การศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย

โดย
นางสาวปนัดดา ฮูเซ็น

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญามหาบัณฑิต
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

การศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย

โดย
นางสาวปนัดดา ฮูเซ็น

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญามหาบัณฑิต
บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

THE ASSOCIATION OF TACROLIMUS BLOOD LEVELS AND ADVERSE DRUG REACTIONS AMONG THAI KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS.

By

MISS Panadda HUSEN

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for Master of Pharmacy (CLINICAL PHARMACY)

Graduate School, Silpakorn University

Academic Year 2020

Copyright of Graduate School, Silpakorn University

หัวข้อ	การศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย
โดย	ปนัดดา ฮูเซ็น
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญามหาบัณฑิต
อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ดาราพร รุ้งพราย

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

.....คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.จุไรรัตน์ นันทานิช)

พิจารณาเห็นชอบโดย

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.พรวลัย บุญเมือง)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดาราพร รุ้งพราย)

.....ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก
(ดร.บุศยา กุลบุศย์)

60351205 : เภสัชกรรมคลินิก แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญามหาบัณฑิต
คำสำคัญ : อาการไม่พึงประสงค์จากยา, ยาทาโครลิมุส, ปลูกถ่ายไต

นางสาว ปนัดดา ฮูเซ็น: การศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ดาราพร รุ้งพราย

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสกับระดับยาในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย วัตถุประสงค์รอง 4 ข้อ คือ 1.เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่าทางห้องปฏิบัติการกับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย 2.เพื่อหาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ก 3.เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสทางด้านการเกิดโรคมะเร็งของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย 4.เพื่อหาระยะปลอดเหตุการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัยผู้ป่วยปลูกถ่ายไตรายใหม่ที่ได้รับยาทาโครลิมุสและมารับการรักษาที่สถาบันโรคไตและเปลี่ยนไต โรงพยาบาลพระรามเก้า ระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 จำนวน 244 ราย เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective analytic study)

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย คือ บันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกประวัติผู้ป่วย บันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกรายการยาที่ได้รับ บันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือดและบันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต การวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติพรรณนาแล้วทำการทดสอบสมมติฐานด้วย Binary logistic regression , linear regression , Classification and regression tree และ Survival analysis

ผลการวิจัย พบว่า

1. ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือด พบมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทางด้านการเกิดพิษต่อไต ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและโรคเบาหวานภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ

2. ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงอยู่ในช่วง 3.7 ถึง 7.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

3. ระยะเวลาปลอดของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของการเกิดพิษต่อไต , ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง , โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ , การติดเชื้อและพิษต่อระบบประสาทเท่ากับ 34 (25.820 ถึง 42.180) วัน , 7 (4.682 ถึง 9.318) วัน , 0.71 (0 ถึง 4.460) วัน วัน , 10 (8.441 ถึง 11.559) วันและ 11 (6.669 – 15.331) วันตามลำดับ

4. การเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตพบผู้ป่วยที่เกิดโรคมะเร็งพบร้อยละ 1.64 โดยมี hepatocellular carcinoma 2 รายและ transitional cell carcinoma 2 ราย ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาเกิดโรคมะเร็ง คือ hepatocellular carcinoma 279 วันและ transitional cell carcinoma 259 วัน

60351205 : Major (CLINICAL PHARMACY)
Keyword : Adverse Drug Reaction, Tacrolimus, Kidney Transplant

MISS PANADDA HUSEN : THE ASSOCIATION OF TACROLIMUS BLOOD LEVELS AND ADVERSE DRUG REACTIONS AMONG THAI KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS. THESIS ADVISOR : ASSISTANT PROFESSOR DOCTOR DARAPORN RUNGPRAI

The main objective of this research was to study the relationship between the occurrence of adverse reactions from tacrolimus and the drug levels in the blood of Thai renal transplant patients. Four secondary objectives. 1. To study the relationship between laboratory values and blood tacrolimus levels of Thai kidney transplant patients. 2. To determine Intersection between the induced and non-adverse blood tacrolimus levels. 3. To study incidence of cancer among Thai kidney transplant patients. 4. To determine the event-free phase of adverse reactions from tacrolimus in Thai kidney transplant patients. The sample used in the research of new kidney transplant patients receiving tacrolimus and came to be treated at the Institute of Nephrology and Kidney Transplantation Rama IX Hospital Between June 2016 and December 2019, 244 subjects were retrospective analytic studies.

The research tool was recorded by the patient history record, record information according to the drug list received, the data were recorded according to the tacrolimus adverse drug record form related to blood drug levels and the data from the post-kidney transplant cancer incidence form. The data were analyzed by descriptive statistics, and hypothesized tests were performed using Binary logistic regression, linear regression, Classification and regression tree and Survival analysis.

The results of the research were as follows:

1. A relationship between the occurrence of adverse reactions and tacrolimus blood level. There was a statistically significant relationship in nephrotoxicity hyperkalemia and diabetes after organ transplantation

2. The cross-sectional value of tacrolimus in the blood that caused and did not develop hyperkalemia ranged from 3.7 to 7.4 nanograms per milliliter.

3. Time free of adverse reactions. The median (interquartile range) of nephrotoxicity, hyperkalemia, Post-transplant diabetes mellitus, infection, and neurotoxicity ware 34 (25.820 - 42.180) days, 7 (4.682 - 9.318) days, 0.71 (0 - 4.460) days, 10 (8.441 - 11.559) days, and 11 (6.669 - 15.331) days, respectively.

4. Incidence of cancer was found in 1.64% with two hepatocellular carcinoma cases and two transitional cell carcinomas. The mean duration was hepatocellular carcinoma 279 days and transitional cell carcinoma 259 days.

มหาวิทยาลัยศิลปากร

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จสมบูรณ์ได้ด้วยความกรุณาจากเภสัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ดาราพร รุ้งพราย ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่ให้ความช่วยเหลือและให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่ง รวมทั้งตรวจสอบเล่มวิทยานิพนธ์ให้มีความสมบูรณ์

ขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ดร. เภสัชกร วิชัย สันติมาลีวรกุล นายแพทย์วิรุฬห์ มาวิจักขณ์ ภญ. พรพิมล วิมลวัตรเวทีและภก. เฉลิมลาภ นาดีที่กรุณาให้คำแนะนำแนวทางการทำวิจัยในครั้งนี้

ขอบพระคุณ ทีมแพทย์ พยาบาล เภสัชกรและเจ้าหน้าที่ห้องเวชระเบียบของโรงพยาบาลพระรามเก้าที่อนุเคราะห์ความสะดวกในการเก็บรวบรวมข้อมูล

ขอขอบพระคุณ เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.พรวลัย บุญเมืองที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเป็นประธานสอบวิทยานิพนธ์และขอขอบพระคุณ เภสัชกรหญิง ดร.บุศยา กุลบุศย์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการสอบวิทยานิพนธ์

คุณค่าอันเกิดจากวิทยานิพนธ์เล่มนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณแด่บิดา มารดา คณาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่กรุณาอบรมสั่งสอน ให้การสนับสนุนและให้กำลังใจอย่างดียิ่งเสมอมา

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่างานวิจัยชิ้นนี้ จักเป็นประโยชน์สำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยได้ไม่มากก็น้อย

ปนัดดา ฮูเซ็น

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... ฉ

กิตติกรรมประกาศ ..... ช

สารบัญ ..... ฌ

สารบัญตาราง ..... ฑ

สารบัญรูปภาพ ..... ณ

บทที่ 1 1

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา 1

วัตถุประสงค์หลัก 2

วัตถุประสงค์รอง 3

สมมติฐานการวิจัย 3

ขอบเขตการวิจัย 3

นิยามศัพท์เฉพาะ 4

1. เป้าหมายของระดับยากดภูมิคุ้มกัน 4
2. พิษต่อไต 4
3. ระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไต 5
4. ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง 5
5. โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ 5
6. การติดเชื้อ 6
7. พิษต่อระบบประสาท 6
8. ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ 6

9. โรคมะเร็ง 6
10. ภาวะไตวายเฉียบพลัน 7
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย 7
บทที่ 2 8
1. ข้อมูลยาทาโครลิมุส 8
2. อาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสที่มีความสัมพันธ์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือด 10
2.1 การเกิดพิษต่อไต 13
2.2 ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง 15
2.3 การเกิดเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ 15
2.5 การติดเชื้อ 17
2.6 การเกิดพิษต่อระบบประสาท 18
2.7 ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ 19
3. อาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสทางด้านการเกิดโรคมะเร็ง 19
กรอบแนวคิดการวิจัย 22
บทที่ 3 23
รูปแบบการวิจัย 23
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง 23
การเลือกกลุ่มตัวอย่าง 23
เกณฑ์การคัดเข้า 24
เกณฑ์การคัดออก 24
เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา 24
วิธีวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด 26
การเก็บข้อมูล 26
วิธีดำเนินการวิจัย 26

การวิเคราะห์ข้อมูล 29
การขอจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ 32
บทที่ 4 33
ข้อมูลพื้นฐาน 33
ข้อมูลระดับยาทาโครลิมุสในเลือดและการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุส 39
การเกิดพิษต่อไต 43
ระดับ serum creatinine และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด 43
ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อไตและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา 45
ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ serum creatinine และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด 48
ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดพิษต่อไต 49
ระยะเวลาปลอดพิษต่อไต 50
การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง 52
ระดับโพแทสเซียมในเลือดและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด 52
ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา 53
ความสัมพันธ์ระหว่างระดับโพแทสเซียมในเลือดและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด 57
ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง 61
ระยะเวลาปลอดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง 63
การเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ 65
ระดับ fasting blood sugar และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด 65
ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา 66
ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ fasting blood sugar และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด 70

ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ 71
ระยะเวลาปลอดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ....71
การติดเชื้อ....73
การติดเชื้อและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด 73
ความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา....78
ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดการติดเชื้อ 80
ระยะเวลาปลอดการติดเชื้อ....80
การเกิดพิษต่อระบบประสาท....82
การเกิดพิษต่อระบบประสาทและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด....82
ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อระบบประสาทและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา....84
ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดพิษต่อระบบประสาท....85
ระยะเวลาปลอดพิษต่อระบบประสาท....86
โรคมะเร็ง....88
การเกิดโรคมะเร็ง....88
ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาเกิดโรคมะเร็ง....89
บทที่ 5....90
อภิปรายผล....90
พิษต่อไต....90
ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง....92
โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ....95
การติดเชื้อ....97
พิษต่อระบบประสาท....99

โรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต 100
ข้อจำกัดของการศึกษา 101
ข้อเสนอแนะจากผลการวิจัย 102
ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยครั้งต่อไป 102
บทที่ 6 103
รายการอ้างอิง 105
ภาคผนวก 110
ภาคผนวก ก 111
ภาคผนวก ข 113
ประวัติผู้เขียน 121

มหาวิทยาลัยศิลปากร

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 เป้าหมายของระดับยากดภูมิคุ้มของโรงพยาบาลพระรามเก้า....4

ตารางที่ 2 เป้าหมายของระดับยากดภูมิคุ้มของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะ[31]....9

ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐาน....34

ตารางที่ 4 ข้อมูลยาที่ได้รับ....36

ตารางที่ 5 ข้อมูลการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน....39

ตารางที่ 6 ข้อมูลระดับยาทาโครลิมุสในเลือดและการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุส....40

ตารางที่ 7 ข้อมูลของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของแต่ละช่วงภายหลังการปลูกถ่ายไต....42

ตารางที่ 8 การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อไต ช่วงที่การทำงานของไตคงที่ใน 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต....46

ตารางที่ 9 การวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อไตในช่วงที่การทำงานของไตคงที่ใน 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต....48

ตารางที่ 10 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดพิษต่อไต เมื่อการทำงานของไตคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามต่ออีก 3 เดือน วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan-Meier....50

ตารางที่ 11 การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต....54

ตารางที่ 12 การวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต....56

ตารางที่ 13 สรุปผลการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณในแต่ละขั้นตอน วิเคราะห์ด้วย multiple linear regression analysis....59

ตารางที่ 14 ผลการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับโพแทสเซียมในเลือดและปัจจัยต่าง ๆ ในช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย multiple linear regression analysis....60

ตารางที่ 15 การวิเคราะห์อัตราเสี่ยง (Odds ratio) การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในช่วง 3.7 ถึง 7.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต.....62

ตารางที่ 16 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง เมื่อการทำงานของไตคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามต่ออีก 3 เดือน วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan-Meier.....63

ตารางที่ 17 การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต.....67

ตารางที่ 18 การวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต.....69

ตารางที่ 19 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลา 3 เดือน วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan-Meier.....72

ตารางที่ 20 การติดเชื้อแยกตามชนิดของเหตุการณ์.....73

ตารางที่ 21 การติดเชื้อแยกตามชนิดของเชื้อก่อโรค.....74

ตารางที่ 22 การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อที่ ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต.....79

ตารางที่ 23 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดการติดเชื้อ ช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier.....81

ตารางที่ 24 การเกิดพิษต่อระบบประสาท.....82

ตารางที่ 25 การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อระบบประสาท ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต.....85

ตารางที่ 26 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดพิษต่อระบบประสาทจะติดตามผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลา 3 เดือน วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan - Meier.....86

ตารางที่ 27 ระยะเวลาการเกิดโรคและการรักษาโรคมะเร็ง.....88

สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย 22

ภาพที่ 2 กลุ่มตัวอย่างในการศึกษา 33

ภาพที่ 3 สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยและร้อยละของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยเปรียบเทียบระหว่างช่วงเป้าหมายของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในการรักษาช่วง 0 – 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต 44

ภาพที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ serum creatinine และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ช่วงที่การทำงานของไตคงที่ใน 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต (*p-value* = 0.507) 49

ภาพที่ 5 ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดพิษต่อไต ช่วงที่การทำงานของไตคงที่ใน 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Classification and regression tree 49

ภาพที่ 6 การเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดพิษต่อไต เมื่อการทำงานของไตคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามต่ออีก 3 เดือนตามระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan - Meier 51

ภาพที่ 7 สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยและร้อยละของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยเปรียบเทียบระหว่างช่วงเป้าหมายของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในการรักษาช่วง 0 – 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต 53

ภาพที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับโพแทสเซียมในเลือดและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต (R^2 = 0.002 , *p-value* = 0.036) 58

ภาพที่ 9 ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Classification and regression tree 61

ภาพที่ 10 การเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง เมื่อการทำงานของไตคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามต่ออีก 3 เดือนตามระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan-Meier 64

ภาพที่ 11 สัดส่วนของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาแบ่งตามการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะในผู้ป่วย ช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต 66

ภาพที่ 12 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ fasting blood sugar และระดับยาทาโครลิมุสในเลือดช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต (p-value = 0.447).....70

ภาพที่ 13 ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Classification and regression tree 71

ภาพที่ 14 การเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ ภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลา 3 เดือนตามระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan – Meier 72

ภาพที่ 15 สัดส่วนของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาแบ่งตามการเกิดการติดเชื้อ ช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต 77

ภาพที่ 16 ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดการติดเชื้อช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Classification and regression tree.....80

ภาพที่ 17 การเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดการติดเชื้อ ภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลา 3 เดือนตามระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan - Meier.....81

ภาพที่ 18 สัดส่วนของการเกิดพิษต่อระบบประสาทในผู้ป่วยที่มีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา ช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต 83

ภาพที่ 19 ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดพิษต่อระบบประสาท ช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Classification and regression tree.....86

ภาพที่ 20 การเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดพิษต่อระบบประสาท ภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลา 3 เดือนตามระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan – Meier 87

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคไตเรื้อรังเป็นปัญหาหนึ่งทางสาธารณสุข เมื่อการดำเนินไปของโรคไตมากขึ้น ผู้ป่วยจะเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายและการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไตเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษา จากรายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะประจำปี พ.ศ. 2562[1] พบว่าจำนวนผู้รับการปลูกถ่ายไตในช่วงปี พ.ศ. 2562 (ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2562) เท่ากับ 729 ราย เมื่อเทียบกับการปลูกถ่ายไตในปี พ.ศ. 2561 พบว่าจำนวนผู้รับการปลูกถ่ายไตเพิ่มขึ้นร้อยละ 8.8 และมีการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน ณ วันที่ผู้ป่วยจำหน่ายจากโรงพยาบาลพบว่ามีการใช้ยาทาโครลิมุส (ร้อยละ 94.6) และยาไซโคลสปอริน (ร้อยละ 5.4) จากที่ผู้ป่วยต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันต่อเนื่อง ทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาร่วมกับยาทาโครลิมุสเป็นยากดภูมิคุ้มกันที่มีความผันแปรทางเภสัชจลนศาสตร์สูงและดัชนีการรักษาแคบ[2] จึงมีความจำเป็นต้องทำการตรวจวัดระดับยาในเลือด[3] เพื่อติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยทางด้านประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์จากยา

อาการไม่พึงประสงค์ของยาทาโครลิมุสในประเทศไทยจากงานวิจัยที่ศึกษาชนิดและอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทาโครลิมุส[4] พบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ ภาวะกรดยูริกในเลือดสูงทั้งในกลุ่มที่ใช้ยาทาโครลิมุสรูปแบบรับประทานวันละครั้งและยาทาโครลิมุสรูปแบบรับประทานวันละสองครั้ง พบร้อยละ 70.59 และ 81.91 ตามลำดับ สำหรับข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสจะมีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์บางชนิดที่อาจมีความสัมพันธ์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดและอาการไม่พึงประสงค์จากยาในช่วงปีแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต[5] พบว่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมากกว่า 30, 20 ถึง 30, 10 ถึง 20 และน้อยกว่า 10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเท่ากับร้อยละ 76, 41, 26 และ 5.3 ตามลำดับ สามารถสรุปได้ว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสของผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดสูงจะพบมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาในเลือดต่ำ ดังนั้นการติดตามระดับยาทาโครลิมุสในเลือด นอกจากจะสามารถติดตามประสิทธิผลของการรักษา ยังสามารถช่วยป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับระดับยา

ในเลือดได้ด้วย ทั้งนี้ข้อมูลของอาการไม่พึงประสงค์ของยาทาโครลิมุสที่มีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย

นอกจากข้อมูลของอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือดที่จะสามารถนำไปใช้ในการดูแลผู้ป่วย ยังมีข้อมูลการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตทางด้านอุบัติการณ์ของชนิดโรคมะเร็งและระยะเวลาการเกิดโรคที่มีความน่าสนใจ เนื่องจากสามารถนำข้อมูลส่วนนี้มาเฝ้าระวังและคัดกรองการเกิดโรคมะเร็งได้ โรคมะเร็งเป็นสาเหตุหนึ่งของการตายในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต[6] สำหรับประเทศไทยมีการศึกษาการรอดชีพของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยในระยะเวลา 25 ปี[7] พบว่าสาเหตุการตายของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยจากโรคมะเร็งช่วงเวลาหลังการปลูกถ่ายไตใน 5 ปีแรกเท่ากับร้อยละ 2.5 และช่วงเวลาหลังการปลูกถ่ายไตใน 5 ปีหลังเท่ากับร้อยละ 3.8 ข้อมูลของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยากดภูมิคุ้มกันทางด้านการเกิดโรคมะเร็งในประเทศไทยมีการศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ใช้ยาไซโคลสปอริน ยามัยโคฟีโนเลตโมฟีติลและยาเพรดนิโซโลน ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 15 ปี[8] พบว่าผู้ป่วย 18 รายเกิดโรคมะเร็งส่วนใหญ่เกิด Transitional cell carcinoma ของระบบทางเดินปัสสาวะเท่ากับ 7 ราย รองมาคือ Hepatocellular carcinoma เท่ากับ 3 ราย สำหรับการศึกษาในประเทศไทยเกี่ยวกับอุบัติการณ์และระยะเวลาการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตของผู้ป่วยที่ใช้ยาทาโครลิมุสยังไม่ข้อมูล

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์การวิจัยเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสกับระดับยาในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย หาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งจะสามารถช่วยป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาด้วยการติดตามระดับยาไม่ให้เกินระดับที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ นอกจากนี้ยังต้องการศึกษาอุบัติการณ์และระยะปลอดเหตุการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต เพื่อช่วยในการเฝ้าระวังและคัดกรองการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตและเป็นข้อมูลในการดูแลผู้ป่วย นำไปสู่การเพิ่มคุณภาพในการดูแลผู้ป่วยและเกิดประสิทธิผลจากการใช้ยา

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสทางด้านพิษต่อไต ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ การติดเชื้อ พิษต่อระบบประสาทและภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำกับระดับยาในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่าทางห้องปฏิบัติการ (ระดับ serum creatinine (mg/dl), ระดับโพแทสเซียมในเลือด (mEq/l), ระดับ fasting blood sugar (mg/dl) และระดับแมกนีเซียมในเลือด (mg/dl)) กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย
2. เพื่อหาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์
3. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสทางด้านการเกิดโรคมะเร็งของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย
4. เพื่อหาระยะปลอดเหตุการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย

สมมติฐานการวิจัย

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสทางด้านพิษต่อไต ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ การติดเชื้อ พิษต่อระบบประสาทและภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำมีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย

ขอบเขตการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective analytic study) ที่ศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตใหม่ชาวไทยและได้รับยาทาโครลิมุส ณ สถาบันโรคไตและเปลี่ยนไต โรงพยาบาลพระรามเก้า ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 รวมเวลา 5 ปี วัตถุประสงค์การศึกษาเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสทางด้านพิษต่อไต ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ การติดเชื้อ พิษต่อระบบประสาทและภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำกับระดับยาในเลือด เพื่อหาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์และเพื่อหาระยะปลอดเหตุการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุส นอกจากนี้ยังศึกษาอุบัติการณ์และหาระยะปลอดเหตุการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. เป้าหมายของระดับยากดภูมิคุ้มกัน

ขนาดยาทาโครลิมุสในมาตรฐานการรักษาของโรงพยาบาลพระรามเก้าจะมีการปรับขนาดยาที่เหมาะสมตามระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ตรวจวัดได้ ดังตาราง เช่น ในช่วงภายหลังการปลูกถ่ายไต 0 ถึง 3 เดือนแรกจะมีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่เหมาะสมเท่ากับ 6 ถึง 12 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ตารางที่ 1 เป้าหมายของระดับยากดภูมิคุ้มของโรงพยาบาลพระรามเก้า

Regimens	Methods	0 - 3 เดือน	3 - 6 เดือน	6 - 12 เดือน	> 12 เดือน
CsA+MPA+Pred	C0 (ng/ml)	150 - 250	100 - 200	75 - 150	75 - 100
CsA+MPA+Pred	C2 (ng/ml)	1300 - 1500	900 - 1200	700 - 900	500 - 700
TAC+MPA+Pred	C0 (ng/ml)	6 - 12	5 - 10	4 - 8	4 - 6
Sirolimus+MPA+Pred	C0 (ng/ml)	5 - 12	4 - 8	4 - 8	4 - 8
Everolimus+MPA+Pred	C0 (ng/ml)	5 - 12	4 - 8	4 - 8	4 - 8

หมายเหตุ :

1. CsA คือ ยาไซโคลสปอริน, MPA คือ ยามัยโคฟีโนเลตโมฟีติล, Pred คือ ยาเพรดนิโซโลน และ TAC คือ ยาทาโครลิมุส

2. การตรวจระดับยาทาโครลิมุสในเลือดรูปแบบรับประทานวันละสองครั้งจะใช้ 12 Hour trough (C0) และยาทาโครลิมุส รูปแบบรับประทานวันละครั้งจะใช้ 24 Hour trough (C0)

2. พิษต่อไต

หมายถึง ผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลงภายหลังจากใช้ยาทาโครลิมุสอย่างน้อย 24 ชั่วโมง สามารถตรวจสอบได้จากระดับ serum creatinine ที่เพิ่มขึ้นจากค่าปกติ 0.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือเพิ่มมากกว่าค่าปกติร้อยละ 50[9] (ค่าปกติ คือ ระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไต) รวมทั้งผู้ป่วยไม่มีประวัติการได้รับยาชนิดอื่นที่เหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อไต[10, 11] คือ Angiotensin-converting enzyme inhibitors, Angiotensin II receptor antagonists, Non-steroidal antiinflammatory drugs, Chemotherapeutics, Antiplatelet, Cyclosporine, Aminoglycoside, Antiretrovirals, Cocaine, Heroin, Methadone, Methamphetamine, Amphotericin B, Lithium, Quinolones, Sulfamethoxazole, Paracetamol, Amitriptyline, fluoxetine, Diphenhydramine, Penicillin, Cephalosporins,

Vancomycin, Statins, Proton pump inhibitors, Allopurinol, Haloperidol, Pamidronate, Phenytoin, Quinine, Ranitidine, Bevacizumab, Colistin, Hydralazine, Propylthiouracil, Rifampicin ระยะเวลาของการใช้ยาที่เหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อไตที่สัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์ คือ ภายหลังการได้รับยามากกว่า 1 วัน[9] และภายหลังการหยุดยาน้อยกว่า 7 วัน[12]

3. ระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไต

หมายถึง ระดับ serum creatinine ภายหลังการปลูกถ่ายไตที่มีการทำงานของไตคงที่ โดยมีค่าน้อยกว่า 2.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและมีการเปลี่ยนแปลงไม่เกินร้อยละ 20 ภายในเวลา 7 วัน[13]

4. ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

หมายถึง ผู้ป่วยที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดมากกว่า 5.0 mEq/l[14] และไม่มีประวัติการได้รับยาชนิดอื่นที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง[15] คือ Amiloride and triamterene, ARBs and ACE inhibitors, Beta blockers, Cyclosporine, Digoxin, Eplerenone, Ethinyl estradiol/Drospirenone, Fluoride toxicity, Glucose infusions, Heparins, Packed red blood cells, Penicillin G, Potassium supplements , Spironolactone, Succinylcholine ยกเว้น Azole antifungals และ Trimethoprim ระยะเวลาของการใช้ยาที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงที่สัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์ คือ ภายหลังการได้รับยามากกว่า 1 วัน[16] และภายหลังการหยุดยาน้อยกว่า 7 วัน

5. โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ

หมายถึง ผู้ป่วยที่มีระดับ fasting blood sugar มากกว่าหรือเท่ากับ 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร[17, 18] ร่วมกับมีการใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 1 เดือน โดยที่ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะผู้ป่วยไม่เคยมีประวัติของโรคเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลินหรือโรคเบาหวานชนิดไม่พึ่งอินซูลิน รวมทั้งไม่มีประวัติการได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดมาก่อนและไม่มีประวัติการได้รับยาชนิดอื่นที่เหนี่ยวนำให้น้ำตาลในเลือดสูง[19] คือ Androgen deprivation therapy, Somatostatin, mTOR inhibitors, Tyrosine kinase inhibitors, Diuretics, Statins, Antipsychotics, Antiretroviral therapy , Interferon α ระยะเวลาของการใช้ยาที่เหนี่ยวนำให้เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะที่สัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์ คือ ภายหลังการได้รับยาภายใน 1 วัน[20] และภายหลังการหยุดยาน้อยกว่า 7 วัน ระดับยาทาโครลิมุสจุดแรกของการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ

คือ ระดับยาจุดแรกที่สูงกว่าค่าปกติก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดต่อเนื่องมากกว่า 1 เดือน

6. การติดเชื้อ

หมายถึง ผู้ป่วยที่เป็นภาวะการติดเชื้อภายหลังได้รับยาทาโครลิมุสโดยที่ผู้ป่วยไม่มีประวัติของภาวะการติดเชื้อมาก่อน การติดเชื้อฉวยโอกาสจากยาทาโครลิมุส[4, 21] ได้แก่ Cytomegalovirus, Candida, Herpes simplex, Pseudomonas, BK virus, Herpes zoster, Aspergillus , Toxoplasma gondii เป็นต้น สำหรับชนิดของการติดเชื้อจากยาทาโครลิมุส[4, 5, 22] ได้แก่ Sepsis, Urinary tract infections, Cellulitis , Oral candidiasis, Pneumonia, Fungal dermatitis, Gastroenteritis เป็นต้น

7. พิษต่อระบบประสาท

หมายถึง ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางหรือส่วนปลายภายหลังได้รับยาทาโครลิมุสโดยที่ผู้ป่วยไม่เคยมีประวัติของโรคทางระบบประสาทส่วนกลางหรือส่วนปลายมาก่อน อาการพิษต่อระบบประสาทจากการใช้ยาทาโครลิมุส[23-26] แบ่งเป็น

7.1. Central neurotoxic: Headache, Tremor, Cramp, Insomnia, Paresthesia, Dizziness, Anxiety, Ataxia, Fatigue, Itching, Photophobia, Seizure, Myalgia, mood changes

7.2. Peripheral neurotoxic: neuralgia, peripheral neuropathy

8. ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ

หมายถึง ผู้ป่วยที่มีระดับแมกนีเซียมในเลือดน้อยกว่า 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร[14] และไม่มีประวัติการได้รับยาชนิดอื่นที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ[27] คือ Amikacin, Gentamicin, Amphotericin B, Cisplatin, Pentamidine, Foscarnet, Pamidronate, Phosphate

9. โรคมะเร็ง

หมายถึง ผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยไม่มีประวัติของโรคมะเร็งมาก่อน โรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตที่สามารถเกิดโรคมะเร็ง[21, 22, 28, 29] ได้แก่ lymphoma, Skin carcinoma , lung carcinoma , renal carcinoma, transitional cell carcinoma , hepatocellular carcinoma เป็นต้น

10. ภาวะไตวายเฉียบพลัน

หมายถึง การเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine 0.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรหรือร้อยละ 50 จากระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไต ภายใน 7 วัน[9]

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดและอาการไม่พึงประสงค์จากยา (พิษต่อไต ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ การติดเชื้อ พิษต่อระบบประสาทและภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ) ระยะปลอดเหตุการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาและจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยในการป้องกันไม่ให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาด้วยการติดตามระดับยาไม่ให้เกินระดับที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้
2. สามารถเฝ้าระวังและคัดกรองการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต

มหาวิทยาลัยศิลปากร

บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาแนวคิด และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง เพื่อนำมาสนับสนุนในการกำหนดแนวทางและกรอบในการวิเคราะห์ดังต่อไปนี้

1. ข้อมูลยาทาโครลิมุส
2. อาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสที่มีความสัมพันธ์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ได้แก่
   - 2.1 การเกิดพิษต่อไต
   - 2.2 ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง
   - 2.3 การเกิดเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ
   - 2.4 การติดเชื้อ
   - 2.5 การเกิดพิษต่อระบบประสาท
   - 2.6 ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ
3. อาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสทางด้านการเกิดโรคมะเร็ง

1. ข้อมูลยาทาโครลิมุส

ยาทาโครลิมุสเป็นยากลุ่ม calcineurin inhibitor ซึ่งอยู่ในกลุ่มเดียวกับยาไซโคลสปอรินออกฤทธิ์จับกับ FK-binding protein เพื่อยับยั้ง calcineurin จึงส่งผลลดการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนของ T-lymphocyte ทำให้ลดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ดังนั้นจึงนำยามาใช้กับผู้ป่วยที่รับการปลูกถ่ายอวัยวะ เพื่อป้องกันภาวะสลัดไต (graft rejection)

ตัวยามีดัชนีการรักษาแคบและเภสัชจลนศาสตร์ที่มีคุณสมบัติแตกต่างกันภายในบุคคล[30] ทำให้ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดยากที่จะเข้าสู่ระดับเป้าหมาย นำไปสู่ความเสี่ยงต่อการเกิดสลัดกราฟหรือความเป็นพิษจากยา ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องทำการตรวจวัดระดับยาทาโครลิมุสในเลือด เพื่อติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยทางด้านประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์จากยา เป้าหมายของระดับยากดภูมิคุ้มของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 เป้าหมายของระดับยากดภูมิคุ้มของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะ[31]

Regimens	Methods	0 - 3 เดือน	3 - 6 เดือน	6 - 12 เดือน	> 12 เดือน
CsA+MPA+Pred	C0 (ng/ml)	200 - 300	150 - 200	120 - 150	75 - 100
CsA+MPA+Pred	C2 (ng/ml)	1300 - 1500	900 - 1200	700 - 900	500 - 700
TAC+MPA+Pred	C0 (ng/ml)	8 - 12	8 - 10	6 - 8	4 - 6
Sirolimus+MPA+Pred	C0 (ng/ml)	5 - 12	4 - 8	4 - 8	4 - 8
Everolimus+MPA+Pred	C0 (ng/ml)	5 - 12	4 - 8	4 - 8	4 - 8

หมายเหตุ :

1. CsA คือ ยาไซโคลสปอริน, MPA คือ ยามัยโคฟีโนเลตโมฟีติล, Pred คือ ยาเพรดนิโซโลนและ TAC คือ ยาทาโครลิมุส
2. ระดับยากดภูมิคุ้มกัน อาจมีการปรับเปลี่ยนตามความเหมาะสมในบางกรณีขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

การใช้ยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตระยะแรกควรได้รับยาหลายตัวร่วมกัน[31] และควรใช้ยากลุ่ม calcineurin inhibitor เป็นยากดภูมิอันดับแรก (first line drug) โดยที่ยาทาโครลิมุสควรเริ่มใช้ก่อนหรือขณะทำการปลูกถ่ายไตและควรใช้ยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงปานกลาง กลุ่มเสี่ยงสูงและกลุ่มเสี่ยงสูงมาก

การติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทาโครลิมุสถือว่าเป็นหน้าที่หลักของเภสัชกรในการดูแลผู้ป่วยและควรติดตามอย่างต่อเนื่องควบคู่กับการประเมินประสิทธิยาจากการใช้ยา การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาอาจส่งผลเสียต่อผู้ป่วย เช่น รบกวนการดำรงชีวิตประจำวัน ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาเพิ่มเติม เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต เป็นต้น

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทาโครลิมุส[4, 21, 22] ได้แก่

- ความผิดปกติของการทำงานของไต ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของค่า serum creatinine อาการปัสสาวะออกน้อย เป็นต้น
- ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องเสีย อาเจียน ท้องผูก คลื่นไส้ อาหารไม่ย่อย เป็นต้น

- ความผิดปกติของระบบประสาท ได้แก่ อาการสั่น ปวดหัว นอนไม่หลับ ภาวะพาเรสทีเชียเวียนหัว กังวล เป็นต้น
- ความผิดปกติของระบบโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง อาการเจ็บหน้าอก ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก เป็นต้น
- ความผิดปกติของโรคเมตาโบลิกซินโดรม ได้แก่ โรคเบาหวาน ไขมันในเลือดสูง เป็นต้น
- ความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ ได้แก่ sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphorus, uric เป็นต้น
- การติดเชื้อ ได้แก่ การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ, การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจม Herpes simplex infection, Herpes zoster infection, BK virus infection, CMV infection เป็นต้น
- การเกิดโรคมะเร็ง ได้แก่ lymphoma, Post-transplant lymphoproliferative disorders, skin carcinoma, lung carcinoma, renal carcinoma เป็นต้น
- ความผิดปกติทางด้านอื่น ๆ ได้แก่ อาการคัน ผมร่วง ภาวะขนดก เหงือกอักเสบ ภาวะเหงือกโต ผื่นผิวหนัง เป็นต้น

ณิจาภรณ์ หงษ์ษาและพรนัชชา พงษ์ทนานนท์กุล[4] ทำการศึกษาเรื่อง “อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังการใช้ยาทาโครลิมุสรูปแบบรับประทานวันละครั้งและยาทาโครลิมุสรูปแบบรับประทานวันละสองครั้งในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต” เป็นการวิจัยแบบย้อนหลัง กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตใหม่อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไปทุกรายที่ได้ทำการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ณ โรงพยาบาลรามาธิบดี และได้รับยาทาโครลิมุสเป็นสูตรยาภูมิคุ้มกัน จำนวนผู้ป่วย 235 คน จุดเริ่มต้นเก็บข้อมูล คือ วันที่ผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต หลังจากนั้นติดตามผลทุก 2 เดือนจนครบ 1 ปี งานวิจัยพบอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุด คือ ภาวะกรดยูริกเกินในเลือด (hyperuricemia) รองลงมาคือ ภาวะคอเลสเทอรอลสูงในเลือด (hypercholesterolemia) และภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (hypertriglyceridemia)

2. อาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสที่มีความสัมพันธ์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือด

Bottiger Y. และคณะ[5]ทำการศึกษาเรื่อง “Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients” เป็นการวิจัยแบบย้อนหลัง

กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จำนวน 14 คน ยาที่ได้รับ คือ ยาทาโครลิมุส azathioprine และยาเพรดนิโซโลน งานวิจัยจะติดตามผู้ป่วยช่วง 1 ปีแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต จุดประสงค์ของงานวิจัยเพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุส งานวิจัยมีการแบ่งกลุ่มของอาการไม่พึงประสงค์ 4 กลุ่ม ได้แก่ พิษต่อระบบประสาท (ปวดหัว อาการสั่นและตะคริว), พิษต่อไต, การติดเชื้อ (โรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ โรคแผลติดเชื้อ โรคติดเชื้อในกระแสเลือด โรคติดเชื้อในลำไส้และเชื้อราในปาก), อาการไม่พึงประสงค์อื่น (การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ โรคกระเพาะอาหารอักเสบ เม็ดเลือดขาวต่ำและท้องเสีย) ผลการศึกษาพบว่า ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมากกว่า 30, 20 ถึง 30, 10 ถึง 20 และน้อยกว่า 10 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรจะเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เท่ากับร้อยละ 76, 41, 26 และ 5.3 ตามลำดับ สามารถสรุปได้ว่าอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสมีสัมพันธ์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือด เมื่อระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมากขึ้นจะพบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากขึ้นตามไปด้วย เมื่อพิจารณากลุ่มของอาการไม่พึงประสงค์ 4 กลุ่ม พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ทั้ง 4 กลุ่ม คือ พิษต่อระบบประสาท พิษต่อไต การติดเชื้อและอาการไม่พึงประสงค์อื่นมีความสัมพันธ์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุส เมื่อหาข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับความสัมพันธ์กลุ่มของอาการไม่พึงประสงค์อื่นกับระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ยังไม่พบงานวิจัยที่ยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสดังกล่าว ดังนั้นสามารถสรุปข้อมูลที่ได้ว่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีความสัมพันธ์กับพิษต่อระบบประสาท พิษต่อไตและการติดเชื้อ ทั้งนี้ในงานวิจัยมีช่องว่างของความรู้ คือ การหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสมาจากการกราฟแท่งที่ใช้ดูแนวโน้มของข้อมูล ซึ่งไม่ได้ใช้สถิติในการวิเคราะห์ข้อมูล

Lea JP. และคณะ[32] ทำการศึกษาเรื่อง “Evidence that the inhibition of Na+/K+ ATPase activity by FK506 involves calcineurin” ทำการวิจัยจากชิ้นเนื้อส่วนหน่วยไตของหนู จุดประสงค์ของงานวิจัยเพื่อศึกษาการยับยั้ง Na+/K+ ATPase ของยาทาโครลิมุส ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมุสมีการลดลงของ Na+/K+ ATPase แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อได้รับยาที่มีความเข้มข้น 1.5, 3 และ 6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร แต่เมื่อได้รับยาที่มีความเข้มข้น 0.5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่าการลดลงของ Na+/K+ ATPase activity ของกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมุสไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมทั้งนี้ยังไม่พบการศึกษาในมนุษย์เกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดและระดับโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

Duijnhoven EM. และคณะ[17]ทำการศึกษาเรื่อง “Influence of tacrolimus on glucose metabolism before and after renal transplantation: A prospective study” เป็นการวิจัยแบบไปข้างหน้า กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จำนวน 17 คนที่ไม่มีประวัติโรคเบาหวานและไม่มีประวัติได้รับยากดภูมิคุ้มกันหรือยาสเตียรอยด์ งานวิจัยจะติดตาม glucose metabolism จากการตรวจวัดค่า glucose tolerance tests ของเช้าของวันแรกที่ผู้ป่วยเริ่มใช้ยาทาโครลิมุสและภายหลังใช้ยาทาโครลิมุสเป็นเวลา 5 วัน ยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ คือ ยาทาโครลิมุส ยาเพรดนิโซโลนและ azathioprine หรือยามัยโคฟีโนเลตโมฟีติล จุดประสงค์ของงานวิจัยเพื่อศึกษาเกี่ยวกับผลของการใช้ยาทาโครลิมุสต่อการเปลี่ยนแปลงของน้ำตาลกลูโคสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ผลการศึกษา ก่อนได้รับยาทาโครลิมุสเปรียบเทียบกับภายหลังใช้ยาเป็นเวลา 5 วันมีระดับ fasting blood sugar เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.013) และระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีความสัมพันธ์เชิงลบกับ insulin sensitivity index ค่า r เท่ากับ - 0.478 (*p-value* = 0.045)

Navaneethan SD. และคณะ[33] ทำการศึกษาเรื่อง “Tacrolimus-associated hypomagnesemia in renal transplant recipients” เป็นการวิจัยแบบตัดขวาง กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ที่สุขภาพดี จำนวน 10 คนและผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จำนวน 41 คน การคัดเลือกผู้ที่สุขภาพดีเข้างานวิจัยเป็นไปตามเกณฑ์ ดังนี้ 1. อายุ 18 ถึง 60 ปี 2. ไม่มีโรคร่วม การคัดเลือกผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเข้างานวิจัยเป็นไปตามเกณฑ์ ดังนี้ 1. ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตก่อนเข้าร่วมงานวิจันเป็นเวลา 2 ถึง 6 สัปดาห์ 2. ผู้ป่วยได้รับยาทาโครลิมุส 3. อายุ 18 ปีขึ้นไป จุดประสงค์ของงานวิจัยเพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำของผู้ป่วยการปลูกถ่ายไตที่ใช้ยาทาโครลิมุสเปรียบเทียบกับกลุ่มตัวอย่างที่สุขภาพดี เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการสูญเสียแมกนีเซียมทางไตและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยการปลูกถ่ายไตที่ใช้ยาทาโครลิมุสเกิดภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำเท่ากับร้อยละ 43 โดยมีค่า fractional excretion of magnesium ของกลุ่มผู้ป่วยการปลูกถ่ายไตที่ใช้ยาทาโครลิมุสเท่ากับร้อยละ 7.42 ± 3.59 มากกว่ากลุ่มตัวอย่างที่สุขภาพดีที่มีค่าเท่ากับร้อยละ 1.88 ± 0.43 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับค่า 24 hour urinary excretion of magnesium ของผู้ป่วยการปลูกถ่ายไตที่ใช้ยาทาโครลิมุสเท่ากับ 112.36 ± 51.43 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรมากกว่ากลุ่มตัวอย่างที่สุขภาพดีที่มีค่าเท่ากับ 6.7 ± 2.79 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในด้านความสัมพันธ์ระหว่างระดับแมกนีเซียมในเลือดกับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดพบ correlation coefficient : - 0.458, *p-value* = 0.006

2.1 การเกิดพิษต่อไต

อาการไม่พึงประสงค์ของยาทาโครลิมุสทางด้านการเกิดพิษต่อไตสามารถเกิดทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง ภาวะไตวายเฉียบพลันส่วนใหญ่มักเกี่ยวข้องกับการหดตัวของหลอดเลือดแดงมีลักษณะของการเพิ่มระดับ serum creatinine หรือการลดลงของการขับปัสสาวะ[24] เมื่อใช้ยาเป็นระยะเวลานานมากขึ้นจะส่งผลให้การทำงานของไตลดลงและการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของไตแบบถาวรเรียกภาวะไตวายเรื้อรัง[34]

ณิจาภรณ์ หงษ์ษาและพรนัชชา พงษ์ทนานนท์กุล[4] พบอุบัติการณ์ของการเกิดไตวายเฉียบพลันของผู้ป่วยที่ได้รับยาทาโครลิมุสในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน ในช่วง 1 ปีหลังจากการปลูกถ่ายไตเท่ากับร้อยละ 8.62 และพบมากที่สุดช่วงเดือนที่ 1 ถึง 4 หลังจากการปลูกถ่ายไตเท่ากับร้อยละ 6.03

Pirsch JD. และคณะ[21] ทำการศึกษาเรื่อง “A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation” เป็นการวิจัยแบบสุ่มและมีลักษณะเป็นแบบเปิด กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จำนวน 412 คน งานวิจัยติดตามผู้ป่วยช่วง 1 ปีแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต จุดประสงค์ของงานวิจัยเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการรักษาและความปลอดภัยของยาทาโครลิมุสเปรียบเทียบกับยาไซโคลสปอริน ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ คือ antithymocyte globulin, azathioprine และยาเพรดนิโซโลน ผลการศึกษาพบการเกิดพิษต่อไตจากการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine ร้อยละ 45.4

Vincenti F. และคณะ[22] ทำการศึกษาเรื่อง “A long - term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years” เป็นการวิจัยที่ต่อเนื่องจากงานวิจัยเรื่อง “A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation” โดยติดตามผู้ป่วยนานขึ้นจาก 1 ปีเป็นเวลา 5 ปี จุดประสงค์ของงานวิจัยเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการรักษาและความปลอดภัยของยาทาโครลิมุสเปรียบเทียบกับยาไซโคลสปอริน ยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ คือ antithymocyte globulin, azathioprine และยาเพรดนิโซโลน ผลการศึกษาพบอาการไม่พึงประสงค์ทางด้านของการทำงานของไต คือ ระดับ serum creatinine มากกว่า 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรเท่ากับร้อยละ 40.4

Katari SR. และคณะ[35] ทำการศึกษาเรื่อง “Clinical features of acute reversible tacrolimus (FK 506) nephrotoxicity in kidney transplant recipients” กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วย

ปลูกถ่ายไต จำนวน 128 คน การคัดเลือกผู้ป่วยเข้างานวิจัยเป็นไปตามเกณฑ์ ดังนี้ 1. ผู้ป่วยได้รับยาทาโครลิมุสภายหลังการปลูกถ่ายไต 2. ผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine ที่ได้รับการตรวจชิ้นเนื้อและได้รับการตรวจระดับ serum creatinine 1 ถึง 2 ครั้งต่อสัปดาห์ในช่วง 8 ถึง 12 สัปดาห์ภายหลังการปลูกถ่ายไต ต่อจากนั้นตรวจทุก 1 เดือน 3. การตรวจชิ้นเนื้อไม่พบการเกิด acute rejection 4. ระดับ serum creatinine ลดลงภายหลังการตรวจชิ้นเนื้อและลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันเป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ 5. ผู้ป่วยมีสาเหตุอื่นที่ทำให้ graft dysfunction เช่น ปัญหาทางหลอดเลือดหรือทางเทคนิค จุดประสงค์ของงานวิจัยเพื่อ 1. ศึกษาการเกิดพิษต่อไตของผู้ป่วยที่ใช้ยาทาโครลิมุสและได้รับการตรวจชิ้นเนื้อ 2. อธิบายการเกิดพิษต่อไตของยาทาโครลิมุสและการรักษา ผลการศึกษาพบการเกิดพิษต่อไตเท่ากับร้อยละ 17 ของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความผิดปกติของไตที่ได้รับการตรวจสอบด้วยการตรวจชิ้นเนื้อและการเกิดพิษต่อไตของยาทาโครลิมุสพบในผู้ป่วยที่มีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดสูงเท่ากับร้อยละ 82 การทำงานของไตกลับมาเป็นปกติภายใน 8 วัน ยกเว้นผู้ป่วยรายหนึ่งที่มีการใช้ยาไอทราโคนาโซลมีการทำงานของไตกลับมาเป็นปกติเวลา 14 วัน

Bottiger Y. และคณะ[5] พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในช่วง 10 ถึง 20 และ 20 ถึง 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรจะพบการเกิดพิษต่อไตประมาณร้อยละ 10 และผู้ป่วยที่มีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมากกว่า 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรจะพบการเกิดพิษต่อไตมากกว่าร้อยละ 30 สามารถสรุปได้ว่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีความสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์ของยาทาโครลิมุสทางด้านการเกิดพิษต่อไต

กิตติกา แก้วมหาวงศ์ และคณะ[36] ทำการศึกษาเรื่อง “ผลของระดับยา tacrolimus ที่อยู่ในช่วงการรักษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต” กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมากกว่า 3 เดือนที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์จำนวน 186 คน เป้าหมายการรักษาเท่ากับ 5 - 15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร จุดประสงค์ของงานวิจัยเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine ผลการศึกษาพบว่าระดับยาที่เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine มากกว่าร้อยละ 50 อยู่ที่ช่วงที่มีระดับยาต่ำกว่าเป้าหมายการรักษา เท่ากับ 102 ราย (ร้อยละ 77.86) ระดับยาสูงกว่าเป้าหมายการรักษา พบ 1 ครั้งจึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ข้อมูลได้ ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยากับการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine ของกลุ่มที่มีระดับยาต่ำกว่าเป้าหมายการรักษาและกลุ่มที่มีระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 1.132 ; 95%CI 0.829 - 1.546, *p-value* > 0.05)

2.2 ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสที่สำคัญ ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะถึงแก่ชีวิตได้ สาเหตุของภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงเกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น การรับประทานอาหารที่มีโพแทสเซียมสูง ความผิดปกติของการขับโพแทสเซียมที่ไต ความผิดปกติของโพแทสเซียมระหว่างภายในเซลล์และนอกเซลล์ เป็นต้น[15] นอกจากนี้การได้รับยาทาโครลิมุสของผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้จากการกระตุ้น sodium - chloride cotransporter ที่ distal convoluted tubule[37] และยับยั้ง mineralocorticoid receptor นำไปสู่ความบกพร่องของการทำงาน mineralocorticoid และ aldosterone[38]

ณิจาภรณ์ หงษ์ษาและพรนัชชา พงษ์ทนานนท์กุล[4] พบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยที่ได้รับยาทาโครลิมุสในสูตรยากดภูมิคุ้มกันในช่วง 1 ปีหลังจากการปลูกถ่ายไต เท่ากับร้อยละ 11.11 และพบเกิดมากที่สุดช่วงเดือนที่ 1 - 2 หลังจากการปลูกถ่ายไต เท่ากับร้อยละ 3.03

Lea JP. และคณะ[32] พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมุสความเข้มข้น 1.5, 3 และ 6 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรมีการลดลงของ Na+/K+ ATPase แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อได้รับยาที่มีความเข้มข้น 0.5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่าการลดลงของ Na+/K+ ATPase activity ของกลุ่มที่ได้รับยาทาโครลิมุสไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

2.3 การเกิดเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ

อาการไม่พึงประสงค์ของยาทาโครลิมุสทางด้านการเกิดเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะจะมีสาเหตุมาจากการทำงานของเบต้าเซลล์ในตับอ่อนลดลงและความต้านทานต่ออินซูลินแย่ลง โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ[39] สามารถพบในผู้ป่วยที่มีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเพิ่มขึ้น

Pirsch JD. และคณะ[21] ศึกษาภาวะเบาหวานที่เกิดขึ้นใหม่ภายหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งมีนิยามศัพท์คือผู้ป่วยที่มีการใช้ยาอินซูลินมากกว่าหรือเท่ากับ 30 วันและไม่มีประวัติโรคเบาหวานก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ พบว่าการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะภายหลังการปลูกถ่ายไต 1 ปี เท่ากับร้อยละ 19.9 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 3 ปัจจัยดังนี้ ปัจจัยที่หนึ่ง คือ เชื้อชาติ พบว่าชาวฮิสแปนิกหรือผิวดำมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่าชาวผิวขาว เท่ากับ 3.3 เท่า ปัจจัยที่สอง คือ ขนาดยาส

เตียรอยด์ พบว่าร้อยละ75 ของผู้ป่วยที่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะมีขนาดยาสเตียรอยด์ต่อวันมากกว่าหรือเท่ากับ 25 มิลลิกรัม ปัจจัยที่สาม คือ ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด

Vincenti F. และคณะ[22]ศึกษาภาวะเบาหวานที่เกิดขึ้นใหม่ภายหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งมีนิยามศัพท์คือผู้ป่วยที่มีการใช้ยาอินซูลินมากกว่าหรือเท่ากับ 30 วันและไม่มีประวัติโรคเบาหวานก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ พบว่าการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะภายหลังจาก 1 ปีหลังการปลูกถ่ายไตเท่ากับร้อยละ 2.6 และผู้ป่วยหยุดการใช้อินซูลินภายใน 5 ปี พบร้อยละ 41.2

ณิจาภรณ์ หงษ์ษาและพรนัชชา พงษ์ทนานนท์กุล[4] ศึกษาภาวะเบาหวานที่เกิดขึ้นใหม่ภายหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งมีนิยามศัพท์คือผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือด (fasting plasma glucose) สูงกว่า 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรติดต่อกัน 2 ครั้งที่นัดมาติดตามผล จุดเริ่มต้นเก็บข้อมูลคือวันที่ผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไตหลังจากนั้นติดตามผลทุก 2 เดือนจนครบ 1 ปี พบว่าโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะในกลุ่มที่ใช้ยาทาโครลิมุสรูปแบบรับประทานวันละสองครั้ง (ร้อยละ 5.5) และพบมากในช่วงเดือนที่ 1 ถึง 2 หลังจากการปลูกถ่ายไต แต่ไม่พบในกลุ่มที่ใช้ยาทาโครลิมุสรูปแบบรับประทานวันละครั้ง

Duijnhoven EM. และคณะ[17] พบว่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีความสัมพันธ์เชิงลบกับ insulin sensitivity index ค่า r เท่ากับ - 0.478 (*p-value* = 0.045)

Mathis AS และคณะ[20] ทำการศึกษาเรื่อง “Retrospective Analysis of Early Steroid-Induced Adverse Reactions in Kidney and Kidney-Pancreas Transplant Recipients” จุดประสงค์ของงานวิจัยเพื่อประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาสเตียรอยด์ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยปลูกถ่ายไตร่วมกับตับอ่อนครั้งแรก ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ (ระดับน้ำตาลแบบสุ่มตรวจมากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือระดับ fasting blood sugar มากกว่าหรือเท่ากับ 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรร่วมกับการใช้ยาอินซูลินหรือยาลดระดับน้ำตาลในเลือดรูปแบบรับประทาน) เท่ากับร้อยละ 16.5 ผู้ป่วยที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (ระดับ fasting blood sugar มากกว่าหรือเท่ากับ 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และไม่มีการใช้ยาลดระดับน้ำตาล) เท่ากับร้อยละ 47.6 การเพิ่มของระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังการผ่าตัด 1 วัน เท่ากับ 81.1 ± 8.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (*p-value* < 0.001)

2.5 การติดเชื้อ

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาทาโครลิมุสทางด้านการเกิดการติดเชื้อมีสาเหตุมาจากที่ยาไปยับยั้งการสร้าง Interleukin 2 และ Cytokines ชนิดอื่นส่งผลให้มีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อฉวยโอกาสเพิ่มขึ้น[40]

Bottiger Y. และคณะ[5] พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในช่วง 10 ถึง 20 และ 20 ถึง 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรจะพบการเกิดการติดเชื้อประมาณร้อยละ 10 และผู้ป่วยที่มีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมากกว่า 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรจะพบการเกิดการติดเชื้อมากกว่าร้อยละ 30 สามารถสรุปได้ว่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีความสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์ของยาทาโครลิมุสทางด้านการเกิดการติดเชื้อ (โรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ โรคแผลติดเชื้อ โรคติดเชื้อในกระแสเลือด โรคติดเชื้อในลำไส้และเชื้อราในปาก)

Sousa SR. และคณะ[41] ทำการศึกษาเรื่อง “Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation” เป็นการวิจัยแบบย้อนหลัง กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จำนวน 1,676 คน งานวิจัยจะติดตามผู้ป่วยช่วง 1 ปีแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต จุดประสงค์ของงานวิจัยเพื่อศึกษาอุบัติการณ์และความเสี่ยงของการติดเชื้อภายหลังการปลูกถ่ายไต ผลการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของการติดเชื้อระยะเวลา 1 เดือน, 2 เดือน, 3 เดือน และภายหลังการปลูกถ่ายไต 3 เดือนเท่ากับร้อยละ 31.3, 24, 12.2 และ 32.5 ตามลำดับ รวมทั้งพบว่าจำนวนการตายของกลุ่มที่ติดเชื้อเท่ากับร้อยละ 7.9 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเท่ากับร้อยละ 1.9 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับความเสี่ยงของการติดเชื้อภายหลังการปลูกถ่ายไต พบว่าการใช้ยากดภูมิคุ้มกันที่มีผลเพิ่มโอกาสการติดเชื้อ ได้แก่ ยาทาโครลิมุส (OR 1.34, CI 1.09 – 1.66), ยามัยโคฟีโนเลตโมฟีติล (OR 2.33, CI 1.87 – 2.90) , methylprednisolone (OR 1.75, CI 1.39 – 2.20) , monoclonal antibody (OR 3.75, CI 2.30 – 6.09) และ polyclonal antibody (OR 5.43, CI 2.90 – 10.19) เป็นต้น

Pirsch JD. และคณะ[21] พบการติดเชื้อฉวยโอกาสจากยาทาโครลิมุส ได้แก่ Cytomegalovirus, Candida, Herpes simplex, Pseudomonas, Aspergillus และToxoplasma gondii

Vincenti F. และคณะ[22] พบชนิดของการติดเชื้อจากยาทาโครลิมุส ได้แก่ Sepsis, Oral candidiasis, Urinary tract infections, Pneumonia, Fungal dermatitis, Cellulitis, Herpes simplex และ Gastroenteritis

ณิจาภรณ์ หงษ์ษาและพรนัชชา พงษ์ทนานนท์กุล[4] พบชนิดของการติดเชื้อจากยาทาโครลิมุส ได้แก่ Cytomegalovirus infection, Herpes simplex infection, Herpes zoster infection, Sepsis, Upper respiratory tract infection, Urinary tract infections และ BK virus

2.6 การเกิดพิษต่อระบบประสาท

อาการไม่พึงประสงค์ทางด้านพิษต่อระบบประสาทของยาทาโครลิมุสมีกลไกการเกิด[42] เกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทด้วยการยับยั้ง Gamma-aminobutyric acid ที่ทำให้เกิดอาการชัก การลดลงของ Serotonin ที่อธิบายการเกิดภาวะซึมเศร้าและอาการสั่นรวมถึงการยับยั้ง Glutamate ที่มีผลต่ออาการโรคจิต

Bottiger Y. และคณะ[5] พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดน้อยกว่า 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรจะพบการเกิดพิษต่อระบบประสาทประมาณร้อยละ 10 และผู้ป่วยที่มีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมากกว่า 30 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรจะพบการเกิดพิษต่อระบบประสาทมากกว่าร้อยละ 20 สามารถสรุปได้ว่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีความสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์ของยาทาโครลิมุส ทางด้านการเกิดพิษต่อระบบประสาท (ปวดหัว อาการสั่นและตะคริว)

Veroux P. และคณะ[23] ทำการศึกษาเรื่อง “Tacrolimus - Induced Neurotoxicity in Kidney Transplant Recipients” เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จำนวน 57 คน ยาที่ได้รับ คือ ยาทาโครลิมุส ยามัยโคฟีโนเลตโมฟีติลและ prednisolone จุดประสงค์ของงานวิจัยเพื่อประเมินอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อระบบประสาทในผู้ป่วยผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ใช้ยาทาโครลิมุส ผลการศึกษาพบการเกิดพิษต่อระบบประสาทตามความรุนแรงเป็น 2 กลุ่ม คือพิษต่อระบบประสาทรุนแรงและไม่รุนแรง พบพิษต่อระบบประสาทรุนแรง คืออาการชัก (ร้อยละ 5.2) และปวดกล้ามเนื้ออย่างรุนแรง (ร้อยละ 3.5) สำหรับพิษต่อระบบประสาทไม่รุนแรงจะพบอาการสั่น (ร้อยละ 49), ปวดหัว (ร้อยละ 21), อ่อนแรง (ร้อยละ 12), คัน (ร้อยละ 12), นอนไม่หลับ (ร้อยละ 1.7) และกลัวแสง (ร้อยละ 1.7)

Pirsch JD. และคณะ[21] ผลการศึกษาพบการเกิดพิษต่อระบบประสาทที่พบมากสุด คือ อาการสั่นเท่ากับร้อยละ 54.1 นอกจากนี้ยังพบการเกิดอาการปวดหัว, นอนไม่หลับ, Paresthesia, อาการมึนเวียนศรีษะและวิตกกังวล

ณิจาภรณ์ หงษ์ษาและพรนัชชา พงษ์ทนานนท์กุล[21] ผลการศึกษาการเกิดพิษต่อระบบประสาทภายในเวลา 1 ปีภายหลังการปลูกถ่ายไต พบว่าส่วนใหญ่เกิดในช่วง 1 ถึง 2 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต พิษต่อระบบประสาทที่พบคือ อาการสั่น ซึ่งภายในเวลา 1 ปีภายหลังการปลูกถ่ายไต พบ 6 ราย (ร้อยละ 2.58) ส่วนใหญ่เกิดในช่วง 1 ถึง 2 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต และอาการปวดหัว ซึ่งภายในเวลา 1 ปีภายหลังการปลูกถ่ายไต พบ 6 ราย (ร้อยละ 2.56) ส่วนใหญ่เกิดในช่วง 11 ถึง 12 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต

2.7 ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ

อาการไม่พึงประสงค์ของยาทาโครลิมุสทางด้านการเกิดภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ จากที่ยาทาโครลิมุสทำให้มีการลดลงของ transient receptor membrane potential ที่ distal convoluted tubule[43] ทำให้แมกนีเซียมในเลือดถูกขับทางปัสสาวะและเกิดภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ รายงานความชุกของภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำจะพบมากช่วงเดือนที่สองของการปลูกถ่ายไต[44] อุบัติการณ์การเกิดภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำจากยาทาโครลิมุส[24] สามารถพบเท่ากับร้อยละ 28

Navaneethan SD. และคณะ[33] พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับแมกนีเซียมในเลือดกับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดพบ correlation coefficient : - 0.458, *p-value* = 0.006

3. อาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสทางด้านการเกิดโรคมะเร็ง

ข้อมูลการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตทางด้านอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งและระยะปลอดเหตุการณ์มีความน่าสนใจ เนื่องจากสามารถนำข้อมูลส่วนนี้มาเฝ้าระวังและคัดกรองการเกิดโรคมะเร็งได้

Vital Hevia และคณะ[28] ทำการศึกษา transitional cell carcinoma ของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ได้รับยาทาโครลิมุส การศึกษาเป็นแบบการรายงานผู้ป่วย (case report) 2 ราย คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตครั้งที่ 1 และครั้งที่ 3 ทั้งสองรายได้รับสูตรยากดภูมิคุ้มกันเหมือนกัน คือ ยาทาโครลิ

มุส ยามัยโคฟีโนเลตโมฟีติลและยาเพรดนิโซโลน ในรายที่ปลูกถ่ายไตครั้งที่ 1 มีระยะเวลาของการเกิด transitional cell carcinoma เท่ากับ 365 วันภายหลังการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยมารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการไข้ ปวด และมีอาการทางทางเดินปัสสาวะ เมื่อการตรวจวินิจฉัยโรคด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบก้อนขนาดใหญ่ที่กรวยไตและตรวจชิ้นเนื้อพบ high grade urothelial carcinoma

Navarro MD. และคณะ[45] ทำการศึกษาเรื่อง “Cancer Incidence and Survival in Kidney Transplant Patients” เป็นการวิจัยแบบย้อนหลัง กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จำนวน 1,017 คน จุดประสงค์ของงานวิจัยเพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งของผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 10 (ระหว่าง 3 ถึง 17 ปี) ผู้ป่วยเกิดโรคมะเร็งชนิดเป็นก้อนเท่ากับร้อยละ 46 , โรคมะเร็งผิวหนังชนิดไม่ใช่เมลาโนมาเท่ากับร้อยละ 45 , posttransplant lymphoproliferative disorders เท่ากับร้อยละ 9 โรคมะเร็งชนิดเป็นก้อนพบโรคมะเร็งไตเท่ากับร้อยละ 16 , โรคมะเร็งปอดเท่ากับร้อยละ 16 , โรคมะเร็งกระเพาะปัสสาวะเท่ากับร้อยละ 12 , โรคมะเร็งเต้านมเท่ากับร้อยละ 10 , โรคมะเร็งลำไส้เท่ากับร้อยละ 10 , โรคมะเร็งต่อมลูกหมากเท่ากับร้อยละ 6 , โรคมะเร็งสมองเท่ากับร้อยละ 6 , kaposi’s sarcoma เท่ากับร้อยละ 4 , hepatocellular carcinoma เท่ากับร้อยละ 4 , โรคมะเร็งที่ลิ้นเท่ากับร้อยละ 4 , โรคมะเร็งปากมดลูกเท่ากับร้อยละ 4 , โรคมะเร็งกระเพาะอาหารเท่ากับร้อยละ 2 , โรคมะเร็งรังไข่เท่ากับร้อยละ 2 และโรคมะเร็งที่ต่อมไทรอยด์เท่ากับร้อยละ 2 สำหรับระยะเวลาเฉลี่ยการเกิดโรคมะเร็งพบโรคมะเร็งผิวหนัง 7.5 ปี (95% confidence interval [CI] : 6.2– 8.8) , โรคมะเร็งชนิดเป็นก้อน 6.1 ปี (95% CI: 4.9 –7.4) และ posttransplant lymphoproliferative disorders 3.9 ปี (95% CI : 2.1–5.8) สำหรับปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งผิวหนังชนิดไม่ใช่เมลาโนมา คือเพศชาย (hazard ratio 3.1, *p-value* = 0.004), สูงอายุ (hazard ratio 1.09, *p-value* < 0.001), ระยะเวลาภายหลังการปลูกถ่ายไตที่มากขึ้น(hazard ratio 1.2, *p-value* = 0.004) และการรักษาด้วยยาทาโครลิมุส (hazard ratio 4.4, *p-value* = 0.001) ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งชนิดอื่น (posttransplant lymphoproliferative disorder และโรคมะเร็งชนิดเป็นก้อน) คือ สูงอายุ (hazard ratio 1.06, *p-value* < 0.001), จำนวนการปลูกถ่ายอวัยวะ (hazard ratio 3.2, p-value = 0.019), ระยะเวลาภายหลังการปลูกถ่ายไตมากขึ้น (hazard ratio 1.2, *p-value* = 0.011) และการรักษาด้วยยาทาโครลิมุส (hazard ratio 2.5, *p-value* = 0.035)

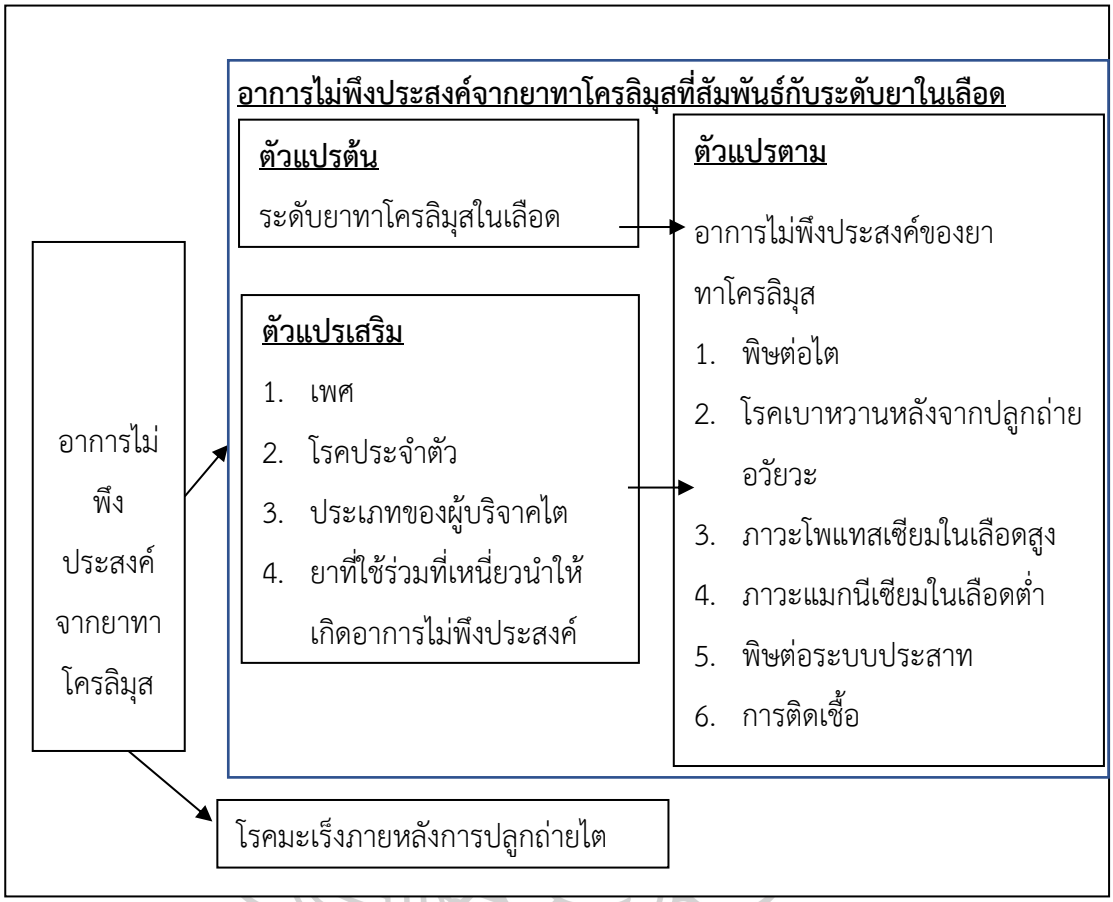
Pirsch JD. และคณะ[21] พบการเกิดโรคมะเร็งเท่ากับร้อยละ 2.4 ซึ่งในจำนวนนี้เกิดโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองร้อยละ 1.5

Vincenti F. และคณะ[22] พบการเกิดโรคมะเร็งร้อยละ 13.7 จะพบมะเร็งผิวหนังมากที่สุด นอกจากนี้ยังพบการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งปอดและมะเร็งไต

Ativitavas T. และคณะ[8] ทำการศึกษาเรื่อง “Malignancies in Renal Transplant Patients: 15 Years Experience in Thailand” เป็นการวิจัยแบบย้อนหลัง กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย จำนวน 270 คน ติดตามผู้ป่วยระยะเวลา 15 ปี ยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยใช้ คือ ยาไซโคลสปอริน, ยามัยโคฟีโนเลตโมฟีติลและยาเพรดนิโซโลน จุดประสงค์ของงานวิจัยเพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 18 รายเกิดโรคมะเร็ง ซึ่งมี Transitional cell carcinoma ของระบบทางเดินปัสสาวะมากที่สุดเท่ากับ 7 ราย รองมาคือ hepatocellular carcinoma เท่ากับ 3 ราย สำหรับการศึกษาในประเทศไทยเกี่ยวกับอุบัติการณ์และระยะเวลาการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตของผู้ป่วยที่ใช้ยาทาโครลิมุสยังไม่ข้อมูล

ในงานวิจัยเล่มนี้ต้องการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดและอาการไม่พึงประสงค์จากยา (ด้านพิษต่อไต ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ การติดเชื้อ พิษต่อระบบประสาทและภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ) ระยะปลอดเหตุการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาและจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยในการป้องกันไม่ให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาด้วยการติดตามระดับยาไม่ให้เกินระดับที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ นอกจากนี้การทราบถึงอุบัติการณ์และระยะปลอดเหตุการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตจะช่วยในการเฝ้าระวังและคัดกรองการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ด้านการเกิดมะเร็งและเป็นข้อมูลในการดูแลผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยลดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา นำไปสู่การมีคุณภาพชีวิตที่ดีและอัตราการอยู่รอดในผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายไตที่เพิ่มขึ้น

กรอบแนวคิดการวิจัย



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective analytic study)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร – ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตรายใหม่ที่ได้รับยาทาโครลิมุสและมารับการรักษาที่สถาบันโรคไตและเปลี่ยนไต โรงพยาบาลพระรามเก้า ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562

กลุ่มตัวอย่าง - เนื่องจากการศึกษานี้ เป็นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่ศึกษานั้นครอบคลุมในหลายระบบของร่างกาย รวมถึงศึกษาอุบัติการณ์และหาระยะปลอดเหตุการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ซึ่งไม่มีการศึกษาในลักษณะเดียวกันมาก่อนหน้านี้

ผู้วิจัยจึงพิจารณากำหนดจำนวนกลุ่มตัวอย่าง จากจำนวนผู้ป่วยปลูกถ่ายไตรายใหม่ที่ได้รับยาทาโครลิมุส และมารับการรักษาที่สถาบันโรคไตและเปลี่ยนไต โรงพยาบาลพระรามเก้าระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 ซึ่งมีจำนวนทั้งหมด 350 ราย โดยการศึกษานี้จะศึกษาผู้ป่วยทุกรายที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมงานวิจัย

การเลือกกลุ่มตัวอย่าง

1. รวบรวมข้อมูลผู้ป่วย จากฐานข้อมูลประวัติผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่สถาบันโรคไตและเปลี่ยนไต โรงพยาบาลพระรามเก้า
2. ทบทวนประวัติการรักษาของผู้ป่วยจากเวชระเบียน เพื่อคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้างานวิจัย

เกณฑ์การคัดเข้า

1. เชื้อชาติไทย
2. อายุ 18 ปีขึ้นไป
3. ปลูกถ่ายไตใหม่และได้รับยาทาโครลิมุส

เกณฑ์การคัดออก

1. ปลูกถ่ายอวัยวะชนิดอื่นร่วมกับการปลูกถ่ายไต
2. หญิงตั้งครรภ์ หญิงให้นมบุตร
3. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลการรักษาที่ต้องการศึกษาไม่ครบถ้วน ประกอบด้วย
    3.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ โรคประจำตัว ค่าทางห้องปฏิบัติการของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ศึกษาพื้นฐาน จำนวนครั้งที่ได้รับการปลูกถ่ายไต
    3.2 ข้อมูลช่วงการปลูกถ่ายไต ได้แก่ ชนิดของผู้บริจาคไต ข้อมูลของยาที่ใช้ร่วม ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ค่าทางห้องปฏิบัติการของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ศึกษา วันที่ได้รับการปลูกถ่ายไต วันที่เริ่มยาทาโครลิมุส วันที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ศึกษา

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

1. **แบบบันทึกประวัติผู้ป่วย**
    1.1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ, อายุ, น้ำหนัก, โรคประจำตัวและประวัติโรคไต
    1.2 ข้อมูลการบำบัดทดแทนไต ได้แก่ วัน/เดือน/ปีที่ปลูกถ่ายไต, ครั้งที่ได้รับการปลูกถ่ายไต, ชนิดของผู้บริจาคไต

2. **แบบบันทึกรายการยาที่ได้รับ**
    2.1. ระยะเวลาภายหลังปลูกถ่ายไต (วัน)
    2.2. ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ยาทาโครลิมุส, basiliximab, antithymocyte globulin, prednisolone , methylprednisolone, azathioprine, mycophenolate เป็นต้น
    2.3. ยาอื่น ๆ

3. แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด

3.1. ระยะเวลาภายหลังปลูกถ่ายไต (วัน)

3.2. ข้อมูลของระดับยาในเลือด : เป้าหมายของระดับยา (ng/ml) , ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด (ng/ml)

3.3. อาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสที่สัมพันธ์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ประกอบด้วย 6 ชนิด

3.3.1. พิษต่อไต : ติดตามระดับ serum creatinine (mg/dl)

3.3.2. ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง : ติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือด (mEq/l)

3.3.3. โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ : ติดตามระดับ fasting blood sugar (mg/dl)

3.3.4. การติดเชื้อ :

3.3.4.1. การติดเชื้อแยกตามชนิดของเหตุการณ์ เช่น sepsis, oral candidiasis, cellulitis , gastroenteritis , urinary tract infections, pneumonia, และ fungal dermatitis เป็นต้น

3.3.4.2. การติดเชื้อแยกตามชนิดของเชื้อก่อโรค ได้แก่ viruses, gram positive bacteria, gram negative bacteria, mycobacterium , fungi , protozoa เป็นต้น

3.3.5. พิษต่อระบบประสาท : ติดตาม headache, tremor, cramp, insomnia, paresthesia, dizziness, anxiety, fatigue, itching, photophobia, seizure และ myalgia

3.3.6. ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ : ติดตามระดับแมกนีเซียมในเลือด (mg/dl)

4. แบบบันทึกการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต : ติดตามทางด้านอุบัติการณ์ของชนิดโรคมะเร็งและระยะเวลาภายหลังปลูกถ่ายไต (วัน)

วิธีวิเคราะห์ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด

การเก็บข้อมูลระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในการศึกษานี้มาจากการตรวจวัดระดับยาทาโครลิมุสในเลือดใน whole blood ด้วยเครื่อง ARCHITECT i1000SR (Abbott laboratories) โดยวิธี chemiluminescent microparticle immunoassay ซึ่งมีรายงานผลการทดสอบความถูกต้องแม่นยำเท่ากับร้อยละ 100 ± 10 ความจำเพาะเท่ากับร้อยละ 100 ± 10 และความไวในการตรวจเท่ากับร้อยละ 95

การเก็บข้อมูล

การเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง (Retrospective collecting data) โดยใช้แบบบันทึกข้อมูลเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โรงพยาบาลพระรามเก้า โดยผ่านการได้รับการอนุมัติจากมหาวิทยาลัยศิลปากรและโรงพยาบาลพระรามเก้า สำหรับแบบการเก็บรวบรวมข้อมูลประกอบด้วยข้อมูล 4 ส่วน คือ แบบบันทึกประวัติผู้ป่วย แบบบันทึกรายการยาที่ได้รับ แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือดและแบบบันทึกการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต

วิธีดำเนินการวิจัย

1. บันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกประวัติผู้ป่วย เพื่อรวบรวมข้อมูลทั่วไปและข้อมูลการบำบัดทดแทนไต
2. บันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกรายการยาที่ได้รับ เพื่อรวบรวมประวัติการใช้ยากดภูมิคุ้มกันและยาอื่น ๆ
3. บันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุส (พิษต่อไต โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ พิษต่อระบบประสาทและการติดเชื้อ) กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยและหาค่าระดับยาโครลิมุสในเลือดที่ต่ำที่สุดที่สามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งมีวิธีการดำเนินการวิจัยดังนี้

    3.1 บันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสที่สัมพันธ์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ข้อมูลที่รวบรวมประกอบด้วยเลขที่ผู้ป่วย ระยะเวลา

หลังปลูกถ่ายไต (วัน) เป้าหมายของระดับยา (ng/ml) ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ณ เวลาที่ 0 (ng/ml) ผลการเกิดหรือไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์และค่าทางห้องปฏิบัติการ (ระดับ serum creatinine (mg/dl), ระดับ fasting blood sugar (mg/dl), ระดับโพแทสเซียมในเลือด (mEq/l) และระดับแมกนีเซียมในเลือด (mg/dl)) ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยเป็นดังนี้

3.2 หาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดด้วยการใช้ผลการเกิดเหตุการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยา (ค่าเป็น 1 คือเกิดอาการไม่พึงประสงค์และ 0 คือไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์) และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด โดยใช้ Binary logistic regression และกำหนดระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ *p-value* < 0.05 ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยเป็นดังนี้

3.2.1. การศึกษาพิษต่อไตจะเริ่มติดตามผู้ป่วยเมื่อการทำงานของไตคงที่ และ ติดตามภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นระยะเวลา 3 เดือน

3.2.2. การศึกษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ การติดเชื้อและพิษต่อระบบประสาทจะเริ่มติดตามผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นระยะเวลา 3 เดือน

3.3 หาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดกับค่าทางห้องปฏิบัติการ (ระดับ serum creatinine (mg/dl), ระดับ fasting blood sugar (mg/dl), ระดับโพแทสเซียมในเลือด (mEq/l) และระดับแมกนีเซียมในเลือด (mg/dl)) โดยใช้ linear regression และกำหนดระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ *p-value* < 0.05 ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยเป็นดังนี้

3.3.1. การศึกษาพิษต่อไตจะเริ่มติดตามผู้ป่วยเมื่อการทำงานของไตคงที่ และติดตามภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นระยะเวลา 3 เดือน

3.3.2. การศึกษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ การติดเชื้อและพิษต่อระบบประสาทจะเริ่มติดตามผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นระยะเวลา 3 เดือน

3.4 นำข้อมูลวิเคราะห์หาระยะปลอดเหตุการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยใช้ survival analysis สำหรับข้อมูลที่ใช้ประกอบด้วยเลขที่ผู้ป่วย ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต (วัน) และเหตุการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยา (ค่าเป็น 1 คือเกิดอาการไม่พึงประสงค์และ 0 คือไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์) จากนั้นนำข้อมูลที่ได้มาคำนวณ survival probability ด้วยวิธี Kaplan - Meier จะได้ Kaplan - Meier survival curve ที่แสดงกราฟของsurvival probability (Y) และระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต (วัน) (X) ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยเป็นดังนี้

3.4.1. การศึกษาพิษต่อไตและภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงจะเริ่มติดตามผู้ป่วยเมื่อการทำงานของไตคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามต่ออีก 3 เดือน

3.4.2. การศึกษาโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ การติดเชื้อและพิษต่อระบบประสาทจะติดตามผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลา 3 เดือน

3.5 นำข้อมูลวิเคราะห์หาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (ค่าเป็น 1 คือเกิดอาการไม่พึงประสงค์และ 0 คือไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์) โดยใช้ classification and regression tree ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยเป็นดังนี้

3.5.1. การศึกษาพิษต่อไตจะเริ่มติดตามผู้ป่วยเมื่อการทำงานของไตคงที่และติดตามภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นระยะเวลา 3 เดือน

3.5.2. การศึกษาภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ การติดเชื้อและพิษต่อระบบประสาทจะเริ่มติดตามผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นระยะเวลา 3 เดือน

4. บันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต มีวิธีการดำเนินการวิจัย ดังนี้

4.1. บันทึกข้อมูลตามแบบบันทึกการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งจะติดตามผู้ป่วยตามระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต ข้อมูลที่รวบรวมประกอบด้วยเลขที่ผู้ป่วย

ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต (วัน) ผลการเกิดหรือไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางด้านโรคมะเร็ง

4.2. นำข้อมูลมาวิเคราะห์หาระยะปลอดเหตุการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยใช้ Survival analysis สำหรับข้อมูลที่ใช้ประกอบด้วยเลขที่ผู้ป่วย ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต (วัน) และเหตุการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์ทางด้านโรคมะเร็ง (ค่าเป็น 1 คือเกิดอาการไม่พึงประสงค์และ 0 คือไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์) จากนั้นนำข้อมูลที่ได้มาคำนวณ survival probability ด้วยวิธี Kaplan - Meier จะได้ Kaplan - Meier survival curve ที่แสดงกราฟของ survival probability (Y) และระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต (วัน) (X)

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วย IBM® SPSS® Statistics for Windows, Version 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)

1. สถิติพรรณนา ประกอบด้วยการแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เพื่อบรรยายลักษณะของข้อมูล ดังนี้

1.1. ข้อมูลทั่วไปประกอบด้วยเพศ อายุ น้ำหนัก โรคประจำตัวและประวัติโรคไต

1.2. ข้อมูลการบำบัดทดแทนไตประกอบด้วยวัน/เดือน/ปีที่ปลูกถ่ายไต ครั้งที่ได้รับการปลูกถ่ายไตและชนิดของผู้บริจาคไต

1.3. ข้อมูลของรายการยาที่ได้รับประกอบด้วยระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต (วัน) ยากดภูมิคุ้มกันและยาอื่นๆ

1.4. ข้อมูลของระดับยาในเลือดประกอบด้วยระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต (วัน) เป้าหมายของระดับยา (ng/ml) และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด (ng/ml)

1.5. ข้อมูลของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด ประกอบด้วยค่า serum creatinine (mg/dl), ระดับ fasting blood sugar (mg/dl), ระดับโพแทสเซียมในเลือด (mEq/l) และระดับแมกนีเซียมในเลือด (mg/dl)

1.6. ข้อมูลของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางด้านโรคมะเร็งประกอบด้วยระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต (ปี) และผลการเกิดหรือไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางด้านโรคมะเร็ง

2. สถิติเชิงอนุมาน ประกอบด้วย

2.1. The Mann - Whitney U Test ทดสอบข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ 2 ชุดว่ามีความต่างกันหรือไม่ ซึ่งใช้เปรียบเทียบระดับยาทาโครลิมุสที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

2.2. Binary logistic regression เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยากับระดับยาทาโครลิมุสในเลือด สถิติที่ใช้ประกอบด้วย

2.2.1. Chi-square เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยากับระดับยาทาโครลิมุสในเลือด เมื่อสมมติฐาน

H_o: ตัวแปรอิสระไม่มีความสัมพันธ์กับตัวแปรตาม

H_1 : ตัวแปรอิสระมีความสัมพันธ์กับตัวแปรตาม

โดยกำหนดระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ *p-value* < 0.05

2.2.2. Odd ratio เพื่อบอกขนาดความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยากับระดับยาทาโครลิมุสในเลือด

2.3. Linear regression เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดกับค่าทางห้องปฏิบัติการ (ระดับ serum creatinine (mg/dl), ระดับ fasting blood sugar (mg/dl), ระดับโพแทสเซียมในเลือด (mEq/l) และระดับแมกนีเซียมในเลือด (mg/dl)) สถิติที่ใช้ประกอบด้วย

2.3.1. Kolmogorov-Smirnov เพื่อทดสอบการแจกแจงแบบปกติหรือไม่ เมื่อสมมติฐาน

H_0 : มีการแจกแจงแบบปกติ

H_1 : ไม่มีการแจกแจงแบบปกติ

โดยกำหนดระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ *p-value* < 0.05

2.3.2. t test เพื่อทดสอบว่าค่าจุดตัด (b0) และค่าความลาดเอียง (b1) มีอยู่จริงหรือไม่

เมื่อสมมติฐาน

H_0 : $\beta_1 = 0$,

H_1 : $\beta_1 \neq 0$

และ

$H_0 : \beta_0 = 0$

$H_1 : \beta_0 \neq 0$

โดยกำหนดระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ *p-value* < 0.05

2.3.3. ANOVA เพื่อทดสอบความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างตัวแปรอิสระกับตัวแปรตาม เมื่อสมมติฐาน

H_0 : ตัวแปรอิสระไม่มีความสัมพันธ์เชิงเส้นกับตัวแปรตาม

H_1 : ตัวแปรอิสระมีความสัมพันธ์เชิงเส้นกับตัวแปรตาม

โดยกำหนดระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ *p-value* < 0.05

2.3.4. สัมประสิทธิ์การตัดสินใจหรือ R^2 (สัดส่วนที่ตัวแปร X สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของตัวแปร Y) เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรทั้งสอง

2.4. Survival analysis เพื่อวิเคราะห์หาระยะปลอดเหตุการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาและคำนวณ survival probability ด้วยวิธี Kaplan - Meier จะได้ Kaplan - Meier survival curve

2.5. Classification and regression tree เพื่อวิเคราะห์หาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ Classification and regression tree เป็นการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อคัดแยกและทำนายความเป็นไปได้ของข้อมูลผลลัพธ์ด้วยการจัดกลุ่มข้อมูลเป็น 2 กลุ่ม สำหรับในงานวิจัยครั้งนี้ คือ กลุ่มที่ 1 เกิดอาการไม่พึงประสงค์และกลุ่มที่ 2 ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ทำให้ได้ผลของช่วงของระดับยาและเปอร์เซ็นต์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งการนำผลของ Classification and regression tree มาใช้โดยต้องการระดับยาในเลือดที่มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่น้อยที่สุด

การขอจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

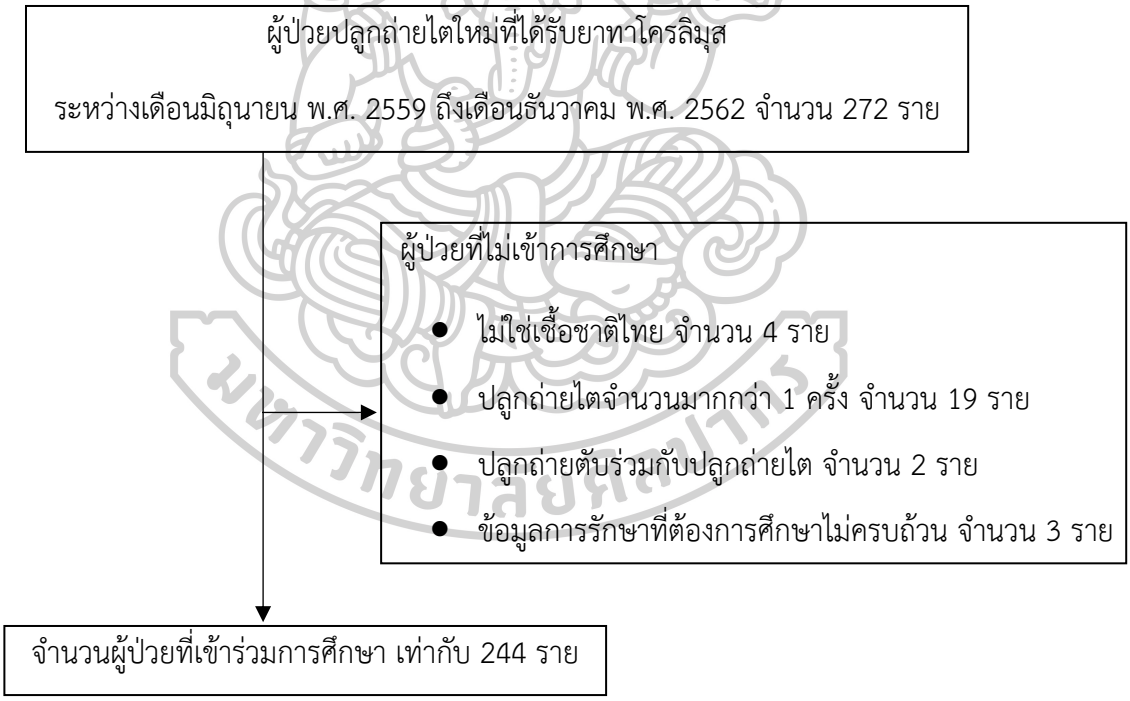
การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร หมายเลขใบรับรอง COE 63.1218-131 วันที่รับรอง 18 ธันวาคม 2563 (ภาคผนวก ก) และโรงพยาบาลพระรามเก้า หมายเลขใบรับรอง TQC.I.001 วันที่รับรอง 24 มิถุนายน 2563

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน

จากการทบทวนข้อมูลเวชระเบียนของสถาบันโรคไตและเปลี่ยนไต โรงพยาบาลพระรามเก้า พบผู้ป่วยปลูกถ่ายไตใหม่ที่ได้รับยาทาโครลิมุสเป็นสูตรยากดภูมิคุ้มกันระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 รวมเวลา 3 ปี 7 เดือน จำนวนผู้ป่วยเท่ากับ 272 ราย ผู้ป่วยที่ไม่เข้าเกณฑ์คัดเลือกเข้าการวิจัย คือ ไม่ใช่เชื้อชาติไทย จำนวน 4 ราย ปลูกถ่ายไตจำนวนมากกว่า 1 ครั้ง จำนวน 19 ราย ปลูกถ่ายตับร่วมกับปลูกถ่ายไต จำนวน 2 รายและข้อมูลการรักษาที่ต้องการศึกษาไม่ครบถ้วน จำนวน 3 ราย ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย เท่ากับ 244 ราย (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 กลุ่มตัวอย่างในการศึกษา

จากข้อมูลพื้นฐานพบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 72.5) อายุอยู่ในช่วง 19 ถึง 81 ปี และมีค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 56 (46 ถึง 64) ปี ดัชนีมวลกายอยู่ในช่วง 13.79 ถึง 44.10 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ค่ามัธยฐานเท่ากับ 23.44 (21.22 ถึง 26.57) กิโลกรัมต่อตารางเมตร กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่มีโรคประจำตัว คือ โรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 30.94) และมี

สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย คือ โรคไตผิดปกติจากเบาหวาน (ร้อยละ 31.30) กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต (ร้อยละ 95.1) ค่าทางห้องปฏิบัติการแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐาน

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน
เพศ, n (ร้อยละ)	
ชาย	177 (72.5)
หญิง	67 (27.5)
อายุ (ปี), median (IQR)	56 (46.25 – 64)
น้ำหนัก (กิโลกรัม), median (IQR)	63.95 (57.80 - 74)
ส่วนสูง (เซนติเมตร) , median (IQR)	165 (160 - 170)
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร), median (IQR)	23.44 (21.22 – 26.57)
โรคประจำตัว, n (ร้อยละ)	
โรคความดันโลหิตสูง	233 (30.54)
โรคไขมันในเลือดสูง	115 (15.07)
โรคเบาหวาน	109 (14.29)
โรคหัวใจและหลอดเลือด	109 (14.29)
โรคของระบบสืบพันธุ์และระบบปัสสาวะ	52 (6.82)
โรคกล้ามเนื้อและกระดูก	37 (4.85)
โรคเลือดและระบบภูมิคุ้มกัน	27 (3.54)
โรคระบบทางเดินอาหารและตับ	24 (3.15)
โรคต่อมไร้ท่อ	21 (2.75)
โรคระบบทางเดินหายใจ	8 (1.05)
โรคสมอง ไขสันหลัง เส้นประสาท	6 (0.79)
โรคจิตและประสาท	6 (0.79)
อื่น ๆ	16 (2.10)
รวม	763

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวน
สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย, n (ร้อยละ)	
โรคไตจากเบาหวาน	82 (31.30)
โรคไตจากความดันโลหิตสูง	74 (28.24)
ไม่ทราบสาเหตุ	61 (23.28)
IgA nephropathy	12 (4.58)
Polycystic kidney disease	11 (4.20)
Nephrotic syndrome	5 (1.91)
glomerulonephritis	5 (1.91)
Systemic Lupus Erythematosus	4 (1.53)
Obstructive uropathy	3 (1.15)
อื่น ๆ	5 (1.91)
รวม	262
ผู้บริจาคไต, n (ร้อยละ)	
ผู้บริจาคที่เสียชีวิต	232 (95.1)
ผู้บริจาคที่มีชีวิต	12 (4.9)
ค่าทางห้องปฏิบัติการ	
ระดับ serum creatinine พื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างก่อนการปลูกถ่ายไต (mg/dl), mean ± SD	9.75 ± 3.16
ระดับ serum creatinine ของผู้บริจาคไต (mg/dl), mean ± SD	0.81 ± 0.20
ระดับโพแทสเซียมในเลือดพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างก่อนการปลูกถ่ายไต (meq/l), median (IQR)	4.5 (4.1 - 5)
ระดับ fasting blood sugar พื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ไม่มีประวัติโรคเบาหวาน (mg/dl), median (IQR)	91 (84 – 98)
ระดับ fasting blood sugar พื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างที่มีประวัติโรคเบาหวาน (mg/dl), median (IQR)	121.50 (100.25 – 166)

ข้อมูลยาที่ได้รับพบว่ากลุ่มตัวอย่างได้รับยาภายหลังการปลูกถ่ายไตจำนวน 15 กลุ่ม ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ข้อมูลยาที่ได้รับ

Drug group	number
Anesthesia	1006
Antidotes	2
Cardiovascular system	
Alpha-adrenoceptor blocking drugs	146
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	1
Angiotensin-II receptor antagonists	23
Anti-arrhythmic drugs	56
Anticoagulants	37
Antiplatelet drugs	106
Beta-adrenoceptor blocking drugs	227
Calcium-channel blockers	431
Centrally acting antihypertensive drugs	12
Diuretics	506
Hemostatic	56
Lipid-regulating drugs	283
Nitrates	115
Positive inotropic drugs	27
Sympathomimetics	31
Vasodilator antihypertensive drugs	168
Central nervous system	
Analgesics	536
Analgesics and antipyretics	394
Antidepressant drugs	105
Antiepileptics	4
Drug used in dementia	3
Drugs used in movement disorders	22

Drug group	number
Central nervous system (continue)	
Drugs used in nausea and vertigo	49
Drugs used in nausea and vertigo	243
Drugs used in psychoses and related disorders	112
Drugs used in substance dependence	4
Hypnotics and anxiolytics	443
Contrast media and Radiopharmaceuticals	7
Endocrine system	
Corticosteroids	544
Drugs affecting bone metabolism	3
Drugs used in diabetes	820
Hypothalamic and pituitary hormones	2
Sex hormones	6
Thyroid and antithyroid drugs	14
Gastro-intestinal system	
Antacids and other drugs for dyspepsia	201
Antispasmodics and other drugs altering gut motility	387
Digestive drug	63
Drugs affecting intestinal secretions	13
Drugs used in acute diarrhea	73
Laxatives	440
Simulate the appetite	1
Ulcer-healing drugs and drugs used in variceal bleeding	446
Immunological products and vaccines	102
Infections	
Anthelmintic	49
Antibacterial drugs	1295
Antifungal drugs	418
Antiprotozoal drugs	3
Antiviral drugs	337

Drug group	number
Malignant disease and immunosuppression	
Cytotoxic drugs	5
Drugs affecting the immune response	10
Drugs affecting the immune response	776
Sex hormones and hormone antagonists in malignant disease	7
Musculoskeletal and joint diseases	
Drugs for treatment of gout and hyperuricemia	20
Drugs used in neuromuscular disorders	257
Drugs used in osteoarthritis	3
Drugs used in rheumatic diseases and gout	6
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	3
Nutrition and blood	
Fluids and electrolytes	596
Intravenous nutrition	99
Minerals	287
Vitamins	262
Whole blood, blood products and drugs used in some blood disorders	292
Obstetrics, gynaecology and urinary-tract disorders	82
Respiratory system	
Antihistamines	211
Bronchodilators	3
Cough preparations	253
Leukotriene receptor antagonists	15
Systemic nasal decongestants	51
Another category drug	55
Total	13,665

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ตารางที่ 5 ข้อมูลการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน

ข้อมูลการใช้ยากดภูมิคุ้มกัน	จำนวน (ร้อยละ)
Induction therapy, n (ร้อยละ)	
Basiliximab	234 (95.9)
Antithymocyte globulin	10 (4.1)
Maintenance regimen	
Methylprednisolone, n (ร้อยละ)	244 (100)
Prednisolone, n (ร้อยละ)	244 (100)
Calcineurin inhibitor group, n (ร้อยละ)	
Cyclosporine	9 (3.7)
Tacrolimus	244 (100)
Anti-proliferative agents, n (ร้อยละ)	
Mycophenolate	244 (100)
Azathioprine	0 (0)

ข้อมูลการใช้ยากดภูมิคุ้มกันแสดงในตารางที่ 5 พบว่ากลุ่มตัวอย่างทุกรายจะได้รับการรักษาด้วย induction therapy และส่วนใหญ่จะได้รับยา basiliximab (ร้อยละ 95.9) ยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในระยะต่อเนื่องได้รับเป็นยากดภูมิคุ้มกันสามชนิด (triple immunosuppressive maintenance regimen) ประกอบด้วยยากลุ่ม steroid , calcineurin inhibitor และยากลุ่ม anti - proliferative agents กลุ่มตัวอย่างทุกรายได้รับยากลุ่ม calcineurin inhibitor เป็นยาทาโครลิมุสและยากลุ่ม anti - proliferative agents เป็นยา mycophenolate

ข้อมูลระดับยาทาโครลิมุสในเลือดและการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุส

จากการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 พบว่าระยะเวลาที่ติดตามกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 6 ถึง 1,229 วันและมีค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 390.5 (144 ถึง 697) วัน

ตารางที่ 6 ข้อมูลระดับยาทาโครลิมุสในเลือดและการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุส

ค่าทางห้องปฏิบัติการ	0-3 เดือน	3-6 เดือน	6-12 เดือน	มากกว่า 12 เดือน	รวม
ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด (n=244) , n (ร้อยละ)					
ต่ำกว่าเป้าหมายการรักษา	1,462	150	79	141	1,832
	(31.75)	(21.90)	(8.76)	(14.19)	(25.50)
อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา	2,924	494	681	452	4,551
	(63.51)	(72.12)	(75.50)	(45.47)	(63.34)
สูงกว่าเป้าหมายการรักษา	218	41	142	401	802
	(4.74)	(5.98)	(15.74)	(40.34)	(11.16)
รวม	4,604	685	902	994	7185
ระดับ serum creatinine ในเลือดภายหลังการทำงานของไตคงที่ (n = 231) , n					
อยู่ในช่วงค่าปกติหรือต่ำกว่าค่าปกติ	1,810	712	923	1,013	4,458
	(96.64)	(93.19)	(87.32)	(86.66)	(91.67)
สูงกว่าค่าปกติ	63	52	134	156	405
	(3.36)	(6.18)	(12.68)	(13.34)	(8.33)
รวม	1,873	764	1,057	1,169	4,863
ระดับโพแทสเซียมในเลือด (n = 244) , n					
อยู่ในช่วงค่าปกติหรือต่ำกว่าค่าปกติ	4,153	447	581	697	5,878
	(89.50)	(89.94)	(89.80)	(91.95)	(89.85)
สูงกว่าค่าปกติ	487	50	66	61	664
	(10.50)	(10.06)	(10.20)	(8.05)	(10.15)
รวม	4,640	497	647	758	6,542

ค่าทางห้องปฏิบัติการ	0-3 เดือน	3-6 เดือน	6-12 เดือน	มากกว่า 12 เดือน	รวม
ระดับ fasting blood sugar ของผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน (n = 134) , n					
อยู่ในช่วงค่าปกติหรือต่ำกว่าค่าปกติ	1,261 (80.99)	200 (93.46)	252 (94.38)	256 (88.28)	1,969 (84.58)
สูงกว่าค่าปกติ	296 (19.01)	14 (6.54)	15 (5.62)	34 (11.72)	359 (15.42)
รวม	1,557	214	267	290	2,328
ระดับแมกนีเซียมในเลือด (n = 133) , n					
อยู่ในช่วงค่าปกติหรือสูงกว่าค่าปกติ	236 (82.81)	32 (84.21)	49 (87.50)	46 (70.77)	363 (81.76)
ต่ำกว่าค่าปกติ	49 (17.19)	6 (15.79)	7 (12.50)	19 (29.23)	81 (18.24)
รวม	285	38	56	65	444
การติดเชื้อ (n = 244), n	209	67	75	105	456
พิษต่อระบบประสาท (n = 244), n	55	7	6	1	69

ข้อมูลการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือดจะติดตามกลุ่มตัวอย่างจากข้อมูลระดับยาทาโครลิมุสในเลือดและการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสที่แบ่งช่วงเป้าหมายของระดับทาโครลิมุสในเลือดต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งต่อไปของโรงพยาบาลพระรามเก้าแบ่งเป็น 4 ช่วงภายหลังการปลูกถ่ายไต ดังตารางที่ 6 พบว่ามีค่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดรวม 7,185 ครั้ง โดยส่วนใหญ่จะติดตามในช่วง 0 ถึง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต เท่ากับ 4,604 ครั้ง (ร้อยละ 64.08) ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดพบส่วนใหญ่มีค่าอยู่ในช่วงเป้าหมาย เท่ากับ 4,551 ครั้ง (ร้อยละ 63.34) ข้อมูลของระดับยาทาโครลิมุสในแต่ละช่วงภายหลังการปลูกถ่ายไต ดังตารางที่ 7

ข้อมูลการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุส พบว่าช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไตมีการติดตามผลมากที่สุดและเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากที่สุด คือ ทางด้านการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง การเกิดโรคเบาหวานภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะและการเกิดภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ การติดเชื้อและพิษต่อระบบประสาท แต่ทางด้านการเกิดพิษต่อไตส่วนใหญ่มักพบในช่วงที่มากกว่า 12 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต ทั้งนี้ในช่วงเวลาดังกล่าวอาจถูกรบกวนผลจากการเสื่อมอวัยวะที่ถูกปลูกถ่ายได้ ดังนั้นงานวิจัยครั้งนี้จึงติดตามความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสและระดับยาในเลือดผู้ป่วยแต่ละรายในช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต

ตารางที่ 7 ข้อมูลของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของแต่ละช่วงภายหลังการปลูกถ่ายไต

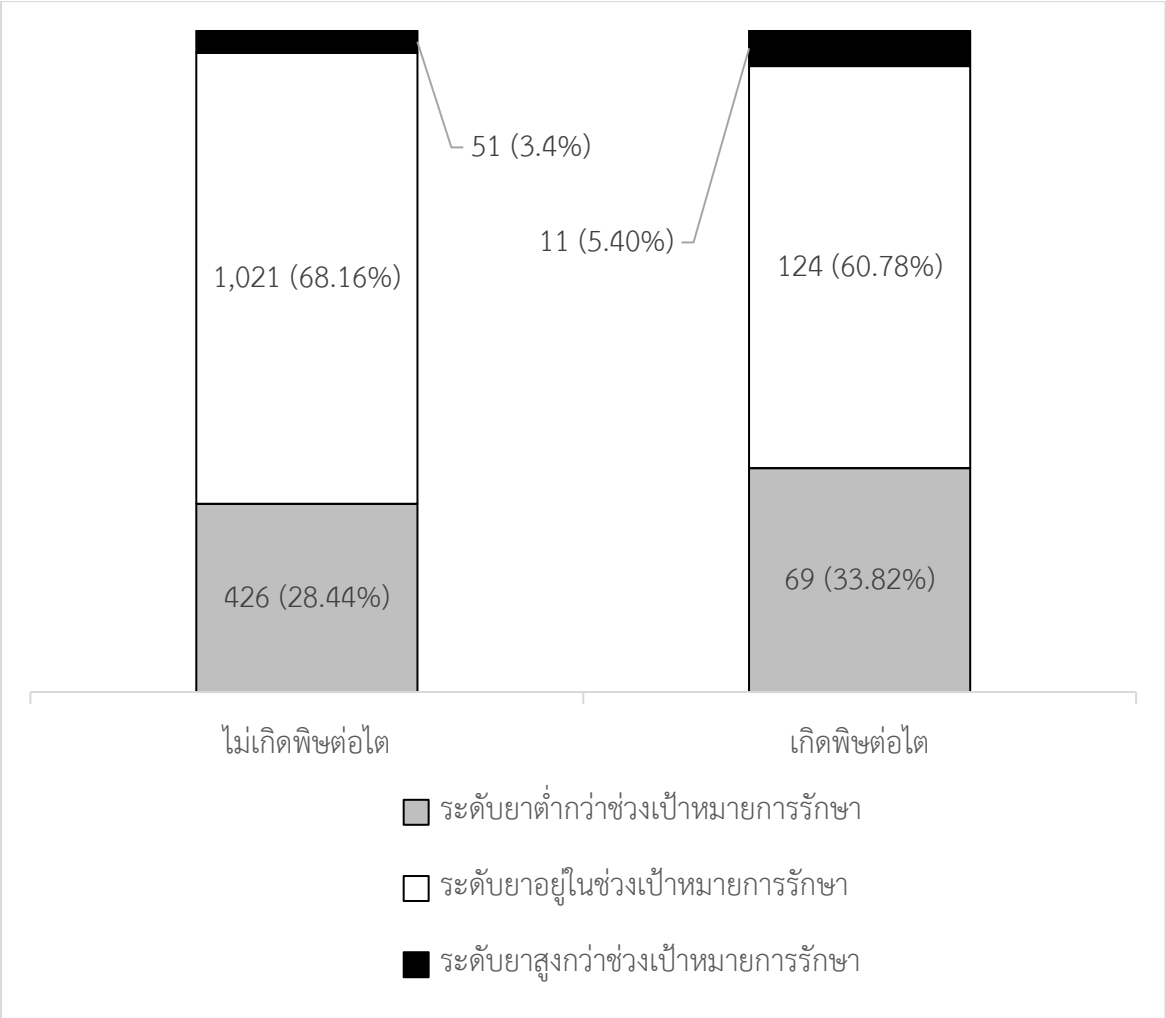
ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด (นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)	0-3 เดือน	3-6 เดือน	6-12 เดือน	มากกว่า 12 เดือน	รวม
ค่าต่ำสุด	0.5	1.8	1.5	1.5	0.5
ค่าสูงสุด	52.90	33.5	21.3	29	52.90
ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์)	6.9 (5.6-8.6)	6.4 (5.15-7.8)	6.2 (5-7.4)	5.6 (4.5-6.8)	6.5 (5.3-8.1)

การเกิดพิษต่อไต

ระดับ serum creatinine และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด

การศึกษาการเกิดพิษต่อไตของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตใหม่ที่ได้รับยาทาโครลิมุสเป็นสูตรยากดภูมิคุ้มกันและมีการทำงานของไตคงที่ จำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลเท่ากับ 231 ราย ผู้ที่ไม่เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล คือ ผู้ที่ไม่มีการทำงานของไตคงที่ จำนวน 13 ราย ระยะเวลาที่ไตทำงานคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตอยู่ในช่วง 2 ถึง 96 วัน ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 19 (10 ถึง 32) วัน ค่าเฉลี่ยของระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตเท่ากับ 1.34 ± 0.34 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตเท่ากับ 31 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.42

เมื่อพิจารณาสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยและร้อยละของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยเปรียบเทียบระหว่างช่วงเป้าหมายของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในการรักษาช่วง 0 – 3 เดือน ภายหลังการปลูกถ่ายไต พบว่า ส่วนใหญ่ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของผู้ที่ไม่เกิดพิษต่อไตและเกิดพิษต่อไตจะอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาเท่ากับร้อยละ 68.16 และ 60.68 ตามลำดับ (ภาพที่ 3) ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาระหว่างกลุ่มที่ไม่เกิดและเกิดพิษต่อไต เท่ากับ 13.80 (12.90 ถึง 15.20) และ 13.30 (12.20 ถึง 15.40) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไต พบว่า ค่ามัธยฐานของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.257) ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาของวันที่เกิดพิษต่อไตจะอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาเท่ากับร้อยละ 57.69



ภาพที่ 3 สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยและร้อยละของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยเปรียบเทียบระหว่างช่วงเป้าหมายของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในการรักษาช่วง 0 – 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อไตและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อไตและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดจะเริ่มติดตามผู้ป่วยเมื่อการทำงานของไตคงที่ในช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต ผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล จำนวน 229 ราย ผู้ที่ไม่เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล คือ ผู้ที่ไม่มีการทำงานของไตคงที่ จำนวน 13 รายและกลุ่มตัวอย่างที่มีระยะเวลาที่การทำงานของไตคงที่มากกว่า 3 เดือน จำนวน 2 ราย จากการรวบรวมข้อมูลเมื่อการทำงานของไตคงที่ในช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต พบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.35 ระดับ serum creatinine มีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 1.3 (1.06 ถึง 1.52) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 7 (5.8 ถึง 8.6) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

การศึกษาแบ่งกลุ่มตามการเกิดพิษต่อไตเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ไม่เกิดพิษต่อไตและกลุ่มที่ 2 เกิดพิษต่อไต สำหรับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาและกลุ่มที่ 2 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดสูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา นอกจากนี้ยังพิจารณาตัวแปรเสริมร่วมด้วย ได้แก่ เพศ โรคประจำตัว ประเภทของผู้บริจาคไต ระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของกลุ่มตัวอย่างภายหลังการปลูกถ่ายไตและยาที่ใช้ร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อไต

การใช้ยาร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อไตในช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต พบยาที่มีช่วงเวลาการใช้ยาน้อยกว่า 1 วันหรือหยุดยามากกว่า 7 วัน ทำให้ไม่ได้นำมาวิเคราะห์ข้อมูล คือ angiotensin converting enzyme inhibitors, mitomycin-c, colistin, rifampicin, quinine, amphotericin b, cisplatin และ non-steroidal anti-inflammatory drugs

จากการวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) ตัวแปรที่มีค่า *p-value* < 0.1 และนำเข้าสู่การวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้สถิติ binary logistic regression เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไต จำนวน 6 ตัวแปร ได้แก่ ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด โรคเบาหวาน ระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของกลุ่มตัวอย่างภายหลังการปลูกถ่ายไต การใช้ยา quinolone , cephalosporins และ hydralazine (ตารางที่ 8)

เมื่อนำตัวแปรดังกล่าวมาทำการวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้สถิติ binary logistic regression พบว่าตัวแปรที่ต้องนำออกจากการวิเคราะห์โดยดูจาก ค่า -2 Log likelihood คือ โรคเบาหวานและการใช้ยา hydralazine จากการวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) พบว่ามี 2 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด (OR = 7.331, 95%CI = 2.608 – 20.608, *p-value* < 0.001) และระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของกลุ่มตัวอย่างภายหลังการปลูกถ่ายไต (OR = 3.425, 95%CI = 1.089 – 10.775 , *p-value* = 0.035) (ตารางที่ 9) ตัวแบบถดถอยที่ได้สามารถอธิบายการเกิดภาวะพิษต่อไตเท่ากับร้อยละ 1.6 (*p-value* < 0.001)

ตารางที่ 8 การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อไต ช่วงที่การทำงานของไตคงที่ใน 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต

ปัจจัย	การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis)		
	p-value	OR	95%CI
ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด			
- อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	ค่าอ้างอิง		
- สูงกว่าช่วงเป้าหมายในการรักษา	< 0.001*	6.759	2.461 - 18.564
เพศ			
- ชาย	ค่าอ้างอิง		
- หญิง	0.390	0.669	0.267 - 1.675
โรคประจำตัว			
- โรคเบาหวาน	0.068	2.099	0.947 - 4.652
- โรคความดันโลหิตสูง	0.769	1.352	0.181 - 10.097
ประเภทของผู้บริจาคไต			
- ผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต	ค่าอ้างอิง		
- ผู้บริจาคไตที่มีชีวิต	0.572	1.420	0.421 - 4.788

ปัจจัย	การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis)		
	p-value	OR	95%CI
ระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของกลุ่มตัวอย่างภายหลังการปลูกถ่ายไต	0.016*	4.035	1.292 - 12.599
ยาที่ใช้ร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อไต			
- Acyclovir	0.386	0.621	0.211 - 1.823
- Sulfamethoxazole	0.735	0.778	0.181 – 3.336
- Antiplatelet	0.391	1.417	0.639 - 3.144
- Quinolone	0.054	0.139	0.019 - 1.031
- Amikacin	0.999	0	0
- Cyclosporine	0.999	0	0
- Angiotensin-receptor blockers	0.783	1.328	0.176 – 10.001
- Cephalosporins	0.037*	0.214	0.5 – 0.911
- Proton pump inhibitor	0.232	0.287	0.037 – 2.225
- Statin	0.665	0.831	0.359 – 1.924
- Vancomycin	0.996	0	0
- Hydralazine	0.098	0.461	0.184 – 1.153
- Antiretroviral	0.517	1.620	0.376 – 6.972
- Ganciclovir	0.595	0.72	0.215 – 2.416
- Penicillin	0.166	0.243	0.033 – 1.801
- Ranitidine	0.889	0.866	0.116 – 6.478
- Haloperidol	0.997	0	0
- Allopurinol	0.39	2.443	0.319 – 18.687
- Diphenhydramine	0.998	0	0
- Amitriptyline	0.999	0	0
- Phenytoin	0.999	0	0
- Fluoxetine	0.999	0	0

ตัวแปรตาม : การเกิดภาวะพิษต่อไต,* คือ มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

มหาวิทยาลัยศิลปากร

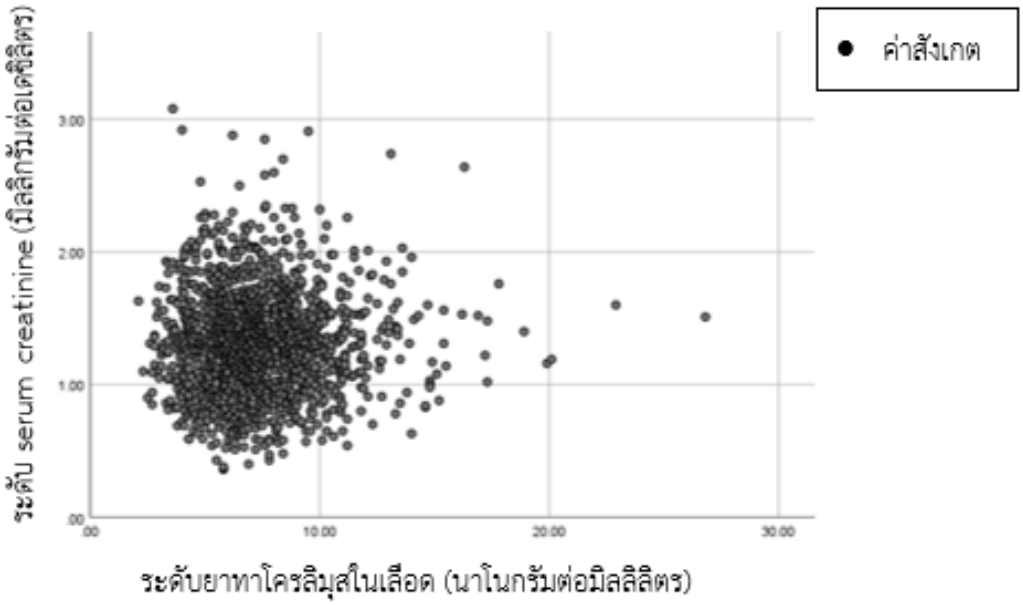
ตารางที่ 9 การวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อไตในช่วงที่การทำงานของไตคงที่ใน 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต

ปัจจัย	การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis)			การวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis)		
	p-value	OR	95%CI	*p-value*	OR	95%CI
ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด						
- อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	ค่าอ้างอิง			ค่าอ้างอิง		
- สูงกว่าช่วงเป้าหมาย	<0.001*	6.759	2.461 - 18.564	<0.001*	7.331	2.608 – 20.608
โรคเบาหวาน	0.068	2.099	0.947-4.652			
ระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของกลุ่มตัวอย่างภายหลังการปลูกถ่ายไต	0.016*	4.035	1.292-12.599	0.035	3.425	1.089 – 10.775
ยาที่ใช้ร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อไต						
- Quinolone	0.054	0.139	0.019 - 1.031	0.093	0.178	0.024 – 1.333
- Cephalosporins	0.037	0.214	0.5 – 0.911	0.05	0.233	0.054 – 1.001
- Hydralazine	0.098	0.461	0.184 – 1.153			

ตัวแปรตาม : การเกิดภาวะพิษต่อไต,* คือ มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ serum creatinine และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด

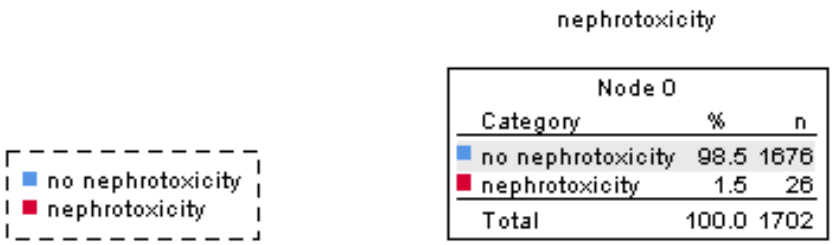
การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ serum creatinine และระดับยาทาโครลิมุสในเลือดช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ข้อมูลด้วย simple linear regression ผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลเป็นผู้ที่มีการทำงานของไตคงที่และมีการติดตามระดับ serum creatinine จำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล เท่ากับ 229 ราย ผลการศึกษาพบว่า ค่า R^2 เท่ากับ 0 (*p-value* = 0.507) นั่นคือ ไม่มีความสัมพันธ์ทางสถิติความสัมพันธ์ระหว่างระดับ serum creatinine และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด (*p-value* = 0.507) (ภาพที่ 4)



ภาพที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ serum creatinine และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ช่วงที่การทำงานของไตคงที่ใน 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต (*p-value* = 0.507)

ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดพิษต่อไต

การหาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดพิษต่อไต ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ข้อมูลด้วย Classification and regression tree ผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลเป็นผู้ที่มีการทำงานของไตคงที่และมีการติดตามระดับ serum creatinine จำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล เท่ากับ 229 ราย พบว่าไม่มีจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดพิษต่อไต (ภาพที่ 5)



ภาพที่ 5 ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดพิษต่อไต ช่วงที่การทำงานของไตคงที่ใน 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Classification and regression tree

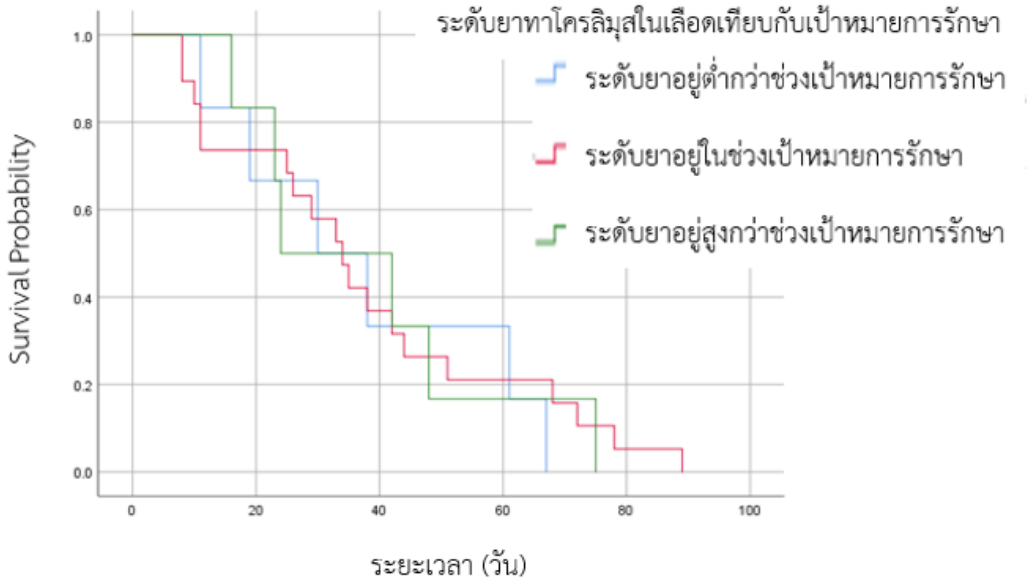
ระยะเวลาปลอดพิษต่อไต

การศึกษาหาระยะเวลาปลอดพิษต่อไตเริ่มติดตามผู้ป่วยเมื่อการทำงานของไตคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามต่ออีก 3 เดือน วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan - Meier กลุ่มตัวอย่างที่มีค่าการทำงานของไตคงที่ จำนวน 231 ราย เกิดพิษต่อไตเท่ากับ 31 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.42 ระยะเวลาปลอดพิษต่อไตโดยภาพรวมมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 34 (25.820 ถึง 42.180) วัน ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดพิษต่อไตของแต่ละระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับเป้าหมายการรักษา ดังตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดพิษต่อไต เมื่อการทำงานของไตคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามต่ออีก 3 เดือน วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan-Meier

ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด	ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดพิษต่อไต			
	Estimate	Std. Error	95% CI	
			Lower	Upper
ระดับยาต่ำกว่าช่วงเป้าหมายในการรักษา	30.000	11.635	7.195	52.805
ระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมายในการรักษา	34.000	4.353	25.468	42.532
ระดับยาสูงกว่าช่วงเป้าหมายในการรักษา	24.000	11.635	1.195	46.805

เมื่อการเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดพิษต่อไตของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดด้วยวิธี log-rank test พบว่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.925) ดังภาพที่ 6



ภาพที่ 6 การเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดพิษต่อไต เมื่อการทำงานของไตคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามต่ออีก 3 เดือนตามระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan - Meier

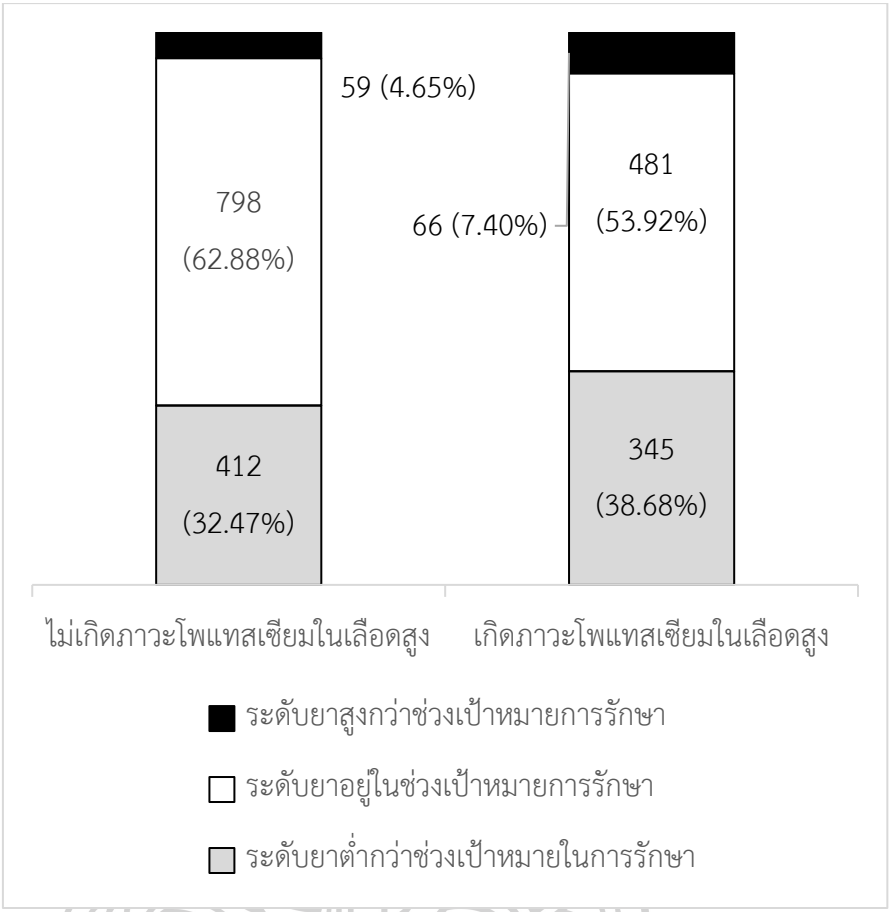
มหาวิทยาลัยศิลปากร

การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

ระดับโพแทสเซียมในเลือดและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด

การศึกษาการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตใหม่ที่ได้รับยาทาโครลิมุสเป็นสูตรยากดภูมิคุ้มกัน จำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลเท่ากับ 244 ราย จากการรวบรวมข้อมูลกลุ่มตัวอย่างในช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มตัวอย่างที่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง 164 ราย คิดเป็นร้อยละ 67.21 ระดับโพแทสเซียมในเลือดมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 4.2 (3.8 ถึง 4.6) มิลลิอิควิวาเลนต์ต่อลิตร ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 6.9 (5.6 ถึง 8.6) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

เมื่อพิจารณาสัดส่วนจำนวนผู้ป่วยและร้อยละของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยเปรียบเทียบระหว่างช่วงเป้าหมายของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในการรักษาช่วง 0 – 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไตจะมีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมายในการรักษาเป็นส่วนใหญ่ คือ ผู้ป่วยที่ไม่เกิดและเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงจะมีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมายในการรักษา เท่ากับร้อยละ 62.88 และ 53.92 ตามลำดับ (ภาพที่ 7) ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาระหว่างกลุ่มที่ไม่เกิดและเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง เท่ากับ 14.40 (12.80 ถึง 16.90) และ 14.40 (13.18 ถึง 16.53) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง พบว่า ค่ามัธยฐานของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.455)



ภาพที่ 7 สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยและร้อยละของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยเปรียบเทียบระหว่างช่วงเป้าหมายของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในการรักษาช่วง 0 – 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา ช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต จำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลเท่ากับ 244 ราย การศึกษาแบ่งกลุ่มการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและกลุ่มที่ 2 เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง สำหรับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาและกลุ่มที่ 2 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดสูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา นอกจากนี้ยังพิจารณาตัวแปรเสริมร่วมด้วย ได้แก่ เพศ โรคประจำตัว ประเภทของผู้บริจาคไต ยาที่ใช้ร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อไต

ระดับโพแทสเซียมในเลือดก่อนปลูกถ่ายไต การเกิดไตวายเฉียบพลันในช่วงที่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ระดับ serum creatinine ของกลุ่มตัวอย่างและระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของกลุ่มตัวอย่างภายหลังการปลูกถ่ายไต

การใช้ยาร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ในช่วง 3 เดือนภายหลังการลูกถ่ายไต พบยาที่มีช่วงเวลาการใช้ยาน้อยกว่า 1 วันหรือหยุดยามากกว่า 7 วัน ทำให้ไม่ได้นำมาวิเคราะห์ข้อมูล คือ angiotensin converting enzyme inhibitors

จากการวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) ตัวแปรที่มีค่า *p-value* < 0.1 และนำเข้าสู่การวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้สถิติ binary logistic regression เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง จำนวน 10 ตัวแปร ได้แก่ ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด เพศ โรคเบาหวาน ประเภทของผู้บริจาคไต ยาที่ใช้ร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง(azole , beta blocker , trimethoprim) ระดับโพแทสเซียมในเลือดก่อนปลูกถ่ายไต ระดับ serum creatinine ของกลุ่มตัวอย่างและระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของกลุ่มตัวอย่างภายหลังการปลูกถ่ายไต (ตารางที่ 11)

ตารางที่ 11 การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต

ปัจจัย	การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis)		
	p-value	OR	95%CI
ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด			
- อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	ค่าอ้างอิง		
- สูงกว่าช่วงเป้าหมายในการรักษา	<0.001*	2.673	1.623-4.402
เพศ			
- ชาย	ค่าอ้างอิง		
- หญิง	0.060	0.702	0.485-1.014

ปัจจัย	การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis)		
	p-value	OR	95%CI
โรคประจำตัว			
- โรคเบาหวาน	0.060	1.358	0.987-1.867
- โรคความดันโลหิตสูง	0.295	1.565	0.677-3.614
ประเภทของผู้บริจาคไต			
- ผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต	ค่าอ้างอิง		
- ผู้บริจาคไตที่มีชีวิต	0.004*	0.125	0.031-0.507
ยาที่ใช้ร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง			
- Azole	<0.001*	0.212	0.139-0.323
- Beta blocker	<0.001*	0.143	0.098-0.209
- Trimethoprim	<0.001*	0.057	0.039-0.083
- Potassium supplement	0.997	0	0
- Spironolactone	0.217	0.286	0.039-2.088
- Digoxin	0.702	0.675	0.089-5.085
- Angiotensin-receptor blockers	0.536	0.636	0.152-2.662
ระดับโพแทสเซียมในเลือดก่อนปลูกถ่ายไต			
- อยู่ในช่วงค่าปกติหรือต่ำกว่าช่วงค่าปกติ	ค่าอ้างอิง		
- สูงกว่าค่าปกติ	<0.001*	2.270	1.562-3.299
การเกิดไตวายเฉียบพลันในช่วงที่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง			
- ไม่เกิดไตวายเฉียบพลัน	ค่าอ้างอิง		
- เกิดไตวายเฉียบพลัน	0.678	0.879	0.477-1.617
ระดับ serum creatinine ของกลุ่มตัวอย่าง	<0.001*	3.466	2.079-5.775
ระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของกลุ่มตัวอย่างภายหลังการปลูกถ่ายไต	<0.001*	1.266	1.199-1.336

ตัวแปรตาม : การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง,* คือ มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

เมื่อนำตัวแปรดังกล่าวมาทำการวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้สถิติ binary logistic regression พบว่าตัวแปรที่ต้องนำออกจากการวิเคราะห์โดยดูจาก ค่า -2 Log likelihood คือ โรคเบาหวาน ระดับโพแทสเซียมในเลือดก่อนปลูกถ่ายไตและระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของกลุ่มตัวอย่างภายหลังการปลูกถ่ายไต จากการวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด (OR = 2.637, 95%CI = 1.369 – 5.079, *p-value* = 0.004) ประเภทของผู้บริจาคไต (OR = 0.171, 95%CI = 0.039 - 0.744, *p-value* = 0.019) ยาที่ใช้ร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (Azole (OR = 0.498, 95%CI = 0.306 - 0.808, *p-value* = 0.005), Beta blocker (OR = 0.489, 95%CI = 0.298 - 0.8, *p-value* = 0.004) , Trimethoprim (OR = 0.127, 95%CI = 0.077 - 0.21, *p-value* < 0.001)) (ตารางที่ 12) ตัวแบบถดถอยที่ได้สามารถอธิบายการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงเท่ากับร้อยละ 11.3 (*p-value* < 0.001)

ตารางที่ 12 การวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต

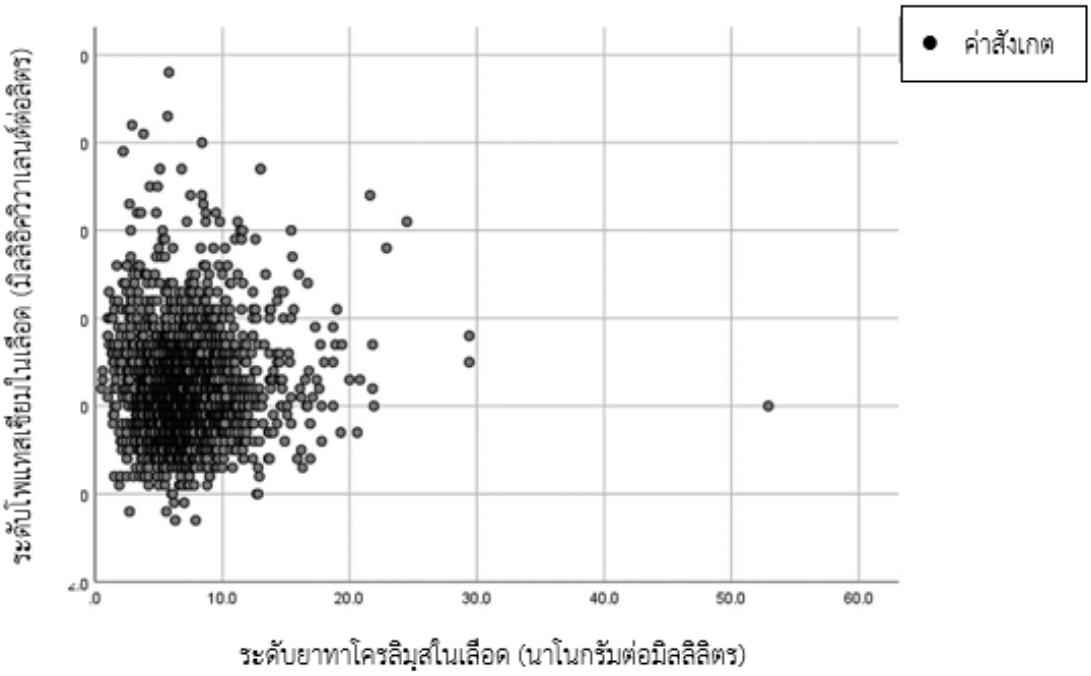
ปัจจัย	การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis)			การวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis)		
	p-value	OR	95%CI	*p-value*	OR	95%CI
ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด						
- อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	ค่าอ้างอิง			ค่าอ้างอิง		
- สูงกว่าช่วงเป้าหมาย	<0.001*	2.673	1.623-4.402	0.004*	2.637	1.369-5.079
เพศ						
- ชาย	ค่าอ้างอิง			ค่าอ้างอิง		
- หญิง	0.060	0.702	0.485-1.014	0.088	0.653	0.4-1.065
โรคเบาหวาน	0.060	1.358	0.987-1.867			
ประเภทของผู้บริจาคไต						
- ผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต	ค่าอ้างอิง					
- ผู้บริจาคไตที่มีชีวิต	0.004*	0.125	0.031-0.507	0.019*	0.171	0.039-0.744

ปัจจัย	การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis)			การวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis)		
	p-value	OR	95%CI	*p-value*	OR	95%CI
ยาที่ใช้ร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง						
- Azole	<0.001*	0.212	0.139-0.323	0.005*	0.498	0.306-0.808
- Beta blocker	<0.001*	0.143	0.098-0.209	0.004*	0.489	0.298-0.8
- Trimethoprim	<0.001*	0.057	0.039-0.083	<0.001*	0.127	0.077-0.21
ระดับโพแทสเซียมในเลือดก่อนปลูกถ่ายไต						
- อยู่ในช่วงค่าปกติหรือต่ำกว่าช่วงค่าปกติ	ค่าอ้างอิง					
- สูงกว่าค่าปกติ	<0.001*	2.270	1.562-3.299			
ระดับ serum creatinine ของกลุ่มตัวอย่าง	<0.001*	3.466	2.079-5.775	0.3	1.083	1.008-1.163
ระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของกลุ่มตัวอย่างภายหลังการปลูกถ่ายไต	<0.001*	1.266	1.199-1.336			

ตัวแปรตาม : การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง,* คือ มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับโพแทสเซียมในเลือดและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับโพแทสเซียมในเลือดและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Simple linear regression analysis จำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล เท่ากับ 244 ราย พบว่าระดับโพแทสเซียมในเลือดและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีความสัมพันธ์เชิงบวก มีค่า R^2 เท่ากับ 0.002 (*p-value* = 0.036) ดังภาพที่ 8



ภาพที่ 8 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับโพแทสเซียมในเลือดและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต (R^2 = 0.002 , *p-value* = 0.036)

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างระดับโพแทสเซียมในเลือดและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Multiple linear regression analysis จำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล เท่ากับ 244 ราย นอกจากนี้ยังพิจารณาตัวแปรเสริมที่ส่งผลต่อระดับโพแทสเซียมในเลือดร่วมด้วย ได้แก่ ระดับ serum creatinine ประเภทของผู้บริจาคไต และการเกิดไตวายเฉียบพลันในช่วงที่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

จากการวิเคราะห์ด้วยสถิติ Multiple linear regression analysis โดยการเลือกตัวแปรเข้าในสมการด้วยวิธี Backward เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อระดับโพแทสเซียมในเลือด พบว่า การทำนายระดับโพแทสเซียมในเลือดด้วยทั้ง 4 ปัจจัยข้างต้นมีความสัมพันธ์กับระดับโพแทสเซียมในเลือดมากที่สุด อิทธิพลของทั้ง 4 ปัจจัยที่มีผลต่อระดับโพแทสเซียมในเลือดเพียงร้อยละ 2.5 ที่เหลืออีกร้อยละ 97.5 เป็นผลเนื่องมาจากตัวแปรอื่น (R^2 = 0.025, *p-value* < 0.001) (ตารางที่ 13) ดังนั้นระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ระดับ serum creatinine ประเภทของผู้บริจาคไต และการเกิดไตวายเฉียบพลันในช่วงที่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงจากการศึกษานี้ไม่สามารถทำนายระดับโพแทสเซียมในเลือด

ของผู้ป่วยได้อย่างแม่นยำ อย่างไรก็ตามพบว่ามีเพียง 2 ปัจจัยที่สามารถทำนายระดับโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด และระดับ serum creatinine (ตารางที่ 14)

ตารางที่ 13 สรุปผลการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณในแต่ละขั้นตอน วิเคราะห์ด้วย multiple linear regression analysis

ตัวแปร	R	R Square	*p-value*
1. ระดับ serum creatinine, ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด, ประเภทของผู้บริจาคไต, การเกิดไตวายเฉียบพลันในช่วงที่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง	0.157	0.025	< 0.001*
2. ระดับ serum creatinine, ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด, การเกิดไตวายเฉียบพลันในช่วงที่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง	0.156	0.024	< 0.001*
3. ระดับ serum creatinine, ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด	0.155	0.024	< 0.001*

ตัวแปรตาม : ระดับโพแทสเซียมในเลือด (mEq/l),* คือ มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

พบว่าปัจจัยที่สามารถทำนายระดับโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดและระดับ serum creatinine โดยการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และการเพิ่มขึ้นของระดับยาทาโครลิมุสในเลือด 1 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร จะทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้น 0.025 มิลลิอิควิวาเลนต์ต่อลิตร ($p < 0.001$) และ 0.016 มิลลิอิควิวาเลนต์ต่อลิตร ($p < 0.001$) ตามลำดับ (ตารางที่ 14)

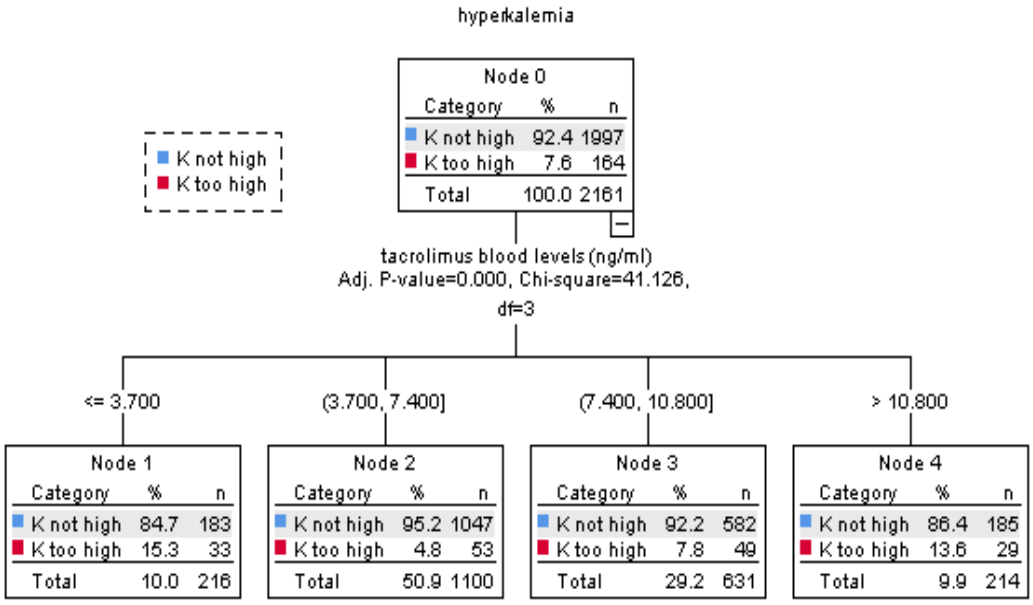
ตารางที่ 14 ผลการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับโพแทสเซียมในเลือดและปัจจัยต่าง ๆ ในช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย multiple linear regression analysis

ปัจจัย	Unstandardized coefficient		Standardized coefficient	*p-value*
	b_i	Std.Error	β_i	
ค่าครีแอทินินในเลือด (mg/dl)	0.025	0.005	0.121	<0.001*
ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด (ng/ml)	0.016	0.004	0.087	<0.001*
ประเภทของผู้บริจาคไต				
- ผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต				ค่าอ้างอิง
- ผู้บริจาคไตที่มีชีวิต	-0.045	0.049	-0.022	0.356
การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน	0.044	0.047	0.022	0.340

ตัวแปรตาม : ระดับโพแทสเซียมในเลือด (mEq/l),* คือ มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

การศึกษาหาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Classification and regression tree จำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล เท่ากับ 244 ราย



ภาพที่ 9 ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Classification and regression tree

ผลการศึกษาพบว่าค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไตแบ่งตามช่วงของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเป็น 4 ช่วงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* < 0.001) ดังนี้

ช่วงที่ 1 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดน้อยกว่า 3.7 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ช่วงที่ 2 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในช่วง 3.7 ถึง 7.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ช่วงที่ 3 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในช่วง 7.4 ถึง 10.8 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ช่วงที่ 4 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมากกว่า 10.8 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ช่วงของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่มีโอกาสเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงน้อยที่สุด คือ ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในช่วง 3.7 ถึง 7.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งมีโอกาสเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงร้อยละ 4.8 (ภาพที่ 9) การทำนายการเกิดหรือไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงจะมีความเสี่ยงของการจัดผิดกลุ่มเท่ากับร้อยละ 7.6

การคำนวณหาความสัมพันธ์ระหว่างเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง การศึกษาแบ่งกลุ่มเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและกลุ่มที่ 2 ไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง สำหรับค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดอยู่ในช่วง 3.7 ถึง 7.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรและกลุ่มที่ 2 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดอยู่นอกช่วง 3.7 ถึง 7.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดอยู่ในช่วง 3.7 ถึง 7.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรมีค่าอัตราเสี่ยง (Odds ratio) เท่ากับ 0.43 (95%CI 0.31 - 0.6) (ตารางที่ 15)

ตารางที่ 15 การวิเคราะห์อัตราเสี่ยง (Odds ratio) การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในช่วง 3.7 ถึง 7.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต

ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด (นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร)	เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง	ไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง
ในช่วง 3.7 ถึง 7.4	53	1,047
นอกช่วง 3.7 ถึง 7.4	111	950

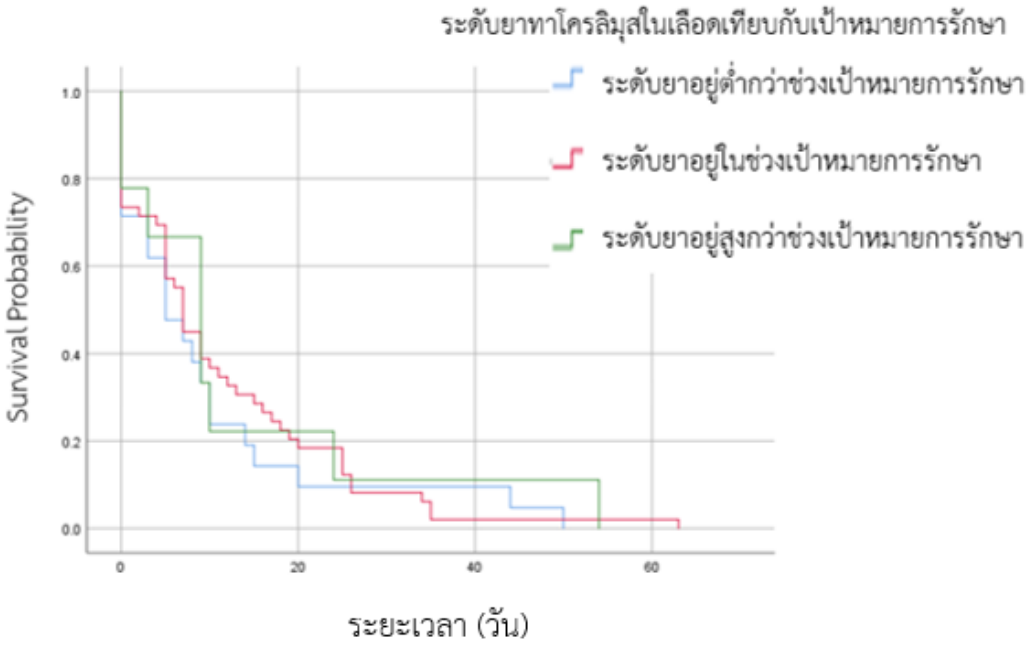
ระยะเวลาปลอดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

การศึกษาหาระยะเวลาปลอดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงเริ่มติดตามผู้ป่วยเมื่อการทำงานของไตคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามต่ออีก 3 เดือน จำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลเท่ากับ 223 ราย ผู้ที่ไม่เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล คือ ผู้ที่ไม่มีการทำงานของไตคงที่มีจำนวน 13 ราย และผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่ไม่มีการติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดในช่วง 3 เดือนภายหลังการทำงานของไตคงที่มีจำนวน 8 ราย จากการรวบรวมข้อมูลพบผู้ป่วยที่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง 79 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.43 การวิเคราะห์หาระยะเวลาปลอดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง วิเคราะห์โดยวิธี Kaplan-Meier พบว่าระยะเวลาปลอดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงโดยภาพรวมมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 7 (4.682 ถึง 9.318) วัน ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับเป้าหมายการรักษา ดังตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง เมื่อการทำงานของไตคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามต่ออีก 3 เดือน วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan-Meier

ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด	ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดเหตุการณ์			
	Estimate	Std. Error	95% CI	
			Lower	Upper
ระดับยาอยู่ต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	5	2.289	0.514	9.486
ระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา	7	0.696	5.635	8.365
ระดับยาอยู่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	9	2.828	3.456	14.544

เมื่อการเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับเป้าหมายการรักษาด้วยวิธี log-rank test พบว่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีระยะเวลาการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.765) ดังภาพที่ 10



ภาพที่ 10 การเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง เมื่อการทำงานของไตคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามต่ออีก 3 เดือนตามระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan-Meier

มหาวิทยาลัยศิลปากร

การเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ

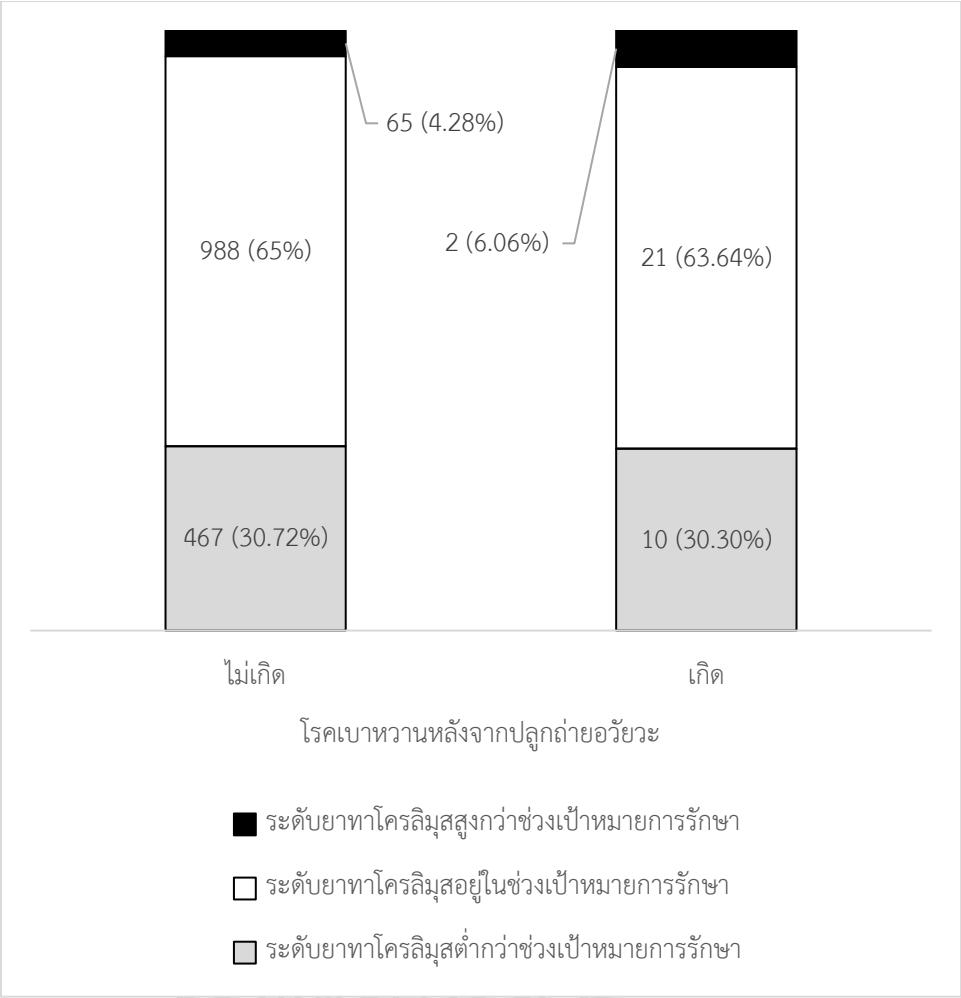
ระดับ fasting blood sugar และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไตมีผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล จำนวน 134 ราย ผู้ที่ไม่เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลของการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ คือ ผู้ที่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะมีจำนวน 109 รายและผู้ที่ไม่มีการติดตามระดับ fasting blood sugar มีจำนวน 1 ราย จากการรวบรวมข้อมูลพบกลุ่มตัวอย่างที่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะมีจำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.46

ระดับ fasting blood sugar มีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 99 (90 ถึง 116) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ส่วนใหญ่ระดับ fasting blood sugar อยู่ในช่วงค่าปกติหรือต่ำกว่าช่วงค่าปกติเท่ากับร้อยละ 81.6 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 6.9 (5.5 ถึง 8.6) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาเท่ากับร้อยละ 63

เมื่อพิจารณาสัดส่วนของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาแบ่งตามการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะในผู้ป่วย ช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต พบผู้ป่วยที่ไม่เกิดและเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะส่วนใหญ่จะมีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาเท่ากับร้อยละ 65 และ 63.64 ตามลำดับ (ภาพที่11)

ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาของกลุ่มที่ไม่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ เท่ากับ 13.70 (12.75-15.50) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่ามัธยฐานของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาของกลุ่มที่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ เท่ากับ 23.70 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยมีค่าเปอร์เซ็นไทล์ที่ 25 เท่ากับ 18 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ พบว่าค่ามัธยฐานของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.03)



ภาพที่ 11 สัดส่วนของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาแบ่งตามการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะในผู้ป่วย ช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาในช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต จำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล เท่ากับ 134 ราย การศึกษาแบ่งกลุ่มการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ไม่การเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ และกลุ่มที่ 2 การเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ สำหรับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาและกลุ่มที่ 2 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดสูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา นอกจากนี้ยังพิจารณาตัวแปรเสริมร่วมด้วย ได้แก่ เพศ ดัชนีมวลกาย โรค

ประจำตัว ประเภทของผู้บริจาคไต ยาที่ใช้ร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ (ผู้ป่วยทุกรายได้รับ furosemide และ methylprednisolone) และระดับน้ำตาลในเลือดสูงก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ

จากการวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) พบว่าระดับยาทาโครลิมุสที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษามีโอกาสเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่าระดับยาทาโครลิมุสที่อยู่ในช่วงหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา 5.685 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.03) สำหรับตัวแปรที่มีค่า *p-value* < 0.1 และนำเข้าสู่การวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้สถิติ binary logistic regression เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ จำนวน 4 ตัวแปร ได้แก่ ระดับยาทาโครลิมุสที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา เพศ ดัชนีมวลกายและยาที่ใช้ร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ (Statin) (ตารางที่ 17)

ตารางที่ 17 การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต

ปัจจัย	การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis)		
	p-value	OR	95%CI
ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด			
- อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	ค่าอ้างอิง	5.685	1.184-27.304
- สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	0.03*		
เพศ			
- ชาย	ค่าอ้างอิง		
- หญิง	0.057	3.435	0.965-12.229
ดัชนีมวลกาย	0.04*	1.134	1.006-1.279
โรคประจำตัว			
- โรคไขมันในเลือดสูง	0.773	0.819	0.211-3.181

ปัจจัย	การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis)		
	p-value	OR	95%CI
ประเภทของผู้บริจาคไต			
- ผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต	ค่าอ้างอิง		
- ผู้บริจาคไตที่มีชีวิต	0.997	0	0
ยาที่ใช้ร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ			
Steroidที่ไม่ใช่ methylprednisolone	0.999	0	0
Statin	0.013	0.139	0.029-0.656
Lamivudine	0.699	1.506	0.189-12.001
Antipsychotics	0.244	0.292	0.037-2.314
Glucose	0.814	1.206	0.255-5.710
ระดับน้ำตาลในเลือดสูงก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ	0.219	3.699	0.459-29.819

ตัวแปรตาม : การเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ,* คือ มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

เมื่อนำตัวแปรดังกล่าวมาทำการวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้สถิติ binary logistic regression พบว่าตัวแปรที่ต้องนำออกจากการวิเคราะห์โดยดูจาก ค่า -2 Log likelihood คือ ระดับยาทาโครลิมุสที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา จากการวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) พบว่ามี 3 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ เพศ ดัชนีมวลกายและยาที่ใช้ร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ (Statin) ตัวแบบถดถอยที่ได้สามารถอธิบายการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ เท่ากับร้อยละ 1.2 (*p-value* < 0.001) (ตารางที่ 18)

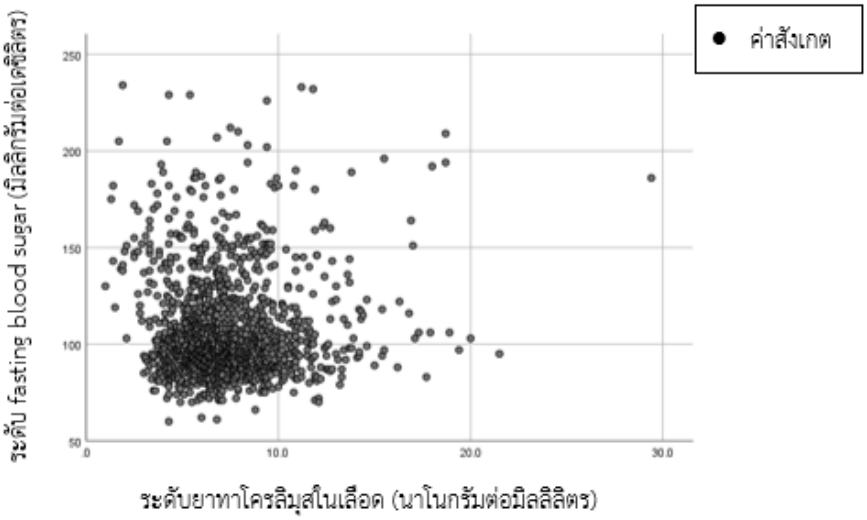
ตารางที่ 18 การวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต

ปัจจัย	การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis)			การวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis)		
	p-value	OR	95%CI	*p-value*	OR	95%CI
ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด						
- อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	ค่าอ้างอิง					
- สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	0.03*	5.685	1.184-27.304			
เพศ						
- ชาย	ค่าอ้างอิง					
- หญิง	0.057	3.435	0.965-12.229	0.005*	6.774	1.772-25.889
ดัชนีมวลกาย	0.04*	1.134	1.006-1.279	0.037*	1.127	1.007-1.262
ยาที่ใช้ร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ						
Statin	0.013*	0.139	0.029-0.656	0.006*	0.109	0.022-0.535

ตัวแปรตาม : การเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ,* คือ มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ fasting blood sugar และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด

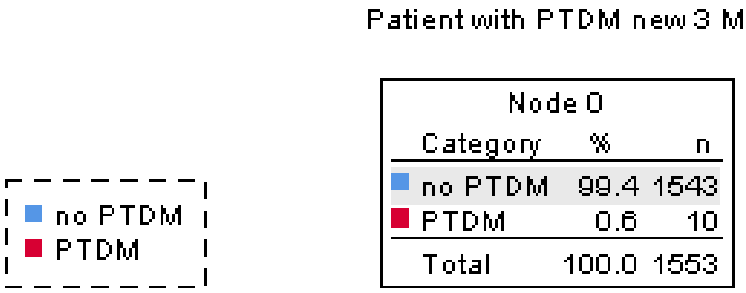
การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ fasting blood sugar และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ข้อมูลด้วย Simple linear regression จำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลเท่ากับ 134 ราย ผลการศึกษาพบว่า ระดับ fasting blood sugar และระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างกัน มีค่า R^2 เท่ากับ 0 (*p-value* = 0.447) ดังภาพที่ 12



ภาพที่ 12 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ fasting blood sugar และระดับยาทาโครลิมุสในเลือดช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต (p-value = 0.447)

ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ

การหาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ ช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Classification and regression tree จำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลเท่ากับ 134 ราย พบว่าไม่สามารถแบ่งระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะได้ (ภาพที่ 13)



ภาพที่ 13 ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Classification and regression tree

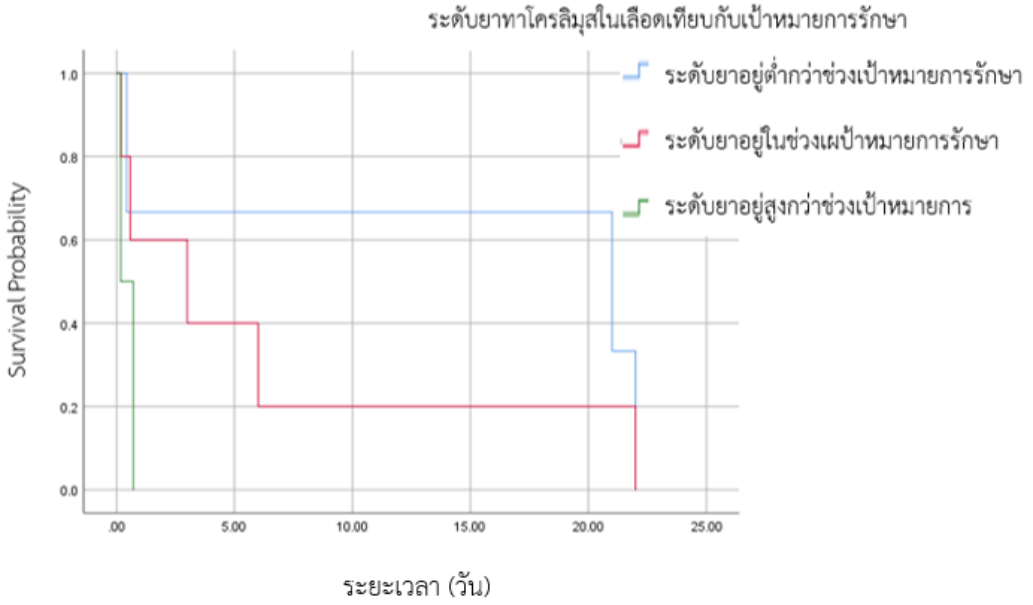
ระยะเวลาปลอดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ

การศึกษาหาระยะเวลาปลอดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะจะติดตามผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลา 3 เดือน วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan-Meier จำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลเท่ากับ 134 ราย ผลการศึกษาพบกลุ่มตัวอย่างที่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะมีจำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.46 ระยะเวลาปลอดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ โดยภาพรวมมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 0.71 (0 ถึง 4.460) วัน ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะของแต่ละระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับเป้าหมายการรักษา ดังตารางที่ 19

ตารางที่ 19 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลา 3 เดือน วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan-Meier

ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด	ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดเหตุการณ์		
	Estimate	Std. Error	95% CI
ระดับยาอยู่ต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	21.000	16.795	0-53.919
ระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา	3.000	2.651	0-8.196
ระดับยาอยู่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	0.180	-	-

เมื่อการเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดด้วยวิธี log-rank test พบว่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.247) ดังภาพที่ 14



ภาพที่ 14 การเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ ภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลา 3 เดือนตามระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan – Meier

การติดเชื้อ

การติดเชื้อและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด

การศึกษาการติดเชื้อภายหลังการปลูกถ่ายไตมีผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลมีจำนวน 244 ราย จากการรวบรวมข้อมูลพบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อเท่ากับ 170 ราย (ร้อยละ 69.67) จำนวนเหตุการณ์ที่เกิดการติดเชื้อรวมเท่ากับ 456 รายงาน ส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ มีจำนวน 219 รายงาน (ร้อยละ 48.03) ช่วงเวลาที่พบการติดเชื้อมากที่สุด คือ ช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต ดังตารางที่ 20

ตารางที่ 20 การติดเชื้อแยกตามชนิดของเหตุการณ์

การติดเชื้อ	0-3 เดือน	3-6 เดือน	6-12 เดือน	มากกว่า 12 เดือน	รวม
การติดเชื้อ, n					
ระบบทางเดินปัสสาวะ	138	31	16	34	219
ระบบทางเดินหายใจ	21	22	31	31	104
ระบบทางเดินอาหาร	36	7	15	20	78
ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	14	6	9	15	44
ตา	0	0	1	1	2
เยื่อหุ้มสมอง	0	0	1	0	1
อื่น ๆ	0	1	2	4	7
รวม	209	67	75	105	456

สำหรับข้อมูลเชื้อก่อโรคพบ 377 รายงานและไม่ได้ส่งเพราะเชื้อ 119 รายงาน เชื้อที่พบส่วนใหญ่เป็นกลุ่มแบคทีเรียแกรมลบ จำนวน 220 รายงาน (ร้อยละ 58.36) และเป็น Escherichia coli ESBL จำนวน 46 รายงาน(ร้อยละ 12.20) การติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบมากที่สุด คือ Cytomegalovirus พบมากช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต เท่ากับ 16 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 4.24 (ตารางที่ 21)

ตารางที่ 21 การติดเชื้อแยกตามชนิดของเชื้อก่อโรค

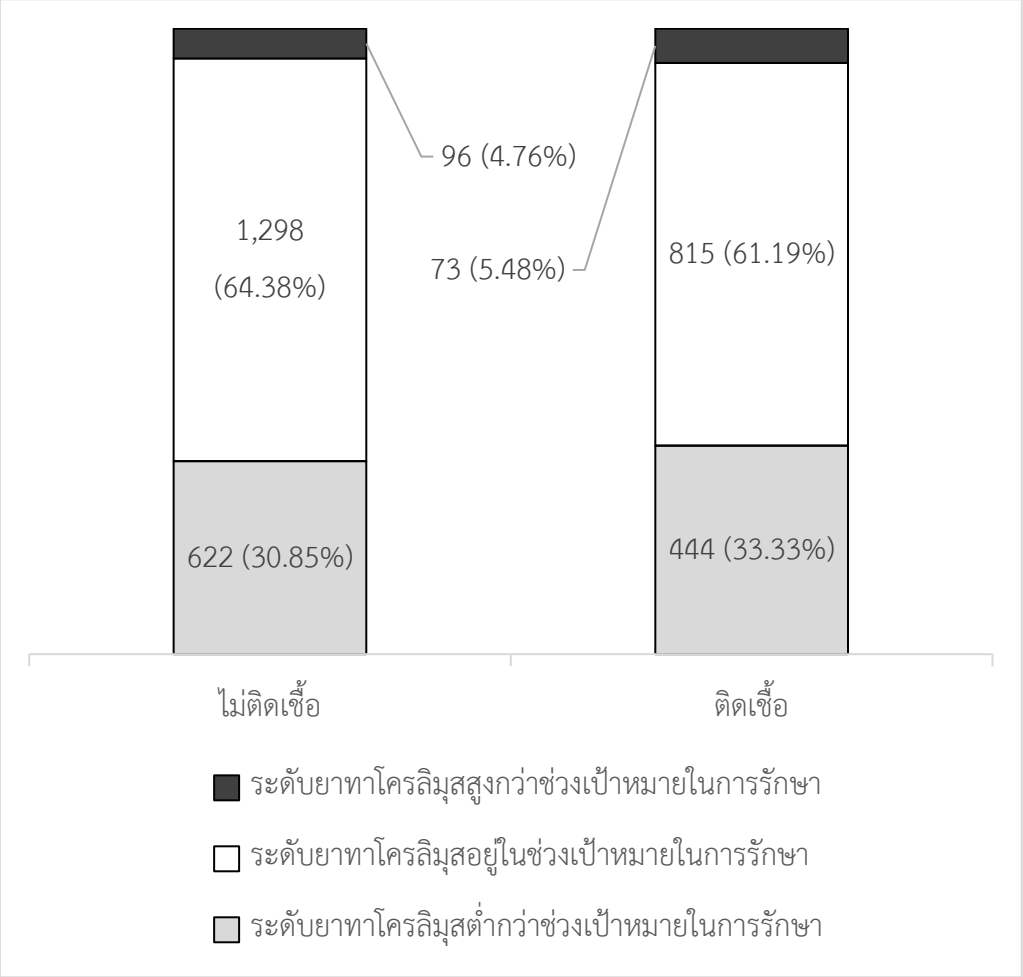
การติดเชื้อ	0-3 เดือน	3-6 เดือน	6-12 เดือน	มากกว่า 12 เดือน	รวม
Viruses, n					
Adenovirus	5	0	2	0	7
BK VIRUS	2	5	6	3	16
Cytomegalovirus	16	4	5	2	27
dengue virus	0	0	0	1	1
Herpes simplex virus	0	1	0	1	2
herpes zoster virus	0	0	2	3	5
Influenza A	1	3	4	1	9
John Cunningham virus	0	1	0	0	1
Norovirus	1	0	0	1	2
Rhinovirus	1	0	1	0	2
other	0	0	2	3	5
รวม	26	14	22	15	77
gram positive bacteria, n					
gram positive cocci					
enterococcus cloacae	3	1	0	0	4
enterococcus faecalis	10	3	1	1	15
Staphylococcus aureus (S.aureus)	1	0	0	0	1
Methicillin-resistant S.aureus	1	1	0	0	2
Streptococcus agalactiae	0	0	0	1	1
staphylococcus epidermidis	0	0	1	1	2

การติดเชื้อ	0-3 เดือน	3-6 เดือน	6-12 เดือน	มากกว่า 12 เดือน	รวม
gram positive rod					
Clostridium difficile	5	1	1	3	10
other	2	0	0	1	3
รวม	22	6	3	7	38
gram negative bacteria, n					
not Enterobacteriaceae					
Pseudomonas aeruginosa	11	1	0	2	14
Other	11	0	0	3	14
Enterobacteriaceae non ESBL					
Escherichia coli	26	4	3	13	46
Klebsiella pneumoniae	28	3	1	5	37
morganella morganii	2	0	0	1	3
Proteus mirabilis	2	2	3	3	10
shigella	0	0	0	1	1
Enterobacteriaceae ESBL					
Escherichia coli	41	5	4	12	62
Klebsiella pneumoniae	19	10	0	2	31
Enterobacteriaceae CRE					
Escherichia coli	1	0	0	0	1
Klebsiella pneumoniae	1	0	0	0	1
รวม	142	25	11	42	220
Mycobacterium, n					
non Multidrug-resistant tuberculosis	0	0	0	2	2
Multidrug-resistant tuberculosis	0	0	1	0	1

การติดเชื้อ	0-3 เดือน	3-6 เดือน	6-12 เดือน	มากกว่า 12 เดือน	รวม
Mycobacterium, n (ต่อ)					
Nontuberculous mycobacteria	0	0	2	0	2
รวม	0	0	3	2	5
Fungi, n					
Candida	12	2	0	3	17
Cryptococcus neoformans	0	0	1	1	2
histoplasmosis	0	0	0	1	1
Aspergillus	1	0	0	0	1
Malassezia	1	1	1	1	1
Microsporum spp	2	1	0	1	4
Pneumocystis carinii pneumonia	0	0	0	1	1
รวม	16	4	2	8	30
Protozoa, n					
Angiostrongylus	0	0	0	1	1
Gnathostoma spirigerum	0	0	2	0	2
Strongyloides stercoralis	3	1	0	0	4
รวม	3	1	2	1	7
รวมทั้งหมด	209	50	43	75	377

ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 6.9 (5.6 - 8.6) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงเป้าหมายในการรักษาเท่ากับร้อยละ 63.52 เมื่อพิจารณาสัดส่วนของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาแบ่งตามการเกิดการติดเชื้อช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไตจะมีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาเป็นส่วนใหญ่ คือ ไม่เกิดการติดเชื้อเท่ากับร้อยละ 64.38 และเกิดการติดเชื้อเท่ากับร้อยละ 61.19 (ภาพที่15)

ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาระหว่างกลุ่มที่ไม่เกิดและเกิดการติดเชื้อเท่ากับ 13.80 (12.83 ถึง 16.45) และ 14.50 (13 ถึง 16.20) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดการติดเชื้อ พบว่าค่ามัธยฐานของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.310)



ภาพที่ 15 สัดส่วนของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาแบ่งตามการเกิดการติดเชื้อ ช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต

ความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไตมีผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล จำนวน 244 ราย จากการรวบรวมข้อมูลพบผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อมีจำนวน 125 ราย (ร้อยละ 51.23) และเหตุการณ์ของการเกิดการติดเชื้อมีจำนวน 209 เหตุการณ์ ผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อในช่วง 1 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต เท่ากับ 97 ราย (ร้อยละ 39.75)

การศึกษาแบ่งกลุ่มการเกิดการติดเชื้อเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ไม่เกิดการติดเชื้อ กลุ่มที่ 2 เกิดการติดเชื้อ สำหรับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาและกลุ่มที่ 2 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดสูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา นอกจากนี้ยังพิจารณาตัวแปรเสริมร่วมด้วย ได้แก่ เพศ โรคประจำตัว ประเภทของผู้บริจาคไต ยาที่ใช้ร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดเสี่ยงต่อการติดเชื้อและการรักษาตัวในโรงพยาบาลช่วงภายหลังปลูกถ่ายไต

จากการวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) โดยใช้สถิติ binary logistic regression พบว่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษามีผลต่อการเกิดการติดเชื้ออย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 1.297, 95%CI = 0.623 - 2.701, *p-value* = 0.487) สำหรับตัวแปรที่ผลต่อการเกิดการติดเชื้อจำนวน 1 ตัวแปร คือ เพศ (OR = 1.712, 95%CI = 1.173 - 2.498, *p-value* = 0.005) ตัวแบบถดถอยสามารถอธิบายการเกิดการติดเชื้อเท่ากับร้อยละ 0.2 (*p-value* = 0.007) (ตารางที่ 22)

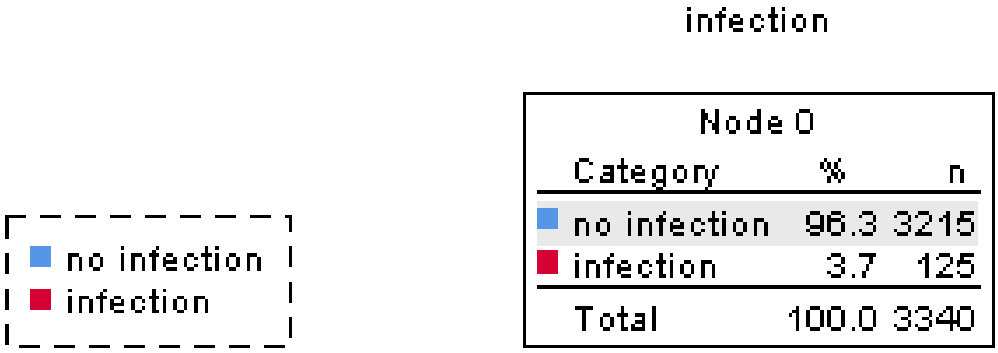
ตารางที่ 22 การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อที่ ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต

ปัจจัย	การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis)		
	p-value	OR	95%CI
ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด			
- อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	ค่าอ้างอิง		
- สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	0.487	1.297	0.623-2.701
เพศ			
- ชาย	ค่าอ้างอิง		
- หญิง	0.005*	1.712	1.173-2.498
โรคประจำตัว			
- โรคเบาหวาน	0.230	1.245	0.871-1.779
- โรคไขมันในเลือดสูง	0.522	1.124	0.786-1.607
- โรคความดันโลหิตสูง	0.160	0.569	0.259-1.250
ชนิดของผู้บริจาคไต			
- ผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต	ค่าอ้างอิง		
- ผู้บริจาคไตที่มีชีวิต	0.351	0.619	0.226-1.697
ยาที่ใช้ร่วมที่เหนี่ยวนำให้เกิดเสี่ยงต่อการติดเชื้อ			
- Basiliximab	ค่าอ้างอิง		
- Anti-thymocyte globulin	0.121	1.795	0.857-3.759
การรักษาตัวในโรงพยาบาลช่วงภายหลังปลูกถ่ายไต	0.613	0.9	0.597-1.355

ตัวแปรตาม : การเกิดการติดเชื้อ,* คือ มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดการติดเชื้อ

การหาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดการติดเชื้อช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต ผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลมีจำนวน 244 ราย วิเคราะห์ด้วย Classification and regression tree พบว่าไม่สามารถหาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดการติดเชื้อได้ (ภาพที่ 16)



ภาพที่ 16 ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดการติดเชื้อช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Classification and regression tree

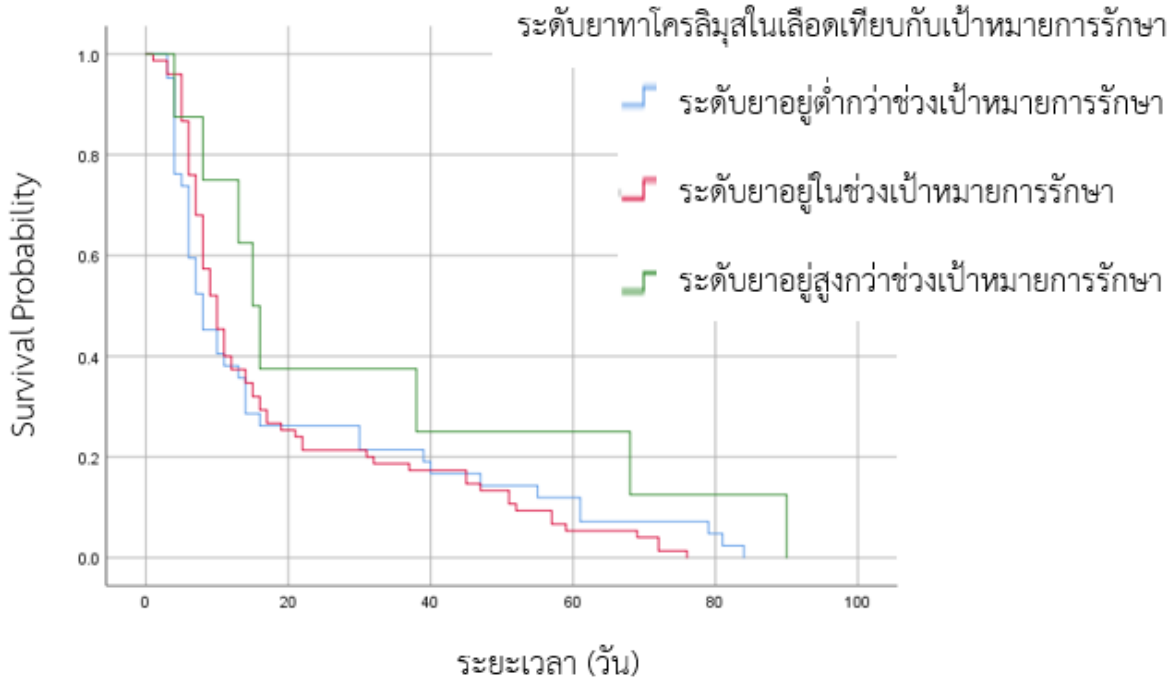
ระยะเวลาปลอดการติดเชื้อ

การศึกษาหาระยะเวลาปลอดการติดเชื้อจะติดตามผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลา 3 เดือน วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan-Meier จำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลเท่ากับ 244 ราย ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาปลอดการติดเชื้อโดยภาพรวมมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 10 (8.441 ถึง 11.559) วัน ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดการติดเชื้อของแต่ละระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับเป้าหมายการรักษา ดังตารางที่ 23

ตารางที่ 23 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดการติดเชื้อ ช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Kaplan-Meier

ระดับยาทาโครลิมุส ในเลือด	ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดการติดเชื้อ			
	Estimate	Std. Error	95% CI	
			Lower	Upper
ระดับยาอยู่ต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	8.000	1.613	4.839	11.161
ระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา	10.000	.995	8.050	11.950
ระดับยาอยู่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	15.000	2.121	10.842	19.158

เมื่อการเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดการติดเชื้อของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดด้วยวิธี log-rank test พบว่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีระยะเวลาเกิดการติดเชื้อแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.239) ดังภาพที่ 17



ภาพที่ 17 การเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดการติดเชื้อ ภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลา 3 เดือนตามระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan - Meier

การเกิดพิษต่อระบบประสาท

การเกิดพิษต่อระบบประสาทและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด

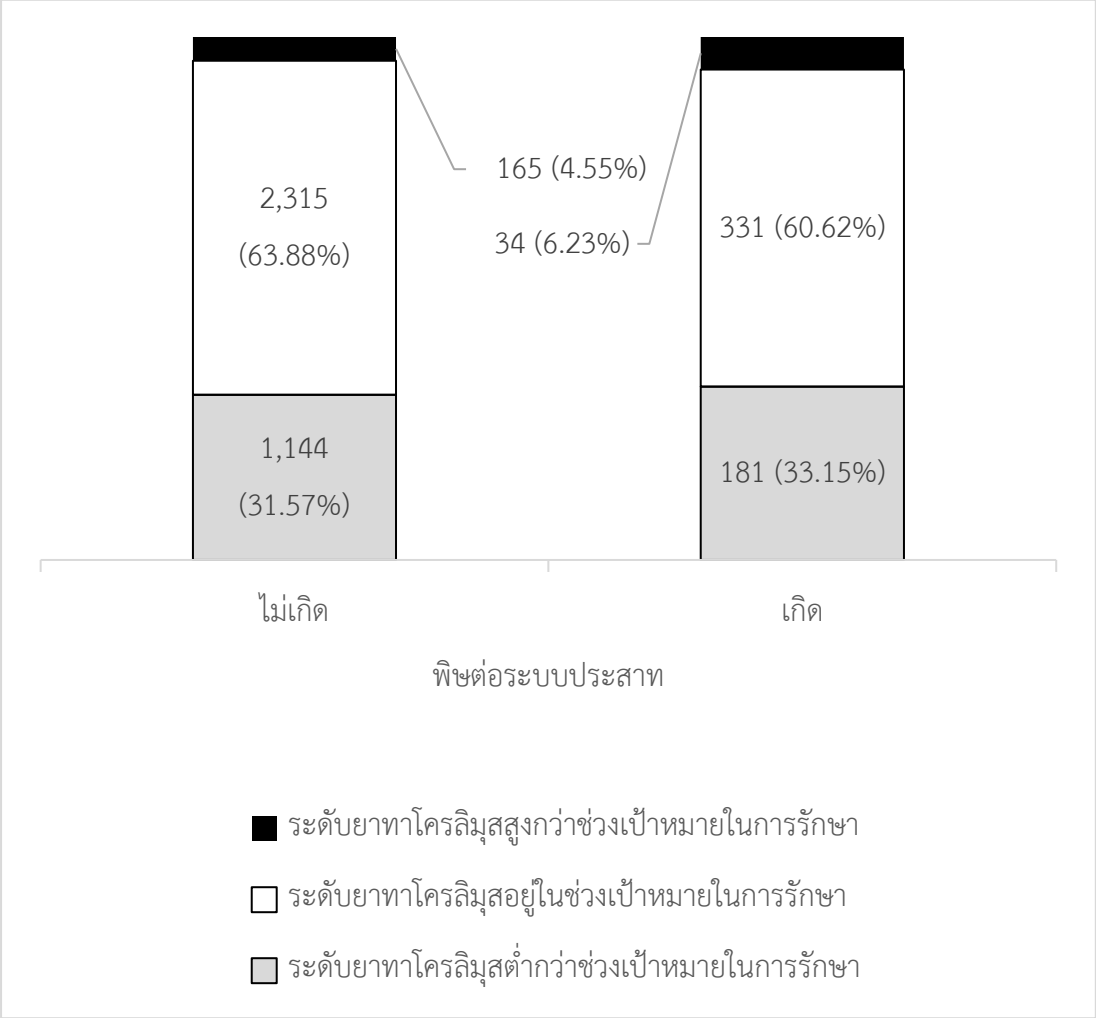
การศึกษาการเกิดพิษต่อระบบประสาทภายหลังการปลูกถ่ายไตมีจำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลเท่ากับ 244 ราย จากการรวบรวมข้อมูลพบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อระบบประสาทจำนวน 62 ราย (ร้อยละ 25.41) และเหตุการณ์ของการเกิดพิษต่อระบบประสาท จำนวน 69 รายงาน ประกอบด้วยผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจำนวน 59 ราย คิดเป็นร้อยละ 85.51 และผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนปลายจำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.49 (ตารางที่ 24)

ตารางที่ 24 การเกิดพิษต่อระบบประสาท

พิษต่อระบบประสาท	0-3 เดือน	3-6 เดือน	6-12 เดือน	มากกว่า 12 เดือน	รวม
Central neurotoxic					
anxiety	2	0	0	0	2
ataxia	3	0	1	0	4
headache	1	0	0	0	1
insomnia	27	1	0	0	28
mood changes	2	1	1	0	4
tremor	15	1	2	1	19
seizure	0	1	0	0	1
Peripheral neurotoxic					
neuralgia	0	1	0	0	1
peripheral neuropathy	5	2	2	0	9
รวม	55	7	6	1	69

เมื่อพิจารณาสัดส่วนของการเกิดพิษต่อระบบประสาทในผู้ป่วยที่มีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา ช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต พบว่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมายในการรักษาเป็นส่วนใหญ่ คือ การไม่เกิดพิษต่อระบบประสาทเท่ากับร้อยละ 63.88 และการเกิดพิษต่อระบบประสาทเท่ากับร้อยละ 60.62 (ภาพที่ 18)

ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาระหว่างกลุ่มที่ไม่เกิดและเกิดการเกิดพิษต่อระบบประสาทเท่ากับ 14.10 (12.90 ถึง 16.20) และ 13.75 (12.60 ถึง 16.60) นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิดการเกิดพิษต่อระบบประสาท พบว่าค่ามัธยฐานของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.474)



ภาพที่ 18 สัดส่วนของการเกิดพิษต่อระบบประสาทในผู้ป่วยที่มีระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา ช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต

ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อระบบประสาทและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อระบบประสาทและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไตมีผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล จำนวน 244 ราย จากการรวบรวมข้อมูลพบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อระบบประสาทจำนวน 50 ราย (ร้อยละ 20.49) และเหตุการณ์ของการเกิดพิษต่อระบบประสาทมีจำนวน 55 รายงาน (ร้อยละ 79.71) ประกอบด้วยผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางจำนวน 50 ราย คิดเป็นร้อยละ 90.91 และผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนปลายจำนวน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.09 ผู้ป่วยที่เกิดการพิษต่อระบบประสาทในช่วง 1 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต เท่ากับ 34 ราย (ร้อยละ 13.93)

การศึกษาแบ่งกลุ่มการเกิดพิษต่อระบบประสาทเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ไม่เกิดพิษต่อระบบประสาท กลุ่มที่ 2 เกิดพิษต่อระบบประสาท สำหรับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษาและกลุ่มที่ 2 ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดสูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา นอกจากนี้ยังพิจารณาตัวแปรเสริมร่วมด้วย ได้แก่ เพศ โรคประจำตัว และประเภทของผู้บริจาคไต

จากการวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) โดยใช้สถิติ binary logistic regression พบว่าความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อระบบประสาทและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 2.249, 95%CI = 0.883 - 5.728, *p-value* = 0.089) ทั้งนี้ไม่พบตัวแปรที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อระบบประสาทอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 25)

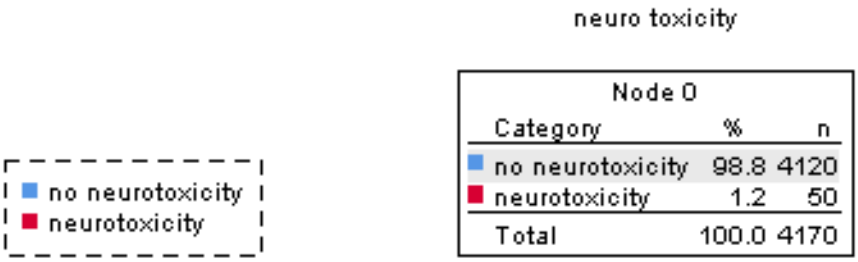
ตารางที่ 25 การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) ที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อระบบประสาท ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต

ปัจจัย	การวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis)		
	p-value	OR	95%CI
ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด			
- อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษาหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	ค่าอ้างอิง		
- สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	0.089	2.249	0.883-5.728
เพศ			
- ชาย	ค่าอ้างอิง		
- หญิง	0.819	0.929	0.492-1.753
โรคประจำตัว			
- โรคเบาหวาน	0.594	0.858	0.488-1.509
- โรคไขมันในเลือดสูง	0.550	1.186	0.679-2.072
- โรคความดันโลหิตสูง	0.377	2.448	0.336-17.816
ประเภทของผู้บริจาคไต			
- ผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต	ค่าอ้างอิง		
- ผู้บริจาคไตที่มีชีวิต	0.577	1.397	0.431-4.532

ตัวแปรตาม : การเกิดพิษต่อระบบประสาท,* คือ มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดพิษต่อระบบประสาท

การหาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดพิษต่อระบบประสาท ช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต ผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลมีจำนวน 244 ราย วิเคราะห์ด้วย Classification and regression tree พบว่าไม่สามารถหาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดพิษต่อระบบประสาทได้ (ภาพที่ 19)



ภาพที่ 19 ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดพิษต่อระบบประสาทช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต วิเคราะห์ด้วย Classification and regression tree

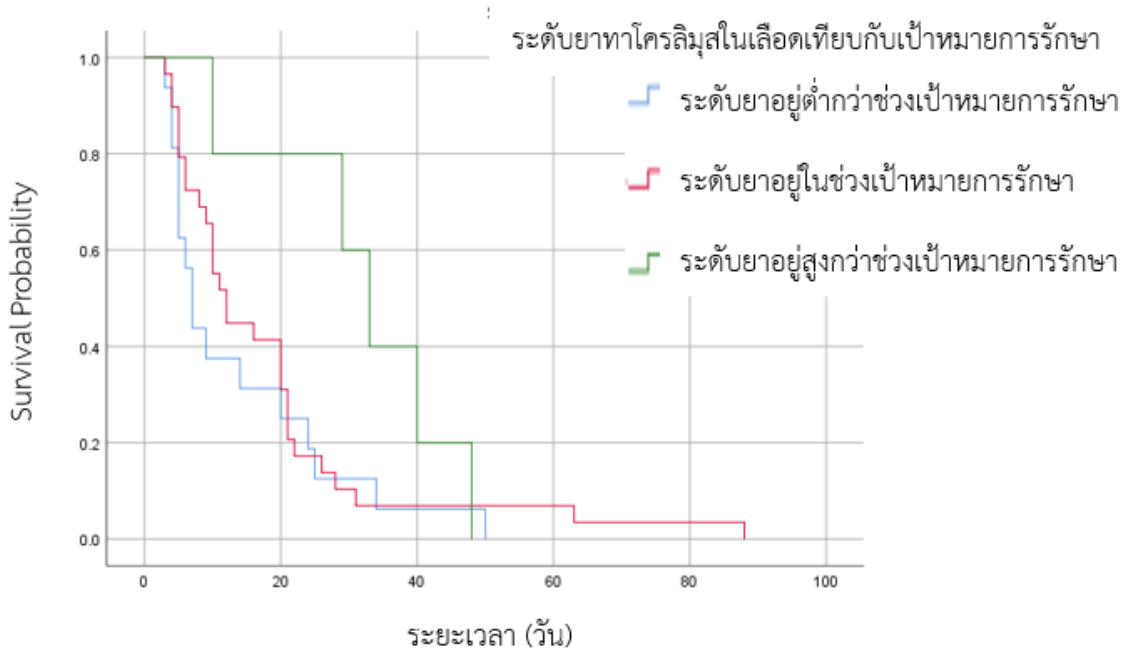
ระยะเวลาปลอดพิษต่อระบบประสาท

การศึกษาระยะเวลาปลอดพิษต่อระบบประสาทจะติดตามผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลา 3 เดือน วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan-Meier จำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลเท่ากับ 244 ราย ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาปลอดพิษต่อระบบประสาทโดยภาพรวมมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 11 (6.669 – 15.331) วัน ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดพิษต่อระบบประสาทของแต่ละระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับเป้าหมายการรักษา ดังตารางที่ 26

ตารางที่ 26 ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดพิษต่อระบบประสาทจะติดตามผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลา 3 เดือน วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan - Meier

ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด	ค่ามัธยฐานของระยะเวลาปลอดพิษต่อระบบประสาท			
	Estimate	Std. Error	95% CI	
			Lower	Upper
ต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	7.000	0.992	5.055	8.945
อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา	12.000	1.785	8.501	15.499
สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา	33.000	4.382	24.412	41.588

เมื่อการเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดพิษต่อระบบประสาทของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดด้วยวิธี log - rank test พบว่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีระยะเวลาการเกิดพิษต่อระบบประสาทแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.181) ดังภาพที่ 20



ภาพที่ 20 การเปรียบเทียบระยะเวลาปลอดพิษต่อระบบประสาท ภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลา 3 เดือนตามระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา วิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan – Meier

โรคมะเร็ง

การเกิดโรคมะเร็ง

การศึกษาการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตมีจำนวนผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูลเท่ากับ 244 ราย การศึกษาจะเริ่มติดตามการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะตั้งแต่ภายหลังปลูกถ่ายไตและติดตามจนสิ้นสุดการศึกษา โดยที่ก่อนการปลูกถ่ายไตผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการคัดกรองโรคมะเร็ง จากการรวบรวมข้อมูลพบผู้ป่วยที่เกิดโรคมะเร็งจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 1.64) เหตุการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งจำนวน 4 รายงาน การตรวจพบการเกิดโรคของผู้ป่วยทุกรายจะมาด้วยอาการแสดงที่ผิดปกติมีรายละเอียดดังนี้ ผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด transitional cell carcinoma 1 รายมาด้วยอาการปัสสาวะเป็นลิ่มเลือด ไม่ปวดท้อง ไม่มีปัสสาวะแสบขัดและผู้ป่วยโรคมะเร็งไตชนิด transitional cell carcinoma อีก 1 รายมาด้วยอาการต่อมน้ำเหลืองโตที่ left supraclavicular และขนาดโตขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งผู้ป่วยเกิดมะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับปฐมภูมิชนิด hepatocellular carcinoma 2 รายมาด้วยอาการปวดท้องและคลื่นไส้ สำหรับการยืนยันผลตรวจโรคด้วยการตรวจวินิจฉัยโรคด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าและการเจาะชิ้นเนื้อเพื่อตรวจหาสาเหตุความผิดปกติ ข้อมูลของระยะเวลาการเกิดโรคและการรักษาโรคมะเร็งแสดงในตารางที่ 27

ตารางที่ 27 ระยะเวลาการเกิดโรคและการรักษาโรคมะเร็ง

รายที่	ชนิดโรคมะเร็ง	ระยะเวลาเกิด (วัน)	การรักษา
1	transitional cell carcinoma	300	bilateral nephrectomy with bladder cuff excision
2	transitional cell carcinoma and lymph node metastasis	218	ยาเคมีบำบัด (gemcitabine และ cisplatin)
3	hepatocellular carcinoma	144	trans Arterial Chemo Embolization
4	hepatocellular carcinoma	414	trans Arterial Chemo Embolization

ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาเกิดโรคมะเร็ง

การวิเคราะห์หาระยะเวลาปลอดโรคมะเร็ง วิเคราะห์โดยวิธี Kaplan - Meier ภายหลังการปลูกถ่ายไตไม่สามารถทำได้ เนื่องจากผู้ป่วยที่เกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตมีจำนวนน้อย จึงใช้ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาเกิดโรคมะเร็งแทน ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาเกิดโรคมะเร็ง คือ transitional cell carcinoma 259 วันและ hepatocellular carcinoma 279 วัน

บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

การวิจัยเรื่อง “การศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย” เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง (retrospective analytic study) กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตรายใหม่ที่ได้รับยาทาโครลิมุสและมารับการรักษาที่สถาบันโรคไตและเปลี่ยนไต โรงพยาบาลพระรามเก้าระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 รวมเวลา 3 ปี 7 เดือน จำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การเข้าร่วมงานวิจัยเท่ากับ 244 ราย

อภิปรายผล

การศึกษาแบ่งอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสออกเป็น 2 ส่วน คือ ส่วนที่ 1. อาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือดของผู้ป่วย ได้แก่ พิษต่อไต ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ การติดเชื้อและพิษต่อระบบประสาท ส่วนที่ 2. โรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต งานวิจัยสามารถแบ่งการสรุปและอภิปรายผลออกเป็นส่วนต่าง ๆ ดังนี้

พิษต่อไต

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อไตและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตคงที่และติดตามในช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต พบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตมีจำนวน 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.35 ทั้งนี้ประเทศไทยมีงานการศึกษาของณิจาภรณ์ หงษ์ษาและพรนัชชา พงษ์ทนานนท์กุล[4] ที่พบการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine มากกว่าร้อยละ 50 ในช่วงภายหลังการปลูกถ่ายไต 1 ปี เท่ากับร้อยละ 8.62 สำหรับระยะเวลาปลอดพิษต่อไตเริ่มติดตามผู้ป่วยเมื่อการทำงานของไตคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามต่ออีก 3 เดือน พบระยะเวลาปลอดพิษต่อไตโดยภาพรวมมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 34 (25.820 ถึง 42.180) วัน ระยะเวลาที่ไตทำงานคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตอยู่ในช่วง 2 ถึง 96 วันและมีค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 19 (10 ถึง 32) วัน เมื่อพิจารณาข้อมูลที่มีในประเทศไทย พบว่าช่วงเวลา

ดังกล่าวเป็นช่วงที่พบการเกิดพิษต่อไตมากที่สุด คือ ช่วงเดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 4 ภายหลังการปลูกถ่ายไตเท่ากับร้อยละ 6.03[4]

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อไตและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) พบว่าระดับยาทาโครลิมุสที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษามีโอกาสเกิดพิษต่อไตมากกว่าระดับยาทาโครลิมุสที่อยู่ในช่วงหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา 6.759 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* < 0.001) สอดคล้องกับการศึกษาของของ Bottiger Y. และคณะ[5] พบว่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีความสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์ของยาทาโครลิมุสทางด้านการเกิดพิษต่อไต ซึ่งความสัมพันธ์ที่ได้มาจากการพิจารณาแนวโน้มของกราฟแท่งที่พบว่าการเกิดพิษต่อไตที่เพิ่มขึ้น เมื่อระดับยาทาโครลิมุสมากขึ้น แต่ไม่ได้ทดสอบสมมุติฐานทางสถิติ ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้จะสามารถยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อไตและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดด้วยการใช้สถิติมาพิจารณาได้ การศึกษาครั้งนี้ขัดแย้งกับการศึกษาของกิตติกา แก้วมหาวงศ์ และคณะ[36] ที่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดกับการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine ของกลุ่มที่มีระดับยาต่ำกว่าเป้าหมายการรักษาและกลุ่มที่มีระดับยาอยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา พบว่ามีความสัมพันธ์ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* > 0.05) การศึกษาดังกล่าวมีข้อจำกัด คือ ระดับยาทาโครลิมุสที่สูงกว่าเป้าหมายการรักษา พบ 1 ครั้งจึงไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ข้อมูลความสัมพันธ์กับการเพิ่มของค่า serum creatinine ได้ ทำให้การศึกษาในครั้งนี้จึงเป็นการศึกษาครั้งแรกในประเทศไทยที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อไตและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด นอกจากนี้ยังพบปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงของเกิดพิษต่อไตอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ โรคเบาหวานและโรคความดันโลหิตสูง ผู้บริจาคไตที่มีชีวิต การใช้ยา Antiplatelet การใช้ยา Angiotensin-receptor blockers การใช้ยา Antiretroviral และการใช้ยา Allopurinol

เมื่อวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้ สถิติ binary logistic regression ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 2 ปัจจัยดังนี้ ปัจจัยที่หนึ่ง ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด พบว่าระดับยาทาโครลิมุสที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษามีโอกาสเกิดพิษต่อไตมากกว่าระดับยาทาโครลิมุสที่อยู่ในช่วงหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา 7.331 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* < 0.001) ปัจจัยที่สอง ระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของ

กลุ่มตัวอย่างภายหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งเป็นตัวบ่งบอกถึงประสิทธิผลของการปลูกถ่ายไตในระยะแรก หากระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของกลุ่มตัวอย่างภายหลังการปลูกถ่ายไตสูงจะมีโอกาสเกิดพิษต่อไตมากขึ้น ตัวแบบการถดถอยสามารถอธิบายการเกิดภาวะพิษต่อไตระดับต่ำ ซึ่งไม่เหมาะที่จะนำมาประมาณเกิดพิษต่อไต อย่างไรก็ตามผลการศึกษาที่ได้ทำให้พบว่าช่วงที่การทำงานของไตคงที่ใน 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไตระดับยาทาโครลิมุสในเลือดและระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของกลุ่มตัวอย่างภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับเกิดพิษต่อไต แต่ยังมีปัจจัยอื่นที่มีผลเช่นกับ ซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ serum creatinine และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ทางสถิติ (*p-value* = 0.507) เนื่องจากการพิจารณาการเกิดพิษต่อไตจะมีจุดที่เกิดเมื่อระดับ serum creatinine ที่เพิ่มขึ้นจากค่าปกติ 0.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรหรือเพิ่มมากกว่าค่าปกติร้อยละ 50[9] ซึ่งการพิจารณาที่ระดับ serum creatinine อาจไม่สามารถคัดกรองการเกิดพิษต่อไตได้

การวิเคราะห์หาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต พบว่าไม่สามารถแบ่งช่วงของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดได้ อาจเนื่องมาจากการเกิดพิษต่อไตกระจายตามค่าระดับยาทาโครลิมุสจนทำให้ไม่สามารถแบ่งช่วงข้อมูลได้ไม่มีจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดพิษต่อไต นอกจากนั้นการเกิดพิษต่อไตมีจำนวนเหตุการณ์น้อยทำให้ไม่เพียงพอกับการวิเคราะห์ข้อมูล

ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

การศึกษาการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงของยาทาโครลิมุส ช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต พบร้อยละ 67.21 ซึ่งมีความแตกต่างจากการศึกษาของณิจาภรณ์ หงษ์ษาและพรนัชชา พงษ์ทนานนท์กุล[4] ที่พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงในช่วงเดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 4 ภายหลังการปลูกถ่ายไต 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.55 ผลการศึกษาดังกล่าวเริ่มติดตามผู้ป่วยวันที่ผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต แต่การศึกษาครั้งนี้เริ่มติดตามผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งการทำงานของไตยังไม่ฟื้นตัว ทำให้ลดการขับออกของโพแทสเซียม ทำให้พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่า ระยะเวลาปลอดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง

เริ่มติดตามผู้ป่วยเมื่อการทำงานของไตคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตและติดตามต่ออีก 3 เดือน พบระยะเวลาปลอดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงโดยภาพรวมมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 7 (4.682 ถึง 9.318) วัน ระยะเวลาที่ไตทำงานคงที่ภายหลังการปลูกถ่ายไตอยู่ในช่วง 2 ถึง 96 วันและมีค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 19 (10 ถึง 32) วัน เมื่อพิจารณาข้อมูลที่มีในประเทศไทย พบว่าช่วงเวลาดังกล่าวเป็นช่วงที่พบภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากที่สุด คือ ช่วงเดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 2 ภายหลังการปลูกถ่ายไตเท่ากับร้อยละ 3.03[4]

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา ด้วยการวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้สถิติ binary logistic regression ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ปัจจัยที่หนึ่ง ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดพบว่าระดับยาทาโครลิมุสที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษามีโอกาสเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่าระดับยาทาโครลิมุสที่อยู่ในช่วงหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา 2.637 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.004) สอดคล้องกับการศึกษาของ Lea JP. และคณะ[32] ทำการศึกษาจากชิ้นเนื้อส่วนหน่วยไตของหนูและพบว่าความเข้มข้นของยาทาโครลิมุสมีผลต่อการลดลงของ Na/K-ATPase activity ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้จะสามารถยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดในมนุษย์ ปัจจัยที่สอง ประเภทของผู้บริจาคไตพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคไตที่มีชีวิตจะมีโอกาสลดการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต เท่ากับร้อยละ 82.9 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.019) สอดคล้องกับข้อมูลของรายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะ ประจำปี พ.ศ. 2562[1] ที่รายงานการเกิดภาวะ delay graft function พบในผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคไตที่เสียชีวิต ร้อยละ 36 แต่ผู้ป่วยที่ได้รับไตจากผู้บริจาคไตที่มีชีวิตพบร้อยละ 3.1 ทั้งนี้การ delay graft function ในช่วงแรกภายหลังการปลูกถ่ายไตจะส่งผลลดการทำงานของไต ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้ ปัจจัยที่สาม คือ การใช้ยา Azole, Beta blocker และ Trimethoprim พบว่าการใช้ยามีผลลดการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขัดแย้งกับผลทางเภสัชวิทยาของยา[15] ที่ยามีผลเพิ่มระดับโพแทสเซียมในเลือด ซึ่งการศึกษาครั้งนี้อาจถูกจำกัดด้วยจำนวนผู้ป่วยที่ไม่เพียงพอกับการวิเคราะห์ผล นอกจากปัจจัยที่ได้กล่าวมาแล้วยังมีปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ เพศชาย และระดับ serum creatinine ปัจจัยที่มี

ผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ถูกตัดออกจากสมการที่วิเคราะห์ด้วยหลายตัวแปร (multivariate analysis) คือ ระดับโพแทสเซียมในเลือดที่สูงก่อนปลูกถ่ายไต และระดับ serum creatinine ที่ไตทำงานคงที่ของกลุ่มตัวอย่างภายหลังการปลูกถ่ายไต

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับโพแทสเซียมในเลือดและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด พบปัจจัยที่สามารถทำนายระดับโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด และค่า serum creatinine ของผู้ป่วย จากข้อมูลที่ได้พบว่าระดับ serum creatinine และระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับโพแทสเซียมในเลือด เมื่อการทำงานของไตลดลงส่งผลให้ไตมีความสามารถในการกำจัดโพแทสเซียมที่ร่างกายไม่ต้องการลดลงร่วมกับการที่ผู้ป่วยได้รับยาทาโครลิมุสที่ทำให้ไตลดการขับออกของโพแทสเซียมในเลือด นำไปสู่ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้ การศึกษาในครั้งนี้จึงเป็นการศึกษาครั้งแรกในประเทศไทยที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อไตและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด จากผลการศึกษาครั้งนี้จะนำไปสู่การเป็นหนึ่งในเครื่องมือที่ใช้ค้นหาและติดตามความปลอดภัยของผู้ป่วยด้วยการติดตามระดับ serum creatinine และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ซึ่งเป็นตัวส่งสัญญาณของภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง หากระดับ serum creatinine และระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเริ่มมีแนวโน้มสูงขึ้น ควรจะมีการติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดบ่อยครั้งขึ้นในช่วงนั้น เนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากขึ้น

การวิเคราะห์หาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต พบว่าช่วงของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่มีโอกาสเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงน้อยที่สุด คือ 3.7 ถึง 7.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่าอัตราเสี่ยง (Odds ratio) เท่ากับ 0.43 (95%CI 0.31 - 0.6) เมื่อพิจารณาร่วมกับเป้าหมายการรักษาในช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไตเท่ากับ 6 ถึง 12 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงน้อยที่สุดและอยู่ในช่วงการรักษา คือ 6 ถึง 7.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถนำมาใช้ประโยชน์ด้วยการติดตามระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเพื่อเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ คือ เมื่อระดับยาทาโครลิมุสมีระดับยาอยู่นอกช่วงของจุดตัด

ระดับยาที่ทำให้เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ควรจะมีการติดตามระดับโพแทสเซียมในเลือดบ่อยครั้งขึ้นในช่วงนั้น เนื่องจากผู้ป่วยมีความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์มากขึ้น

โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ

การศึกษาการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะของยาทาโครลิมุส พบการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะภายใน 1 ปีเท่ากับร้อยละ 7.46 ทั้งนี้ประเทศไทยมีงานการศึกษาของณิจาภรณ์ หงษ์ษาและพรนัชชา พงษ์ทนานนท์กุล[4] ที่พบว่าการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะภายใน 1 ปีเท่ากับร้อยละ 5.5 และพบมากในช่วงเดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 2 ภายหลังการปลูกถ่ายไต ผลการศึกษาดังกล่าวพบการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะจำนวนน้อยกว่า อาจเนื่องมาจากความแตกต่างของปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ ทางด้านของอายุ การศึกษาดังกล่าวผู้ป่วยมีอายุโดยเฉลี่ยอยู่ในช่วง 40 ถึง 44 ปีน้อยกว่าการศึกษาครั้งนี้ที่มีอายุโดยเฉลี่ย 56 ปี ซึ่งอายุที่มากขึ้นจะมีการเสื่อมของตับอ่อนที่ทำหน้าที่ในการผลิตฮอร์โมนอินสุลินที่ใช้ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด รวมทั้งอาจเกิดจากความแตกต่างของขนาดของยา steroid ที่ผู้ป่วยได้รับที่มีผลเพิ่มระดับน้ำตาล จากกระบวนการเพิ่มขึ้นของ gluconeogenesis ร่วมกับเพิ่มขึ้นของการต้านอินซูลิน ทั้งนี้ในการศึกษาครั้งนี้และการศึกษาดังกล่าวไม่ได้เก็บข้อมูลขนาดยา steroid

จุดเริ่มต้นของระดับยาทาโครลิมุสที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ คือ ระดับยาจุดแรกที่สูงกว่าค่าปกติก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดต่อเนื่องมากกว่า 1 เดือน สาเหตุเนื่องมาจากต้องการลดผลของการเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดจากการใช้ยาสเตียรอยด์ที่มีขนาดสูงในช่วงแรกของการปลูกถ่ายไต แต่ด้วยข้อจำกัดของการใช้ยาสเตียรอยด์ร่วมในผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งการศึกษาครั้งนี้พบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงตั้งแต่ภายหลังการปลูกถ่ายไตและระดับน้ำตาลในเลือดสูงต่อเนื่องเท่ากับ 5 ราย (ร้อยละ 50) สอดคล้องกับงานวิจัยของ Mathis AS และคณะ[20] ที่การเพิ่มของระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตและผู้ป่วยปลูกถ่ายไตร่วมกับตับอ่อนครั้งแรกที่ได้รับยาสเตียรอยด์ พบว่าภายหลังการผ่าตัด 1 วัน เท่ากับ 81.1 ± 8.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (*p-value* < 0.001)

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษาด้วยการวิเคราะห์ตัวแปรตัวแปรเดียว (univariate analysis) พบว่าระดับยาทาโครลิมุสที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษามีโอกาสเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่าระดับยาทาโครลิมุสที่อยู่ในช่วงหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา 5.685 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.03) สอดคล้องกับการศึกษาของ Pirsch JD. และคณะ[21] ที่พบว่าระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อวิเคราะห์หลายตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้สถิติ binary logistic regression ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 3 ปัจจัยดังนี้ ปัจจัยที่หนึ่ง คือ เพศ พบว่าเพศหญิงมีโอกาสเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะมากกว่าเพศชาย 6.774 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.005) ทั้งนี้ผลของเพศที่มีต่อการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะพบในการศึกษาของ Kyu teon hur และคณะ[46] ที่พบว่าเพศเป็นความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะของผู้ป่วยปลูกถ่ายไต เพศหญิงมีโอกาสเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะที่มีระยะเวลาเกิดโรคน้อยกว่า 1 ปีและไม่กลับเป็นปกติภายใน 7 ปีมากกว่าเพศชาย 3.9 เท่า (95%CI 1.1-14.7) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทางกลับกันเพศหญิงมีโอกาสเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะที่มีระยะเวลาเกิดโรคน้อยกว่า 1 ปีและสามารถกลับเป็นปกติภายใน 7 ปีมากกว่าเพศชายเท่ากับร้อยละ 20 (95%CI 0.1 - 4.5) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยที่สอง คือ ดัชนีมวลกาย พบว่าดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้นมีโอกาสเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะเพิ่มขึ้น 1.127 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.037) สอดคล้องการศึกษาของ Kyu teon hur และคณะ[46] ที่พบว่าดัชนีมวลกายที่เพิ่มขึ้นมีโอกาสเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีระยะเวลาเกิดโรคน้อยกว่า 1 ปีและไม่กลับเป็นปกติภายใน 7 ปี และกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีระยะเวลาเกิดโรคน้อยกว่า 1 ปีและสามารถกลับเป็นปกติภายใน 7 ปี เท่ากับ 2.1 (95%CI 0.4 - 10.8) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และ 7.4 (95%CI 1.2 - 46.7) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตามลำดับ ซึ่งดัชนีมวลกายเป็นค่ามาตรฐานในการประเมินภาวะอ้วน เมื่อเกิดภาวะอ้วนจะทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินและเกิดโรคเบาหวานได้ ปัจจัยที่สาม คือ การใช้ยา Statin พบว่าการใช้ยา Statin มีผลลดการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ(*p-value* = 0.006) ขัดแย้งกับผลทางเภสัชวิทยาของยา[19] ที่ลดการหลั่งอินซูลินใน

ร่างกาย ส่งผลให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ซึ่งการศึกษาครั้งนี้อาจถูกจำกัดด้วยจำนวนผู้ป่วยที่ไม่เพียงพอกับการวิเคราะห์ผล นอกจากปัจจัยที่ได้กล่าวมาแล้วยังมีปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงของเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ระดับน้ำตาลในเลือดสูงก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ การใช้ยา Lamivudine และการใช้ยา Glucose

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ fasting blood sugar และระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ช่วง 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งมีระดับ fasting blood sugar และยาทาโครลิมุสในเลือดไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างกัน ขัดแย้งกับงานวิจัยของ Duijnhoven EM. และคณะ[17] ที่พบระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีความสัมพันธ์เชิงลบกับ insulin sensitivity index ค่า r เท่ากับ - 0.478 (*p-value* = 0.045) ทั้งนี้อาจเนื่องมากจากระดับ fasting blood sugar อาจไม่ใช่ตัวแทนของค่าทางห้องปฏิบัติการของการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะที่มีความสัมพันธ์ของระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติมถึงตัวแทนของค่าทางห้องปฏิบัติการของการเกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่ insulin sensitivity index , hemoglobin A1c , C – peptide เป็นต้น

การวิเคราะห์หาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดภาวะโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต พบว่าไม่สามารถแบ่งช่วงของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะได้ อาจเนื่องมาจากการเกิดภาวะโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะกระจายตามค่าระดับยาทาโครลิมุสจนทำให้ไม่สามารถแบ่งช่วงข้อมูลได้ไม่มีจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ นอกจากนั้นการเกิดภาวะโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะมีจำนวนเหตุการณ์น้อยทำให้ไม่เพียงพอกับการวิเคราะห์ข้อมูล

การติดเชื้อ

การศึกษาการติดเชื้อภายหลังการปลูกถ่ายไตใน 3 เดือนแรก พบผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อจำนวน 125 ราย (ร้อยละ 51.23) และเหตุการณ์ของการเกิดการติดเชื้อ จำนวน 209 เหตุการณ์ ส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ จำนวน 138 รายงาน (ร้อยละ 66.03) และการติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบมากที่สุด คือ Cytomegalovirus จำนวน 16 รายงาน (ร้อยละ 7.66) ผู้ป่วยที่เกิดการติด

เชื้อในช่วง 1 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต เท่ากับ 97 ราย (ร้อยละ 39.75) ข้อมูลที่ได้สอดคล้องกับงานวิจัยของณิจาภรณ์ หงษ์ษาและพรนัชชา พงษ์ทนานนท์กุล[4] ทางด้านชนิดของการติดเชื้อและการติดเชื้อฉวยโอกาสที่มากที่สุดของการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ และ Cytomegalovirus จะพบในช่วงเดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 4 ภายหลังการปลูกถ่ายไตเท่ากับร้อยละ 6.58 และ 4.7 ตามลำดับ แต่ขัดแย้งในด้านของจำนวนที่พบที่แตกต่างกัน ทั้งนี้เนื่องมาจากผลการศึกษาดังกล่าวเริ่มติดตามผู้ป่วยวันที่ผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลภายหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต ซึ่งส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อในช่วง 1 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต เท่ากับ 97 ราย (ร้อยละ 77.6) และมีระยะเวลาปลอดการติดเชื้อโดยภาพรวมมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 10 (8.441 ถึง 11.559) วัน

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต พบว่าระดับยาทาโครลิมุสที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษามีโอกาสเกิดการติดเชื้อมากกว่าระดับยาทาโครลิมุสที่อยู่ในช่วงหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา 1.297 เท่าอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.487) ขัดแย้งกับ Bottiger Y. และคณะ[5] ที่พบระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีความสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์ของยาทาโครลิมุสทางด้านการเกิดการติดเชื้อ (โรคติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ โรคแผลติดเชื้อ โรคติดเชื้อในกระแสเลือด โรคติดเชื้อในลำไส้และเชื้อราในปาก) สาเหตุเนื่องมาจากความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื้อและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด อาจมีเฉพาะการติดเชื้อบางชนิดและไม่ได้มีผลต่อการติดเชื้อโดยรวม จึงอาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปสำหรับปัจจัยที่ผลต่อการเกิดการติดเชื้อ คือ เพศ จากผลการศึกษาเพศหญิงมีโอกาสเกิดการติดเชื้อมากกว่าเพศชาย 1.712 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.005) อาจเนื่องมาจากชนิดของการติดเชื้อที่พบส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ ซึ่งผู้หญิงจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะมากกว่าเพศชาย[47] เนื่องจากท่อปัสสาวะของผู้หญิงจะสั้นและอยู่ใกล้ทวารหนักซึ่งเป็นแหล่งที่มีเชื้อโรคมาก ทำให้เชื้อโรคบริเวณดังกล่าวเข้าทางท่อปัสสาวะได้ นอกจากปัจจัยที่ได้กล่าวมาแล้วยังมีปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงของการติดเชื้ออย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง การใช้ Anti-thymocyte globulin สำหรับการรักษาตัวในโรงพยาบาลช่วงภายหลังปลูกถ่ายไตไม่ใช่ปัจจัยที่ผลต่อการเกิดการติดเชื้อของผู้ป่วยภายหลังปลูกถ่ายไต

การวิเคราะห์หาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดการติดเชื้อช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต พบว่าไม่สามารถแบ่งช่วงของระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดโรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะได้ อาจเนื่องมาจากการเกิดการติดเชื้อกระจายตามค่าระดับยาทาโครลิมุสจนทำให้ไม่สามารถแบ่งช่วงข้อมูลได้ไม่มีจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดการติดเชื้อ นอกจากนั้นการเกิดการติดเชื้ออาจมีจำนวนเหตุการณ์น้อยทำให้ไม่เพียงพอกับการวิเคราะห์ข้อมูล

พิษต่อระบบประสาท

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อระบบประสาทและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไตมีผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล จำนวน 244 ราย จากการรวบรวมข้อมูลพบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อระบบประสาทจำนวน 50 ราย (ร้อยละ 20.49) เหตุการณ์ของการเกิดพิษต่อระบบประสาท จำนวน 55 รายงาน (ร้อยละ 79.71) และมีระยะเวลาปลอดพิษต่อระบบประสาทโดยภาพรวมมีค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) เท่ากับ 11 (6.669 ถึง 15.331) วัน ขัดแย้งกับงานวิจัยของณิจาภรณ์ หงษ์ษาและพรนัชชา พงษ์ทนานนท์กุล[4] ที่พบการเกิดพิษต่อระบบประสาทในช่วงเดือนที่ 1 ถึงเดือนที่ 2 ภายหลังการปลูกถ่ายไต เท่ากับ 5 ราย อาการที่พบคือ อาการสั่นและปวดศีรษะ ซึ่งเป็นอาการทางพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางและไม่พบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนปลาย

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อระบบประสาทและระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเทียบกับช่วงเป้าหมายการรักษา ช่วง 3 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไตมีผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล พบว่าระดับยาทาโครลิมุสที่สูงกว่าช่วงเป้าหมายการรักษามีโอกาสเกิดพิษต่อระบบประสาทมากกว่าระดับยาทาโครลิมุสที่อยู่ในช่วงหรือต่ำกว่าช่วงเป้าหมายการรักษา 2.249 เท่าอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*p-value* = 0.089) ขัดแย้งกับงานวิจัยของ Bottiger Y. และคณะ[5] ที่พบระดับยาทาโครลิมุสในเลือดมีความสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์ของยาทาโครลิมุสทางด้านการเกิดพิษต่อระบบประสาท (ปวดหัว อาการสั่นและตะคริว) สาเหตุเนื่องมาจากการค้นหาอาการพิษต่อระบบประสาทส่วนใหญ่จะเป็นการสอบถามในเชิงรุก ถ้าวันที่พบแพทย์ไม่ได้มีการสอบถามอาการผิดปกติต่างจากอาการไม่พึงประสงค์จากยาด้านอื่นที่สามารถตรวจร่างกายหรือติดตามจากค่าทางห้องปฏิบัติการได้ ส่งผลให้ข้อมูลไม่ถูกรวบรวมรวมทั้งความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อระบบ

ประสาทและระดับยาทาโครลิมุสในเลือด อาจมีเฉพาะการเกิดพิษต่อระบบประสาทบางชนิดและไม่ได้มีผลต่อการเกิดพิษต่อระบบประสาทโดยรวม จึงอาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

โรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต

การศึกษาการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตมีผู้เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล จำนวน 244 ราย จากการรวบรวมข้อมูลพบผู้ป่วยที่เกิดโรคมะเร็งจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 1.64) เหตุการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งจำนวน 4 รายงาน คือ transitional cell carcinoma 2 รายและ hepatocellular carcinoma 2 ราย นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยที่เกิด transitional cell carcinoma 1 รายเกิดมะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาเกิดโรคมะเร็ง คือ transitional cell carcinoma 259 วันและ hepatocellular carcinoma 279 วัน

การตรวจพบของ transitional cell carcinoma ของผู้ป่วย 1 รายมาด้วยอาการผิดปกติ คือ ปัสสาวะเป็นลิ่มเลือด ไม่ปวดท้อง ไม่มีปัสสาวะแสบขัด ต่อมาผู้ป่วยได้รับการตรวจวินิจฉัยโรคด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบ allograft renal cyst และยืนยันผลด้วยการตรวจชิ้นเนื้อสอดคล้องกับการศึกษา Vital Hevia และคณะ[28] ที่พบผู้ป่วยที่เกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตเป็นเวลา 1 ปี จากอาการผิดปกติของผู้ป่วย คือ ผู้ป่วยมารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการไข้ ปวด และมีอาการทางทางเดินปัสสาวะ เมื่อการตรวจวินิจฉัยโรคด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบก้อนขนาดใหญ่ที่กรวยไตและตรวจชิ้นเนื้อพบ high grade urothelial carcinoma ทั้งการตรวจพบโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตจากอาการผิดปกติของผู้ป่วยอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ล่าช้า หากข้อมูลของการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตมีจำนวนมากขึ้น ทำให้พบข้อมูลของการเกิดชนิดและเวลาการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต จะนำไปสู่การตรวจคัดกรองผู้ป่วยก่อนเกิดโรคได้

ข้อจำกัดของการศึกษา

- รูปแบบการศึกษาที่เก็บข้อมูลย้อนหลัง ซึ่งอาจมีข้อมูลบางส่วนสูญหายหรือไม่ได้ถูกบันทึกไว้ รวมทั้งรูปแบบของการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ยากต่อการกำจัดปัจจัยกวนที่อาจส่งผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ เช่น การรับประทานอาหาร การใช้ยาอื่นที่ไม่ได้รับจากทางโรงพยาบาลร่วม ประวัติการเป็นโรคเบาหวานของครอบครัว เป็นต้น
- การศึกษาไม่ได้บันทึกขนาดยาสเตียรอยด์ที่ใช้ร่วมและอาจส่งผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางด้านการเกิดโรคเบาหวานภายหลังการปลูกถ่ายไต
- ไม่สามารถวิเคราะห์อาการไม่พึงประสงค์ด้านแมกนีเซียมในเลือดต่ำได้ เนื่องจากการตรวจระดับแมกนีเซียมในเลือดไม่ได้ทำเป็นประจำ ทำให้มีจำนวนของระดับแมกนีเซียมในเลือดน้อย จากกลุ่มตัวอย่าง 244 รายพบ 133 ราย (ร้อยละ 54.51) ได้รับการตรวจระดับแมกนีเซียมในเลือด จำนวนระดับแมกนีเซียมในเลือดเท่ากับ 444 ค่า ผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามระดับแมกนีเซียมในเลือดส่วนใหญ่จะตรวจเพียง 1 ค่า (จำนวนผู้ป่วย 81 ราย คิดเป็นร้อยละ 60.9)
- ประชากรในการศึกษาเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตรายใหม่ที่ได้รับยาทาโครลิมุส และมารับการรักษาที่สถาบันโรคไตและเปลี่ยนไต โรงพยาบาลพระรามเก้า ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 แต่ปัญหาด้านการเก็บข้อมูล เนื่องจากระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลขัดข้อง ในงานวิจัยสามารถทบทวนข้อมูลช่วงระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 รวมเวลา 3 ปี 7 เดือน จำนวนผู้ป่วยเท่ากับ 272 ราย
- ไม่สามารถวิเคราะห์ผลของการใช้ยาชนิดอื่นต่อการเกิดพิษต่อระบบประสาทได้ เนื่องจากพิษต่อระบบประสาทของยาทาโครลิมุสบางชนิดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ของยาทั่วไป เช่น headache, insomnia, dizziness, fatigue เป็นต้น
- การรายงานพิษต่อระบบประสาทน่าจะน้อยกว่าความเป็นจริง เนื่องจากการค้นหาอาการพิษต่อระบบประสาทส่วนใหญ่จะเป็นการสอบถามในเชิงรุก ต่างจากอาการไม่พึงประสงค์จากยาด้านอื่นที่สามารถตรวจร่างกายหรือติดตามจากค่าทางห้องปฏิบัติการได้ ส่งผลให้ข้อมูลไม่ถูกรวบรวม

ข้อเสนอแนะจากผลการวิจัย

- การวิเคราะห์หาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ควรพิจารณาร่วมกับเป้าหมายการรักษา จุดตัดของการศึกษาครั้งนี้มาจากเป้าหมายการรักษาในช่วง 3 เดือนแรกภายหลังการปลูกถ่ายไต เท่ากับ 6 ถึง 12 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ทั้งนี้การนำผลการศึกษาที่ได้มาใช้จริงควรเก็บข้อมูลเพิ่มเติม เพื่อให้ได้ผลที่ถูกต้องและเหมาะสมกับการนำไปใช้ของแต่ละสถานที่
- ตัวแบบการถดถอยของการประมาณการเกิดพิษต่อไต ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและโรคเบาหวานภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะมีค่า R^2 ต่ำ ซึ่งตัวแบบการถดถอยที่ได้ไม่เหมาะที่จะนำมาประมาณการเกิดพิษต่อไต ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและโรคเบาหวานภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาที่ได้ทำให้พบว่าภายหลังการปลูกถ่ายไตช่วง 3 เดือนแรก ระดับยาทาโครลิมุสในเลือดเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งสามด้าน แต่ยังมีปัจจัยอื่นที่มีผลเช่นกับ ซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยครั้งต่อไป

- ควรเก็บข้อมูลการศึกษาในครั้งต่อแบบไปข้างหน้า เพื่อลดการสูญหายของข้อมูล รวมทั้งอาจทราบข้อมูลปัจจัยกวนที่อาจส่งผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้
- การดูแลผู้ป่วยทางด้านการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ควรมีการพัฒนาระบบโดยทีมสหสาขาวิชาชีพ เนื่องจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาบางด้านอาจต้องการการค้นหาอาการไม่พึงประสงค์และดูแลจากทีมสหสาขาวิชาชีพ ได้แก่ แพทย์ตรวจร่างกายผู้ป่วย พยาบาลพูดคุยและซักถามอาการผิดปกติที่อาจเกิดอย่างใกล้ชิด เภสัชกรทวนสอบวิธีกินยาของผู้ป่วยให้ถูกต้องตามแพทย์สั่ง เมื่อได้ข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาและย้อนกลับเพื่อหาสาเหตุ ทำให้เกิดองค์ความรู้ในการดูแลผู้ป่วยในอนาคต

บทที่ 6

สรุปผลการศึกษาวิจัย

การวิจัยนี้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสกับระดับยาในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทยและมีวัตถุประสงค์รอง 4 ข้อ คือ 1. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่าทางห้องปฏิบัติการกับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย 2. เพื่อหาค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ 3. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสทางด้านการเกิดโรคมะเร็งของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย 4. เพื่อหาระยะปลอดเหตุการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตรายใหม่ที่ได้รับยาทาโครลิมุสและมารับการรักษาที่สถาบันโรคไตและเปลี่ยนไต โรงพยาบาลพระรามเก้าระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2559 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562

สรุปผลการศึกษา ได้ดังต่อไปนี้

1. ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือด พบมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทางด้านการเกิดพิษต่อไต ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงและโรคเบาหวานภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ
2. ค่าจุดตัดระหว่างระดับยาทาโครลิมุสในเลือดที่ทำให้เกิดและไม่เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงอยู่ในช่วง 3.7 ถึง 7.4 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร
3. ระยะเวลาปลอดของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ พบค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์) ของการเกิดพิษต่อไต , ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง , โรคเบาหวานหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ , การติดเชื้อและพิษต่อระบบประสาทเท่ากับ 34 (25.820 ถึง 42.180) วัน , 7 (4.682 ถึง 9.318) วัน , 0.71 (0 ถึง 4.460) วัน วัน , 10 (8.441 ถึง 11.559) วันและ 11 (6.669 – 15.331) วันตามลำดับ
4. การเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตพบผู้ป่วยที่เกิดโรคมะเร็งพบร้อยละ 1.64 โดยมี hepatocellular carcinoma 2 รายและ transitional cell carcinoma 2 ราย ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาเกิดโรคมะเร็ง คือ hepatocellular carcinoma 279 วันและ transitional cell carcinoma 259 วัน

ข้อมูลที่ได้จากในงานวิจัยเล่มนี้จะสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยในการป้องกันไม่ให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาด้วยการติดตามระดับยาไม่ให้เกินระดับที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ นอกจากนี้การทราบถึงอุบัติการณ์และระยะเวลาของการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไตจะช่วยในการเฝ้าระวังและคัดกรองการเกิดโรคและเป็นข้อมูลในการดูแลผู้ป่วย

รายการอ้างอิง

1. คณะอนุกรรมการทะเบียนปลูกถ่ายอวัยวะ สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย. รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะ ประจำปี พ.ศ. 2562. [cited 2564 มีนาคม 27]. Available from: http//www.transplantthai.org /upload/170905105531507_ MNB.pdf.

2. Tsipotis E, Gupta NR, Raman G, Zintzaras E, Jaber BL. Bioavailability, Efficacy and Safety of Generic Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Nephrol. 2016;44(3):206-18.

3. ณัฐวุฒิ โตวนำชัย. Immunology for kidney transplantation. กรุงเทพ: ริษัท เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น จำกัด; 2560.

4. ณิจาภรณ์ หงษ์ษาและพรนัชชา พงษ์ทนานนท์กุล. อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ภายหลังการใช้ทาโครลิมุสรูปแบบรับประทานวันละครั้งและทาโครลิมุสรูปแบบรับประทาน วันละสองครั้งในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต.(โครงการพิเศษปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต): มหาวิทยาลัยมหิดล; 2559.

5. Bottiger Y, Brattstrom C, Tyden G, Sawe J, Groth CG. Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients. Br J Clin Pharmacol. 1999;48(3):445-8.

6. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. 'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2012;59(1 Suppl 1):A7, e1-420.

7. Noppakun K, Ingsathit A, Pongskul C, Premasthian N, Avihingsanon Y, Lumpaopong A, et al. A 25-year experience of kidney transplantation in Thailand: report from the Thai Transplant Registry. Nephrology (Carlton). 2015;20(3):177-83.

8. Ativitavas T, Jirasiritham S, Ngorsakun P, Pipatpannawong K, Mavichak V. Malignancies in renal transplant patients: 15 years experience in Thailand. Transplant Proc. 2008;40(7):2403-4.

9. Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. BMC Nephrol. 2017;18(1):124.

10. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. Am Fam Physician. 2008;78(6):743-50.

11. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray PT, Macedo E, Cerda J, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. Kidney Int. 2015;88(2):226-34.

12. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120(4):c179-84.

13. First MR, Lee D, Lewis P, Rose S. An Economic Analysis of the Cost Effectiveness of Blood Gene Expression Profiling in Kidney Transplant Recipients. J Health Med Econ. 2017;3(1:3).

14. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, Kudsk KA. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. Am J Health Syst Pharm. 2005;62(16):1663-82.

15. Joyce C, James F. Hyperkalemia. American Family Physician. 2006;104:80–3.

16. Jun HR, Kim H, Lee SH, Cho JH, Lee H, Yim HW, et al. Onset of Hyperkalemia following the Administration of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin II Receptor Blocker. Cardiovasc Ther. 2021;2021:5935149.

17. Duijnhoven EMV, Boots JMM, Christiaans MHL, Wolffenbuttel BHR, Hooff JPV. Influence of tacrolimus on glucose metabolism before and after renal transplantation: a prospective study. J Am Soc Nephrol. 2001;12(3):583-8.

18. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. Am J Transplant. 2014;14(9):1992-2000.

19. Vandana J, Ronak K P, Zaureen K. Drugs and hyperglycemia. A practical guide Maturitas. 2017;104:80–3.

20. Mathis AS, Liu MT, Adamson RT, Nambi SS, Patel AM. Retrospective analysis of early steroid-induced adverse reactions in kidney and kidney-pancreas transplant recipients. Transplant Proc. 2007;39(1):199-201.

21. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation. 1997;63(7):977-83.

22. Vincenti F, Jensik SC, Filo RS, Miller J, Pirsch J. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. Transplantation. 2002;73(5):775-82.

23. Veroux P, Veroux M, Puliatti C, Morale W, Cappello D, Valvo M, et al. Tacrolimus-induced neurotoxicity in kidney transplant recipients. Transplant Proc. 2002;34(8):3188-90.

24. Administration FaD. PROGRAF® tacrolimus capsules ,tacrolimus injection (for intravenous infusion only) [cited 2019 Jan 22]. Available from: http// www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/.../050708s027, 050709s 021lbl.pdf.

25. Kaleyias J, Faerber E, Kothare SV. Tacrolimus induced subacute cerebellar ataxia. Eur J Paediatr Neurol. 2006 10(2):86-9.

26. Anghel D, Tanasescu R, Campeanu A, Lupescu I, Podda G, Bajenaru O. Neurotoxicity of immunosuppressive therapies in organ transplantation. Maedica (Bucur). 2013;8(2):170-5.

27. Jacob A, Eran D. Drug-Induced Hypomagnesaemia. Drug Safety. 2005;28:763–88.

28. Hevia V, Gomez V, Alvarez S, Diez Nicolas V, Gomez Del Canizo C, Orosa A, et al. Transitional cell carcinoma of the kidney graft: an extremely uncommon presentation of tumor in renal transplant recipients. Case Rep Transplant. 2013;2013:196528.

29. Chiang YJ, Wang HH, Liu KL, Chu SH, Lee WC. Hepatocellular carcinoma following renal transplantation: experience in northern Taiwan. Transplant Proc. 2008;40(7):2397-9.

30. Yu M, Liu M, Zhang W, Ming Y. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Pharmacogenetics of Tacrolimus in Kidney Transplantation. Curr Drug Metab. 2018;19(6):513-22.

31. Society TT. Thai Transplant Care Kidney. bangkok: Bangkok Medical Publisher; 2014.

32. Lea JP, Sands JM, McMahon SJ, Tumlin JA. Evidence that the inhibition of Na+/K(+)-ATPase activity by FK506 involves calcineurin. Kidney Int. 1994;46(3):647-52.

33. Navaneethan SD, Sankarasubbaiyan S, Gross MD, Jeevanantham V, Monk RD. Tacrolimus-associated hypomagnesemia in renal transplant recipients. Transplant Proc. 2006;38(5):1320-2.

34. Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovich SJ, Boshkos C, Stinson E, et al. The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. Kidney Int. 1988;33(2):590-600.

35. Katari SR, Magnone M, Shapiro R, Jordan M, Scantlebury V, Vivas C, et al. Clinical features of acute reversible tacrolimus (FK 506) nephrotoxicity in kidney transplant recipients. Clin Transplant. 1997;11(3):237-42.

36. กิตติกา แก้วมหาวงศ์และคณะ. ผลของระดับยาtacrolimus ที่อยู่ในช่วงการรักษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต. The 5th Annual Northeast Pharmacy Research Conference of 2013. 2556:64-9.

37. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Furstenberg A, Yang CL, Roeschel T, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. Nat Med. 2011;17(10):1304-9.

38. Deppe CE, Heering PJ, Viengchareun S, Grabensee B, Farman N, Lombes M. Cyclosporine a and FK506 inhibit transcriptional activity of the human mineralocorticoid receptor: a cell-based model to investigate partial aldosterone resistance in kidney transplantation. Endocrinology. 2002;143(5):1932-41.

39. van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant. 2004;19 Suppl 6:vi8-vi12.

40. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. Microbiol Spectr. 2016;4(4).

41. Sousa SR, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JO. [Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation]. J Bras Nefrol. 2010;32(1):75-82.

42. Piotrowski PC, Lutkowska A, Tsibulski A, Karczewski M, Jagodzinski PP. Neurologic complications in kidney transplant recipients. Folia Neuropathol. 2017;55(2):86-109.

43. Nijenhuis T, Hoenderop JG, Bindels RJ. Downregulation of Ca(2+) and Mg(2+) transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. J Am Soc Nephrol. 2004;15(3):549-57.

44. Van Laecke S, Van Biesen W. Hypomagnesaemia in kidney transplantation. Transplant Rev (Orlando). 2015;29(3):154-60.

45. Navarro MD, Lopez-Andreu M, Rodriguez-Benot A, Aguera ML, Del Castillo D, Aljama P. Cancer incidence and survival in kidney transplant patients. Transplant Proc. 2008;40(9):2936-40.

46. Hur KY, Kim MS, Kim YS, Kang ES, Nam JH, Kim SH, et al. Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. Diabetes Care. 2007;30(3):609-15.

47. Kaur R, Kaur R. Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. Postgrad Med J. 2020.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

การพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

มหาวิทยาลัยศิลปากร

มหาวิทยาลัยศิลปากร

หนังสือฉบับนี้ให้ไว้เพื่อแสดงว่า

รหัสโครงการ: REC 63.1001-105-5426

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย): การศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับระดับยาทาโครลิมุสในเลือดของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย

ชื่อโครงการ (ภาษาอังกฤษ): The association of tacrolimus blood levels and adverse drug reactions among Thai kidney transplant patients.

ผู้วิจัยหลัก:	นางสาวปนัดดา ฮูเซ็น	**สังกัด:** คณะเภสัชศาสตร์
ผู้ร่วมวิจัย:	1. นพ.วิรุฬห์ มาวิจักขณ์	**สังกัด:** โรงพยาบาลพระรามเก้า
	2. ภญ.พรพิมล วิมลวัตรเวที	**สังกัด:** โรงพยาบาลพระรามเก้า
	3. ภก.เฉลิมลาภ นาดี	**สังกัด:** โรงพยาบาลพระรามเก้า

เอกสารที่รับรอง:

1. แบบเสนอเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ เวอร์ชั่น 02 ฉบับลงวันที่ 3 ธันวาคม 2563
2. แบบเสนอโครงการวิจัยเพื่อการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (ฉบับภาษาไทย) เวอร์ชั่น 02 ฉบับลงวันที่ 3 ธันวาคม 2563

ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศิลปากร โดยยึดหลักเกณฑ์ตามคำประกาศ เฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki) และมีความสอดคล้องกับหลักจริยธรรมสากล ตลอดจนกฎหมายข้อบังคับ และข้อกำหนดภายในประเทศ โดยขอให้รายงานความก้าวหน้าของโครงการวิจัยทุก 6 เดือน และรายงานฉบับสมบูรณ์เมื่อโครงการเสร็จสิ้น

(ศาสตราจารย์ ดร.พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์)
ประธานกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
มหาวิทยาลัยศิลปากร

หมายเลขใบรับรอง COE 63.1218-131
วันที่รับรอง: 18 ธันวาคม พ.ศ.2563
วันหมดอายุ: 17 ธันวาคม พ.ศ.2564

สำนักงานบริหารการวิจัย นวัตกรรมและการสร้างสรรค์
6 ถนนราชมรรคาใน ตำบลพระปฐมเจดีย์ อำเภอเมืองนครปฐม จังหวัดนครปฐม 73000
โทร 0-3425-5808 โทรสาร (Fax) : 0-3425-5808
email : su.ethicshuman@gmail.com

ภาคผนวก ข

แบบเก็บข้อมูล

แบบบันทึกประวัติผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป

1. เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง
2. อายุ .....ปี (วันที่เริ่มยาทาโครลิมุส)
3. น้ำหนัก .....กิโลกรัม (วันที่เริ่มยาทาโครลิมุส)
4. โรคประจำตัว (เลือกได้ > 1ข้อ)

   ☐ Diabetes mellitus ☐ Dyslipidemia

   ☐ Hypertension ☐ อื่น ๆ (โปรดระบุ).....

5. ประวัติโรคไต

   ☐ Hypertensive nephropathy ☐ Diabetic nephropathy

   ☐ Obstructive uropathy

   ☐ Chronic glomerulonephritis ☐ อื่น ๆ (โปรดระบุ).....

ข้อมูลการบำบัดทดแทนไต

1. วัน/เดือน/ปีที่ปลูกถ่ายไต ...../...../ค.ศ. .....
2. จำนวนครั้งที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

   ☐ ครั้งที่ 1 ☐ ครั้งที่ 2 ☐ อื่น ๆ .....

3. ชนิดของผู้บริจาคไต

   ☐ ผู้บริจาคที่เสียชีวิต

   ☐ ผู้บริจาคไตที่มีชีวิต มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดกับผู้รับบริจาค

   ☐ ผู้บริจาคไตที่มีชีวิต มีความสัมพันธ์เป็นสามีหรือภรรยากับผู้รับบริจาค

   ☐ ผู้บริจาคไตที่มีชีวิตที่ไม่มีความสัมพันธ์ทางสายเลือดกับผู้รับบริจาค

แบบบันทึกรายการยาที่ได้รับ

ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต	วันที่ 1-7	วันที่ 8-14	วันที่ 15-30	เดือนที่ 2-3	เดือนที่ 4-6	เดือนที่ 7-9	เดือนที่ 10-15	หมายเหตุ
ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต (วัน)								
ยากดภูมิคุ้มกัน								
Tacrolimus								
Basiliximab								
Antithymocyte globulin								
Methylprednisolone								
Azathioprine								
Mycophenolate Mofetil								
Prednisolone								
ยาอื่น ๆ								

แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด

ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต	วันที่ 1-7	วันที่ 8-14	วันที่ 15-30	เดือนที่ 2-3	เดือนที่ 4-6	เดือนที่ 7-9	เดือนที่ 10-15	หมายเหตุ
ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต (วัน)								
เป้าหมายของระดับยา (ng/ml)								
Trough conc. (ng/ml)[1]								
ADR : Nephrotoxicity[2]								
Serum creatinine (mg/dl)								
ADR : PTDM[2]								
Fasting blood sugar (mg/dl)								
ADR : Hyperkalemia[2]								
Serum potassium (mEq/l)								
ADR : Hypomagnesemia[2]								
Serum magnesium (mg/dl)								
ADR : Neurotoxicity[2]								
Headache								
Tremor								
Cramp								
Insomnia								
Paresthesia								
Dizziness								
Anxiety								
Fatigue								
Itching								
Photophobia								

แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากยาทาโครลิมุสที่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด(ต่อ)

ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต	วันที่ 1-7	วันที่ 8-14	วันที่ 15-30	เดือนที่ 2-3	เดือนที่ 4-6	เดือนที่ 7-9	เดือนที่ 10-15	หมายเหตุ
ADR : Neurotoxicity[2]								
Seizure								
Myalgia								
Other								
ADR : Infections[2]								
Opportunity infection[2]								
Cytomegalovirus								
Candida								
Herpes simplex								
Herpes zoster								
Pseudomonas								
BK virus								
Aspergillus								
Toxoplasma gondii								
Other								
Types of infections								
Sepsis								
Urinary tract infections								
Upper respiratory tract infection								
Pneumonia								
Oral candidiasis								
Dermatitis								
Cellulitis								

ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต	วันที่ 1-7	วันที่ 8-14	วันที่ 15-30	เดือนที่ 2-3	เดือนที่ 4-6	เดือนที่ 7-9	เดือนที่ 10-15	หมายเหตุ
ADR : Infections[2]								
Types of infections								
Gastroenteritis								
Other								

<u>หมายเหตุ :</u>

1. Trough concentration : ระดับยาทาโครลิมุสในเลือด ณ เวลาที่ 0

2. ข้อมูลการเกิด Adverse drug reaction : ค่า 1 คือ ADR และ 0 คือ Censored

3. PTDM ย่อมาจาก Post-transplant diabetes mellitus

มหาวิทยาลัยศิลปากร

แบบบันทึกการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต

ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไต	ปีที่				
	1	2	3	4	5
ระยะเวลาหลังปลูกถ่ายไต(วัน)					
Gastrointestinal Tract					
Colon[1]					
Gastric[1]					
Rectum[1]					
Pancreases[1]					
Hepatoma[1]					
Esophagus[1]					
Skin					
Squamous cell carcinoma[1]					
Basal cell carcinoma[1]					
Melanoma[1]					
Kaposi' s sarcoma[1]					
Genitourinary and reproductive system					
Brest[1]					
Uterine[1]					
Ovary[1]					
Prostate[1]					
Seminoma[1]					
Renal cell carcinoma[1]					
Transitional cell carcinoma[1]					
Solid Tumor					
Pulmonary Mesothelioma[1]					
Lung[1]					

แบบบันทึกการเกิดโรคมะเร็งภายหลังการปลูกถ่ายไต (ต่อ)

ระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายไต	ปีที่				
	1	2	3	4	5
Solid Tumor (ต่อ)					
Thyroid1					
Chondrosarcoma[1]					
Parathyroid[1]					
Pelvic sarcoma[1]					
Brain[1]					
PTLD[1,2]					
Other[1]					

<u>หมายเหตุ :</u>

1. ข้อมูลการเกิด Adverse drug reaction : ค่า 1 คือ ADR และ 0 คือ Censored

2. PTLD คือ Post transplantation lymphoproliferative disorder

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ปนัดดา ฮูเซ็น
วัน เดือน ปี เกิด	11 พฤษภาคม 2527
สถานที่เกิด	กรุงเทพ
วุฒิการศึกษา	เภสัชศาสตรบัณฑิต
ที่อยู่ปัจจุบัน	90/96 ม.มัณฑณา ซอย 11 ถนนพระยาสุเรนทร์ ต.บางชัน อ.คลองสามวา กรุงเทพ 10510