

Chulalongkorn University

## Chula Digital Collections

---

Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)

---

2018

### การศึกษาอุบัติการณ์ ภัยเงียบ และผลการรักษาการติดเชื้อไวรัสซีเค ในผู้ป่วย ปลูกถ่ายไตในประเทศไทยที่มีทรัพยากรจำกัด

ดิษฐ์ โตวิกัย  
คณะ แพทยศาสตร์

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd>

 Part of the [Medical Sciences Commons](#)

---

#### Recommended Citation

โตวิกัย, ดิษฐ์, "การศึกษาอุบัติการณ์ ภัยเงียบ และผลการรักษาการติดเชื้อไวรัสซีเค ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศไทยที่มี  
ทรัพยากรจำกัด" (2018). *Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD)*. 3625.  
<https://digital.car.chula.ac.th/chulaetd/3625>

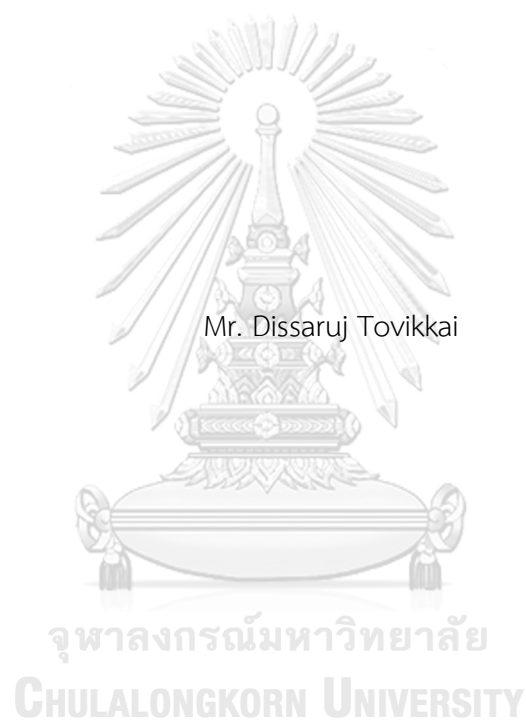
This Thesis is brought to you for free and open access by Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD) by an authorized administrator of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

การศึกษาอุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง และผลการรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเค ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตใน  
ประเทศที่มีทรัพยากรจำกัด



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2561  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PREVALENCE, RISK FACTORS, and TREATMENT OUTCOMES OF BK POLYOMAVIRUS  
INFECTION AMONG KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS IN A RESOURCE-LIMITED  
COUNTRY



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Medicine  
Department of Medicine  
Faculty of Medicine  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2018  
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาอุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง และผลการรักษาการติดเชื้อไวรัสสปีเค ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศที่มีทรัพยากรจำกัด
โดย	นายดิษฐ์ โตวิกภัย
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	นายแพทย์จ๊กกพัฒน์ วนิชานันท์

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(นายแพทย์จ๊กกพัฒน์ วนิชานันท์)

..... กรรมการ  
(แพทย์หญิงฐนิสา พัชรตระกูล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(แพทย์หญิงธีรรัตน์ ฉันทชล)

ดิษฐ์ ตรีวิทย์ : การศึกษาอุบัติการณ์ ปัจจัยเสี่ยง และผลการรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเค  
 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในประเทศที่มีทรัพยากรจำกัด. ( PREVALENCE, RISK FACTORS,  
 and TREATMENT OUTCOMES OF BK POLYOMAVIRUS INFECTION AMONG  
 KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS IN A RESOURCE-LIMITED COUNTRY) อ.ที่  
 ปริญญาหลัก : นพ.จักษพัฒน์ วนิชานันท์

ไวรัสบีเค เป็นไวรัสในวงศ์โพลีโอมาไวรัส ซึ่งเป็นไวรัสที่มีสารพันธุกรรมชนิดดีเอ็นเอสายคู่ ความสำคัญของไวรัสนี้สามารถก่อให้เกิดการติดเชื้อได้ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะโดยเฉพาะการปลูกถ่ายไต ทำให้เกิดภาวะไตอักเสบจากไวรัสบีเค และทำให้ไตวายภายหลังการปลูกถ่ายไตได้ โดยคำแนะนำในการรักษาปัจจุบันนั้นคือการลดระดับยากดภูมิคุ้มกันเป็นหลัก ดังนั้นการตรวจคัดกรองก่อนภาวะการติดเชื้อไวรัสบีเคก่อนที่จะมีการลุกลาม และมีการอักเสบของเนื้อไตจึงเป็นสิ่งสำคัญ แต่อย่างไรก็ตาม การตรวจหาไวรัสบีเคมีความสับสนเปลี่ยนแปลงงบประมาณมาก เนื่องจากมีความจำเป็นต้องตรวจต่อเนื่อง ซึ่งอาจจะไม่เหมาะสมกับสถานการณ์ประเทศไทย การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาที่จะประเมินความชุกของการติดเชื้อไวรัสบีเค ความเสี่ยงของการติดเชื้อ และแนวทางในการรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งจากการศึกษาพบว่า อัตราการตรวจคัดกรองหาไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่ายมีเพียงร้อยละ 54.8 และพบความชุกของการติดเชื้ออยู่ที่ร้อยละ 26.8 และพบภาวะไตอักเสบจากไวรัสบีเคร้อยละ 6.5 และพบว่าการใช้ยากดภูมิ calcineurin inhibitor เป็นปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อไวรัสบีเคอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ในด้านการรักษา การลดระดับยากดภูมิคุ้มกัน ร่วมกับการให้ยา leflunomide กับ ciprofloxacin เป็นการรักษาหลักที่แพทย์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เลือกใช้ในการรักษาไวรัสบีเค โดยไม่พบภาวะการเสียชีวิตภายหลังการปลูกถ่ายภายหลังการติดตาม 2 ปี ดังนั้นการตรวจคัดกรองหาการติดเชื้อไวรัสบีเค เพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสบีเค ถือเป็นสิ่งสำคัญที่แพทย์ควรตระหนักถึง และการลดระดับยากดภูมิคุ้มกัน ร่วมกับการให้ยา ciprofloxacin และ leflunomide อาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเค โดยได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ

สาขาวิชา อายุรศาสตร์  
 ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อนิสิต .....  
 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

# # 6074011830 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: BK virus, Kidney transplant

Dissaruj Tovikkai : PREVALENCE, RISK FACTORS, and TREATMENT OUTCOMES OF BK POLYOMAVIRUS INFECTION AMONG KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS IN A RESOURCE-LIMITED COUNTRY. Advisor: Jakapat Vanichanan, M.D.

BK polyomavirus (BKV) is a double-stranded DNA (dsDNA) virus which can reactivate after kidney transplantation leading to BKV associated nephropathy (BKVAN) and allograft failure. Currently, there is no effective antiviral against BKV and recommendation for treatment remains decrease immunosuppression. An appropriate preemptive approach is crucial to prevent progress to BKVAN, however, this approach may be impractical in a resource-limited country. Therefore, we conducted this study aim to evaluate the prevalence infection, risk factors, management and outcomes of BKV infection in King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand. Medical record of patients who underwent kidney transplant between January 2012 to December 2016 was retrospectively reviewed. A total of 228 kidney transplant were performed during the study period. Rate of BKV screening was 54.8% with a prevalence of BKV infection and BKVAN 26.8% and 6.5%, respectively. Higher rate of BKV infection was observed in recipients taking calcineurin inhibitor (CNI) as a maintenance regimen (92.2% vs 100% p-value=0.026). Patients with BKVAN had an earlier onset of viremia and higher viral load in both urine and serum compared to those without allograft complication. Decrease immunosuppression and initiation of leflunomide were used 93.3% in patients with BKVAN. There was no graft failure from BKVAN. The screening rate for BKV in our institute was low which may lead to underestimation

Field of Study: Medicine

Student's Signature .....

Academic Year: 2018

Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ด้วยความช่วยเหลือของอาจารย์นายแพทย์จ๊กพัฒน์ วนิชานันท์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่าง ๆ อันเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในการทำวิจัย อีกทั้งยังช่วยแก้ปัญหาต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นระหว่างการดำเนินงานอีกด้วย

ขอขอบคุณอาจารย์แพทย์หน่วยโรคติดเชื้อทุกท่าน ผู้ประสิทธิ์ประสาทวิชา และให้ความช่วยเหลือในการทำวิทยานิพนธ์เรื่องนี้

ขอขอบคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ข้อมูลในการทำศึกษาวิจัย

และ ขอขอบพระคุณบิดามารดา และครอบครัว ที่ให้ความช่วยเหลือและให้กำลังใจผู้วิจัย เสมอมาจนสำเร็จการศึกษา



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ดิษรุจ โตวิกัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	ซ
บทที่ 1 บทนำ .....	1
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	10
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	13
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	15
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล ข้อจำกัด และข้อเสนอแนะ .....	25
บรรณานุกรม.....	30
ประวัติผู้เขียน.....	37



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งหมดในช่วงปี พ.ศ.2555-2559 .....	15
ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจหาไวรัสบีเค .....	19
ตารางที่ 3 ระยะเวลาในการตรวจพบไวรัสบีเคในปัสสาวะ และในเลือด .....	20
ตารางที่ 4 แนวทางในการรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเคในกลุ่ม Non-BKVAN และ BKVAN.....	21
ตารางที่ 5 แสดงค่าครีเอตินินตามช่วงเวลาภายหลังการติดเชื้อไวรัสบีเค .....	22
ตารางที่ 6 ผลของการติดเชื้อไวรัสบีเคเมื่อติดตามผู้ป่วย 2 ปีภายหลังการติดเชื้อ .....	24
ตารางที่ 7 ข้อมูลการเปรียบเทียบงานวิจัยการติดเชื้อไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่ายในประเทศไทย (21) (22).....	25

## สารบัญรูปภาพ

หน้า

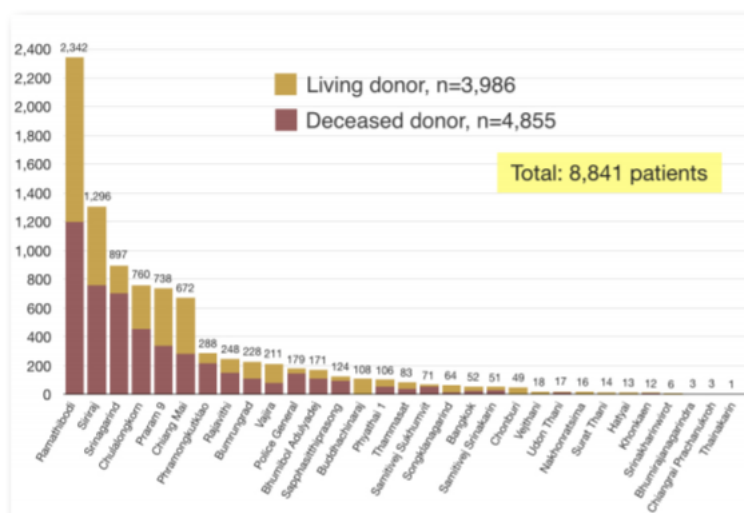
ภาพที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในประเทศไทยแบ่งตามโรงพยาบาล.....	2
ภาพที่ 2 แผนผังการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางพันธุกรรมของไวรัสกลุ่ม Polyomavirus ที่ก่อโรคในมนุษย์ (ภาพประกอบจาก (8)).....	3
ภาพที่ 3 แสดงกรอบแนวคิดวิจัย.....	6
ภาพที่ 4 แผนภูมิแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าครีเอตินินตามช่วงเวลา.....	22
ภาพที่ 5 แผนภูมิแสดง ROC curve ที่แสดงค่าความไว และความจำเพาะในการวินิจฉัยไตอักเสบจากไวรัสสปีเค โดยเปรียบเทียบกับระดับไวรัสในกระแสเลือด.....	23

## บทที่ 1 บทนำ

### 1.1 ความสำคัญ และที่มาของงานวิจัย

ภาวะไตวายเรื้อรัง (Chronic kidney disease) ถือเป็นปัญหาที่มีความสำคัญ และจัดเป็นปัญหาใหญ่ในประเทศไทย จากข้อมูลการสำรวจภายในประเทศไทยในปี ค.ศ. 2004 และมีการตีพิมพ์ในวารสารเมื่อปี ค.ศ. 2009 พบว่า ความชุกของโรคไตเสื่อม ขั้นที่ 3 ขั้นที่ 4 และขั้นที่ 5 อยู่ที่ร้อยละ 8.1, ร้อยละ 0.2 และ ร้อยละ 0.15 ตามลำดับ (1) และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุก ๆ ปี ทำให้เสียค่าใช้จ่ายในการดูแล ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวนมาก อีกทั้งยังเป็นสาเหตุการตายอันดับต้น ๆ ของประเทศไทย (2) แต่ด้วยวิทยาการที่ก้าวไกลในปัจจุบัน การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายในปัจจุบันนั้นมีหลากหลายวิธี ตั้งแต่การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้อง หรือการบำบัดทดแทนไตโดยการฟอกเลือด ซึ่งจากรายงานของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พบว่าแนวโน้มของการบำบัดทดแทนไตมีอุบัติการณ์สูงขึ้นทุกปี โดยข้อมูลจากรายงานล่าสุดปี ค.ศ. 2015 พบว่ามีอุบัติการณ์ของการบำบัดทดแทนไตสูงถึง 317.71 รายต่อล้านประชากร และมีความชุกของการบำบัดทดแทนไตทั้งหมด สูงถึง 1306.6 รายต่อล้านประชากร (3) นอกจากการบำบัดทดแทนไตด้วย 2 วิธีข้างต้น ยังมีการปลูกถ่ายไตซึ่งเป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตถาวร และเริ่มมีการผ่าตัดปลูกถ่ายประสบความสำเร็จครั้งแรกในโลกตั้งแต่ปี ค.ศ. 1954 (4)

สำหรับประเทศไทย เริ่มมีการปลูกถ่ายไตครั้งแรกตั้งแต่ปี ค.ศ.1975 (5) และมีการปลูกถ่ายอย่างต่อเนื่องนับตั้งแต่นั้น แต่ยังไม่มีการเก็บข้อมูลการปลูกถ่ายไตอย่างเป็นระบบ จนกระทั่งปี ค.ศ. 2002 ที่สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะได้เริ่มรวบรวมยอดการปลูกถ่ายไตทั้งหมด ซึ่งจากรายงานของสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะในปี ค.ศ. 2017 มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในประเทศไทยสะสมทั้งหมด 8,841 ราย โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากผู้บริจาคมีชีวิต (living donor) จำนวน 3,986 ราย และจากผู้บริจาคสมองตาย (deceased donor) จำนวน 4,855 ราย (ภาพที่ 1) ซึ่งมียอดผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายมากขึ้นทุกปี (6)



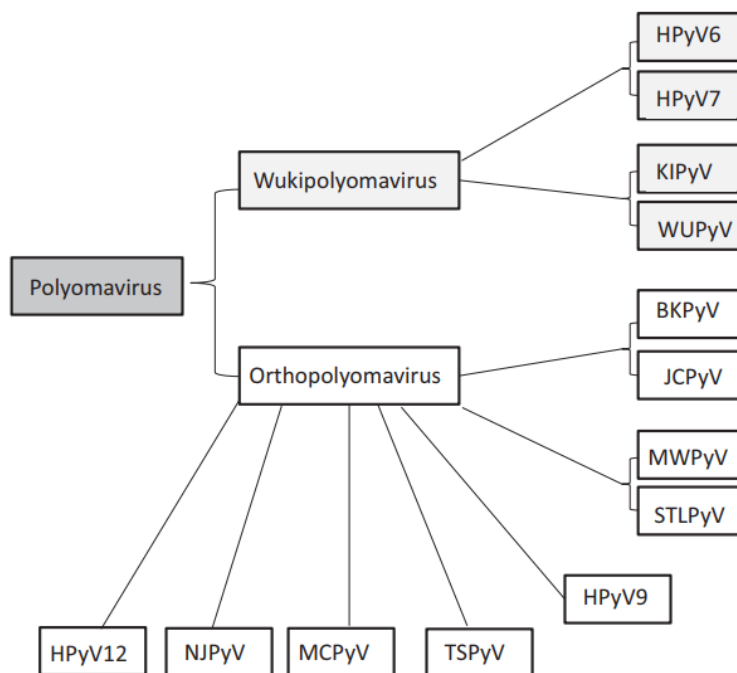
ภาพที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในประเทศไทยแบ่งตามโรงพยาบาล

(ข้อมูลจากสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย ปี ค.ศ. 2017)

แม้ว่าการปลูกถ่ายอวัยวะ จะเป็นทางเลือกในการรักษาบำบัดทดแทนไตถาวรในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และไม่จำเป็นที่จะต้องทำการฟอกเลือด หรือการบำบัดทดแทนไตทางหน้าท้อง สามารถใช้ชีวิตได้ใกล้เคียงกับปกติ เหมือนก่อนที่ผู้ป่วยจะปลูกถ่ายไต แต่ภายหลังการปลูกถ่ายไตไม่นาน พบว่ามีการติดเชื้อฉวยโอกาสภายหลังการปลูกถ่ายไตมากขึ้น ทำให้เกิดค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลมากขึ้น และระยะหลัง มีการพบว่าการติดเชื้อฉวยโอกาสบางชนิด มีผลโดยตรงต่อการทำงานของไตที่พึ่งทำการปลูกถ่าย ทั้งในแง่ยาที่ใช้ในการรักษาอาจจะมีพิษต่อไต หรือการติดเชื้อด้วยตัวเชื้อโรคนั้นเองก่อให้เกิดการสลัดไตที่พึ่งทำการปลูกถ่ายทิ้งได้ โดยเฉพาะการติดเชื้อไวรัสบางชนิด ได้แก่ ไวรัสซีเอ็มวี (CMV; Cytomegalovirus) ซึ่งเป็นไวรัสในวงศ์ Herpesviridae ชนิด Betaherpesvirinae และไวรัสบีเค (BKV) (7)

ไวรัสบีเคเป็นหนึ่งในไวรัสในวงศ์ *Polyomaviridae* กลุ่ม Orthopolyomavirus (8) โดยมีไวรัสหลากหลายชนิดในวงศ์นี้ แต่มีเพียงไม่กี่ชนิดที่สามารถก่อโรคในมนุษย์ (ภาพที่ 2) มีลักษณะสำคัญ คือเป็น ดีเอ็นเอไวรัส ที่มีสายคู่ (dsDNA virus) โดยไวรัสบีเค ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1971 (9) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ที่มาด้วยภาวะท่อทางเดินปัสสาวะของไตใหม่มีการตีบตัน ซึ่งไวรัสบีเคได้ถูกตั้งชื่อตามตัวอักษรแรกของชื่อ และนามสกุลของผู้ป่วยคนแรกที่ถูกวินิจฉัยว่าติดเชื้อไวรัสนี้ (B. K.) ซึ่งภายหลังจากการค้นพบไวรัสบีเค มีการศึกษาอย่างกว้างขวาง พบว่าผู้ป่วยส่วนมากมักได้รับการติดเชื้อตั้งแต่วัยเด็ก ซึ่งมีอาการ และอาการแสดงเล็กน้อย ได้แก่ ไข้ต่ำ ๆ และมีอาการทางระบบทางเดินหายใจเพียงเล็กน้อยเท่านั้น จากการเก็บข้อมูลในต่างประเทศพบว่าความชุกของไวรัสบีเคในประชากรทั่วไปอาจสูงถึงร้อยละ 80 (10, 11) ซึ่งภายหลังการติดเชื้อ ไวรัสอาจจะมีการ

เพิ่มจำนวนเอง และพบไวรัสได้ในปัสสาวะ แต่ตัวไวรัสนั้นจะถูกควบคุมด้วยภูมิคุ้มกันที่ปกติของผู้ป่วย ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ ตัวไวรัสจะทำให้เกิดภาวะกระเพาะปัสสาวะอักเสบ และปัสสาวะเป็นเลือดได้ ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไขกระดูก หรือในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีการปลูกถ่ายไต จะเกิดภาวะท่อปัสสาวะตีบตัน หรือมีภาวะไตอักเสบจากไวรัสบีเค (12) ซึ่งเป็นอีกสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะการณีสลัดไตภายหลังการปลูกถ่ายไต ซึ่งการจะวินิจฉัยภาวะไตอักเสบจากไวรัสบีเคนั้น จำเป็นที่จะต้องตัดชิ้นเนื้อไตเพื่อดูลักษณะของไตว่ามีการเปลี่ยนแปลงเข้าได้กับการติดเชื้อไวรัสบีเค กล่าวคือ การตรวจพบจุดภายในเซลล์ที่อาจบ่งบอกถึงการติดเชื้อไวรัสบีเค การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ท่อไต (renal tubular cell) หรือการย้อมสีชิ้นเนื้อด้วยสีพิเศษ Simian virus 40 (SV40) ที่เป็น Polyomavirus ในลิง ที่บ่งบอกว่าอาจมีการติดเชื้อไวรัสบีเคได้ เนื่องจากไวรัสบีเคมีลักษณะทางพันธุกรรมเหมือน SV40 ร้อยละ 70 และไวรัส SV40 ไม่ทำให้เกิดโรคในมนุษย์ (13, 14)



ภาพที่ 2 แผนผังการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ทางพันธุกรรมของไวรัสกลุ่ม Polyomavirus ที่ก่อโรคในมนุษย์ (ภาพประกอบจาก (8))

การตรวจพบการติดเชื้อจากไวรัสบีเค นอกจากการตรวจทางพยาธิวิทยาจากการตัดชิ้นเนื้อไตนั้น สามารถตรวจหาปริมาณไวรัสได้จากสิ่งส่งตรวจต่างๆ เช่น การตรวจปัสสาวะ อาจพบสาร

พันธุกรรมของไวรัสบีเคในปัสสาวะ หรือการตรวจเจอลักษณะ decoy cell ปนมาในปัสสาวะ ซึ่งเป็นเศษของเซลล์ท่อไตที่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค หรือจากการตรวจเลือดหาสารพันธุกรรมของไวรัสบีเคในกระแสเลือด อย่างไรก็ตามมีงานวิจัยพบว่า ระดับสารพันธุกรรมของไวรัสบีเคในปัสสาวะนั้น ไม่สอดคล้องไปกับภาวะไตอักเสบจากการติดเชื้อไวรัสโดยตรง เหมาะสำหรับการตรวจเพื่อสอดส่องการติดเชื้อภายหลังการปลูกถ่ายมากกว่า (surveillance) ซึ่งคำแนะนำในปัจจุบันโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ แนะนำว่าควรจะมีการตรวจหาสารพันธุกรรมของไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่ายไต ทุก 3 เดือน ภายหลังการปลูกถ่ายไต หรือเมื่อมีการทำงานของไตผิดปกติ หรือว่า ให้ตรวจเดือนที่ 1, 3, 6, 12 และ 24 เดือน ภายหลังปลูกถ่าย (15) แต่ห้องปฏิบัติการที่สามารถตรวจไวรัสบีเคมีจำนวนน้อย และมีค่าใช้จ่ายในการตรวจค่อนข้างมาก การตรวจไวรัสดังกล่าวจึงมีข้อจำกัดมาก โดยเฉพาะในประเทศไทย ในขณะที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เป็นโรงเรียนแพทย์ และเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิที่เป็นศูนย์ปลูกถ่ายไตได้เริ่มให้บริการตรวจไวรัสบีเค ภายในโรงพยาบาล ค่าใช้จ่ายของการส่งตรวจก็ยังมีราคาแพง จึงยังมีข้อจำกัดเช่นเดียวกัน ดังนั้นงานวิจัยชิ้นนี้ จะเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังการตรวจไวรัสบีเคในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต เพื่อที่จะหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อไวรัสบีเค ช่วงเวลา และความเหมาะสมของการตรวจในสภาพเศรษฐกิจที่เหมาะสมกับประเทศไทย

## 1.2 คำถามการวิจัย (Research question)

### คำถามหลัก (Primary research question)

ความชุกของโรคไตอักเสบจากไวรัสบีเค (BK virus associated nephropathy) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีอัตราเท่าใด

### คำถามรอง (Secondary research questions)

1. อัตราการตรวจหาไวรัสบีเคในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นอย่างไร
2. ปัจจัยในด้านความเสี่ยงของการเกิดตรวจพบการติดเชื้อไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่ายไต เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค ในด้าน อายุ, เพศ, ค่า body mass index, จำนวนปีของการล้างไต, โรคประจำตัว, ชนิดของการปลูกถ่าย (CDKT หรือ LDKT), การปลูกถ่ายข้ามกลุ่มเลือด, ค่าความเข้ากันได้ของ HLA (HLA-mismatch), ระยะเวลาที่ไตขาดเลือดนับตั้งแต่ตัดไตจากผู้บริจาค จนถึง ต่อเส้นเลือดไตในผู้รับบริจาค (cold-ischemic time), การทำงานของไตภายหลังการปลูกถ่ายที่ช้า, ชนิดของยากดภูมิคุ้มกันที่ได้ก่อนการปลูกถ่าย, การทำการล้างพลาสมาก่อนปลูกถ่าย, การให้อิมมูโนกลอบูลินก่อนการปลูกถ่าย และยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับเมื่อวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสบีเค
3. ระยะเวลาในการตรวจหาไวรัสบีเคครั้งแรกในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายที่ไม่มีไวรัสบีเค เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค มีความแตกต่างกันหรือไม่

4. แผนการรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเคในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นอย่างไร มีความแตกต่างกันในด้านแนวทางการรักษาในกลุ่มที่ตรวจพบไวรัสบีเคในปัสสาวะ กลุ่มที่ตรวจพบไวรัสบีเคในกระแสเลือด และกลุ่มที่ตรวจพบไวรัสบีเคในชิ้นเนื้อไต หรือพบความผิดปกติของไตที่เข้าได้กับการติดเชื้อไวรัสบีเค
5. ระดับไวรัสบีเคในปัสสาวะเท่าใดที่มีความสัมพันธ์กับภาวะไตอักเสบจากไวรัสบีเคในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
6. ระดับไวรัสบีเคในกระแสเลือดเท่าใดที่มีความสัมพันธ์กับภาวะไตอักเสบจากไวรัสบีเคในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
7. ผลการทำงานของไตที่ได้รับการปลูกถ่าย ภายหลังจากติดเชื้อไวรัสบีเค 2 ปี เป็นอย่างไร
8. อัตราตายของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ภายหลังจากติดเชื้อไวรัสบีเค เป็นอย่างไร

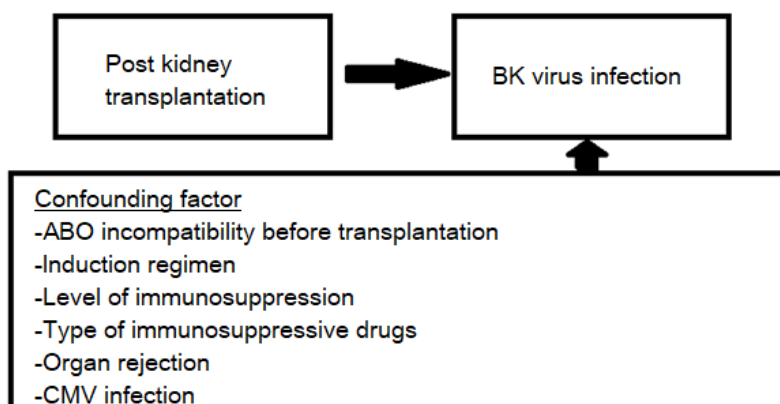
### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อศึกษาความชุกของการติดเชื้อไวรัสบีเค ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่ทำให้เกิดการติดเชื้อไวรัสบีเค ภายหลังจากการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
3. เพื่อศึกษาแผนการรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเค ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
4. เพื่อศึกษาผลกระทบของการติดเชื้อไวรัสบีเค ภายหลังจากการปลูกถ่ายไต ในด้านอัตราการสลับไต ภายหลังจากการปลูกถ่ายไต 2 ปี อัตราการตาย ของผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

### 1.4 สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)

ความชุกของการติดเชื้อจากไวรัสบีเคในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ไม่มีความแตกต่างกับสถาบันอื่น ๆ ที่มีการปลูกถ่ายไต

### 1.5 กรอบแนวคิดของงานวิจัย (Conceptual framework)



ภาพที่ 3 แสดงกรอบแนวคิดวิจัย

### 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

#### การตรวจการติดเชื้อไวรัสบีเคที่เหมาะสม (Appropriateness for BKV screening)

คำแนะนำในปัจจุบันโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ แนะนำว่าควรจะมีการตรวจหาสารพันธุกรรมของไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่ายไต ทุก 3 เดือนภายหลังการปลูกถ่ายไต หรือเมื่อมีการทำงานของไตผิดปกติ หรือว่า ให้ตรวจเดือนที่ 1,3,6,12 และ 24 เดือน ภายหลังปลูกถ่าย (15) แต่เนื่องจากค่าใช้จ่ายในการตรวจระดับสารพันธุกรรมไวรัสบีเคในเลือด จึงทำให้ยังไม่มีแนวทางในการตรวจไวรัสบีเคในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ชัดเจน ทางผู้วิจัยจึงกำหนดให้การตรวจหาไวรัสบีเคอย่างน้อย 2 ครั้ง ภายใน 2 ปี โดยตรวจครั้งแรกภายใน 1 ปี หลังการปลูกถ่าย ถือเป็น การตรวจที่เหมาะสม การตรวจน้อยกว่าข้อตกลงข้างต้น ถือเป็น การตรวจที่ไม่เหมาะสม

#### การทำงานของไตล่าช้าหลังจากการปลูกถ่ายไต (Delayed graft function)

ภายหลังการปลูกถ่ายไต ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอาจจะยังไม่สามารถปัสสาวะได้เอง เนื่องจากเกิดการ ทำงานของไตล่าช้า เนื่องจากไตอาจจะขาดเลือดระยะเวลานาน หรือไตที่บริจาคอาจมีความผิดปกติของไตอยู่ก่อน ทำให้เกิดภาวะของเสียคั่งได้ (delayed graft function) ซึ่งยังไม่มีคำจำกัดความที่ตายตัวชัดเจน (16, 17) และมีความหลากหลายในแต่ละสถาบัน ซึ่งทางผู้วิจัยถือว่าการที่ผู้ป่วยมีค่าของเสียที่คั่ง หรือมีปริมาณสารน้ำที่มากเกินไปเนื่องจากปัสสาวะไม่ออก และมีความจำเป็นที่จะต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตโดยวิธีอื่นๆ เช่นการบำบัดทดแทนไตทางเลือด (การล้างไตทางเส้นเลือด) อย่างน้อย 1 ครั้ง ภายหลังการปลูกถ่าย ถือว่ามีภาวะการทำงานของไตล่าช้า

#### ระยะเวลาที่อวัยวะจะทำการปลูกถ่ายขาดเลือด

การเก็บเกี่ยวอวัยวะ (organ procurement) จากผู้บริจาคไต ทั้งการบริจาคชนิดผู้บริจาคสมองตาย (deceased donor) หรือการบริจาคจากญาติ (living related donor) จะมีช่วงระยะเวลา



ที่ไตขาดเลือด และได้รับการเก็บอยู่ในภาวะอุณหภูมิ ที่เหมาะสม ซึ่งระยะเวลาตั้งแต่การตัดจากผู้บริจาค และการเคลื่อนย้ายอวัยวะจนมาถึงห้องผ่าตัด ถือเป็น cold ischemia time และภายหลังการนำอวัยวะออกมาจากที่เก็บอวัยวะ มาปรับอุณหภูมิให้สูงขึ้นจนถึงการต่อเส้นเลือดของไตเสร็จสิ้น ถือเป็น warm ischemia time

## 1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

### 1. BK virus infection

หมายถึงการติดเชื้อไวรัสบีเค โดยมีลักษณะการติดเชื้อดังนี้

#### 1.1 BK viruria

ครั้ง

หมายถึง การตรวจพบไวรัสบีเคในปัสสาวะของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต อย่างน้อย 1

#### 1.2 BK viremia

ครั้ง

หมายถึง การตรวจพบไวรัสบีเคในกระแสเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต อย่างน้อย 1

#### 1.3 Presumptive BK virus associated nephropathy

หมายถึง การตรวจพบระดับไวรัสบีเคในกระแสเลือด (BK viremia)  $> \log_4$  ร่วมกับมีภาวะการทำงานของไตที่ลดลง แต่ไม่มีการตัดชิ้นเนื้อไต หรือมีการตัดชิ้นเนื้อไตแต่ไม่พบลักษณะที่เข้าได้กับการติดเชื้อไวรัสบีเค

#### 1.4 Definite BK virus associated nephropathy

หมายถึง การตรวจพบการเปลี่ยนแปลงระดับเซลล์ (cytopathic change) จากการตัดชิ้นเนื้อไตที่เข้าได้กับการติดเชื้อไวรัสบีเค โดยไม่สนใจระดับไวรัสบีเคในกระแสเลือด โดยลักษณะที่เข้าได้กับการติดเชื้อไวรัสบีเคมีดังนี้

4.1 การเจอ viral inclusion ในเซลล์ท่อไตของไตที่ได้รับบริจาค (tubular cell)

4.2 การตรวจพบ SV40 immunohistochemistry positive จากการตัดชิ้นเนื้อไต

4.3 การตรวจพบความผิดปกติของเซลล์ของท่อไตที่ได้รับการบริจาค (tubular

cell) ร่วมกับมีระดับไวรัสบีเคในกระแสเลือดสูง  $> \log_4$

### 2. Diabetes mellitus

หมายถึง ผู้ป่วยที่เคยวินิจฉัยว่ามีภาวะเบาหวาน หรือ มีผลการตรวจดังต่อไปนี้

2.1 Fasting plasma glucose มากกว่าหรือเท่ากับ 126 mg/dL; Fasting คือ งดอาหารที่มีพลังงานเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง หรือ

2.2 2h-plasma glucose มากกว่าหรือเท่ากับ 200 mg/dL ระหว่างการทำ oral glucose

tolerance test (กลืนน้ำตาลตามมาตรฐานขององค์การอนามัยโลกอย่างน้อย 75 g) หรือ 2.3 HbA1C  $\geq$  6.5% โดยที่ชุดทดสอบที่ผ่านมาตรฐานของ national glycohemoglobin standardization program หรือ diabetes control and complications trial หรือ 2.4 ผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับโรคเบาหวาน และ a random plasma glucose มากกว่า หรือ เท่ากับ 200 mg/dL โดยผู้ป่วยตามเกณฑ์ ข้อ 2.1 – 2.3 ควรมีการอีกครั้งเพื่อยืนยัน (18)

### 3. Hypertension

หมายถึง ผู้ป่วยที่เคยวินิจฉัยว่ามีภาวะความดันโลหิตสูง ตามเกณฑ์ของ สมาคมโรคหัวใจของสหรัฐอเมริกา ปี 2017 คือ กล่าวคือ ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตซิสโตลิก มากกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท หรือ ความดันไดแอสโตลิก มากกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท (19)

### 4. Ischemic heart disease

หมายถึง โรคที่กล้ามเนื้อหัวใจตายจากการเกิดจากหลอดเลือดแดงเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจตีบตัน; หรือ มีผลคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่แสดง symmetrical T-wave inversion ที่ลึกกว่า 0.2 มล. โวลต์ หรือพบ pathologic Q wave; หรือ ผล coronary angiogram พบการตีบตันของเส้นเลือดมากกว่าร้อยละ 50 (20)

## 1.8 รูปแบบการวิจัย

Retrospective, descriptive analytic study

## 1.9 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ตรวจสอบข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ช่วงปี พ.ศ.2555-2559
2. ตรวจสอบข้อมูลการตรวจเชื้อไวรัสบีเคจากห้องปฏิบัติการไวรัสวิทยา
3. เก็บข้อมูลผู้ป่วยทุกคนที่มีการส่งตรวจไวรัสบีเคในช่วงเวลาดังกล่าว
4. ตรวจสอบข้อมูลจากฐานเวชระเบียนว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสบีเคหรือไม่
5. นำข้อมูลที่ได้ไปทดสอบทางสถิติ

## 1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

### หลักการเคารพในบุคคล (Respect for person)

ข้อมูลในเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายทุกคน จะไม่ถูกเปิดเผย และข้อมูลที่นำมาใช้ในงานวิจัยนั้น จะไม่สามารถตรวจสอบย้อนกลับไปยังบุคคลนั้นได้ (non-traceable)

information) และเอกสารเหล่านี้จะเก็บไว้ในตู้ใส่กุญแจ และข้อมูลที่ได้รับและบ่งบอกถึงตัวผู้ป่วย จะถือเป็นความลับ และไม่มีการเปิดเผย

### **หลักผลประโยชน์ (Beneficence and non-maleficence)**

ข้อมูลที่น่ามาใช้ในงานวิจัย จะไม่ส่งผลกระทบต่อมาตรฐานการดูแลรักษาผู้ป่วยรายนั้น ๆ ภายหลังจากการปลูกถ่ายไตในอนาคต **ยกเว้น** ในอนาคตจะมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ยืนยันว่ามีการรักษาอื่น ๆ ที่มีประโยชน์มากกว่าการรักษาที่ผู้ป่วยได้รับในปัจจุบัน

### **หลักความยุติธรรม(Justice)**

การเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่มีการตรวจหาระดับไวรัสสปีเค จะเก็บข้อมูลของผู้ที่ปลูกถ่ายไตทั้งหมดที่ได้ทำการปลูกถ่ายที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงเวลาดังกล่าว และการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตที่มีการติดเชื้อไวรัสสปีเค จะเก็บข้อมูลของผู้ป่วยทุกรายเช่นเดียวกัน และท้ายที่สุดแล้วการศึกษานี้จะส่งให้คณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และทำจดหมายขอใช้ข้อมูลเวชระเบียนกับผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อขอความเห็นชอบก่อนการเข้าถึงเวชระเบียน และเก็บข้อมูลผู้ป่วย

#### **1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย**

เป็นการศึกษาย้อนหลัง และเป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน อาจทำให้ไม่สามารถหาปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่อาจเป็นสาเหตุของการติดเชื้อไวรัสสปีเคได้

#### **1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย**

เพื่อให้ทราบถึงความชุกของการติดเชื้อไวรัสสปีเคภายหลังการปลูกถ่ายไตในประเทศไทย และแนวทางการรักษาที่ผ่านมา และผลการรักษา เนื่องจากข้อมูลปัจจุบันของประเทศไทยนั้นยังมีน้อยมาก มีเพียงการศึกษาที่เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังเพียง 2 รายงานเท่านั้น (21, 22)

#### **1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข**

**อุปสรรค** ข้อมูลบางส่วนอาจจะมีการสูญหาย เนื่องจากเป็นการศึกษาย้อนหลัง และเป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน อาจทำให้เก็บข้อมูลไม่ครบถ้วน

**มาตรการแก้ไข** เก็บข้อมูลเวชระเบียนทั้งผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยใน และอาจจะมีการโทรศัพท์สอบถามประวัติผู้ป่วยหากมีความจำเป็น

## บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

### ระบาดวิทยา และอุบัติการณ์ของไวรัสบีเค

ในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูลด้านระบาดวิทยาของไวรัสบีเค ในประชากรไทย แต่จากการเก็บข้อมูลของประชากรปกติในต่างประเทศ พบว่ามีความชุกของไวรัสบีเคในประชากรสูงถึงร้อยละ 80 (10, 11) แต่ยังไม่มีการแนะนำให้มีการตรวจหาการติดเชื้อไวรัสบีเคก่อนการปลูกถ่ายไตในปัจจุบัน

อุบัติการณ์ของไวรัสบีเค ภายหลังการปลูกถ่าย มีรายงานจากต่างประเทศก่อนหน้านี้พบว่า มักพบไวรัสบีเคในกระแสเลือดร้อยละ 9.5 ภายหลังการปลูกถ่ายไตในปีแรก และร้อยละ 2 ภายหลังการปลูกถ่ายไตปีที่ 2 และอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตอักเสบจากไวรัสบีเคอาจสูงถึงร้อยละ 10 ภายหลังการปลูกถ่าย และทำให้เกิดการสลัดไตซึ่งได้ร้อยละ 15-80 (23-29)

สำหรับอุบัติการณ์ของไวรัสบีเคในประเทศไทย จากรายงานของโรงพยาบาลศิริราชที่เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่เดือนมกราคม ปี ค.ศ. 2012 จนถึงเดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 2015 พบว่ามีอัตราการตรวจหาไวรัสบีเคอยู่ที่ร้อยละ 67.3 ของการปลูกถ่ายไตทั้งหมด และพบว่ามีอัตราการติดเชื้อไวรัสบีเคทั้งหมดร้อยละ 20.6 เมื่อเทียบกับจำนวนผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทั้งหมดในช่วงนั้น และพบว่า ค่ากึ่งกลางของเวลาในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่ายไตอยู่ที่ 10.9 เดือน และมีผู้ป่วยที่เกิดการทำงานของไตผิดปกติจากการติดเชื้อไวรัสบีเค ร้อยละ 7.5 และมีอัตราการเกิดการสลัดไตร้อยละ 1.8 (21) และจากข้อมูลของโรงพยาบาลรามาริบัติ ที่เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ เดือนตุลาคม ค.ศ. 2011 จนถึงเดือนกันยายน 2016 พบว่ามีอัตราการตรวจหาไวรัสบีเคเพียงร้อยละ 52.49 ซึ่งต่ำกว่ารายงานของโรงพยาบาลศิริราช และพบความชุกของไวรัสบีเคเพียงร้อยละ 6 ของจำนวนผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตทั้งหมด แต่พบว่าเวลาในการตรวจพบการติดเชื้อไวรัสบีเคเร็วกว่า รายงานจากโรงพยาบาลศิริราช โดยมีค่ากึ่งกลางของเวลาในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่ายไตอยู่ที่ 204 วัน (6.8 เดือน) (22)

### ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสบีเค

สำหรับความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสบีเคในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต มีการเก็บข้อมูลโดยผู้เชี่ยวชาญหลายคน มีข้อมูลที่ค่อนข้างหลากหลาย แต่โดยรวมพบว่า ไตบริจาคจากเพศหญิง, ผู้รับไตเพศชาย (30, 31), ผู้ป่วยที่อายุมาก(30), ผิวดำ, การมี delayed graft function ภายหลังการปลูกถ่าย (32), การรักษาภาวะการสลัดไตภายหลังการปลูกถ่าย (33), การใช้ lymphocyte depleted antibody (30, 33), ระดับการกดภูมิคุ้มกันภายหลังการปลูกถ่าย (34, 35) และการใช้ยา tacrolimus เป็นยากดภูมิ (30, 36) อาจจะสัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อไวรัสบีเคได้มากกว่า แต่อย่างไรก็ตาม

งานวิจัยทั้งหมด เป็นข้อสังเกตที่พบจากการเก็บข้อมูลภายหลังการปลูกถ่ายในต่างประเทศ ด้วย ลักษณะทางพันธุกรรมที่แตกต่างกัน อาจจะไม่สามารถนำมาใช้เป็นข้อมูลในประเทศไทยได้ สำหรับ ข้อมูลในประเทศไทยจากสองรายงานข้างต้น ข้อมูลจากโรงพยาบาลศิริราช พบว่าการใช้ยา mycofenolate mofetil > 1 กรัม/วัน เป็นปัจจัยเดียวที่สัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อไวรัสบีเค และ ข้อมูลจากโรงพยาบาลรามธิบดีพบว่า การปลูกถ่ายไตชนิดไตบริจาคจากผู้เสียชีวิต และการติดเชื้อไวรัส CMV สัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อไวรัสบีเค และเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้การทำงานของไตที่ ปลูกถ่ายลดลง และเพิ่มความเสี่ยงในการสลายไตภายหลังการปลูกถ่าย

### การรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเค

คำแนะนำในปัจจุบันสำหรับการรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเค คือการลดระดับยากดภูมิคุ้มกัน เป็นหลัก เนื่องจากการลดระดับยากดภูมิคุ้มกัน หรือการลดปริมาณการใช้ steroid (37-39) จะทำให้การทำงานของภูมิคุ้มกันในร่างกายทำงานได้ดีขึ้นสามารถลดระดับไวรัสในกระแสเลือดได้ แต่อย่างไรก็ตามการลดระดับยากดภูมิคุ้มกันที่มากเกินไป อาจทำให้เกิดภาวะการสลายไตด้วยภาวะภายหลังการปลูกถ่ายไต (40)

สำหรับการรักษาอื่น ๆ นอกจากการปรับยากดภูมิคุ้มกันในข้างต้น ได้แก่ ยา Leflunomide ซึ่ง ผลิตผลจากการเมตาบอลิซึมของยา leflunomide (A77 1726) มีความสามารถในการหยุดการแบ่งตัวของไวรัสบีเคได้ การใช้ยานี้ ร่วมกับการลดระดับยากดภูมิคุ้มกัน จะทำให้ระดับไวรัสในกระแสเลือดลดลงได้ (41-43) นอกจากนั้นจากการสืบค้น พบว่ายังมียาอื่น ๆ ที่นำมาใช้รักษาการติดเชื้อไวรัสบีเคได้ เช่นสามารถยา cidofovir มารักษาไวรัสบีเคได้ (44) แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยา cidofovir ยังมีข้อควรระวังเนื่องจาก อาจทำให้การทำงานของไตลดลงได้ หรือการใช้ IVIG มาร่วมในการรักษา ร่วมกับการลดระดับยากดภูมิคุ้มกัน ก็ได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ (45)

นอกจากยาดังกล่าวข้างต้น ยังพบว่า ciprofloxacin ซึ่งเป็นยาฆ่าเชื้อกลุ่ม fluoroquinolone ที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรีย โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านการจับ DNA topoisomerase type II (DNA gyrase) และ DNA topoisomerase type IV ทำให้แบคทีเรียไม่สามารถสร้างสารพันธุกรรมได้ แต่จากการศึกษาในห้องทดลองพบว่าไวรัสบีเคอาศัยเอนไซม์ DNA gyrase ในการแบ่งตัว ซึ่งยา ciprofloxacin สามารถจับกับส่วน helicase ของ enzyme และหยุดการแบ่งตัวของไวรัสบีเคได้ (46, 47) และได้มีการนำยา ciprofloxacin มาใช้ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่ายไตร่วมกับการลดระดับยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งเป็นการรักษาที่มีราคาไม่แพง และได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ (48-52)

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น จะเห็นได้ว่าไวรัสบีเค เป็นสาเหตุที่สำคัญสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะสลายไต และทำให้เกิดภาวะไตวายช้าช้อนในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทั่วโลก ดังนั้น การติดตามระดับ

ไวรัสบีเค จึงมีความสำคัญในการติดตามผู้ป่วยภายหลังการปลูกถ่ายไต เพื่อที่จะให้แพทย์ผู้ดูแลได้รับรู้ และสามารถทำการรักษาการติดเชื้อดังกล่าวอย่างรวดเร็ว เพื่อลดอัตราการสลับไตภายหลังการปลูกถ่ายไต และเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กลับผู้ป่วย



### บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

##### ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555-2559
2. ได้รับการตรวจหาไวรัสบีเคในปีสภาวะ หรือในเลือด อย่างน้อย 1 ครั้ง

เกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. ข้อมูลในเวชระเบียนสูญหาย

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีภาวะการติดเชื้อไวรัสบีเค

ประชากรกลุ่มควบคุม (Control Population)

ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีการเจาะเลือด และไม่มีภาวะการติดเชื้อไวรัสบีเค

ขนาดตัวอย่าง และการคำนวณ

ไม่มีการคำนวณขนาดตัวอย่าง

กระบวนการขอความยินยอม (Informed consent process)

ไม่มีกระบวนการขอความยินยอมเนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลังโดยข้อมูลในฐานเวชระเบียน และข้อมูลที่ได้ไม่มีการเปิดเผยชื่อ-นามสกุล หรือข้อมูลของผู้ป่วยใด ๆ ที่สามารถสืบย้อนกลับไปยังผู้ป่วยได้

#### 3.2 ขั้นตอนในการทำวิจัย

1. ตรวจสอบข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ช่วงปี พ.ศ.2555-2559
2. ตรวจสอบข้อมูลการตรวจหาเชื้อไวรัสบีเค จากตัวอย่างปัสสาวะ และเลือดจากห้องปฏิบัติการไวรัสวิทยา
3. เก็บข้อมูลผู้ป่วยทุกคนที่มีการส่งตรวจไวรัสบีเคในช่วงเวลาดังกล่าว
4. ตรวจสอบข้อมูลจากฐานเวชระเบียนว่าผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสบีเคหรือไม่ โดยอ้างอิงจากฐานข้อมูล ICD-10 ผลขึ้นเนื่อทางพยาธิวิทยา และ คำวินิจฉัยของแพทย์ในเวชระเบียนผู้ป่วยใน และเวชระเบียนผู้ป่วยนอก

## 5. นำข้อมูลที่ได้ไปทดสอบทางสถิติ

### 3.3 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2555 จนถึง พ.ศ. 2559 โดยผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย โดยเก็บข้อมูลหลังจากโครงร่างวิจัยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยแล้ว และได้ทำจดหมายถึงผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในการขอใช้ข้อมูลเวชระเบียนประกอบการวิจัย

### 3.4 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data Analysis and Statistics)

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows แสดงตัวแปรพื้นฐานข้อมูลโดยข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงในลักษณะ Descriptive และเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างสองกลุ่มว่ามีปัจจัยใดที่อาจส่งผลให้เกิดการติดเชื้อไวรัสซีเค โดยตัวแปรข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยถ้าเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงเป็นจำนวนและร้อยละ ถ้าเป็นข้อมูลเชิงปริมาณแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูล continuous data ระหว่างสองกลุ่มใช้สถิติ unpaired t-test ถ้าข้อมูลมีการกระจายเป็นปกติ และใช้สถิติ Mann-Whitney U test ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายเป็นปกติ และสำหรับการเปรียบเทียบข้อมูล categorical data ระหว่างสองกลุ่มใช้สถิติ chi square test



#### บทที่ 4 ผลการวิจัย

##### อัตราการปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และอัตราการตรวจหาไวรัสบีเคในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

จากการศึกษานี้ พบว่าอัตราการปลูกถ่ายไต ชนิดไตบริจาค (CDKT) และไตจากญาติใกล้ชิด (LDKT) ย้อนหลัง 5 ปี (ช่วงปี พ.ศ. 2555-2559) มีจำนวนทั้งหมด 228 ราย และมีอัตราการตรวจหาไวรัสบีเคเฉลี่ย 5 ปี ร้อยละ 54.34 โดยมีอัตราการตรวจมากขึ้นทุกปี โดยแสดงข้อมูลดังตารางที่ 1

ปีพุทธศักราช	CDKT	LDKT	ยอดรวมสุทธิ (ราย)	จำนวนที่ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจหาไวรัสบีเค (ราย) (ร้อยละ)
พ.ศ.2555	15	17	32	14 ร้อยละ 43.75
พ.ศ.2556	24	31	55	31 ร้อยละ 56.36
พ.ศ.2557	25	22	47	27 ร้อยละ 57.44
พ.ศ.2558	27	19	46	23 ร้อยละ 50
พ.ศ.2559	20	20	40	30 ร้อยละ 75
<b>ยอดรวมสุทธิ (ราย)</b>	<b>121</b>	<b>109</b>	<b>230</b>	<b>125</b> <b>ร้อยละ 54.34</b>

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งหมดในช่วงปี พ.ศ.2555-2559

##### ความชุกของการติดเชื้อไวรัสบีเค และคุณลักษณะของประชากรที่ใช้ในการศึกษา

เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ศึกษาที่ได้รับการตรวจหาไวรัสบีเค มีทั้งหมด 125 ราย โดยมีผู้ป่วยที่ตรวจพบการติดเชื้อไวรัสบีเคทั้งหมด 61 ราย ประกอบไปด้วยการตรวจพบไวรัสบีเคในปัสสาวะ (BK viruria) 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 57, ตรวจพบไวรัสบีเคในกระแสเลือด (BK viremia) 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 18, ตรวจพบไวรัสบีเคในกระแสเลือด และไวรัสบีเคอาจเป็นสาเหตุของการ

อีกเสบของไต (probable BKVAN) 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.8 และการยืนยันตรวจพบไวรัสบีเคในชิ้นเนื้อไตทั้งหมด (definite BKVAN) 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.7 โดยมีความชุกของการติดเชื้อไวรัสบีเคในกลุ่มผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไตทั้งหมด (BKV infection) ร้อยละ 26.8 และความชุกของการเกิดภาวะไตอักเสบจากไวรัสบีเค (BKVAN) ร้อยละ 6.5

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลของผู้ป่วยที่ตรวจพบไวรัสบีเค (61ราย) และตรวจไม่พบไวรัสบีเค (64 ราย) พบว่าอายุของผู้ป่วยขณะทำการปลูกถ่ายของกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสบีเคอยู่ที่  $44.64 \pm 12.69$  ปี และอายุของผู้ป่วยขณะปลูกถ่ายของกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค อยู่ที่  $46.1 \pm 12.57$  ปี กลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสบีเคเป็นเพศชาย (37 ราย คิดเป็นร้อยละ 60.7) มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค (31 ราย คิดเป็นร้อยละ 48.4) แต่ไม่มีนัยยะสำคัญทางสถิติ ทั้งสองกลุ่มมีค่าดัชนีมวลกายขณะปลูกถ่ายไม่ต่างกัน โดยกลุ่มที่ติดเชื้อไวรัสบีเค มีดัชนีมวลกายอยู่ที่  $21.71 \pm 3.41$  และกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค มีดัชนีมวลกายอยู่ที่  $22 \pm 3.72$  และทั้งสองกลุ่มมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการล้างไตก่อนทำการปลูกถ่ายอยู่ที่ 3 ปี แต่ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายซ้ำถึง 5 ราย เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค มีผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายซ้ำเพียงแค่ 2 ราย

จากการเก็บข้อมูลด้านโรคประจำตัวของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสบีเค มีจำนวนผู้ป่วยเป็นเบาหวานก่อนการปลูกถ่าย 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.6 มีภาวะความดันโลหิตสูง 46 ราย คิดเป็นร้อยละ 46 และ เป็นโรคหัวใจขาดเลือด 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.4 สำหรับข้อมูลของผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานก่อนการปลูกถ่ายมีมากกว่า โดยมีทั้งหมด 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 17.2 ป่วยเป็นโรคความดันโลหิตสูง 41 ราย คิดเป็นร้อยละ 41 และป่วยเป็นโรคหัวใจขาดเลือด 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.8 ซึ่งข้อมูลของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ

ในด้านปัจจัยความเข้ากันของกลุ่มเลือด และความเข้ากันได้ทาง HLA ก่อนการปลูกถ่าย พบการติดเชื้อไวรัสบีเค ในการปลูกถ่ายที่มีความไม่เข้ากันทางหมู่เลือด (ABO incompatibility) ทั้งหมด 8 ราย ซึ่งมากกว่า กลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อบีเค โดยมีทั้งหมด 5 ราย แต่ไม่มีนัยยะสำคัญทางสถิติ และปัจจัยทางด้านความเข้ากันได้ทาง HLA ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน

ในด้านหัตถการเพื่อลดปริมาณแอนติบอดีก่อนการปลูกถ่าย พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Rituximab มีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสบีเค มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค (9 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.8 เทียบกับ 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.4 ตามลำดับ) และผู้ป่วยที่ได้รับการล้างพลาสมา (plasmapheresis) มีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสบีเค มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค (13 ราย คิดเป็นร้อยละ 21.3 เทียบกับ 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 15.6 ตามลำดับ) แต่การให้อิมมูโนโกลบูลินก่อน

การปลูกถ่าย (IVIG) พบว่ามีอัตราการเกิดไวรัสบีเคเพียง 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.3 แต่ข้อมูลทั้งหมด  
 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ

ในด้านปัจจัยการให้ยากดภูมิคุ้มกันก่อนการปลูกถ่าย (induction regimen) ไม่พบว่าการใช้ยา Basaliximab และการให้ยา antithymocyte immunoglobulin เป็นความเสี่ยงในการเกิดการ  
 ติดเชื้อไวรัสบีเค

ในด้านเวลาในการขาดเลือดของอวัยวะ ในชนิดการปลูกถ่ายแบบไตบริจาค พบว่า ค่าเฉลี่ย  
 ของ cold ischemia time ของกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค อยู่ที่  $1042 \pm 316.99$  นาที เทียบกับ  
 กลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค อยู่ที่  $1037.77 \pm 360.25$  นาที ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะ  
 สำคัญทางสถิติ แต่ในข้อมูลในชนิดการปลูกถ่ายไตแบบไตญาติใกล้ชิด พบว่า ค่าเฉลี่ยของ cold  
 ischemia time ของกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค อยู่ที่  $28.89 \pm 20.23$  นาที เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการ  
 ติดเชื้อไวรัสบีเค อยู่ที่  $20.48 \pm 9.53$  นาที ซึ่งเกือบจะมีนัยยะสำคัญทางสถิติ  $p\text{-value} = 0.057$  และ  
 การทำงานของไตที่ล่าช้าภายหลังการปลูกถ่ายไต ทั้งสองกลุ่มมีจำนวนผู้ป่วยไม่ต่างกัน

ในด้านยากดภูมิที่ใช้ภายหลังการปลูกถ่ายไต จากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยขณะที่ทำการส่ง  
 ตรวจหาไวรัสบีเค พบว่า ระดับยา mycophenolate mofetil ที่ น้อยกว่า 1000 มิลลิกรัมต่อวัน ใน  
 กลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค มีจำนวนมากกว่าอยู่ที่ 47 ราย คิดเป็นร้อยละ 73.4 เมื่อเทียบ ผู้ที่มีการ  
 ติดเชื้อไวรัสบีเคซึ่งมี 37 ราย คิดเป็นร้อยละ 60.7 และการใช้ mTOR (mammalian target of  
 rapamycin) inhibitor ในกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค มีจำนวนมากกว่าอยู่ที่ 6 ราย คิดเป็นร้อยละ  
 9.5 เมื่อเทียบ ผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสบีเคซึ่งมี 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.3 แต่ข้อมูลของการใช้ยาทั้ง 2  
 ชนิด ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ

สำหรับการใช้ยากดภูมิ calcineurin inhibitor พบว่า ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค มี  
 มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสบีเคอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 100 เทียบกับ ร้อยละ  
 92.2) ( $p\text{ value} = 0.026$ )

จากข้อมูลพบว่า เวลาที่ตรวจหาไวรัสบีเคครั้งแรกในกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค มีค่ามัธย  
 ฐานอยู่ที่ 6 เดือน (3-13 เดือน) เทียบกับ กลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค ซึ่งมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 7  
 เดือน (3-17 เดือน) ซึ่งข้อมูลทั้งหมด จะถูกแสดงอยู่ในตารางที่ 2

Baseline characteristic	Non-BKV (n=64)	BKV (n=61)	p-value
Age at transplant (year $\pm$ SD)	46.109 $\pm$ 12.574	44.639 $\pm$ 12.693	0.517
Male recipient	31 (48.4%)	37 (60.7%)	0.170
Body mass index	22 $\pm$ 3.72	21.71 $\pm$ 3.41	0.653
Median dialysis duration (Year)	3 (1-5.5)	3 (1-6)	0.614
Previous kidney transplant	2 (3.1%)	5 (8.2%)	0.218
Comorbidity			
Diabetes mellitus	11 (17.2%)	4 (6.6%)	0.068
Hypertension	41 (64.1%)	46 (75.4%)	0.168
Ischemic heart disease	5 (7.8%)	10 (16.4%)	0.079
Cadaveric derived kidney transplant	35 (54.7%)	34 (55.7%)	0.906
ABO incompatibility	5 (7.8%)	8 (13.1%)	0.332
HLA-MM			
HLA-MM = 0	4 (6.3%)	5 (8.2%)	0.909
HLA-MM = 1-3	39 (60.9%)	37 (60.7%)	
HLA-MM = 4-6	21 (32.8%)	19 (31.1%)	
Mean cold ischemia time (mins $\pm$ SD)			
CDKT	1037.77 $\pm$ 360.25	1042 $\pm$ 316.99	0.959
LDKT	20.48 $\pm$ 9.53	28.89 $\pm$ 20.23	0.057
Delayed graft function	21 (32.8%)	13 (21.3%)	0.149
Induction with ATG	8 (12.5%)	10 (16.4%)	0.535
Induction with Basaliximab	56 (87.5%)	52 (85.2%)	0.545
Preconditioning Rituximab	6 (9.4%)	9 (14.8%)	0.355
Preconditioning Plasmapheresis	10 (15.6%)	13 (21.3%)	0.412
Preconditioning IVIG	4 (6.3%)	2 (3.3%)	0.437
Best Creatinine (mg/dL)	1.25 (1-1.63)	1.26 (1-1.6)	0.917
First BKV screening (Months after transplantation)	7 (3-17)	6 (3-13)	0.390
<u>Maintenance immunosuppressive regimen</u>			
Mycophenolic acid dosage at testing			

<=1000 mg/day (n (%))	47 (73.4%)	37 (60.7%)	0.128
>1000 mg/day (n (%))	17 (26.6%)	24 (39.3%)	
Median prednisolone dosage at testing (mg/day)	5 (5-10)	5 (5-15)	0.313
mTOR inhibitor used at testing (n (%))	6 (9.5%)	2 (3.3%)	0.164
CNI used at testing (n (%))	59 (92.2%)	61 (100%)	<b>0.026*</b>

Value presented as mean  $\pm$  SD. or median (IQR) and n (%)

Abbreviation: ATG = anti-thymocyte globulin; CNI = calcineurin inhibitor; HLA-MM = human leukocyte antigen mismatch; IMG = intravenous immunoglobulin; mTOR = mammalian target of rapamycin

## ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจหาไวรัสบีเค

### ลักษณะของการติดเชื้อไวรัสบีเค

จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษา พบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค และมีภาวะไตอักเสบจากไวรัสบีเค (probable and definite BKVAN) ซึ่งมีจำนวนทั้งหมด 15 ราย พบว่า มีอัตราการเกิด viremia ภายหลังการปลูกถ่ายไต เร็วกว่ากลุ่มที่มีตรวจเจอไวรัสบีเคในกระแสเลือดอย่างเดียว (BK viremia) ซึ่งมีจำนวน 11 ราย อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติโดยพบว่า ในกลุ่ม BKVAN มีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 15 (14-26) เดือน เทียบกับกลุ่ม BK viremia โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 6 (4-11) เดือน ภายหลังการปลูกถ่าย (p value 0.002) และการตรวจพบระดับไวรัสในกระแสเลือดในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น BKVAN มีระดับสูงกว่ากลุ่ม BK viremia อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (p-value=0.001) แต่ในด้านข้อมูลระยะเวลาในการตรวจพบไวรัสบีเคในปีสภาวะในทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกัน แต่ระดับไวรัสที่ตรวจพบในปีสภาวะของกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัย BKVAN สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น BK viremia อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ โดยทั้งนี้ อัตราการตรวจหาไวรัสบีเคในกลุ่ม BKVAN มีอัตราการตรวจหาไวรัสบีเคอย่างเหมาะสม (ร้อยละ 60) ซึ่งมีอัตราน้อยกว่ากลุ่ม BK viremia ที่มีการตรวจหาไวรัสบีเคอย่างเหมาะสมสูงถึงร้อยละ 90 ดังข้อมูลแสดงในตารางที่ 3

Onset of detection (months after transplant)	BK viremia (n=11)	BKVAN (n=15)	p-value
BK viruria	10 (3 - 23)	6 (2 - 9)	0.077
Level of urine BK viral load (copies/mL)	16225 (3606 - 1250000)	1250000 (1250000 - 1250000)	<b>0.025*</b>
log	4.2 (3.6 - 6.1)	6.1 (6.1 - 6.1)	
BK viremia	15 (14 - 26)	6 (4 - 11)	<b>0.002*</b>
Level of blood BK viral load (copies/mL)	2521 (1398 - 4801)	13692 (5237 - 161715)	<b>0.001*</b>
log	3.4 (3.2 - 3.7)	4.1 (3.7 - 5.2)	
Appropriate screening (n (%))	10/11 (90%)	9/15 (60%)	0.097

Value presented as median (IQR)

ตารางที่ 3 ระยะเวลาในการตรวจพบไวรัสบีเคในปัสสาวะ และในเลือด  
ในกลุ่ม BK viremia และ BKVAN

### การรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเคในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเคในการศึกษานี้ พบว่า แพทย์ส่วนใหญ่ จะรักษาผู้ป่วยโดยการลดระดับยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย BKVAN ที่ปรับลดภูมิคุ้มกัน 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 93.3 การเปลี่ยนยากดภูมิคุ้มกัน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.7 และในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น BK viruria และ BK viremia (Non-BKVAN) พบว่ามีการปรับลดยากดภูมิคุ้มกัน 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 34.7 และการเปลี่ยนยากดภูมิคุ้มกัน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.3

สำหรับการรักษาด้วยยาอื่น ๆ พบว่า แพทย์ผู้ดูแลพิจารณาการรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเค ในกลุ่ม BKVAN เท่านั้น โดยให้การรักษาด้วย Leflunomide 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 93.3 ควบคู่ไปกับการรักษาด้วย ciprofloxacin 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 86.7 ซึ่งระยะเวลาในการรักษาด้วยยา leflunomide และ ciprofloxacin มีค่ามัธยฐานอยู่ที่ 9 เดือน (ระยะเวลาตั้งแต่ 4-32 เดือน) ทั้งนี้มีการให้ภูมิโกลบูลินในผู้ป่วย BKVAN ทั้งหมด 2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 13.3) แต่ในกลุ่ม Non-

BKVAN ได้รับยาอิมมูโนโกลบูลินจากสาเหตุอื่น 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.17 ซึ่งข้อมูลจะแสดงในตารางที่ 4

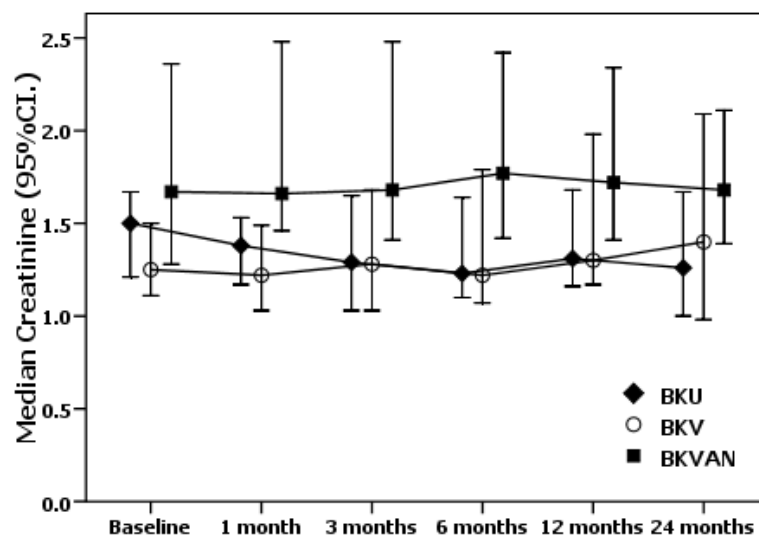
Treatment strategy	Non BKVAN (n=46)	BKVAN (n=15)
Decrease immunosuppression	16 (34.7%)	14 (93.3%)
Immunosuppressive change	2 (4.3%)	1 (6.7%)
Leflunomide	0 (0.0%)	14 (93.3%)
Ciprofloxacin	0 (0.0%)	13 (86.7%)
IMG	1 (2.17%)	2 (13.3%)

Abbreviation: IMG = intravenous immunoglobulin

ตารางที่ 4 แนวทางในการรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเคในกลุ่ม Non-BKVAN และ BKVAN

#### การติดตามผู้ป่วยหลังวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสบีเค ระยะเวลา 2 ปี

จากการเก็บข้อมูลย้อนหลัง พบว่าค่าครีเอตินินขณะวินิจฉัย BKVAN มีค่ามากกว่ากลุ่ม BK viremia อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ และเมื่อติดตามผู้ป่วยหลังการวินิจฉัยที่ 1 เดือน, 3 เดือน, 6 เดือน, 12 เดือน และ 24 เดือนพบว่า ระดับครีเอตินินของกลุ่ม BKVAN สูงกว่าระดับครีเอตินินของกลุ่ม BK viruria และ BK viremia อย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ และเมื่อดูการเปลี่ยนแปลงของค่าครีเอตินินที่ช่วงเวลาต่าง ๆ ที่เปลี่ยนแปลงไปพบว่า ค่าครีเอตินินที่เปลี่ยนแปลงไปในแต่ละช่วงเวลาของกลุ่ม BK viruria, BK viremia ที่ 1 เดือน, 3 เดือน, 6 เดือน, 12 เดือน และ 24 เดือน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ แต่ในกลุ่ม BKVAN พบว่า ค่าครีเอตินินที่เปลี่ยนแปลงไปในแต่ละช่วงเวลาที่ 1 เดือน, 3 เดือน และ 6 เดือน มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญ แต่การเปลี่ยนแปลงของค่าครีเอตินินที่ 12 เดือน และ 24 เดือน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญ (ภาพที่ 4) (ตารางที่ 5)



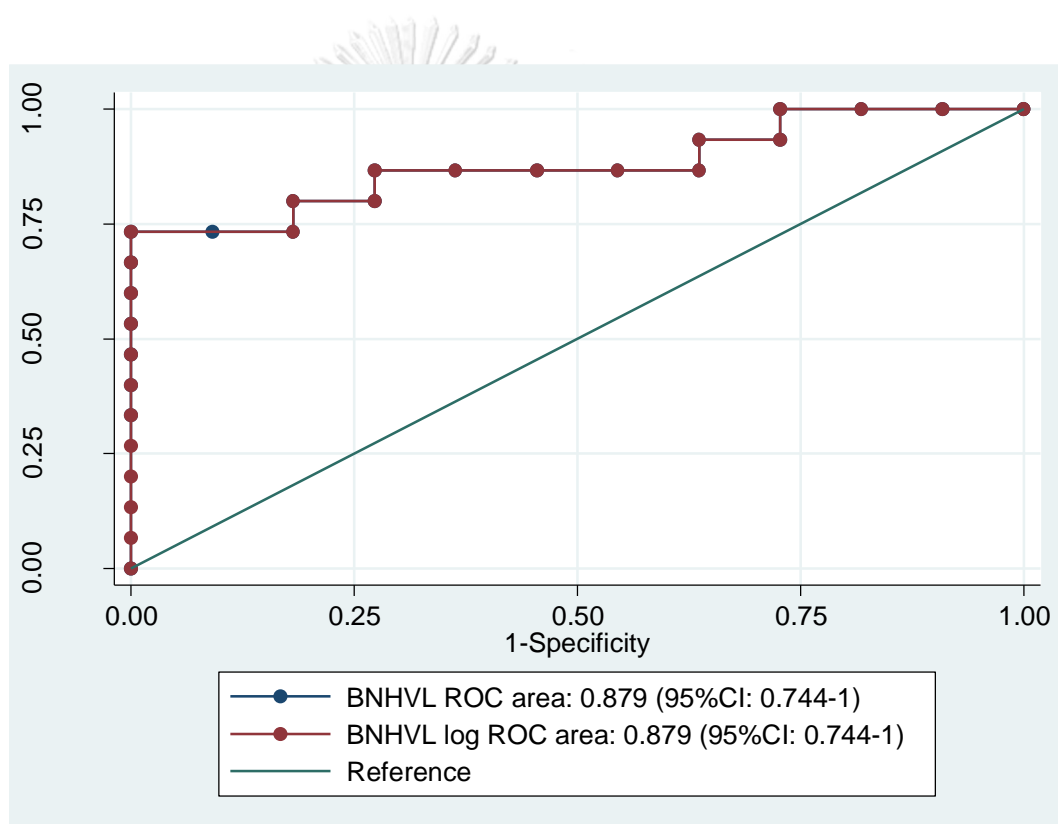
ภาพที่ 4 แผนภูมิแสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าครีเอตินินตามช่วงเวลา

Creatinine	BK viruria (BKU)	BK Viremia (BKV)	BKVAN	p-value		
	n=35	n=11	n=15	BKU vs BKV	BKU vs BKVAN	BKV vs BKVAN
At diagnosis	1.5 (1.05, 1.69)	1.25 (1.14, 1.39)	1.67 (1.28, 2.36)	0.447	0.072	0.021*
At 1 months	1.38 (1, 1.73)	1.22 (1.11, 1.43)	1.66 (1.46, 2.48)	0.487	0.011*	0.003*
At 3 months	1.29 (0.98, 1.69)	1.28 (1.22, 1.64)	1.68 (1.41, 2.48)	0.857	0.008*	0.016*
At 6 months	1.23 (1.06, 1.77)	1.22 (1.16, 1.61)	1.77 (1.42, 2.42)	0.918	0.003*	0.011*
At 12 months	1.31 (0.97, 1.77)	1.3 (1.26, 1.68)	1.72 (1.41, 2.34)	0.761	0.016*	0.014*
At 24 months	1.26 (0.9, 1.75)	1.4 (1.25, 1.82)	1.68 (1.39, 2.11)	0.593	0.020*	0.136

ตารางที่ 5 แสดงค่าครีเอตินินตามช่วงเวลาภายหลังการติดเชื้อไวรัสบีเค



จากข้อมูลระดับไวรัสในกระแสเลือดข้างต้น เมื่อนำมาเทียบกับการวินิจฉัยภาวะไตอักเสบ จากไวรัสบีเค (BKVAN) และนำมาหาค่าความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) โดยคิดจากแผนภูมิชนิด Receiver Operating Characteristic curve (ROC curve) พบว่า ระดับไวรัส บีเคในกระแสเลือดที่ระดับมากกว่า 8275 copies/mL หรือ log 3.9 มีค่าความไวในการวินิจฉัยอยู่ที่ ร้อยละ 73.3 และมีค่าความจำเพาะในการวินิจฉัยภาวะไตอักเสบจากไวรัสบีเค 100% โดยมีค่าทำนายผลบวก (positive predictive value; PPV) อยู่ที่ร้อยละ 100 และมีค่าทำนายผลลบ (negative predictive value; NPV) อยู่ที่ร้อยละ 73.3 มีค่าความแม่นยำของการวินิจฉัยอยู่ที่ร้อยละ 84.6 (ภาพที่ 5)



ภาพที่ 5 แผนภูมิแสดง ROC curve ที่แสดงค่าความไว และความจำเพาะในการวินิจฉัยไตอักเสบจากไวรัสบีเค โดยเปรียบเทียบกับระดับไวรัสในกระแสเลือด

ข้อมูลในด้านผลจากการติดเชื้อไวรัสบีเค เมื่อติดตามไปในระยะ 2 ปี พบว่าอัตราการสัลดไต ไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสบีเค และระยะเวลาในการสัลดไตภายหลังการติดเชื้อไวรัส บีเค ไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 3 กลุ่ม จากข้อมูลการศึกษานี้ไม่พบภาวะการสูญเสียอวัยวะภายหลัง การติดเชื้อไวรัสบีเค และเกิดไตอักเสบ พบการเสียไตที่ไม่เกี่ยวข้องกัไวรัสบีเคในกลุ่มผู้ป่วยที่พบ ไวรัสบีเคในปัสสาวะเท่านั้น นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยที่มีไตอักเสบจากไวรัสบีเค

เทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีไวรัสบีเคในปัสสาวะอย่างเดียว พบว่ามีอัตราการติดเชื้อไวรัสไซโตเมกะโลไวรัสสูงกว่าอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีไวรัสบีเคในกระแสเลือดอย่างเดียวแล้ว ไม่มีความแตกต่างกัน

	BKU (A)	BKV (B)	BKVN (C)	p-value		
	n=35	n=11	n=15	A vs B	A vs C	B vs C
Rejection after BK, N (%)	6 (17.1%)	1 (9.1%)	4 (26.7%)	0.517	0.44	0.504
Rejection time (month), Median (IQR)	3 (0-24)	0 (0-0)	16.5 (3-28.5)	0.408	0.377	0.277
Graft Loss, N (%)	2 (5.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0.418	0.345	0.464
Death, N (%)	1 (2.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0.571	0.508	0.685
CMV, N (%)	6 (17.1%)	3 (27.3%)	7 (46.7%)	0.46	<b>0.029</b>	0.094

ตารางที่ 6 ผลของการติดเชื้อไวรัสบีเคเมื่อติดตามผู้ป่วย 2 ปีภายหลังการติดเชื้อ

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล ข้อจำกัด และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 อภิปรายผลการศึกษาวิจัย

##### ความชุกของการติดเชื้อไวรัสซิกา

การศึกษานี้ เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังที่แสดงถึงการติดเชื้อไวรัสซิกาภายหลังการปลูกถ่ายไตการศึกษาแรกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และเป็นการศึกษาแรกของประเทศไทย จากข้อมูลด้านความชุกของโรคไตอักเสบจากไวรัสซิกาในการศึกษานี้พบการติดเชื้อไวรัสซิการ้อยละ 26.8 ซึ่งจากข้อมูลในตารางจะเห็นได้ว่า การศึกษาจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีอัตราการติดเชื้อไวรัสซิกาส่งกว่าการศึกษาจากโรงพยาบาลรามธิบดี (ร้อยละ 14.3) และจากโรงพยาบาลศิริราช (ร้อยละ 20.6) (ตารางที่ 5) ซึ่งอาจจะเป็นเพราะปัจจัยด้านการใช้ยากดภูมิที่มีความแตกต่างกันไปในแต่ละสถาบัน และแม้การติดเชื้อไวรัสซิกาจะเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะไตอักเสบ และไตวาย ภายหลังการปลูกถ่ายไตได้ ผลของงานวิจัยที่แสดงถึงอัตราการตรวจหาไวรัสซิกา ยังสะท้อนถึงการขาดความตระหนักถึงของสำคัญของการติดเชื้อไวรัสซิกาของแพทย์ผู้ดูแล ซึ่งมีอัตราตรวจคัดกรองเพียงร้อยละ 54.3 หรืออาจจะเป็นเพราะ การตรวจคัดกรองหาไวรัสซิกามีค่าใช้จ่ายมาก เมื่อดูการศึกษาจากโรงพยาบาลศิริราช จะพบว่า เมื่ออัตราการตรวจคัดกรองสูง จะมีความชุกของภาวะไตอักเสบจากไวรัสซิกาเมื่อเทียบกับการศึกษานี้ และการศึกษาจากโรงพยาบาลรามธิบดี แต่อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่า การตรวจคัดกรองของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มากขึ้นในทุก ๆ ปี สะท้อนถึงความตระหนักถึงความสำคัญ และความจำเป็นในการตรวจคัดกรองหาการติดเชื้อไวรัสซิกาภายหลังการปลูกถ่ายไตของแพทย์ผู้ดูแล

	โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์	โรงพยาบาลรามธิบดี	โรงพยาบาล ศิริราช
ช่วงเวลาที่ทำการศึกษา (ปี)	มกราคม 2555- ธันวาคม 2559 (5 ปี)	ตุลาคม 2554 - กันยายน 2559 (6 ปี)	มกราคม 2555 - ธันวาคม 2558 (4 ปี)
จำนวนผู้ป่วยปลูกถ่ายไต	230 ราย	623 ราย	257 ราย
ความชุกของการติดเชื้อไวรัสซิกา	ร้อยละ 26.8	ร้อยละ 14.3	ร้อยละ 20.6
สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจคัดกรอง	ร้อยละ 54.3	ร้อยละ 52.5	ร้อยละ 67.3
สัดส่วนที่มีไตอักเสบจากไวรัส	ร้อยละ 6.5	ร้อยละ 6.26	ร้อยละ 4.28

ตารางที่ 7 ข้อมูลการเปรียบเทียบงานวิจัยการติดเชื้อไวรัสซิกาภายหลังการปลูกถ่ายไตในประเทศไทย

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลจากการศึกษานี้ กับการศึกษาในต่างประเทศ พบว่าการศึกษานี้มีความชุกพอๆกับการศึกษาในต่างประเทศ ซึ่งในบางประเทศ อาจมีความชุกของการตรวจพบไวรัสบีเคในปัสสาวะโดยไม่มีอาการสูงถึงร้อยละ 30 ถึงร้อยละ 60 แล้วแต่การศึกษา ซึ่งสะท้อนให้เห็นถึงความแตกต่างในด้านนโยบายในการตรวจติดตามหาไวรัสบีเค การเลือกสูตรยากดภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกันในแต่ละสถาบัน รวมไปถึงนโยบายการตัดชิ้นเนื้อไตเพื่อตรวจสอบหาความผิดปกติของไตที่ได้รับการปลูกถ่ายจากไวรัสบีเค (26, 53-56)

### ปัจจัยของการติดเชื้อไวรัสบีเค

จากการศึกษานี้พบว่า การใช้ยากลุ่ม calcineurin inhibitor (CNI) ขณะตรวจมีความสัมพันธ์กับการเกิดการติดเชื้อไวรัสบีเคมากกว่าอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 100 เทียบกับ ร้อยละ 92.2) สำหรับปัจจัยอื่นๆ พบว่า ระยะเวลาในการขาดเลือด (cold ischemic time) ในการปลูกถ่ายไตชนิดไตบริจาค พบว่าระยะเวลาการขาดเลือดที่นานมีแนวโน้มมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสบีเค แต่ไม่มีนัยยะสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้น จากการศึกษาพบว่าการใช้ยากลุ่ม mTOR inhibitor อาจจะสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสบีเคน้อยกว่าการใช้ยากลุ่มอื่น ๆ โดยเฉพาะการยา everolimus แต่ในข้อมูลด้านปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ไม่พบความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสบีเคชัดเจน อย่างเช่นการศึกษาที่ผ่านมา ยกตัวอย่างเช่น การศึกษานี้ยังไม่ได้เก็บข้อมูลปัจจัยด้านตัวผู้บริจาค ได้แก่ เพศของผู้บริจาค ปัสสาวะของผู้บริจาคมีปริมาณไวรัสบีเคสูง หรือมีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสบีเคขนาดสูงๆ ซึ่งบ่งบอกว่าการติดเชื้อไวรัสบีเคก่อนทำการบริจาคไตไม่นาน ซึ่งเป็นความเสี่ยงในการปลูกถ่ายไต หรือปัจจัยด้านผู้รับเช่น ผู้รับที่มีอายุมาก หรืออายุน้อยมากๆในกรณีปลูกถ่ายในเด็ก การมีความไม่เข้ากันของหมู่เลือด ABO (ABO incompatibility) วิธีการบำบัดทันท่วงทีก่อนการปลูกถ่ายไต การมีระดับวิตามินดีน้อย การที่ผู้รับไตไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสบีเคทั้งในด้านอิมมูโนโกลบูลิน (BKPyV-specific IgA) และเซลล์ที่ตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสบีเค (BKPyV-specific T-cell response) การใช้ยากดภูมิคุ้มกันด้วยยา mycophenolate mofetil ที่มากกว่า 1 กรัมต่อวัน การปลูกถ่ายไตโดยใช้ไตบริจาค ผู้รับไตเพศชาย การมี delayed graft function ภายหลังการปลูกถ่าย การรักษาภาวะการณีสลัดไตภายหลังการปลูกถ่าย หรือการใช้ lymphocyte depleted antibody ก่อนการปลูกถ่าย การปลูกถ่ายไตซ้ำครั้งที่สองภายหลังการสลัดไตจากไวรัสบีเค (29-37) ทั้งนี้ อาจจะเป็นเพราะการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ไม่มีการควบคุม และเก็บข้อมูลปัจจัยต่าง ๆ ได้อย่างรัดกุม

### ลักษณะของการติดเชื้อไวรัสบีเค

จากการศึกษานี้มีความชุกของการเกิดภาวะไตอักเสบจากไวรัสบีเค (BKVAN) ร้อยละ 6.5 เมื่อเทียบข้อมูลระหว่างการตรวจพบไวรัสบีเคในกระแสเลือดโดยไม่มีไตอักเสบ และการตรวจพบการ

อีกเสบของไตจากไวรัสบีเคร่วมด้วย พบว่า สัดส่วนของผู้ป่วยที่พบไวรัสบีเคในกระแสเลือดและมีการอีกเสบของไต มีมากกว่าการพบไวรัสในกระแสเลือดเพียงอย่างเดียว (15 ราย และ 11 รายตามลำดับ) ทั้งนี้ทางผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลเพิ่มเติมในด้านความเหมาะสมของการตรวจคัดกรองไวรัสบีเค ดังข้อตกลงข้างต้น กล่าวคือ กำหนดให้การตรวจหาไวรัสบีเคอย่างน้อย 2 ครั้ง ภายใน 2 ปี โดยตรวจครั้งแรกภายใน 1 ปี หลังการปลูกถ่าย ถือเป็น การตรวจที่เหมาะสม การตรวจน้อยกว่าข้อตกลงข้างต้น ถือเป็น การตรวจที่ไม่เหมาะสม ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าว พบว่า ในกลุ่มที่มีภาวะไตอีกเสบจากไวรัสบีเค (BKVAN) มีการตรวจคัดกรองอย่างไม่เหมาะสม ทำให้ตรวจพบการติดเชื้อไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่าย ในขณะที่ติดเชื้อไปมากแล้ว เพราะการติดเชื้อไวรัสบีเคนั้น จะเริ่มจากการตรวจพบระดับไวรัสบีเคในปีสภาวะก่อน หลังจากนั้นจึงจะตรวจพบไวรัสบีเคในกระแสเลือด และตรวจพบความผิดปกติทางขึ้นเนื้อพยาธิวิทยาตามลำดับ ดังนั้นการที่ตรวจพบแต่แรก และทำการรักษา ไม่ว่าจะเป็นการลดระดับยากดภูมิคุ้มกัน หรือการเปลี่ยนยากดภูมิคุ้มกัน ย่อมเป็นการป้องกันการเกิดไตอีกเสบจากไวรัสบีเคได้ดีที่สุด นอกจากนี้ ระดับไวรัสในกระแสเลือดที่มากกว่า  $13692 \text{ copies/mL log } 4.1$  มีความเสี่ยงกับการเกิดภาวะ BKVAN มากอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องไปกับข้อมูลงานวิจัยในต่างประเทศ เมื่อนำข้อมูลที่ได้ไปทำตารางเพื่อหาความไว และความจำเพาะในการวินิจฉัยการอีกเสบของไตจากไวรัสบีเค พบว่าจากข้อมูลงานวิจัยนี้ ระดับไวรัสที่มากกว่า  $\text{log } 3.9$  อาจจะเป็นตัวบ่งชี้ให้แพทย์ผู้ดูแลทำการตรวจหาการอีกเสบของไตจากไวรัสบีเค โดยวิธีการตัดชิ้นเนื้อไตไปตรวจทางพยาธิวิทยา

#### แนวทางในการรักษาการติดเชื้อจากไวรัสบีเค และผลการรักษา

จากข้อมูลการศึกษานี้ พบว่าแพทย์ผู้ดูแลใหญ่พิจารณาลดระดับยาภูมิคุ้มกันเป็นส่วนใหญ่ และมีการให้ยา ciprofloxacin ควบคู่ไปกับการให้ยา leflunomide ซึ่งได้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ สอดคล้องไปกับข้อมูลเดิมในต่างประเทศ ซึ่งยาทั้ง 2 ตัวดังกล่าว มีภาวะแทรกซ้อนทางไตน้อยกว่าการรักษาด้วยยา cidofovir และมีราคาถูกกว่า cidofovir มาก ทำให้ยาทั้ง 2 นี้ อาจเป็นยาที่เหมาะสมกับสภาวะการณในประเทศไทยในการรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่ายไต (57-60)

ในด้านผลการรักษา จากการศึกษาเมื่อติดตามภายหลังการติดเชื้อ 2 ปี ไม่พบการเกิดการสูญเสียไตที่ปลูกถ่าย และจำเป็นที่จะต้องทำการล้างไตระยะยาวภายหลังการปลูกถ่าย แต่พบวาระดับครีเอตินินของผู้ป่วยที่มีการอีกเสบของไตจากไวรัสบีเค มีค่าครีเอตินินเมื่อวินิจฉัย และติดตามต่อ 2 ปี เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการอีกเสบของไตจากไวรัสบีเค แต่ตรวจพบไวรัสในกระแสเลือด หรือในปีสภาวะ อย่างมีนัยยะสำคัญ เนื่องจากข้อมูลที่ได้เป็นการติดตามภายในระยะเวลา 2 ปี อาจยังไม่

เห็นถึงภาวะสูญเสียไตหลังการปลูกถ่าย หากติดตามต่อ อาจพบเหตุการณ์ดังกล่าว ดังนั้น ควรมีการเก็บข้อมูลต่อไปด้านหน้าถึงผลของการติดเชื้อไวรัสบีเค

## 5.2 ข้อจำกัดของงานวิจัย

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ประการแรก การศึกษานี้เป็นการศึกษาโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถควบคุมเหตุปัจจัยที่อาจจะมีผลต่อการติดเชื้อไวรัสบีเค และอาจจะมีข้อมูลบางส่วนสูญหายไป ข้อมูลที่ได้ จึงเป็นข้อมูลจากการสังเกตเท่านั้น และอาจจะไม่พบความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสบีเค กับความเสี่ยงบางอย่างที่เคยมีรายงานมาในอดีต ประการต่อมา อัตราการตรวจคัดกรองหาไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่ายไตมีน้อย และมีการตรวจอย่างไม่เหมาะสม อาจทำให้ความชุกของโรคน้อยกว่างานวิจัยอื่นๆ และเมื่อตรวจพบการติดเชื้อไวรัสบีเคแล้ว มักจะตรวจพบเมื่อมีการอักเสบของไตร่วมด้วยมากกว่า การตรวจพบไวรัสในกระแสเลือดเพียงอย่างเดียว ประการสุดท้าย ในด้านการรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเค ไม่สามารถบอกได้ว่าการรักษาโดยวิธีใดดีกว่าวิธีใด เนื่องจากไม่มีข้อมูลด้านการรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเคด้วยยา cidofovir และมีการให้ยา immunoglobulin น้อย ดังนั้นควรมี การศึกษาแบบสุ่มไปข้างหน้าที่ออกแบบการรักษา และเปรียบเทียบระหว่างการรักษาดังกล่าว

## 5.3 ข้อเสนอแนะ

### 5.3.1 การนำไปใช้ในเชิงปฏิบัติ

การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความชุกของการติดเชื้อไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วยชาวไทย ซึ่งพบความชุกมากถึงร้อยละ 25 ซึ่งจัดเป็นโรคที่มีความสำคัญ ข้อมูลที่ได้ สามารถนำไปเผยแพร่ให้แพทย์ผู้ดูแลตระหนักถึงการติดเชื้อไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่าย และเพิ่มอัตราการตรวจคัดกรองหาไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่ายไต และตรวจคัดกรองอย่างเหมาะสม โดยคำแนะนำปัจจุบันโดยผู้เชี่ยวชาญ แนะนำให้มีการตรวจเดือนละ 1 ครั้ง ภายใน 6 เดือนแรก ภายหลังการปลูกถ่ายไต และทุก ๆ 3 เดือน จน 2 ปี ภายหลังการปลูกถ่ายไต โดยเริ่มจากการตรวจหาระดับไวรัสในปัสสาวะก่อน หากมีปริมาณมากต้องพิจารณาส่งตรวจหาไวรัสบีเคในกระแสเลือด แต่คำแนะนำนี้เป็นคำแนะนำที่อ้างอิงจากงานวิจัยในต่างประเทศ อาจจะไม่เหมาะสมกับบริบทคนไทย

### 5.3.2 การนำไปใช้ในงานวิจัยในอนาคต

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ดังนั้น ควรมีการศึกษาไปข้างหน้า เพื่อดูปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสบีเคภายหลังการปลูกถ่ายไต เช่น การตรวจหาไวรัสบีเคในผู้บริจาคไตก่อนการบริจาค โดยเฉพาะผู้ป่วยสมองตายที่บริจาคอวัยวะ หรือการตรวจหาภูมิคุ้มกันต่อไวรัสบีเคในผู้รับบริจาค

เพื่อที่จะประเมินความเสี่ยง และความสามารถของภูมิคุ้มกันผู้ป่วยในการตอบสนองภายหลังการติดเชื้อไวรัสซิกา ซึ่งข้อมูลที่ได้ อาจจะทำให้เกิดเป็นข้อแนะนำในการตรวจคัดกรองไวรัสซิกาภายหลังการปลูกถ่ายไตในประเทศไทย ที่อาจจะมีการจำกัดด้านการเงินมากกว่าต่างประเทศ รวมไปถึงควรมีการออกแบบการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบการรักษาการติดเชื้อไวรัสซิกา โดยใช้ยาต้านไวรัส cidofovir เทียบกับการรักษาโดยการใช้ ciprofloxacin และ leflunomide เพื่อดูประสิทธิภาพของการรักษาในระยะยาว



## บรรณานุกรม

1. Ong-Ajyooth L, Vareesangthip K, Khonputsa P, Aekplakorn W. Prevalence of chronic kidney disease in Thai adults: a national health survey. *BMC Nephrol.* 2009;10:35.
2. ประเทศไทย ส. อัตราการตาย ต่อประชากร (100,000 คน) จำแนกตามสาเหตุการตาย และ เพศ พ.ศ. 2550 - 2557: สำนักงานสถิติแห่งชาติ ประเทศไทย; 2013 [Available from: <http://service.nso.go.th/nso/web/statseries/statseries09.html>].
3. คณะอนุกรรมการการลงทะเบียนการบำบัดทดแทนไตในประเทศไทย. THAILAND RENAL REPLACEMENT THERAPY YEAR 2015: สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย; 2015 [Available from: [http://www.nephrothai.org/images/Final\\_TRT\\_report\\_2015\\_%E0%B8%89%E0%B8%9A%E0%B8%9A%E0%B9%81%E0%B8%81%E0%B9%84%E0%B8%82.pdf](http://www.nephrothai.org/images/Final_TRT_report_2015_%E0%B8%89%E0%B8%9A%E0%B8%9A%E0%B9%81%E0%B8%81%E0%B9%84%E0%B8%82.pdf)].
4. Garcia GG, Harden P, Chapman J, World Kidney Day Steering C. The global role of kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(8):e1-5.
5. 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.
6. Society TT. Annual Report 2017 kidney Transplantation in Thailand: Thai Transplantation Society; 2018 [
7. Hasanzamani B, Hami M, Zolfaghari V, Torkamani M, Ghorban Sabagh M, Ahmadi Simab S. The effect of cytomegalovirus infection on acute rejection in kidney transplanted patients. *J Renal Inj Prev.* 2016;5(2):85-8.
8. Trofe-Clark J, Sawinski D. BK and Other Polyomaviruses in Kidney Transplantation. *Semin Nephrol.* 2016;36(5):372-85.
9. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet.* 1971;1(7712):1253-7.
10. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis.* 2009;199(6):837-46.
11. Gardner SD. Prevalence in England of antibody to human polyomavirus (B.k.). *Br*



Med J. 1973;1(5845):77-8.

12. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK Polyomavirus: Clinical Aspects, Immune Regulation, and Emerging Therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(2):503-28.

13. Cimbaluk D, Pitelka L, Kluskens L, Gattuso P. Update on human polyomavirus BK nephropathy. *Diagn Cytopathol.* 2009;37(10):773-9.

14. Frisque RJ, Bream GL, Cannella MT. Human polyomavirus JC virus genome. *J Virol.* 1984;51(2):458-69.

15. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation.* 2005;79(10):1277-86.

16. Yarlagadda SG, Coca SG, Garg AX, Doshi M, Poggio E, Marcus RJ, et al. Marked variation in the definition and diagnosis of delayed graft function: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(9):2995-3003.

17. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2279-96.

18. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019.

19. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2018;138(17):e426-e83.

20. organization Wh. Cardiovascular disease: World health organization; 2016 [Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>].

21. Skulratanasak P, Mahamongkhonsawata J, Chayakulkeereeb M, Larpparisutha N, Premasathiana N, Vongwiwatana A. BK Virus Infection in Thai Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2018;50(4):1077-9.

22. Yooprasert P, Rotjanapan P. BK Virus-Associated Nephropathy: Current Situation in a Resource-Limited Country. *Transplant Proc.* 2018;50(1):130-6.

23. Favi E, Puliatti C, Sivaprakasam R, Ferraresso M, Ambrogi F, Delbue S, et al. Incidence, risk factors, and outcome of BK polyomavirus infection after kidney transplantation. *World J Clin Cases*. 2019;7(3):270-90.
24. van Doesum WB, Gard L, Bemelman FJ, de Fijter JW, Homan van der Heide JJ, Niesters HG, et al. Incidence and outcome of BK polyomavirus infection in a multicenter randomized controlled trial with renal transplant patients receiving cyclosporine-, mycophenolate sodium-, or everolimus-based low-dose immunosuppressive therapy. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(3).
25. Radtke J, Dietze N, Fischer L, Achilles EG, Li J, Scheidat S, et al. Incidence of BK polyomavirus infection after kidney transplantation is independent of type of immunosuppressive therapy. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(6):850-5.
26. Huang G, Chen LZ, Qiu J, Wang CX, Fei JG, Deng SX, et al. Prospective study of polyomavirus BK replication and nephropathy in renal transplant recipients in China: a single-center analysis of incidence, reduction in immunosuppression and clinical course. *Clin Transplant*. 2010;24(5):599-609.
27. Ginevri F, De Santis R, Comoli P, Pastorino N, Rossi C, Botti G, et al. Polyomavirus BK infection in pediatric kidney-allograft recipients: a single-center analysis of incidence, risk factors, and novel therapeutic approaches. *Transplantation*. 2003;75(8):1266-70.
28. Hirsch HH. Polyomavirus BK nephropathy: a (re-)emerging complication in renal transplantation. *Am J Transplant*. 2002;2(1):25-30.
29. Brennan DC, Agha I, Bohl DL, Schnitzler MA, Hardinger KL, Lockwood M, et al. Incidence of BK with tacrolimus versus cyclosporine and impact of preemptive immunosuppression reduction. *Am J Transplant*. 2005;5(3):582-94.
30. Schold JD, Rehman S, Kayle LK, Magliocca J, Srinivas TR, Meier-Kriesche HU. Treatment for BK virus: incidence, risk factors and outcomes for kidney transplant recipients in the United States. *Transpl Int*. 2009;22(6):626-34.
31. Steubl D, Baumann M, Schuster T, Fischereder M, Kramer BK, Heemann U, et al. Risk factors and interventional strategies for BK polyomavirus infection after renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46(6):466-74.
32. Balba GP, Javaid B, Timpone JG, Jr. BK polyomavirus infection in the renal transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(2):271-83.

33. Prince O, Savic S, Dickenmann M, Steiger J, Bubendorf L, Mihatsch MJ. Risk factors for polyoma virus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):1024-33.
34. Beimler J, Sommerer C, Zeier M. The influence of immunosuppression on the development of BK virus nephropathy-- does it matter? *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22 Suppl 8:viii66-viii71.
35. Cosio FG, Amer H, Grande JP, Larson TS, Stegall MD, Griffin MD. Comparison of low versus high tacrolimus levels in kidney transplantation: assessment of efficacy by protocol biopsies. *Transplantation*. 2007;83(4):411-6.
36. Dharnidharka VR, Cherikh WS, Abbott KC. An OPTN analysis of national registry data on treatment of BK virus allograft nephropathy in the United States. *Transplantation*. 2009;87(7):1019-26.
37. Koch MJ BD, Miller BW, Mwintshi K, Lambert M, Brennan DC. Long term (median 5-year) follow-up of preemptive immunosuppression reduction for BK viremia [Abstract]. *Am J Transplant*. 2007(7).
38. Saad E BB, Cohen EP, Hussain SA, Vasudev B, Orentas R, Hariharan S. Reduction in immunosuppression without use of anti-viral therapy in the treatment of BK virus infection after renal transplant [Abstract]. *Transplantation*. 2006(82).
39. Arunachalan C SB, Hale A, Campbell H, Tibble S, Lewington A, Newstead C, Baker R. Incidence of polyoma viruria after renal transplantation in a steroid avoidance regime [Abstract]. *Am J Transplant*. 2007.
40. Dall A, Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 2:S68-75.
41. Williams JW, Javaid B, Kadambi PV, Gillen D, Harland R, Thistlewaite JR, et al. Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1157-8.
42. Teschner S, Geyer M, Wilpert J, Schwertfeger E, Schenk T, Walz G, et al. Remission of polyomavirus-induced graft nephropathy treated with low-dose leflunomide. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(7):2039-40.
43. Josephson MA, Gillen D, Javaid B, Kadambi P, Meehan S, Foster P, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK virus infection with leflunomide. *Transplantation*. 2006;81(5):704-10.
44. Cabello V, Margarit N, Diaz Pedrero M, Bernal G, Pereira P, Gentil MA. Treatment

of BK virus-associated nephropathy with Cidofovir in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40(9):2930-2.

45. Wadei HM, Rule AD, Lewin M, Mahale AS, Khamash HA, Schwab TR, et al. Kidney transplant function and histological clearance of virus following diagnosis of polyomavirus-associated nephropathy (PVAN). *Am J Transplant.* 2006;6(5 Pt 1):1025-32.

46. Rinaldo CH, Hirsch HH. Antivirals for the treatment of polyomavirus BK replication. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(1):105-15.

47. Ramos E, Drachenberg CB, Wali R, Hirsch HH. The decade of polyomavirus BK-associated nephropathy: state of affairs. *Transplantation.* 2009;87(5):621-30.

48. Arroyo D, Chandran S, Vagefi PA, Wojciechowski D. Adjuvant Ciprofloxacin for Persistent BK Polyomavirus Infection in Kidney Transplant Recipients. *J Transplant.* 2014;2014:107459.

49. Lebreton M, Esposito L, Mengelle C, Del Bello A, Delarche A, Dorr G, et al. A 3-month course of ciprofloxacin does not prevent BK virus replication in heavily immunosuppressed kidney-transplant patients. *J Clin Virol.* 2016;79:61-7.

50. Cekmen MB, Bakirdoven S, Sayan M, Yilmaz A. BK virus nephropathy developing after renal transplantation and its treatment with ciprofloxacin: a case report. *Transplant Proc.* 2012;44(10):3044-7.

51. Randhawa PS. Anti-BK virus activity of ciprofloxacin and related antibiotics. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1366-7; author reply 7.

52. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, Cheng VC, Chan KH, Wong CL, et al. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2005;40(4):528-37.

53. Hirsch HH, Vincenti F, Friman S, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, et al. Polyomavirus BK replication in de novo kidney transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant.* 2013;13(1):136-45.

54. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2002;347(7):488-96.

55. Leung AY, Chan M, Tang SC, Liang R, Kwong YL. Real-time quantitative analysis

of polyoma BK viremia and viruria in renal allograft recipients. *J Virol Methods*. 2002;103(1):51-6.

56. Pang XL, Doucette K, LeBlanc B, Cockfield SM, Preiksaitis JK. Monitoring of polyomavirus BK virus viruria and viremia in renal allograft recipients by use of a quantitative real-time PCR assay: one-year prospective study. *J Clin Microbiol*. 2007;45(11):3568-73.

57. Kuypers DR, Vandooren AK, Lerut E, Evenepoel P, Claes K, Snoeck R, et al. Adjuvant low-dose cidofovir therapy for BK polyomavirus interstitial nephritis in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005;5(8):1997-2004.

58. Faguer S, Hirsch HH, Kamar N, Guilbeau-Frugier C, Ribes D, Guitard J, et al. Leflunomide treatment for polyomavirus BK-associated nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Int*. 2007;20(11):962-9.

59. Leca N, Muczynski KA, Jefferson JA, de Boer IH, Kowalewska J, Kendrick EA, et al. Higher levels of leflunomide are associated with hemolysis and are not superior to lower levels for BK virus clearance in renal transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(3):829-35.

60. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2):209-17.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	Dissaruj Tovikkai
วัน เดือน ปี เกิด	23 July 1988
สถานที่เกิด	Bangkok
วุฒิการศึกษา	Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, King Chulalongkorn Memorial Hospital
ที่อยู่ปัจจุบัน	921 Sukhumvit road, Klongton Nua, Vadhana, Bangkok, Thailand

