ CYP3A5 พบร้อยละ 76 (291/38 pmol/มิลลิกรัมโปรตีน) จาก CYP3A ทั้งหมดในตับ การแสดงออกของโปรตีน CYP3A ที่สูงที่สุดคือ *CYP3A5*1/*1* (381 pmol/มิลลิกรัมโปรตีน) และต่ำสุดใน *CYP3A5*3/*3* (เฉลี่ย 59.7 pmol/มิลลิกรัมโปรตีน) ซึ่งจากการศึกษานี้สามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองประเภทตามการทำงานของเอนไซม์ CYP3A5 คือ *CYP3A5 expressers* (*CYP3A5*1/*1*, *CYP3A5*1/*3*) และ *CYP3A5 nonexpressers* (*CYP3A5*3/*3*) [38]

อย่างไรก็ตามภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 มีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ กล่าวคือ ชาวยุโรปผิวขาวจะมีประชากรเพียงร้อยละ 5 เท่านั้นที่จะพบการแสดงออกของยีน CYP3A5

[49, 50] สำหรับชาวเอเชียจะพบได้ร้อยละ 27 ในชาวเกาหลี ร้อยละ 25 ในชาวญี่ปุ่น และร้อยละ 25 ในชาวจีน [51, 52] และชาวแอฟริกัน อเมริกันพบร้อยละ 45 [53] ในขณะที่ชาวไทยพบการแสดงออกของยีน CYP3A5 ร้อยละ 34 [53]

**11. ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus**

ในปี พ.ศ. 2547 Tsuchiya และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง ระยะเวลาติดตาม 28 วัน โดยศึกษาอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ในผู้ป่วยที่จะปลูกถ่ายไตชาวญี่ปุ่น 30 คน (ชาย 14 หญิง16) อายุเฉลี่ย 41.1±11.5 (ระหว่าง 20–66) ปี สูตรยาที่ใช้คือ tacrolimus ร่วมกับ MMF ร่วมกับ steroids ขนาดยา tacrolimus เริ่มต้น 0.15 mg/kg วันละ 2 ครั้งโดยให้เวลา 9.00 น. และ 21.00 น. 2 วัน ก่อนปลูกถ่ายไต และให้ IV infusion ตลอด 24 ชั่วโมง ที่ขนาดยา 0.05 mg/kg ต่อวัน 6 วันก่อนเปลี่ยนเป็นรูปแบบรับประทานเพื่อให้มี $C_0$ เป้าหมาย 15–20 ng/ml สำหรับ 2 สัปดาห์แรก 6 สัปดาห์ต่อมา 10–15 ng/ml และเป็น 8–10 ng/ml ขนาดยา MMF 2,000 mg ต่อวัน ให้วันละ 2 ครั้ง เริ่มให้ 2 วันก่อนผ่าตัดและต่อมาลดลงเป็น 1,500 mg ต่อวัน ให้ methylprednisolone 500 mg iv ในวันที่ผ่าตัดและลดลงเป็น 40 mg วันที่ 6 หลังจากผ่าตัดเปลี่ยนเป็น prednisolone 30 mg และลดลงเป็น 10 mg ในวันที่ 28 หลังจากได้รับการผ่าตัด ไม่มีผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับ induction therapy ไม่ได้ระบุว่ามีการคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับ tacrolimus ออกจากการศึกษาหรือไม่ รวมถึงไม่ได้ระบุว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับไตบริจาคจากผู้บริจาคที่มีชีวิตหรือผู้บริจาคที่เสียชีวิต ประเมินหาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ในวันที่ 28 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต เมื่อ $C_0$ อยู่ระหว่าง 10–15 ng/ml เจาะเลือดก่อนและ 1, 2, 3, 6, 9, และ 12 ชั่วโมง หลังจากได้รับยามื้อเช้า ผู้ป่วยทุกคนได้รับ tacrolimus ขนาดคงที่อย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนทำการศึกษานี้ การวิเคราะห์หาปริมาณ tacrolimus ทำโดย duplicated microparticle enzyme immunoassay (IMx Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) หาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์โดย noncompartmental analytical method using WinNonlin version 3.1 (Pharsight Co., CA) วิเคราะห์ genotype *A6986G* polymorphism ใน CYP3A5 gene โดย polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)

ผลการศึกษาของ Tsuchiya และคณะ พบว่าในวันที่ 28 หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตมีผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*1/*1*, *CYP3A5*1/*3* และ *CYP3A5*3/*3* จำนวน 1 คน (ร้อยละ 3.3), 12 คน (ร้อยละ 40.0) และ 17 คน (ร้อยละ 56.7) ตามลำดับ ทดสอบการกระจายของยีนสมดุลตาม Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) (p=0.689) ไม่พบความแตกต่างระหว่างเพศ อายุ และน้ำหนักตัวระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* กลุ่ม *CYP3A5 expressers* ต้องการขนาดยา tacrolimus สูงกว่า *CYP3A5 nonexpressers* (0.143±0.050 เทียบกับ

0.078±0.031 mg/kg, p=0.001) ถึงแม้ว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* จะมี $C_0$ สูงกว่า *CYP3A5 nonexpressers* (15.0±2.8 เทียบกับ 12.5±3.0 ng/ml, p=0.025, ตามลำดับ) เนื่องจากมีการลดขนาด tacrolimus ในกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* $C_0$/dose และ $AUC_{0-12}$/dose ในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ต่ำกว่า *CYP3A5 nonexpressers* (0.040±0.014 เทียบกับ 0.057±0.024 ng/ml per mg/kg, p=0.015 และ 0.583±0.162 เทียบกับ 0.899±0.319 ng·hr/mL per mg/kg, p=0.004, ตามลำดับ) ไม่พบความแตกต่าง $C_{max}$, $t_{max}$ และ mean residence time (MRT) ระหว่าง 2 กลุ่ม แต่ $C_{max}$/dose ในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ต่ำกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.066±0.020 เทียบกับ 0.103±0.048 ng/ml per mg/kg, p=0.017) apparent oral clearance (CL/F) และ apparent volume of distribution ($V_{dss}$/F) ในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* สูงกว่า *CYP3A5 nonexpressers* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.644±0.226 เทียบกับ 0.467±0.176 L/hr/kg, p=0.025 และ 11.3±5.6 เทียบกับ 7.3±5.9 L/hr/kg ตามลำดับ, p=0.039) ขณะที่ $t_{1/2}$ ระหว่าง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน ระดับยาเฉลี่ยไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มยกเว้น $C_0$ โดยสรุปผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ต้องการขนาดยา tacrolimus ต่อวันสูงกว่า *CYP3A5 nonexpressers* เพื่อให้ $C_0$ และ $AUC_{0-12}$ อยู่ในช่วงเป้าหมาย [39]

ในปี พ.ศ. 2548 Zhang และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง มีระยะเวลาติดตาม 3 เดือน ศึกษาถึงอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ในผู้ป่วยชาวจีน มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 118 คน (ชาย 90 คน, หญิง 28 คน) อายุเฉลี่ย 44.3±15.3 ปี (ระหว่าง 19–63) น้ำหนักเฉลี่ย 61.6±10.2 กิโลกรัม ไม่มีผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับ induction therapy และไม่ได้ระบุว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับไตบริจาคจากผู้บริจาคที่มีชีวิตหรือผู้บริจาคที่เสียชีวิตสูตรยาที่ได้รับคือ tacrolimus ร่วมกับ MMF ร่วมกับ steroids ขนาดยา tacrolimus เริ่มต้น 0.15 mg/kg/day มีการตรวจวัด $C_0$ ทุกวัน โดยมีเป้าหมายเท่ากับ 10 ng/ml ในช่วง 3 เดือนแรก และต่อไปเป็น 5 ng/ml ขนาดยา MMF เท่ากับ 1.5 gm/day แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ให้ i.v. methylprednisolone 1000 mg ในวันที่ผ่าตัด และ 2 วัน ต่อมาลดลงเป็น 500 mg/day ตามด้วย prednisolone 80 mg/day ต่อไปลดลงเป็น 10-20 mg/day จนกระทั่งครบ 3 เดือนหลังผ่าตัดปลูกถ่ายไตจะลดลงเป็น 15 mg/day ผู้ป่วยที่รับประทานยาที่มีผลต่อ $C_0$ เช่น diltiazem, verapamil, phenytoin, erythromycin หรือ clarithromycin จะถูกคัดออกจากการศึกษา รวมทั้งผู้ป่วยที่มี serum ALT levels ที่ผิดปกติด้วย น้ำหนักตัว, tacrolimus dosage และ $C_0$ ถูกบันทึกที่ 1 สัปดาห์ (±2 day), 1 เดือน และ 3 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไต ขนาดยา tacrolimus ให้วันละ 2 ครั้งในปริมาณที่เท่ากันเวลา 08:00 น. และ 20:00 น. เจาะเลือด 08:00 น. ก่อนที่จะได้รับยา วิเคราะห์ $C_0$ โดย immunoassay (PRO-Trac II Tacrolimus ELISA kit, DiaSorin, Stillwater, MN,USA) PCR–RFLP สำหรับตรวจหา *CYP3A5*3*

ผลการศึกษาของ Zhang และคณะ พบว่า ความถี่ของ genotype ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบ *CYP3A5*1* alleles ร้อยละ 25.4 และ *CYP3A5*3* alleles ร้อยละ 74.6 ซึ่งไม่ต่างกับกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นอาสาสมัครสุขภาพดี 100 คน (ชาย 53, หญิง 47) อายุ 18–37 ปี พบ *CYP3A5*1* alleles ร้อยละ 23 และ *CYP3A5*3* alleles ร้อยละ 77 และความถี่ไม่สัมพันธ์กับเพศ หรือ อายุ และพบว่า *CYP3A5* genotype ส่งผลต่อ $C_0$ และขนาดยาที่ต้องการอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่า $C_0$/dose มีความแตกต่างกันระหว่าง *CYP3A5* genotypes เมื่อติดตามที่ 1 สัปดาห์, 1 เดือน และ 3 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไต $C_0$/dose ในผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5*3/*3* สูงกว่า *CYP3A5*1/*3* สูงกว่า *CYP3A5*1/*1* ที่ 1 สัปดาห์ (102.3±51.2, 41.6±15.8, 32.8±17.7 ng/ml per mg/kg/day ตามลำดับ, $p<0.01$), 1 เดือน (103.2±47.5, 46.4±12.9, 33.1±7.5 ng/ml per mg/kg/day ตามลำดับ, $p<0.01$) และ 3 เดือน (150.3±85.3, 59.0±20.6, 35.3±20.9 ng/ml per mg/kg/day ตามลำดับ, $p<0.01$) หลังจากปลูกถ่ายไต [$C_0$/dose ในกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* สูงกว่า *CYP3A5 expresser* 2.2–4.3 เท่า (ทั้งหมด, $p<0.001$)]

สำหรับขนาดยา tacrolimus ต่อวัน พบว่ากลุ่ม *CYP3A5*1/*1* ต้องการขนาดยาต่อวันต่างไปจาก *CYP3A5*1/*3* และ *CYP3A5*3/*3* ที่ 1 สัปดาห์ (0.149±0.013, 0.153±0.027, 0.141±0.026 mg/kg/day ตามลำดับ, $p=0.024$), 1 เดือน (0.224±0.056, 0.179±0.044, 0.117±0.037 mg/kg/day ตามลำดับ, $p<0.01$) และ 3 เดือน (0.146±0.034, 0.103±0.032, 0.068±0.032 mg/kg/day ตามลำดับ, $p<0.01$)

$C_0$ ในกลุ่ม *CYP3A5*1/*1* ต่ำกว่า *CYP3A5*1/*3* ต่ำกว่า *CYP3A5*3/*3* ที่ 1 สัปดาห์ (4.9±2.6, 6.2±2.2, 14.4±7.7 ng/ml ตามลำดับ, $p<0.01$), 1 เดือน (7.3±1.9, 8.2±2.4, 11.0±3.8 ng/ml ตามลำดับ, $p<0.01$) และ 3 เดือน (4.7±1.8, 5.8±1.9, 8.3±2.2 ng/ml ตามลำดับ, $p<0.01$)

ที่ 1 สัปดาห์หลังจากปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยได้รับยาประมาณ 0.15 mg/kg ต่อวัน แต่อย่างไรก็ตามกลุ่ม *CYP3A5 expressers* $C_0$ ยังไม่ถึงค่าเป้าหมาย (10 ng/ml) ขณะที่ค่าเฉลี่ย $C_0$ ในกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* เท่ากับ 14.4 ng/ml ร้อยละ 46 (22 จาก 48 คน) ในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* มี $C_0$ ต่ำกว่า 5 ng/ml และร้อยละ 77 ( 37 จาก 48 คน) มี $C_0$ ต่ำกว่า 8 ng/ml และร้อยละ 20 (14 จาก 70 คน) ในกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* จะมี $C_0$ สูงกว่า 20 ng/ml สรุปผลการศึกษา ขนาดยา tacrolimus ต่อวัน ในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* จะสูงกว่า *CYP3A5 nonexpressers* แต่ $C_0$ ในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* จะต่ำกว่า *CYP3A5 nonexpressers* เนื่องมาจากความแตกต่างในเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ในระหว่าง 3 genotypes [40]

ในปี พ.ศ. 2555 Garcia-Roca และคณะ ได้ทำการศึกษา cross-sectional จาก 3 renal transplant centers ในแม็กซิโก ระยะเวลาติดตาม 6 เดือน โดยศึกษาภาวะพหุสัณฐานยีน

CYP3A5 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวแม็กซิกัน และความสัมพันธ์กับขนาดยา tacrolimus มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 291 คน (ผู้ใหญ่ 124 คน และเด็ก 167 คน) ข้อมูลขนาดยา tacrolimus (mg/kg/day) และ $C_0$ ที่ 6 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไตจาก clinical charts ทั้ง 3 centers ไม่ได้ระบุรายละเอียดสูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ วิเคราะห์ระดับยาจาก automated chemiluminescent immunoassay พัฒนาสำหรับใช้ใน ARCHITECT System (Abbott, Abbott Park, IL) *CYP3A5* genotyping วิเคราะห์ *CYP3A5*3* genotyping โดยวิธี PCR-RELP

ผลการศึกษาของ Garcia-Roca และคณะ (เฉพาะในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่เป็นผู้ใหญ่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป) พบว่ามีผู้ป่วย 7 คน (ร้อยละ 5.7) มี *CYP3A5*1/*1* นอกนั้นเป็น *CYP3A5*1/*3* ร้อยละ 42.7 (53 คน) และ *CYP3A5*3/*3* พบร้อยละ 51.6 (64 คน) ผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 77 (96 คน) ได้รับไตบริจาคจากผู้บริจาคที่มีชีวิต และร้อยละ 23 (28 คน) ได้รับไตบริจาคจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต ที่ 6 เดือนพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*3/*3* ต้องการขนาดยา tacrolimus ต่อวัน เพื่อให้ $C_0$ อยู่ในเป้าหมายซึ่งเท่ากับ 5-10 ng/ml ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ *CYP3A5*1/*3* และ *CYP3A5*1/*1* (0.07 (IQR 0.05, 0.10), 0.12 (IQR 0.08, 0.15), 0.16 (IQR 0.13, 0.23) mg/kg/day ตามลำดับ, $p<0.0001$) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของขนาดยา tacrolimus ที่ได้รับระหว่าง *CYP3A5*1/*3* และ *CYP3A5*1/*1* และพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 59.6 (74/124) $C_0$ อยู่ในเป้าหมายซึ่งเท่ากับ 5-10 ng/ml สรุปผลการศึกษากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ต้องการขนาดยา tacrolimus ต่อวัน เพื่อให้ $C_0$ อยู่ในเป้าหมายซึ่งเท่ากับ 5-10 ng/ml ต่ำกว่า *CYP3A5 expressers* ที่ 6 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไต [41]

**12. Acute rejection**

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Acute rejection เป็นผลจากการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันของผู้รับอวัยวะที่ปลูกถ่าย อาจเกิดจาก cellular (lymphocyte) และ/หรือ humoral (circulating antibody) โดยจะมีอาการแสดงทางคลินิกคือ มีไข้ ปวดที่ไต ไตบวม ความดันโลหิตสูง urinary output ลดลง fluid retention ระดับ $S_{cr}$ เพิ่มขึ้น โดยจะพบได้ตั้งแต่ในระยะแรกหลังจากปลูกถ่ายไต โดยทั่วไปการวินิจฉัยเพื่อยืนยันการเกิด acute rejection จะใช้การทำ biopsy KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients พ.ศ. 2552 ให้ข้อแนะนำไว้ว่า ควรให้การรักษาภาวะ acute rejection นอกจากว่าการรักษานั้นจะมีผลต่อชีวิตของผู้ป่วยและเป็นสาเหตุให้เกิดอันตรายที่รุนแรงจึงจะไม่ทำการรักษา

acute rejection แบ่งออกได้เป็น acute cellular rejection (ACR) และ acute antibody-mediated rejection (ABMR) [12, 91, 92]

12.1 ACR เกิดจากการกระตุ้น cell mediated immunity ผ่าน T helper cell (จากขบวนการ direct และ indirect alloantigen recognition) ซึ่งจะมีผลลัพธ์คือ มีการ proliferation

ของ cytotoxic T cell และมีผลทำให้เกิด graft injury ได้ ปฏิกิริยานี้ตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids

12.2 ABMR มีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพโดยมีสาเหตุจาก circulating, anti-HLA, donor-specific antibody ทำให้เกิด graft rejection ได้หลายรูปแบบ ดังนี้

12.2.1 Hyperacute rejection เกิดเมื่อปลูกถ่ายอวัยวะเข้าไปในร่างกายของผู้ป่วยที่มี pre-formed antibodies ต่อ donor mismatch HLA ปฏิกิริยานี้จะมีผลทำให้ไตเสียในเวลาอันรวดเร็ว ในเวลาเป็นชั่วโมง หรือ 1-2 วันได้ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระดับของ preformed antibodies ที่มีอยู่ในปัจจุบัน มักไม่ค่อยพบปฏิกิริยา rejection ประเภทนี้เพราะเราสามารถตรวจได้ว่าใน serum ของ recipient มี pre-formed antibodies ต่อ donor HLA โดยการทำ crossmatch ระหว่าง serum ของ recipient กับ T lymphocyte ของ donor ซึ่งหากให้ผลบวกก็เป็นข้อห้ามต่อการปลูกถ่ายไต

12.2.2 Accelerated acute rejection เชื่อว่าเป็นผลของ pre-formed antibodies ซึ่งมีอยู่ใน serum ของ recipient ในปริมาณไม่มาก และไม่สามารถตรวจพบจากการทำ T cell crossmatch แต่เมื่อทำการปลูกถ่ายอวัยวะแล้วจะมีผลกระตุ้น memory B cell ให้สร้าง antibody ต่อ donor HLA antibody นี้มีผลทำให้เกิด graft injury ได้โดยตรงจากการกระตุ้น complement และอาจจะมีปฏิกิริยาโดยการร่วมมือกับ effector cell อื่นของ immune response เช่น การกระตุ้น natural killer (NK) cell และ macrophage ให้มีปฏิกิริยาต่อ graft โดยขบวนการที่เรียกว่า "Antibody dependent cell mediated cytotoxicity" ซึ่งเกิดขึ้นโดย Fc fragment ของ antibody จับกับ receptor (ของ NK cell และ macrophage) และ migrate มาที่ graft tissue เพื่อให้เกิดการทำลาย graft

12.2.3 Severe acute rejection เชื่อว่า antibody dependent mechanism มีบทบาทร่วมด้วยในปฏิกิริยา acute rejection ทั้งนี้เพราะพบว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างการตรวจพบ vascular endothelial injury ซึ่งจะทำให้เกิด intimal arteritis และ interstitial haemorrage มักจะไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วย pulse methylprednisolone การเกิด vascular endothelial injury นี้เชื่อว่าเป็นผลของ antibody mediated mechanism ซึ่งอาจตอบสนองต่อการรักษาโดยการทำ plasmapheresis

การเกิดภาวะ ABMR จัดเป็นปัญหาสำคัญทั้งในแง่การวินิจฉัยและการรักษา เนื่องจากยังมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ต้องสูญเสียไตจากภาวะ acute refractory rejection ที่เกิดจาก antibody-mediated ซึ่งโดยทั่วไปมักจะตอบสนองต่อการรักษาไม่ค่อยดีนัก นอกจากนี้พบว่าภาวะ chronic antibody-mediated rejection มีความสัมพันธ์กับ transplant glomerulopathy และเป็นสาเหตุที่สำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้ไตเสื่อมหน้าที่ในระยะหลัง

Chulalongkorn University

**13. เกณฑ์การวินิจฉัย acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต**

การทำ radioisotoperenography จะช่วยบ่งชี้ว่ามีการลดลงของ renal blood flow, glomerular filtration, และ tubular function ส่วนการทำ kidney graft biopsy เป็นมาตรฐานยืนยันในการเกิด acute rejection

ประเภทของพยาธิสภาพที่พบในการเกิด acute renal allograft rejection คือ mononuclear cellular infiltration, tubulitis, และ vasculitis [91]

Banff classification เป็นมาตรฐานสากลที่ใช้สำหรับการดู graft injury ตามพยาธิสภาพปัจจุบันคือ Banff'2013 ดังแสดงในรูปที่ 2, 3 [56, 93]

รูปที่ 2 Banff 97 diagnostic categories for renal allograft biopsies—Banff'07

1. **Normal**
2. **Antibody-mediated changes** (may coincide with categories 3, 4 and 5 and 6)
   Due to documentation of circulating antidonor antibody, and C4d[3] or allograft pathology
   *C4d deposition without morphologic evidence of active rejection*
   C4d+, presence of circulating antidonor antibodies, no signs of acute or chronic TCMR or ABMR (i.e. g0, cg0, ptc0, no ptc lamination). Cases with simultaneous borderline changes or ATN are considered as indeterminate
   *Acute antibody-mediated rejection*[4]
   C4d+, presence of circulating antidonor antibodies, morphologic evidence of acute tissue injury, such as (Type/Grade):
   I. ATN-like minimal inflammation
   II. Capillary and or glomerular inflammation (ptc/g >0) and/or thromboses
   III. Arterial—v3
   *Chronic active antibody-mediated rejection*[4]
   C4d+, presence of circulating antidonor antibodies, morphologic evidence of chronic tissue injury, such as glomerular double contours and/or peritubular capillary basement membrane multilayering and/or interstitial fibrosis/tubular atrophy and/or fibrous intimal thickening in arteries
3. **Borderline changes:** 'Suspicious' for acute T-cell-mediated rejection (may coincide with categories 2 and 5 and 6)
   This category is used when no intimal arteritis is present, but there are foci of tubulitis (t1, t2 or t3) with minor interstitial infiltration (i0 or i1) or interstitial infiltration (i2, i3) with mild (t1) tubulitis
4. **T-cell-mediated rejection** (TCMR, may coincide with categories 2 and 5 and 6)
   *Acute T-cell-mediated rejection (Type/Grade:)*
   IA. Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected, i2 or i3) and foci of moderate tubulitis (t2)
   IB. Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected, i2 or i3) and foci of severe tubulitis (t3)
   IIA. Cases with mild-to-moderate intimal arteritis (v1)
   IIB. Cases with severe intimal arteritis comprising >25% of the luminal area (v2)
   III. Cases with 'transmural' arteritis and/or arterial fibrinoid change and necrosis of medial smooth muscle cells with accompanying lymphocytic inflammation (v3)
   *Chronic active T-cell-mediated rejection*
   'chronic allograft arteriopathy' (arterial intimal fibrosis with mononuclear cell infiltration in fibrosis, formation of neo-intima)
5. **Interstitial fibrosis and tubular atrophy**, no evidence of any specific etiology
   (may include nonspecific vascular and glomerular sclerosis, but severity graded by tubulointerstitial features)
   Grade
   I. Mild interstitial fibrosis and tubular atrophy (<25% of cortical area)
   II. Moderate interstitial fibrosis and tubular atrophy (26–50% of cortical area)
   III. Severe interstitial fibrosis and tubular atrophy/ loss (>50% of cortical area)
6. **Other:** Changes not considered to be due to rejection—acute and/or chronic (for diagnoses see Table 14 in (42); may include isolated g, cg or cv lesions and coincide with categories 2, 3, 4 and 5)

[1]The 2007 updates are underlined.
[2]All existing scoring categories (g, t, v, i, cg, ct, ci, cv, ah, mm) remain unchanged (42)
[3]Please refer to Table 2 and Figure 1.
[4]Suspicious for antibody-mediated rejection if C4d (in the presence of antibody) or alloantibody (C4d+) not demonstrated in the presence of morphologic evidence of tissue injury.

ที่มา: Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology : updates and future directions. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2008;8(4):758.

รูปที่ 3 Revise (Banff 2013) classification of ABMR in renal allografts

**Acute/active ABMR; all three features must be present for diagnosis**[1,2]

1. Histologic evidence of acute tissue injury, including one or more of the following:
   Microvascular inflammation (g > 0[3] and/or ptc > 0)
   Intimal or transmural arteritis (v > 0)[4]
   Acute thrombotic microangiopathy, in the absence of any other cause
   Acute tubular injury, in the absence of any other apparent cause
2. Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including at least one of the following:
   Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d > 0 by IHC on paraffin sections)
   At least moderate microvascular inflammation ([g + ptc] ≥ 2)[5]
   Increased expression of gene transcripts in the biopsy tissue indicative of endothelial injury, if thoroughly validated[6]
3. Serologic evidence of donor-specific antibodies (DSAs) (HLA or other antigens)

**Chronic, active ABMR; all three features must be present for diagnosis**[1,7]

1. Morphologic evidence of chronic tissue injury, including one or more of the following:
   Transplant glomerulopathy (TG) (cg > 0)[8], if no evidence of chronic thrombotic microangiopathy
   Severe peritubular capillary basement membrane multilayering (requires EM)[9]
   Arterial intimal fibrosis of new onset, excluding other causes[10]
2. Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including at least one of the following:
   Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d > 0 by IHC on paraffin sections)
   At least moderate microvascular inflammation ([g + ptc] ≥ 2)[5]
   Increased expression of gene transcripts in the biopsy tissue indicative of endothelial injury, if thoroughly validated[6]
3. Serologic evidence of DSAs (HLA or other antigens)

**C4d staining without evidence of rejection; all three features must be present for diagnosis**[11]

1. Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d > 0 by IHC on paraffin sections)
2. g = 0, ptc = 0, cg = 0 (by light microscopy and by EM if available), v = 0; no TMA, no peritubular capillary basement membrane multilayering, no acute tubular injury (in the absence of another apparent cause for this)
3. No acute cell-mediated rejection (Banff 97 type 1A or greater) or borderline changes

cg, Banff chronic glomerulopathy score; EM, electron microscopy; ENDAT, endothelial activation and injury transcript; g, Banff glomerulitis score; GBM, glomerular basement membrane; IF, immunofluorescence; IHC, immunohistochemistry; ptc, peritubular capillary; TCMR, T cell–mediated rejection; v, Banff arteritis score.

[1]For all ABMR diagnoses, it should be specified in the report whether the lesion is C4d-positive (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections; C4d > 0 by IHC on paraffin sections) or without evident C4d deposition (C4d0 or C4d1 by IF on frozen sections; C4d0 by IHC on paraffin sections).

[2]These lesions may be clinically acute, smoldering or subclinical. Biopsies showing two of the three features, except those with DSA and C4d without histologic abnormalities potentially related to ABMR or TCMR (C4d staining without evidence of rejection; see footnote 11, below) may be designated as "suspicious" for acute/active ABMR.

[3]Recurrent/*de novo* glomerulonephritis should be excluded.

[4]It should be noted that these arterial lesions may be indicative of ABMR, TCMR or mixed ABMR/TCMR. "v" lesions are only scored in arteries having a continuous media with two or more smooth muscle layers.

[5]In the presence of acute TCMR, borderline infiltrates or evidence of infection, ptc ≥2 alone is not sufficient to define moderate microvascular inflammation and g must be ≥1.

[6]At present the only validated molecular marker meeting this criterion is ENDAT expression (4), and this has only been validated in a single center (University of Alberta). The use of ENDAT expression at other centers or other test(s) of gene expression within the biopsy as evidence of ABMR must first undergo independent validation as was done for ENDAT expression by Sis et al (4).

[7]Lesions of chronic, active ABMR can range from primarily active lesions with early TG evident only by EM (cg1a) to those with advanced TG and other chronic changes in addition to active microvascular inflammation. In the absence of evidence of current/recent antibody interaction with the endothelium (those features in the Second Section), the term active should be omitted; in such cases DSA may be present at the time of biopsy or at any previous time posttransplantation.

[8]Includes GBM duplication by EM only (cg1a) or GBM double contours by light microscopy.

[9]≥7 layers in one cortical peritubular capillary and ≥5 in two additional capillaries (17), avoiding portions cut tangentially.

[10]While leukocytes within the fibrotic intima favor chronic rejection, these are seen with chronic TCMR as well as chronic ABMR, and are therefore helpful only if there is no history of TCMR. An elastic stain may be helpful as absence of elastic lamellae is more typical of chronic rejection and multiple elastic lamellae are most typical of arteriosclerosis, although these findings are not definitive.

[11]The clinical significance of these findings may be quite different in grafts exposed to anti-blood-group antibodies (ABO-incompatible allografts), where they do not appear to be injurious to the graft (18,19) and may represent accommodation. However, with anti-HLA antibodies such lesions may progress to chronic ABMR (20) and more outcome data are needed.

ที่มา: Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2014;14(2):272-83.

**14. การรักษา acute rejection**

การรักษา acute rejection แบ่งออกได้เป็น ACR และ ABMR [12]

14.1 ACR

แนะนำ corticosteroids เป็นยาทางเลือกแรกในการเริ่มรักษา ACR และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา steroids ควรได้รับยา prednisolone เพิ่มเติมในสูตรยากดภูมิคุ้มกันสำหรับ maintenance therapy สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย corticosteroids หรือเกิด ACR ซ้ำ แนะนำควรรักษาด้วยยา lymphocyte-depleting antibody หรือ monoclonal anti-CD3 globulin

14.2 ABMR

อาจใช้วิธีการรักษา ABMR ได้มากกว่า 1 วิธีร่วมกัน โดยอาจได้รับ หรือไม่ได้รับร่วมกับการรักษาด้วยยา corticosteroids การรักษา ABMR มีหลายวิธี เช่น การทำ plasma exchange, การใช้ยา intravenous immunoglobulin, anti-CD 20 monoclonal antibody เช่น rituximab และ lymphocyte-depleting antibody

นอกจากนั้นผู้ป่วยที่เกิดภาวะ acute rejection แนะนำควรได้รับการรักษาด้วยยา mycophenolate หรือใช้ mycophenolate แทนการใช้ azathioprine ในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน maintenance therapy และสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย lymphocyte-depleting antibody หรือ monoclonal anti-CD3 globulin ควรได้รับการตรวจ renal biopsy ซ้ำ เพื่อหาสาเหตุอื่นที่อาจมีผลให้การทำงานของไตผิดปกติ

**15. ผลกระทบต่อการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต**

การได้รับการรักษา acute rejection มีผลให้ graft survival ดีขึ้นในระยะสั้น ผลลัพธ์ในระยะยาวยังไม่ยืนยันแน่ชัด แต่อย่างไรก็ตาม acute rejection ยังคงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิด chronic allograft dysfunction [94, 95] จากการศึกษาของ Meier-Kriesche และคณะ ในปี พ.ศ. 2543 [27] พบว่า acute rejection เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด chronic allograft failure 5 เท่า ($p<0.001$) ดังนั้นการลดความเสี่ยงในการเกิด acute rejection จะช่วยให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงจากการเกิด chronic allograft dysfunction ลดลง และอาจส่งผลระยะยาวเพิ่ม graft survival rate และ patient survival rate ได้

**16. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต**

จากการรวบรวมผลการศึกษาถึงปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับ tacrolimus พบว่ามีปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับ tacrolimus ทั้งหมด 7 ปัจจัย คือ $C_0$ ที่ต่ำกว่า 10 ng/ml, การเกิด DGF, PRA มากกว่าร้อยละ 20, จำนวนของ HLA mismatch, donor age ที่อายุมากกว่า, การไม่ได้รับ ATG และ *CYP3A5*1* alleles ดังรายละเอียดต่อไปนี้

16.1 $C_0$

จากการรวบรวมผลการศึกษาเกี่ยวกับผลของ $C_0$ ต่อการเกิด rejection จำนวน 4 การศึกษา มีระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยตั้งแต่สัปดาห์แรกถึง 1 ปีแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต ทั้งการศึกษาแบบไปข้างหน้า และย้อนหลัง พบว่า $C_0$ ที่ต่ำกว่า 10 ng/ml ในวันที่ 2 [21], 2-5 [22], 5 [23], 5-7 [23] หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นปัจจัยเสี่ยงปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลให้เกิด acute rejection เพิ่มขึ้น

ในปี พ.ศ. 2542 Undre และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า ระยะเวลาติดตาม 3 เดือน โดยศึกษาความแตกต่างของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus ระหว่างกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต และกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 66 คน (ชาย 43, หญิง 23) ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตแบบ single organ จากผู้เสียชีวิต อายุเฉลี่ย 49.2 ปี (ระหว่าง 22-75) น้ำหนักเฉลี่ย 68.9 กิโลกรัม (ระหว่าง 37-108) ผู้ป่วย 10 คนถูกตัดออกจากการศึกษาเนื่องจากข้อมูลพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่สมบูรณ์ แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้รับ tacrolimus ร่วมกับ corticosteroid (n=20), กลุ่มที่ 2 ได้รับ tacrolimus ร่วมกับ corticosteroid ร่วมกับ MMF 1 gm/day (n=18), กลุ่มที่ 3 ได้รับ tacrolimus ร่วมกับ corticosteroid ร่วมกับ MMF 2 gm/day (n=18) ทั้ง 3 กลุ่มไม่ได้รับ induction therapy และให้ tacrolimus ในขนาดเริ่มต้น 0.2 mg/kg กำหนดเป้าหมาย $C_0$ ต่ำกว่า 15 ng/ml โดยเก็บตัวอย่าง whole blood วันที่ 2 (วันที่ได้รับ MMF เป็นครั้งแรก), 2 สัปดาห์ และ 3 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ whole blood sample โดย high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) ไม่ระบุรายละเอียดในการวินิจฉัยการเกิด rejection

Undre และคณะ พบว่า ค่าเฉลี่ย $AUC_{0-12}$ ของ tacrolimus วันที่ 2 ในกลุ่มที่เกิด rejection จะต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด rejection อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (157 เทียบกับ 215 ng.h/mL, p=0.007) ผู้ป่วยที่มี $AUC_{0-12}$ สูงกว่า 200 ng.h/mL จะมีอุบัติการณ์การเกิด acute rejection ต่ำกว่าคนที่มี $AUC_{0-12}$ ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 200 ng.h/mL (ร้อยละ 16.7 เทียบกับ ร้อยละ 19.6, p=0.007 ตามลำดับ) โดยที่ $AUC_{0-12}$ 200 ng.h/mL จะมีความสัมพันธ์กับ $C_0$ ประมาณ 10 ng/ml และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง $AUC_{0-12}$ และ อุบัติการณ์การเกิด acute rejection ที่ 2 สัปดาห์ และ 3 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไต สรุปผลการศึกษา ผู้ป่วยที่มี $C_0$ ต่ำเกินไป (น้อยกว่า 10 ng/ml) ในสัปดาห์แรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตมีความเสี่ยงในการเกิด acute rejection [21]

ในปี พ.ศ. 2544 Staatz และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง มีระยะเวลาติดตามผู้ป่วยนาน 1 เดือน โดยศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง $C_0$ และการเกิด acute rejection ในเดือนแรก

หลังจากปลูกถ่ายไต มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 29 คน (ชาย 19, หญิง 10) ค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 47 (19-69) ปี วิเคราะห์ตัวอย่าง whole blood โดย ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) ผู้ป่วยในการศึกษานี้ไม่ได้รับ induction therapy สูตรยาที่ได้รับคือ tacrolimus ร่วมกับ prednisolone ร่วมกับ azathioprine ขนาดยา tacrolimus เริ่มต้น 0.075 mg/kg เริ่มให้ในวันที่ปลูกถ่ายไต โดยมีค่า $C_0$ 10-20 ng/ml ใน 3 เดือนแรกหลังจากปลูกถ่ายไต มีการเก็บตัวอย่าง whole blood ในวันที่ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28

ในการศึกษานี้ปฏิกิริยาปฏิเสธไตจะแบ่งออกเป็น 2 ประเภทคือ (1) BPAR วินิจฉัยตาม Banff'93 การเกิด rejection หมายถึง ผู้ป่วยมี $S_{cr}$ มากกว่า 30 mmol/L โดยไม่มีสาเหตุชัดเจน และพิจารณาทำ BPAR ถ้าผู้ป่วยมี acute rejection grade 1 (mild acute rejection), 2 (moderate acute rejection), 3 (severe acute rejection) ตาม Banff criteria 1993 (2) presumed rejection หมายถึง ผู้ป่วยมี $S_{cr}$ มากกว่า 30 mmol/L ร่วมกับมีอาการแสดงของ rejection (ไข้มากกว่า 37.5 $^0$C, graft tenderness, oliguria)

สำหรับกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต ค่าเฉลี่ย $C_0$ จะนับตั้งแต่วันที่ปลูกถ่ายไตจนกระทั่งถึงวันที่ทำ BPAR หรือวันที่เริ่ม IV methylprednisolone ในกลุ่ม presumed rejection สำหรับกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต ค่าเฉลี่ย $C_0$ จะนับตั้งแต่วันที่เริ่มปลูกถ่ายไตจนกระทั่งถึงวันที่ 30 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต

ในการศึกษาของ Staatz และคณะนี้มีผู้ป่วยเกิด rejection 12 คน เป็น BPAR 5 คน และ presumed rejection 7 คน ไม่เกิด rejection 17 คน ไม่พบว่ามีผู้ป่วยรายใดเลยที่มีค่าเฉลี่ย $C_0$ ในวันที่ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21 และ 28 อยู่ระหว่าง 10-15 ng/ml เกิด rejection ค่าเฉลี่ย $C_0$ ในกลุ่มที่เกิด rejection เท่ากับ 5.57±1.47 ng/ml ขณะที่กลุ่มที่ไม่เกิด rejection เท่า 9.20±3.52 ng/ml ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.04) ผู้ป่วยเกิด rejection ครั้งแรกภายใน 2-3 สัปดาห์หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต ค่าเฉลี่ยระยะเวลาหลังการผ่าตัดเท่ากับ 8.2 วัน (5-19) ไม่พบความแตกต่างของปัจจัยอื่น ๆ ซึ่งได้แก่ cadaveric transplant, living transplant, HLA-A mismatch, HLA-B mismatch, DR mismatch, peak PRA (%) และ CIT (hr) ระหว่าง 2 กลุ่ม (p>0.05) ผู้วิจัยสรุปผลการศึกษาไว้ว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายไตควรมี $C_0$ มากกว่า 10 ng/ml ให้เร็วที่สุดหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิด acute rejection ภายใน 1 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต [24]

ในปี พ.ศ. 2552 O'Seaghdha และคณะ ทำการศึกษาย้อนหลัง ระยะเวลาติดตาม 1 ปี โดยศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง $C_0$ และอุบัติการณ์ในการเกิด acute rejection มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 464 คน (ชาย 277, หญิง 204) ค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 41.8 (ระหว่าง 4.6–75.5) ปี ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดได้รับไตบริจาคจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต สูตรยาที่ได้รับคือ prednisolone ร่วมกับ MMF ร่วมกับ tacrolimus ขนาดยา tacrolimus เริ่มต้น 0.15 mg/kg ได้รับก่อนผ่าตัดปลูกถ่ายไต จากนั้นลดขนาดลงเป็น 0.1 mg/kg และปรับขนาดยาตาม $C_0$ เป้าหมาย ได้แก่ 12–14 ng/ml ในเดือนแรกหลังจากปลูกถ่ายไต ตามด้วย 10-12 ng/ml ในเดือนที่ 2-3 หลังจากปลูกถ่ายไต และ 8–10 ng/mlในเดือนที่ 3-6 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไต ต่อจากนั้นเป็น 6–8 ng/ml วิเคราะห์ตัวอย่าง whole blood โดย MEIA (micro particle enhancement immunoassay) ผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มตามค่ามัธยฐานของ $C_0$ ในวันที่ 2-5 หลังจากปลูกถ่ายไตเนื่องจากพบว่าในช่วงวันที่ 2-5 หลังการผ่าตัด ค่ามัธยฐาน $C_0$ ของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มจะแตกต่างกันเป็นช่วงกว้างแล้วแคบลงหลังจากวันที่ 5 เป็นต้นไป

กลุ่มที่ 1 ค่ามัธยฐาน $C_0$ เท่ากับ 11 ng/ml (ระหว่าง 2-13.5) จำนวน 122 คน กลุ่มที่ 2 ค่ามัธยฐาน $C_0$ เท่ากับ 17 ng/ml (ระหว่าง 14-20) จำนวน 123 คน กลุ่มที่ 3 ค่ามัธยฐาน $C_0$ เท่ากับ 24 ng/ml (ระหว่าง 20.5–27) จำนวน 108 คน และกลุ่มที่ 4 ค่ามัธยฐาน $C_0$ เท่ากับ 33.5 ng/ml (ระหว่าง 27.5–77.5) จำนวน 116 คน

ในการศึกษาของ O'Seaghdha และคณะนี้ ผู้ป่วยที่เป็น high immunologic risk จะได้รับ ATG โดยพบว่ากลุ่มที่ 1 ได้รับร้อยละ 14.52 (17 คน), กลุ่มที่ 2 ได้รับร้อยละ 14.63 (18 คน), กลุ่มที่ 1 ได้รับร้อยละ 16.67 (18 คน) และ กลุ่มที่ 4 ได้รับร้อยละ 17.24 (20 คน) (p=0.937)

ACR ในการศึกษานี้หมายถึง ผู้ป่วยได้รับการทำ BPAR แบ่งตาม Banf'93 โดยแบ่งเป็น ACR Banff grade (1) mild ACR (2) moderate ACR หรือ (3) severe ACR หรือ ผู้ป่วย empirical ACR ที่มี $S_{cr}$ สูงมากกว่า 30 mmol/L โดยไม่มีสาเหตุชัดเจนหรือได้รับการรักษาด้วย high dose IV methylprednisolone มากกว่า 3-5 วันโดยไม่ได้ทำ biopsy ACR rate จะรายงานเป็นผลรวมระหว่าง biopsy-proven ACR rate และ empirical ACR rate

ผลการศึกษาของ O'Seaghdha และคณะพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 4 กลุ่มใน recipient age (ค่ามัธยฐาน 37.4, 38.8, 45.6 และ 53.8 ปี, $p<0.001$) และ donor age (ค่ามัธยฐาน 32.5, 36, 43 และ 42 ปี, $p<0.001$) ในช่วงระยะเวลา 1 ปีหลังจากปลูกถ่ายไตพบเกิด ACR 79 คน (ร้อยละ 16.84) ในจำนวนนี้ เป็น biopsy-proven ACR rate 57 คน (ร้อยละ 72.2) โดยพบว่า log-rank test ได้แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง ACR rate ทั้งหมด (p=0.003) และ biopsy proven ACR (p=0.006) ใน 4 กลุ่ม logistic

regression analysis พบว่า $C_0$ และ DGF ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยต้องทำ dialysis ในสัปดาห์แรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นปัจจัยที่มีผลต่อ total ACR และ biopsy-proven ACR แต่อย่างไรก็ตามพบว่าอายุของผู้รับไตในกลุ่ม biopsy-proven ACR มีความแตกต่างกันไม่มาก โดยอายุของผู้รับไตมีความสัมพันธ์กับ $C_0$ r=0.2934 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มี $C_0$ ในช่วงวันที่ 2-5 หลังการผ่าตัดอยู่ระหว่าง 10–15 ng/ml จะไม่เกิด ACR สรุปผลการศึกษา $C_0$ 10–15 ng/ml ในช่วงวันที่ 2-5 หลังปลูกถ่ายไต จะมีความเสี่ยงในการเกิด ACR ใน 1 ปีแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตลดลง [22]

และในปี พ.ศ. 2552 Borobia และคณะ ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง ระยะเวลาติดตาม 3 เดือน โดยศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง $C_0$ ในสัปดาห์แรกหลังจากปลูกถ่ายไตกับการเกิด acute rejection มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 57 คน (ชาย 37, หญิง 20) ไม่ได้ระบุว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิตหรือผู้บริจาคที่มีชีวิต ผู้ป่วยทุกคนจะได้ยากดภูมิคุ้มกัน 4 ชนิดทันทีหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วย 49 คน (ร้อยละ 86.0) ได้รับ tacrolimus ร่วมกับ steroids ร่วมกับ basiliximab ร่วมกับ mycophenolic acid (MPA) 8 คน (ร้อยละ 14.0) ได้รับ tacrolimus ร่วมกับ steroids ร่วมกับ basiliximab ร่วมกับ sirolimus ซึ่งผู้ป่วย high immunologic risk ได้รับ OKT3 (muromonab) เป็น induction therapy ร้อยละ 22.5 ในกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต และร้อยละ 7.14 ในกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต (p=0.32) ขนาดยา tacrolimus เริ่มต้นคือ 0.1 mg/kg ค่า $C_0$ เป้าหมาย 10–15 ng/ml ในระหว่าง 3 เดือนแรกหลังจากปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ตัวอย่าง whole blood โดย EMIT assay (enzyme multiplied immunoassay technique)

ในการศึกษานี้ผลการเกิด rejection ได้รับการยืนยันโดยการทำ biopsy ตาม Banff criteria ภาวะ hyperimmunity state หมายถึง PRA สูงมากกว่าร้อยละ 20 และเมื่อผู้ป่วยเคยได้รับการปลูกถ่ายไตมาแล้ว 2 ครั้ง และ DGF หมายถึง การมี $S_{cr}$ เพิ่มขึ้นหรือไม่เปลี่ยนแปลงหรือลดลงน้อยกว่าร้อยละ 10 ต่อวันในช่วง 3 วันหลังผ่าตัด

Borobia และคณะ พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าเฉลี่ย $C_0$ ในวันที่ 5, วันที่ 7, ค่าเฉลี่ยระหว่างวันที่ 1–7, ค่าเฉลี่ยระหว่างวันที่ 5–7 ระหว่างกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตและ กลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต (p=0.009, 0.012, 0.006, และ 0.035, ตามลำดับ) คำนวณพื้นที่ภายใต้ ROC curves เท่ากับ 0.76, 0.74, 0.67, และ 0.73 ตามลำดับ โดยพบว่าเฉพาะ ROC curves ของวันที่ 5 และวันที่ 7 เท่านั้นที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากทำ Bonferroni correction สำหรับ multiple comparisons โดย $C_0$ เท่ากับ 9.3 ng/ml ในวันที่ 5 มี prognostic sensitivity เท่ากับ 76.9% และ specificity เท่ากับ 62.5% ค่าเฉลี่ย $C_0$ ในวันที่ 7 เท่ากับ 8.7 ng/ml มี prognostic sensitivity เท่ากับ 76.9% และ specificity เท่ากับ 55% ดังนั้นจึงแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่1 $C_0$ สูงกว่าและต่ำกว่า 9.3 ng/ml ในวันที่ 5 และ กลุ่มที่ 2 $C_0$ สูงกว่าและ

ต่ำกว่า 8.7 ng/ml ในวันที่ 7 เมื่อวิเคราะห์ Kaplan–Meier พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า $C_0$ ต่ำกว่า 9.3 ng/ml ในวันที่ 5 จะแสดง survival time ที่ต่ำกว่าโดยไม่พบ acute rejection (p=0.048 หลังจาก correction) วิเคราะห์ logistic regression พบว่า เพศ อายุของผู้บริจาคไต และค่าเฉลี่ย $C_0$ ในวันที่ 5 (p =0.004) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิด acute rejection และกราฟที่ได้จะไม่ต่างกันกรณีแทนค่า $C_0$ เป็นค่าเฉลี่ยระหว่างวันที่ 5–7 และพบว่าภายใน 3 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไต มีผู้ป่วยเกิด rejection อย่างน้อย 1 ครั้ง 13 คน (11 คนเกิด TCR และ 2 คนเกิด ABMR ตาม Banff criteria 1997) สรุปผลการศึกษา $C_0$ ในสัปดาห์แรกหลังจากปลูกถ่ายไตเป็นตัวทำนายที่สำคัญสำหรับการเกิด acute rejection [23]

16.2 DGF

ในปี พ.ศ. 2552 Yarlagadda และคณะ ทำ meta-analysis จาก 11 การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 4,995 คน ไม่ได้ระบุรายละเอียดขนาดยาและระดับยา MMF พบว่ากลุ่มที่เกิด DGF จะมีเสี่ยงในการเกิด rejection สูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด DGF (pool incidence ร้อยละ 49 (798/1606), 35 (1149/3389) ตามลำดับ, p<0.001) ความสัมพันธ์ระหว่าง DGF และผลลัพธ์ต่ออวัยวะที่ปลูกถ่ายพบว่า relative risk ของการเกิด acute rejection จาก DGF เท่ากับ 1.38 (95% CI 1.29-1.47) การวินิจฉัย acute rejection จะทำตาม Banff criteria ในผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำ biopsy ระยะเวลาที่ไตล้มเหลวจนได้รับการรักษา rejection หรือการได้รับการรักษา rejection จะถูกใช้เป็น criteria [28]

16.3 PRA มากกว่าร้อยละ 20

ปัจจุบัน PRA ถือเป็นตัวบ่งชี้เชิงปริมาณสำหรับการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันก่อนปลูกถ่ายไต [29] ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มี PRA มากกว่าร้อยละ 20 มีความเสี่ยงในการเกิด acute rejection มากกว่าผู้ป่วยที่มี PRA น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 [30]

16.4 จำนวนของ HLA mismatch

HLA mismatch เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด acute rejection ตาม KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients พ.ศ. 2552 (ระดับ A, universal agreement) [12]

16.5 Donor age

มีหลักฐานยืนยันเปรียบเทียบว่าการได้รับบริจาคไตจากผู้ให้ที่อายุมากกว่าจะมีอุบัติการณ์การเกิด acute interstitial rejection เพิ่มขึ้น เนื่องจากเนื้อเยื่อมีการซ่อมแซมได้ไม่ดีเท่าผู้ให้ที่อายุน้อยกว่า [31] และจากการศึกษาของ Borobia และคณะปี พ.ศ. 2552 เมื่อเพิ่มอายุของผู้ให้อวัยวะ 10 ปี ใน logistic regression model พบว่า rejection จะเกิดเพิ่มเป็น 2 เท่า [23] ขณะที่การศึกษาของ O'Seaghdha และคณะ สนับสนุนว่าผู้บริจาคไตที่อายุมากกว่าเป็นปัจจัยที่ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด acute rejection เช่นเดียวกัน [22]

16.6 การไม่ได้รับ ATG

ATG ลดอุบัติการณ์การเกิด acute rejection การศึกษาของ Noel และคณะ ในปี พ.ศ. 2552 เปรียบเทียบการใช้ daclizumab และ ATG ในผู้ป่วย high immunologic risk ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้คือ current PRA มากกว่าร้อยละ 30, peak PRA มากกว่าร้อยละ 50, พบการสูญเสีย graft ภายใน 2 ปี จาก rejection ในการปลูกถ่ายไตครั้งแรก, เคยปลูกถ่ายอวัยวะ 2 หรือ 3 ครั้งมาก่อน พบว่าใน 1 ปีแรกหลังจากการปลูกถ่ายไต กลุ่มที่ได้รับ ATG 1.25 mg/kg/day ในวันที่ผ่าตัดปลูกถ่ายไตและให้ติดต่อกันอีก 7 วันเกิด BPAR ร้อยละ 15 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ daclizumab 1 mg/kg ในวันที่ผ่าตัดปลูกถ่ายไต, 14, 28, 42 และ 56 เกิด BPAR ร้อยละ 27.2 (p=0.016) [32]

16.7 ภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5

จากการรวบรวมผลการศึกษา ภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ส่งผลต่อการเกิด rejection จำนวน 5 การศึกษา มีระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยตั้งแต่ 3 เดือนถึง 1 ปีแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต ทั้งการศึกษาแบบไปข้างหน้า และย้อนหลัง โดยผลการศึกษา 3 การศึกษาพบว่า *CYP3A5*1* alleles ส่งผลต่อการเกิด rejection ขณะที่อีก 2 การศึกษาไม่พบว่า *CYP3A5*1* alleles เพิ่มอุบัติการณ์การเกิด rejection

ในปี พ.ศ. 2547 MacPhee และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง ระยะเวลาติดตาม 3 เดือน โดยศึกษาอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อระยะเวลาที่ถึงระดับยาเป้าหมายในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับ tacrolimus ซึ่งรวมผู้ป่วยที่เคยเกิดการสูญเสีย graft และทำ dialysis จำนวน 178 คน (ชาย 120, หญิง 58) เชื้อชาติตะวันออกกลางร้อยละ 6.2 (11/178) เอเชียใต้ร้อยละ 14.6 (26/178) ชาวผิวดำร้อยละ 12.9 (23/178) และ ชาวยุโรปผิวขาวร้อยละ 66.3 (118/178) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ tacrolimus ร่วมกับ prednisolone ในจำนวนนี้มี 44 คน ได้รับ azathioprine และ 26 คนได้รับ MMF ร่วมด้วย ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ไม่ได้รับ induction therapy และผู้ป่วย 156 คนที่ได้รับไตบริจาคจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต ในวันที่ผ่าตัดผู้ป่วยได้รับ methylprednisolone 500 mg IV ตามด้วย prednisolone 20 mg ต่อวัน และลดลง 5 mg ทุก 2 สัปดาห์ จนกระทั่ง maintenance dose คือเท่ากับ 5 mg ต่อวัน วิเคราะห์ $C_0$ โดย immunoassay (Tacrolimus II, Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, mUSA, performed on an IMx clinical analyser) $C_0$ เป้าหมายเท่ากับ 15–20 ng/ml ในระหว่าง 7 วันแรกหลังจากปลูกถ่ายไต ตามด้วย 10–15 ng/ml จนกระทั่งครบ 3 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไต ขนาดยา tacrolimus เริ่มต้น 0.2 mg/kg ตามด้วย 0.1 mg/kg วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับปรับขนาดยาตาม $C_0$ โดยวัด 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ขนาดยา tacrolimus ถูกปรับเพิ่มและลดลงร้อยละ 20 เมื่อพบว่า $C_0$ อยู่นอกเป้าหมาย PCR

สำหรับวิเคราะห์ *CYP3A5* genotyping rejection ยืนยันโดยการทำ biopsy อย่างน้อย Banff 1 (1997 classification)

ผลการศึกษาของ MacPhee และคณะ พบว่าค่าเฉลี่ยของ $C_0$ สำหรับผู้ป่วยในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ต่ำกว่า *CYP3A5 nonexpressers* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ถึงแม้ว่าจะมีการติดตามวัดระดับยาในทั้งในสัปดาห์ที่ 1 (ค่ามัธยฐาน 13.5, IQR 9.3–17.5 ng/ml เทียบกับ 18.5, IQR 14.7–21.8 ng/ml, p< 0.0001) และสัปดาห์ที่ 2 (ค่ามัธยฐาน 11.3, IQR 9.3–14.1 ng/ml เทียบกับ 14.3, IQR 11.6–6.1 ng/ml, p=0.002) หลังจากปลูกถ่ายไต $C_0$/dose ($C_0$ หารด้วย tacrolimus dose (mg/kg) แล้วคูณด้วย 10) ในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ต่ำกว่า *CYP3A5 nonexpressers* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ 7 วัน [4.9 (IQR 3.1–7.3), 9.0 (IQR 6.3–13.6), p<0.0001] และ 14 วัน [4.4 (IQR 2.9–6.2), 7.7 (IQR 5.2–11.0), p<0.0001] หลังจากปลูกถ่ายไต ร้อยละ 96 ของผู้ป่วย *CYP3A5 nonexpressers* จะถึง $C_0$ เป้าหมายภายใน 2 สัปดาห์ กลุ่ม *CYP3A5 expressers* ร้อยละ 60.4 จะถึง $C_0$ เป้าหมาย (มากกว่าหรือเท่ากับ 15 ng/ml) ในระหว่างสัปดาห์แรกหลังจากปลูกถ่ายไต ขณะที่ *CYP3A5 nonexpressers* พบร้อยละ 91.2 จะเห็นได้ว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* ใช้เวลานานกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ในการถึง $C_0$ เป้าหมาย และแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.0001) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญสถิติระหว่างการปรับเปลี่ยนขนาดยาในระหว่าง 3 เดือนแรกหลังจากปลูกถ่ายไตระหว่าง genotypes (*CYP3A5 nonexpressers*, 9±3.5 ครั้ง เทียบกับ *CYP3A5 expressers*, 12±3.8 ครั้ง)

การเกิด acute rejection อาศัยการยืนยันจากการทำ biopsy อย่างน้อย Banff 1 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญสถิติระหว่างการเกิด acute rejection ในระหว่าง 3 เดือนแรกหลังจากปลูกถ่ายไต [*CYP3A5 nonexpressers* ร้อยละ 41.6 (52/125) เทียบกับ *CYP3A5 expressers* ร้อยละ 45.3 (24/53)] ขณะที่ระยะเวลาในการเกิด acute rejection ครั้งแรกระหว่าง 2 กลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* ค่ามัธยฐานระยะเวลาในการเกิด acute rejection ครั้งแรกเท่ากับ 7 วัน ขณะที่ *CYP3A5 nonexpressers* พบที่ 13 วัน (p=0.005) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญสถิติระหว่าง 2 กลุ่มในระดับความรุนแรงของการเกิด acute rejection กลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* Banff 1: ร้อยละ 28.8, Banff 2: ร้อยละ 8.8, Banff 3: ร้อยละ 4.0 และกลุ่ม *CYP3A5 expressers* Banff 1: ร้อยละ 35.8, Banff 2: ร้อยละ 3.8, Banff 3: ร้อยละ 5.6 วันแรกที่เกิด acute rejection (คาดว่าอยู่ในช่วงสัปดาห์แรกเนื่องจากค่ามัธยฐานระยะเวลาในการเกิด acute rejection ครั้งแรกในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* คือ 7 วัน) พบว่า $C_0$ กลุ่ม *CYP3A5 expressers* ต่ำกว่า *CYP3A5 nonexpressers* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่ามัธยฐาน 9.4 เทียบกับ 14.2 ng/ml, p=0.001) ผู้ป่วยที่เกิด acute rejection ร้อยละ 54.2 (13/24) ในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* มี $C_0$ น้อยกว่า 10 ng/ml ขณะที่กลุ่ม *CYP3A5*

*nonexpressers* พบร้อยละ 11.5 (6/52) ($p<0.0006$) สรุปผลการศึกษาพบว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* ใช้เวลานานกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ในการถึง $C_0$ เป้าหมาย และ กลุ่ม *CYP3A5 expressers* เกิด acute rejection ครั้งแรกเร็วกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ถึงแม้อุบัติการณ์ในการเกิด acute rejection จะไม่ต่างกัน [42]

ในปี พ.ศ. 2550 Hesselink และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า ระยะเวลาติดตาม 1 ปี โดยศึกษาอิทธิพลของ *CYP3A5*1* allele ต่อขนาดยา tacrolimus และอุบัติการณ์การเกิด acute rejection หลังจากปลูกถ่ายไต มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 136 คน (ชาย 84, หญิง 52) เป็นชาวเอเชีย 8 คน (ร้อยละ 6) ชาวผิวดำ 7 คน (ร้อยละ 5) ชาวยุโรปผิวขาว 120 คน (ร้อยละ 88) และ ชนชาติอื่น 1 คน (ร้อยละ 1) ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยได้รับ ATG เป็น induction therapy ผู้ป่วยร้อยละ 50 (68 คน) ได้รับไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับคือ tacrolimus ร่วมกับ MMF ร่วมกับ corticosteroids มีการติดตาม $C_0$ ในวันที่ 3 วันที่ 10 สัปดาห์ที่ 4 เดือนที่ 3 เดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 หลังจากปลูกถ่ายไต DGF หมายถึง ผู้ป่วยได้รับการล้างไตภายในสัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไต $C_0$ ถูกวัดโดย immunoassays วิเคราะห์ *CYP3A5*3* genotyping โดย Magna-Pure LC (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)

ผลการศึกษาของ Hesselink และคณะ พบว่ามีผู้ป่วย *CYP3A5*3/*3* 110 คน (ร้อยละ 81) *CYP3A5*1/*3* 21 คน (ร้อยละ 15) และ *CYP3A5*1/*1* 5 คน (ร้อยละ 4) ทดสอบการกระจายของยีนโดย HWE พบว่าไม่สมดุลตาม HWE ($\chi^2$ test, $p<0.01$) เนื่องจากมีผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นกลุ่ม *CYP3A5*3/*3* มากเกินไป อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาแยกตามเชื้อชาติพบว่าการกระจายของยีนสมดุลตาม HWE

วันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5*1* มีขนาดยาเท่ากับ 13.7 mg/day (95% CI: 12.4-15.3) และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* มีขนาดยาเท่ากับ 12.8 mg/day (95% CI: 10.4-1514.6) ซึ่งไม่ต่างกัน ขณะที่ $C_0$ ในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ต่ำกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [12.3 เทียบกับ 16.6 ng/ml ตามลำดับ (95% CI: 15.3-18.0)] $C_0$/dose ในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* เท่ากับ 62.8 (95% CI: 54.1-72.2) ng/ml per mg/kg/day และ *CYP3A5 nonexpressers* เท่ากับ 92.8 (95% CI: 85.6-101.5) ng/ml per mg/kg/day ยิ่งกว่านั้นยังพบว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* มี $C_0$ ต่ำกว่า 10 ng/ml (ซึ่งเป็นระดับยาต่ำสุดที่แนะนำในระยะแรกหลังปลูกถ่ายไต) ร้อยละ 28 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ซึ่งพบร้อยละ 10 ($p=0.02$) และเมื่อติดตามในวันที่ 10 เดือนที่ 1 เดือนที่ 3 เดือนที่ 6 และเดือนที่ 12 พบว่า $C_0$ ไม่แตกต่างกันระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม ขณะที่ขนาดยาต่อวันพบว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* สูงกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ร้อยละ 60 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์โดย repeated measurement ใน mix model (ปรับตามอายุ เพศ และเชื้อ

ชาติ) (95% CI: 35-89% p=0.001) และพบว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* มี $C_0$/dose ต่ำกว่า *CYP3A5 nonexpressers* ตลอดการศึกษา

เมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตาม genotype พบว่ากลุ่ม *CYP3A5*1/*1* มี $C_0$/dose ต่ำกว่ากลุ่ม *CYP3A5*3/*3* ร้อยละ 53 (p=0.005) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม *CYP3A5*1/*3* และ *CYP3A5*3/*3* พบว่ากลุ่ม *CYP3A5*1/*3* มี $C_0$/dose ต่ำกว่ากลุ่ม *CYP3A5*3/*3* ร้อยละ 36 (p=0.002) ขณะที่กลุ่ม *CYP3A5*1/*1* มี $C_0$/dose ต่ำกว่ากลุ่ม *CYP3A5*1/*3* ร้อยละ 27 และไม่พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.15)

พบผู้ป่วยเกิด acute rejection 20 คน (ร้อยละ 14.7) จากการทำ biopsy ตาม Banff' 97 classification โดยพบว่า ผู้ป่วย 2 คนที่เกิด acute rejection เป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* (grade 1) ขณะที่อีก 18 คนเป็นกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* (6 ครั้งเกิดอยู่ในระดับ grade 1, 9 ครั้งเกิดอยู่ในระดับ grade 2, และ 3 ครั้งเกิดอยู่ในระดับ grade 3) ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอุบัติการณ์การเกิด acute rejection ระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ร้อยละ 7.7 และ *CYP3A5 nonexpressers* ร้อยละ 16.4 (p=0.36) ผู้ป่วย 2 คนในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* เกิด acute rejection ในวันที่ 5 และวันที่ 220 หลังปลูกถ่ายไต *CYP3A5 nonexpressers* พบการเกิด acute rejection อยู่ระหว่าง 4-141 วัน และพบว่าผู้ป่วย 14 คน จาก 20 คน เกิด acute rejection ใน 10 วันแรกหลังจากปลูกถ่ายไต binary logistic regression (HLA mismatch, PRA, induction therapy, การ exposure กับ tacrolimus หรือ EC-MPS, *CYP3A5*, อื่นๆ) ไม่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด BPAR สรุปผลการศึกษา ผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ต้องการขนาดยาที่สูงกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* เพื่อให้ถึงระดับยาเป้าหมาย อย่างไรก็ตาม *CYP3A5 expression* ไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด BPAR [46]

ในปี พ.ศ. 2551 Quteineh และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบย้อนหลัง ระยะเวลาติดตาม 1 ปี โดยศึกษาอิทธิพลของภาวะพหุสัณฐานของยีน CYP3A5 ต่อขนาดยา tacrolimus ที่ต้องการและการเกิด acute rejection มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 136 คน (ชาย 77, หญิง 59) อายุเฉลี่ย 45±11 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 64±11 กิโลกรัม เป็นผู้ป่วยชาวยุโรปผิวขาวร้อยละ 89 ชาวแอฟริกันร้อยละ 8.8 และเป็นชาวเอเชียร้อยละ 2.2 มีการกระจายของยีนที่ไม่สมดุลตาม HWE (p<0.05) ผู้ป่วย 104 คนได้รับ tacrolimus ร่วมกับ steroid ร่วมกับ MMF 16 คนได้รับ tacrolimus ร่วมกับ steroid ร่วมกับ azathioprine 9 คนได้รับ tacrolimus ร่วมกับ steroid และ 7 คนได้รับ tacrolimus ร่วมกับ MMF ไม่มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับ induction therapy ผู้ป่วย 14 คนได้รับไตบริจาคจากผู้บริจาคที่มีเสียชีวิต ขนาดยา tacrolimus เริ่มต้น 0.15 mg/kg/day กำหนด $C_0$ เป้าหมายเท่ากับ 10-15 ng/ml ใน 2-3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต ต่อมาเป็น 5-10 ng/ml วิเคราะห์ตัวอย่าง whole blood โดย EMIA โดยติดตามขนาดยา tacrolimus ต่อวัน, $C_0$ และ น้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่

1 สัปดาห์และ 1, 6, 12 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไต โดยจะรายงานผลการเกิด BPAR ภายในเดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต และการเกิด rejection ทั้งหมดภายใน 1 ปีแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต BPAR จะพิจารณาที่อย่างน้อย Banff 1 ตาม Banff’05 วิเคราะห์ *CYP3A5* genotying โดยวิธี PCR

ผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานขนาดยา tacrolimus ต่อวันที่ 1 สัปดาห์ (n=119), 1 เดือน (n=133), 6 เดือน (n=129) และ 12 เดือน (n=131) หลังจากปลูกถ่ายไต เท่ากับ 0.17 (ระหว่าง 0.04–0.4), 0.17 (ระหว่าง 0.04–0.5), 0.11 (ระหว่าง 0.02–0.4) และ 0.09 (ระหว่าง 0.02–0.38) mg/kg/day ตามลำดับ ($p<0.0001$) ค่ามัธยฐาน $C_0$/dose ที่ 1 สัปดาห์ (n=104), 1 เดือน (n= 133), 6 เดือน (n=128) และ 12 เดือน (n=131) หลังปลูกถ่ายไต เท่ากับ 81 (ระหว่าง 19–597), 76 (ระหว่าง 17–297), 86 (ระหว่าง 22–377) และ 100 (ระหว่าง 22–402) ng/ml per mg/kg/day, ตามลำดับ, $p<0.02$ วัดซ้ำโดยใช้ mixed model analysis พบว่ากลุ่ม *CYP3A5*3/*3* มีขนาดยา tacrolimus ต่อวันเป็น 0.5 เท่าของกลุ่ม *CYP3A5*1/*1* ($p<0.0001$) และกลุ่ม *CYP3A5*3/*3* $C_0$/dose เป็น 2 เท่าของ *CYP3A5*1/*1* ($p<0.0001$) นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ $C_0$ ในวันที่ 7 หลังจากปลูกถ่ายไตระหว่างกลุ่มที่มี *CYP3A5*1/*1*, *CYP3A5*1/*3* และ *CYP3A5*3/*3* ซึ่งเท่ากับ 9.75 (ระหว่าง 7.0-26.0), 10 (ระหว่าง 4.5-20.5) และ 15.5 (ระหว่าง 8.0-43.5) ng/ml ตามลำดับ, p=0.0002

พบอุบัติการณ์การเกิด BPAR ที่ 1 เดือนแรกหลังจากปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ร้อยละ 14 (n=19) [ในจำนวนนี้ร้อยละ 53 เป็น vascular acute rejection, ร้อยละ 47 เป็น ACR) จำนวนครั้งที่เกิด acute rejection ในกลุ่ม *CYP3A5*1/*1* สูงกว่ากลุ่มที่มี *CYP3A5*1/*3* และ *CYP3A5*3/*3* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 38 เทียบกับ ร้อยละ 10 และร้อยละ 9, ตามลำดับ, p=0.01) ซึ่งเมื่อติดตามการเกิด rejection ทั้งหมดภายใน 1 ปีแรกหลังจากปลูกถ่ายไต ผลที่ได้ไม่ต่างจากอุบัติการณ์การเกิด BPAR ที่ 1 เดือนแรกหลังจากปลูกถ่ายไต (ร้อยละ 38 เทียบกับ ร้อยละ 10, ร้อยละ 12, ตามลำดับ, p=0.03) สำหรับ *CYP3A5*1/*1* เมื่อเปรียบเทียบกับ *CYP3A5*1/*3* และ *CYP3A5*3/*3* ระยะเวลาในการเกิด acute rejection ครั้งแรกภายใน 1 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไต พบว่า ผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*1/*1* มีจำนวนครั้งของการเกิด acute rejection มากกว่าผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*1/*3* และ *CYP3A5*3/*3* (p=0.002) เมื่อควบคุมปัจจัยอื่น ๆ ทำนาย acute rejection โดยใช้ COX proportional hazard model พบว่า *CYP3A5*1/*1* เป็นปัจจัยทำนายการเกิด acute rejection อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=10.1, 95%CI:1.21-83.3, p=0.032) การเกิด rejection ส่วนใหญ่พบระหว่าง 10-15 วันแรกหลังจากปลูกถ่ายไต ซึ่งปัจจัยที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการ acute rejection ระหว่างกลุ่ม *CYP3A5*1/*1 CYP3A5*1/*3 CYP3A5*3/*3* คือ DGF (p=0.02) และเชื้อชาติแอฟริกัน ($p<0.0001$) เมื่อประเมิน

ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 กับ biopsy-proven nephrotoxicity จากการได้รับ tacrolimus พบว่าในผู้ป่วย 69 คนที่ทำ renal biopsies ไม่พบความแตกต่างระหว่าง *CYP3A5* genotype และ nephrotoxicity ที่เกิดจากการได้รับ tacrolimus สรุปผลการศึกษา *CYP3A5*1* alleles มีอิทธิพลต่อการเกิด acute rejection แต่ไม่มีอิทธิพลต่อการเกิด nephrotoxicity [43]

ในปี พ.ศ. 2553 Min และคณะ ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า ระยะเวลาติดตาม 1 ปี โดยศึกษาผลของ *CYP3A5*1* allele ต่อการเกิด acute rejection เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากศึกษาประกอบด้วย (1) ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี (2) ผู้ป่วยปลูกถ่ายมากกว่าหนึ่งอวัยวะ (3) ผู้ป่วยที่มีผู้ให้อวัยวะเป็น identical twin (4) ผู้ป่วย positive crossmatch สำหรับ donors และ desensitization therapy ก่อนปลูกถ่ายอวัยวะ (5) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา immunosuppressant study protocol อื่น ๆ และ (6) ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับ tacrolimus มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาและตรงตามเกณฑ์ที่กำหนด 62 คน (ชาย 34, หญิง 28) อายุเฉลี่ย 40.2±17.7 ปี (ระหว่าง 18–68) ผู้ป่วย 37 คนได้รับไตบริจาคจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต ผู้ป่วยจะได้รับ tacrolimus ร่วมกับ MMF ร่วมกับ steroids ผู้ป่วย 45 คนได้รับ anti-IL2 เป็น induction therapy ขนาดยา tacrolimus เริ่มต้น 0.16 mg/kg $C_0$ เป้าหมาย 15-20 ng/ml ในระหว่าง 5 วันแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต ตามด้วย 8-12 ng/ml ภายใน 3 เดือนหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต 6-8 ng/ml จนกระทั่งครบ 6 เดือนหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต และหลังจาก 6 เดือน 4-6 ng/ml วิเคราะห์ $C_0$ โดย liquid chromatography-tandem mass spectrometry ทุกวันสำหรับ 2 สัปดาห์แรก ต่อมาเป็นสัปดาห์ละครั้งภายในเดือนแรก และเดือนละ 2 ครั้งจนกระทั่งครบ 3 เดือนหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต และเดือนละครั้งจนกระทั่งครบ 1 ปีหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต ประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ในวันที่ 10 หลังจากปลูกถ่ายไต $C_0$ ประมาณ 8-12 ng/ml whole blood samples เจาะก่อน และ 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา *CYP3A5* genotyping โดยวิธี PCR ผู้ป่วยทุกคนได้รับการประเมิน renal transplant biopsy ตาม Banff ’07 ในวันที่ปลูกถ่ายและวันที่ 10 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต

เภสัชจลนศาสตร์ที่ 10 วันหลังจากปลูกถ่ายไตพบว่า $C_0$ ไม่ต่างกัน ระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* (11.03±3.5 เทียบกับ 10.46±2.8 ng/ml, p=0.67) และไม่พบความแตกต่างระหว่าง $C_{max}$ และ $t_{max}$ ระหว่าง 2 กลุ่มถึงแม้ว่าขนาดยา tacrolimus ต่อน้ำหนักตัว (mg/kg) ในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* จะสูงกว่า *CYP3A5 nonexpressers* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.20±0.03 เทียบกับ 0.12±0.02 mg/kg, p=0.001) $AUC_{0-12}$ ไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม (174.27±8.57 เทียบกับ 174.31±31.94, p=0.56) กลุ่ม *CYP3A5 expressers* จะมี

$C_0$/dose $C_{max}$/dose และ $AUC_{0-12}$/dose ต่ำกว่า *CYP3A5 nonexpressers* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รวมทั้งหมด p=0.01)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทุกคนเป็นชาวเกาหลี พบว่าผู้ป่วยมี genotype เป็น *CYP3A5 *1/*1*, *CYP3A5*1/*3*, และ *CYP3A5*3/*3* เท่ากับ 10 คน (ร้อยละ 16.1), 19 คน (ร้อยละ 30.6) และ 33 คน (ร้อยละ 53.2) ตามลำดับ มีการกระจายของ genotype ที่ไม่สมดุลตาม HWE (p=0.02) ภายใน 10 วันหลังจากปลูกถ่ายไต พบ clinical rejection ยืนยันโดยการทำ biopsy 12 คน (ร้อยละ 19.4) ในจำนวนนี้ 10 คนเกิด ACR โดยที่ 7 คน (ร้อยละ 24.1) เป็น *CYP3A5 expressers* และ 3 คน (ร้อยละ 9.1) เป็น *CYP3A5 nonexpressers* ซึ่งพบว่าการเกิด ACR ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.167) และอีก 2 คนเกิด ABMR แบ่งเป็น *CYP3A5 expressers* 1 คน (ร้อยละ 3.4) และ *CYP3A5 nonexpressers* 1 คน (ร้อยละ 3.0) ซึ่งไม่แตกต่างกัน (p=0.926) เมื่อทำ biopsy พบ subclinical ACR ในผู้ป่วยกลุ่มละ 14 คน (p=0.799) พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* เกิด subclinical ACR ที่ระดับ Banff 1 หรือมากกว่าสูงกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.018) และเมื่อนำผล clinical ACR และ subclinical ACR มารวมกันพบว่า *CYP3A5 expressers* มีอุบัติการณ์ในการเกิด ACR ที่ระดับ Banff 1 หรือมากกว่าสูงกว่า *CYP3A5 nonexpressers* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [9 คน เทียบกับ 2 คน, ตามลำดับ, (p=0.017)] และเมื่อแบ่งระดับความรุนแรง ACR ตาม Banff’07 พบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือกลุ่ม *CYP3A5 expressers* 21 คน พบว่ามี 12 คนอยู่ในระดับ borderline 7 คนอยู่ในระดับ grade I และ 2 คนอยู่ในระดับ grade II ขณะที่กลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* 17 คน พบว่ามี 15 คน อยู่ในระดับ borderline และ 2 คน อยู่ในระดับ grade II (p=0.012) นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อติดตามผู้ป่วยครบ 1 ปี มีผู้ป่วยเกิด rejection เพิ่ม 8 คน (5 คนอยู่ในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ 3 คนอยู่ในกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers*, p=0.46)

พบว่าการแสดงออกของยีน CYP3A5 (odds ratio [OR], 2.79; 95.0% CI, 0.03–2.02; p=0.043) และจำนวนของ HLA mismatches (OR, 1.46; 95.0% CI, 0.02– 0.73; p=0.038) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิด biopsy-proven ACR ภายใน 10 วันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์แบบ ordinal logistic regression และพบว่า *CYP3A5 expressers* ต้องการขนาดยาต่อวันมากกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* 1.5 เท่าเพื่อให้ถึง $C_0$ เป้าหมาย (p=0.001) กลุ่ม *CYP3A5 expressers* มีค่าเฉลี่ย $C_0$ ต่ำกว่า *CYP3A5 nonexpressers* ในวันที่ 1-5 ($p<0.05$ สำหรับแต่ละวัน) และพบว่าในระหว่างวันที่ 1-5 นั้นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* จะมี $C_0$ ต่ำกว่า target $C_0$ (15–20 ng/ml) และเมื่อวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่าการแสดงออกของยีน CYP3A5 เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิด acute ACR (OR, 2.79; p=0.043) สรุปผลการศึกษา

*CYP3A5*1* alleles มีผลต่อการถึง $C_0$ เป้าหมายในสัปดาห์แรกหลังจากปลูกถ่ายไต และส่งผลต่อการเกิด subclinical ACR [44]

ในปี พ.ศ. 2553 Thervet และคณะ ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (randomized, multicenter) ระยะเวลาติดตาม 3 เดือน โดยศึกษาเพื่อหาขนาดยา tacrolimus เริ่มต้นโดยใช้การตรวจทางพันธุกรรมเป็นแนวทางในการวิเคราะห์ โดยมีการ random 1:1 variable-block randomization ในแต่ละศูนย์ที่เข้าร่วมการศึกษา มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 280 คน แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม 140 คน ได้รับ tacrolimus แบบ fix dose (0.2 mg/kg/day) และกลุ่มทดลอง 140 คน ได้รับ tacrolimus ตามลักษณะ genotype (*CYP3A5 expressers* ได้รับ 0.30 mg/kg/day, *CYP3A5 nonexpressers* ได้รับ 0.15 mg/kg/day)

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา ประกอบด้วย ผู้รับอวัยวะที่อายุมากกว่า 18 ปี และน้อยกว่า 75 ปี, ได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นครั้งแรก หรือ ครั้งที่ 2 เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา ประกอบด้วย มีการปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่าหนึ่งอวัยวะ, ABO incompatible graft, PRA มากกว่าร้อยละ 50, มีการติดเชื้อ (HTLV1, HIV), ประวัติเป็นมะเร็ง, white blood cells น้อยกว่า 2,500/$mm^3$ หรือ haemoglobin น้อยกว่า 7 g/dL

ผู้ป่วยจะถูกแบ่งกลุ่มโดยสุ่มในจำนวนเท่า ๆ กันให้ได้รับยา tacrolimus ตามระดับ $C_0$ เป้าหมายซึ่งเท่ากับ 10–15 ng/ml หลังจากวันที่ 7 ที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยทุกคนได้รับ induction therapy (basiliximab 20 mg) ในวันที่ทำการปลูกถ่ายไตและวันที่ 4 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต หรือ ATG ขนาดเริ่มต้น 75 วันละครั้ง IV 5 วัน ปรับตาม lymphocyte count โดยมีเป้าหมาย น้อยกว่า 200/$mm^3$ ผู้ป่วยได้รับ MMF 3 gm วันละครั้ง 15 วัน (ต่อมาปรับเป็น 2 gm/day และปรับตาม clinical events) ให้ IV bolus methylprednisolone 500 mg ในวันที่ 1 หลังจากปลูกถ่ายไต ตามด้วย prednisolone แบบรับประทาน 125 mg ในวันที่ 2, prednisolone แบบรับประทาน 20 mg ในวันที่ 4–15, prednisolone แบบรับประทาน 15 mg ในวันที่ 16–30 และต่อมาเป็น prednisolone แบบรับประทาน 10 mg ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับ CYP3A5

Primary endpoint ของการศึกษานี้คือสัดส่วนของผู้ป่วยที่ $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย (10–15 ng/ml) หลังจากได้รับยาไป 6 ครั้ง (วันที่ 3 หลังจากปลูกถ่ายไต) secondary endpoint คือ $C_0$ ในวันที่ 10, ระยะเวลาที่ $C_0$ ถึงเป้าหมาย, จำนวนครั้งของการปรับขนาดยา tacrolimus เพื่อให้ได้ $C_0$ เป้าหมาย, การเกิด DGF ซึ่งประเมินจากจำนวนการทำ dialysis หลังจากปลูกถ่ายไต, $C_0$ ในวันที่ 14 30 60 และ 90 หลังจากปลูกถ่ายไต, อุบัติการณ์การเกิด BPAR, graft function ในวันที่ 30 และ 90 หลังจากปลูกถ่ายไต และการสูญเสีย graft หรือเสียชีวิต ระดับ $S_{cr}$ จะวัดที่ baseline และในวันที่ 14, 30, 60, และ 90 หลังจากปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ *CYP3A5* genotyping โดยวิธี PCR

ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลองมีลักษณะผู้ป่วยที่ไม่ต่างกันทั้งด้านข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลทางคลินิก และ ผู้บริจาคไต ผู้รับไต มีผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5*1/*1* จำนวน 10 คน (ร้อยละ 4.2) แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม 6 คน (ร้อยละ 5.0) กลุ่มทดลอง 4 คน (ร้อยละ 3.4) ผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5*1/*3* จำนวน 40 คน (ร้อยละ 16.9) แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม 18 คน (ร้อยละ 15) กลุ่มทดลอง 22 คน (ร้อยละ 19) ผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5*3/*3* จำนวน 186 คน (ร้อยละ 78.8) แบ่งเป็นกลุ่มควบคุม 96 คน (ร้อยละ 80) กลุ่มทดลอง 90 คน (ร้อยละ 77.6) กลุ่มควบคุมมีผู้ป่วยออกจากการศึกษา 20 คน และกลุ่มทดลองมีผู้ป่วยออกจากการศึกษา 24 คน (ก่อนวันที่ 10 หลังจากปลูกถ่ายไต) สาเหตุหลักคือใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยากับ CYP3A5 พบว่าเป็น fluconazole มากที่สุด ผู้ป่วยทุกคนได้รับ induction (ร้อยละ 17.8 basiliximab, ร้อยละ 82.2 rabbit thymocyte antiglobulin) ขนาดยา tacrolimus เฉลี่ยต่อวันเริ่มต้นในกลุ่มควบคุมคือ 0.20 mg/kg และกลุ่มทดลอง 0.16 mg/kg หลังจากเริ่มการศึกษามีผู้ป่วยไม่มาตามแผนการรักษากลุ่มละ 7 คน ส่วนใหญ่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เหลือผู้ป่วยสำหรับวิเคราะห์กลุ่มควบคุม 120 คน กลุ่มทดลอง 116 คน

ผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่า ในวันที่ 3 หลังจากปลูกถ่ายไตกลุ่มทดลองมี $C_0$ อยู่ในเป้าหมายร้อยละ 43.2 (95% CI 36.0–51.2%) ซึ่งแตกต่างกับกลุ่มควบคุมซึ่งมี $C_0$ อยู่ในเป้าหมายเพียงร้อยละ 29.1 (95% CI 22.8–35.3%) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.03)

ในวันที่ 10 หลังจากปลูกถ่ายไตค่ามัธยฐาน $C_0$ ในกลุ่มทดลองเท่ากับ 12.1 (IQR 9.1–15.2) ng/ml ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งเท่ากับ 15.4 (IQR 10.6–21.2) ng/ml (p=0.001) เมื่อวิเคราะห์ $C_0$ ตาม *CYP3A5* genotype พบว่าค่ามัธยฐาน $C_0$ อยู่ภายในเป้าหมายทุก genotype categories ในกลุ่มทดลอง [*CYP3A5*1/*1* เท่ากับ 14 (IQR 11.5-18.3) ng/ml, *CYP3A5*1/*3* เท่ากับ 12.3 (IQR 8.6-17.9) ng/ml และ *CYP3A5*3/*3* เท่ากับ 12 (IQR 9.1-14.9) ng/ml] ขณะที่ในกลุ่มควบคุมค่ามัธยฐาน $C_0$ ในกลุ่ม *CY3A5*3/*3* เท่ากับ 16.6 (IQR 12.5-21.7) ng/ml ซึ่งสูงกว่าเป้าหมาย ขณะที่ค่ามัธยฐาน $C_0$ ในกลุ่ม *CYP3A5*1/*1* เท่ากับ 5.6 (IQR 4.4-9.7) ng/ml ซึ่งต่ำกว่าเป้าหมาย และพบผลที่อยู่ระหว่าง 2 กลุ่มนี้ใน *CYP3A5*1/*3* ซึ่งเท่ากับ 10.1 (IQR 6.8-14.6) ng/ml และที่สำคัญพบว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วยในกลุ่มทดลองถึง $C_0$ เป้าหมายในวันที่ 8 [ค่ามัธยฐานเท่ากับ 6 (3-8) วัน] ขณะที่กลุ่มควบคุมจะใช้เวลา 25 วัน [ค่ามัธยฐานเท่ากับ 7 (3-25) วัน] ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.001) จำนวนการปรับขนาดยาพบว่ากลุ่มทดลองเท่ากับ 281 ครั้ง และ 420 ครั้งในกลุ่มควบคุม (p= 0.004)

ทั้ง 2 กลุ่มมีการทำงานของไต อุบัติการณ์ของ DGF graft survival และ patient survival ไม่แตกต่างกัน ที่ 14 วัน และ 3 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไต

พบอุบัติการณ์ BPAR ที่ 3 เดือน (ยกเว้น borderline cases) ร้อยละ 7.1 (10/116) ในกลุ่มทดลอง และร้อยละ 8.9 (8/120) ในกลุ่มควบคุม โดยพบการเกิด rejection ทั้งหมด 11 ครั้งในผู้ป่วย 10 คนในกลุ่มทดลอง และ 9 ครั้งในผู้ป่วย 8 คนในกลุ่มควบคุม อุบัติการณ์ BPAR ตาม *CYP3A5* genotype ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่มรวมถึงระยะเวลาที่เกิด rejection ครั้งแรกก็ไม่แตกต่างกัน สรุปผลการศึกษา การประยุกต์ใช้เภสัชพันธุศาสตร์ในการวางแผนขนาดยา tacrolimus เริ่มต้นช่วยให้ผู้ป่วยมี $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย [48]

จากการศึกษาทั้งหมดข้างต้น พบรายงานการเกิด acute rejection ในวันที่ 2-19 หลังปลูกถ่ายไต [24, 43, 46] อุบัติการณ์การเกิด BPAR ที่ได้จากการทบทวนการศึกษา 9 การศึกษาดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์การเกิด BPAR ที่ได้จากการทบทวนการศึกษา 9 การศึกษา

| การศึกษา | BPAR rate (ร้อยละ) | ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต | หมายเหตุ |
|---|---|---|---|
| 1. Undre และคณะ ปี พ.ศ. 2542 [21] | 19.6 | 3 เดือน | ไม่ระบุรายละเอียดการวินิจฉัย rejection |
| 2. Staatz และคณะ ปี พ.ศ. 2544 [24] | 17.2 | 1 เดือน | Banff’93 |
| 3. MacPhee และคณะ ปี พ.ศ. 2547 [42] | 42.7 | 3 เดือน | Banff’97 |
| 4. Hesselink และคณะ ปี พ.ศ. 2550 [46] | 10.3 | 10 วัน | Banff’97 |
| | 14.7 | 1 ปี | |
| 5. Quteineh และคณะ ปี พ.ศ. 2551 [43] | 14 | 1 เดือน | Banff’05 |
| 6. O’Seaghdha และคณะ ปี พ.ศ. 2552 [22] | 15.4 | 1 เดือน | Banff’93 (ACR) |
| | 18.0 | 3 เดือน | |
| | 19.7 | 6 เดือน | |
| | 20.6 | 1 ปี | |
| 7. Borobia และคณะ ปี พ.ศ. 2552 [23] | 22.8 | 3 เดือน | ไม่ระบุว่าใช้ Banff criteria ปีใด |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

| การศึกษา | BPAR rate (ร้อยละ) | ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต | หมายเหตุ |
|---|---|---|---|
| 8. Min และคณะ ปี พ.ศ. 2553 [44] | 19.4 | 10 วัน | Banff'07 (clinical rejection) |
| 9. Thervet และคณะ ปี พ.ศ. 2553 [48] | 8.9 | 3 เดือน | ไม่ระบุว่าใช้ Banff criteria ปีใด (control group) |

การเกิด acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตขึ้นกับหลายปัจจัย และมีบางปัจจัยที่มีผลการศึกษาแตกต่างกัน บางการศึกษาแสดงผลว่ามีอิทธิพลต่อการเกิด acute rejection ขณะที่เดียวกันก็ยังการศึกษาที่แสดงผลว่าไม่มีอิทธิพลต่อการเกิด acute rejection ซึ่งเป็นไปได้ว่าอาจมีปัจจัยอื่น ๆที่มีผลกระทบต่อปัจจัยนั้น ๆ รวมทั้งเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus ที่มีความผันแปรภายในบุคคลและระหว่างบุคคลสูง จึงเป็นไปได้ยากที่จะสามารถค้นหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด acute rejection ได้ทั้งหมด สำหรับปัจจัยที่มีการศึกษาสนับสนุนว่าส่งผลต่อการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่สามารถรวบรวมได้ดังแสดงในตารางที่ 3 ดังนี้

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด acute rejection ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับ tacrolimus

| ลำดับ | ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด acute rejection |
|---|---|
| 1. | Whole blood trough concentration ที่ต่ำกว่า 10 ng/mlในวันที่ 2 [21], 2-5 [22], 5 [23] และ 5-7 [23] หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต |
| 2. | การเกิด delay graft function [28] |
| 3. | Panel reactive antibody มากกว่าร้อยละ 20 [29, 30] |
| 4. | จำนวนของ human leukocyte antigen mismatch [12] |
| 5. | Donor age ที่มีอายุมาก [22, 23, 31] |
| 6. | การที่ไม่ได้รับ anti-thymocyte globulin [32] |
| 7. | *CYP3A5*1* [42-44] |

# บทที่ 3 วิธีการวิจัย

**รูปแบบการวิจัย**

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับ tacrolimus เพื่อศึกษาผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus และการเกิด acute rejection 3 เดือนแรกในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

**ขอบเขตการวิจัย**

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยหลังผ่าตัดเปลี่ยนไตทุกคนที่ได้รับ tacrolimus เป็นยาเริ่มต้นและได้รับติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือน ณ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2552 ถึง เดือนเมษายน พ.ศ. 2557

**ตัวแปรที่ต้องการวัดในการวิจัย**

1. ตัวแปรต้น คือ การแสดงออกของยีน CYP3A5 (*CYP3A5 expression*) และ การไม่แสดงออกของยีน CYP3A5 (*CYP3A5 nonexpression*)
2. ตัวแปรตาม
   ก. อัตราส่วนของระดับความเข้มข้นต่ำสุดในเลือดต่อขนาดยา tacrolimus ในวันที่ 3 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต
   ข. สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ tacrolimus ต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต
   ค. การเกิด acute rejection ในระยะเวลา 3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต

**ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย**

**ขั้นตอนที่ 1 การวางแผนและเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย**

คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

**ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง**

**ประชากร**

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับ tacrolimus ที่เข้ารับการรักษาที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

**กลุ่มตัวอย่าง**

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับ tacrolimus ที่เข้ารับการรักษาที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดลและมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด

**เกณฑ์การคัดผู้ป่วย**

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ต่อไปนี้จะถูกคัดผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษา

1. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. ได้รับ tacrolimus เป็น primary prevention regimen และได้รับติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือน
3. ได้รับ MMF หรือ EC-MPS เป็น antiproliferative agents
4. ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาและลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้จะถูกคัดออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยมีการปลูกถ่ายมากกว่าหนึ่งอวัยวะ
2. hyperacute rejection
3. non-functioning graft
4. ABO incompatibility kidney transplantation
5. ได้รับ ATG เป็น induction therapy
6. ผู้ป่วยได้รับยาที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tacrolimus โดยผ่านทางการกระตุ้นหรือยับยั้งเมตาบอลิสมของ CYP3A4 และ P-gp อย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นยา methylprednisolone และ prednisolone ตามรายชื่อยาในภาคผนวก จ
7. ผู้ป่วย active liver disease หรือ hypoalbuminemia (serum albumin<3 gm/dL)
8. ผู้ป่วยที่มีการปรับขนาดยา tacrolimus หลังจากได้รับ loading dose ก่อนได้รับการเจาะเลือดในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไต
9. ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา tacrolimus ขนาดเดิมติดต่อกันอย่างน้อย 3 dose ในสัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไต
10. ผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตรยากดภูมิคุ้มกันใน 3 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต
11. ผู้ป่วยที่รับประทานยาผิดหรือรับประทานยาไม่ต่อเนื่อง (จากข้อมูลในเวชระเบียน)
12. ไม่สามารถติดตามข้อมูลได้จากเวชระเบียน

**จำนวนกลุ่มตัวอย่าง**

สำหรับการศึกษานี้จะคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างให้ครอบคลุมวัตถุประสงค์หลัก โดยแสดงรายละเอียดดังนี้

<u>วัตถุประสงค์หลัก</u> เปรียบเทียบผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus ในวันที่ 3 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers*

จากการศึกษาของ Sang-Il Min et al [44] *CYP3A5 expressers* 29 ราย มี $C_0$/dose เท่ากับ 127.09±69.40 ng/ml per mg/kg และ *CYP3A5 nonexpressers* 33 ราย มี $C_0$/dose เท่ากับ 220.99±108.95 ng/ml per mg/kg ในวันที่ 10 หลังจากปลูกถ่ายไต (เนื่องจากไม่มีข้อมูลการศึกษาผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus ในวันที่ 3 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยชาวเอเชีย) คำนวณขนาดตัวอย่างจะใช้สูตร [96, 97] $n/group=2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2\sigma^2/(\mu_1-\mu_2)^2$

กำหนดค่า $\alpha$ =0.05 (two-sided), $Z_{\alpha}$ = 1.96, $\beta$=0.1, $Z_{\beta}$ = 1.28

แทนค่าในสูตร $n/group=2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2\sigma^2/(\mu_1-\mu_2)^2$

$\sigma_1$ = 69.40, $\sigma_2$ = 108.95

$\sigma^2 = [(n_1-1)\sigma_1^2 + (n_2-1)\sigma_2^2]/n_1+n_2-2$ = (134858.08 + 379843.28)/60 = 8578.356

$n/group = 2(1.96 + 1.28)^2$ 8578.356 / $(127.09-220.99)^2$

n/group = 20.4 ประมาณ 20

Consider drop out rate 30% 20/(1-0.3) = 28.5 ประมาณ 30

minimum sample size เท่ากับ 60 คน

ดังนั้นเพื่อให้ครอบคลุมวัตถุประสงค์หลัก sample size ขั้นต่ำคือ 60 คน

**ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย**

รวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่มารับการปลูกถ่ายไตตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2552 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2557 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยในครั้งนี้ คือ แบบฟอร์มเก็บข้อมูลผู้ป่วย ดังแสดงในภาคผนวก ดังนี้

2.1 ข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2552 ถึง เดือนเมษายน พ.ศ. 2557 โดยข้อมูลช่วงนี้นับเป็นจุดเริ่มต้นของการศึกษา และเก็บข้อมูลดังนี้

-ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษา ได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ วันเกิด น้ำหนัก ส่วนสูง โรคที่เป็นร่วม

-ผลการตรวจร่างกายและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น CBC serum albumin การทำงานของตับ การทำงานของไต

-ขนาดยา tacrolimus เริ่มต้นต่อน้ำหนักตัว (mg/kg)

-ระดับความเข้มข้นของ tacrolimus ในเลือด (ng/ml) และขนาดยา (mg/kg) ในช่วง 3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

-ยาอื่น ๆที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น ยาที่เกิดอันตรกิริยากับ tacrolimus สูตรยากดภูมิคุ้มกัน ยาสำหรับ induction therapy และอื่น ๆ

-ประวัติการปลูกถ่ายไตจำแนกเป็นประวัติผู้บริจาคไต ผู้รับไตและข้อมูลการปลูกถ่ายไต ดังแสดงในภาคผนวก ข-ง

วิธีวิเคราะห์ระดับยา tacrolimus ในเลือด

ระดับยา tacrolimus ต่ำสุดในเลือดถูกวัด whole blood โดยวิธี chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) method with ARCHITECT system® *i*2000SR (Abbott, Abbott Diagnostic, USA) จากข้อมูลบริษัทผู้ผลิต มีผลตรวจรับรองวิธีวิเคราะห์ ดังนี้

Sensitivity: ARCHITECT tacrolimus assay มี lower limit of quantification เท่ากับ 0.8 ng/ml และ upper linear range of assay เท่ากับ 30 ng/ml

Precision: Intra-assay variability และ inter-assay variability ที่ระดับความเข้มข้นของ tacrolimus 2.9 และ 22.4 ng/ml มีค่า coefficient of variation (CV%) น้อยกว่าร้อยละ 10

Accuracy: ที่ระดับความเข้มข้นของ tacrolimus 6.9, 9.3, 15.2 และ 18.8 ng/ml มีค่า mean recovery เท่ากับ ร้อยละ102 (98-107)

2.2 ข้อมูลผู้ป่วยที่เวลา 3 เดือนหลังจากจุดเริ่มต้นการศึกษา โดยเก็บข้อมูลผลการเกิด BPAR จากการวินิจฉัยโดยพยาธิแพทย์จากเวชระเบียน

2.3 เมื่อเก็บข้อมูลครบ ผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัดจะทำการขอให้ผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้าร่วมการศึกษาเพื่อวิเคราะห์ *CYP3A5* genotyping (1 SNP) โดยผู้เชี่ยวชาญประจำห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

วิธีวิเคราะห์ *CYP3A5* genotyping

DNA ถูกสกัดจาก peripheral blood leukocytes วิเคราะห์ genotype *CYP3A5*3* allele โดยวิธี TaqMan Assay Reagents สำหรับ allelic discrimination (Applied Biosystems, Foster City, CA) ร่วมกับ real-time PCR Viia™ 7 system (Applied Biosystems®; Life Technologies, USA)

**ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และสรุปผลการวิจัย**

3.1 ตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล

3.2 ทำการบันทึกข้อมูลที่ได้จากการเก็บรวบรวมข้อมูลในแบบบันทึกข้อมูล (ภาคผนวก ก.) ในกระดาษลงในแบบบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ โดยตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลที่ถูกทำการบันทึกในแบบบันทึกข้อมูลกระดาษกับในแบบบันทึกคอมพิวเตอร์ (data verification) จำนวน 2 ครั้งจากการตรวจสอบด้วยสายตา (visual check) และตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล (data

validation) โดยตรวจสอบช่วงขอบเขตค่าความเป็นจริงของข้อมูล (logical range check) เพื่อยืนยันว่าข้อมูลทุกค่าอยู่ในช่วงที่สมเหตุสมผล

3.3 วิเคราะห์ผลและสถิติที่ใช้ในการวิจัย

ก่อนนำข้อมูลไปทำการวิเคราะห์ได้ทำการตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล (data validation) ได้แก่ ตรวจสอบช่วงของข้อมูล ตรวจสอบทางตรรกวิทยา ตรวจสอบวันเวลา และตรวจสอบความครบถ้วนสมบูรณ์ของข้อมูล เมื่อพบว่าข้อมูลมีความถูกต้อง ครบถ้วนร้อยละ 100 จึงนำไปวิเคราะห์ต่อไป

การทดสอบสมมติฐานในการวิจัยนี้ ผู้วิจัยได้กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติไว้ที่ค่า 0.05 (2-tail) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสถิติสำเร็จรูป IBM SPSS statistics 22 (IBM Corp., Bangkok, Thailand) โดยมีการแจกแจงข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 4 ดังนี้

ตารางที่ 4 แสดงการวิเคราะห์ผลหรือสถิติที่เลือกใช้ในการคำนวณ

| ลักษณะข้อมูล | สถิติที่ใช้ |
|---|---|
| ข้อมูลเชิงคุณภาพ | สถิติเชิงพรรณนา แสดงข้อมูลเป็นความถี่และร้อยละ |
| ข้อมูลเชิงปริมาณ | สถิติเชิงพรรณนาแสดงข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิต และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและ อินเตอร์คลอไทล์ (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75) ตามการวิเคราะห์ normal distribution |
| ตัวแปรต้น | ตัวแปรตาม |
| *CYP3A5 expression* และ *CYP3A5 nonexpression* | 1.อัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus ในวันที่ 3 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต |
| | 2.สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต |
| | 3.การเกิด acute rejection ในระยะเวลา 3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต |
| ส่วนที่ 1 | สถิติที่ใช้ |
| เปรียบเทียบลักษณะข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย 185 คนระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ กลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* | Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ<br>Chi-squared test หรือ Fisher’s Exact test สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ |
| ความชุกของยีน CYP3A5 ในผู้ป่วย 185 คน | Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) และ Chi-squared test |
| ส่วนที่ 2 | สถิติที่ใช้ |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

| ลักษณะข้อมูล | สถิติที่ใช้ |
|---|---|
| เปรียบเทียบขนาดยาและความเข้มข้นต่ำสุดก่อนให้ยามื้อถัดไปในวันที่ 3 ในผู้ป่วย 185 คนระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* กับ *CYP3A5 nonexpressers* | Mann-Whitney U test |
| เปรียบเทียบขนาดยาและความเข้มข้นต่ำสุดก่อนให้ยามื้อถัดไปในวันที่ 3 ในผู้ป่วย 185 คนระหว่างกลุ่ม *CYP3A5*1/*1 CYP3A5*1/*3* และ *CYP3A5*3/*3* | Kruskal Wallis test |
| ส่วนที่ 3 | สถิติที่ใช้ |
| เปรียบเทียบผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* กับ *CYP3A5 nonexpressers* ต่อสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย 185 คน | Chi-squared test |
| เปรียบเทียบผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* กับ *CYP3A5 nonexpressers* ต่อสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย 185 คน | Chi-squared test หรือ Fisher’s Exact test |
| เปรียบเทียบผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* กับ *CYP3A5 nonexpressers* ต่อสัดส่วนจำนวน | Chi-squared test |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

| ลักษณะข้อมูล | สถิติที่ใช้ |
|---|---|
| ผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย 164 คน | |
| เปรียบเทียบผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* กับ *CYP3A5 nonexpressers* ต่อสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย 164 คน | Chi-squared test หรือ Fisher’s Exact test |
| เปรียบเทียบข้อมูลสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต ระหว่างกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตและกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตในผู้ป่วย 185 คน | Chi-squared test หรือ Fisher’s Exact test |
| เปรียบเทียบข้อมูลสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต ระหว่างกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตและกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตในผู้ป่วย 164 คน | Fisher’s Exact test |
| ส่วนที่ 4 | สถิติที่ใช้ |
| เปรียบเทียบผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* กับ *CYP3A5 nonexpressers* ต่อการเกิด acute | Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ<br>Chi-squared test หรือ Fisher’s Exact test สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

| ลักษณะข้อมูล | สถิติที่ใช้ |
|---|---|
| rejection ในระยะเวลา 3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย 185 คน | |
| ส่วนที่ 5 | สถิติที่ใช้ |
| เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 185 คน แบ่งออกเป็นกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตและกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต | Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ<br>Chi-squared test หรือ Fisher’s Exact test สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ |
| ข้อมูลลักษณะผู้ป่วย 13 คนในผู้ป่วย 185 คนที่เกิด rejection แบ่งออกเป็นกลุ่มที่เกิด ACR และกลุ่มที่เกิด ABMR | ข้อมูลไม่ต่อเนื่อง แสดงข้อมูลเป็นความถี่และร้อยละ<br>ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิต และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและ อินเตอร์คลอไทล์ (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 50*) |
| ข้อมูลลักษณะผู้ป่วย 11 คนในผู้ป่วย 164 คนที่เกิด rejection แบ่งออกเป็นกลุ่มที่เกิด ACR และกลุ่มที่เกิด ABMR | ข้อมูลไม่ต่อเนื่อง แสดงข้อมูลเป็นความถี่และร้อยละ<br>ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงข้อมูลเป็นค่าเฉลี่ยเลขคณิต และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและ อินเตอร์คลอไทล์ (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 50*) |

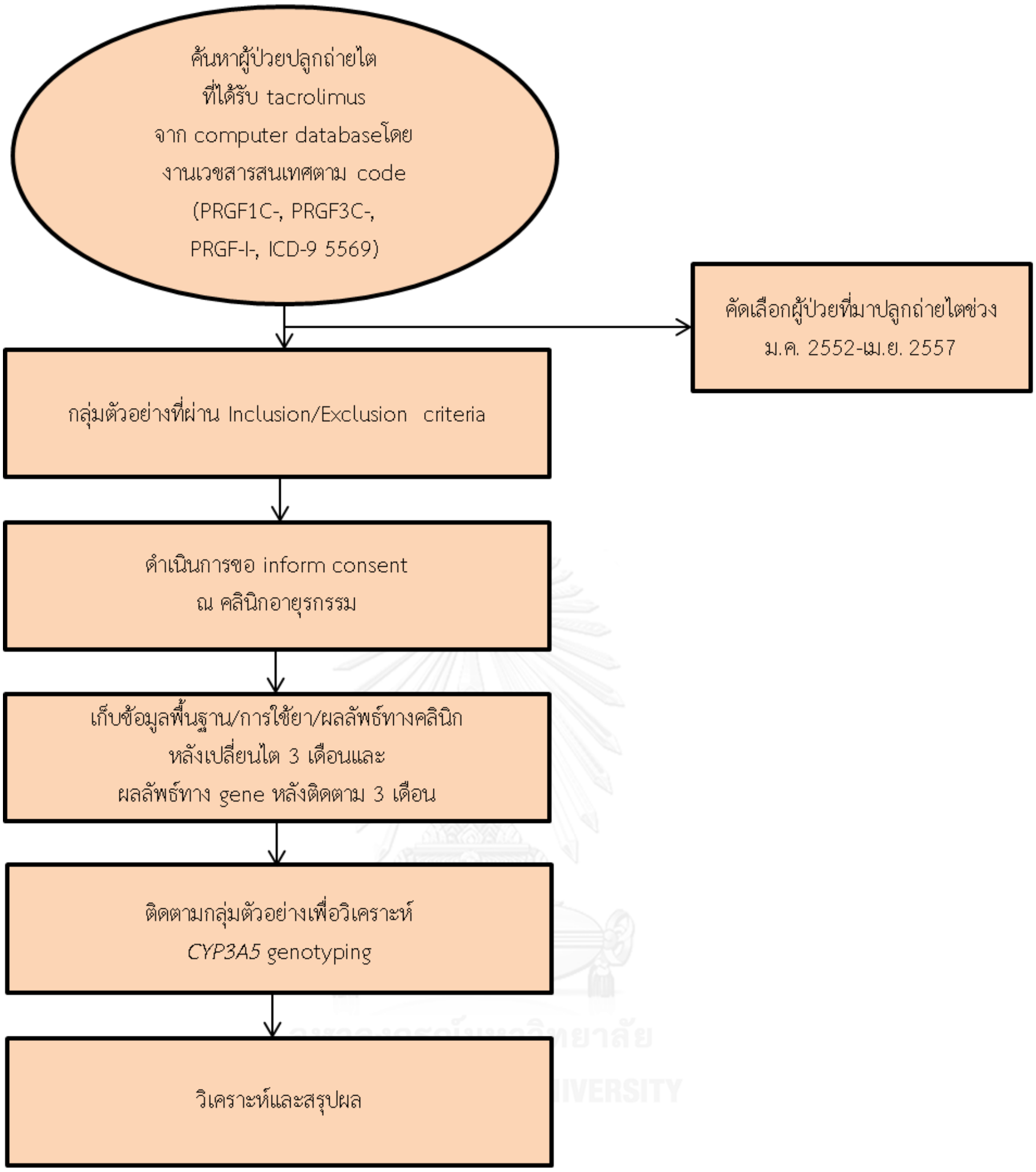
*ไม่มีรายงานข้อมูลเปอร์เซ็นไทล์ที่ 75

## 3.4 สรุปผลการวิจัย

รายละเอียดขั้นตอนการดำเนินการวิจัยดังแสดงในรูปที่ 4

รูปที่ 4 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY


ค้นหาผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
ที่ได้รับ tacrolimus
จาก computer databaseโดย
งานเวชสารสนเทศตาม code
(PRGF1C-, PRGF3C-,
PRGF-I-, ICD-9 5569)
คัดเลือกผู้ป่วยที่มาปลูกถ่ายไตช่วง
ม.ค. 2552-เม.ย. 2557
กลุ่มตัวอย่างที่ผ่าน Inclusion/Exclusion criteria
ดำเนินการขอ inform consent
ณ คลินิกอายุรกรรม
เก็บข้อมูลพื้นฐาน/การใช้ยา/ผลลัพธ์ทางคลินิก
หลังเปลี่ยนไต 3 เดือนและ
ผลลัพธ์ทาง gene หลังติดตาม 3 เดือน
ติดตามกลุ่มตัวอย่างเพื่อวิเคราะห์
CYP3A5 genotyping
วิเคราะห์และสรุปผล

# บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

การศึกษาผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus และการเกิด acute rejection 3 เดือนแรกในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการปลูกถ่ายไต ณ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2552 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2557 ได้รับ tacrolimus ติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือน และมีคุณสมบัติผ่านเกณฑ์การคัดตัวอย่างทั้งหมดจำนวน 185 คน (ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับ tacrolimus อย่างมีนัยสำคัญระดับ 1, 2 ตาม drug interaction fact ปี 2556 ยกเว้นยา methylprednisolone และ prednisolone ในสัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไต) (รูปที่ 5)

**ผลการวิจัยและอภิปรายผลการวิจัย**

แบ่งออกเป็น 5 ส่วน ประกอบด้วย

**ส่วนที่ 1**

ข้อมูลพื้นฐานและความชุกของยีน CYP3A5 ในผู้ป่วย 185 คน

**ส่วนที่ 2**

ผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus ในวันที่ 3 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

**ส่วนที่ 3**

ผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*

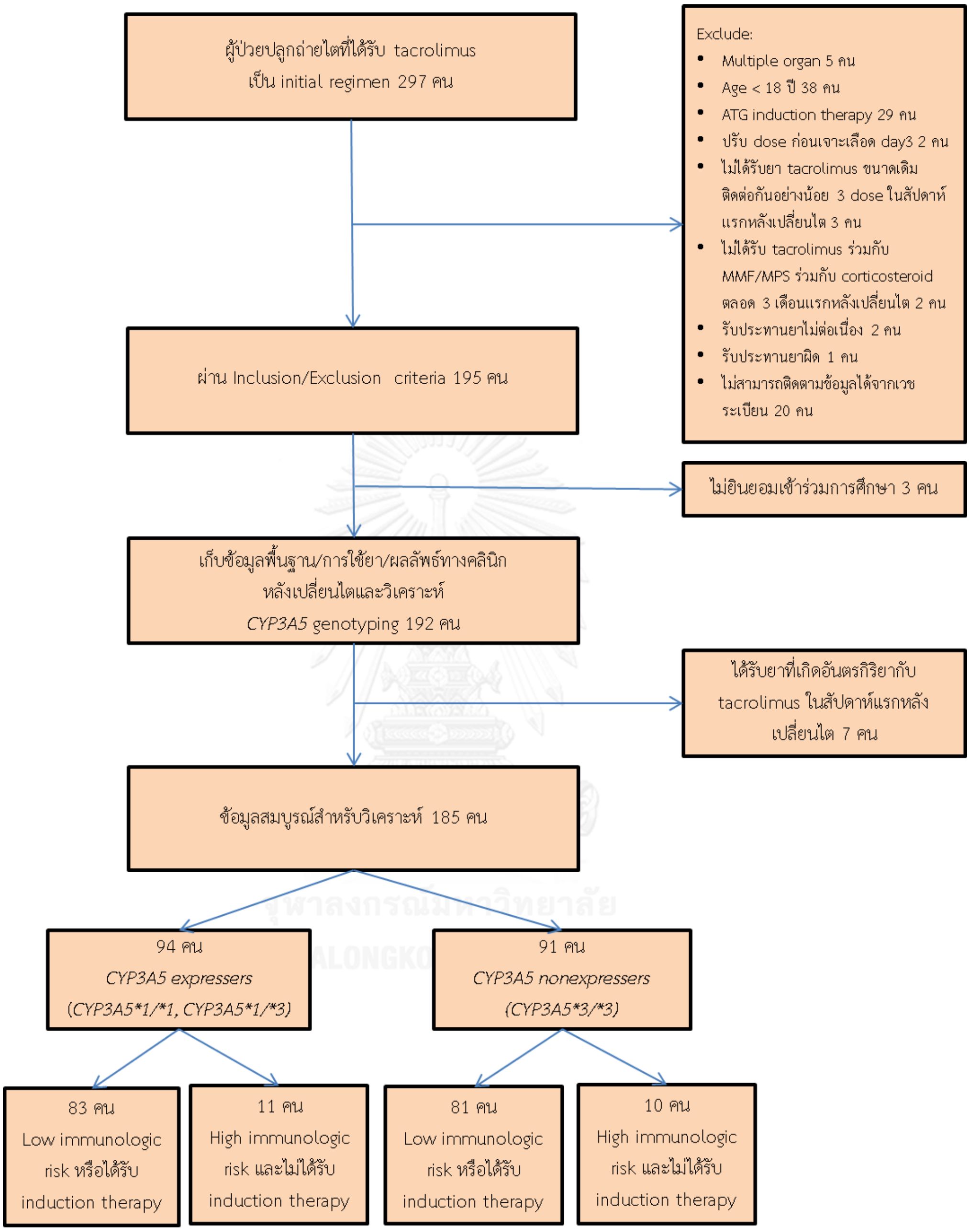
**ส่วนที่ 4**

ผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อการเกิด acute rejection ในระยะเวลา 3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*

**ส่วนที่ 5**

ลักษณะข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตและกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต

รูปที่ 5 แผนผังผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 185 คน



**ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานและความชุกของยีน CYP3A5 ในผู้ป่วย 185 คน**

1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ในจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 185 คน แบ่งออกเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* เป็นชาย 64 คน (ร้อยละ 68.1) หญิง 30 คน (ร้อยละ 31.9) และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* เป็นชาย 54 คน (ร้อยละ 59.3) หญิง 37 คน (ร้อยละ 40.7) ค่ามัธยฐานอายุ ณ วันที่ทำการปลูกถ่ายไตในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* เท่ากับ 41.23 (33.31, 52.16) ปี และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* เท่ากับ 41.82 (33.63, 52.42) ปี อย่างไรก็ตามพบว่าข้อมูลทั่วไปในทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มยังไม่ทราบแน่ชัด แบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* 65 คน (ร้อยละ 69.1) และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* 50 คน (ร้อยละ 54.9) ในทั้งผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* มากกว่าร้อยละ 80 ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมก่อนการปลูกถ่ายไต ผลการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐาน ณ วันที่ทำการปลูกถ่ายไตของผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ไม่ต่างกันทุกปัจจัย ยกเว้นอายุเฉลี่ยของผู้บริจาคไตซึ่งพบว่าผู้บริจาคไตแก่ *CYP3A5 nonexpressers* มีอายุมากกว่าผู้บริจาคของกลุ่ม *CYP3A5 expressers* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (42.15±11.40, 38.27±13.43 ปี, p=0.021) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 5

1.2 ความชุกของ *CYP3A5*1 และ CYP3A5*3 alleles*

นำความถี่ของ alleles ที่พบในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามาทดสอบความสมดุลโดยทดสอบว่าอยู่ใน HWE หรือไม่ ดังนี้

จำนวน **3* allele = (91x2) + 78 = 260 alleles

จำนวน **1* allele = 78 + (16x2) = 110 alleles

ความถี่ของ **3* allele =260/370= p = 0.7

ความถี่ของ **1* allele =110/370 = q = 0.3

สัดส่วนของ **1/*1*, **1/*3* และ **3/*3* genotype ที่คาดไว้สามารถทำนายได้จาก HWE:

$p+q = 1$ และ $(p+q)^2 = 1$ หรือ $p^2+2pq+q^2 = 1$

$p^2 = (0.7)^2 = 0.49$

$2pq = 2\,(0.7)\,(0.3) = 0.42$

$q^2 = (0.3)^2 = 0.09$

จำนวนของผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยในครั้งนี้เท่ากับ 185 คน

จำนวน **1/*1* ที่คาดไว้ = 0.09 x 185 =16.65 ≈17

จำนวน *1/*3 ที่คาดไว้ = 0.42 x 185 =77.7 ≈78

จำนวน *3/*3 ที่คาดไว้ =0.49 x 185 = 90.65 ≈ 91

จำนวน *1/*1 ที่เก็บได้จริง = 16

จำนวน *1/*3 ที่เก็บได้จริง = 78

จำนวน *3/*3 ที่เก็บได้จริง = 91

Chi-square =0.028, p=0.986 ดังนั้นจะไม่ปฏิเสธ null hypothesis: population is in HWE

ตารางที่ 5 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในผู้ป่วย[a]

| | Total (n=185) | *CYP3A5 expressers* (n=94) | *CYP3A5 nonexpressers* (n=91) | p-value[e] |
|---|---|---|---|---|
| Female, n(%) | 67 (36.2) | 30 (31.9) | 37 (40.7) | 0.216 |
| Age at transplant date (year) | 41.73 (33.58, 52.18) | 41.23 (33.31, 52.16) | 41.82 (33.63, 52.42) | 0.930 |
| Body weight (kg) | 56.60 (49.00, 65.00) | 56.50 (49.08, 66.20) | 56.60 (48.90, 63.70) | 0.411 |
| Body mass index ($kg/m^2$) | 21.56 (19.19, 23.59) | 20.99 (19.16, 23.47) | 21.82 (19.35, 24.00) | 0.519 |
| Previous kidney transplant (%) | 3 (1.6) | 2 (2.1) | 1 (1.1) | 1.000 |
| Cause of ESRD, n(%) | | | | |
| Unknown | 115 (62.2) | 65 (69.1) | 50 (54.9) | 0.046 |
| Chronic Glomerulonephritis | 18 (9.7) | 7 (7.4) | 11 (12.1) | 0.287 |
| Others | 16 (8.6) | 7 (7.4) | 9 (9.9) | 0.554 |
| IgA nephropathy | 15 (8.1) | 8 (8.5) | 7 (7.7) | 0.838 |
| Diabetic mellitus | 7 (3.8) | 2 (2.1) | 5 (5.5) | 0.273 |
| Polycystic kidney disease | 5 (2.7) | 2 (2.1) | 3 (3.3) | 0.679 |
| Lupus nephritis | 5 (2.7) | 1 (1.1) | 4 (4.4) | 0.206 |
| Hypertension | 4 (2.2) | 2 (2.1) | 2 (2.2) | 1.000 |
| Pretransplant dialysis, | | | | |

| | Total (n=185) | *CYP3A5* *expressers* (n=94) | *CYP3A5* *nonexpressers* (n=91) | p-value[e] |
|---|---|---|---|---|
| n(%) | | | | |
| Hemodialysis | 160 (86.5) | 79 (84.0) | 81 (89.0) | 0.323 |
| Peritoneal dialysis | 20 (10.8) | 13 (13.8) | 7 (7.7) | 0.179 |
| Pre-emptive | 5 (2.7) | 2 (2.1) | 3 (3.3) | 0.679 |
| HLA mismatch (no.) | 3.0 (2.0, 4.0) | 3.0 (2.0, 4.0) | 3.0 (2.0, 4.0) | 0.463 |
| PRA >20%, n(%) | 28 (15.1) | 12 (12.8) | 16 (17.6) | 0.361 |
| Living donor, n(%) | 108 (58.4) | 55 (58.5) | 53 (58.2) | 0.970 |
| Age of donor (year) | 40.20±12.58 | 38.27±13.43 | 42.15±11.40 | 0.029 |
| Immunosuppression: Induction, n(%) | | | | |
| Yes (Anti-IL2) | 99 (53.5) | 51 (54.3) | 48 (52.7) | 0.837 |
| No (Anti-IL2) | 86 (46.5) | 43 (45.7) | 43 (47.3) | |
| Immunosuppression: Maintenance, n(%) | | | | |
| Mycophenolate mofetil | 153 (82.7) | 75 (79.8) | 78 (85.7) | 0.287 |
| Mycophenolate sodium | 32 (17.3) | 19 (20.2) | 13 (14.3) | 0.287 |
| Corticosteroid | 185 (100.0) | 83 (100.0) | 81 (100.0) | |
| MMF equivalent dose (mg/kg/day)[b] | 28.48±5.40 | 28.10±5.92 | 28.67±4.82 | 0.340 |
| Expanded criteria donor, n(%)[c] | 18 (23.4) | 10 (25.6) | 8 (21.1) | 0.634 |
| Cold ischemic time (hr)[d] | 21.18 (17.18, 23.03) | 21.18 (17.00, 24.15) | 21.06 (16.50, 22.48) | 0.741 |
| Haemoglobin (g/dL) | 11.50±1.79 | 11.34±1.74 | 11.67±1.85 | 0.190 |
| Albumin (g/dL) | 40.60 (37.3, 43.3) | 39.85 (36.80, 42.80) | 40.80 (37.70, 43.60) | 0.121 |
| AST (U/L) | 18.00 | 18.00 | 18.00 | 0.758 |

| | Total (n=185) | *CYP3A5 expressers* (n=94) | *CYP3A5 nonexpressers* (n=91) | p-value[e] |
|---|---|---|---|---|
| | (14.00, 25.00) | (14.00, 20.00) | (13.00, 27.00) | |
| ALT (U/L) | 29.00 (25.00, 36.00) | 29.00 (25.00, 37.75) | 28.00 (24.00, 36.00) | 0.325 |
| Loading dose (mg/kg/day) | 0.983±0.004 | 0.098±0.003 | 0.099±0.005 | 0.541 |
| Delay graft function, n(%) | 41 (22.2) | 22 (23.4) | 19 (20.9) | 0.679 |

ESRD; End stage renal disease, HLA; Human leukocyte antigen, PRA; panel reactive antibody, AST; Aspartate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase

[a]ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75)

[b]แสดงขนาดเฉลี่ยยา MMF และแสดงขนาดเฉลี่ยยา EC-MPS เป็น MMF equivalent dose โดยคำนวณจาก MMF 250 mg เท่ากับ EC-MPS 180mg

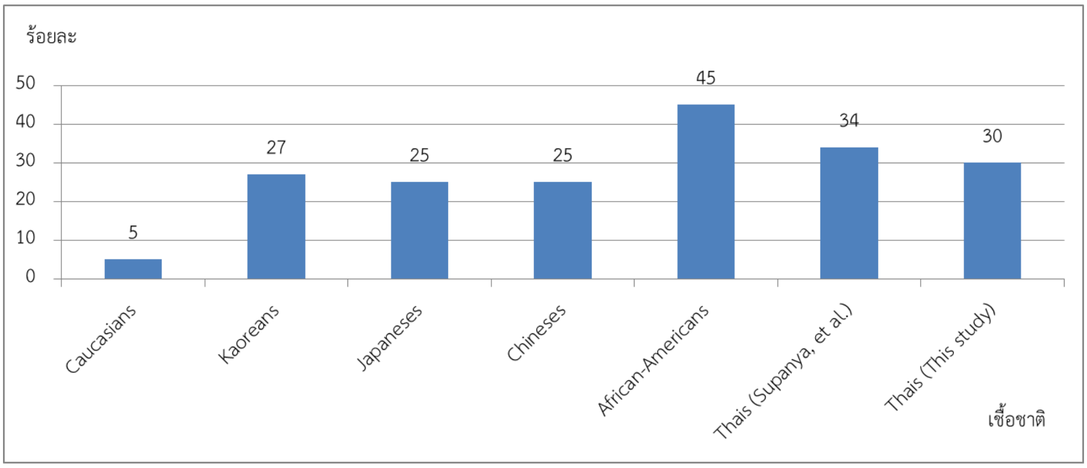
[c]Expanded criteria donor หมายถึง ผู้บริจาคไตที่สมองตายมีอายุ 60 ปีขึ้นไป หรือ ผู้บริจาคไตที่สมองตายมีอายุ 50 ปีขึ้นไปและมีคุณสมบัติอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ ซึ่งได้แก่ มีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง, terminal serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 mg/dL, เสียชีวิตจาก cerebrovascular accident

[d]Cold ischemia time วิเคราะห์จากผู้บริจาคที่เสียชีวิต

[e]P values คำนวณจาก Chi-Square test หรือ Fisher's Exact test สำหรับเปรียบเทียบร้อยละ, Mann-Whitney U test สำหรับแสดงค่ามัธยฐาน และ t- test สำหรับแสดงค่าเฉลี่ย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 185 คน ได้รับสูตรยากดภูมิคุ้มกันคือ ขนาดยา tacrolimus เริ่มต้น 0.1 mg/kg/day ร่วมกับ MMF 1-1.5 gm/day หรือ EC-MPS 720-1440 mg/day และ steroid ตาม protocol ของโรงพยาบาลรามาธิบดี (ภาคผนวก ซ.) และไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยในการศึกษานี้ที่ได้รับ ATG เป็น induction therapy โดยมีผู้ป่วยร้อยละ 53.5 ได้รับ Anti-IL2 เป็น induction therapy พบการกระจายของยีน CYP3A5 สมดุลตาม HWE ($\chi^2$ test=0.028, p=0.986) พบความถี่ของ *CYP3A5*1* alleles เท่ากับร้อยละ 30 และความถี่ของ *CYP3A5*3* alleles เท่ากับร้อยละ 70 (รูปที่ 6) แบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* 94 คน (ร้อยละ 50.8) และ *CYP3A5 nonexpressers* 91 คน (ร้อยละ 49.2) และเมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามลักษณะ genotype พบผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5*1/*1* 16 คน (ร้อยละ 8.6) *CYP3A5*1/*3* 78 คน (ร้อยละ 42.2) และ *CYP3A5*3/*3* 91 คน (ร้อยละ 49.2)

รูปที่ 6 แผนภูมิแท่งร้อยละของการแสดงออกของยีน CYP3A5 ในเชื้อชาติต่าง ๆ[49-53]




จากผลการศึกษาพบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะข้อมูลพื้นฐานที่ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นอายุของผู้บริจาคไตซึ่งพบว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* มีอายุเฉลี่ยของผู้บริจาคไตน้อยกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* อย่างมีนัยสำคัญ (38.27±13.43, 42.15±11.40 ปี, p=0.029) ซึ่งเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงส่งผลให้ผู้ป่วยในกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* เกิด rejection มากกว่าหรือเร็วกว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* เนื่องจากการได้รับบริจาคไตจากผู้ให้ที่อายุมากกว่าเนื้อเยื่อมีการซ่อมแซมได้ไม่ดีเท่าผู้ให้ที่อายุน้อยกว่า ส่งผลให้อุบัติการณ์การเกิด acute rejection มากกว่าการได้รับบริจาคไตจากผู้ให้ที่อายุน้อยกว่า [31]

ขณะที่การศึกษาของดาริกา สุปัญญาและคณะ [53] รายงานความชุกของยีน CYP3A5 ในประชากรไทย โดยพบความถี่ของ *CYP3A5*1* alleles ร้อยละ 34 และความถี่ของ *CYP3A5*3* alleles ร้อยละ 66 ซึ่งไม่ต่างจากการศึกษานี้ เมื่อเปรียบเทียบกับชาวเกาหลี ญี่ปุ่น จีน พบว่าไม่ต่างกัน [51, 52] และเมื่อเปรียบเทียบกับชาวยุโรปผิวขาวพบความถี่ของ *CYP3A5*1* alleles น้อยกว่าชาวไทยถึง 6 เท่า [49, 50] ขณะที่ชาวแอฟริกัน อเมริกันพบความถี่ของ *CYP3A5*1* alleles มากที่สุดคือ ร้อยละ 45 [53]

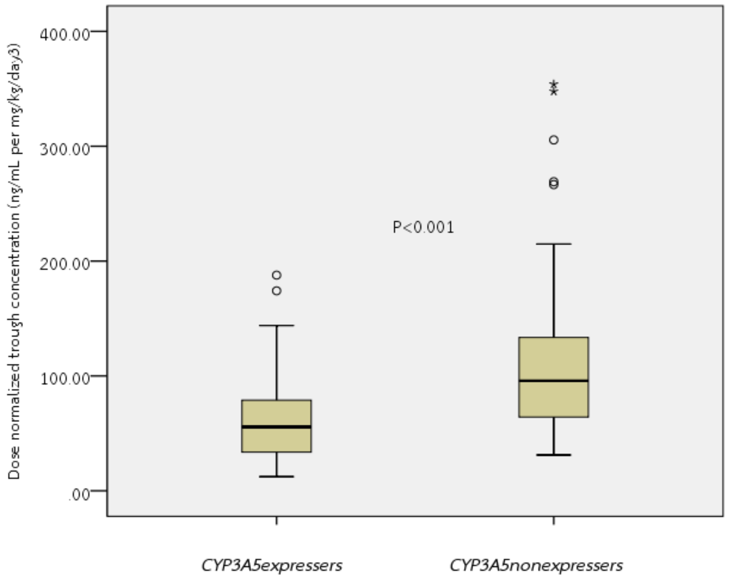
และเมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามลักษณะ genotype พบผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5*1/*1* 16 คน (ร้อยละ 8.6) *CYP3A5*1/*3* 78 คน (ร้อยละ 42.2) และ *CYP3A5*3/*3* 91 คน (ร้อยละ 49.2) มีการกระจายของยีน CYP3A5 สมดุลตาม HWE ซึ่งพบว่าไม่ต่างจากการศึกษาของสุดา วรรณประสาทและคณะ [54] ในผู้ป่วย 68 รายพบผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5*1/*1* 14 คน (ร้อยละ 20.6) *CYP3A5*1/*3* 24 คน (ร้อยละ 35.3) และ *CYP3A5*3/*3* 30 คน (ร้อยละ 44.1) ซึ่งมีการกระจายของยีน CYP3A5 สมดุลตาม HWE เช่นกัน

**ส่วนที่ 2 ผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus ในวันที่ 3 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers***

2.1 ข้อมูลขนาดยาและความเข้มข้นต่ำสุดก่อนให้ยามื้อถัดไปในวันที่ 3 ในผู้ป่วย 185 คน จำแนกเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*

ก่อนผ่าตัดปลูกถ่ายไต 2 ชั่วโมงผู้ป่วยจะได้รับ tacrolimus loading dose 0.1 mg/kg/day และได้รับ tacrolimus ในขนาดเดิมต่อมาโดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ทำการตรวจวัดระดับยาครั้งแรกในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตแล้วจึงมีการปรับขนาดยาตามระดับยาเป้าหมายให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ผลการศึกษาพบว่าในวันที่ 3 ผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* เริ่มต้นขนาดยาต่อวันไม่ต่างกัน [5.3 (4.5, 6.0) และ 5.0 (4.7, 6.0) mg/day ตามลำดับ, p=0.337] ขณะที่ระดับยาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [5.1 (3.0, 7.3) และ 8.3 (5.5, 11.8) ng/ml ตามลำดับ, p<0.001] ผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* มี $C_0$/dose เป็น 2 เท่าของกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* [55.67 (33.30, 78.90) และ 95.76 (63.68, 135.04) ตามลำดับ, p<0.001] ดังรูปที่ 7 และรายละเอียดตามที่แสดงไว้ในตารางที่ 6

รูปที่ 7 อัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus ในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*



ตารางที่ 6 ขนาดยาและความเข้มข้นต่ำสุดก่อนให้ยามื้อถัดไปในวันที่ 3 ในผู้ป่วย 185 คน จำแนกตามกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*[a]

| | *CYP3A5 expressers* (n=94) | *CYP3A5 nonexpressers* (n=91) | p-value[b] |
|---|---|---|---|
| Dose (mg/day) | 5.3 (4.5, 6.0) | 5.0 (4.0, 6.0) | 0.337 |
| Dose (mg/kg/day) | 0.091 (0.083, 0.097) | 0.091 (0.079, 0.099) | 0.732 |
| $C_0$ (ng/ml) | 5.1 (3.0, 7.3) | 8.3 (5.5, 11.8) | <0.001 |
| $C_0$/dose (ng/ml per mg/kg/day) | 55.67 (33.30, 78.90) | 95.76 (63.68, 135.04) | <0.001 |
| Dose/$C_0$ (mg/kg/day per ng/ml) | 0.018 (0.013, 0.030) | 0.010 (0.007, 0.016) | <0.001 |

$C_0$; ความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus, Dose; ขนาดยา tacrolimus ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน

[a]ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75)

[b]P values คำนวณจาก Mann-Whitney U test สำหรับแสดงค่ามัธยฐาน

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* มี $C_0$/dose เป็น 2 เท่าของกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* [55.67 (33.30, 78.90) และ 95.76 (63.68, 135.04) ตามลำดับ, p<0.001] ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Haufroid และคณะ [47] ที่แนะนำขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* คือ 0.15 mg/kg วันละ 2 ครั้ง ขณะที่ *CYP3A5 nonexpressers* ควรได้รับขนาดยาที่ต่ำกว่าคือ 0.075 mg/kg วันละ 2 ครั้ง

ในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* พบว่า $C_0$/dose ในกลุ่มที่เกิด DGF และกลุ่มที่ไม่เกิด DGF ไม่ต่างกัน [53.4 (31.53, 76.63) เทียบกับ 68.22 (42.11, 99.10), p=0.079] ขณะที่ในกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* พบว่า $C_0$/dose ในกลุ่มที่เกิด DGF และกลุ่มที่ไม่เกิด DGF แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [83.92 (55.07, 123.87) เทียบกับ 135.04 (105.24, 193.81), p<0.001] จะเห็นได้ว่า DGF มีผลต่อ $C_0$/dose ในกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* [98]

การศึกษานี้พบค่า dose/$C_0$ ในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* เท่ากับ 0.018 (0.013, 0.030) mg/kg/day per ng/ml และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* เท่ากับ 0.010 (0.007, 0.016) mg/kg/day per ng/ml (p<0.001) ซึ่งผลการศึกษาที่ได้ไม่ต่างกับการศึกษาของ Hesselink และคณะ [46] ที่ศึกษาผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อ $C_0$ ในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไต โดยพบความแตกต่างของ $C_0$ ระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* ขณะที่

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ขนาดยาเริ่มต้นไม่ต่างกัน เนื่องจากในกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* มียีนที่ทำให้ CYP3A5 โปรตีนไม่ทำงานจึงส่งผลให้การเมตาบอลิสมยา tacrolimus น้อยกว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* [38]

2.2 ขนาดยาและความเข้มข้นต่ำสุดก่อนให้ยามื้อถัดไปในวันที่ 3 ในผู้ป่วย 185 คน จำแนกเป็นกลุ่ม *CYP3A5*1/*1*, *CYP3A5*1/*3* และ *CYP3A5*3/*3*

เมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มย่อยตามลักษณะ genotype พบว่าขนาดยา tacrolimus ต่อวันเริ่มต้นไม่ต่างกันระหว่าง 3 กลุ่ม (p=0.869) ขณะที่ $C_0$ ระหว่าง 3 กลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) กลุ่ม *CYP3A5*1/*1* มีค่ามัธยฐาน $C_0$/dose เป็น 2.7 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม *CYP3A5*3/*3* กลุ่ม *CYP3A5*1/*3* มีค่ามัธยฐาน $C_0$/dose เป็น 1.7 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม *CYP3A5*3/*3* และกลุ่ม *CYP3A5*1/*1* มีค่ามัธยฐาน $C_0$/dose เป็น 1.5 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม *CYP3A5*1/*3* แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.001) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ขนาดยาและความเข้มข้นต่ำสุดก่อนให้ยามื้อถัดไปในวันที่ 3 ในผู้ป่วย 185 คน จำแนกเป็นกลุ่ม *CYP3A5*1/*1*, *CYP3A5*1/*3* และ *CYP3A5*3/*3* [a]

| | *CYP3A5*1/*1* (n=16) | *CYP3A5*1/*3* (n=78) | *CYP3A5*3/*3* (n=91) | p-value [b] |
|---|---|---|---|---|
| Dose (mg/day) | 5.3 (4.6, 6.0) | 5.3 (4.4, 6.0) | 5.0 (4.0, 6.0) | 0.610 |
| Dose (mg/kg/day) | 0.093 (0.082, 0.097) | 0.091 (0.083, 0.098) | 0.091 (0.079, 0.099) | 0.869 |
| $C_0$ (ng/ml) | 3.5 (2.5, 5.4) | 5.5 (3.2, 7.5) | 8.3 (5.5, 11.8) | <0.001 |
| $C_0$/dose (ng/ml per mg/kg/day) | 36.07 (30.81, 54.69) | 62.37 (34.39, 83.87) | 95.76 (63.68, 135.04) | <0.001 |
| Dose/$C_0$ (mg/kg/day per ng/ml) | 0.028 (0.018, 0.032) | 0.016 (0.012, 0.029) | 0.010 (0.007, 0.016) | <0.001 |

$C_0$; ความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus, Dose; ขนาดยา tacrolimus ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน

[a] ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75)

[b] P values คำนวณจาก Kruskal Wallis test สำหรับเปรียบเทียบค่ามัธยฐานระหว่าง 3 กลุ่ม

**ส่วนที่ 3 ผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers***

3.1 สัดส่วนผู้ป่วย 185 คน ที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายของแต่ละกลุ่มในวันที่

3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตแบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*

จากข้อมูลพบว่าในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไต กลุ่ม *CYP3A5 expressers* มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ $C_0$ ต่ำกว่าเป้าหมายมากกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ $C_0$ สูงกว่าเป้าหมายมากกว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 8 และ 9

ตารางที่ 8 สัดส่วนผู้ป่วย 185 คน ที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตแบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*[a]

| | *CYP3A5 expressers* (n=94) | *CYP3A5 nonexpressers* (n=91) | p-value[g] |
|---|---|---|---|
| Day 3 $C_0$ (ng/ml)[b] | 5.1 (3.0, 7.3) | 8.3 (5.5, 11.8) | <0.001 |
| Day3 | | | <0.001 |
| สัดส่วน $C_0$ ต่ำกว่าเป้าหมาย[c] | 43 (45.7) | 8 (8.7) | |
| สัดส่วน $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย[d] | 41 (43.6) | 40 (44.0) | |
| สัดส่วน $C_0$ สูงกว่าเป้าหมาย[e] | 10 (10.7) | 43 (47.3) | |
| Day 7 $C_0$ (ng/ml)[b, f] | 5.2 (3.9, 7.3) | 7.4 (5.9, 9.4) | <0.001 |
| Day7[f] | | | <0.001 |
| สัดส่วน $C_0$ ต่ำกว่าเป้าหมาย[c] | 30 (33.0) | 8 (9.0) | |
| สัดส่วน $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย[d] | 48 (52.7) | 50 (56.2) | |
| สัดส่วน $C_0$ สูงกว่าเป้าหมาย[e] | 13 (14.3) | 31 (34.8) | |

$C_0$; ความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus

[a]ข้อมูลไม่ต่อเนื่องแสดงผลการวิเคราะห์เป็นร้อยละ

[b]ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75)

[c]$C_0$ ต่ำกว่าเป้าหมาย; กลุ่ม low immunologic risk หรือได้รับ induction therapy $C_0$ <4 ng/ml และกลุ่ม high immunologic risk ที่ไม่ได้รับ induction therapy $C_0$ <8 ng/ml

[d]$C_0$ อยู่ในเป้าหมาย; กลุ่ม low immunologic risk หรือได้รับ induction therapy $C_0$ 4-8 ng/ml และกลุ่ม high immunologic risk ที่ไม่ได้รับ induction therapy $C_0$ 8-12 ng/ml

[e]$C_0$ สูงกว่าเป้าหมาย; กลุ่ม low immunologic risk หรือได้รับ induction therapy $C_0$ >8 ng/ml และกลุ่ม high immunologic risk ที่ไม่ได้รับ induction therapy $C_0$ >12 ng/ml

[f]*CYP3A5 expressers*; missing 3 คน (ร้อยละ 3.2), *CYP3A5 nonexpressers*; missing 2 คน (ร้อยละ 2.2)

[g]P values คำนวณจาก Chi-Square test สำหรับเปรียบเทียบร้อยละ

ตารางที่ 9 สัดส่วนผู้ป่วย 185 คน ที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตแบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*[a]

| | *CYP3A5 expressers* (n=94) | *CYP3A5 nonexpressers* (n=91) | p-value[f] |
|---|---|---|---|
| $C_0$ ต่ำกว่าเป้าหมาย[b] | | | |
| Day3 | 43 (45.7) | 8 (8.7) | <0.001 |
| Day7[e] | 30 (33.0) | 8 (9.0) | <0.001 |
| $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย[c] | | | |
| Day3 | 41 (43.6) | 40 (44.0) | 0.963 |
| Day7[e] | 48 (52.7) | 50 (56.2) | 0.644 |
| $C_0$ สูงกว่าเป้าหมาย[d] | | | |
| Day3 | 10 (10.7) | 43 (47.3) | <0.001 |
| Day7[e] | 13 (14.3) | 31 (34.8) | 0.001 |

$C_0$; ความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus

[a]ข้อมูลไม่ต่อเนื่องแสดงผลการวิเคราะห์เป็นร้อยละ

[b]$C_0$ ต่ำกว่าเป้าหมาย; กลุ่ม low immunologic risk หรือได้รับ induction therapy $C_0$ <4 ng/ml และกลุ่ม high immunologic risk ที่ไม่ได้รับ induction therapy $C_0$ <8 ng/ml

[c]$C_0$ อยู่ในเป้าหมาย; กลุ่ม low immunologic risk หรือได้รับ induction therapy $C_0$ 4-8 ng/ml และกลุ่ม high immunologic risk ที่ไม่ได้รับ induction therapy $C_0$ 8-12 ng/ml

[d]$C_0$ สูงกว่าเป้าหมาย; กลุ่ม low immunologic risk หรือได้รับ induction therapy $C_0$ >8 ng/ml และกลุ่ม high immunologic risk ที่ไม่ได้รับ induction therapy $C_0$ >12 ng/ml

[e]*CYP3A5 expressers*; missing 3 คน (ร้อยละ 3.2), *CYP3A5 nonexpressers*; missing 2 คน (ร้อยละ 2.2)

[f]P values คำนวณจาก Chi-Square test หรือ Fisher's exact test สำหรับเปรียบเทียบร้อยละ

ในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตผู้ป่วยในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ร้อยละ 45.7 มีระดับยาต่ำกว่าเป้าหมาย และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ร้อยละ 47.3 มีระดับยาสูงกว่าเป้าหมาย และเมื่อติดตามผู้ป่วยในวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตผู้ป่วยในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ร้อยละ 52.7 และ *CYP3A5 nonexpressers* ร้อยละ 56.2 ถึงระดับยาเป้าหมาย สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ที่มีระดับยาต่ำกว่าเป้าหมายลดลงร้อยละ 33.0 และสัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ที่มีระดับยาสูงกว่าเป้าหมายลดลงร้อยละ 34.8

และเมื่อติดตามในวันที่ 14 วันที่ 30 วันที่ 60 และ วันที่ 90 หลังปลูกถ่ายไตพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับยาอยู่ในเป้าหมายระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* พบว่าไม่ต่างกัน [(วันที่ 14, ร้อยละ 59.6 เทียบกับ ร้อยละ 48.9), (วันที่ 30, ร้อยละ

58.1 เทียบกับ ร้อยละ 62.2), (วันที่ 60, ร้อยละ 68.1 เทียบกับ ร้อยละ 65.2), (วันที่ 90, ร้อยละ 55.1 เทียบกับ ร้อยละ 62.5) ตามลำดับ, ทั้งหมด p>0.05]

ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Zhang และคณะ [40] พบว่า ที่สัปดาห์แรกหลังปลูกถ่ายไต กลุ่ม *CYP3A5 expressers* มีระดับยาต่ำกว่าเป้าหมาย (10 ng/ml) และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* มีระดับยาสูงกว่าเป้าหมาย (10 ng/ml)

นอกจากนี้ยังพบว่าที่ระดับยาสูงกว่า 12 ng/ml ซึ่งเป็นระดับยาที่สงสัยว่าผู้ป่วยจะเกิด nephrotoxicity ในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตพบผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* 4 ราย (ร้อยละ 4.3) และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* พบ 26 ราย (ร้อยละ 28.6) (p<0.001) อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามในวันที่ 7 ไม่พบผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ที่ระดับยาสูงกว่า 12 ng/ml ขณะที่กลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* พบ 6 ราย (ร้อยละ 6.7) (p=0.013)

3.2 สัดส่วนผู้ป่วยจำนวน 164 คน ที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมาย 4-8 ng/ml ในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตแบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*

จากข้อมูลพบว่าในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไต กลุ่ม *CYP3A5 expressers* มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ $C_0$ ต่ำกว่า 4 ng/ml มากกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ $C_0$ สูงกว่า 8 ng/ml มากกว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 10 และ 11

ตารางที่ 10 สัดส่วนผู้ป่วย 164 คน ที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตแบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*[a]

| | *CYP3A5 expressers* (n=83) | *CYP3A5 nonexpressers* (n=81) | p-value[d] |
|---|---|---|---|
| Day 3 $C_0$ (ng/ml)[b] | 5.0 (3.2, 7.3) | 7.6 (5.3, 11.0) | <0.001 |
| Day3 | | | <0.001 |
| สัดส่วน $C_0$ < 4 ng/ml | 34 (41.0) | 6 (7.4) | |
| สัดส่วน $C_0$ 4-8 ng/ml | 39 (47.0) | 34 (42.0) | |
| สัดส่วน $C_0$ > 8 ng/ml | 10 (12.0) | 41 (50.6) | |
| Day 7 $C_0$ (ng/ml)[b, c] | 5.2 (4.1, 7.3) | 7.2 (5.9, 9.2) | <0.001 |
| Day7[c] | | | <0.001 |
| สัดส่วน $C_0$ < 4 ng/ml | 19 (23.8) | 2 (2.5) | |
| สัดส่วน $C_0$ 4-8 ng/ml | 48 (60.0) | 47 (58.8) | |

| | *CYP3A5 expressers* (n=83) | *CYP3A5 nonexpressers* (n=81) | p-value[d] |
|---|---|---|---|
| สัดส่วน $C_0$ > 8 ng/ml | 13 (16.2) | 31 (38.7) | |

$C_0$; ความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus

[a] ข้อมูลไม่ต่อเนื่องแสดงผลการวิเคราะห์เป็นร้อยละ

bข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75)

[c]*CYP3A5 expressers*; missing 3 คน (ร้อยละ 3.6), *CYP3A5 nonexpressers*; missing 1 คน (ร้อยละ 1.2)

[d]P values คำนวณจาก Chi-Square test สำหรับเปรียบเทียบร้อยละ

ตารางที่ 11 สัดส่วนผู้ป่วย 164 คน ที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตแบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*[a]

| | *CYP3A5 expressers* (n=83) | *CYP3A5 nonexpressers* (n=81) | p-value[c] |
|---|---|---|---|
| $C_0$ < 4 ng/ml | | | |
| Day3 | 34 (41.0) | 6 (7.4) | <0.001 |
| Day7[b] | 19 (23.8) | 2 (2.5) | <0.001 |
| $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย 4-8 ng/ml | | | |
| Day3 | 39 (47.0) | 34 (42.0) | 0.518 |
| Day7[b] | 48 (60.0) | 47 (58.8) | 0.872 |
| $C_0$ > 8 ng/ml | | | |
| Day3 | 10 (12.0) | 41 (50.6) | <0.001 |
| Day7[b] | 13 (16.2) | 31 (38.7) | <0.001 |

$C_0$; ความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus

[a] ข้อมูลไม่ต่อเนื่องแสดงผลการวิเคราะห์เป็นร้อยละ

[b]*CYP3A5 expressers*; missing 3 คน (ร้อยละ 3.6), *CYP3A5 nonexpressers*; missing 1 คน (ร้อยละ 1.2)

[c]P values คำนวณจาก Chi-Square test หรือ Fisher's exact test สำหรับเปรียบเทียบร้อยละ

ในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตผู้ป่วยในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ร้อยละ 41 มีระดับยาต่ำกว่าเป้าหมาย และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ร้อยละ 50.6 มีระดับยาสูงกว่าเป้าหมาย ซึ่งเป็นผลมาจากการที่ผู้ป่วยมีลักษณะยีนที่เมตาบอลิสมยา tacrolimus ต่างกัน อย่างไรก็ตามเมื่อมีการติดตามวัดระดับยาอย่างใกล้ชิด พบว่าในวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตผู้ป่วยในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ถึงระดับยาเป้าหมายร้อยละ 60 และ *CYP3A5 nonexpressers* ถึงระดับยาเป้าหมายร้อยละ 58.8

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วย 185 คน และ 164 คน พบว่าข้อมูลเป็นไปในทางเดียวกัน สัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดต่ำกว่าระดับยาเป้าหมายและสูงกว่าระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดอยู่ในระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* ไม่ต่างกัน

และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Thervet และคณะ [48] ซึ่งทำการศึกษาโดยให้ผู้ป่วยเริ่มต้นขนาดยาตามลักษณะยีนพบว่าในวันที่ 10 หลังปลูกถ่ายไต สัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับยาอยู่ในเป้าหมายเท่ากับ 43.2% (95%CI: 36.0-51.2%) ขณะที่การศึกษานี้ผู้ป่วยทุกคนขนาดยาเริ่มต้นเท่ากันพบว่าในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตสัดส่วนผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ที่มีระดับยาอยู่ในเป้าหมายเท่ากับ 47% (95%CI, 31.2-62.8%) และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* เท่ากับ 42% (95%CI, 25-59%) (p=0.518) สัดส่วนผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้ที่มีระดับยาอยู่ในเป้าหมายเท่ากับ 44.5% (95%CI: 32.9-56.1%) และเมื่อติดตามในวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตพบว่าสัดส่วนผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ที่มีระดับยาอยู่ในเป้าหมายเท่ากับ 60% (95%CI, 49.0-71.0%) และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* เท่ากับ 58.8% (95%CI, 47.8-69.8%) (p=0.872) จะเห็นได้ว่าการศึกษานี้สัดส่วนผู้ป่วยถึงระดับยาเป้าหมายไม่ต่างจากการศึกษาของ Thervet เนื่องมาจากการติดตามวัดระดับยาอย่างใกล้ชิดและปรับขนาดยาหลังจากวันที่ 3 ที่มีการตรวจวัดระดับยาครั้งแรกหลังปลูกถ่ายไตเพื่อให้ผู้ป่วยมีระดับยาอยู่ในเป้าหมาย และเมื่อติดตามในวันที่ 30 วันที่ 60 และ วันที่ 90 หลังปลูกถ่ายไตพบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับยาอยู่ในเป้าหมายทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน (ทั้งหมด $p>0.05$)

Chulalongkorn University

จากตารางที่ 8 9 10 และ 11 กล่าวได้ว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* มีแนวโน้มที่จะมีระดับยาต่ำกว่าเป้าหมายหลังปลูกถ่ายไต ซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิด rejection ขณะที่กลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* มีแนวโน้มที่จะมีระดับยาสูงกว่าเป้าหมายซึ่งอาจส่งผลให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากยา ผู้ป่วยกลุ่ม low immunologic risk หรือได้รับ induction therapy มีสัดส่วนผู้ป่วยถึงระดับยาเป้าหมายมากกว่ากลุ่มที่มีผู้ป่วย high immunologic risk และไม่ได้รับ induction therapy ร่วมด้วย

3.3 ผลของการมีระดับยาต่ำสุดในเลือดอยู่ในระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต และกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต

จากข้อมูลพบว่าในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไต กลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต และกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ $C_0$ ต่ำกว่าเป้าหมาย $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย และ $C_0$ สูงกว่าเป้าหมายไม่ต่างกัน รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 สัดส่วนผู้ป่วย 185 คน ที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต และกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต[a]

| | กลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต (n=172) | กลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต (n=13) | p-value[f] |
|---|---|---|---|
| $C_0$ ต่ำกว่าเป้าหมาย[b] | | | |
| Day3 | 48 (27.9) | 3 (23.2) | 1.000 |
| Day7[e] | 33 (19.8) | 5 (38.4) | 0.152 |
| $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย[c] | | | |
| Day3 | 76 (44.2) | 5 (38.4) | 0.688 |
| Day7[e] | 94 (56.3) | 4 (30.8) | 0.075 |
| $C_0$ สูงกว่าเป้าหมาย[d] | | | |
| Day3 | 48 (27.9) | 5 (38.4) | 0.525 |
| Day7[e] | 40 (23.9) | 4 (30.8) | 0.523 |

$C_0$; ความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus

[a] ข้อมูลไม่ต่อเนื่องแสดงผลการวิเคราะห์เป็นร้อยละ

[b] $C_0$ ต่ำกว่าเป้าหมาย; กลุ่ม low immunologic risk หรือได้รับ induction therapy $C_0$ <4 ng/ml และกลุ่ม high immunologic risk ที่ไม่ได้รับ induction therapy $C_0$ <8 ng/ml

[c] $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย; กลุ่ม low immunologic risk หรือได้รับ induction therapy $C_0$ 4-8 ng/ml และกลุ่ม high immunologic risk ที่ไม่ได้รับ induction therapy $C_0$ 8-12 ng/ml

[d] $C_0$ สูงกว่าเป้าหมาย; กลุ่ม low immunologic risk หรือได้รับ induction therapy $C_0$ >8 ng/ml และกลุ่ม high immunologic risk ที่ไม่ได้รับ induction therapy $C_0$ >12 ng/ml

[e] Missing ในกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต; 5 คน (ร้อยละ 2.9)

[f] P values คำนวณจาก Chi-Square test หรือ Fisher's exact test สำหรับเปรียบเทียบร้อยละ

ในผู้ป่วย 51 คนที่ระดับยาต่ำกว่าเป้าหมายในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไต พบว่าผู้ป่วย 3 คน (ร้อยละ 5.9) เกิด BPAR ขณะที่ผู้ป่วย 134 คน ที่มีระดับยาอย่างน้อยเท่ากับระดับยาเป้าหมาย พบ 10 คน (ร้อยละ 7.5) ที่เกิด BPAR (p=0.192) ติดตามผู้ป่วยในวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตพบว่าที่ระดับยาต่ำกว่าเป้าหมายผู้ป่วย 5 คน (ร้อยละ 9.8) เกิด BPAR และที่ระดับยาอย่างน้อยเท่ากับระดับยาเป้าหมายพบผู้ป่วย 8 คน (ร้อยละ 6.0) ที่เกิด BPAR (p=0.266) ซึ่งไม่พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

3.4 ผลของการมีระดับยาต่ำสุดอยู่ในช่วงเป้าหมาย 4-8 ng/ml ต่อการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตในกลุ่มผู้ป่วย 164 ราย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

จากข้อมูลพบว่าในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไต กลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต และกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ $C_0$ ต่ำกว่า 4 ng/ml 4-8 ng/ml และมากกว่า 8 ng/ml ไม่ต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 13

ตารางที่ 13 สัดส่วนผู้ป่วย 164 คน ที่มีระดับยาต่ำสุดในเลือดถึงระดับยาเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตแบ่งออกเป็นกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต และกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต[a]

| | กลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต (n=153) | กลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต (n=11) | p-value[c] |
|---|---|---|---|
| $C_0$ < 4 ng/ml | | | |
| Day3 | 38 (24.8) | 2 (18.2) | 1.000 |
| Day7[b] | 18 (12.1) | 3 (27.2) | 0.160 |
| $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย 4-8 ng/ml | | | |
| Day3 | 69 (45.1) | 4 (36.4) | 0.756 |
| Day7[b] | 91 (61.1) | 4 (36.4) | 0.123 |
| $C_0$ > 8 ng/ml | | | |
| Day3 | 46 (30.1) | 5 (45.4) | 0.320 |
| Day7[b] | 40 (26.8) | 4 (36.4) | 0.496 |

$C_0$; ความเข้มข้นต่ำสุดของยา tacrolimus

[a] ข้อมูลไม่ต่อเนื่องแสดงผลการวิเคราะห์เป็นร้อยละ

[b]Missing ในกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต; 4 คน (ร้อยละ 2.6)

[c]P values คำนวณจาก Fisher's exact test สำหรับเปรียบเทียบร้อยละ

ในผู้ป่วย 40 คนที่ระดับยาต่ำกว่า 4 ng/ml ซึ่งเป็นระดับยาที่ต่ำกว่าเป้าหมายในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไต พบว่าผู้ป่วย 2 คน (ร้อยละ 5) เกิด BPAR ขณะที่ผู้ป่วย 124 คน ที่มีระดับยาอย่างน้อยเท่ากับ 4 ng/ml พบ 9 คน (ร้อยละ 7.3) ที่เกิด BPAR (p=0.182) เมื่อติดตามผู้ป่วยในวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตพบว่าที่ระดับยาต่ำกว่า 4 ng/ml พบผู้ป่วย 3 คน (ร้อยละ 14.3) เกิด BPAR และที่ระดับยาอย่างน้อยเท่ากับ 4 ng/ml พบ 8 คน (ร้อยละ 5.8) ที่เกิด BPAR (p=0.545) ซึ่งไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากข้อมูลตารางที่ 12 และ 13 สรุปได้ว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิด rejection ระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* ที่ระดับยาต่ำกว่าเป้าหมายในวันที่ 3 และวันที่ 7 ไม่ต่างกันเนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยกลุ่ม low immunologic risk หรือ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

high immunologic risk ที่ได้รับ induction therapy ร่วมด้วย รวมถึงสูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยได้รับส่งผลให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิด rejection ลดลง

**ส่วนที่ 4 ผลของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อการเกิด acute rejection ในระยะเวลา 3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers***

4.1 ข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกที่ 3 เดือนหลังปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย 185 คน แบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*

จากการติดตามผู้ป่วย 185 คน ตลอดระยะเวลา 3 เดือนหลังปลูกถ่ายไตพบผู้ป่วยเกิด rejection 13 คน (ร้อยละ 7.0) แบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* 7 คน (ร้อยละ 7.4) กลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* 6 คน (ร้อยละ 6.6) ค่ามัธยฐานระยะเวลาในการเกิด rejection ครั้งแรกในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* เท่ากับ 32 (19, 83) วัน และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* เท่ากับ 15 (12, 37) วัน โดยพบว่าอุบัติการณ์การเกิด acute rejection ไม่ต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มรวมถึงระยะเวลาในการเกิด rejection ครั้งแรกก็ไม่แตกต่างกัน รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 14

ตารางที่ 14 ผลลัพธ์ทางคลินิกที่ 3 เดือนหลังปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย 185 คน แบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*[a]

| | *CYP3A5 expressers* (n=94) | *CYP3A5 nonexpressers* (n=91) | p-value[d] |
|---|---|---|---|
| 1.Biopsy | | | |
| Biopsy, n(%) | 28 (29.8) | 22 (24.2) | 0.390 |
| BPAR, n(%) | 7 (7.4) | 6 (6.6) | 0.820 |
| ACR | 4 (4.2) | 2 (2.2) | 0.683 |
| ABMR | 3 (3.2) | 4 (4.4) | 0.718 |
| Time to rejection (Days)[b] | 32 (19, 83) | 15 (12, 37) | 0.234 |
| 2.$eGFR_{day90}$[c] (mL/min per 1.73$m^2$) | 61.95 (50.60, 74.18) | 64.70 (47.70, 81.50) | 0.699 |

BPAR; Biopsy proven acute rejection, ACR ; Acute cellular rejection, ABMR; Antibody-mediated rejection, eGFR = estimated glomerular filtration rate

[a]ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75)

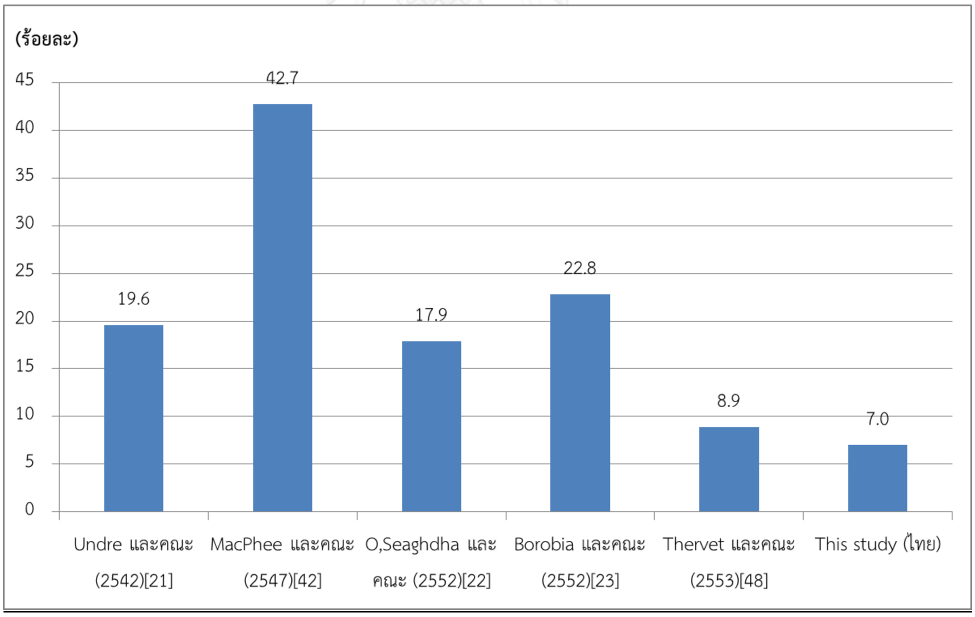
[b]Time to rejection; Normality test คำนวณโดยวิธี Shapiro Wilk test =0.025

[c]$eGFR_{day90}$ ; Normality test คำนวณโดยวิธี Kolmogorov-Smirnov test =0.009

[d]P values คำนวณจาก Chi-Square test หรือ Fisher’s Exact test สำหรับเปรียบเทียบร้อยละ, Mann-Whitney U test สำหรับแสดงค่ามัธยฐาน

ในการศึกษานี้แพทย์จะส่งผู้ป่วยที่สงสัยว่าเกิด rejection ไปทำ biopsy ซึ่งวินิจฉัยตาม Banff 2013 พบอุบัติการณ์การเกิด acute rejection ร้อยละ 7.0 ซึ่งอุบัติการณ์การเกิด acute rejection ต่ำกว่าการศึกษาที่ผ่าน ๆ มา (รูปที่ 8) อาจเนื่องมาจากสูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยได้รับเป็นสูตรที่มีอุบัติการณ์ graft survival ร้อยละ 90-95 และ acute rejection ร้อยละ 10-20 ในระยะ 1 ปีแรกหลังปลูกถ่ายไต [99] รวมถึงผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วย low immunologic risk หรือผู้ป่วย high immunologic risk ที่ได้รับ induction therapy ความเสี่ยงในการเกิด acute rejection จึงลดลงตามไปด้วย อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Thervet และคณะ [48] พบว่าอุบัติการณ์การเกิด rejection ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ โดยการศึกษาของ Thervet พบอุบัติการณ์การเกิด rejection ร้อยละ 8.9 เนื่องมาจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาของ Thervet ทุกคนได้รับ induction therapy ซึ่งร้อยละ 82.2 ได้ ATG เป็น induction therapy และได้รับ MMF ในขนาดสูง (3 gm/day 15 วันแรก ต่อมาเป็น 2 gm/day และปรับตาม clinical event) ซึ่งส่งผลให้อุบัติการณ์ในการเกิด rejection ลดลง

รูปที่ 8 อุบัติการณ์การเกิด rejection ภายใน 3 เดือนแรกหลังปลูกถ่ายไต




จากผู้ป่วย 13 คนที่เกิด acute rejection แบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* 7 คน (ร้อยละ 7.4) และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* 6 คน (ร้อยละ 6.6) อัตราการเกิด acute rejection ระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ไม่แตกต่างกัน (p=0.82)

กลุ่ม *CYP3A5 expressers* 3 คน (ร้อยละ 42.9) ได้รับบริจาคไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* 3 คน (ร้อยละ 50.0) ได้รับบริจาคไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต (p=1.000)

ถึงแม้กลุ่ม *CYP3A5 expressers* พบการเกิด rejection ครั้งแรกในวันที่ 5 หลังปลูกถ่ายไต ขณะที่กลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* พบการเกิด rejection ครั้งแรกในวันที่ 11 หลังปลูกถ่ายไต อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานระยะเวลาในการเกิด rejection ครั้งแรกระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่าไม่ต่างกัน [32 (19, 83), 15 (12, 37) วัน, p=0.234] ทั้งนี้อายุเฉลี่ยของผู้บริจาคไตในกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* สูงกว่าอายุเฉลี่ยของผู้บริจาคไตกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ซึ่งผลการศึกษานี้ขัดแย้งกับการศึกษาของ MacPhee และคณะ [42] ที่พบว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* เกิด rejection เร็วกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่ามัธยฐาน 7 วัน เทียบกับ 13 วัน p=0.005) ถึงแม้อุบัติการณ์การเกิด rejection ระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* ในการศึกษาของ MacPhee ไม่พบความแตกต่างกัน เป็นไปได้ว่าอาจมีปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิด rejection แตกต่างกับการศึกษานี้ อาทิเช่น อายุของผู้บริจาคไต ลักษณะของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาและสูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยได้รับ ซึ่งในการศึกษาของ MacPhee ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นกลุ่ม high immunologic risk และไม่ได้รับ induction therapy ร่วมด้วย สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับคือ tacrolimus ร่วมกับ prednisolone และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Min และคณะ [44] ที่พบว่าการแสดงออกของยีน CYP3A5 ส่งผลทำให้เกิด ACR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*CYP3A5 expressers* 9 คน เทียบกับ *CYP3A5 nonexpressers* 2 คน, p=0.017) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีการทำ biopsy protocol ทำให้พบความแตกต่างของการเกิด ACR ระหว่าง 2 กลุ่มจากการเกิด subclinical rejection นอกจากนี้ยังพบว่าการกระจายของยีน CYP3A5 ในการศึกษาของ Min ไม่สมดุลตาม HWE ซึ่งไม่ต่างกับการศึกษาของ Quteineh และคณะ [43] ที่พบว่ากลุ่ม *CYP3A5*1/*1* มีความเสี่ยงในการเกิด rejection เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5*1/*3* และ *CYP3A5*3/*3* และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 38 เทียบกับ ร้อยละ 10 และร้อยละ 9 ตามลำดับ, p=0.01) แต่พบว่าการกระจายของยีน CYP3A5 ไม่สมดุลตาม HWE เช่นเดียวกัน ในทางกลับกันการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Hesselink และคณะ [46] ซึ่งพบว่า *CYP3A5*1* ไม่ได้ส่งผลต่อการเกิด rejection (ซึ่งมีลักษณะผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคล้ายกับการศึกษานี้ กล่าวคือเป็นผู้ป่วย low immunologic risk และไม่มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับ ATG เป็น induction therapy) แต่เนื่องจากในการศึกษาของ Hesselink พบว่าการกระจายของยีน CYP3A5 ไม่สมดุลตาม HWE มีผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* เข้าร่วมการศึกษามากเกินไปแต่เมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่ซึ่งเป็นชาวยุโรปผิวขาว (ร้อยละ 88) พบว่าการกระจายของยีน CYP3A5 สมดุลตาม HWE อย่างไรก็ตามชาวยุโรปผิวขาวพบการแสดงออกของยีน CYP3A5 เพียงร้อยละ 5 จึงอาจจะเป็นไปได้ว่าการศึกษา

ของ Hesselink มีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยเกินไปที่จะตรวจสอบพบความแตกต่างของการเกิด rejection ระหว่าง 2 กลุ่มได้

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบผู้ป่วย 1 รายที่เกิด rejection ที่ระดับยาสูงกว่าเป้าหมาย (มากกว่า 8 ng/ml) ในสัปดาห์แรกหลังจากปลูกถ่ายไตเนื่องมาจากผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อ BK virus ร่วมด้วยและมีการลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันไวรัสแบ่งตัวมากขึ้น ซึ่งมีการลดขนาดยามากเกินไปจนเกิด rejection ได้ [11]

**ส่วนที่ 5 ลักษณะข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกไตที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตและกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต**

5.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 185 คน แบ่งออกเป็นกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตและกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต

พบว่าปัจจัยอายุผู้บริจาคไต ณ วันที่ทำการปลูกถ่าย และการเกิด DGF แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 185 คน แบ่งออกเป็นกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตและกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต[a]

| | กลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต (n=172) | กลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต (n=13) | p-value[f] |
|---|---|---|---|
| Previous kidney transplant, n(%) | 3 (1.7) | 0 (0.0) | 1.000 |
| Age at Transplant date (years) | 42.18 (33.90, 52.71) | 38.97 (30.67, 48.26) | 0.305 |
| HLA-mismatch (no.) | 3.0 (2.0, 4.0) | 3.0 (2.0, 4.0) | 0.996 |
| HLA-DR (no.) | 1.0 (0.0, 1.0) | 1.0 (0.5, 1.0) | 0.501 |
| PRA >20%, n(%) | 26 (15.1) | 2 (15.4) | 1.000 |
| Age of donor (years) | 39.51±12.38 | 48.08±12.90 | 0.017 |
| Expanded criteria donor, n(%)[b] | 15 (21.1) | 3 (100.0) | 0.136 |
| Cold ischemic time (hr)[c] | 20.50 (17.16, 23.05) | 22.12 (20.31, 23.37) | 0.283 |
| *CYP3A5 expression*, n(%) | 87 (50.6) | 7 (53.8) | 0.820 |
| Delay graft function, n(%) | 35 (20.3) | 6 (46.2) | 0.042 |
| สัดส่วนผู้ป่วย Day3 $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย[e] | 76 (44.2) | 5 (38.5) | 0.688 |

| | กลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต (n=172) | กลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต (n=13) | p-value[f] |
|---|---|---|---|
| สัดส่วนผู้ป่วย Day7 $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย[d, e] | 94 (56.3) | 4 (30.8) | 0.075 |

HLA; Human leukocyte antigen, PRA; panel reactive antibody

[a]ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75)

[b]Expanded criteria donor หมายถึง ผู้บริจาคไตที่สมองตายมีอายุ 60 ปีขึ้นไป หรือ ผู้บริจาคไตที่สมองตายมีอายุ 50 ปีขึ้นไปและมีคุณสมบัติอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ ซึ่งได้แก่ มีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง, terminal serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 mg/dL, เสียชีวิตจาก cerebrovascular accident, ร้อยละ 21.1 ในกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตคำนวณจาก 15 หารด้วย 74 คูณด้วย 100, ร้อยละ 100 ในกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตคำนวณจาก 3 หารด้วย 3 คูณด้วย 100

[c]Cold ischemia time วิเคราะห์จากผู้บริจาคที่เสียชีวิต

[d]Missing ในกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต; 5 คน (ร้อยละ 2.9)

[e]$C_0$ อยู่ระหว่าง 4-8 ng/ml ซึ่งเป็นผู้ป่วย low immunologic risk หรือผู้ป่วย high immunologic risk ที่ได้รับ induction therapy และ $C_0$ อยู่ระหว่าง 8-12 ng/ml ซึ่งเป็นผู้ป่วย high immunologic risk และไม่ได้รับ induction therapy

[f]P values คำนวณจาก Chi-Square test หรือ Fisher's Exact test สำหรับเปรียบเทียบร้อยละ, Mann-Whitney U test สำหรับแสดงค่ามัธยฐาน และ t- test สำหรับแสดงค่าเฉลี่ย

ผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตและกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตภายในระยะเวลา 3 เดือนหลังการผ่าตัดมีลักษณะไม่แตกต่างกันทางสถิติยกเว้นอายุของผู้บริจาคไตแก่ผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาปฏิเสธไตมากกว่าอายุของผู้บริจาคไตแก่ผู้ป่วยที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตอย่างมีนัยสำคัญและผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตมีอัตราการเกิด DGF สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งเหมือนกับที่กล่าวมาข้างต้นว่าการทีได้รับไตจากผู้บริจาคอายุมากเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตมากกว่าการได้รับไตบริจาคจากผู้ที่อายุน้อยกว่า และ DGF เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต [28] โดยมีสมมติฐานว่าระหว่างที่เกิด DGF มีการเกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน ส่งผลทำให้เกิด acute rejection หรือเร่งให้เกิด interstitial nephritis และ tubular atrophy (IF/TA) ซึ่งจะส่งผลให้ graft survival ลดลง [100] อย่างไรก็ตาม ถ้าสามารถแก้ไขให้ graft กลับมาทำงานเป็นปกติได้ DGF ก็จะไม่ส่งผลต่อ graft survival ในระยะยาว [101]

5.2 ลักษณะผู้ป่วยที่เกิด rejection เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิด ACR และกลุ่มที่เกิด ABMR

จากข้อมูลของผู้ป่วย 13 รายที่เกิด rejection พบว่ากลุ่มที่เกิด ABMR มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิด rejection มากกว่ากลุ่มที่เกิด ACR ซึ่งได้แก่ จำนวน HLA-mismatch PRA มากกว่าร้อยละ 20 อายุของผู้บริจาคไต expanded criteria donor การเกิด DGF สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี $C_0$ อยู่ในเป้าหมายลดลงในวันที่ 7 เมื่อเปรียบเทียบกับวันที่ 3 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ลักษณะผู้ป่วย 13 คนในผู้ป่วย 185 คน ที่เกิด rejection แบ่งออกเป็นกลุ่มที่เกิด ACR และกลุ่มที่เกิด ABMR[a]

| | กลุ่มที่เกิด ACR (n=6) | กลุ่มที่เกิด ABMR (n=7) |
|---|---|---|
| Previous kidney transplant, n(%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Age at Transplant date (years)[b] | 39.56±10.97 | 40.32±12.28 |
| HLA-mismatch (no.)[c] | 2.5±1.0 | 3.1±1.3 |
| HLA-DR (no.)[d] | 1.0 (0.8, 1.0) | 1.0 (0.0, 1.0) |
| PRA >20%, n(%) | 0 (0.0) | 2 (100.0) |
| Age of donor (years)[e] | 41.83±14.78 | 53.43±8.85 |
| Cold ischemic time (hr)[f] | 24.02±3.30 | 21.37±2.06 |
| Expanded criteria donor, n(%)[g] | 0 (0.0) | 3 (100.0) |
| *CYP3A5 expression*, n(%) | 4 (57.1) | 3 (42.9) |
| Delay graft function, n(%) | 2 (33.3) | 4 (66.7) |
| สัดส่วนผู้ป่วย Day3 $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย | 2 (40.0) | 3 (60.0) |
| สัดส่วนผู้ป่วย Day7 $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย | 2 (50.0) | 2 (50.0) |

ACR ; Acute cellular rejection, ABMR; Antibody-mediated rejection, HLA; Human leukocyte antigen, PRA; panel reactive antibody

[a] ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 50)

[b]Age at Transplant date; normality test โดยวิธี Shapiro Wilk test =0.388

[c]HLA-mismatch; normality test โดยวิธี Shapiro Wilk test =0.437

[d]HLA-DR mismatch; normality test โดยวิธี Shapiro Wilk test =0.006

[e]Age of donor; normality test โดยวิธี Shapiro Wilk test =0.065

[f]Cold ischemia time วิเคราะห์จากผู้บริจาคที่เสียชีวิต 6 รายและ normality test โดยวิธี Shapiro Wilk test =0.397

[g]Expanded criteria donor หมายถึง ผู้บริจาคไตที่สมองตายมีอายุ 60 ปีขึ้นไป หรือ ผู้บริจาคไตที่สมองตายมีอายุ 50 ปีขึ้นไปและมีคุณสมบัติอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ ซึ่งได้แก่ มีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง, terminal serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 mg/dL, เสียชีวิตจาก cerebrovascular accident, ในผู้ป่วย 13 คนที่เกิด rejection มี expanded criteria donor 3 คน

[h]$C_0$ อยู่ในเป้าหมาย; กลุ่ม low immunologic risk หรือได้รับ induction therapy $C_0$ 4-8 ng/ml และกลุ่ม high immunologic risk ที่ไม่ได้รับ induction therapy $C_0$ 8-12 ng/ml

5.3 ลักษณะผู้ป่วยที่มีระดับยาเป้าหมาย 4-8 ng/ml ที่เกิด rejection แบ่งออกเป็นกลุ่มที่เกิด ACR และกลุ่มที่เกิด ABMR

จากข้อมูลของผู้ป่วย 11 รายที่มีระดับยาเป้าหมายในช่วง 4-8 ng/ml และเกิด rejection เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิด ACR และกลุ่มที่เกิด ABMR พบว่าผลการศึกษาไม่ต่างกับที่กล่าวมาข้างต้น (ตารางที่ 16) ยกเว้นสัดส่วนของผู้ป่วยที่ $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย ดังแสดงในตารางที่ 17

ตารางที่ 17 ลักษณะผู้ป่วย 11 คนในผู้ป่วย 164 คน ที่เกิด rejection แบ่งออกเป็นกลุ่มที่เกิด ACR และกลุ่มที่เกิด ABMR[a]

| | กลุ่มที่เกิด ACR (n=5) | กลุ่มที่เกิด ABMR (n=6) |
|---|---|---|
| Previous kidney transplant, n(%) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Age at Transplant date (years)[b] | 38.96±12.13 | 40.54±13.44 |
| HLA-mismatch (no.)[c] | 2.8±0.8 | 3.5±1.1 |
| HLA-DR mismatch (no.)[d] | 1.0 (0.8, 1.0) | 1.0 (1.0, 1.0) |
| PRA >20%, n(%) | 0 (0.0) | 2 (100.0) |
| Age of donor (years)[e] | 47.40±6.39 | 51.17±7.14 |
| Cold ischemic time (hr)[f] | 21.52 | 21.36±2.01 |
| Expanded criteria donor, n(%)[g] | 0 (0.0) | 2 (100.0) |
| *CYP3A5 expression*, n(%) | 3 (60.0) | 2 (40.0) |
| Delay graft function, n(%) | 1 (25.0) | 3 (75.0) |
| สัดส่วน Day3 $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย | 2 (50.0) | 2 (50.0) |
| สัดส่วน Day7 $C_0$ อยู่ในเป้าหมาย | 2 (50.0) | 2 (50.0) |

ACR ; Acute cellular rejection, ABMR; Antibody-mediated rejection, HLA; Human leukocyte antigen, PRA; panel reactive antibody

[a] ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 50)

[b]Age at Transplant date; normality test โดยวิธี Shapiro Wilk test =0.208

[c]HLA-mismatch; normality test โดยวิธี Shapiro Wilk test =0.165

[d]HLA-DR mismatch; normality test โดยวิธี Shapiro Wilk test =0.001

[e]Age of donor; normality test โดยวิธี Shapiro Wilk test =0.344

[f]Cold ischemia time วิเคราะห์จากผู้บริจาคที่เสียชีวิต 4 ราย และ normality test โดยวิธี Shapiro Wilk test =0.654

[g]Expanded criteria donor หมายถึง ผู้บริจาคไตที่สมองตายมีอายุ 60 ปีขึ้นไป หรือ ผู้บริจาคไตที่สมองตายมีอายุ 50 ปีขึ้นไปและมีคุณสมบัติอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ ซึ่งได้แก่ มีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง, terminal serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 mg/dL, เสียชีวิตจาก cerebrovascular accident, ในผู้ป่วยที่เกิด rejection 11 รายมี expanded criteria donor 2 ราย

จากข้อมูลตารางที่ 16 และ 17 กล่าวได้ว่ากลุ่มที่เกิด ABMR มีปัจจัยหลายปัจจัยที่ส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด rejection รวมถึงปัจจัยจาก $C_0$ โดยพบว่ากลุ่มที่เกิด ABMR มีแนวโน้มที่จะมีสัดส่วนผู้ป่วยที่ถึงระดับยาเป้าหมายลดลงในวันที่ 7 เมื่อเปรียบเทียบกับวันที่ 3 หลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต

การศึกษานี้ยังพบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tacrolimus คือ PTDM (Post Transplant Diabetic Mellitus) กล่าวคือผู้ป่วยไม่เคยมีประวัติเป็นเบาหวานมา

ก่อนที่จะได้รับการปลูกถ่ายไต และแพทย์วินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 4.3) ใน 3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย

## สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง ทำการศึกษาผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยา tacrolimus สัดส่วนของผู้ป่วยที่ถึงระดับยาเป้าหมายและการเกิด acute rejection 3 เดือนแรกในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ระหว่างเดือนมกราคม ปี พ.ศ. 2552 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2557 และได้รับ tacrolimus ติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือน ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทุกคน สูตรยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับคือ tacrolimus เริ่มต้น 0.1 mg/kg/day ร่วมกับ MMF 1-1.5 gm/day หรือ EC-MPS 720-1440 mg/day และ steroid และไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยได้รับ ATG เป็น induction therapy

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 185 คน พบการกระจายของยีน CYP3A5 สมดุลตาม HWE ($\chi^2$ test=0.028, p=0.986) ความถี่ของ *CYP3A5*1* alleles พบร้อยละ 30 และความถี่ของ *CYP3A5*3* alleles พบร้อยละ 70 เป็นผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* 94 คน (ร้อยละ 50.8) และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* 91 คน (ร้อยละ 49.2) และเมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มตามลักษณะ genotype พบผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5*1/*1* 16 คน (ร้อยละ 8.6) *CYP3A5*1/*3* 78 คน (ร้อยละ 42.2) และ *CYP3A5*3/*3* 91 คน (ร้อยละ 49.2) ผู้ป่วยร้อยละ 53.5 ได้รับ Anti-IL2 เป็น induction therapy ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* ไม่ต่างกันยกเว้นอายุเฉลี่ยของผู้บริจาคไตซึ่งพบว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* มีอายุเฉลี่ยของผู้บริจาคไตน้อยกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* อย่างมีนัยสำคัญ (38.27±13.43 และ 42.15±11.40 ปี, p=0.029) ตรวจวัด $C_0$ ครั้งแรกในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไตพบว่าผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* ขนาดยาต่อวันเริ่มต้นไม่ต่างกัน [5.3 (4.5, 6.0) และ 5.0 (4.7, 6.0) mg/day, p=0.337] ขณะที่ $C_0$ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [5.1 (3.0, 7.3) และ 8.3 (5.5, 11.8) ng/ml, p<0.001] ผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ต้องการขนาดยาเริ่มต้นเป็น 2 เท่าของกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* [55.67 (33.30, 78.90) และ 95.76 (63.68, 135.04) ng/ml per mg/kg/day, p<0.001] เพื่อให้ค่า $C_0$ ของทั้งสองกลุ่มหลังจากได้รับยาไปแล้ว 12 ชั่วโมงไม่แตกต่างกัน และเมื่อแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มย่อยตามลักษณะ genotype พบว่า $C_0$/dose ในกลุ่ม *CYP3A5*1/*1* เป็น 2.7 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม *CYP3A5*3/**3 $C_0$/dose ในกลุ่ม *CYP3A5*1/*3* เป็น 1.7 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม *CYP3A5*3/**3 และ $C_0$/dose ในกลุ่ม

*CYP3A5*1/*1* เป็น 1.5 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม *CYP3A5*1/*3* ซึ่งทั้ง 3 กลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$)

จากข้อมูลพบว่าในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไต กลุ่ม *CYP3A5 expressers* มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ $C_0$ ต่ำกว่าเป้าหมายมากกว่ากลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ $C_0$ สูงกว่าเป้าหมายมากกว่ากลุ่ม *CYP3A5 expressers* และแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไต (ทั้งหมด $p<0.001$) ผู้ป่วยในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ร้อยละ 45.7 มีระดับยาต่ำกว่าเป้าหมาย และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ร้อยละ 47.3 มีระดับยาสูงกว่าเป้าหมาย และเมื่อติดตามผู้ป่วยในวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตผู้ป่วยในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ร้อยละ 52.7 และ *CYP3A5 nonexpressers* ร้อยละ 56.2 ถึงระดับยาเป้าหมาย สัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* ที่มีระดับยาต่ำกว่าเป้าหมายลดลงร้อยละ 33.0 และสัดส่วนของผู้ป่วยในกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* ที่มีระดับยาสูงกว่าเป้าหมายลดลงร้อยละ 34.8 และเมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่ไม่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต และกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต ในผู้ป่วย 51 คนที่ระดับยาต่ำกว่าเป้าหมายในวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไต พบว่าผู้ป่วย 3 คน (ร้อยละ 5.9) เกิด BPAR ขณะที่ผู้ป่วย 134 คน ที่มีระดับยาอย่างน้อยเท่ากับระดับยาเป้าหมาย พบ 10 คน (ร้อยละ 7.5) ที่เกิด BPAR ($p=0.192$) ติดตามผู้ป่วยในวันที่ 7 หลังปลูกถ่ายไตพบว่าที่ระดับยาต่ำกว่าเป้าหมายผู้ป่วย 5 คน (ร้อยละ 9.8) เกิด BPAR และที่ระดับยาอย่างน้อยเท่ากับระดับยาเป้าหมายพบผู้ป่วย 8 คน (ร้อยละ 6.0) ที่เกิด BPAR ($p=0.266$)

เมื่อติดตามผู้ป่วย 3 เดือนหลังปลูกถ่ายไต พบอุบัติการณ์การเกิด rejection ร้อยละ 7.0 ซึ่งวินิจฉัยตาม Banff 2013 พบผู้ป่วยเกิด acute rejection 13 คน ในผู้ป่วย 185 คน เป็นผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* 7 คน (ร้อยละ 7.4) และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* 6 คน (ร้อยละ 6.6) ซึ่งอุบัติการณ์การเกิด acute rejection ไม่แตกต่างกัน ($p=0.82$) ค่ามัธยฐานระยะเวลาในการเกิด rejection ไม่แตกต่างกัน [32 (19, 83) และ 15 (12, 37) วัน, $p=0.234$]

ปัจจัยอายุผู้บริจาคไต ณ วันที่ทำการปลูกถ่าย และการเกิด DGF แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers* อย่างไรก็ตามปัจจัยด้านการแสดงออกของยีน CYP3A5 ไม่พบว่าแตกต่างกัน ผู้ป่วยกลุ่มที่เกิด ABMR มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิด rejection มากกว่ากลุ่มที่เกิด ACR ซึ่งได้แก่ จำนวน HLA-mismatch PRA มากกว่าร้อยละ 20 อายุของผู้บริจาคไต expanded criteria donor การเกิด delay graft function รวมถึงปัจจัยจาก $C_0$ โดยพบว่ากลุ่มที่เกิด ABMR มีแนวโน้มที่จะมีสัดส่วนผู้ป่วยในการถึงระดับยาเป้าหมายลดลงในวันที่ 7 เมื่อเปรียบเทียบกับวันที่ 3 หลังปลูกถ่ายไต

จากที่กล่าวมาทั้งหมดสรุปได้ว่า ผู้ป่วยที่มี *CYP3A5*1* alleles มีระดับยา tacrolimus ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี *CYP3A5*1* alleles เมื่อได้รับยาในขนาดเท่ากัน ไม่พบผลต่ออุบัติการณ์การเกิด rejection 3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต

**จุดเด่นในการวิจัย**

1. งานวิจัยนี้ผู้ป่วยทุกคนได้รับสูตรยากดภูมิคุ้มกันเหมือนกันตลอดระยะเวลา 3 เดือนแรกหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไต
2. ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับ ATG เป็น induction therapy

**ข้อจำกัดในการวิจัย**

เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังอาจมีตัวแปรบางอย่างที่ไม่สามารถควบคุมได้ ซึ่งอาจจะส่งผลต่อผลลัพธ์ของการศึกษาได้ อาทิเช่น การเกิด DGF liver function ระดับ albumin ระดับ haemoglobin รวมทั้งการศึกษานี้ไม่ได้ติดตามผลลัพธ์ในระยะยาวของการเกิด rejection ต่อ graft survival และ patient survival

**ข้อเสนอแนะในการวิจัย**

การเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าจะทำให้สามารถควบคุมปัจจัยรบกวนที่มีผลต่องานวิจัย ส่งผลให้ผลลัพธ์ที่ได้มีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น การทำ biopsy protocol เพื่อยืนยันผลลัพธ์ของการศึกษานี้ การเพิ่มขนาดตัวอย่างอาจทำให้พบความแตกต่างของการเกิด acute rejection ระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่มได้ รวมถึงการศึกษาพหุสัณฐานยีนตัวอื่น ๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา tacrolimus และผลลัพธ์ทางคลินิกได้ อาทิเช่น *CYP3A4*

**การนำไปใช้ประโยชน์**

จากข้อมูลผลลัพธ์ของการศึกษาสรุปได้ว่าพันธุกรรมที่ต่างกันส่งผลให้ผู้ป่วยมีระดับยาที่ต่างกันถึงแม้จะไม่ได้พบว่าพันธุกรรมมีผลต่อการเกิด rejection เนื่องมาจากว่ายังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อ rejection อาทิเช่น การเกิด DGF, อายุของผู้บริจาคไต เป็นต้น อย่างไรก็ตามความจำเป็นในการตรวจพันธุกรรมยังคงมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยบางรายที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด rejection เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยถึงระดับยาเป้าหมายได้เร็วขึ้น ลดความเสี่ยงต่อการเกิด rejection

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# รายการอ้างอิง


1. Arend SM, Mallat MJK, Westendorp RJW, van der Woude FJ, van Es LA. Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up. *Nephrol Dial Transplant 1997*; 12: 1672–1679.

2. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, van der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in in end-stage renal failure: evidence for reduce mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow up. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2135-2141.

3. Hiesse C, Rieu P, Larue JR, Kriaa F, Goupy C, Benoit G, et al. Late graft failure and death in renal transplant recipients: analysis in a single-center population of 1500 patients. *Transplantation Proc* 1997; 29: 240-242.

4. Ustransplant.org [homepage on the Internet]. Maryland : the 2009 OPTN/SRTR Annual Report:Transplant Data 1999-2008. The U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients. The Department of Health and Human Services. Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation [updateed 2009; cited 2014 March 17]. Available form: http//www.ustransplant.org/annual_reports/current/.

5. Nephrology.org [homepage on the Internet]. Bangkok: Thailand renal replacement therapy registry report. ; 2012 [updated 2012;cited 2014 Nov 10]. Available form: www.nephrothai.org.

6. Nephrology.org [homepage on the Internet]. Bangkok: Thailand renal replacement therapy registry report. ; 2011 [updated 2011;cited 2014 March 17]. Available form: www.nephrothai.org.

7. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RWG, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant 2006*; 6: 1111-1131.

8. Ishida K, Ito S, Tsuchiya T, Imanishi Y, Deguchi T. Clinical experience with once–daily tacrolimus in de novo kidney transplant recipients from living donors in Japan: 1–year follow up. *Cent Eur J Urol* 2013; 66: 344-349.

9. Kramer BK. Tacrolimus prolonged release in kidney transplantation. *Exert Rev Clin Immunol* 2009; 5: 127-133.

10. Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004; 4: 378-383.

11. นลินี เปรมัษเฐียร. BK virus nephropathy. ใน: โสภณ จิรสิริธรรม, เกรียงศักดิ์ วารีแสงทิพย์, วสันต์ สุเมธกุล, เสาวลักษณ์ ชูศิลป์, บรรณาธิการ. ตำราการปลูกถ่ายไต. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร; 2547. หน้า 462-466.

12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 1-168.

13. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005; 331: 810.

14. Knoll GA, Bell RC. Tacrolimus versus cyclosporin for immunosuppression in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1999; 318: 1104–1107.

15. Henry ML. Cyclosporine and tacrolimus (FK506): A comparison of efficacy and safety profiles. *Clin Transplant* 1999; 13: 209–220.

16. Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, Plosker GL. Tacrolimus a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2003; 63: 1247-1297.

17. Ihara H, Shinkuma D, Ihikawa Y, Nojima M, Nagano S, Ikoma F. Intra- and interindividual variation in the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in kidney transplant recipients importance of trough level as a practical indicator. *Int J Urol* 1995; 2: 151-155.

18. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-2333.

19. Haas M, Sonnenday CJ, Cicone JS, Rabb H, Montgomery RA. Isometric tubular epithelial vacuolization in renal allograft biopsy specimens of patients receiving low-dose intravenous immunoglobulin for a positive crossmatch. *Transplantation* 2004; 78: 549-556.

20. Naesens M, Kambham N, Concepcion W, Salvatierra O, Sarwal M. The evolution of nonimmune histological injury and its clinical relevance in adult-sized kidney grafts in pediatric recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2504-2514.

21. Undre NA, van Hooff J, Christiaans M, Vanrenterghem Y, Donck J, Heeman U, et al. Low systemic exposure to tacrolimus correlates with acute rejection. *Transplant Proc* 1999; 31: 296-298.

22. O'Seaghdha CM, McQuillan R, Moran AM, Lavin P, Dorman A, O'Kelly P, et al. Higher tacrolimus trough levels on days 2-5 post-renal transplant are associated with reduced rates of acute rejection. *Clinical transplant* 2009; 23: 462-468.

23. Borobia AM, Romero I, Jimenez C, Gil F, Ramirez E, Gracia RD, et al. Trough tacrolimus concentrations in the first week after kidney transplantation are related to acute rejection. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 436–442.

24. Staatz C, Taylor P, Tett S. Low tacrolimus concentration and increase risk of early acute rejection in adult renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1672–1679.

25. Micromedex®2.0. Tacrolimus [Online]. Thomson Reuters 2012-2014. Available form: http://www.thomsonhc.com [2014, March 29].

26. Djamali A, Samaniego M, Muth B, Muehrer R, Hofmann RM, Pirsch J, et al. Medical care of kidney transplant recipients after the first posttransplant year. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 623-640.

27. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Cibrik DM, Punch JD, Leichtman AB, et al. Increase impact of acute rejection on chronic allograft failure in recent era. *Tranaplantation* 2000; 70: 1098-100.

28. Yarlagadda SG, Coca SG, Jr RNF, Poggio ED, Parikh CR. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1039-1047.

29. Susal C, Opelz G. Kidney graft failure and presentation against HLA class I and class II Antigens. *Transplantation* 2002; 73: 1269–1273.

30. Wagner SJ, Brennan DC. Induction therapy in renal transplant recipients. How convincing is the current evidence? *Drugs* 2012; 72: 671-683.

31. Fijter JW. The impact of age on rejection in kidney transplantation. *Drugs Aging* 2005; 22: 433-449.

32. Noel C, Abramowicz D, Durand D, Mourad G, Lang P, Kessler M, et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1385-1392.

33. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: part I. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 141-175.

34. Staatz CE, Goodman LK, Tett SE. Effect of CYP3A and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of calcineurin inhibitors: part II. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 207-221.

35. Kamdem LK, Streit F, Zanger UM, Brockmoller J, Oellerich M, Armstrong VW, et al. Contribution of CYP3A5 to the in vitro hepatic clearance of tacrolimus. *Clin Chem* 2005; 51: 1374-1381.

36. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001; 27: 383-391.

37. Xie HG, Wood AJJ, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 243–272.

38. Lin YS, Dowling ALS, Quigley SD, Farin FM, Zhang J, Lamba J, et al. Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 162–172.

39. Tsuchiya N, Satoh S, Tada H, Li Z, Ohyama C, Sato K, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78: 1182-1187.

40. Zhang X, Liu ZH, Zheng JM, Chen ZH, Tang Z, Chen JS, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms on tacrolimus concentration in the early stage after renal transplantation. *Clinical Transplant* 2005; 19: 638-643.

41. Garcia-Roca P, Medeiros M, Reyes H, Rodriguez-Espino BA, Alberu J, Ortiz L, et al. CYP3A5 polymorphism in Mexican renal transplant recipients and its association with tacrolimus dosing. *Arch Med Res* 2012; 43: 283-287.

42. MacPhee IA, Fredericks S, Tai T, Syrris P, Carter ND, Johnston A, et al. The influence of pharmacogenetics on the time to achieve target tacrolimus concentrations after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 914-919.

43. Quteineh L, Verstuyf C, Furlan V, Durrbach A, Letierce A, Ferlicot S, et al. Influence of CYP3A5 genetic polymorphism on tacrolimus daily dose requirements and acute rejection in renal graft recipients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103: 546–552.

.44. Min SI, Kim SY, Ahn SH, Min SK, Kim SH, Kim YS, et al. CYP3A5 *1 allele: impacts on early acute rejection and graft function in tacrolimus-based renal transplant recipients. *Transplantation* 2010; 90: 1394-1400.

45. Haufroid V, Mourad M, Van Kerckhove V, Wawrzyniak J, Meyer MD, Eddour DC, et al. The effect of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimus dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 147–154.

46. Hesselink DA, van Schaik RH, van Agteren M, de Fijter JW, Hartmann A, Zeier M, et al. CYP3A5 genotype is not associated with a higher risk of acute rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *Pharmacogenet Genom* 2008; 18: 339–348.

47. Haufroid V, Wallemacq P, Van Kerckhove V, Elens L, Meyer MD, Eddour DC, et al. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant candidates: guidelines from an experimental study. *Am J Transplant* 2006; 6: 2706-2713.

48. Thervet E, Loriot MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 721-726.

49. Roy JN, Lajoie J, Zijenah LS, Barama A, Poirier C, Ward BJ, et al. CYP3A5 genetic polymorphisms in different ethnic populations. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 884-887.

50. Adler G, Loniewska B, Parczewski M, Kordek A, Ciechanowicz A. Frequency of common CYP3A5 gene variants in healthy Polish newborn infants. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 947-951.

51. Balram C, Zhou Q, Cheung YB, Lee EJ. CYP3A5*3 and *6 single nucleotide polymorphisms in three distinct Asian populations. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 123-126.

52. Park SY, Kang YS, Jeong MS, Yoon HK, Han KO. Frequencies of CYP3A5 genotypes and haplotypes in a Korean population. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 61–65.

53. Supanya D, Tassaneeyakul W, Sirivongs D, Pongskul C, Reungjui S, Avihingsanon Y, et al. Prevalence of CYP3A5 polymorphism in a Thai population. *Thai J Pharmacol* 2009; 31: 95-97.

54. Vannaprasaht S, Reungjui S, Supanya D, Sirivongs D, Pongskul C, Avihingsanon Y, et al. Personalized tacrolimus doses determined by CYP3A5 genotype for induction and maintenance phases of kidney transplantation. *Clin Ther* 2013; 35: 1762-1769.

55. แนวปฏิบัติการผ่าตัดปลูกถ่ายไต คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ปี พ.ศ. 2553.

56. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant* 2014; 14: 272-283.

57. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, III AFC, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.

58. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.

59. นภาธร บานชื่น. วิทยาภูมิคุ้มกันของการปลูกถ่ายอวัยวะ. ใน: สุทธิพันธ์ สาระสมบัติ, บรรณาธิการ. อิมมูโนวิทยา. กรุงเทพฯ: พิมพ์ครั้งที่ 4: บริษัทเค.พี. พริ้นติ้ง จำกัด; 2537. หน้า 229-343.

60. บุญธรรม จิระจันทน์. Living kidney donor evaluation. ใน: โสภณ จิรสิริธรรม, เกรียงศักดิ์ วารีแสงทิพย์, วสันต์ สุเมธกุล, เสาวลักษณ์ ชูศิลป์, บรรณาธิการ. ตำราการปลูกถ่ายไต. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร; 2547. หน้า 190.

61. ถนอม สุภาพร. Cadaveric donor evaluation. ใน: โสภณ จิรสิริธรรม, เกรียงศักดิ์ วารีแสงทิพย์, วสันต์ สุเมธกุล, เสาวลักษณ์ ชูศิลป์, บรรณาธิการ. ตำราการปลูกถ่ายไต. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร; 2547. หน้า 199-200.

62. American Society of health-System Pharmacists. AHFS drug information. USA: American Society of Health-System Pharmacists, Inc;2013:3767-3772.

63. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 623-653.

64. Quan DJ, Winter ME. Immunosuppressants: cyclosporine, tacrolimus and sirolimus. In: ME W, editor. Basic clinical pharmacolinetics. 5 ed. China: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 250-76.

65. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Sheila Z, Warty V, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 404-430.

66. Christians U, Pokaiyavanichkul T, Chan L. Tacrolimus. In: Burton ME SJ, Shaw LM, Evans WE, editor. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. 4 ed. United states of America: lippincott Williams & Wilkins2006. p. 529-61.

67. Saeki T, Ueda K, Tanigawarat Y, Horit R, Koman T. Human P-glycoprotein Transports Cyclosporin A and FK506. *J Biol Chem* 1993: 268: 6077-6080.

68. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Nati Acad Sci U S A* 1987; 84: 7735-7738.

69. Watkins PB. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv Drug Deliv Rev* 1997; 27: 161–170.

70. Ayrton A, Morgan P. Role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion. *Xenobiotica* 2001; 31: 469-497.

71. Na-Bangchang K, Karbwang J. Pharmacokinetic variability: age, body weight and gender. In: Na-Bangchang K and Wernsdorfer WH, editors. Fundamental clinical pharmacokinetics: 123-134. Bangkok: Faculty of Allied Health Sciences Thammasat University, 2001.

72. Zhao W, Elie V, Roussey G, Brochard K, Niaudet P, Leroy V, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of tacrolimus in de novo pediatric kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 86: 609-618.

73. Staatz C. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 660-669.

74. Undre NA, Schafer A, the European Tacrolimus Multicentre Renal Study Group. Factors affecting the pharmacokinetics of tacrolimus in the first year after renal transplantation. *Transplantation Proc* 1998; 30: 1261-1263.

75. Benkali K, Premaud A, Picard N, Re´rolle J, Toupance O, Hoizey G, et al. Tacrolimus population pharmacokinetic-pharmacogenetic analysis and bayesian estimation in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 805-816.

76. Hu RH, Lee PH, Tsai MK. Clinical influencing factors for daily dose, trough level, and relative clearance of tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplantation Proc* 2000; 32: 1689-1692.

77. Sam WJ, Tham LS, Holmes MJ, Aw M, Quak SH, Lee KH, et al. Population pharmacokinetics of tacrolimus in whole blood and plasma in Asian liver transplant patients. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 59-75.

78. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 813-851.

79. Tatro DS. Drug interaction facts. United States of America: Wolters Kluwer Health, 2013.

80. Pal D, Mitra AK. MDR- and CYP3A4-mediated drug-drug interactions. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006; 1: 323-339.

81. Cascorbi I, Gerloff T, Johne A, Meisel C, Hoffmeyer S, Schwab M, et al. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 169-174.

82. Kim RB, Leake BF, Choo EF, Dresser GK, Kubba SV, Schwarz UI, et al. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 189-199.

83. Hebert MF. Contributions of hepatic and intestinal metabolism and P-glycoprotein to cyclosporine and tacrolimus oral drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1997; 27: 201–214.

84. Zhang Y, Benet LZ. The gut as a barrier to drug absorption combined role of cytochrome P450 3A and p-glycoprotein. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 159-168.

85. Thai transplant care (TTC) : Kidney, Thai Transplantation Society, september 2014. หน้า 21.

86. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562-2575.

87. Bottiger Y, Brattstrom C, Tyden G, Sawe J, Groth CG. Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients. B*r J Clin Pharmacol* 1999; 48: 445–448.

88. Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev* 2012; 64: 256-269.

89. Stark K, Guengerich FP. Characterization of orphan human cytochromes P450. *Drug Metab Rev* 2007; 39: 627-637.

90. Bie`che I, Narjoz C, Asselah T, Vacher S, Marcellin P, Lidereau R, et al. Reverse transcriptase-PCR quantification of mRNA levels from cytochrome (CYP)1, CYP2 and CYP3 families in 22 different human tissues. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 731–742.

91. อรรถพงศ์ วงศ์วิวัฒน์. Alloantibody-mediated rejection in kidney transplantation. ใน: โสภณ จิรสิริธรรม, เกรียงศักดิ์ วารีแสงทิพย์, วสันต์ สุเมธกุล, เสาวลักษณ์ ชูศิลป์, บรรณาธิการ. ตำราการปลูกถ่ายไต. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร; 2547. หน้า 368-377.

92. วสันต์ สุเมธกุล. Transplant immunology. ใน: อุษณา สุวิระ, โสภณ จิรสิริธรรม, พรรณบุปผา ชูวิเชียร, ลีนา องอาจยุทธ, บรรณาธิการ. การปลูกถ่ายไต. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร; 2538. หน้า 5-13.

93. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8: 753-760.

94. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, Mclnto MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the UNITED STATES, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342: 605-612.

95. Almond PS, Matas A, Gillingham K, Dunn DL, Payne WD, Goro P, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipient. *Tranaplantation* 1993; 55: 752-757.

96. Lachin JM. Introduction to sample size dwtermination and power analysis for clinical trial. Controlled Clinical Trial 1981: 293-311.

97. Dawson B, Trapp RG. Basic and clinical biostatistics. Prentice Hall, 1990.

98. Kuypers DRJ, de Jonge H, Naesens M, Vanrenterghem Y. A prospective, open-label, observational clinical cohort study of the association between delayed renal allograft function, tacrolimus exposure, and CYP3A5 genotype in adult recipients. *Clin Ther* 2010; 32: 2012-2023.

99. Danovitch GM. Immunosuppression medications and protocols for kidney transplantation. In: Danovitch GM, (ed.). Handbook of kidney transplantation. 5th ed. 77-126.

100. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *The Lancet* 2004; 364: 1814-1827.

101. Chatziantoniou C, Dussaule JC. Is kidney injury a reversible process? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 76–81.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

## ภาคผนวก ก. แบบบันทึกข้อมูลประวัติผู้ป่วย

| |
|---|
| วัน เดือน ปีที่เริ่มเก็บข้อมูล......................./ ................/พ.ศ. ....................... Recipient ID...................................................... |
| ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย |
| 1. Recipient name................................................................................................................................................<br>2. Gender (0) M (1) F<br>3. DOB......................................................................AGE....................................ปี<br>4. น้ำหนัก (WT): ............... กิโลกรัม 5. ส่วนสูง (Height): .............. เซนติเมตร<br>6. BMI: .............. กิโลกรัมต่อเมตร$^{2*}$ 7. IBW: .............. กิโลกรัม*<br>ข้อมูล transplant<br>8. วันที่ผ่าตัดปลูกถ่ายไต.............................................9. AN................................................................................................<br>10. (0) DDKT (1) LRKT<br>11. Age of donor.............................................................................................................................................<br>12. Induction (0) No (1) Yes<br>13. If yes.......................................................................................................................................................<br>14. DGF (0) No (1) Yes |
| 15. If yes 1$^{st}$ HD............................................................................................................................................ |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

| Tacrolimus (Prograf), MMF (Cellcept), EC-MPS (Myfortic), Prednisolone, Basiliximab (Simulect), Daclizumab (Zenapax), ATG-Fresenius, Methyprednisolone (Depo-medrol, Solu-medrol), Silolimus (Rapamune), Rifampicin, Phynetoin, Phenobarbital, Carbamazepine, Nifedipine, Diltiazem, Ketoconazole, Fluconazole, Itraconazole, Clotrimazole, Voriconazole, Clarithromycin, Telithromycin (Ketek), Erythromycin, Protease inhibitor, Others… | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| รายการ / วันที่ | …./../… | …./../… | …./../… | …./../… | …./../… | …./../… | …./../… |
| | D0 | D | D | D | D | D | D |
| FK 506…….mg ก่อนไป OR hr | | | | | | | |
| MP 1 GM IV ไป OR | | | | | | | |
| MP 500 mg iv daily | | | | | | | |
| MP 250 mg iv daily | | | | | | | |
| MP 125 mg iv daily | | | | | | | |
| Pred (5) 4x3 | | | | | | | |
| Pred (5) 4x2 | | | | | | | |
| Pred (5) 4x1 | | | | | | | |
| Losec (20) 1x1 | | | | | | | |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

<table>
<tr><td colspan="8">Tacrolimus (Prograf), MMF (Cellcept), EC-MPS (Myfortic), Prednisolone, Basiliximab (Simulect), Daclizumab (Zenapax), ATG-Fresenius, Methyprednisolone (Depo-medrol, Solu-medrol), Silolimus (Rapamune), Rifampicin, Phynetoin, Phenobarbital, Carbamazepine, Nifedipine, Diltiazem, Ketoconazole, Fluconazole, Itraconazole, Clotrimazole, Voriconazole, Clarithromycin, Telithromycin (Ketek), Erythromycin, Protease inhibitor, Others...</td></tr>
<tr><td rowspan="2">รายการ / วันที่</td><td>..../../...</td><td>..../../...</td><td>..../../...</td><td>..../../...</td><td>..../../...</td><td>..../../...</td><td>..../../...</td></tr>
<tr><td>D0</td><td>D</td><td>D</td><td>D</td><td>D</td><td>D</td><td>D</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

| Tacrolimus (Prograf), MMF (Cellcept), EC-MPS (Myfortic), Prednisolone, Basiliximab (Simulect), Daclizumab (Zenapax), ATG-Fresenius, Methyprednisolone (Depo-medrol, Solu-medrol), Silolimus (Rapamune), Rifampicin, Phynetoin, Phenobarbital, Carbamazepine, Nifedipine, Diltiazem, Ketoconazole, Fluconazole, Itraconazole, Clotrimazole, Voriconazole, Clarithromycin, Telithromycin (Ketek), Erythromycin, Protease inhibitor, Others… | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| วันที่ / รายการ | …./../… | …./../… | …./../… | …./../… | …./../… | …./../… | …./../… |
| | D0 | D | D | D | D | D | D |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| วันที่ | …../…../…. | …../../… | …../…./…. | …../…/…. | …../…../… | …../../….. | …../../….. |
| ขนาด tacrolimus (มก.) เช้า…..เย็น……… | | | | | | | |
| BW (kg) | | | | | | | |
| ระดับ tacrolimus $C_0$ (ng/ml) | | | | | | | |
| จำนวน dose ที่ได้รับก่อนเจาะเลือด | | | | | | | |
| วันที่ | …../…../…. | …../../… | …../…/…. | …../…../… | …../…../… | …../../….. | …../../….. |
| ขนาด tacrolimus (มก.) เช้า..เย็น.. | | | | | | | |
| BW (kg) | | | | | | | |
| ระดับ tacrolimus $C_0$ (ng/ml) | | | | | | | |
| จำนวน dose ที่ได้รับก่อนเจาะเลือด | | | | | | | |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

| วันที่ | …../../….. | …../../….. | …../…../… | …../…../… | …../../….. | …../…../… | …../…../….. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | D0 | D……….. | D……….. | D……….. | D……….. | D……….. | D………….. |
| | เวลา…… | เวลา…… | เวลา…… | เวลา…… | เวลา…… | เวลา…… | เวลา……… |
| Hb (13-18 g/dL) | | | | | | | |
| Hct (40-54%) | | | | | | | |
| ALP (50-130 U/L) | | | | | | | |
| AST (15-37 U/L) | | | | | | | |
| ALT (30-65 U/L) | | | | | | | |
| GGT (15-85 U/L) | | | | | | | |
| Albumin (34-50 g/dL) | | | | | | | |
| TB (0-1mg/dL) | | | | | | | |
| DB (0-0.3 mg/dL) | | | | | | | |
| $S_{cr}$ (0.67-1.17 mg/dL) | | | | | | | |
| eGFR (CKD-EPI) | | | | | | | |
| TAC $C_0$ (ng/ml) | | | | | | | |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

| วันที่ | ...../.../... | ...../.../... | ...../.../... | ...../.../... | ...../.../... | ...../.../... | ...../.../... | ...../.../... |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | D0 | D3 | D5 | D7 | D14 | D30 | D60 | D90 |
| 1.ขนาด tacrolimus (มก.) เช้า..เย็น... (mg/day) | | | | | | | | |
| 2.BW (kg) | | | | | | | | |
| 3.ขนาดยา TAC (mg/kg/day) | | | | | | | | |
| 4.ระดับ tacrolimus $C_0$ (ng/ml) | | | | | | | | |
| 5.จำนวน dose ที่ได้รับก่อนเจาะเลือด | | | | | | | | |
| 6.$C_0$/dose (ng/ml per mg/kg/day) | | | | | | | | |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

| วันที่ | …../…/…. | …../../… | …../../…. | …../…/…. | …../../… | …../../…. | …../…/…. | …../../… |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | D0 | D3 | D5 | D7 | D14 | D30 | D60 | D90 |
| 1.Hb (13-18 g/dL) | | | | | | | | |
| 2.Hct (40-54%) | | | | | | | | |
| 3.ALP (50-130 U/L) | | | | | | | | |
| 4.AST (15-37 U/L) | | | | | | | | |
| 5.ALT (30-65 U/L) | | | | | | | | |
| 6.GGT (15-85 U/L) | | | | | | | | |
| 7.Albumin (34-50 g/dL) | | | | | | | | |
| 8.TB (0-1mg/dL) | | | | | | | | |
| 9.DB (0-0.3 mg/dL) | | | | | | | | |
| 10.$S_{cr}$ (0.67-1.17 mg/dL) | | | | | | | | |
| 11.eGFR (CKD-EPI) | | | | | | | | |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

| รายการยาที่ได้รับร่วมกับ TAC-การใช้ยากดภูมิคุ้มกัน | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| รายการยา | Day0/ Mg/day | | Day3/ Mg/day | | Day5/ Mg/day | | Day7/ Mg/day | |
| 1. Methyprednisolone | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 2. MMF<br>(Cellcept) | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 3. EC-MPS<br>(Myfortic) | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 4. Prednisolone | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 5. Basiliximab<br>(Simulect) | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 6. Daclizumab<br>(Zenapax) | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 7. Silolimus<br>(Rapamune) | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| | Day14/Mg/day | | Day30/Mg/day | | Day60/ Mg/day | | Day90/ Mg/day | |
| 1. Methyprednisolone | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 2. MMF<br>(Cellcept) | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 3. EC-MPS<br>(Myfortic) | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 4. Prednisolone | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 5. Basiliximab<br>(Simulect) | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 6. Daclizumab<br>(Zenapax) | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 7. Silolimus<br>(Rapamune) | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |

| รายการยาที่ได้รับร่วมกับ TAC-การใช้ยาที่อาจเกิดปฏิกิริยา | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| รายการยา | Day0/Mg/day | | Day3/Mg/day | | Day5/Mg/day | | Day7/Mg/day | |
| 1. Rifampicin | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 2. Phenytoin | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 3. Phenobarbital | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 4. Carbamazepine | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 5. Nifedipine | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 6. Diltiazem | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 7. Ketoconazole | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 8. Fluconazole | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 9. Itraconazole | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 10. Clotrimazole | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 11. Voriconazole | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 12. Clarithromycin | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 13. Telithromycin (Ketek) | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 14. Erythromycin | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 16. Pls..................... | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |

| รายการยาที่ได้รับร่วมกับ TAC-การใช้ยาที่อาจเกิดปฏิกิริยา | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| รายการยา | Day14/Mg/day | | Day30/Mg/day | | Day60/Mg/day | | Day90/Mg/day | |
| 1. Rifampicin | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 2. Phenytoin | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 3. Phenobarbital | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 4. Carbamazepine | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 5. Nifedipine | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 6. Diltiazem | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 7. Ketoconazole | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 8. Fluconazole | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 9. Itraconazole | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 10. Clotrimazole | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 11. Voriconazole | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 12. Clarithromycin | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 13. Telithromycin (Ketek) | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 14. Erythromycin | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |
| 16. PIs………………… | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | | (0) No<br>(1) Yes | |

<table>
<tr><th colspan="3">การติดตามการเกิด AR ภายใน 3 เดือนหลังจากปลูกถ่ายไต</th></tr>
<tr><td colspan="3">1. Biopsy (0) No (1) Yes</td></tr>
<tr><td>2. If yes,<br>วัน/เดือน/ปี พ.ศ.<br>ที่ทำ Bx</td><td rowspan="4">4.ผล Biopsy (Banff’ 2013)<br>(1) Normal<br>(2) Antibody-mediated changes<br>(3) Borderline changes<br>(4) T-cell mediated rejection<br>(5) Interstitial fibrosis and tubular atrophy<br>(6) Acute tubular necrosis<br>(7) Calcineurin inhibitor nephrotoxicity<br>(8) Recurrent disease<br>(9) Other.......................</td><td>5. การรักษา acute rejectionที่ได้รับ<br>(0) No (1) Yes</td></tr>
<tr><td>......../...../.......</td><td rowspan="3">6. If yes, ระบุ<br>(1) pulse iv methylprednisolone (500-1000 mg) เป็นเวลา 3 วัน ต่อด้วย high dose oral prednisolone 1 mg/kg/day แล้วรีบลดขนาดของ oral prednisolone ลงเท่ากับขนาดที่ได้รับก่อนมี rejection ภายใน 1-2 สัปดาห์<br>(2) Thymoglobulin 1.5-2 mg/kg per day 4-10 วัน ร่วมกับการให้ CMV prophylaxis ด้วย iv ganciclovir เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และลดขนาดยา CNI และ MMF/MPS ลงครึ่งหนึ่ง<br>(3) plasmapheresis 3-5 ครั้งต่อด้วย IVIG (0.5-2 g/kg) 1-3 doses<br>(4) anti CD20 (Rituximab) หรือ anti CD52 (Alemtuzumab)<br>(5) Other..................................................</td></tr>
<tr><td>3. Day....post KTx</td></tr>
<tr><td></td></tr>
</table>

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

| ผลการวิเคราะห์ *CYP3A5* genotyping | | |
|---|---|---|
| วันที่ตรวจเลือด......... | (0) *expresser* | (0) *CYP3A5*1/*1* |
| | (0) *expresser* | (1) *CYP3A5*1/*3* |
| | (1) *nonexpresser* | (2) *CYP3A5*3/*3* |
| | | (3) อื่น ๆ ระบุ..................... |
| Inclusion/Exclusion criteria | | |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

| ระยะเวลา 3 เดือน (.........................................................................................) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | 51 | 52 | 53 | 54 | 55 | 56 | 57 | 58 | 59 | 60 | 61 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 | 67 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | 68 | 69 | 70 | 71 | 72 | 73 | 74 | 75 | 76 | 77 | 78 | 79 | 80 | 81 | 82 | 83 | 84 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D | 85 | 86 | 87 | 88 | 89 | 90 | | | | | | | | | | | |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

## ภาคผนวก ข. Transplant Form

ID [ ][ ][ ][ ]

Recipient ID (2) ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

Donor ID (3) ..........................

**Transplant Information**

Date of transplant (4) ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐

Time of transplant (5) ☐☐ : ☐☐

Cold ischemic time (6) ☐☐ : ☐☐

Total ischemic time (7) ☐☐ : ☐☐

**Induction**

Induction (16) ..................

0 No induction
1 OKT3
2 ATG
3 ALG
4 Simulect
5 Zenapax
6 Canpath-1H
100 Other

specify________________________

**Operative information**

-Implanted side (8) ❍1.Right ❍2.Left

-Implanted artery (9) ❍1.Aorta ❍2. Common iliac artery CIA

❍3. External iliac artery EIA

❍4. Internal iliac artery IIA

-Implanted vein (10) ❍1. IVC ❍2.Common iliac vein CIV ❍3. External iliac vein EIV ❍4. Internal iliac vein IIV

-Vasc anastomosis (11) ❍1. end-end ❍2.end-side

-Implanted ureter (12) ❍1. intra-vesicle ❍2.extra-vesicle

❍3. ureter

-EBL (13)..................... ml.

-Operative time (14)........................ min.

-No. of intra-op blood transfusion (15).................. unit

**Initial Immunosuppressive สูตรใช้ก่อนกลับบ้าน** (mg/day)

Neoral (17) ❍1.Yes ❍2.No......

Prednisolone (18)❍1.Yes ❍2.No......

Imuran (19) ❍1.Yes ❍2.No......

Cellcept (20) ❍1.Yes ❍2.No...

Proqraft (21) ❍1.Yes ❍2.No...

Rapamune (22) ❍1.Yes ❍2.No......

Myfortic (23) ❍1.Yes ❍2.No......

Certican (24) ❍1.Yes ❍2.No ...

Other, (25) ❍1.Yes ❍2.No...

specify .............

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

| Immediate post-op outcome | Surgical complications |
| --- | --- |
| Date<br>Post-op day 5 (30) □□/□□/□□□□<br>Cr day 5 (31) □□.□ mg/dl<br>Date of best cr (32) □□/□□/□□□□<br>Best cr (33) □□.□ mg/dl<br>Date of discharge (34) □□/□□/□□□□<br>Discharge Cr (35) □□.□ mg/dl<br><br>Creatinine clearance (36): ....................... ml/min<br><br>Creatinine clearance method (37):<br><br>❍1.Isotope ❍2.Calculated ❍3.Measured<br><br>Standard.....................<br><br>Graft function (38)<br>Use code<br>1 Fall in serum Cr within 24 hrs<br>2 Fall in serum Cr first recorded between 25-72 hrs<br>3 No fall in serum Cr within 72 hrs but no dialysis<br>4 No fall in serum Cr: dialysis required within 72 hrs<br>DGF (39) ❍1.Yes ❍2.No ❍3.Unknown<br><br>มีการฟอกไตภายใน 1 สัปดาห์หลังผ่าตัด | Surgical complications (59)<br><br>❍1.Yes ❍2.No If no go to (70 )<br><br>Onset of complication (60)<br><br>□□/□□/□□□□<br><br>Renal artery complication (61)<br><br>❍1.Yes ❍2.No<br><br>If yes (62) ❍1. stenosis ❍2. thrombosis<br>❍3. AVF ❍4. rupture ❍ 5. Other................<br>Renal vein complication(63)<br>❍1.Yes ❍2.No<br>If yes (64) ❍1. stenosis ❍2. thrombosis<br>Ureter complication (65) ❍1.Yes ❍2.No<br>If yes (66) ❍1. stenosis ❍2. leakage<br>❍3. necrosis ❍4.Other...............<br>Lymphatic complication(67)<br>❍1.Yes ❍2.No<br>If yes (68) ❍1. Lymphorrhea ❍2. lymphocele<br>Treatment for surgical complication (69)<br>❍1. Conservative<br>❍2. Operative specify.........................<br>❍3. Need two more Surgery..................... |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

| Complications | Discharge summary |
|---|---|
| **Acute rejection** (AR) (40) ❍1.Yes ❍2.No | **Graft status** (This hospitalization) |
| If yes, number of AR (This hospitalization) (41)............ | (70) |
| Date of first AR (42) ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐ | ❍1. Failure ❍2. function |
| Banff classification of first AR (43) ................ | If failure, cause of graft failure (71) |
| Treatment for acute rejection | ........use code |
| Pulse methyl prednisolone (44) ❍1.Yes ❍2.No | Date of graft failure (72) |
| ATG (45) ❍1.Yes ❍2.No | ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐ |
| OKT3 (46) ❍1.Yes ❍2.No | |
| IVIG (47) ❍1.Yes ❍2.No | |
| Tacrolimus (48) ❍1.Yes ❍2.No | |
| MMF (49) ❍1.Yes ❍2.No | **Patient status** (This hospitalization) |
| Sirolimus (50) ❍1.Yes ❍2.No | |
| Plasmapheresis (51) ❍1.Yes ❍2.No | (73) ❍1.Living ❍2.Dead |
| **UTI** (52) ❍1.No ❍2.Yes | |
| If yes, number of UTI (This hospitalization) (53) .......... | ❍3.Refer specify.......... |
| Date of first UTI (54) ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐ | If dead, cause of death (74)............ |
| Organism (55)............................ | use code Date of |
| **Other complication** (56) ❍1.No ❍2.Yes | death (75) |
| If yes, Specify (57)...................... | |
| Date of other complication (58) | ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐ |
| ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐ | |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

## ภาคผนวก ค. Donor Registration Form

ID [ ][ ][ ][ ]

**Donor information**

Gender:(2) .............. ❍1.Male ❍2.Female Age (5) ..............

Type of donor (8) .............. Use code Donor-recipient relationship (9) .............. Use code

**For cadaveric donor**

Hypotension (10) ❍1.Yes ❍2.No ❍3.Uk

Duration of hypotension (11) ..............hrs.

Cardiac arrest (12) ❍1.Yes ❍2.No ❍3.Uk

CPR (13) ❍1.Yes ❍2.No ❍3.Uk

Transfusion units prior to surgery (This hospitalization) (14)

..............

Number of inotropic agents at time of incision (15) ...........

Oliguria (urine<400 cc/day)(16) ❍1.Yes❍2.No❍3.Uk

Last serum creatinine (17) .............. mg/dl

Serum Na (highest) (18) .............. mEq/dl

**Donor management**

Steroids (19) ❍1.Yes ❍2.No ❍3.Uk

Diuretics (20) ❍1.Yes ❍2.No ❍3.Uk

Anti hypertensive (21) ❍1.Yes ❍2.No ❍3.Uk

Other, specify (22) .............. Other, specify (23)

Clinical infection (24)❍1.Yes ❍2.No ❍3.Uk

Harvest Date (25) ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐

Harvest Time (26) ☐☐:☐☐

Perfusate solution (27) ❍1.Collins ❍2.University Wisconsin

**For Living related donor**

Smoking (28)❍1.Yes ❍2.No

**Terminal Lab** Serum creatinine

(29........... mg/dl

BUN (30) .............. mg/dl

Proteinuria (31) ❍1.Yes ❍2.No

24 hr TP (32) .............. gm/day

Creatinine clearance (33): ...........ml/min

Creatinine clearance method (34) :

❍1.Isotope ❍2.Calculated

❍3.Measured Standard

All donors

Pretransplant Serology (❍1.Neg ❍2.Positive ❍3.Not Done)

| HBs Ag | HBc Ag | Anti HBs | Anti HBc | Anti HCV | Anti CMV IgG | Anti HIV | EBV IgG | VZV IgG | HSV IgG |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | |

| (35) | (36) | (37) | (38) | (39) | (40) | (41) | (42) | (43) | (44) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ |
| ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ |
| ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ |

(45) Strongyloides IgG ❍1.Neg ❍2.Positive ❍3.Not Done

CMV viral load (46) ............... copies/ml

**HLA Typing**

Typing method (47) ❍1.Serology ❍2.DNA

Date typed (48) ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐

HLA-A (49) ☐☐

HLA-B (50) ☐☐

HLA-DR (51) ☐☐

HLA-DQ (52) ☐☐

**Renal graft information**

Graft side (55) ❍1.Right ❍2.Left ❍3.both

Graft artery (56) ❍1 ❍2 ❍3 ❍aorta

Graft vein (57) ❍1 ❍2 ❍3 ❍IVC

Ureter (58) ❍1 ❍2 ❍3 ❍bladder cuff

Other abnormal anomaly (59) ❍1. Yes, describe.............. ❍2. No

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# ภาคผนวก ง. Kidney Transplant Recipient Registration Form

ID [ ][ ][ ][ ]

**Recipient information** Gender:(2) ❍1.Male ❍2.Female Age (5) ...............

**Pretransplant Clinical Information**

Previous KT(7) ❍1.Yes ❍2.No

If yes, number of previous KT (8): ...............

Previous Tx Transplant Date

Most recent (9)...............

$2^{nd}$ most recent (10) ...............

**Pretransplant illness**

DM (16) ❍1.type I ❍2.type II ❍3.No

HT (17) ❍1.Yes ❍2.No

Cancer ever (18) ❍1.Yes ❍2.No

if yes, specify (19) ...............

CAD (20) ❍1.Yes ❍2.Suspected ❍3.No

**Pretransplant Dialysis(11)**

❍1.Pre-emptive Tx

❍2.Hemodialysis

❍3.Peritoneal dialysis

PVD (21) ❍1.Yes ❍2.Suspected ❍3.No

CVA (22) ❍1.Yes ❍2.Suspected ❍3.No

COPD (23) ❍1.Yes ❍2.Suspected ❍3.No

Smoking (24) ❍1.Never ❍2.Former ❍3.Current

Dialysis initiation (12)

☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐

Serum creatinine at time of KT (13) : ... mg/dl

Creatinine clearance (14): .....................ml/min

Creatinine clearance method (15):

❍1.Isotope ❍2.Calculated

❍3.Measured Standard

Cause of ESRD (25): ............... Use code

Specify (26): ...............

Kidney biopsy (27) ❍1.No ❍2.Yes ❍3.Missing

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Pretransplant Serology (❍1.Neg ❍2.Positive ❍3.Not Done)

| HBs Ag | HBc Ag | Anti HBs | Anti HBc | Anti HCV | Anti CMV IgG | Anti HIV | EBV IgG | VZV IgG | HSV IgG |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (35) | (36) | (37) | (38) | (39) | (40) | (41) | (42) | (43) | (44) |
| ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ |
| ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ |
| ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ | ❍ |

(45) Strongyloides IgG ❍1.Neg ❍2.Positive ❍3.Not Done CMV viral load (46) .............. copies/ml

**Pretransplant Blood transfusion** (39):

❍1. 0 ❍2.1-5 ❍3.6-10 ❍4.>10 ❍5.Uk

Date of last transfusion (40)

☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐

Number of previous pregnancies (41): ...........

Height at KT (42) ..............cm.

Weight at KT (43) ..............kg.

**Blood group** (54)

❍1. A ❍2. B ❍3. AB ❍4.O

**Rh** (55)

❍1. Negative ❍2. Positive

**HLA Typing**

Date typed (44)

☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐

**Typing method class I** (45):

❍1.Serology ❍2.DNA

**Panel Reactive Antibody (% PRA)**

PRA-peak (56) ................... %

Date PRA-peak (57) ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐

Method (58) ❍1. LCT ❍2. Flow cytometry

Antibody specificity..............

HLA-A (46) ☐ ☐

HLA-B (47) ☐ ☐

**Typing method class II** (48)

❍1.Serology ❍2.DNA

PRA-Last (59).......................... %

Date PRA-last (60) ☐☐ / ☐☐ / ☐☐☐☐

Method (61) ❍1. LCT ❍2. Flow cytometry

Antibody specificity..............

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

**Auto antibody**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| T-cell Ig M (62) | ❍1. Neg | ❍2. Weak | ❍3. Mod | ❍4.Strong |
| T-cell Ig G (63) | ❍1. Neg | ❍2. Weak | ❍3. Mod | ❍4.Strong |
| B-cell Ig M (64) | ❍1. Neg | ❍2. Weak | ❍3. Mod | ❍4.Strong |
| B-cell Ig G (65) | ❍1. Neg | ❍2. Weak | ❍3. Mod | ❍4.Strong |

HLA-DR (49) ☐☐

HLA-DQ (50) ☐☐

**Number of HLA mismatch**

| | | | |
|---|---|---|---|
| HLA-A mismatch (51) | ❍ 0 | ❍1 | ❍ 2 |
| HLA-B mismatch (52) | ❍ 0 | ❍ 1 | ❍ 2 |
| HLA-DR mismatch (53) | ❍ 0 | ❍ 1 | ❍ 2 |

**Lymphocyte crossmatch**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| T-cell Ig M (66) | ❍1. Neg | ❍2. Weak | ❍3. Mod | ❍4.Strong |
| T-cell Ig G (67) | ❍1. Neg | ❍2. Weak | ❍3. Mod | ❍4.Strong |
| B-cell Ig M (68) | ❍1. Neg | ❍2. Weak | ❍3. Mod | ❍4.Strong |
| B-cell Ig G (69) | ❍1. Neg | ❍2. Weak | ❍3. Mod | ❍4.Strong |

Method (70) ❍1. LCT ❍2. Flow cytometry

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

## ภาคผนวก จ. รายชื่อยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus

ผู้วิจัยได้ติดตามยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา tacrolimus ที่มีระดับความรุนแรงและหลักฐานรายงานการเกิดอันตรกิริยาอยู่ในระดับนัยสำคัญอันดับที่ 1, 2 ตามการจัดเรียงลำดับความรุนแรงของเอกสารอ้างอิง Drug interaction facts ปี พ.ศ. 2013 มีรายชื่อยาดังต่อไปนี้

| CYP3A4 inhibitors [25, 66, 78, 79] | CYP3A4 inducers [25, 66, 78, 79] |
|---|---|
| Calcium channel blocker ได้แก่ diltiazem, nifedipine<br>Antifungal agentsได้แก่ clotrimazole, fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole<br>Macrolide antibiotics ได้แก่ clarithromycin, erythromycin, telithromycin<br>Protease inhibitors ได้แก่ amprenavir, atazanavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, indinavir, saquinavir | Anticonvulsants ได้แก่ phenobarbital, fosphenytoin, phenytoin<br>Rifamycins ได้แก่ rifampicin |
| P-glycoprotein inhibitors [80] | P-glycoprotein inducers [80] |
| Calcium channel blocker ได้แก่ diltiazem<br>Antifungal agentsได้แก่ clotrimazole, itraconazole, ketoconazole<br>Macrolide antibiotics ได้แก่ clarithromycin, erythromycin<br>Protease inhibitors ได้แก่ nelfinavir, ritonavir, saquinavir<br>ยาอื่น ๆ ได้แก่ sirolimus [79] | Calcium channel blocker ได้แก่ diltiazem, nifedipine<br>Macrolide antibiotics ได้แก่ erythromycin<br>Rifamycins ได้แก่ rifampicin<br>Anticonvulsants ได้แก่ phenobarbital<br>Protease inhibitors ได้แก่ amprenavir, nelfinavir, ritonavir<br>ยาอื่น ๆ ได้แก่ sirolimus [79] |

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

**หมายเหตุ**

1.การเกิดอันตรกิริยาที่มีระดับความรุนแรงนัยสำคัญอันดับที่ 1 คือ มีระดับความรุนแรงของอันตรกิริยาที่เป็นผลให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิต หรือเกิดการสูญเสียอย่างถาวร (severity: major) และมีหลักฐานรายงานการเกิดปฏิกิริยาที่ดี (documentation: established, probable or suspected)

2.การเกิดอันตรกิริยาที่มีระดับความรุนแรงนัยสำคัญอันดับที่ 2 คือ มีระดับความรุนแรงของอันตรกิริยาที่อาจเป็นผลให้ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกเสื่อมลง อาจจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือได้รับการรักษาผลของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้น (severity: moderate) และมีหลักฐานรายงานการเกิดปฏิกิริยาที่ดี (documentation: established, probable or suspected)

## ภาคผนวก ฉ. เอกสารชี้แจงข้อมูล/คำแนะนำแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย

## (Patient/Participant Information Sheet)

**ชื่อโครงการ** ผลกระทบของลักษณะพันธุกรรมของยีน 3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยาทาโครลิมุสและการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตระยะแรกในประชากรไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

**ชื่อผู้วิจัย** เภสัชกรหญิงเขมจิรา เยาวกุลพัฒนา

**สถานที่วิจัย** คณะแพทย์ศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

**แพทย์ผู้ดูแลผู้เข้าร่วมการวิจัย**

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พญ. ดร. อติพร อิงค์สาธิต
2. รองศาสตราจารย์ นพ. ม.ล. ชาครีย์ กิติยากร

**บุคคลและวิธีการติดต่อเมื่อมีเหตุฉุกเฉินหรือความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย**

ผู้วิจัยที่จะสามารถติดต่อได้หากท่านมีข้อข้องใจที่จะสอบถามเกี่ยวกับการวิจัย หรือเมื่อมีผลข้างเคียงจากการรักษา คือ เภสัชกรหญิงเขมจิรา เยาวกุลพัฒนา โทร. 08-7672-3959 ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภญ.ดร. สมฤทัย วัชราวิวัฒน์ โทร. 08-1447-5458 ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พญ.ดร. อติพร อิงค์สาธิต โทร 08-9918-339 และ รองศาสตราจารย์ นพ.ม.ล. ชาครีย์ กิติยากร โทร 0-2201-1400 (ติดต่อได้ 24 ชั่วโมง)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

**ความเป็นมาของโครงการและวัตถุประสงค์**

ทาโครลิมุสเป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ถูกนำมาใช้เป็นมาตรฐานในการป้องกันปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะที่มีประสิทธิภาพดี และมีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาหลายการศึกษาที่พบว่าลักษณะพันธุกรรมของยีน CYP3A5 มีผลต่อความแตกต่างในค่าอัตราการกำจัดยาในผู้ป่วยแต่ละราย ส่งผลให้ผู้ป่วยที่มีลักษณะพันธุกรรมของยีน CYP3A5 ที่แตกต่างกันจะมีความต้องการขนาดยาต่อวันที่แตกต่างกัน จากการศึกษาความชุกของลักษณะพันธุกรรมของยีน CYP3A5 ในคนไทยพบความถี่ของยีนชนิด CYP3A5*3 ถึงร้อยละ 66 ซึ่งยีนชนิด CYP3A5*3 จะมีความบกพร่องในการทำงานของเอนไซม์ CYP3A5 ซึ่งส่งผลต่ออัตราการกำจัดยาทาโครลิมุส ดังนั้นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีลักษณะพันธุกรรมของยีนแบบ CYP3A5*3 จะมีความต้องการขนาดยาต่อวันที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่มียีนแบบ CYP3A5*1 โครงการวิจัยนี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อเปรียบเทียบค่าสัดส่วนระดับยาต่อขนาดยา (level-to-dose ratio) ของยาทาโครลิมุส ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีลักษณะพันธุกรรมของยีน CYP3A5 ที่แตกต่างกัน และผลการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะในช่วง 3 เดือนแรกหลังจากปลูกถ่ายไตซึ่งจะช่วยให้แพทย์สามารถใช้ยาทาโครลิมุสในขนาดที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน และทำให้ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงที่เหมาะสมได้รวดเร็วขึ้น มีผลลัพธ์ที่

ดีทางด้านคลินิก เพื่อประโยชน์แก่ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่กำลังจะปลูกถ่ายไต ช่วยกำหนดขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการล้มเหลวจากการรักษาและป้องกันอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทาโครลิมุส

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมการวิจัยนี้เนื่องจากขณะที่ท่านมารับการปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลได้รับยาทาโคลิมุส ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและมีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกตามที่กำหนด การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ท่านจะได้รับการตรวจเลือด 1 ครั้งเพื่อหาลักษณะของยีน CYP3A5

หากท่านต้องการเข้าร่วมโครงการ กรุณาให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร จากนั้นคณะแพทย์ผู้วิจัยจะตรวจร่างกายและเก็บตัวอย่างเลือด เพื่อให้ได้รายละเอียดที่ถูกต้องโดยไม่เป็นการรบกวนผู้ป่วย ทางผู้วิจัยจะขอเก็บเลือดปริมาณ 5 ซีซี (ประมาณ 1 ช้อนชา) เพื่อตรวจยีน CYP3A5 โดยผู้เข้าร่วมโครงการจะได้รับการตรวจวัดระดับยาทาโครลิมุส เพื่อควบคุมให้ระดับยาในเลือดอยู่ในระดับปลอดภัย ท่านจะได้รับบริการเจาะเลือดโดยผู้เชี่ยวชาญประจำห้องเจาะเลือด คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีเพื่อส่งวิเคราะห์ ณ ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดีและเก็บต่อไป

ผู้ป่วยจะอยู่ในความดูแลของแพทย์และพยาบาลอย่างใกล้ชิด ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการตรวจการทำงานของไตทั้งก่อน ระหว่างและหลังจากสิ้นสุดการวิจัย ตามมาตรฐานการดูแลรักษาโดยแพทย์ผู้วิจัย

**ประโยชน์และผลข้างเคียงที่จะเกิดแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย**

ผลดีที่เกิดจากการเข้าร่วมโครงการนี้ คือ ทราบลักษณะของยีน CYP3A5 ของตัวท่าน ซึ่งจะมีประโยชน์ต่อการปรับยากดภูมิคุ้มกันและยาอื่น ๆ ที่มีการกำจัดยาผ่านทางเอนไซม์ CYP3A5 ซึ่งส่งผลให้แพทย์สามารถเลือกใช้ขนาดยาที่เหมาะสมกับตัวท่านมากยิ่งขึ้น

และเกิดประโยชน์ในทางวิชาการส่วนรวม

1.ได้แนวทางในการกำหนดขนาดยาเริ่มต้นที่เหมาะสมของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีลักษณะพันธุกรรมของยีน CYP3A5 ที่แตกต่างกัน

2.ได้ข้อมูลความแตกต่างของสัดส่วนของระดับยาต่อขนาดยาของยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีลักษณะพันธุกรรมของยีน CYP3A5 ที่แตกต่างกัน

3.ได้ข้อมูลผลลัพธ์ของการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตหลังจากได้รับการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยที่มีลักษณะพันธุกรรมของยีน CYP3A5 ที่แตกต่างกัน

เพื่อวางแผนติดตามและให้การรักษาได้เหมาะสมมากขึ้นในการป้องกันการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีลักษณะพันธุกรรมของยีน CYP3A5 ที่แตกต่างกันโดยเฉพาะในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่กำลังจะได้รับการปลูกถ่ายไต

ความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการนี้ คือ อาการเจ็บปวด หรือมีจ้ำเลือดบริเวณที่เจาะ แต่มีความเสี่ยงน้อยมากที่จะเกิดการติดเชื้อจากการเจาะเลือด เนื่องจากต้องได้รับการเจาะเลือด สิ่งที่ท่านจะต้องปฏิบัติ คือ ปฏิบัติตาม**วิธีการรักษาตามความเห็นของแพทย์ผู้รักษา**

ท่านมีสิทธิ์ที่จะปฏิเสธเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ โดยที่ท่านยังคงได้รับการรักษาโรคของท่านตามวิธีการที่เป็นมาตรฐานโดยไม่มีผลต่อการดูแลรักษาใด ๆ ทั้งสิ้น คือ ได้รับการรักษาตามความเห็นของแพทย์ผู้รักษา

หากเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการวิจัย ท่านจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานการรักษาของโรงพยาบาลรามาธิบดี

ซึ่งหากมีข้อมูลเพิ่มเติมทั้งด้านประโยชน์และโทษที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย ผู้วิจัยจะแจ้งให้ทราบโดยรวดเร็วไม่ปิดบัง

**การเก็บข้อมูลเป็นความลับ**

ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะถูกเก็บรักษาไว้ ไม่เปิดเผยต่อสาธารณะเป็นรายบุคคล แต่จะรายงานผลการวิจัยเป็นข้อมูลส่วนรวม ข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นรายบุคคลอาจมีคณะบุคคลบางกลุ่มเข้ามาตรวจสอบได้ เช่น ผู้ให้ทุนวิจัย สถาบัน หรือองค์การของรัฐที่มีหน้าที่ตรวจสอบ คณะกรรมการจริยธรรมฯ เป็นต้น

ท่านมีสิทธิ์ถอนตัวออกจากโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีภาระผูกพัน และการไม่เข้าร่วมการวิจัยหรือถอนตัวออกจากโครงการวิจัยนี้จะไม่มีผลกระทบต่อการบริการและการรักษาที่สมควรจะได้รับแต่ประการใด

ท่านจะถูกขอให้เก็บเลือดเกี่ยวกับลักษณะของยีนอื่นๆที่มีผลต่อยากดภูมิในอนาคต โดยจะมีการเก็บเลือดที่เหลือจากการตรวจลักษณะของยีนข้างต้นไว้เพื่อการวิจัยที่ตามมาโดยท่านมีสิทธิ์จะตอบรับหรือปฏิเสธงานวิจัยต่อเนื่องนี้ได้อย่างอิสระ

ข้าพเจ้าได้อ่านรายละเอียดในเอกสารนี้ครบถ้วนแล้ว

**ลงชื่อ.................................................../วันที่............................**

ถ้าท่านมีปัญหาข้องใจหรือรู้สึกกังวลใจกับการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถติดต่อกับประธานกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานวิจัยคณะฯ อาคารวิจัยและสวัสดิการ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## ภาคผนวก ช. หนังสือยินยอมโดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ

(Informed Consent Form)

ชื่อโครงการ ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยาทาโครลิมุสและการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตระยะแรกในประชากรไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

ชื่อผู้วิจัย เภสัชกรหญิงเขมจิรา เยาวกุลพัฒนา

*ชื่อผู้เข้าร่วมการวิจัย ..........................................................................................................

อายุ ..................................เลขที่เวชระเบียน..............................................................................

คำยินยอมของผู้เข้าร่วมการวิจัย

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว ................................................................ ได้ทราบรายละเอียดของโครงการวิจัยตลอดจนประโยชน์ และข้อเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นต่อข้าพเจ้าจากผู้วิจัยแล้วอย่างชัดเจน ไม่มีสิ่งใดปิดบังซ่อนเร้นและยินยอมให้ทำการวิจัยในโครงการที่มีชื่อข้างต้น และข้าพเจ้ารู้ว่าถ้ามีปัญหาหรือข้อสงสัยเกิดขึ้นข้าพเจ้าสามารถสอบถามผู้วิจัยได้ และข้าพเจ้าสามารถไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ โดยไม่มีผลกระทบต่อการรักษาที่ข้าพเจ้าพึงได้รับ นอกจากนี้ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้อง กระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น

ลงชื่อ........................................................................(ผู้เข้าร่วมการวิจัย)

...........................................................................................(พยาน)

...........................................................................................(พยาน)

วันที่.........................................

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

☐ ข้าพเจ้ายินดีเข้าร่วมทำการศึกษานี้ที่เกี่ยวกับลักษณะยีนCYP3A5 ต่อระดับความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยาทาโครลิมุสและการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต

☐ ข้าพเจ้ายินดีให้เก็บเลือดเพื่อทำการศึกษาเกี่ยวกับลักษณะยีนของยากดภูมิตัวอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องในอนาคต

คำอธิบายของแพทย์หรือผู้วิจัย

ข้าพเจ้าได้อธิบายรายละเอียดของโครงการ ตลอดจนประโยชน์ของการวิจัย รวมทั้งข้อเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้นแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยทราบแล้วอย่างชัดเจนโดยไม่มีสิ่งใดปิดบังซ่อนเร้น

ลงชื่อ.............................................(แพทย์หรือผู้วิจัย

วันที่..............................................

**หมายเหตุ** : กรณีผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ให้ผู้วิจัยอ่านข้อความในหนังสือยินยอมฯ นี้ให้แก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยฟังจนเข้าใจดีแล้ว และให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยลงนามหรือพิมพ์ลายนิ้วหัวแม่มือรับทราบในการให้ความยินยอมดังกล่าวข้างต้นไว้ด้วย

* ผู้เข้าร่วมการวิจัย หมายถึง ผู้ยินยอมตนให้ทำวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

# ภาคผนวก ซ. แนวทางการให้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

**ระยะ induction**

1. ให้ในผู้ป่วยที่ high immunologic risk ต่อ antibody rejection, ผู้ป่วยที่ high immunologic risk ต่อ cellular rejection
2. กรณีผู้ป่วยที่ไม่ใช้ high immunologic risk ไม่จำเป็นต้องให้ induction
3. ผู้ป่วย high immunologic risk ควรให้ induction immunosuppression ด้วยการให้ยา anti-thymocyte globulin เป็นเวลา 5-7 วัน (thymoglobulin 1-1.5 mg/kg/day หรือ ATG-FRESSENIUS 2-5 mg/kg/day) โดยเริ่มยาเช้าวันผ่าตัด ร่วมกับการให้ CMV prophylaxis ในระยะ 3-6 เดือนแรก หรือให้ IL2-RA (basiliximab 20 mg ก่อนผ่าตัดหรือภายใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดและครั้งที่ 2 ให้ 4 วันหลังผ่าตัด) ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์
4. ผู้ป่วยที่รับไตจาก ECD สามารถให้ induction ร่วมกับการลดขนาดยา calcineurin inhibitor

**ระยะ maintenance**

1. แนะนำให้ใช้ยา 3 ขนานร่วมกัน ได้แก่ calcineurin inhibitor ร่วมกับ antiproliferative agent (MMF, MPS, mTORi/PSI, azathioprine) และ steroids ขนาดต่ำ
2. กรณีผู้ป่วย high immunologic risk ไม่แนะนำให้ใช้ azathioprine
3. ผู้ป่วยที่เกิด DGF ควร delay หรือลดขนาดยา CNI และ/หรือเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น ตามดุลยพินิจของแพทย์
4. อาจใช้ sirolimus, everolimus ในกรณีผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากยากลุ่ม CNI

<u>แนวทางการให้ยา tacrolimus</u>

Loading 0.1 mg/kg ทางปาก 2 ชั่วโมงก่อนไปห้องผ่าตัด และ maintenance 0.1-0.2 mg/kg/day แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง โดยปรับยาให้มีระดับยาในเลือดตามเป้าหมายดังต่อไปนี้

ผู้ป่วย low risk หรือได้รับ induction ช่วง 0-3 เดือนแรก $C_0$ 4-8 ng/ml

ผู้ป่วย high risk ช่วง 0-3 เดือนแรก $C_0$ 8-12 ng/ml

<u>แนวทางการให้ MMF/MPS</u>

ช่วง 0-3 เดือนแรก MMF 1-1.5 gm/day หรือ MPS 720-1080 mg/day (ในรายที่มีผลข้างเคียงระบบทางเดินอาหารหรือสงสัยว่าขนาดยาไม่เหมาะสม แนะนำปรับขนาดยาตามระดับยาในเลือด ในกรณีผู้ป่วยที่มี high immunologic risks อาจพิจารณาปรับขนาดยา MMF 2gm/day หรือ MPS 1440 mg/day)

<u>แนวทางการให้ steroids</u>

| | |
|---|---|
| Day0 | Methylprednisolone 1 gm iv drip 1 hr ระหว่างผ่าตัด |
| Day1 | Methylprednisolone 500 mg iv drip 1 hr OD |
| Day2 | Methylprednisolone 250 mg iv drip 1 hr OD |
| Day3 | Methylprednisolone 125 mg iv drip 1 hr OD |
| Day4-6 | Prednisolone 60 mg/day |

| | |
|---|---|
| Day7-9 | Prednisolone 40 mg/day |
| Day10-12 | Prednisolone 30 mg/day |
| Day13-21 | Prednisolone 20 mg/day |
| Week3-week6 | Prednisolone 15 mg/day |
| Week6-week24 | Prednisolone 10-15 mg/day |

แนวทางการให้ปฏิชีวนะเพื่อป้องกันการติดเชื้อ

1. Trimethoprim/sulfamethoxazole (80/400 mg) 1 tab/day อย่างน้อย 6 เดือน เพื่อป้องกัน Pneumocystis jirovecii และ UTI
2. Acyclovir 200 mg 1 tab bid เป็นเวลา 6 เดือน เพื่อป้องกัน herpes simplex และ herpes zoster
3. INH 300 mg/day 9 เดือน เพื่อป้องกัน Tuberculosis
4. CMV prophylaxis ในผู้ป่วยที่ high immunologic risk (ได้รับ induction therapy หรือ anti-rejection therapy anti-thymocyte globulin, มี mismatch ของ CMV serostatus)
5. ตรวจเลือดดู CMV viral load เพื่อ surveillance CMV viremia ทุก 2 สัปดาห์ เป็นระยะ 3-6 เดือนในผู้ป่วย high immunologic risk ที่ไม่ได้รับ CMV prophylaxis หรือได้รับ maintenance immunosuppressive regimen ที่มี prograf/sirolimus หรือ everolimus
6. ตรวจ urine BK virus viral load เพื่อ surveillance BKV infection ทุก 1 เดือน ตั้งแต่ 3 เดือน จนกระทั่ง 2 ปีหลังเปลี่ยนไตในผู้ป่วย high risk ที่ได้รับ induction therapy หรือ anti-rejection therapy anti-thymocyte globulin หรือได้รับ maintenance immunosuppressive regimen ที่มี prograf/sirolimus หรือ everolimus

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

**ภาคผนวก ณ. ตารางข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 164 คน แบ่งเป็นกลุ่ม *CYP3A5 expressers* และ *CYP3A5 nonexpressers*[a]**

| | Total (n=164) | *CYP3A5* expressers (n=83) | *CYP3A5* nonexpressers (n=81) | p-value[e] |
|---|---|---|---|---|
| Female, n(%) | 58 (35.4) | 27 (32.5) | 31 (38.3) | 0.442 |
| Age at transplant date (year) | 42.18 (33.09, 52.13) | 42.18 (33.10, 52.35) | 42.71 (32.91, 51.31) | 0.776 |
| Body weight (kg) | 56.25 (49.93, 64.70) | 55.95 (48.75, 66.93) | 56.70 (50.30, 63.75) | 0.824 |
| Body mass index (kg/m$^2$) | 21.43 (19.12, 23.38) | 20.89 (18.85, 23.61) | 21.90 (19.55, 23.43) | 0.333 |
| Previous kidney transplant (%) | 3 (1.8) | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 0.575 |
| Cause of ESRD, n(%) | | | | |
| Unknown | 100 (61.0) | 54 (65.1) | 46 (56.8) | 0.278 |
| Chronic Glomerulonephritis | 18 (11.0) | 7 (8.4) | 11 (13.6) | 0.292 |
| IgA nephropathy | 14 (8.5) | 8 (9.6) | 6 (7.4) | 0.609 |
| Others | 14 (8.5) | 7 (8.4) | 7 (8.6) | 0.962 |
| Diabetic mellitus | 6 (3.7) | 2 (2.4) | 4 (4.9) | 0.440 |
| Hypertension | 4 (2.4) | 2 (2.4) | 2 (2.5) | 1.000 |
| Polycystic kidney disease | 3 (1.8) | 2 (2.4) | 1 (1.2) | 1.000 |
| Lupus nephritis | 5 (3.1) | 1 (1.2) | 4 (4.9) | 0.207 |
| Pretransplant illness, n(%) | | | | |
| Hemodialysis | 140 (85.4) | 69 (83.1) | 71 (87.7) | 0.413 |
| Peritoneal dialysis | 19 (11.6) | 12 (14.5) | 7 (8.6) | 0.245 |
| Pre-emptive | 5 (3.0) | 2 (2.4) | 3 (3.7) | 0.680 |
| HLA mismatch (no.) | 3.0 (2.0, 4.0) | 3.0 (2.0, 4.0) | 3.0 (2.0, 4.0) | 0.461 |
| PRA >20%, n(%) | 25 (15.2) | 12 (14.5) | 13 (16.0) | 0.802 |
| Living donor, n(%) | 103 (62.8) | 52 (62.7) | 51 (63.0) | 0.967 |

| | Total (n=164) | *CYP3A5 expressers* (n=83) | *CYP3A5 nonexpressers* (n=81) | p-value[e] |
|---|---|---|---|---|
| Age of donor (year) | 42.00 (31.75, 49.00) | 39.50 (30.00, 48.00) | 43.00 (33.00, 50.00) | 0.054 |
| Immunosuppression: Induction, n(%) | | | | |
| Yes (Anti-IL2) | 99 (60.4) | 51 (61.4) | 48 (59.3) | 0.775 |
| No (Anti-IL2) | 65 (39.6) | 32 (38.6) | 33 (40.7) | |
| Immunosuppression: Maintenance, n(%) | | | | |
| Mycophenolate mofetil | 137 (83.5) | 68 (81.9) | 69 (85.2) | 0.574 |
| Mycophenolate sodium | 27 (16.5) | 15 (18.1) | 12 (14.8) | 0.574 |
| Corticosteroid | 164 (100.0) | 83 (100.0) | 81 (100.0) | |
| MMF equivalent dose (mg/kg/day)[b] | 28.64±5.37 | 28.49±5.95 | 28.79±4.75 | 0.729 |
| Expanded criteria donor, n(%)[c] | 12 (19.7) | 7 (22.6) | 5 (16.7) | 0.561 |
| Cold ischemic time (hr)[d] | 20.38±5.28 | 20.38±6.25 | 20.38±4.18 | 0.996 |
| Haemoglobin (g/dL) | 11.42±1.781 | 11.27±1.76 | 11.57±1.85 | 0.271 |
| Albumin (g/dL) | 39.99±5.35 | 39.42±5.79 | 40.43±5.01 | 0.176 |
| AST (U/L) | 18.00 (14.00, 25.25) | 18.50 (14.00, 25.50) | 17.00 (13.00, 27.00) | 0.662 |
| ALT (U/L) | 29.00 (25.00, 37.00) | 29.50 (25.00, 38.00) | 28.00 (24.00, 37.00) | 0.576 |
| Loading dose (mg/kg/day) | 0.098±0.004 | 0.098±0.004 | 0.098±0.005 | 0.934 |
| Delay graft function, n(%) | 28 (17.1) | 15 (18.1) | 13 (16.0) | 0.731 |

ESRD; End stage renal disease, HLA; Human leukocyte antigen, PRA; panel reactive antibody, AST; Aspartate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase

[a]ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลการวิเคราะห์เป็นค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน (เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75)

[b]แสดงขนาดเฉลี่ยยา MMF และแสดงขนาดเฉลี่ยยา EC-MPS เป็น MMF equivalent dose โดยคำนวณจาก MMF 250 mg เท่ากับ EC-MPS 180mg

[c]Expanded criteria donor หมายถึง ผู้บริจาคไตที่สมองตายมีอายุ 60 ปีขึ้นไป หรือ ผู้บริจาคไตที่สมองตายมีอายุ 50 ปีขึ้นไปและมีคุณสมบัติอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ ซึ่งได้แก่ มีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูง, terminal serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 mg/dL, เสียชีวิตจาก cerebrovascular accident

[d]Cold ischemia time วิเคราะห์จากผู้บริจาคที่เสียชีวิต

[e]P values คำนวณจาก Chi-Square test สำหรับเปรียบเทียบร้อยละ, Mann-Whitney U test สำหรับแสดงค่ามัธยฐาน และ t- test สำหรับแสดงค่าเฉลี่ย

แบ่งผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 185 คน ออกเป็น 2 กลุ่มตามระดับยาเป้าหมาย

กลุ่มที่ 1 $C_0$ อยู่ระหว่าง 4-8 ng/ml ซึ่งเป็นผู้ป่วย low immunologic risk หรือผู้ป่วย high immunologic risk ที่ได้รับ induction therapy (n=164)

กลุ่มที่ 2 $C_0$ อยู่ระหว่าง 8-12 ng/ml ซึ่งเป็นผู้ป่วย high immunologic risk และไม่ได้รับ induction therapy (n=21)

ในจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 164 คน แบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่ม *CYP3A5 expressers* เป็นชาย 56 คน (ร้อยละ 67.5) หญิง 27  คน (ร้อยละ 32.5) และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* เป็นชาย 50 คน (ร้อยละ 51.7) หญิง 31 คน (ร้อยละ 38.3) ค่ามัธยฐานอายุ ณ วันที่ทำการปลูกถ่ายไตในกลุ่ม *CYP3A5 expressers* เท่ากับ 55.95 (48.75, 66.93) ปี และกลุ่ม *CYP3A5 nonexpressers* เท่ากับ 56.70 (50.30, 63.75) ปี โดยพบว่าลักษณะข้อมูลทั่วไปในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

## ภาคผนวก ญ. ความชุกของยีน CYP3A5 (n=164)

*CYP3A5* genotype นำมาคำนวณความถี่ของ alleles โดยใช้ HWE, p=0.986 ซึ่งวิธีการคำนวณมีดังนี้

จำนวน **3* allele = (81x2) + 68 = 230 alleles

จำนวน **1* allele = 68 + (15x2) = 98 alleles

ความถี่ของ **3* allele =230/328= p = 0.7

ความถี่ของ **1* allele =98/328 = q = 0.3

สัดส่วนของ **1/*1*, **1/*3* และ **3/*3* genotype ที่คาดไว้สามารถทำนายได้จาก HWE: p+q = 1 และ $(p+q)^2 = 1$ หรือ $p^2+2pq+q^2 = 1$

$p^2 = (0.7)^2 = 0.49$

$2pq =2 (0.7) (0.3) = 0.42$

$q^2 = (0.3)^2 = 0.09$

จำนวนของผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยในครั้งนี้เท่ากับ 164 คน

จำนวน **1/*1* ที่คาดไว้ =0.09 x 164 =14.76 ≈15

จำนวน **1/*3* ที่คาดไว้ =0.42 x 164 =68.88 ≈69

จำนวน **3/*3* ที่คาดไว้ =0.49 x 164 = 80.36 ≈ 80

จำนวน **1/*1* ที่เก็บได้จริง =15

จำนวน **1/*3* ที่เก็บได้จริง =68

จำนวน **3/*3* ที่เก็บได้จริง =81

Chi-square=0.020, p=0.990

ดังนั้นจะไม่ปฏิเสธ null hypothesis: population is in HWE

ทดสอบการกระจายของยีน CYP3A5 พบว่าสมดุลตาม HWE ($\chi^2$ test=0.020, p=0.990) ความถี่ของ *CYP3A5*1* alleles พบร้อยละ 30 และความถี่ของ *CYP3A5*3* alleles พบร้อยละ 70

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

**ภาคผนวก ฎ. เอกสารรับรองโครงการคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน**

**คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล**
๒๗๐ ถนนพระราม ๖ แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กทม. ๑๐๔๐๐
โทร. (๐๒) ๒๐๑-๑๐๐๐

**Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University.**
270 Rama VI Road, Ratchathewi, Bangkok 10400, Thailand
Tel. (662) 201-1000

**เอกสารรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน**
**คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี**
**มหาวิทยาลัยมหิดล**

**เลขที่ ๒๕๕๗/๓๗๐**

| | |
|---|---|
| **ชื่อโครงการ** | ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่อระดับความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยาทาโครลิมุสและการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต ระยะแรกในประชากรไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต |
| **เลขที่โครงการ/รหัส** | ID ๐๗ – ๕๗ – ๑๖ ว |
| **ชื่อหัวหน้าโครงการ** | ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง ดร. อติพร อิงค์สาธิต |
| **ที่ทำงาน** | ภาควิชาอายุรศาสตร์<br>คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี<br>มหาวิทยาลัยมหิดล |
| **ชื่อโครงการใหม่ ครั้งที่ ๑** | ผลกระทบของภาวะพหุสัณฐานยีน CYP3A5 ต่ออัตราส่วนของความเข้มข้นต่ำสุดต่อขนาดยาทาโครลิมุสและการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไต ระยะแรกในประชากรไทยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต |

***ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณาเห็นชอบโดยสอดคล้องกับแนวปฏิญญาเฮลซิงกิ จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี***

**ลงนาม** ............................................
**กรรมการและเลขานุการจริยธรรมการวิจัยในคน** (ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงดวงฤดี วัฒนศิริชัยกุล)

**ลงนาม** ............................................
**ประธานกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน** (ศาสตราจารย์ นายแพทย์ประทักษ์ โอประเสริฐสวัสดิ์)

**วันที่รับรอง** ๑๔ ตุลาคม ๒๕๕๗

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
๒๗๐ ถนนพระราม ๖ แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กทม. ๑๐๔๐๐
โทร. (๐๒) ๒๐๑-๑๐๐๐

**Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University.**
270 Rama VI Road, Ratchathewi, Bangkok 10400, Thailand
Tel. (662) 201-1000

## Documentary Proof of Ethical Clearance
## Committee on Human Rights Related to Research Involving Human Subjects
## Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

---

**No MURA2014/370**

| | |
|---|---|
| **Title of Project** | Impact of *CYP3A5* Polymorphism on Trough Concentration to Dose Ratio of Tacrolimus and Early Rejection in Thai Renal Transplant Recipients |
| **Protocol Number** | ID 07 – 57 – 16 |
| **Principal Investigator** | Asst. Prof. Dr. Atiporn Insathit, M.D. |
| **Official Address** | Department of Medicine<br>Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital<br>Mahidol University |

***The aforementioned project has been reviewed and approved by the Committee on Human Rights Related to Research Involving Human Subjects, based on the Declaration of Helsinki.***

| | |
|---|---|
| **Signature of Secretary**<br>**Committee on Human Rights Related to Research Involving Human Subjects** | ..........................................<br>Prof. Duangrurdee Wattanasirichaigoon, M.D. |
| **Signature of Chairman**<br>**Committee on Human Rights Related to Research Involving Human Subjects** | ..........................................<br>Prof. Pratak O-Prasertsawat, M.D. |
| **Date of Approval** | July 16, 2014 |
| **Duration of Study** | 6 Months |

**ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์**

เขมจิรา เยาวกุลพัฒนา เกิดเมื่อวันที่ 6 มกราคม พ.ศ. 2526 ที่สมุทรสงคราม สำเร็จการศึกษาระดับมัธยมศึกษาจากโรงเรียนถาวรานุกูล จังหวัดสมุทรสงคราม สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีเภสัชศาสตรบัณฑิต จากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2548 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต ที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเมื่อปี พ.ศ. 2556 ปัจจุบันรับราชการตำแหน่งเภสัชกรชำนาญการ โรงพยาบาลสมุทรปราการ จังหวัดสมุทรปราการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University