ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปินในผู้ป่วยชาวไทย

ฐาปนัท นาคครุฑ

วิทยานิพนธ์เสนอบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยนเรศวร
เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมชุมชน
ปีการศึกษา 2565

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยนเรศวร

ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปินในผู้ป่วยชาวไทย

ฐาปนัท นาคครุฑ

วิทยานิพนธ์เสนอบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยนเรศวร
เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา หลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมชุมชน
ปีการศึกษา 2565
ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยนเรศวร

วิทยานิพนธ์ เรื่อง "ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปินในผู้ป่วยชาวไทย"

ของ ฐาปนัท นาคครุฑ

ได้รับการพิจารณาให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมชุมชน

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

-- ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

(ดร.ปฐมพงษ์ สถาพรพงษ์)

-- ประธานที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภก.ศราวุฒิ อู่พุฒินันท์)

-- กรรมการผู้ทรงคุณวุฒิภายใน

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภก.ธนศักดิ์ เทียกทอง)

-- กรรมการผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก

(ศาสตราจารย์ ดร. ภก.ชลภัทร สุขเกษม)

อนุมัติ

(รองศาสตราจารย์ ดร.กรองกาญจน์ ชูทิพย์)

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ชื่อเรื่อง ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปินในผู้ป่วยชาวไทย

ผู้วิจัย ฐาปนัท นาคครุฑ

ประธานที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภก.ศราวุฒิ อู่พุฒินันท์

ประเภทสารนิพนธ์ วิทยานิพนธ์ ภ.ม. เภสัชกรรมชุมชน, มหาวิทยาลัยนเรศวร, 2565

คำสำคัญ ปัจจัยทางพันธุกรรม, คาร์บามาเซปิน, อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง, กลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสัน, ผื่นแมคคูโลแป๊ปปูลาร์, การแพ้ยา

บทคัดย่อ

ความเป็นมา ยาคาร์บามาเซปีนเป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในโรคลมชัก อาการปวดเกี่ยวเนื่องกับระบบประสาทและโรคอารมณ์สองขั้ว อย่างไรก็ตามการเกิดผื่นแพ้ยาเป็นปัญหาที่สำคัญในการใช้ยานี้ซึ่งพบว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* เพิ่มความเสี่ยงในการแพ้ยาชนิด Stevens Johnson syndrome หรือ toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) แต่การศึกษาเกี่ยวกับอัลลีลชนิดอื่นกับการเกิด SJS/TEN หรือ maculopapular eruption (MPE) จากยาคาร์บาเมซปีนโดยเฉพาะในผู้ป่วยชาวไทยยังมีการศึกษาน้อย เนื่องจากอุบัติการณ์การแพ้ยาโดยทั่วไปมักไม่ได้เกิดบ่อยครั้ง

วัตถุประสงค์ เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างยีน HLA class I รวมทั้งปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN หรือ MPE จากยาคาร์บามาเซปินในผู้ป่วยชาวไทย

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาแบบควบคุมกลุ่มโดยการสังเกตแบบย้อนหลัง จากผู้ป่วยชาวไทยที่มีประวัติการได้รับยาคาร์บามาเซปินที่สถาบันประสาทวิทยา ระหว่าง พ.ศ.2550-2560 มีอาสาสมัครที่เข้าร่วมในกลุ่มทดลองทั้งหมด 89 คน แบ่งเป็นอาสาสมัครที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN จำนวน 16 คน ผื่นแพ้ยาชนิด MPE จำนวน 22 คน และอาสาสมัครในกลุ่มควบคุมที่ไม่เกิดผื่นแพ้ยาจำนวน 51 คน จากนั้นทบทวนประวัติของอาสาสมัครและตรวจวิเคราะห์หาลักษณะทางพันธุกรรม

ผลการศึกษา พบว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* (OR=14; p <0.001; 95%CI, 3.66-53.53) และ *HLA-A*02:03* (OR=5.46; p=0.022; 95%CI, 1.30-22.80) มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากยาคาร์บามาเซปิน และอัลลีล *HLA-B*51:01* (OR=4.71; p=0.049; 95%CI, 1.01-21.83) มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด MPE ไม่พบว่ามีปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับ

พันธุกรรม ได้แก่ อายุ ขนาดยา การใช้ยาที่อาจทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างร่วมด้วย ประวัติการแพ้ยามีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาจากยาคาร์บามาเซปิน

สรุป การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายีน HLA class I มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN และ MPE จากยาคาร์บามาเซปิน ส่วนปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนมากกว่านี้ว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผื่นแพ้ยาหรือไม่

Title ASSOCIATION OF GENETIC FACTORS AND NON-GENETIC FACTORS WITH CARBAMAZEPINE-INDUCED CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS IN THAI PATIENTS
Author THAPANAT NAKKRUT
Advisor Assistant Professor Sarawut Oo-puthinan, Ph.D.
Academic Paper M.Pharm. Thesis in Community Pharmacy, Naresuan University, 2022
Keywords Genetic factors, Carbamazepine, Severe cutaneous adverse drug reaction (SCAR), Stevens-Johnson syndrome (SJS), Maculopapular eruption (MPE), Drug allergy

ABSTRACT

Background: Carbamazepine (CBZ) is a drug with an important role in treatment of epilepsy, neuropathic pain and bipolar disorders. However, CBZ-induced cutaneous adverse drug reactions (cADRs) is a major problem for the use of this drug. It is well known that patients with *HLA-B*15:02* allele have the significant risk for severe cADRs i.e. Stevens Johnson syndrome (SJS/TEN) and toxic epidermal necrolysis (TEN). The association of other alleles and CBZ-induced SJS/TEN or maculopapular eruption (MPE) are not clear in Thai population due to the lack of studies and low incidences of such cADRs.

Objective: To investigate the association of HLA class I including non-genetic factors with carbamazepine-induced SJS/TEN or MPE in Thai patient.

Methods: This was a retrospective case-control study in Thai patients who had previously received carbamazepine at Neurological Institute of Thailand during 2007-2017. The total of study groups consisted of 89 participants, including 16 patients with SJS/TEN, 22 patients with MPE, and 51 patients as CBZ-tolerant control. The medical records were reviewed and genetic markers were analyzed.

Result: There were association between *HLA-B*15:02* and *HLA-A*02:03* and

carbamazepine-induced SJS/TEN was observed (OR=14; p <0.001; 95%CI, 3.66-53.53 and OR=5.46; p=0.022; 95%CI, 1.30-22.80, respectively). *HLA-B*51:01* was shown to be associated with CBZ-induced MPE (OR=4.71; p=0.049; 95%CI, 1.01-21.83). No no-genetic factors including age, dose, concurrent potential interacting drugs and history of drug allergy are associated with CBZ-induced cADRs.

Conclusion: This study demonstrated that the HLA class I gene was associated with SJS/TEN and MPE rash from carbamazepine. The assoication of non-genetic factors cannot be concluded from this study because it needs to be answered in future studies with more power.

ประกาศคุณูปการ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงในความกรุณาของ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ภก. ศราวุฒิ อู่พุฒินันท์ ประธานที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ ศาสตราจารย์ ดร. ภก. ชลภัทร สุขเกษม กรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้อุตส่าห์สละเวลาอันมีค่ามาเป็นที่ปรึกษา ให้คำแนะนำตลอดระยะเวลาในการทำวิทยานิพนธ์ ตลอดจนแก้ไขข้อบกพร่องของวิทยานิพนธ์ด้วยความเอาใจใส่ จนทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้อย่างสมบูรณ์และทรงคุณค่า

เหนือสิ่งอื่นใดขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา ของผู้วิจัยที่ให้กำลังใจและให้การสนับสนุนในทุกๆ ด้านอย่างดีที่สุดเสมอมา

คุณค่าและคุณประโยชน์อันพึงจะมีจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบและอุทิศแด่ผู้มีพระคุณทุกๆ ท่าน ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า งานวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาคาร์บามาเซปีนในการรักษาและบุคคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง

ฐาปนัท นาคครุฑ

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย .... ค

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .... จ

ประกาศคุณูปการ .... ช

สารบัญ .... ซ

สารบัญตาราง .... ญ

สารบัญภาพ .... ฐ

บทที่ 1 บทนำ 1

ความเป็นมาของปัญหา 1

จุดมุ่งหมายของการศึกษา 3

ขอบเขตของงานวิจัย 3

สมมติฐานของการวิจัย 3

บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง 4

อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากการใช้ยา 4

อาการและอาการแสดงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา 8

Human leukocyte antigen (HLA) 12

สมมติฐานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา 13

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง human leukocyte antigen กับการแพ้ยา 16

อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากการใช้ยา Carbamazepine 21

กรอบแนวคิดในการวิจัย 27

บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย....28
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง....28
วิธีดำเนินการวิจัย....32
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย....33
การเก็บรวมรวมข้อมูล....34
การเก็บข้อมูลผู้ป่วย....35
การวิเคราะห์ข้อมูล....42
บทที่ 4 ผลการวิจัย....47
ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย....47
ความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies)....51
การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปร (bivariate analysis)....60
บทที่ 5 บทสรุป....67
สรุปผลการวิจัย....67
อภิปรายผล....67
ข้อเสนอแนะ....71
ข้อจำกัดของการศึกษา....71
บรรณานุกรม....72
ภาคผนวก....91
ประวัติผู้วิจัย....96

สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 แสดงกลไกและตัวอย่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ผ่านและไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน (ดัดแปลงจาก Nayak and Acharjya และคณะ, 2008 (58)) 7

ตาราง 2 แสดงลักษณะทางคลินิกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS, SJS-TEN overlap และ TEN 10

ตาราง 3 แสดงความถี่ของยาที่เป็นสาเหตุของ SJS/TEN ในประชากรต่างๆ 11

ตาราง 4 เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างสมมติฐานการแพ้ยาแบบ hapten/prohapten concept, p-i concept และ altered peptide repertoire model (Yun et al., 2016)..........15

ตาราง 5 แสดงความถี่ของอัลลีล HLA-B*15:02 ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ........................19

ตาราง 6 แสดงส่วนประกอบของ PCR master mixture และตัวอย่าง DNA ที่ใช้สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-A และ HLA-B 38

ตาราง 7 แสดงการตั้งค่าอุณหภูมิ ระยะเวลา และจำนวนรอบในการทำ PCR สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-A และ HLA-B 39

ตาราง 8 แสดงส่วนประกอบของน้ำยาผสมเม็ดบีดสำหรับการทำไฮบริไดเซชั่น ในการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-A และ HLA-B 40

ตาราง 9 แสดงส่วนประกอบของ labeling mixture สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-A และ HLA-B 41

ตาราง 10 แสดงการคำนวณความไว ความจำเพาะ และความถูกต้องของการใช้ปัจจัยต่างๆ ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปีน 46

ตาราง 11 ตารางข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัครกลุ่มที่แพ้ยาและควบคุม 48

ตาราง 12 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาคาร์บามาเซปีน....49

ตาราง 13 แสดงรายการยาร่วมที่มีอันตรกิริยากับยาคาร์บามาเซปีนและมีผลต่อระดับยาหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาคาร์บามาเซปีน....50

ตาราง 14 แสดงประวัติการแพ้ยาของผู้ป่วย....51

ตาราง 15 แสดงความถี่ของอัลลีล HLA-A, HLA-B (allele frequencies) ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ MPE จากยาคาร์บามาเซปีน และกลุ่มควบคุม....53

ตาราง 16 แสดงความถี่ของอัลลีล HLA-A, HLA-B (allele frequencies) ที่พบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ MPE จากยาคาร์บามาเซปีน และกลุ่มควบคุม....54

ตาราง 17 แสดงความถี่จีโนไทป์ของอัลลีล HLA-A และ HLA-B (genotype frequencies) ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ MPE จากยาคาร์บามาเซปีน และกลุ่มควบคุม....55

ตาราง 18 แสดงความถี่จีโนไทป์ของอัลลีล HLA-A และ HLA-B (genotype frequencies) ที่พบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ MPE จากยาคาร์บามาเซปีน และกลุ่มควบคุม....58

ตาราง 19 ความถี่อัลลีล (allele frequencies) ของอัลลีล HLA-A และ HLA-B ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป....59

ตาราง 20 วิเคราะห์ปัจจัยทางพันธุกรรมที่พบระหว่างกลุ่มที่แพ้ยา, กลุ่มควบคุม และกลุ่มควบคุมปกติ....61

ตาราง 21 แสดงความไว ความจำเพาะและค่าพยากรณ์ของอัลลีลในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN และ MPE จาก ยาคาร์บามาเซปีน....64

ตาราง 22 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปีนเปรียบเทียบ กับกลุ่มควบคุม....66

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพ 1 แสดงการแบ่งชนิดย่อยของ Type IV hypersensitivity ตาม effector cells และ mediators (Mullan et al., 2019)..8

ภาพ 2 แสดงทฤษฎีกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากการใช้ยา Carbamazepine 22

ภาพ 3 ระดับการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ในแต่ละช่วงอายุ 24

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาของปัญหา

ยาคาร์บามาเซปีน(Carbamazepine) เป็นยารักษาโรคลมชักชนิด focal seizures และ generalized seizures ที่มีการใช้มานานและเป็นหนึ่งในยาที่มีการใช้มากที่สุด โดยเป็นยาในบัญชี ก ของบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2558 และเป็นรายการยามาตรฐานสำหรับสถานพยาบาลทุกระดับ เพราะมีหลักฐานทางวิชาการชัดเจนที่สนับสนุนการใช้ยาและมีประสบการณ์การใช้ในประเทศไทยอย่างพอเพียงสำหรับใช้ในการรักษาโรคลมชัก การบรรเทาอาการปวดที่เกี่ยวเนื่องกับระบบประสาท (และการรักษาอาการช่วงภาวะอารมณ์คลุ้มคลั่ง (antimanic drugs) ของโรคจิตเวช เนื่องจากยา carbamazepine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและราคาไม่แพง จึงถูกจัดให้เป็นยาที่ควรเลือกใช้เป็นอันดับแรก (first-line drug) ในการรักษาโรคลมชักและภาวะ neuropathic pain ส่วนการรักษาโรคจิตเวชถึงแม้ยา carbamazepine จะไม่ใช่ยาหลัก แต่ก็มีการใช้อยู่ โดยจะใช้ในรายที่ไม่สามารถใช้ยากลุ่มหลักได้ เช่น รายที่มีการแพ้ยากลุ่มหลัก หรือผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 13 ปี ซึ่งจะไม่สามารถใช้ยา lithium ได้ โดยกลไกการออกฤทธิ์คือยาจะไปยับยั้ง Voltage-gated sodium channel ยาถูกเมตาบอไลท์ผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก ได้เป็น Carbamazepine-10,11-epoxide ซึ่งเป็น active metabolite ซึ่ง epoxide metabolite นี้เชื่อว่าทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางและอาการไม่พึงประสงค์จากยา (Gierbolini et al., 2016) นอกจากนี้ยังใช้ใน bipolar disorder และ neuropathic pain ยา Carbamazepine ถูกแนะนำให้ใช้ในทางคลินิกสำหรับรักษา trigeminal neuralgia และภาวะปลายเส้นประสาทอักเสบ ยา Carbamazepine นั้นพบผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้บ่อย เช่น อาการเวียนศีรษะ, บ้านหมุน, คลื่นไส้ พบว่าร้อยละ 3-5 ของประชากรเกิดการแพ้ต่อยา Carbamazepine โดยอาการแพ้นั้นสามารถพบได้ตั้งแต่ urticaria ไปจนถึง SJS/TEN ซึ่งมีความรุนแรง (Błaszczyk et al., 2015) อัตราการตายของ TEN ใน 1 ปี อยู่ที่ประมาณร้อยละ 34 และในผู้ป่วย TEN ที่ไม่เสียชีวิต พบว่าได้รับผลกระทบในระยะยาวทางร่างกาย เช่น แผลตามร่างกาย, สูญเสียการมองเห็น และโรคไตวายเรื้อรัง(Yip & Pirmohamed, 2017)

Human Leukocyte Antigen (HLA) คือกลุ่มของยีนที่อยู่บนแขนข้างสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 6 ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีน HLA ที่ทำหน้าที่สำคัญในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ยีน HLA นั้นมีความหลากหลายทางพันธุกรรมทำให้มีความแตกต่างในการแสดงออกทางพันธุกรรมที่ต่างกันในแต่ละบุคคล โดยแบ่งได้ 3 class ได้แก่ HLA class I, HLA class II และ HLA class III ซึ่งมี

ความแตกต่างกันที่ขนาดและการทำหน้าที่โดย HLA class I มีขนาด 2,000 kb พบได้บนผิวเซลล์ที่มีนิวเคลียสทำหน้าที่นำเสนอแอนติเจนที่พบในเซลล์ให้แก่ CD$^+$8 cytotoxic T lymphocyte ได้แก่ HLA-A, HLA-B และ HLA-C พบว่าจากการศึกษาของ Grover และคณะ *HLA-B*15:02* allele มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยา Carbamazepine ที่มีผื่นแพ้ยาแบบ SJS/TEN (OR เท่ากับ 80.70)(Grover & Kukreti, 2014) ส่วนความสัมพันธ์ระหว่าง *HLA-B*15:02* allele กับการเกิด Maculopapular Eruption (MPE) ยังมีข้อมูลค่อนข้างน้อย โดยมี 4 การศึกษาของประเทศจีนโดยทำการศึกษาในประชากรกลุ่มจีนฮั่น(Hung et al., 2006; Liao et al., 2009; Wang, Zhou, Zhou, Chen, Fang, Chen, et al., 2011; X. T. Wu et al., 2010) ส่วนในไทยมี 1 งานวิจัยซึ่งศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง *HLA-B*15:02* กับการเกิด MPE ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน (Locharernkul et al., 2008a) ส่วน *HLA-A*31:01* allele พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาแบบ Maculopapular Eruption (MPE) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(Amstutz et al., 2014) อย่างไรก็ตามข้อมูลเหล่านี้ยังมีข้อจำกัดด้วยจำนวนการศึกษาที่น้อยและจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่มีจำกัด และในประชากรไทยยังไม่พบว่ามีการศึกษาความสัมพันธ์ของ HLA allele อื่นนอกเหนือจาก *HLA-B*15:02* กับการแพ้ยา Carbamazepine ซึ่งการศึกษาที่ผู้วิจัยจะทำการศึกษานี้ในส่วนการศึกษาปัจจัยทางพันธุกรรมนอกจากจะศึกษาปัจจัยที่ก่อให้เกิดการแพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson syndrome (SJS) /toxic epidermal necrolysis (TEN) แล้ว ผู้วิจัยยังการศึกษาปัจจัยที่ทำให้เกิดผื่นชนิดอื่นๆจากยา Carbamazepine ด้วย เช่น MPE เป็นต้นขั้นตอนหนึ่งที่สามารถช่วยหลีกเลี่ยงไม่ให้เกิดการแพ้ยา Carbamazepine คือการตรวจ HLA genes จากงานวิจัยที่มีพบว่า *HLA-B*15:02* และ *HLA-A*31:01* พบรายงานมากที่สุดว่ามีความเกี่ยวข้องกับการเกิดการแพ้ยา Carbamazepine(Striano & Zara, 2011)

มีการศึกษาพบว่าเพศหญิงที่อยู่ช่วงวัยเจริญพันธุ์มีความเสี่ยงต่อการแพ้ยากันชักสูงกว่าเพศชายขณะที่ผู้ที่มีภาวะบกพร่องในการเรียนจะมีความเสี่ยงในการแพ้ยาที่ต่ำกว่าผู้ป่วยอื่น(Alvestad et al., 2007) นอกจากนี้ยังมีมีข้อมูลที่แสดงถึงความสัมพันธ์กับการแพ้ยาด้วย เช่น ปัจจัยด้านอายุ โรคร่วม และยาอื่นที่ใช้ร่วม เป็นต้น(Ye et al., 2014) และยังมีข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยากันชักมีโอกาสเสี่ยงที่จะแพ้ยากันชักอื่นมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการแพ้ โดยพบว่าผู้ป่วยที่เคยแพ้ยากันชักตัวอื่นนั้นจะมีความเสี่ยงในการแพ้ยา Carbamazepine สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยแพ้ยากันชักตัวอื่นสูงถึง 9.3 เท่า(H. Arif et al., 2007) จากข้อมูลข้างต้นที่ยังไม่พบความเกี่ยวข้องของ HLA class I ชนิด C กับการเกิดผื่นแพ้ยาจากยาคาร์บามาเซปีน ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาว่ายีน HLA class I ชนิด A และ B ว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาจากยา Carbamazepine ในผู้ป่วยชาวไทยหรือไม่ รวมทั้งต้องการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดผื่นแพ้ยาจากยา Carbamazepine เพื่อเป็นข้อมูลในการเปรียบเทียบ

จุดมุ่งหมายของการศึกษา

จุดมุ่งหมายหลัก

เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างยีน HLA class I กับการเกิดผื่นแพ้ยาจากยา Carbamazepine ในผู้ป่วยชาวไทย

จุดมุ่งหมายรอง

เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดผื่นแพ้ยาจากยา Carbamazepine ในผู้ป่วยชาวไทย

ขอบเขตของงานวิจัย

งานวิจัยนี้มีขอบเขตในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรม คือ HLA class I ร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม ได้แก่ อายุ และยาที่ใช้ร่วมด้วย กับการเกิดผื่นแพ้ยาในผู้ป่วยชาวไทยที่ใช้ยา Carbamazepine โดยเป็นการรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง 10 ปี(ตั้งแต่ปี 2550-2560) จากฐานข้อมูลของสถาบันประสาทวิทยา ในการศึกษาแบ่งประชากรออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ใช้ยา Carbamazepine แล้วเกิดอาการแพ้ทางผิวหนัง(กลุ่มตัวอย่าง) กลุ่มที่ใช้ยา Carbamazepine แล้วไม่เกิดอาการแพ้ใดๆ(กลุ่มควบคุม) และกลุ่มประชากรปกติที่ไม่มีประวัติแพ้ยาใดๆ(กลุ่มควบคุมปกติ) ซึ่งได้มาจากฐานข้อมูลโครงการสำรวจสุขภาพของประชาชนไทย สำหรับในสองกลุ่มแรกผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยร่วมกับขอเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อใช้สำหรับการศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของ HLA class I

สมมติฐานของการวิจัย

ลักษณะทางพันธุกรรมของ HLA class I และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมมีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาจากยา Carbamazepine ในผู้ป่วยชาวไทย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากการใช้ยา

1. นิยามของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ตามองค์การอนามัยโลก คือ การตอบสนองต่อยาที่เป็นอันตรายและไม่ได้ตั้งใจให้เกิดขึ้น ซึ่งเกิดที่การใช้ยาในขนาดปกติในมนุษย์ (Charlton & Thompson, 2017)

2. ประชากรประมาณ 70 ล้านคนทั่วโลกเป็นโลกลมชัก และร้อยละ 90 ของประชากรโลกลมชักอยู่ในประเทศที่กำลังพัฒนา ทุกปีจะพบผู้ป่วยโรคลมชักรายใหม่ประมาณ 30-100 คน ต่อประชากร 100,000 คน ในประเทศกำลังพัฒนาจะมีอัตราอุบัติการณ์การเกิดโรคเท่ากับ 14-57 ราย ต่อประชากร 1,000 คน ในประเทศที่พัฒนาแล้วจะพบสัดส่วนผู้ป่วยในวัยเด็กและผู้สูงอายุสูง ขณะที่ตรงกันข้ามกับประเทศที่กำลังพัฒนากลับพบสัดส่วนผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ตอนต้นที่สูงกว่า (Singh & Trevick, 2016) ในประเทศไทยพบว่า ยา Carbamazepine เป็นยาหลักที่ใช้รักษาโรคลมชักและมีในโรงพยาบาลรัฐในไทยมากกว่าร้อยละ 97.9 ขณะที่ยากันชักกลุ่มใหม่มีอยู่ในโรงพยาบาลรัฐค่อนข้างน้อย ที่พบมากสุด 3 อันดับแรก ได้แก่ Gabapentin (77.6%), Topiramate (63.9%) และ Levetiracetam (46%) (Tiamkao et al., 2013) นอกจากใช้ในการรักษาโรคลมชักยา Carbamazepine ยังนำมาใช้รักษา Neuropathic pain และ Bipolar affective disorder พบว่าผู้ใช้ยา Carbamazepine 1 ใน 10 คนจะเกิด MPE และจะเกิด DRESS และ SJS/TEN ทุก 1 ใน 1000 และ 1 ใน 10000 คน ตามลำดับ (Mullan et al., 2019)

3. SJS/TEN พบอุบัติการณ์ที่ประมาณ 2-7 คน/ล้านคน/ปี และพบมากขึ้นในผู้ป่วยที่สูงอายุ พบว่าปัจจัยหลักของการเกิด SJS/TEN ได้แก่ โรคที่เป็นอยู่เดิม, ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง, ผู้ป่วยที่ใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน ปัจจัยทางพันธุกรรม เช่น HLA profile, individual drug use, drug metabolism, ethnicity-specific association และ underlying disease (Sukasem & Tempark, 2018) อุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา พบว่าร้อยละ 3 ของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ และร้อยละ 6 ของการเข้านอนในโรงพยาบาลแบบไม่ได้วางแผนมีสาเหตุมาจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Ferner, 2016) ขณะที่อุบัติการณ์ในประเทศไทยตามสถิติการรายงานตั้งแต่ปี 1984-2017 ของ

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข พบว่าระบบผิวหนังเป็นอวัยวะที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามากที่สุดเท่ากับร้อยละ 49 รองลงมาคือระบบร่างกายทั่วไป (13%) และความผิดปกติของระบบเมทาบอลิคและโภชนาการ (6%) ตามลำดับ

4. กลไกพยาธิสภาพของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา แต่เดิมอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาแบ่งได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่

a) Type A (augmented) reactions คือ อาการไม่พึงประสงค์ที่คาดการณ์ได้จากกลไกทางเภสัชวิทยาของยานั้นและเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น อาการง่วงนอน จากการใช้ยา Dimenhydrinate, และอาการไอแห้ง จากการใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม ACEI, การ bleeding จากยา warfarin หรือ hypotension จากยากลุ่ม beta-blocker เป็นต้น

b) Type B (bizarre or idiosyncratic) reactions คือ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้และไม่เกี่ยวข้องกับกลไกทางเภสัชวิทยาของยานั้น พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ชนิดนี้มีอุบัติการณ์การเกิดต่ำ แต่รุนแรง และอัตราการตายสูง มักเกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันและพันธุกรรม แต่ปัจจุบันพบว่าการแพ้ยาบางอย่างนั้นมีความสัมพันธ์กับขนาดยา และสามารถอธิบายได้ด้วยกลไกทางเภสัชวิทยา เช่น การแพ้ยากลุ่มยาแก้อักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เป็นต้น (Gomes & Kuyucu, 2017) ด้วยอาการไม่พึงประสงค์ประเภทชนิด B นี้เกิดน้อยมากจึงไม่ค่อยพบในช่วงที่ยานั้นๆ อยู่ในระยะทำการศึกษาทางคลินิก (clinical trials) และมักพบหลังจากยาออกสู่ตลาด (Post-marketing surveillance) ไปแล้ว สามารถแบ่งตามระยะเวลาแสดงอาการได้ดังนี้

b.1. แบบเฉียบพลัน (immediate) คือแสดงอาการน้อยกว่า 1 ชั่วโมงหลังได้รับยา คือตั้งแต่อาการคันจนถึงมีการบวม, ลมพิษ และการแพ้แบบ anaphylactic shock

b.2. แบบเกิดช้า (late) คือ แสดงอาการหลังจาก 1 ชั่วโมงหลังได้รับยานอกจากนี้ยังสามารถแบ่งย่อยตามกลไกการเกิดโรคตามภูมิคุ้มกันได้เป็น ADRs ที่เกิดจากการกระตุ้น B-cell ได้แก่

- Type I hypersensitivity หรือ Immediate hypersensitivity (IgE-mediated)

เกิดจากการตอบสนองแบบ humoral mediated immune response มักแสดงอาการหลังจากได้รับยาไม่นาน เป็นนาทีถึงชั่วโมง การได้รับยาครั้งแรกเปรียบเสมือนเป็นแอนติเจนกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดี้ชนิด IgE ที่มีความจำเพาะต่อยานั้นมาเกาะที่ผิวของ mast cells เมื่อได้รับยา

เดิมซ้ำยาจะจับกับ IgE บนผิวของ mast cells แล้วเหนี่ยวโยงให้เกิด cross linking ของ IgE ตั้งแต่ 2 โมเลกุลขึ้นไปโดยเชื่อมต่อกันด้วยตัวยา จากนั้นจะเกิดกระบวนการใน mast cells ทำให้มีการหลั่งฮีสตามีนและสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบออกมา แสดงเป็นอาการแพ้ยารูปแบบต่างๆ เช่น ผื่นลมพิษ (urticaria) หน้าบวม/ตาบวม/ปากบวม (angioedema) หลอดลมตีบ (bronchospasm) ท้องเสีย อาเจียน และ anaphylaxis เป็นต้น

- Type II hypersensitivity (cytotoxic)

เกิดจากปฏิกิริยาของแอนติบอดี้ต่อแอนติเจนที่อยู่บนเซลล์หรือเนื้อเยื่อ การได้รับยาครั้งแรกยาเปรียบเสมือนเป็นแอนติเจนกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดี้ชนิด IgG หรือ IgM ที่จำเพาะต่อยานั้น เมื่อร่างกายสร้างแอนติบอดี้ที่จำเพาะต่อยาเพียงพอแล้ว หากได้รับยานั้นอีกยาจะไปจับที่เมมเบรนของเซลล์ จากนั้น IgG หรือ IgM ที่อยู่ในกระแสเลือดจะเข้ามาทำปฏิกิริยากับยาที่อยู่บนเมมเบรนของเซลล์ ทำให้เซลล์แตก เกิดการทำลายเซลล์และเกิดพยาธิสภาพขึ้น โดยเซลล์เม็ดเลือด และ basement membrane ของปอดและไต มักเป็นเป้าหมายของปฏิกิริยานี้ ทำให้เกิดลักษณะอาการแพ้ เช่น hemolytic anemia, neutropenia และ thrombocytopenia เป็นต้น

- Type III hypersensitivity (immune complex)

เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดี้ การได้รับยาครั้งแรกยาเปรียบเสมือนเป็นแอนติเจนไปจับกับโปรตีนในร่างกาย และกระตุ้นให้มีการสร้างแอนติบอดี้ชนิด IgG หรือ IgM เมื่อร่างกายสร้างแอนติบอดี้ที่จำเพาะต่อยาเพียงพอแล้ว หากได้รับยานั้นอีก ยาจะจับกับแอนติบอดี้เกิดเป็น antigen-antibody complex ในกระแสเลือด แล้วไปเกาะตามผนังหลอดเลือด หรือ basement membrane ของเนื้อเยื่อต่างๆ กระตุ้นการตรึงคอมพลีเมนท์ ทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อเหล่านั้น และแสดงเป็นอาการของการแพ้ เช่น serum sickness มีไข้ ปวดข้อ (arthralgia) ต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) ไตอักเสบ (glomerulonephritis) ผื่นลมพิษ และเลือดอักเสบ (vasculitis) เป็นต้น

- Type IV hypersensitivity หรือ delayed-type hypersensitivity (cell-mediated)

เป็นการตอบสนองชนิดอาศัยเซลล์ (cellular immunity) ต้องใช้เวลาในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันประมาณ 7-21 วัน กรณีที่ได้รับยาครั้งแรก (1° sensitization) หรือ 1-3 วัน กรณีที่ได้รับยานั้นซ้ำ (2° sensitization) จึงเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า delayed-type hypersensitivity การได้รับยาครั้งแรกยา

เปรียบเสมือนเป็นแอนติเจนกระตุ้นให้ T-lymphocyte เกิดกระบวนการรับรู้ (recognition) กลายเป็น sensitized T lymphocyte เมื่อร่างกายมี sensitized T lymphocyte เพียงพอแล้ว การได้รับยาซ้ำอีกในครั้งถัดไปยาจะถูกนำเสนอให้กับ sensitized T lymphocyte โดยอาศัย major histocompatibility complex (MHC) หรือที่ในมนุษย์เรียกว่า human leukocyte antigen (HLA) ทำให้เกิดขบวนการตอบสนอง 2 ลักษณะ คือ กระตุ้นให้ T-cytotoxic cell precursor เปลี่ยนเป็น cytotoxic T cell ที่สามารถทำลายเซลล์ซึ่งมี specific antigenic determinant บนผิวได้ เป็นการตอบสนองอย่างจำเพาะ และกระตุ้นให้ T-helper cell หลั่ง cytokine ชนิดต่างๆ ออกมา ทำให้เกิดการอักเสบและเกิดพยาธิสภาพ แสดงเป็นอาการแพ้ เช่น allergic contact dermatitis, MPE, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), fixed drug eruption, DRESS, erythema multiforme, SJS และ TEN เป็นต้น นอกจากนี้ในปัจจุบันยังมีการแบ่ง Type IV hypersensitivity ออกเป็น 4 ชนิดย่อยตาม effector cells และ mediators ได้แก่ Iva, b, c และ d ดังในแสดงในตารางที่ 2

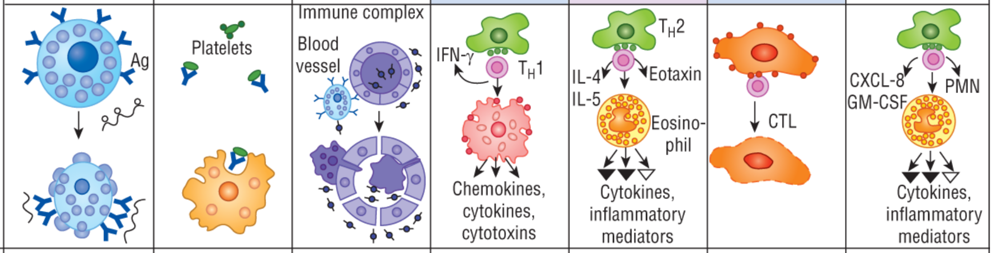
ตาราง 1 แสดงกลไกและตัวอย่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ผ่านและไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน (ดัดแปลงจาก Nayak and Acharjya และคณะ, 2008 (58))

กลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา	ตัวอย่าง
ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน (IMMUNOLOGIC TYPE)	
TYPE I HYPERSENSITIVITY (IGE-MEDIATED)	- Anaphylaxis จาก penicillins
TYPE II HYPERSENSITIVITY (CYTOTOXIC)	- Hemolytic anemia จาก penicillin
TYPE III HYPERSENSITIVITY (IMMUNE COMPLEX)	- Serum sickness จาก antithymocyte globulin
TYPE IV HYPERSENSITIVITY (CELL-MEDIATED)	- Contact dermatitis จาก topical antihistamine
- SPECIFIC T-CELL ACTIVATION	- Morbiliform rash จาก sulfonamides
- FAS/FAS LIGAND-INDUCED APOPTOSIS	- SJS/TEN จาก allopurinol
- แบบอื่นๆ	- Anticonvulsant hypersensitivity syndrome
ไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน (NON-IMMUNOLOGIC TYPE)	
สามารถคาดเดาได้ (PREDICTABLE)	
- PHARMACOLOGIC SIDE EFFECT	- ปากแห้งจาก antihistamines
- SECONDARY PHARMACOLOGIC SIDE EFFECTS	- การเกิดอาการท้องเสียจากการใช้ antibiotics ที่มีฤทธิ์กว้าง
- DRUG TOXICITY	- ตับอักเสบจาก methotrexate
- DRUG-DRUG INTERACTIONS	- อาการชักจาก theophylline เมื่อใช้ร่วมกับ erythromycin
- DRUG OVERDOSE	- อาการชักจากการได้รับ lidocaine เกินขนาด
ไม่สามารถคาดเดาได้ (UNPREDICTABLE)	
- PSEUDOALLERGIC	- Anaphylactoid reaction จากการได้ radiocontrast media
- IDIOSYNCRATIC	- Hemolytic anemia ในผู้ป่วยที่พร่องเอนไซม์ G6PD เมื่อได้รับยา primaquine
- INTOLERANCE	- เกิด tinnitus หลังจากได้รับ aspirin ในขนาดปกติหรือต่ำกว่าปกติเพียง 1 ครั้ง

SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrosis; G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase

Antibody (I-III) and T-cell-orchestrated hypersensitivity reactions (IVa-d)

	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFNγ, TNFα (T_H1 cells)	IL-5,IL-4/IL-13 (T_H2 cells)	Perforin/ granzyme B (CTL)	CXCL-8, IL-17 GM-CSF (T-cells)
Antigen	Soluble antigen	Cell-or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T-cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T-cell stimulation
Effector	Mast cell activation	FcR⁺ cells (phagocytes, NK cells)	FcR⁺ cells complement	Macrophage activation	Eosinophils	T-cells	Neutrophils
Example of hypersen-sitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Hemolytic anemia, thrombocytopenia (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP Behcet's disease



Source: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM: *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Ninth Edition:* www.accesspharmacy.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ภาพ 1 แสดงการแบ่งชนิดย่อยของ Type IV hypersensitivity ตาม effector cells และ mediators (Mullan et al., 2019)

อาการและอาการแสดงของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

Maculopapular exanthema (MPE) คือความผิดปกติของผิวหนังที่มีลักษณะแสดงคือเป็นผื่นผิวราบขนาดน้อยกว่า 0.5 cm (macules) ร่วมกับผื่นผิวนูนขนาดน้อยกว่า 0.5 cm (papules) สลับกันไป โดยจะมีการกระจายตัวที่ไม่แน่นอน (Scattered discrete) และเป็นบริเวณทั่วร่างกาย โดยพบบ่อยที่บริเวณลำตัวช่วงบน (upper trunk) และมักมีอาการคันร่วมด้วย การแบ่งระดับอาการสามารถแบ่งได้ 3 ระดับ คือ Grade 1 คือ ผื่น macules/papules ครอบคลุมพื้นที่น้อยกว่าร้อยละ 10 ของพื้นที่ผิวของร่างกาย (BSA) โดยอาจมีหรือไม่มีอาการคัน, แสบ หรือตึงผิว Grade 2 คือ ผื่น macules/papules ครอบคลุมพื้นที่ระหว่างร้อยละ 10 - 30 ของพื้นที่ผิวของร่างกาย (BSA) โดยอาจมีหรือไม่มีอาการคัน, แสบ หรือตึงผิว และ Grade 3 คือ ผื่น macules/papules ครอบคลุมพื้นที่มากกว่าร้อยละ 30 ของพื้นที่ผิวของร่างกาย (BSA) โดยอาจมีหรือไม่มีอาการคัน, แสบ หรือตึงผิว การ

ดูแลรักษาอาการเริ่มจากหยุดใช้ยาที่เป็นสาเหตุ ยาที่ใช้รักษา ได้แก่ ยาสเตียรอยด์ชนิดทา เช่น Hydrocortisone 2.5%, Triamcinolone 0.1% หรือ Fluocinonide 0.1% โดยอาจให้สเตียรอยด์ชนิดร่วมรับประทานร่วมหากมีผื่นเป็นบริเวณมากกว่าร้อยละ 30 ได้แก่ prednisolone 0.5 mg/kg ทาน 10 วัน หากมีอาการคันร่วม อาจพิจารณาให้ oral antihistamines เพิ่มได้ (Shear & Dodiuk-Gad, 2019)

Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) เป็นอาการทางผิวหนังรูปแบบหนึ่งของภาวะภูมิไวเกินชนิดที่ 4 (type IV hypersensitivity) ที่มีความรุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ เป็นปฏิกิริยา cell-mediated cytotoxic reaction ต่อ epidermal cells ทำให้เกิดการตาย (keratinocyte apoptosis/ necrosis) และหลุดลอกของผิวหนัง (skin detachment) การเกิดผื่นมีได้หลายสาเหตุทั้งจากการติดเชื้อ การได้รับวัคซีน การเกิด graft-versus-host disease (GVHD) หรือเกิดจากการแพ้ยา โดยการแพ้เป็นสาเหตุมากกว่าร้อยละ 80 ของการเกิด TEN และเป็นสาเหตุประมาณครึ่งหนึ่งของการเกิด SJS ผู้ป่วย SJS/TEN มักมีอาการหลังจากได้รับยาที่แพ้ประมาณ 1-3 สัปดาห์ ในกรณีที่ได้รับยาครั้งแรก หรือเกิดอาการภายใน 48-72 ชั่วโมง กรณีที่ได้รับยานั้นซ้ำ (rechallenge) โดยอาจมีอาการนำ (prodrome) มาก่อน 1-3 วัน เช่น มีไข้ ไอ เจ็บคอ อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว คล้ายกับอาการของไข้หวัด จากนั้นจึงมีผื่นขึ้น ซึ่งในระยะแรกผื่นจะเป็นแบบ maculopapular rash มักขึ้นที่ใบหน้าและลำตัว แล้วลามไปทั่วร่างกายอย่างรวดเร็ว ผื่นมีสีเข้มขึ้นเป็น dusky red หรือ purpuric macules บริเวณตรงกลางของผื่นบางส่วนจะเปลี่ยนเป็นจุดสีคล้ำ (central dusky necrotic sites) หรือมีถุงน้ำ (bullae formation) ซึ่งเป็นลักษณะของ flat atypical targets จากนั้นผื่นบางส่วนจะเคลื่อนมารวมกันเป็นปื้น (confluence) ผิวหนังชั้นนอกจะบวมแยกตัวออกจากผิวด้านล่าง และมีการหลุดลอกของผิวหนังจนเห็นชั้นหนังแท้และอาจมีเลือดออก (hemorrhagic blister) ผู้ป่วยจะมีอาการปวดแสบปวดร้อนบริเวณผื่น หากทดสอบ Nikolsky’s sign จะให้ผลบวกการจำแนกอาการระหว่าง SJS และ TEN แยกจากกันด้วยพื้นที่การหลุดลอกของผิวหนัง หากมีการหลุดลอกของผิวหนังไม่เกินร้อยละ 10 ของพื้นที่ผิวกาย (body surface area; BSA) จัดเป็น SJS แต่หากการหลุดลอกมากกว่าร้อยละ 30 จัดเป็น TEN กรณีที่การหลุดลอกของผิวหนังอยู่ระหว่างร้อยละ 10-30 ของพื้นที่ผิวกาย จัดเป็น SJS-TEN overlap

ตาราง 2 แสดงลักษณะทางคลินิกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS, SJS-TEN overlap และ TEN

ลักษณะทางคลินิก	**SJS**	**SJS-TEN overlap**	**TEN**
อาการเริ่มแรก **(Primary lesions)**	Dusky red lesions Flat atypical targets	Dusky red lesions Flat atypical targets	Poorly delineated erythematous plaques Epidermal detachment Dusky red lesions Flat atypical targets
การกระจายของผื่น **(Distribution)**	Isolated lesions Confluence (+) on face and trunk	Isolated lesions Confluence (++) on face and trunk	Isolated lesions (rare) Confluence (+++) on face, trunk and elsewhere
Mucosal involvement	Yes	Yes	Yes
Systemic symptoms	Usually	Always	Always
Detachment (% BSA)	<10	10-30	>30
Mortality rate (%)	1-5	5-25	25-35

นอกจากผื่นบริเวณผิวหนังแล้วพบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วย SJS/TEN มักมีการผิดปกติของเยื่อบุอวัยวะ (mucosal involvement) ร่วมด้วย โดยการอักเสบของเยื่อบุตาเป็นอาการแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 85 ของผู้ป่วย มีอาการตั้งแต่คันเคืองตา ตาแดง ไปจนถึงอาการรุนแรง เช่น กระจกตาอักเสบ (keratitis) และมีแผลที่กระจกตา (corneal ulceration) ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดตาบอดถาวรได้ อาจมีการอักเสบที่เยื่อบุช่องปาก เช่น erosion, ulceration หรือ hemorrhagic crusts ทำให้เกิดความเจ็บปวด บริเวณอวัยวะเพศอาจมีการอักเสบและหลุดลอกของเยื่อบุรอบช่องคลอดหรือท่อทางเดินปัสสาวะ ทำให้เกิดตีบตันติดกันหรือขับถ่ายปัสสาวะลำบากและอาจมีความผิดปกติที่เยื่อบุอื่นๆ ร่วมด้วย นอกจากนั้นยังอาจเกิดอาการแทรกซ้อนของ SJS/TEN ในระบบอื่นๆ เช่น ตับอักเสบ ปอดอักเสบ ไตวายเฉียบพลัน หรือเกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนจากบริเวณผิวหนังและเยื่อบุที่หลุดลอก ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่นำไปสู่การเสียชีวิตได้ (Baldo & Pham, 2020; Harr & French, 2010; Roujeau & Stern, 1994; Tomy & Li, 2008)

SJS และ TEN เป็นผื่นแพ้ยาที่พบไม่บ่อยแต่เนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตสูงประมาณร้อยละ 1-5 ในผู้ป่วย SJS และร้อยละ 25-35 ในผู้ป่วย TEN (Harr & French, 2010) จึงถือว่าเป็นแพ้ยาชนิดรุนแรงและเป็นปัญหาความสำคัญอย่างหนึ่งของการใช้ยา ซึ่งยาที่เป็นสาเหตุหลักของ SJS/TEN จะแตกต่างกันในแต่ละกลุ่มประชากร (Fernando & Broadfoot, 2010) สำหรับประเทศในแถบตะวันตกยาที่เป็นสาเหตุหลักของ SJS/TEN คือ กลุ่มยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และกลุ่มยาซัลโฟนาไมด์ (Roujeau et al., 1995) ในขณะที่กลุ่มยากันชักที่มีสูตรโครงสร้าง

ทางเคมีแบบวงแหวน โดยเฉพาะ carbamazepine เป็นสาเหตุหลักของ SJS/TEN ในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ อย่างเช่น มาเลเซีย สิงคโปร์ ไต้หวัน ฮ่องกง และอินเดีย (Lee et al., 2013; Tomy & Li, 2008)

จากการศึกษาของ Mockenhaupt และคณะ ในประเทศเยอรมันพบว่าความเสี่ยงของการเกิด SJS/TEN จากการใช้ยา phenytoin, carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital และ valproic acid เป็น 8.3, 1.4, 2.5, 8.1 และ 0.4 คน ต่อผู้ใช้ยารายใหม่ 10,000 คน ตามลำดับ (Mockenhaupt et al., 2005) นอกจากนั้นยาอื่นๆ เช่น allopurinol, penicillins และ nevirapine ก็เป็นสาเหตุของ SJS/TEN ที่พบบ่อยเช่นกัน (Fernando & Broadfoot, 2010)

ตาราง 3 แสดงความถี่ของยาที่เป็นสาเหตุของ SJS/TEN ในประชากรต่างๆ

ยาที่เป็นสาเหตุ	Europe n = 245	India n = 389	Taiwan n = 230	Singapore n = 159	Malaysia n = 162	Philippines n = 28
Carbamazepine	5%	18.25%	26%	29%	21%	14%
Phenytoin	3%	13.37%	4.3%	9%	8%	18%
Phenobarbital	12%	2.83%	3.48%	1%	0%	11%
Lamotrigine	NA	0.26%	NA	1%	4%	0%
Allopurinol	5%	0.52%	6.9%	14%	20%	21%
Sulfonamides	13%	6.16%	2.2%	7%	17%	7%
Penicillins	6%	5.39%	4%	12%	9%	4%
Other antibiotics	10%	15.42%	NA	10%	2%	7%
NSAIDs	29%	9.51%	7%	9%	7%	11%
เอกสารอ้างอิง	(Roujeau et al., 1995)	(Patel et al., 2013)	(Hung et al., 2005)	(Lee et al., 2013)	(Lee et al., 2013)	(Lee et al., 2013)

สำหรับประเทศไทยมีอุบัติการณ์การเกิด SJS และ TEN เฉลี่ย 1.5 และ 0.2 คน ต่อประชากรล้านคนต่อปี ตามลำดับ (Viboonpholprasert, 1999) อาการที่เกิดมีความรุนแรงทำให้ผู้ป่วยมากกว่าครึ่งต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น โดยใช้ระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ยนาน 2 สัปดาห์ (Roongpisuthipong et al., 2009) และพบว่าทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 0.2 เกิดความพิการหลังการเกิด SJS/TEN (Suwankesawong, 2011) นอกจากนั้นยังอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากอาการแทรกซ้อนต่างๆ โดยเฉพาะจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (Roongpisuthipong et al., 2009) มีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตจากผื่นแพ้ยาชนิด SJS

และ TEN ร้อยละ 3.5 และ 11.6 ตามลำดับ (Viboonpholprasert, 1999) โดยกลุ่มยาที่มักเป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN ในประเทศไทย ได้แก่ กลุ่มยาซัลโฟนาไมด์ (ร้อยละ 26.4-29.5) กลุ่มยาปฏิชีวนะ (ร้อยละ 27.9-28.7) และกลุ่มยากันชัก (ร้อยละ 15-18.6) (Viboonpholprasert, 1999) จากการรวบรวมข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพระหว่างปี พ.ศ. 2527-2554 มีรายงานจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ชนิด SJS และ TEN จากการใช้ยารวมประมาณ 12,705 คน โดยยา co-trimoxazole เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN ในประเทศไทย (ร้อยละ 16.7) รองลงมาคือยา allopurinol (ร้อยละ 9.9) และยา carbamazepine (ร้อยละ 8.3) ตามลำดับ (Kongpan et al., 2013; Suwankesawong, 2011)

ความเสี่ยงของการเกิดอาการแพ้ยานั้นขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย มีทั้งส่วนที่มาจากคุณสมบัติของตัวยาเอง (drug-related) เช่น ธรรมชาติของตัวยานั้นว่าเป็น chemical reactive drugs หรือไม่ และปัจจัยที่มาจากความแตกต่างของแต่ละบุคคล (patient-related) เช่น เพศ อายุ โรคประจำตัว ประวัติการได้รับยา และลักษณะทางพันธุกรรม (Baldo & Pham, 2020; Kuljanac, 2008) ความแตกต่างทางด้านพันธุกรรมโดยเฉพาะความหลากหลายของอัลลีลเอชแอลเอเป็นเรื่องที่มีการศึกษากันมากในปัจจุบันจากการวิจัยที่ผ่านมาพบว่ามีลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีลเอชแอลเอหลายรูปแบบที่มีส่วนเกี่ยวข้องและสัมพันธ์กับการแพ้ยา (Aihara, 2011; Thong & Tan, 2011)

Human leukocyte antigen (HLA)

Human leukocyte Antigen หรือ HLA เป็นโมเลกุลของแอนติเจนบนผิวเซลล์ (cell surface antigen) ที่ถูกควบคุมการสร้างมาจากยีน HLA ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและการตอบรับหรือปฏิเสธเนื้อเยื้อ HLA เป็นกลุ่มยีนที่มีความซับซ้อนและมีความหลากหลายทางพันธุกรรมสูง (highly polymorphic gene) แต่ละคนจะมีการแสดงออกของยีนดังกล่าวแตกต่างกันไป โดยได้รับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมมาจากพ่อและแม่ฝ่ายละ 1 ชุด (1 haplotype) และมีการแสดงออกอย่างเท่าเทียมกันเป็น co-dominantly expression ยีน HLA นั้นอยู่บนแขนข้างสั้นของโครโมโซมคู่ที่ 6 ที่ตำแหน่ง 6p21.3 มีหลายโลคัส ครอบคลุมบริเวณประมาณ 4,000 กิโลเบส ประกอบด้วย 3 กลุ่มยีนที่สำคัญ คือ HLA class I, HLA class II และ HLA class III

HLA class I อยู่ทางด้าน telomeric มีขนาดประมาณ 2,000 กิโลเบส ประกอบด้วยส่วนที่เป็น classical HLA class I ได้แก่ HLA-A, HLA-B และ HLA-C ส่วนที่เป็น non-classical HLA

class I ได้แก่ HLA-E, HLA-F และ HLA-G และส่วนที่เป็น class I chain related ได้แก่ MICA และ MICB โดยที่ classical HLA จะเป็นตัวกำหนดลักษณะและควบคุมการสร้างแอนติเจน HLA class I บนผิวเซลล์ ได้แก่ HLA-A, HLA-B และ HLA-C ซึ่งพบอยู่บนผิวเซลล์ที่มีนิวเคลียสเกือบทุกชนิดในร่างกาย มีหน้าที่ในการนำเสนอแอนติเจนจากภายในเซลล์ (endogenous antigen) ให้แก่ $CD8^{+}$ T cell หรือ cytotoxic T lymphocyte (CTL) (AHL & Pillai, 2012)

HLA class II อยู่ทางด้าน centromeric มีขนาดประมาณ 1,000 กิโลเบส ประกอบด้วย classical HLA class II ได้แก่ HLA-DR, HLA-DP และ HLA-DQ และ non-classical HLA class II ได้แก่ HLA-DN และ HLA-DO โดยที่ classical HLA จะเป็นตัวกำหนดลักษณะและควบคุมการสร้างแอนติเจน HLA class II บนผิวเซลล์ ได้แก่ HLA-DR, HLA-DP และ HLA-DQ ซึ่งจะพบเฉพาะบนผิวของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน หรือบน antigen presenting cells (APCs) ได้แก่ B-lymphocyte, macrophage และ dendritic cell มีหน้าที่นำเสนอแอนติเจนจากภายนอกเซลล์ (exogenous antigen) ให้แก่ $CD4^{+}$ T cell หรือ T helper cell (Th) (AHL & Pillai, 2012)

HLA class III อยู่ระหว่าง HLA class I และ class II มีขนาดประมาณ 1,000 กิโลเบส ประกอบด้วยยีนที่เกี่ยวข้องกับระบบคอมพลีเมนท์ เช่น C4A, C4B, factor B (Bf) และ C2 และ tumor necrosis factor (TNF)

สมมติฐานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา

การแพ้ยาเกิดจากการที่ร่างกายตอบสนองต่อยาหรือเมแทบอไลต์ (metabolites) ของยา ซึ่งถูกมองว่าเป็นสิ่งแปลกปลอมโดยกระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกัน อาจจะด้วยการสร้างแอนติบอดี เช่น IgE, IgG, หรือ IgM หรือเป็นการตอบสนองผ่านเซลล์โดยกระตุ้นการทำงานของ T lymphocyte (T cell) ซึ่งยานั้นจะต้องมีคุณสมบัติเป็นทั้ง immunogenicity และ antigenicity (Bugelski, 2005) ในปัจจุบันมีสมมติฐานเกี่ยวกับกลไกการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาอยู่ 4 แนวคิดใหญ่ๆ คือ

(1) Hapten/prohapten concept

ยาหรือเมแทบอไลต์ของยาจะทำหน้าที่เป็นแอนติเจนกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ก็ต่อเมื่อมีขนาดโมเลกุลใหญ่กว่า 1,000 ดาลตันขึ้นไป ดังนั้นถ้าหากยาหรือเมแทบอไลต์ของยามีขนาดเล็กกว่า 1,000 ดาลตัน จะทำหน้าที่เป็นแอนติเจนโดยตรงไม่ได้ ต้องเป็น hapten ไปจับกับสารที่มีโมเลกุลใหญ่ก่อน เช่น โปรตีนที่อยู่ภายในหรือภายนอกเซลล์ จึงจะทำหน้าที่เป็นแอนติเจนได้ ยาบางชนิดมี

ลักษณะเป็น pro-hapten คือ ตัวยาไม่สามารถจับกับโปรตีนของเซลล์ได้โดยตรง ต้องผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมให้อยู่ในรูปของเมแทบอไลต์ที่ว่องไวก่อนจึงจะสามารถจับกับโปรตีนได้ จากนั้น hapten-carrier complex ที่เกิดขึ้นจะถูกนำเข้าสู่ protrasome ของ antigen presenting cells (APCs) เพื่อย่อยให้มีขนาดเล็กลงโดยเอนไซม์ proteinases กลายเป็น immunogenic peptide ที่มีขนาดประมาณ 8-24 amino acid จากนั้น peptide-hapten conjugate ที่เกิดขึ้นนี้จะถูกนำเข้าสู่ endoplasmic reticulum และเข้าจับกับโมเลกุลของ HLA ด้วยพันธะโควาเลนต์ (covalent bond) แล้วถูกส่งออกมาบนผิวของ APCs โดยเกาะอยู่กับโมเลกุล HLA เป็นการนำเสนอแอนติเจนให้กับ T lymphocyte จากนั้นจึงเกิดปฏิกิริยาระหว่าง TCR และแอนติเจน เป็นผลให้ T cells มีการแบ่งตัว (clonal expansion) และพัฒนา (differention) ไปเป็น T-helper cell (Th) หรือกลายเป็น cytotoxic T cell ขณะเดียวกันแอนติเจนที่จับอยู่บน HLA นี้อาจถูกนำไปเสนอต่อ immature B cell และเมื่อ immature B cell ถูกกระตุ้นจาก cytokine ต่างๆ ที่หลั่งออกมาจาก Th จะทำให้ immature B cell เกิดการแบ่งตัวและพัฒนาไปเป็น mature B cell หรือ plasma cell ที่สามารถสังเคราะห์และหลั่งแอนติบอดีได้ เช่น IgG และ IgE เมื่อมีการสร้างแอนติบอดีหรือกระตุ้น T lymphocyte แล้ว หากได้รับยาที่เป็นที่เป็นสาเหตุของการแพ้อีกครั้งยาจะไปกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันนี้ทำให้เกิดเป็นอาการแสดงของการแพ้ยา (Bugelski, 2005; Pichler et al., 2010)

(2) p-i concept (pharmacological interactions of drugs with immune receptors)

สมมติฐานนี้เชื่อว่าตัวยา (parent drug) สามารถจับกับ TCR หรือโมเลกุลของ HLA ได้โดยตรง คล้ายกับการจับกันระหว่าง ligand กับ receptor โดยอาศัยพันธะที่ไม่ใช่พันธะโควาเลนต์ (non-covalent bond) เช่น แรงแวนเดอร์วาลส์ หรือพันธะไฮโดรเจน ไม่จำเป็นต้องจับกับโปรตีนเป็น hapten หรือผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ก่อน ทำให้สามารถแสดงอาการแพ้ได้รวดเร็วภายหลังจากได้รับยาไม่นาน ซึ่งการจับกันนี้อาจเป็นแบบ direct p-i (หรือ p-i TCR) คือ ยาจะจับกับ TCR ก่อน เป็นผลทำให้เกิดการกระตุ้น T lymphocyte แล้วอาศัยสัญญาณเสริม (supplementing signal) จากโมเลกุล HLA ร่วมด้วย ทำให้เกิดการหลั่ง cytokine และปฏิกิริยาการแพ้ต่างๆ ตามมา หรือเป็นแบบ indirect p-i (หรือ p-i HLA) คือ ยาเข้าจับกับโมเลกุล HLA ก่อนแล้วจึงนำเสนอตัวยาหรือแอนติเจนนั้นให้กับ T lymphocyte ทำให้เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันตามมาคล้ายกับ hapten/prohapten concept แต่ต่างกันที่พันธะระหว่างโมเลกุลของ HLA กับแอนติเจน

ไม่ใช่พันธะโควาเลนต์ (Adam et al., 2011; Bharadwaj et al., 2012; Pichler, 2013; Pichler et al., 2010)

(3) Altered peptide repertoire model

สมมติฐานนี้เชื่อว่าตัวยาที่ให้เข้าไปมีผลทำให้การนำเสนอเปปไทด์ในร่างกายเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม (altered peptide repertoire) เมื่อยาจับกับโมเลกุลของ HLA ที่จำเพาะต่อยานั้นจะทำให้คอนฟอร์เมชั่นบริเวณ peptide binding groove ของ HLA เปลี่ยนแปลงไป (altered HLA) ส่งผลให้มีการนำเสนอเปปไทด์ที่มีอยู่ในร่างกาย (endogenous self-peptides) ซึ่งปกติไม่ได้ถูกนำเสนอต่อ T lymphocyte โดยโมเลกุลของ HLA ที่มีการเปลี่ยนแปลงคอนฟอร์เมชั่นนั้น เป็นผลให้เกิดการกระตุ้นปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันและแสดงออกเป็นอาการแพ้ยาเกิดขึ้นตัวอย่างการแพ้ยาที่อธิบายด้วยสมมติฐานนี้ ได้แก่ การแพ้ยา abacavir ที่มีความสัมพันธ์กับอัลลีล *HLA-B*57:01* (Bharadwaj et al., 2012; Illing et al., 2013; Pichler, 2013; Su & Chung, 2013)

ตาราง 4 เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างสมมติฐานการแพ้ยาแบบ hapten/prohapten concept, p-i concept และ altered peptide repertoire model (Yun et al., 2016)

ลักษณะเปรียบเทียบ	**Hapten/prohapten**	**p-i concept**	**Altered peptide repertoire**
Mode of binding	Covalent	Noncovalent	Noncovalent
Binding site	Peptide	TCR, pHLA complex	Peptide binding groove ของ HLA
Binding location	ทุกบริเวณ	Cell surface	Intracellular
Processing dependent	ใช่	ไม่ใช่	ใช่
Metabolism dependent	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ใช่
ระยะเวลา	Delayed	Immediate	Delayed
ยาสามารถถูกล้างออกด้วย **washing drug-pulsed APC**	ไม่ใช่	ใช่	ไม่ใช่
มีความเกี่ยวข้องกับ **HLA associated DHR**	ไม่ใช่	ใช่	ใช่
มีส่วนร่วมของ **innate immune system** และ **B cells**	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ใช่

TCR, T-cell receptor; pHLA, peptide-HLA; APC, antigen presenting cells; HLA, human leukocyte antigen; DHR, drug hypersensitivity reactions

(4) Altered TCR repertoire model

สมมติฐานนี้เชื่อว่าตัวยาจะเข้าไปจับกับ TCR ก่อนอย่างจำเพาะเจาะจง ซึ่งทำให้คอนฟอร์เมชั่นของ TCR เปลี่ยนแปลงไป แล้วมีผลทำให้ HLA-self peptide complex ที่มีอยู่เดิมสามารถจับกับ TCR ที่มีลักษณะเปลี่ยนแปลงไปนี้ได้ และเป็นการกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในลำดับต่อไป (Chung et al., 2016; Pan et al., 2017)

จากทั้งสี่แนวคิดที่กล่าวมาจะเห็นว่า HLA นั้นมีบทบาทอย่างมากต่อการทำงานและการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยเฉพาะการตอบสนองชนิดอาศัยเซลล์ (cell-mediated immune response)

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง human leukocyte antigen กับการแพ้ยา

ยากันชักในกลุ่ม aromatic antiepileptic drugs เช่น carbamazepine, phenytoin, phenobarbital และ lamotrigine เป็นกลุ่มยาที่มีการศึกษาลักษณะพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยาค่อนข้างมาก โดยเฉพาะยา carbamazepine (CBZ) ทั้งนี้เนื่องจากเป็นกลุ่มยาที่เป็นสาเหตุหลักของการการเกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนังทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง โดยมีอุบัติการณ์แตกต่างกันไปตามชนิดของยา (H Arif et al., 2007; Farkas, 2009) ปัจจุบันมีการศึกษาพบแล้วว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN จากการใช้ยา CBZ โดยเริ่มมาจากการศึกษาของ Chung และคณะในชาวจีนฮั่น ที่พบว่าผู้ป่วยที่แพ้ยา CBZ แบบ SJS/TEN ทุกราย ร้อยละ 100 (44/44 คน) มีอัลลีล *HLA-B*15:02* ในขณะที่พบอัลลีลนี้เพียงร้อยละ 3 (3/101 คน) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทนต่อยา (CBZ-tolerant controls) (odds ratio; OR = 2,504) (Chung et al., 2004) จากการวิจัยต่อมาของ Hung และคณะ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง SNP ของยีนในกลุ่ม HLA, TNF-α, heat shock protein และเอนไซม์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเมแทบอลิซึมยา CBZ จำนวน 278 SNPs พบว่ายีนที่อยู่ในโลคัสของ HLA เท่านั้น ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN จากยา CBZ และพบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการเกิด SJS/TEN จากยา CBZ ในชาวจีนเช่นกัน โดยพบอัลลีลดังกล่าวในกลุ่มผู้ป่วยที่แพ้ยา CBZ แบบ SJS/TEN ร้อยละ 98.3 (59/60 คน) ในขณะที่พบอัลลีลนี้ในผู้ป่วยที่ทนต่อยาเพียงร้อยละ 4.2 (6/144 คน) (OR = 1,357) จากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการแพ้ยา CBZ รูปแบบอื่นๆ ทั้ง MPE และ DHS แต่กลับพบว่าอัลลีล *HLA-A*31:01* มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยา CBZ แบบ MPE (OR = 17.5) (Hung

et al., 2006) นอกจากนี้ยังมีอีกหลายงานวิจัยที่สนับสนุนว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN จากยา CBZ ทั้งในผู้ป่วยชาวจีน อินเดีย มาเลเซีย และไทย (Chang et al., 2011; Kulkantrakorn et al., 2012; Mehta et al., 2009; Tassaneeyakul et al., 2010; Then et al., 2011; Wang, Zhou, Zhou, Chen, Fang, Yang, et al., 2011; Zhang, Wang, Zhao, Peng, Shen, Xue, Zheng, He, et al., 2011) แต่กลับไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการเกิด SJS/TEN จากยา CBZ ในผู้ป่วยชาวยุโรปหรือญี่ปุ่น (Alfirevic et al., 2006; Kashiwagi et al., 2008; Kulkantrakorn et al., 2012) ในทำนองเดียวกับที่พบว่าอัลลีล *HLA-B*57:01* มีความสัมพันธ์กับการเกิด DHS จากยา abacarvir ในชาวยุโรปแต่ไม่พบความสัมพันธ์นี้ในผู้ป่วยที่มีเชื้อชาติ Hispanics และ African (Hughes et al., 2004) แสดงว่าลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA กับการแพ้ยานั้นมีความเฉพาะกับเชื้อชาติ (ethnicity specific) ซึ่งคาดว่าสาเหตุหนึ่งอาจมาจากความถี่ของอัลลีลที่แตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ (ตารางที่ 5) ในกลุ่มคนเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบความถี่ของอัลลีล *HLA-B*15:02* ร้อยละ 4.8-12.8 มากกว่าในคนผิวขาวซึ่งพบเพียงร้อยละ 0-0.1 (Fernando & Broadfoot, 2010) สอดคล้องกับอุบัติการณ์การเกิด SJS/TEN จากยา CBZ ในชาวเอเชียที่สูงกว่าชาวยุโรปและอเมริกา คือ 4.1-5.9 และ 0.2-0.9 คน ต่อประชากร 10,000 คนต่อปี ตามลำดับ (Farkas, 2009) หลังจากนั้นได้มีการศึกษาพบว่ามีอัลลีลอื่นๆ ที่มีความสัมพันธ์กับการแพ้บา CBZ ด้วยเช่นกัน จากการศึกษาของ McCormack และคณะ ในผู้ป่วยชาวยุโรปพบว่าอัลลีล *HLA-A*31:01* มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยา CBZ ทั้งแบบ SJS,DHS และ MPE โดยมีความเสี่ยงของการแพ้ยา (OR) เท่ากับ 25.93, 12.41 และ 8.33 ตามลำดับ (McCormack et al., 2011) สอดคล้องกับการศึกษาในชาวญี่ปุ่นซึ่งพบความสัมพันธุระหว่างอัลลีล *HLA-A*31:01* กับการแพ้ยา CBZ เช่นกัน พบว่าผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ลักษณะต่างๆ จากยา CBZ ร้อยละ 60.7 (37/61 คน) มีอัลลีล *HLA-A*31:01* ในขณะกลุ่มที่ไม่แพ้ยาพบอัลลีลนี้เพียง ร้อยละ 12.5 (47/376 คน) (OR = 10.8) เมื่อแยกวิเคราะห์ตามลักษณะอาการของการแพ้ พบว่าทั้งผู้ป่วย DHS (21/36 คน) และ SJS/TEN (5/6 คน) จากยา CBZ มีความสัมพันธ์กับการมีอัลลีล *HLA-A*31:01* โดยมีความเสี่ยง (OR) เป็น 9.5 และ 33.9 เท่าตามลำดับ ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างการแพ้ยากับอัลลีล HLA ที่แตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาตินี้ อาจเป็นเพราะในชาวญี่ปุ่นพบอัลลีล *HLA-A*31:01* (พบร้อยละ 9.1) ได้บ่อยกว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* (พบร้อยละ 0.1) (Ozeki et al., 2011) และจากการศึกษาของ Kim และคณะ พบว่าอัลลีล *HLA-A*31:01* มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยา CBZ และ DHS และ SCAR ในชาวเกาหลีด้วย โดยพบอัลลีล *HLA-A*31:01* ในผู้ป่วย DHS และ SCAR ร้อยละ 58.8 (10/17 คน) และ 54.2 (13/24 คน)

ตามลำดับ ในขณะที่พบอัลลีลนี้ในผู้ป่วยที่ไม่แพ้ยาเพียงร้อยละ 14 (7/50 คน) (OR = 8.8 และ 7.3 ตามลำดับ) นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยชาวเกาหลีที่แพ้ยา CBZ แบบ SJS มีความถี่ของอัลลีล *HLA-B*15:11* สูงกว่ากลุ่มที่ไม่แพ้ยา (3/7 คน และ 2/50 คน ตามลำดับ, OR = 18.0) (33) คล้ายกับที่พบในชาวญี่ปุ่นว่าอัลลีล *HLA-B*15:11* อาจเป็นความเสี่ยงหนึ่งของการเกิด SJS/TEN จากยา CBZ (Kaniwa et al., 2010) จากการศึกษาเหล่านี้ทำให้เห็นว่าอาจมีอัลลีล HLA มากกว่าหนึ่งอัลลีลที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยาแต่ละชนิด

สำหรับในประเทศไทยเริ่มจากการศึกษาของ ชัยชน โลว์เจริญกูล และคณะ พบว่าผู้ป่วย SJS จากยา CBZ จำนวน 6 คน ทุกคนมีอัลลีล *HLA-B*15:02* เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่แพ้ยา ผู้ป่วยที่มีอัลลีลนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN จากยา CBZ (OR) สูงถึง 25.5 เท่า แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการเกิด MPE (Locharernkul et al., 2008b) สอดคล้องกับอีกหลายการศึกษาที่พบว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์เฉพาะกับการเกิดผื่นแบบ SJS/TEN (bullous cADR) แต่ไม่สัมพันธ์กับการเกิดผื่นแบบ MPE หรือ DHS (non-bullous cADR) (Grover & Kukreti, 2014; Hung et al., 2006; Man et al., 2007; Wang, Zhou, Zhou, Chen, Fang, Yang, et al., 2011; X. Wu et al., 2010) แสดงว่าความสัมพันธ์ของอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความจำเพาะกับลักษณะของอาการแพ้ยา (phenotype specific) จากนั้นมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการแพ้ยา CBZ ในผู้ป่วยชาวไทยมากขึ้น ซึ่งได้ผลการศึกษาสอดคล้องกัน จากการศึกษาในผู้ป่วยที่แพ้ยา CBZ แบบ SJS/TEN 42 คน พบว่า 37 คน (ร้อยละ 88.10) มีอัลลีล *HLA-B*15:02* ในขณะที่พบอัลลีลนี้ในผู้ป่วยที่ไม่แพ้ยาเพียง 5 คน จาก 42 คน (ร้อยละ 11.9) ความเสี่ยงของการเกิด SJS/TEN จากยา CBZ ในผู้ป่วยที่มีอัลลีล *HLA-B*15:02* มี OR เท่ากับ 54.76 (Tassaneeyakul et al., 2010) ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งทำในผู้ป่วย neuropathic pain ชาวไทย พบอัลลีล *HLA-B*15:02* ในผู้ป่วยที่แพ้ยา CBZ แบบ SJS/TEN สูงถึงร้อยละ 94.1 (32/34) แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่แพ้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 75.4) ซึ่งพบอัลลีล *HLA-B*15:02* ร้อยละ 17.5 (7/40 คน) (Kulkantrakorn et al., 2012) จากทั้งสามการศึกษาที่กล่าวมาให้ผลสอดคล้องไปในทางเดียวกันว่าการมีอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN จากยา CBZ ในผู้ป่วยชาวไทย และคาดว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* น่าจะเป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมที่ดีสำหรับใช้ตรวจคัดกรองผู้ป่วยก่อนให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากยา CBZ ในผู้ป่วยชาวไทย นอกจากนั้นเมื่อไม่นานนี้ในประเทศไทยได้มีการศึกษาความคุ้มค่าของการตรวจคัดกรองทางพันธุกรรมโดยใช้แบบจำลองทาง

เศรษฐศาสตร์ ซึ่งพบว่าการตรวจคัดกรองอัลลีล *HLA-B*15:02* ก่อนเริ่มยา CBZ ในผู้ป่วย neuropathic pain มีแนวโน้มความคุ้มค่ามากกว่าการไม่ตรวจคัดกรองแล้วหลีกเลี่ยงไปใช้ยากันชักทางเลือกชนิดอื่นแทนหรือให้ยา CBZ โดยไม่มีการตรวจคัดกรองหากเกิดอาการแพ้แล้วจึงให้การรักษา (Rattanavipapong et al., 2013)

ตาราง 5 แสดงความถี่ของอัลลีล HLA-B*15:02 ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ

เชื้อชาติ	จำนวนอัลลีล	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)	เอกสารอ้างอิง
Asian			
Thai	1972	8.1	(Puangpetch et al., 2015)
Thai	1300	7.3-10.0	(Mahasirimongkol et al., 2014)
Thai	98	8.2	(Pimtanothai et al., 2002)
Thai (Northeast)	800	8.4	(Romphruk et al., 2010)
Chinese	1436	3.3	(Hei et al., 2009)
Chinese (Bulang)	232	35.8	(Shi et al., 2010)
Asian			
Chinese (Han, Northern)	210	1.9	(Hong et al., 2005)
Chinese (Han, Southern)	528	7.3	(Trachtenberg et al., 2007)
Chinese (Han, Southwest)	202	12.4	(Yao et al., 2009)
Chinese (Han)	300	10.0	(Shi et al., 2010)
Chinese (Hong Kong)	1144	10.2	(Middleton et al., 2004)
Japanese	742	0.1	(Saito et al., 2000)
Korean	970	0.2	(Lee et al., 2005)
Malaysian (Bidayuh)	50	16.0	(Jinam et al., 2010)
Malaysian (Jehai)	50	2.0	(Jinam et al., 2010)
Malaysian (Kensiu)	50	0	(Jinam et al., 2010)
Malaysian (Temuan)	48	6.3	(Jinam et al., 2010)
Singapore (Chinese)	298	5.7	(Williams et al., 2001)
Vietnamese	340	13.5	(Hoa et al., 2008)
Filipino	188	5.3	(Bugawan et al., 2002)
Indian (North)	182	1.6	(Rani et al., 2007)
White			
American (Caucasian)	530	0	(Cao et al., 2001)
White			
Bulgarian	110	0	(Ivanova et al., 2002)
Eastern European	1116	0	(Mack et al., 2009)
German	17808	0.02	(Schmidt et al., 2009)
Polish	400	0	(Nowak et al., 2008)
Svanetian	160	0	(Sanchez-Velasco & Leyva-Cobián, 2001)
Black			

เชื้อชาติ	จำนวนอัลลีล	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)	เอกสารอ้างอิง
African	1696	0	(Cao et al., 2004)
African (Ugandan)	350	0	(Kijak et al., 2009)
African American	502	0.2	(Cao et al., 2001)
อื่นๆ			
South American Indian	352	0	(Fernandez-Vina et al., 1997)
North American	374	0	(Cao et al., 2001)

2.10 ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (non-genetic factors) กับการแพ้ยา

นอกเหนือจากลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA แล้ว ยังมีปัจจัยซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมที่มีรายงานว่าอาจเป็นความเสี่ยงของการแพ้ยาเช่ยกัน ดังเช่น ปัจจัยในเรื่องเพศ อายุ โรคร่วม ยาร่วม และประวัติการแพ้ยา (Nayak & Acharjya, 2008)

เพศ จากข้อมูลทางระบาดวิทยาเพศหญิงจะมีความเสี่ยงของการแพ้ยามากกว่าเพศชายโดยเฉพาะการเกิดผื่นแพ้ยา และมีบางการศึกษาในยา lamotrigine พบว่าเพศหญิงมีอุบัติการณ์การเกิดผื่นสูงกว่าเพศชาย แต่ก็ยังมีการโต้เถียงกันอยู่ (Baldo & Pham, 2020; Wong et al., 1999)

ยาที่ใช้ร่วม จำนวนยาที่รับประทานและยาที่ใช้ร่วมบางชนิดอาจเกิดปฏิกิริยาต่อกัน (drug interaction) มีผลให้อุบัติการณ์การเกิดผื่นเพิ่มขึ้น (Nayak & Acharjya, 2008) เช่น การใช้ยา lamotrigine ร่วมกับยา valproic acid ทำให้การเกิดผื่นแพ้ยา lamotrigine สูงขึ้น (Guberman et al., 1999)

ขนาดยาเริ่มต้น (initial dose) และวิธีการปรับขนาดยา (titration rate) เช่น การเริ่มยา lamotrigine โดยใช้ยาขนาดสูงและเพิ่มขนาดยาเร็วทำให้ความเสี่ยงในการแพ้ยามากขึ้น (Guberman et al., 1999; Wong et al., 1999)

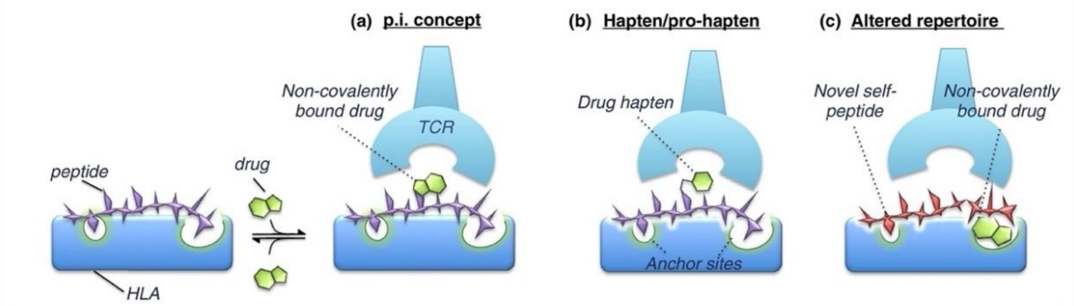
ประวัติแพ้ยา จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ที่เคยมีประวัติแพ้ยามาก่อนเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้จากยา oxcarbazepine (He et al., 2012) ซึ่งอาจเนื่องจากยาบางตัวมีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกัน จึงอาจเกิดแพ้ยาข้ามกันได้ (cross sensitivity) เช่น สมมติฐานการแพ้ยาข้ามกันในระหว่างกลุ่มยากันชักที่มีโครสร้างทางเคมีแบบวงแหวน (Hirsch et al., 2008) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Arif และคณะ ที่พบว่าอุบัติการณ์การเกิดผื่นจากยาเฟนิทอยน์ในผู้ที่เคยมีประวัติแพ้ยากันชักชนิดอื่นมาก่อนสูงกว่าผู้ที่ไม่เคยแพ้ยากันชัก คือ ร้อยละ 25 เทียบกับร้อยละ 3.9 ตามลำดับ (RR = 6.3) (H Arif et al., 2007)

โรคร่วมและโรคประจำตัว จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ที่ติดเชื้อ HIV มีอุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยาสูงกว่าคนปกติถึง 100 เท่า (Pirmohamed & Park, 2001) และมีความเสี่ยงของการแพ้ยาบางชนิด เช่น co-trimoxazole, abacarvir และ nevirapine สูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป (Baldo & Pham, 2020) คล้ายกับที่พบว่าการเกิดผื่นจากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยลมชักเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 5.9 (H Arif et al., 2007) ต่างจากในผู้ป่วยที่มีอาการบาดเจ็บที่ศีรษะแล้วได้ยาเฟนิทอยน์เพื่อป้องกันการชักซึ่งมีรายงารการเกิดผื่นแพ้ยาสูงถึงร้อยละ 19.4 (Rapp et al., 1983) นอกจากนั้นยังมีหลายกรณีศึกษาที่ตั้งข้อสังเกตว่าผู้ที่แพ้ยาเฟนิทอยน์แบบ SJS/TEN มักมีประวัติเป็นผู้ป่วยมะเร็งซึ่งได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงร่วมกับการได้ยาเฟนิทอยน์ (Aguiar et al., 2004; Aydin et al., 2006; Fernández et al., 2007) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมเหล่านี้กับการแพ้ยาคาร์บามาเซปีนในผู้ป่วยชาวไทยมาก่อน

จากข้อมูลข้างต้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาในเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล HLA-A, HLA-B กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปีน ร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปีนในผู้ป่วยชาวไทย

อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากการใช้ยา Carbamazepine

1. ทฤษฎีกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากการใช้ยา Carbamazepine มีอยู่หลายทฤษฎีแต่พบว่ามีหลักๆ อยู่ 3 ทฤษฎี ได้แก่ 1) P-I theory คือยาจับกับ HLA หรือ TCR แบบ non-covalent โดยตรงแล้วไปกระตุ้นภูมิคุ้มกัน 2) Hapten/Prohapten Theory คือ ยาหรือเมตาบอไลท์ของยาจับแบบ covalent กับโปรตีนที่ภายในหรือนอกเซลล์แล้วสร้างเป็น protein-drug complex ซึ่งไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน MHC หรือ TCR ให้ทำงาน และ 3) Altered peptide repertoire model คือยาเข้าไปจับแบบ non-covalent กับ HLA ที่ antigen-binding cleft ได้เป็น self-peptide ไปกระตุ้น T-Cell (Sukasem & Tempark, 2018)



Nature of interaction	Non-covalent	Covalent	Non-covalent
Stability of complex	Labile (or interaction primarily with TCR?)	Equivalent to canonical pHLA	Equivalent to canonical pHLA
Maintained on washing of cells at physiological pH/mediated by drug pulsed cells	No	Yes	Yes
Site of immunogenic complex formation	Cell surface	ER or cell surface	ER *(or cell surface?)*
Active antigen processing pathways required for generation	No	Yes (intracellular hapten formation) or No (cell surface hapten formation)	Yes
Influence on peptide repertoire	Minimal	Introduction of neo-epitopes	Change in peptide-binding motif

Current Opinion in Immunology

ภาพ 2 แสดงทฤษฎีกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากการใช้ยา Carbamazepine

2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยา Carbamazepine

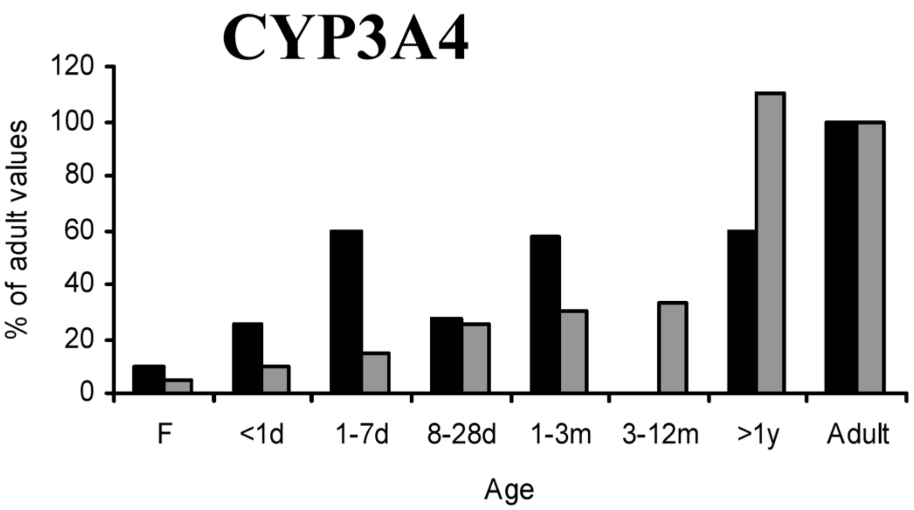
ก. ปัจจัยทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยา Carbamazepine มีการศึกษาพบว่า HLA มีความเกี่ยวข้องกับการแพ้ยา Carbamazepine โดยหน้าที่หลักของ HLA molecules คือ นำเสนอ foreign antigenic peptides บนผิวเซลล์ให้กับ T-cell ทำให้เกิดการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อสิ่งแปลกปลอม (Chung et al., 2004) ได้ทำการศึกษาในชาวจีนฮั่นพบว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* พบร้อยละ 100 ในผู้ที่เกิด SJS/TEN จากยา carbamazepine แต่พบเพียงร้อยละ 3 ในกลุ่ม carbamazepine-tolerant controls และร้อยละ 8.6 ในผู้ที่ไม่เคยใช้ยา (odds ratio, OR=2504) จากนั้นได้มีการศึกษาอีกหลายการศึกษาที่ช่วยยืนยันผล ไม่เพียงแต่ในชาวจีนฮั่น(Cheung et al., 2013; Genin et al., 2014; He et al., 2013; Hsiao et al., 2014; Hung et al., 2006; Shi et al., 2017; Shi et al., 2012; Wang, Zhou, Zhou, Chen, Fang, Yang, et al., 2011; Wang et al., 2014; X. Wu et al., 2010; Zhang, Wang, Zhao, Peng, Shen, Xue, Zheng, Xiao-Jing, et al., 2011) แต่รวมไปถึงในคนไทย (Kulkantrakorn et al., 2012; Locharernkul et al., 2008b; Tassaneeyakul et al., 2010), อินเดีย(Aggarwal et al., 2014; Khor et al., 2014; Mehta et al., 2009), เวียดนาม(Nguyen et al., 2015), มาเลเซีย(Chang et al., 2011), ชาว Spainish Romani(Ramírez et al., 2017), ชาว Javanese/Sudanese ของอินโดนีเซีย(Yuliwulandari et al., 2017) และอื่นๆ(Amstutz et

al., 2013; Chong et al., 2014) ในทางตรงข้ามกับผลการศึกษาในชาวยุโรปและชาวญี่ปุ่นที่ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่าง *HLA-B*15:02* กับการเกิด SJS/TEN จากยา Carbamazepine (Kaniwa et al., 2010; Ozeki et al., 2011) การศึกษาของ (McCormack et al., 2018) ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างการเกิด MPE จากยา Carbamazepine กับ *HLA-B*15:02* ทั้งในชาวยุโรปและชาวเอเชีย รวมไปถึงการศึกษาอื่นๆเช่นกันที่ไม่สามารถแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่าง *HLA-B*15:02* และ carbamazepine-induced-MPE ได้อย่างมีนัยสำคัญทั้งการศึกษาในชาวสิงค์โปร์(Chong et al., 2014), ชาวจีนฮั่น(Hsiao et al., 2014; Hung et al., 2006; Shi et al., 2017; Wang, Zhou, Zhou, Chen, Fang, Yang, et al., 2011; Wang et al., 2014; X. Wu et al., 2010) และในชาวไทย(Locharernkul et al., 2008b) (Hung et al., 2006) ทำการศึกษาพบว่า *HLA-A*31:01* สัมพันธ์กับการเกิด carbamazepine-induced MPE อย่างมีนัยสำคัญ (odd ratio; OR=17.5) ต่อมา (Ozeki et al., 2011) ได้ทำการศึกษา พบว่า *HLA-A*31:01* สัมพันธ์กับการเกิด carbamazepine-induced-cADRs เช่น DRESS, SJS/TEN, MPE และผื่นอื่นๆรวมถึง erythema multiforme และ fixed drug reaction ในชาวญี่ปุ่น อีกหนึ่งการศึกษาได้แก่การศึกษาของ (McCormack et al., 2011) ที่ทำการศึกษาในชาวยุโรป พบว่า *HLA-A*31:01* นั้นสัมพันธ์กับ carbamazepine-induced-MPE (odd ratio; OR=12.41) ต่อมามีการศึกษาที่มีผลการศึกษาที่ช่วยยืนยันความสัมพันธ์ระหว่าง *HLA-A*31:01* กับ carbamazepine-induced-MPE ได้แก่ ชาวยุโรป(odd ratio; OR=5.5) (McCormack et al., 2018), ชาวแคนาดา(หลากหลายเชื้อชาติ) (odd ratio; OR=8.57) (Amstutz et al., 2013) นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่าการเกิด carbamazepine-induced-SJS/TEN มีความสัมพันธ์กับอัลลีลอื่นใน HLA-B15 serotype ด้วย เช่น HLA-B75 split ได้แก่ *HLA-B*15:08* ในผู้ป่วยอินเดีย (Mehta et al., 2009), *HLA-B*15:11* ในคนญี่ปุ่น(Kaniwa et al., 2010), คนเกาหลี(Kim et al., 2011), คนจีนฮั่น(Shi et al., 2017; Shi et al., 2012) และ *HLA-B*15:21* ในผู้ป่วยชาว Javanese/Sudanese(Yuliwulandari et al., 2017) และใน HLA-B70 split ได้แก่ *HLA-B*15:18* สัมพันธุ์กับ carbamazepine-induced-SJS/TEN ในคนญี่ปุ่น(Ikeda et al., 2010) (Wei et al., 2012) ทำการศึกษาพบว่า carbamazepine-induced cytotoxic T lymphocyte (CTLs) สัมพันธ์กับอัลลีลอื่นใน HLA-B75 family เช่น *B*15:02*, *B*15:08*, *B*15:11*, *B*15:21* แต่ไม่สัมพันธ์กับ HLA-B62 serotype เช่น *B*15:01* หรือ HLA-B72 serotype เช่น *B*15:03* การแพ้ยาข้ามชนิดในยากันชักอาจเกิดได้จากทั้งทางพันธุ์กรรมของผู้ป่วยเองและความคล้ายคลึงกันของโครงสร้างยากันชัก(Wang et al., 2010) มีหลายการศึกษาพบว่า arene oxide metabolite ซึ่งสร้างจาก minor metabolic pathway อาจทำให้เกิดการแพ้ข้ามกลุ่ม โดยไปจับแบบ covalent กับโมเลกุลอื่นตามทฤษฎี Hapten ซึ่งหากไม่ถูกขจัดออกจากร่างกายทันที เช่นเป็นยาที่มี half-life

ยาว ก็จะเกิดการแพ้ได้(Alvestad et al., 2008; Hirsch et al., 2008; Wang et al., 2010) ในปี 2007 US FDA ได้แนะนำให้มีการตรวจ *HLA-B*15:02* ก่อนเริ่มยา carbamazepine ในผู้ป่วยที่มีการสืบเชื้อสายคนเอเชีย (Mullan et al., 2019)

ข. ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยา Carbamazepine เป็นปัจจัยที่มาจากตัวผู้ป่วยเองและปัจจัยจากยาซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม(Baldo & Pham, 2013) ได้แก่ ปัจจัยจากตัวผู้ป่วย

- อายุ พบว่าอายุที่แตกต่างกันจะมี การเมตาบอไลท์ยาที่ต่างกันไป โดยในทารกจะมีการพัฒนาของเอนไซม์ CYP ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยา ได้ยังไม่สมบูรณ์เท่ากับในผู้ใหญ่(~50-70% เทียบกับในผู้ใหญ่) จึงทำให้พบยาที่อยู่ในรูป metabolite ได้น้อยกว่าในผู้ใหญ่ เมื่อเข้าสู่ช่วงอายุ 2-3 ปีกลับพบว่ามีการทำงานของ CYP สูงกว่าในวัยผู้ใหญ่ ให้มีการเปลี่ยนแปลงยาได้มากกว่าในผู้ใหญ่ โดยสำหรับยา carbamazepine จะพบระดับ carbamazepine epoxide ซึ่งเป็น active metabolite ของ carbamazepine ได้สูงกว่าในผู้ใหญ่(Anderson, 2002) ส่วนในผู้สูงอายุที่มีการขับออกของยาได้ลดน้อยลงเนื่องจากประสิทธิภาพการทำงานของระบบอวัยวะที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยาและขับออกมีประสิทธิภาพที่ลดลง ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดการแพ้ยาได้สูงกว่าด้วย(Zaccara et al., 2007) โดยยา carbamazepine ที่ถูก เปลี่ยนแปลงผ่าน CYP3A4 ซึ่งมีระดับการทำงานไม่เท่ากันในแต่ละช่วงอายุแสดงดังภาพที่ 3



ภาพ 3 ระดับการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ในแต่ละช่วงอายุ

หมายเหตุ แถบสีดำคือ CYP3A4 activity และสีเทา คือ CYP2C9 activity, F คือ fetus, d คือ day, m คือ month, y คือ year

- ยาที่ใช้ร่วมด้วย ยา Carbamazepine นั้นมีการ metabolism ผ่าน CYP3A4 เป็นหลัก และส่วนน้อยที่ผ่าน CYP1A2 และ 2C8 ซึ่งจะได้เป็น active metabolite (epoxide) ซึ่งเป็น metabolite หลักและ inactive metabolite ซึ่งพบว่ายาหลายชนิดที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวนั้นสามารถเพิ่มระดับยา Carbamazepine เมื่อใช้ร่วมกันได้ ซึ่งอาจมีผลต่อการเกิดการแพ้ยา อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนว่าระดับยา Carbamazepine ที่แตกต่างกันในร่างกาย นั้นมีผลต่อการแพ้ยาของคนไข้(Perucca, 2006) ซึ่งผู้วิจัยได้มีความสนใจที่จะเก็บข้อมูลเพื่อวิเคราะห์ปัจจัยดังกล่าว

- ประวัติการแพ้ยา จากการศึกษาของ Hirsch และคณะ เรื่อง Predictors of Lamotrigine-associated rash โดยพบว่า มีผู้ป่วย 34 ราย (27%) เกิดการแพ้ต่อยา Carbamazepine จากทั้งหมด 126 รายที่เคยแพ้ยากันชักตัวอื่น ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับ อีกกลุ่มที่พบผู้ป่วย 29 ราย (4%) ที่เกิดการแพ้ต่อยา Carbamazepine จาก 736 รายที่ไม่เคยแพ้ยากันชักตัวอื่น ($p < 0.001$)(Hirsch et al., 2006) ซึ่งแสดงว่า ผู้ป่วยที่เคยแพ้ยากันชักตัวอื่นนั้น จะมีความเสี่ยงที่จะแพ้ยา Carbamazepine สูงกว่า ผู้ป่วยที่ยังไม่เคยแพ้ยากันชักเช่นเดียวกับงานวิจัยของ Arif H. และคณะ ที่พบว่าเมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่เคยแพ้ยากันชักตัวอื่นกับผู้ป่วยที่ไม่เคยแพ้ยากันชักมาก่อนจะพบว่าผู้ป่วยที่เคยแพ้ยากันชักมาก่อนจะมีความเสี่ยงที่จะแพ้ยา Carbamazepine ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่เคยแพ้ยากันชักมาก่อน (OR = 9.3)(H. Arif et al., 2007)

ปัจจัยจากยา ได้แก่

- ขนาดยา Carbamazepine ที่ได้รับก่อนการเกิดผื่นแพ้ยา แม้ว่ายังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนว่าระดับยาในกระแสเลือดที่แตกต่างกัน นั้นมีผลต่อการแพ้ยา(Perucca, 2006) แต่ผู้วิจัยได้มีความสนใจที่จะเก็บข้อมูลเพื่อวิเคราะห์ปัจจัยดังกล่าว

ผลจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาคาร์บามาเซปินกับยากันชักอื่นและกับยากลุ่มอื่นๆ

ยา Carbamazepine มีการเปลี่ยนแปลงผ่านตับโดยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก โดยจะมี CBZ-10,11-epoxide เป็น active metabolite และ Carbamazepine ยังเป็น inducer ที่แรงของ CYP3A4 ซึ่งเป็น metabolizer ของตัวเองเรียกว่า auto-inducer ทำให้ในช่วงที่เริ่มใช้ยา 2-3 อาทิตย์แรกจะมีระดับยาในเลือดที่ลดต่ำลงของยา Carbamazepine นอกจากนี้ยากันชักบางตัวยังส่งผลต่อระดับยาคาร์บามาเซปินเมื่อให้ยาร่วมกันได้แก่ valproic acid ที่มีผลเพิ่มระดับยาในเลือดของ CBZ-10,11-epoxide จากการที่ valproic acid ไปยับยั้งเอนไซม์ epoxide hydrolase (EPHX) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลง CBZ-10,11-epoxide ให้อยู่ในรูป inactive form อย่างไรก็ตามพบว่าในทางคลินิคผลจากอันตรกิริยาของยาทั้งคู่มีผลอย่างจำกัด แม้ว่าผู้ป่วยบางราย

อาจจะเกิดผลข้างเคียงจากการที่ระดับของ CBZ-10,11-epoxide ที่สูง (Spina et al., 1996; Zaccara & Perucca, 2014) การศึกษาของ นนทญา นาคคำ และคณะ ทำการศึกษา EPHX1 c.337 > C polymorphism พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันกับการเกิดการแพ้ยา Carbamazepine ชนิดรุนแรง (Nakkam et al., 2022)

ขณะที่ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอันตรกิริยาของยา carbamazepine กับการแพ้ยา แต่ในยากันชักอื่น ได้แก่ lamotrigine กับ valproate acid พบว่า valproate acid ซึ่งเป็น UDP-glucuronosyltransferases (UDPGT) inhibitor สามารถยับยั้งการเปลี่ยนแปลงยา lamotrigine ส่งผลให้ระดับยา lamotrigine สูงกว่าปกติได้ถึงเกือบ 2 เท่า นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อ lamotrigine ไม่สามารถถูกเปลี่ยนแปลงผ่านทางหลักได้อย่างปกติ ก็จะมีการเปลี่ยนแปลงผ่านทาง CYP450 ซึ่งเป็นทางรองได้มากขึ้น ส่งผลให้ระดับของ LTG-arene oxide intermediate ซึ่งเป็นพิษมีระดับสูงขึ้นด้วย โดยมีรายงานการเกิด SJS/TEN ในผู้ป่วยที่ใช้ยา valproate acid ร่วมกับ lamotrigine (Vázquez et al., 2018)

กรอบแนวคิดในการวิจัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ในการศึกษาแบ่งประชากรออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

- กลุ่มตัวอย่าง คือ กลุ่มที่ใช้ยา Carbamazepine แล้วเกิดอาการแพ้ทางผิวหนัง โดยอาการแพ้ยาดังกล่าวเกิดขึ้นภายใน 3 เดือนหลังได้รับยาครั้งแรก

- กลุ่มควบคุม คือ กลุ่มที่ใช้ยา Carbamazepine เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือนแล้วไม่เกิดอาการแพ้ใดๆ

- กลุ่มควบคุมปกติ คือ กลุ่มประชากรปกติที่ไม่มีประวัติแพ้ยาใดๆ ซึ่งได้มาจากฐานข้อมูลโครงการสำรวจสุขภาพของประชาชนไทย ของสำนักงานสำรวจสุขภาพประชาชนไทย สังกัดกระทรวงสาธารณสุข โดยข้อมูลจะไม่สามารถระบุไปถึงเจ้าของข้อมูลได้

โดยกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุม ทำการศึกษาในผู้ป่วยสัญชาติไทยที่กำลังได้รับหรือเคยได้รับการรักษาด้วยยา Carbamazepine ด้วยข้อบ่งใช้ต่างๆ เช่น ควบคุมอาการชัก, Bipolar disorder, Neuropathic pain หรือเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาที่สถาบันประสาทวิทยาด้วยอาการแพ้ยาทางผิวหนังจากการใช้ยา Carbamazepine โดยรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง 10 ปี(ตั้งแต่ปี 2550-2560) จากฐานข้อมูลของสถาบันประสาทวิทยา

<u>การคำนวณขนาดตัวอย่าง</u>

กำหนดโดยคำนวณจากขนาดตัวอย่างสำหรับการศึกษาแบบ unmatched case-control ที่ทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย chi-square test โดยมีจำนวนของกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุมไม่เท่ากัน (unequal case-control ratio)ซึ่งในการศึกษานี้ใช้อัตราส่วนกลุ่มตัวอย่างต่อกลุ่มควบคุม (case:control) เป็น1:2และคำนวณตามสูตรดังนี้(Schlesselman & Schneiderman, 1982)

$$n = \frac{\left[Z\frac{\alpha}{2}\sqrt{\left(1+\frac{1}{c}\right)p'q'} + Z_\beta\sqrt{p_1q_1+\frac{p_0q_0}{c}}\right]^2}{(p_1-p_0)^2}$$

n หมายถึงขนาดตัวอย่างในกลุ่มตัวอย่าง

c หมายถึงอัตราส่วนตัวอย่างในกลุ่มควบคุมต่อกลุ่มตัวอย่าง

p_0 หมายถึงอัตราที่คาดว่าประชากรในกลุ่มควบคุมจะมีปัจจัยที่ผู้วิจัยสนใจ

p_1 หมายถึงอัตราที่คาดว่าประชากรในกลุ่มตัวอย่างจะมีปัจจัยที่ผู้วิจัยสนใจ

โดยคำนวณจาก $p_1 = p_0 \times OR / [1 + p_0(OR - 1)]$

p' = $(p_1 + cp_0) / (1+c)$

q' = $1 - p'$

q_0 = $1 - p_0$

q_1 = $1 - p_1$

กำหนดให้ค่าวิกฤต α= 0.05 และอำนาจในการตรวจสอบ (power) ร้อยละ 80 (β = 0.20) ดังนั้น $Z_{\alpha/2}$ = 1.96 (two-side) และ Z_β = 0.842

จากที่กำหนดอัตราส่วนกลุ่มตัวอย่างต่อกลุ่มควบคุม (case : CBZ-tolerant control) เป็น 1:2 ดังนั้น c = 2

อ้างอิงข้อมูลความถี่ของอัลลีล *HLA-B*15:02* ในกลุ่มควบคุม (CBZ-tolerant control) จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดผื่นแพ้ยาทางผิวหนังจากยา carbamazepine ที่มีก่อนหน้านี้ คือ การศึกษาแบบ meta-analysis ของ Groverและคณะ รายงานว่ากลุ่มควบคุมพบว่ามีอัลลีล *HLA-A*31:01* และ *HLA-B*15:02* อยู่ร้อยละ7.65 และ 10.12 ตามลำดับ(Grover & Kukreti, 2014)ซึ่งอัลลีลทั้งสองมีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยา carbamazepine ทางผิวหนัง โดยมีค่า OR เท่ากับ 7.75 และ 19.33 ตามลำดับ ดังนั้น สำหรับอัลลีล *HLA-B*15:02* จึงใช้ p_0 = 0.10 และ OR = 19.33 ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง ได้ดังนี้

p_1 = 0.10 x 19.33 / [1 + 0.10(19.33 – 1)] = 0.68

p' = (0.68+ 2(0.10)) / (1+2) = 0.29

q' = 1 – 0.29 = 0.71

q_0 = 1 – 0.10 = 0.9

q_1 = 1 – 0.68 = 0.32

$$\boldsymbol{n} = \frac{[1.96\sqrt{\left(1+\frac{1}{2}\right)\times 0.29\times 0.71} + 0.824\sqrt{(0.68\times 0.32)+\frac{(0.1\times 0.9)}{2}}]^2}{(0.68-0.10)^2}$$

ได้ $\boldsymbol{n} = \mathbf{8}$ คน

สำหรับอัลลีล *HLA-A*31:01* จึงใช้ p_0 = 0.08 และ OR = 7.75 ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง ได้ดังนี้

p_1 = 0.08 x 7.75 / [1 + 0.08 (7.75– 1)] = 0.40

p' = (0.40+ 2(0.08)) / (1+2) = 0.19

q' = 1 – 0.19 = 0.81

q_0 = 1 – 0.08 = 0.92

q_1 = 1 – 0.40 = 0.60

$$\boldsymbol{n} = \frac{\left[1.96\sqrt{\left(1+\frac{1}{2}\right)\times 0.19\times 0.81} + 0.824\sqrt{(0.40\times 0.60)+\frac{(0.08\times 0.92)}{2}}\right]^2}{(0.40-0.08)^2}$$

ได้ $\boldsymbol{n} = \mathbf{18.49}$ ($\mathbf{19}$ คน)

ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้ ได้แก่

1. กลุ่มตัวอย่าง (case group) คือ ผู้ป่วยที่เกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนังจากการใช้ยาคาร์บามาเซปิน (CBZ-induced cADR) โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN (CBZ-induced SJS/TEN) จำนวนอย่างน้อย 8 คน และผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด MPE (CBZ-induced MPE) จำนวนอย่างน้อย 19 คน
2. กลุ่มควบคุม (CBZ-tolerant control group) คือผู้ป่วยที่กำลังได้รับหรือเคยได้รับยาคาร์บามาเซปิน ติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน โดยไม่เกิดอาการแพ้ยาใดๆ จากการใช้ยา carbamazepine (CBZ-tolerant control) จำนวนเป็น 2 เท่าของกลุ่มตัวอย่างได้แก่ กลุ่มควบคุมสำหรับกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยาคาร์บามาเซปินชนิด SJS/TEN (CBZ-induced SJS/TEN) จำนวนอย่างน้อย 16 คน และกลุ่มควบคุมสำหรับผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาคาร์บามาเซปินชนิด MPE (CBZ-induced MPE) จำนวนอย่างน้อย 38 คน

มหาวิทยาลัยนเรศวร

3. กลุ่มควบคุมปกติ (CBZ-general control group) คือข้อมูลจากประชากรไทย ซึ่งได้มาจากงานวิจัยเรื่อง Genetic diversity of HLA class I and class II alleles in Thai populations: contribution to genotype-guided therapeutics ของอาจารย์ ปฐมพงษ์ สถาพรพงษ์ และคณะ โดยข้อมูลจะไม่สามารถระบุไปถึงเจ้าของข้อมูลได้(Satapornpong et al., 2020a)

โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัยและคัดออกจากโครงการวิจัย ดังนี้

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย (inclusion criteria)

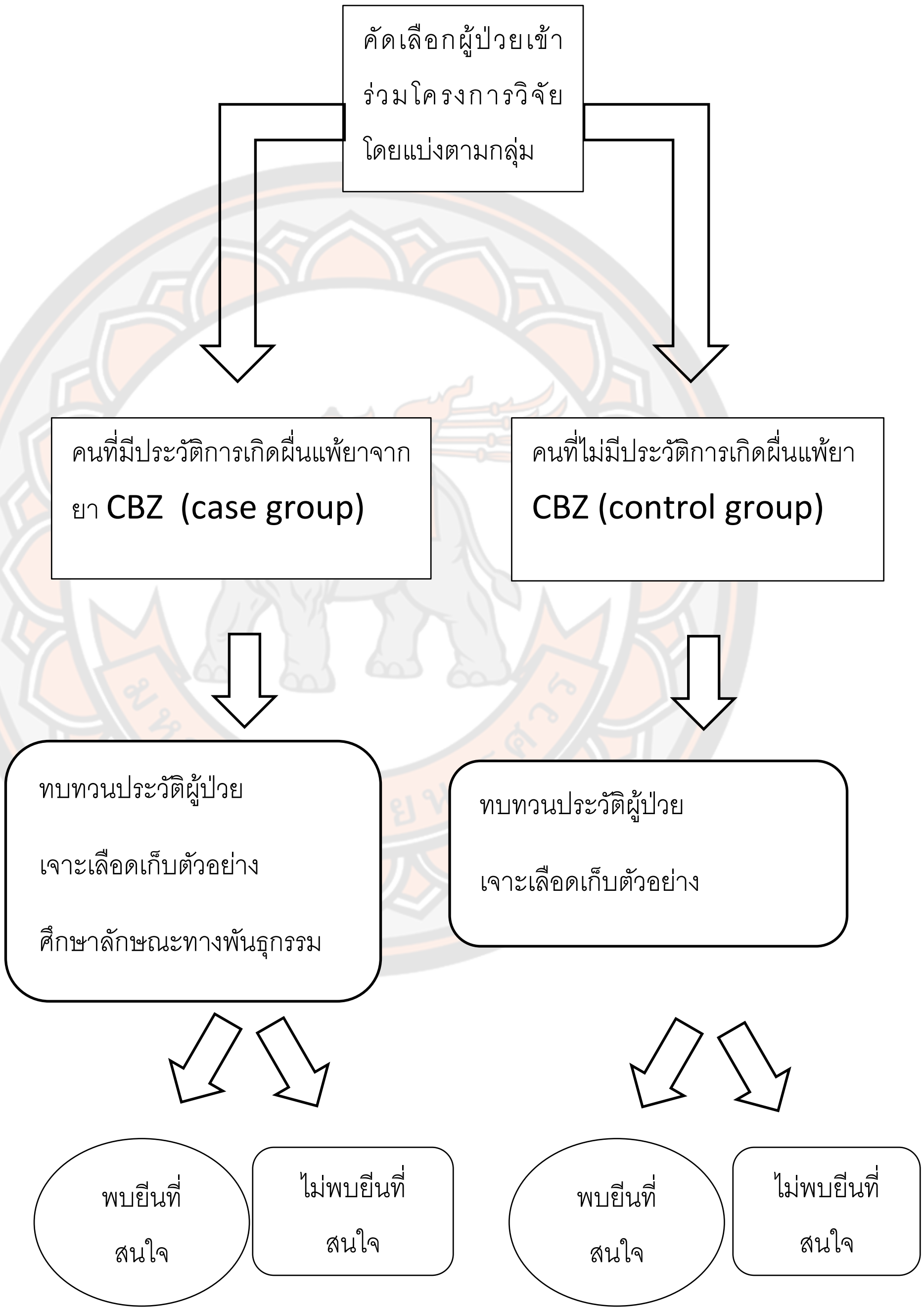
1. มีสัญชาติไทย
2. เป็นผู้ที่ได้รับยาหรือเคยได้รับ Carbamazepine
   - อาสาสมัครในกลุ่มควบคุมต้องใช้ยา Carbamazepine ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 6 เดือน แล้วไม่เกิดการแพ้ยาใดๆ
   - อาสาสมัครกลุ่มตัวอย่างต้องได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ หรือแพทย์เฉพาะทางด้านผิวหนังจากว่าเกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนัง ได้แก่ MPE และ SJS/TEN จากการใช้ยา Carbamazepine โดยอาการแพ้ยาดังกล่าวเกิดขึ้นภายใน 3 เดือนหลังได้รับยาครั้งแรก

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากโครงการวิจัย (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษาไม่ชัดเจน เช่น อาการแพ้ยา ยาที่สงสัย การวินิจฉัยเบื้องต้น เป็นต้น
2. ผู้ป่วยที่อายุต่ำกว่า 20 ปี
3. ผู้ป่วยที่เป็นโรคทางจิตเวช
4. ผู้ที่ไม่สามารถสื่อสาร อ่าน เขียน หรือไม่สามารถให้ความยินยอมในการเข้าร่วมโครงการวิจัยเองได้

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาแบบควบคุมกลุ่มโดยการสังเกตแบบย้อนหลัง (observational retrospective case-control study)



เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

สารเคมี

- QIAamp® DNA blood Mini Kit (Qiagen, Germany)
- Taqman® SNP Genotyping Assays Kit (QIAGEN, U.S.A.)
- Universal PCR Master Mix (QIAGEN, U.S.A.)
- DNAse free water (Applichem, Germany)
- RBC lysis buffer (Qiagen, U.S.A.)
- Phosphate Buffer Saline (PBS) (Life technologies, U.S.A.)
- Neutralization buffer
- Brea mixture
- Hybridization buffer
- SAFE solution
- Agarose
- Ethanol (QRëC, New Zealand)

เครื่องมือและอุปกรณ์ที่ใช้

- เครื่องวัดปริมาณสารพันธุกรรม Nanodrop TM 1000 Spectrophotometer (Thermo Scientific, U.S.A.)
- เครื่อง Refrigerated Centrifuge (HermleLabortechnik, Germany)
- เครื่อง Vortex mixer (Labnet International Inc., U.S.A.)
- เครื่องเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรม 9700 Thermal Cycler (Applied Biosystems, U.S.A.)
- เครื่อง Luminex
- ชุดรันเจลอิเล็คโตรโฟเรซิส (gel electrophoresis)
- เครื่อง Gel Doc
- Micropipette (Gilson, U.S.A.)
- Pipette tips
- MicroAmp Optical 96-well reaction plate (Applied Biosystems, U.S.A.)
- MicroAmp Optical Adhesive Film kit (Applied Biosystems, U.S.A.)
- Centrifugation tube 15 ml (Corning, Mexico)

- Microcentrifuge tube 1.5 ml (Hycon, China)
- EDTA tube (Greiner Bio-One, Thailand)
- Disposable syringe
- Needle No.24

การเก็บรวมรวมข้อมูล

ขั้นตอนการศึกษา

การหากลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุม

1. การหากลุ่มตัวอย่าง สืบค้นจากฐานข้อมูลประวัติแพ้ยา หรือจากเวชระเบียนผู้ป่วยของสถาบันประสาทวิทยา ระหว่างปี 2550-2560 ร่วมกับการใช้รหัสของโรคและอาการ (International Classification of Disease and Related Health Problem 10th Revision; ICD-10) คือ A66.2 สำหรับ Maculopapular, L51.1 สำหรับ Stevens-Johnson syndrome และ L51.2 สำหรับ toxic epidermal necrolysis จากนั้นทบทวนประวัติผู้ป่วยเบื้องต้น ว่าได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์หรือแพทย์เฉพาะทางด้านผิวหนังว่าเกิดผื่นแพ้ยาจากการใช้ยาคาร์บามาเซปิน ตามเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย และไม่อยู่ในเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกจากโครงการวิจัย ถ้าหากอาการแพ้ยาที่ระบุไว้ไม่ชัดเจนจะนำข้อมูลดังกล่าวให้แพทย์ผิวหนังตรวจสอบประวัติและยืนยันลักษณะอาการแพ้ยาของผู้ป่วยอีกครั้งจากนั้นผู้วิจัยจะใช้วิธีการโทรศัพท์หากลุ่มตัวอย่างที่ตรงตามเกณฑ์เพื่อติดต่อเข้าร่วมการศึกษาโดยให้ผู้ที่มีความเกี่ยวข้องในการรักษาอาสาสมัครเป็นผู้โทรศัพท์ติดต่อ
2. การหากลุ่มควบคุม ได้มาจากการสืบค้นจากฐานข้อมูลประวัติการรับยาของผู้ป่วยจากสถาบันประสาทวิทยา ว่ากำลังได้รับ หรือเคยได้รับยาคาร์บามาเซปินติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน โดยไม่เกิดอาการแพ้ยาใดๆ ตามเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย และไม่อยู่ในเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกจากโครงการวิจัย จากนั้นผู้วิจัยจะใช้วิธีการโทรศัพท์หากลุ่มตัวอย่างที่ตรงตามเกณฑ์เพื่อติดต่อเข้าร่วมการศึกษา โดยให้ผู้ที่มีความเกี่ยวข้องในการรักษาอาสาสมัครเป็นผู้โทรศัพท์ติดต่อ
3. การหากลุ่มควบคุมปกติ คือข้อมูลจากประชากรไทย ซึ่งได้มาจากงานวิจัยเรื่อง Genetic diversity of HLA class I and class II alleles in Thai populations: contribution to genotype-guided therapeutics ของอาจารย์ ปฐมพงษ์ สถาพรพงษ์ และคณะ โดยข้อมูลจะไม่สามารถระบุไปถึงเจ้าของข้อมูลได้(Satapornpong et al., 2020a)

การเก็บข้อมูลผู้ป่วย

ผู้วิจัยพบอาสาสมัครที่จุดจ่ายยาผู้ป่วยนอกและให้ข้อมูลโครงการวิจัยพร้อมทั้งมีเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ให้กับอาสาสมัครได้ทำการอ่านและตัดสินใจก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยทุกครั้ง จากนั้นเมื่ออาสาสมัครยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้วิจัยจึงทำการเก็บข้อมูลของผู้ป่วยจากการทบทวนประวัติจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก (OPD card) และเวชระเบียนผู้ป่วยใน (IPD card) ของสถาบัน ร่วมกับการสัมภาษณ์เพิ่มเติมจากผู้ป่วย พร้อมทั้งบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลซึ่งแบบบันทึกข้อมูลประกอบด้วย 4 ส่วน คือ

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เลขรหัสอาสาสมัคร, วันเดือนปีเกิด และอายุ

ส่วนที่ 2 ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ ประวัติการเจ็บป่วย โรคประจำตัว และประวัติการแพ้ยา

ส่วนที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับการแพ้ยา

- กลุ่มตัวอย่าง ประกอบด้วยข้อมูลการใช้ยา เหตุผลที่ได้รับยาหรือข้อบ่งใช้ และลักษณะทางคลินิกของการแพ้ยา ได้แก่ ชนิดของการแพ้ ยาที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการแพ้ ยาที่ได้ร่วมด้วยก่อนมีอาการแพ้ยา ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการแพ้ วันที่ได้รับการประเมิน ลักษณะผื่น อาการแสดงหรือโรคแทรกซ้อนในระบบอื่นๆ ผลตรวจเบื้องต้นทางห้องปฏิบัติการ (เช่น skin biopsy, blood chemistry, hematology) รายละเอียดของการรักษา ผลการรักษา และยาที่ใช้ทดแทน
- กลุ่มควบคุม มีเฉพาะข้อมูลการใช้ยา เหตุผลที่ได้รับยาหรือข้อบ่งใช้ ยาที่ใช้ร่วมด้วย และผลตรวจทางพันธกรรมจากห้องปฏิบัติการ

ส่วนที่ 4 ผลตรวจทางเภสัชพันธุ์ศาสตร์ โดยจะทำการเจาะเลือดจากทางห้องปฏิบัติการของสถาบันประสาทวิทยาโดยเก็บตัวอย่างเลือดจำนวน 10 มิลลิลิตรในตัวอย่างแต่ละคน แล้วส่งตัวอย่างเลือดไปตรวจที่หน่วยเภสัชพันธุศาสตร์และการแพทย์เฉพาะบุคคล คณะแพทย์ศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี ผลตรวจจากห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ผลตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของ HLA class I

การเตรียมตัวอย่าง DNA

1. การแยก buffy coat

นำตัวอย่างเลือด 10 มิลลิลิตรที่เก็บอยู่ใน EDTA tube มาปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่อง centrifuge ที่ความเร็ว 2500 rpm ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส(°C) เป็นเวลา 15 นาที จะเห็นตัวอย่างเลือดแยกเป็น 3 ชั้น คือ ชั้นพลาสม่า ชั้น buffy coat (ชั้นของเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือด) และชั้นเม็ดเลือดแดง ดูดเอาชั้น buffy coat ซึ่งมีลักษณะเป็นเยื่อบางๆ สีขาวอยู่ระหว่างชั้นพลาสม่าและชั้นเม็ดเลือดแดง นำไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20°C จนกว่าจะนำไปใช้ในขั้นตอนต่อไป

2. การแยกเม็ดเลือดแดงออกจาก buffy coat

เติม RBC lysis solution (Qiagen, USA) ปริมาตร 7.5 มิลลิลิตร ลงในตัวอย่าง buffy coat ที่แยกได้จากขั้นตอนก่อนหน้านี้ ผสม buffy coat และ RBC lysis solution ให้เข้ากันโดย vortex ประมาณ 2 นาที แล้วนำไปแช่น้ำแข็งเป็นเวลา 5 นาที เมื่อครบเวลานำไป vortex. และแช่น้ำแข็งอีกครั้ง จากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่อง centrifuge ที่ความเร็วรอบ 400 g อุณหภูมี 4°C เป็นเวลา 10 นาที เทส่วนน้ำที่อยู่ด้านบนออกเก็บส่วนตะกอนที่อยู่ด้านล่างไว้ จากนั้นเติม RBC lysis solution 5 มิลลิลิตร ลงไปและผสมให้เข้ากันอีกครั้ง แล้วนำไปแช่น้ำแข็งเป็นเวลา 5 นาที เมื่อครบเวลานำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วรอบ 400 g อุณหภูมิ 4 4°C เป็นเวลา 10 นาที เทส่วนน้ำที่อยู่ด้านบนออกเก็บส่วนตะกอน buffy coat ที่อยู่ด้านล่างไว้ จากนั้นล้าง buffy coat ที่ได้ด้วย phosphate buffer saline (PBS) (Life technologies, USA) แล้วนำไปปั่นเหวี่ยงอีกครั้งที่ความเร็วรอบ 400 g อุณหภูมิ 4 4°C เป็นเวลา 10 นาที ดูดส่วนน้ำทิ้งไป เก็บส่วน buffy coat ไว้ที่อุณหภูมิ -20°C จนกว่าจะนำไปสกัด DNA

3. การสกัด DNA จาก buffy coat

ทำการสกัด DNA โดยใช้ชุดสกัด QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Germany) โดยมีขั้นตอน คือ เติม PBS 200 ไมโครลิตร ลงไปใน buffy coat ผสมให้เข้ากัน จากนั้นเติมตัวอย่างที่ได้ลงใน QIAGEN protease 20 ไมโครลิตร แล้วเติม buffer AL (lysis buffer) 200 ไมโครลิตร ลงไป ผสมให้เข้ากัน นำไปบ่ม (incubate) ที่อุณหภูมิ 56°C เป็นเวลา 10 นาที โดยระหว่างการบ่มนำตัวอย่างขึ้นมา vortex ทุกๆ 2 นาที เมื่อครบเวลาเติม absolute ethanol 200 ไมโครลิตร ลงในตัวอย่าง ผสมให้เข้ากัน จากนั้นดูดตัวอย่างทั้งหมดใส่ลงใน spin column แล้วนำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วรอบ 12,000 rpm เป็นเวลา 1 นาที ทิ้ง filtrate ไป ในขั้นตอนนี้ DNA จะจับอยู่กับเมมเบรนของ column จากนั้นล้างสิ่งปนเปื้อนออกจาก DNA โดยเติม buffer AW1 500 ไมโครลิตร ลงใน column นำไปปั่นเหวี่ยงที่

ความเร็วรอบ 8,000 rpm เป็นเวลา 1 นาที ทิ้ง filtrate ไป ตามด้วยการเติม AW2 500 ไมโครลิตร ลงใน column นำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วรอบ 13,000 rpm เป็นเวลา 3 นาที ทิ้ง filtrate ไป แล้วปั่นเหวี่ยงอีกครั้งที่ความเร็วรอบ 13,000 rpm เป็นเวลา 1 นาที หลังจากนั้นทำการชะ DNA โดยการเติม buffer AE 100 ไมโครลิตร ลงใน column บ่มที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 นาที เมื่อครบเวลานำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วนอบ 8,000 rpm เป็นเวลา 1 นาที ตัวอย่าง DNA จะถูกชะออกจาก column ลงมาอยู่ในส่วนของ filtrate นำตัวอย่าง DNA ที่ได้ไปวัดปริมาณความเข้มข้นและคุณภาพด้วยเครื่อง Nanodrop (Thermo Scientific, USA) เก็บตัวอย่าง DNA ไว้ที่อุณหภูมิ -20°C จนกว่าจะนำไปตรวจลักษณะพันธุกรรมของ HLA class I(HLA typing)

4. การวัดปริมาณและคุณภาพของตัวอย่าง DNA

ปิเปตตัวอย่าง DNA ที่สกัดได้ปริมาตร 1 ไมโครลิตร หยดลงบนตำแหน่งตัวอย่างของเครื่อง Nanodrop (Thermo Scientific, USA) ปิดแขนของเครื่องลง กดคำสั่งวัดผล (measure) ในโปรแกรม แล้วรอเครื่องอ่านผล บันทึกปริมาณ DNA ที่สกัดได้เป็นความเข้มข้นในหน่วย นาโนกรัมม/ไมโครลิตร ตรวจสอบคุณภาพและความบริสุทธิ์ของ DNA โดยดูจากอัตราส่วนของการดูดกลืนแสง (absorbance) ที่ความยาวคลื่น 260 ต่อ 280 นาโนเมตร ($A_{260/280}$) และ ที่ความยาวคลื่น 260 ต่อ 230 นาโนเมตร ($A_{260/230}$) โดยถือว่า DNA มีความบริสุทธิ์เมื่ออัตราส่วน $A_{260/280}$ อยู่ในช่วง 1.8 – 2.0 และอัตราส่วน $A_{260/280}$ อยู่ในช่วง 1.8 – 2.2 (Scientific, 2009)

5. การตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของ HLA class I

นำตัวอย่าง DNA ที่สกัดได้จากอาสาสมัครมาตรวจวัดคุณภาพ เตรียมตัวอย่าง DNA ให้มีความเข้มข้นสุดท้ายเป็น 30 นาโนกรัม/ไมโครลิตร จากนั้นนำมาวิเคราะห์ลักษณะทางพันธุกรรมของ HLA class I โดยวิธี polymerase chain reaction และ sequence specific oligonucleotide probes (PCR-SSOP) โดยใช้ชุดทดสอบ LABType® SSO typing tests (One Lambda, USA) นำมาอ่านผลด้วยเครื่อง Luminex® IS 100 (Luminex Corporation, USA) ใช้ commercial HLA typing kit และวิเคราะห์อัลลีล (HLA analysis) ด้วยโปรแกรม HLA Fusion 3.0 (One Lambda, USA) โดยมีขั้นตอน ดังนี้

1) การเตรียมตัวอย่างและการทำ polymerase chain reaction (PCR)

1.1) การเตรียมตัวอย่าง DNA

เจือจางตัวอย่าง DNA ด้วย DNAase free water ให้ได้ความเข้มข้นสุดท้าย 30 นาโนกรัม/ไมโครลิตร

1.2) การเตรียมปฏิกิริยา polymerase chain reaction (PCR)

ในการเตรียมจะเตรียมส่วนของ PCR master mixture ไว้ก่อนซึ่งมีส่วนประกอบต่อหนึ่งปฏิกิริยาดังแสดงในตารางที่ 6 คำนวณปริมาตร D-mix Primer และ Taq polymerase recombinant ที่ใช้ตามจำนวนตัวอย่างที่ต้องการตรวจในแต่ละครั้ง และเตรียมเผื่อไว้ 1 ปฏิกิริยา เช่น ต้องการตรวจ 16 ตัวอย่าง เตรียม PCR master mixture เป็น 17 ปฏิกิริยา โดยมีขั้นตอนดังนี้ ปิเปต D-mix ใส่ใน microcentrifuge tube ตามด้วย Primer และ Taq polymerase recombinant ตามจำนวนที่คำนวณได้ตามลำดับ จากนั้นผสมให้เข้ากันแล้วปิเปต PCR master mixture ที่เตรียมไว้แบ่งใส่ PCR tube หลอดละ 18 ไมโครลิตร หลังจากนั้นเติมตัวอย่าง DNA ปริมาตร 2 ไมโครลิตร ลงใน PCR tube แต่ละหลอดแล้วผสมให้เข้ากันอีกครั้ง นำไปปั่นเหวี่ยง (spin down) จะได้ปริมาตรรวมต่อหนึ่งปฏิกิริยาในแต่ละหลอดเท่ากับ 20 ไมโครลิตร เตรียมพร้อมสำหรับการทำ PCR ในขั้นตอนต่อไป

ตาราง 6 แสดงส่วนประกอบของ PCR master mixture และตัวอย่าง DNA ที่ใช้สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-A และ HLA-B

ส่วนประกอบ	ปริมาตรต่อหนึ่งปฏิกิริยา (มคล.)
D-mix	13.8
Primer	4.0
Taq polymerase recombinant	0.2
ตัวอย่าง DNA (30 นก./มคล.)	2.0
ปริมาตรรวม	20.0

1.3) การทำ polymerase chain reaction (PCR)

นำหลอดตัวอย่างที่เตรียมไว้มาทำการเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรมด้วยวิธี PCR โดยใช้เครื่อง GeneAmp PCR System 9700 Thermal Cycler (Applied Biosystems, USA) ตั้งค่าอุณหภูมิ ระยะเวลา และจำนวนรอบในแต่ละขั้นตอนของการทำ PCR ดังแสดงในตารางที่ 7

ตาราง 7 แสดงการตั้งค่าอุณหภูมิ ระยะเวลา และจำนวนรอบในการทำ PCR สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-A และ HLA-B

ขั้นตอน	จำนวนรอบ	อุณหภูมิ	ระยะเวลา
Hold	1	96°C	3 นาที
Cycle	5	96°C	20 วินาที
		60°C	20 วินาที
		72°C	20 วินาที
Cycle	30	96°C	10 วินาที
		60°C	15 วินาที
		72°C	20 วินาที
Hold	1	72°C	10 นาที
Soak	1	4°C	∞

2) การแยก DNA ออกเป็นสายเดี่ยว (denaturation) และการปรับสภาวะให้เป็นกลาง (neutralization)

ปิเปต denaturation buffer ใส่ใน PCR tube หลอดใหม่ตามจำนวนตัวอย่างที่ต้องการตรวจ หลอดละ 2.5 ไมโครลิตร แล้วเติมตัวอย่าง DNA ที่ได้จากการทำ PCR (amplified DNA) ลงไปหลอดละ 5 ไมโครลิตร จากนั้นผสมให้เข้ากันแล้วบ่มที่อุณหภูมิห้อง (20-25°C) เป็นเวลา 10 นาที ในขั้นตอนนี้ DNA จะถูกแยกออกเป็นสายเดี่ยว เมื่อครบเวลาเติม neutralization buffer ปริมาตร 5 ไมโครลิตร แล้วผสมให้เข้ากันด้วยปิเปตจนสารตัวอย่างเปลี่ยนจากสีชมพูเป็นไม่มีสีเตรียมสำหรับการทำไฮบริไดเซชั่น (hybridization) ในขั้นตอนต่อไป

3) การจับคู่ระหว่าง DNA ตัวอย่างและ specific oligonucleotide probes (hybridization)

ในขั้นตอนไฮบริไดเซชั่น specific oligonucleotide probes หรือเม็ดบีด (bead) จะจับกับ amplicon ของ DNA ตัวอย่างที่ได้จากการทำ PCR ซึ่งมีลำดับเบสเป็นคู่สมกัน (complementary base pair) อย่างเฉพาะเจาะจง โดยมีขั้นตอนการทำดังนี้ เตรียมน้ำยาผสมเม็ดบีดสำหรับการทำไฮบริไดเซชั่นไว้ก่อน โดยผสม bead mixture กับ hybrization buffer ให้เข้ากันตามปริมาตรที่คำนวณได้จากสัดส่วนในตารางที่ 12 จากนั้นเติมน้ำยาผสมเม็ดบีดที่เตรียมไว้ลงในหลอดตัวอย่างซึ่งได้จากขั้นตอนก่อนหน้านี้ หลอดละ 38 ไมโครลิตร ผสมให้เข้ากัน บ่มไว้ที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 15 นาที จากนั้นล้างส่วนที่ไม่จับกับเม็ดบีดออก โดยเติม wash buffer 100

ไมโครลิตร ลงในหลอดตัวอย่างแต่ละหลอด แล้วนำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วรอบ 2,000 g เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นเอา wash buffer โดยการสะบัดหลอดตัวอย่างแรงๆ ทำมุม 45 องศา เพียงครั้งเดียว พยายามให้เหลือ wash buffer น้อยที่สุด ทำการล้างเช่นนี้ทั้งหมด 3 ครั้ง จะเหลือเม็ดบีดและเม็ดบีดที่มี DNA ที่จับอยู่ที่ก้นหลอดซึ่งจะทำการติดฉลากในขั้นตอนต่อไป

ตาราง 8 แสดงส่วนประกอบของน้ำยาผสมเม็ดบีดสำหรับการทำไฮบริไดเซชั่น ในการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-A และ HLA-B

ส่วนประกอบ	ปริมาตรต่อหนึ่งปฏิกิริยา (มคล.)
Bead mixture	4.0
Hybridization buffer	34.0
ปริมาตรรวม	38.0

4) การติดฉลาก (labeling)

ทำการติดฉลาก amplicon ของ DNA ตัวอย่างที่จับอยู่กับเม็ดบีดด้วยสี R-Phycoerythrin-conjugated Streptavidin (SAPE) โดยสี SAPE จะไปจับกับไบโอตินซึ่งติดอยู่บน amplified DNA

การติดฉลากมีขั้นตอนดังนี้ เริ่มจากการเตรียม labeling mixture โดยผสม SAPE stock กับ SAPE buffer ให้เข้ากันตามปริมาตรที่คำนวณได้จากสัดส่วนในตารางที่ 13 จากนั้นเติม labeling mixture ที่เตรียมไว้ลงในหลอดตัวอย่างซßงได้จากขั้นตอนก่อนหน้านี้ หลอดละ 50 ไมโครลิตร ผสมให้เข้ากัน บ่มไว้ที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นล้างสีส่วนที่เหลือออกโดยเติม wash buffer 100 ไมโครลิตร ลงในหลอดตัวอย่างแต่ละหลอด แล้วนำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วรอบ 2,000 g เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นเอา wash buffer โดยการสะบัดหลอดตัวอย่างแรงๆ ทำมุม 45 อาศา เพียงครั้งเดียว แล้วเติม wash buffer อีกครั้งปริมาตร 70 ไมโครลิตร ผสมให้เข้ากันด้วยปิเปตจากนั้นถ่ายตัวอย่างทั้งหมดในแต่ละหลอดลงในถาดสำหรับอ่านผล (reading plate) แต่ละหลุม หลุมละหนึ่งตัวอย่าง ตามตำแหน่งที่ตั้งค่าไว้ในเครื่อง Luminex® IS 100 เพื่ออ่านผลในขั้นตอนต่อไป

ตาราง 9 แสดงส่วนประกอบของ labeling mixture สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-A และ HLA-B

ส่วนประกอบ	ปริมาตรต่อหนึ่งปฏิกิริยา (มคล.)
SAPE stock	0.5
SAPE buffer	49.5
ปริมาตรรวม	50.0

5) การอ่านผลด้วยเครื่อง Luminex® IS 100

ทำการอ่านผลด้วยเครื่อง Luminex® IS 100 โดยใช้โปรแกรม Luminex 100 Integrated System เวอร์ชั่น 2.3 (Luminex Corporation, USA) โดยมีขั้นตอนดังนี้ เปิดเครื่อง Luminex® IS 100 พร้อมกับเปิดการควบคุมอุณหภูมิและแรงดัน ใช้เวลาอุ่นเครื่องประมาณ 30 นาที จากนั้นตรวจสอบการทำงานของเครื่องประจำวัน (daily QC) หรือประจำสัปดาห์ (weekly QC) โดยเติมน้ำยาสอบเทียบ classification calibrator microspheres (CAL1) และ reporter calibrator microsphere (CAL2) และน้ำยาควบคุม classification control microspheres (CON1) และ reporter control microspheres (CON2) ลงในถาดตามหลุมที่กำหนด เติมแอลกอฮอล์ในหลุม reservoir และกดปุ่มเริ่มต้น (start) รอจนเครื่องทำงานเสร็จและตรวจสอบการทำงานผ่านเรียบร้อย จากนั้นเลือกโปรแกรมสำหรับการตรวจอัลลีล HLA-B กำหนดตำแหน่งหลุมที่จะใส่ตัวอย่าง นำถาดตัวอย่างใส่เข้าเครื่องตามตำแหน่งที่กำหนดไว้และเปลี่ยนสารใน reservoir เป็น sheath fluid แล้วกดปุ่มเริ่มต้น เครื่องจะดูดตัวอย่างผ่านแสงเลเซอร์สีเขียว (reporter laser ความยาวคลื่น 532 นาโนเมตร) เพื่อตรวจวัดว่าเม็ดบีดนั้นๆ มี amplicon ของ DNA ตัวอย่างจับอยู่หรือไม่และผ่านแสงเลเซอร์สีอดง (classification laser ความยาวคลื่น 635 นาโนเมตร) เพื่ออ่านหมายเลขของเม็ดบีด โดยใช้หลักการของ flow cytometry ข้อมูลที่ได้จะถูกนำไปวิเคราะห์และแปลผลใขขั้นตอนต่อไป หลังจากทำการอ่านผลครบทุกตัวอย่างแล้วนำถาดตัวอย่างออกจากเครื่อง Luminex® IS 100 เข้าโปรแกรมการปิดเครื่อง ทำความสะอาดและปิดเครื่อง

6) การวิเคราะห์อัลลีล HLA-A และ HLA-B (HLA-A and HLA-B analysis)

วิเคราะห์ลักษณะทางพันธุกรรม (genotype) ของอัลลีล HLA-A และ HLA-B ด้วยโปรแกรม HLA Fusion 3.0 (One Lambda, USA) มีหลักการ คือ โปรแกรมจะอ่านผลการเป็นบวก

หรือลบของบีดหมายเลขต่างๆ ซึ่งการแปลผลว่าบีดหมายเลขใดเป็นบวกหรือลบดูจากค่าร้อยละของค่าบวก (percent positive value) ว่าสูงหรือต่ำกว่าค่าตัดแบ่ง (cut off) ของบีดหมายเลขนั้นๆ หากค่าร้อยละของค่าบวกสูงกว่าค่าตัดแบ่งจะแปลผลว่าบีดหมายเลขนั้นเป็นบวก ถ้าต่ำกว่าค่าตัดแบ่งจะแปลผลว่าบีดหมายเลขนั้นเป็นลบ โดยค่าร้อยละของค่าบวก (percent positive value) คำนวณมาจากค่าเฉลี่ยความเข้มฟลูออเรสเซนซ์ (mean fluorescence intensity, MFI) ดังแสดงตามสูตรคำนวณด้านล่าง จากนั้นโปรแกรมจะทำการประมวลผลว่า DNA ตัวอย่างมีลำดับเบสชุดใดบ้างเปรียบเทียบกับตารางอ้างอิงแล้วแปลผลเป็นหมายเลขของอัลลีล HLA-A และ HLA-B (4 digits number)

$$\textbf{\textit{Percent positive value}} = \frac{\textbf{\textit{100 x MFI (Probe n)}} - \textbf{\textit{MFI (Probe negative control)}}}{\textbf{\textit{MFI (Probe positive control)}} - \textbf{\textit{MFI (Probe negative control)}}}$$

MFI (Probe n) หมายถึง ค่าเฉลี่ยความเข้มฟลูออเรสเซนซ์ของบีดหมายเลขนั้นๆ

MFI (Probe negative control) หมายถึง ค่าเฉลี่ยความเข้มฟลูออเรสเซนซ์ของบีดควบคุมลบ ได้แก่ บีดหมายเลข 035 (MFI ไม่ควรเกิน 50)

MFI (Probe positive control) หมายถึง ค่าเฉลี่ยความเข้มฟลูออเรสเซนซ์ของบีดควบคุมบวก ได้แก่ บีดหมายเลข 013 สำหรับ exon 2 และ บีดหมายเลข 032 สำหรับ exon 3 (MFI ควรมากกว่า 500)

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย

ได้แก่ เพศ อายุ ประวัติการแพ้ยา ข้อมูลการใช้ยาคาร์บามาเซปีน (ขนาดยา และระยะเวลาการใช้ยา) ยาที่ใช้ร่วม ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ ข้อมูลเกี่ยวกับอาการแพ้ยา ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ การอักเสบของเยื่อบุบริเวณต่างๆ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มใช้ยาจนเกิดอาการผื่นแพ้ยา อัลลีลที่พบ

- แสดงผลในรูปจำนวนร้อยละ หรือในรูปค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean ± SD) หรือมัธยฐาน (median) และพิสัย (range) ตามความเหมาะสม
- ทดสอบการแจกแจงของข้อมูลโดยใช้ Kolmogorov-Smirnov test หรือ Shapiro-Wilk test ตามความเหมาะสม

- เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยระหว่างกลุ่ม โดยใช้ Fisher’s exact test สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม และใช้ ANOVA และ Kruskal-Wallis test หรือ Mann-Whitney test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการกระจายตัวปกติและไม่ปกติตามลำดับ ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

2. การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาคาบาร์มาเซปีน

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาคาบาร์มาเซปีนแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ การวิเคราะห์ข้อมูลแบบสองตัวแปร (bivariate analysis) และการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปร (multivariate analysis) ในขั้นตอนแรกเป็นการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ แยกทีละปัจจัย (bivariate analysis) เพื่อศึกษาเบื้องต้นว่าปัจจัยใดบ้างที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาคาบาร์มาเซปีน จากนั้นทำการวิเคราะห์อีกครั้งโดยพิจารณาความสัมพันธ์จากหลายปัจจัยร่วมกันทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (multivariate analysis) เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาคาร์บามาเซปีนโดยคำนึงถึงอิทธิพลร่วมจากปัจจัยอื่นๆ ด้วย มีรายละเอียดดังนี้

2.1 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปรระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาคาร์บามาเซปีน

1) การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปรระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาคาร์บามาเซปีน

ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ปัจจัยทางพันธุกรรมที่นำมาวิเคราะห์ประกอบด้วยลักษณะพันธุกรรมของอัลลีล HLA-A และ HLA-B เนื่องจากเป็นลักษณะพันธุกรรมที่มีความหลากหลายสูง (highly polymorphic gene) จึงคัดเลือกเฉพาะอัลลีลที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งตามเกณฑ์วิเคราะห์ ดังนี้

- เป็นอัลลีล HLA-A และ HLA-B ที่พบบ่อย มีความถี่อัลลีลมากกว่าร้อยละ 5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาคาร์บามาเซปีน หรือ

- เป็นอัลลีล HLA-A และ HLA-B ที่มีความถี่อัลลีลในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด MPE หรือ SJS/TEN จากยาคาร์บามาเซปีนแตกต่างจากกลุ่มควบคุม (CBZ-tolerant controls) มากกว่าร้อยละ 3

เปรียบเทียบสัดส่วนผู้ที่มีลักษณะพันธุกรรมที่สนใจระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด MPE หรือ SJS/TEN กับกลุ่มควบคุม (CBZ-tolerant controls) และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป (general Thai population) โดยใช้ Fisher’s exact test รายงานผลเป็นอัตราส่วนออด (odds ratio; OR) พร้อมกับช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (95% confidence interval; 95% CI)

2) การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปรระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาคาร์บามาเซปีน

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์หว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม ได้แก่ อายุ ยาที่ใช้ร่วม ประวัติการแพ้ยา ขนาดยาคาร์บาเมเซปินกับความเสี่ยงของการเกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนัง ระหว่างกลุ่มที่แพ้ยา กับกลุ่มควบคุมใช้สถิติ Fisher’s exact test

ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมที่นำมาวิเคราะห์ประกอบด้วย ยาที่ได้รับร่วมขณะที่ใช้ยาคาร์บามาเซปีน (co-medications) ประวัติการแพ้ยา

เนื่องจากยาที่ได้รับร่วมขณะที่ใช้ยาคาร์บามาเซปีน (co-medications) ในผู้ป่วยแต่ละรายมีรายการยาแตกต่างกันมาก จึงคัดเลือกยาร่วมบางรายการมาวิเคราะห์โดยมีเกณฑ์ ดังนี้

- เป็นยาร่วมที่เกิดอันตรกิริยากับยาคาร์บามาเซปีนและส่งผลต่อระดับยาหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาคาร์บามาเซปีน ซึ่งมีระดับนัยสำคัญของการเกิดอันตรกิริยาตั้งแต่ระดับ 4 (sig.4) ขึ้นไป (Tatro, 2011)

- เป็นยาร่วมที่มีการใช้ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาคาร์บามาเซปีนและกลุ่มควบคุมรวมกันมากกว่าร้อยละ 5

เปรียบเทียบสัดส่วนผู้ที่มีปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมแต่ละปัจจัยระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN หรือ MPE กับกลุ่มควบคุม (CBZ-tolerant controls) โดยใช้ Fisher’s exact test รายงานผลเป็นอัตราส่วนออด (OR) พร้อมกับช่วงความเชื่อมั่น 95% (95% CI)

วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปีนโดยใช้การวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติคแบบหลายขั้น (multiple logistic regression analysis) ด้วยวิธีเพิ่มตัวแปรร่วม (covariate variable) ทีละตัวแปรตามลำดับขั้น (forward stepwise likelihood ratio method) ซึ่ง

ตัวแปรร่วมที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษาแบบพหุตัวแปรได้มาจากผลการศึกษาความสัมพันธ์แบบสองตัวแปร โดยคัดเลือกจากปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมที่เป็นความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN หรือ MPE จากยาคาร์บามาเซปีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (CBZ-tolerant controls) และนำอัลลีล *HLA-B*15:02* มาเป็นตัวแปรร่วมในการวิเคร์ด้วยเนื่องจากเป็นอัลลีลที่เคยมีรายงานในการศึกษาก่อนหน้านี้ว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS จากยาคาร์บามาเซปีนในผู้ป่วยชาวไทย (Locharernkul et al., 2008b; Tassaneeyakul et al., 2010) รายงานผลเป็นอัตราส่วนออดชนิดปรับ (adjusted OR) พร้อมกับช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (95% CI)

กรณีที่เกิดการแยกของข้อมูลแบบกึ่งสมบูรณ์ (quasi-complete separation) คือมีปัจจัยที่พบในผู้ป่วยบางรายในกลุ่มการศึกษาหนึ่งแต่ไม่พบในอีกกลุ่มการศึกษาเลย จะรายงานค่าสัมประสิทธิ์ถดถอยโลจิสติก (logistic coefficient; b) ค่า p-value อัตราส่วนออดชนิดปรับ (adjusted OR) และช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (95% CI) โดยการประมาณด้วยวิธี exact logistic regression) (Allison, 2008)

3. การวิเคราะห์ความไว ความจำเพาะ ความถูกต้อง และการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาคาร์บามาเซปีน

การวิเคราะห์ความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) และความถูกต้อง (accuracy) ของการใช้ปัจจัยเสี่ยงแต่ละปัจจัย (single marker) หรือการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน (combined marker) สำหรับเป็นตัวบ่งชี้ในการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปีน คำนวณจากตาราง 2x2 ดังแสดงในตารางที่ 10 (Feinstein, 1975) รายงานผลในรูปร้อยละ โดยปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์อ้างอิงจากผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปีนในแต่ละรูปแบบ สำหรับค่าพยากรณ์ผลบวก (positive predictive value; PPV) และค่าพยากรณ์ผลลบ (negative predictive value; NPV) คำนวณจากความไว ความจำเพาะ และความชุก (prevalence) ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาคาร์บามาเซปีนตามวิธีคำนวณของ Mercaldo, Lau และ Zhou (2007) (Mercaldo et al., 2007) ดังนี้

ตาราง 10 แสดงการคำนวณความไว ความจำเพาะ และความถูกต้องของการใช้ปัจจัยต่างๆ ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปีน

	กลุ่มผู้ป่วย	
ปัจจัยทำนาย	กลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปีน	กลุ่มควบคุม
มี (เป็นบวก)	a ผลบวกจริง (true positive)	b ผลบวกลวง (false positive)
ไม่มี (เป็นลบ)	c ผลลบลวง (false negative)	d ผลลบจริง (true negative)

การคำนวณ

ความไว (sensitivity) = a / a+c

ความจำเพาะ (specificity) = d / b+d

ความถูกต้อง (accuracy) = [a+d] [a+b+c+d]

$$\text{ค่าพยากรณ์ผลบวก } (\boldsymbol{PPV}) = \frac{\text{ความไว} \times \text{ความชุก}}{(\text{ความไว} \times \text{ความชุก}) + [(\mathbf{1} - \text{ความจำเพาะ}) \times (\mathbf{1} - \text{ความชุก})]}$$

$$\text{ค่าพยากรณ์ผลลบ } (\boldsymbol{NPV}) = \frac{\text{ความจำเพาะ} \times (\mathbf{1} - \text{ความชุก})}{[(\mathbf{1} - \text{ความไว}) \times \text{ความชุก}) + [\text{ความจำเพาะ} \times (\mathbf{1} - \text{ความชุก})]}$$

ข้อมูลในส่วนของการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบพหุตัวแปร (multiple logistic regression analysis) ทำการวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SAS university Edition (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) สำหรับข้อมูลส่วนอื่นๆ ทำการวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics for Windows เวอร์ชั่น 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) โดยข้อมูลทั้งหมดพิจารณาค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นที่ 95% (p-value < 0.05)

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย

จากการสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2550 ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2560 พบผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) จำนวน 23 คน และชนิด Maculopapular Eruption (MPE) จำนวน 31 คน ซึ่งสามารถติดต่อเข้าร่วมงานวิจัยเป็นผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่างชนิดที่เกิดผื่น SJS/TEN (CBZ-induced SJS/TEN) จำนวน 16 คน และกลุ่มตัวอย่างชนิดที่เกิดผื่น MPE (CBZ-induced MPE) จำนวน 22 คน และมีผู้ป่วยอาสาสมัครได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัยเป็นผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม (CBZ-tolerant control) จำนวน 51 คน ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัยและลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยทั้งสิน 89 คน และในการศึกษานี้ได้นำข้อมูลลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-A และอัลลีล HLA-B จากประชากรไทยทั่วไป (general Thai population) จำนวน 470 คน มาวิเคราะห์ร่วมด้วย

1 **ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด** Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) **กับชนิด** Maculopapular Eruption (MPE) **และกลุ่มควบคุม**

ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด Stevens-Johnson syndrome (SJS and) toxic epidermal necrolysis (TEN) จำนวน 16 คน, ชนิด Maculopapular Eruption (MPE) จำนวน 22 คน และกลุ่มควบคุม (CBZ-tolerant control) จำนวน 51 คน แสดงไว้ในตารางที่ 11 โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ในกลุ่ม SJS/TEN และ MPE เป็นเพศหญิงร้อยละ 62 และร้อยละ 68 ตามลำดับ ในกลุ่มควบคุมเป็นเพศหญิงร้อยละ 49 ผู้ป่วยในกลุ่ม SJS/TEN และ MPE มีอายุเฉลี่ย 46$\pm$14 ปีและ 49$\pm$16 ปี ตามลำดับ ในกลุ่มควบคุมมีอายุเฉลี่ย 47$\pm$19 ปี ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของเพศและอายุระหว่างกลุ่มที่แพ้ยาทั้งสองกับกลุ่มควบคุม (p=0.299 และ 0.873 ตามลำดับ) ทั้งสามกลุ่มมีค่ามัธยฐานของขนาดยาใกล้เคียงกันอยู่ระหว่าง 300-400 มก./วัน ขนาดยาต่ำสุดและสูงสุดที่พบคือ 100 และ 1600 มก./วัน

ตามลำดับ โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของขนาดยาคาร์บามาเซปีนที่ได้รับต่อวันระหว่างกลุ่มที่แพ้ยาทั้งสองกลุ่มกับกลุ่มควบคุม (p=0.070) ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมทุกรายใช้ยาคาร์บามาเซปีนติดต่อกันนานตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไปโดยไม่เกิดผื่นแพ้ยา (cADRs) และในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN มีค่ากลางของระยะเวลาใช้ยา 15 วัน มีค่าพิสัยเท่ากับ 5-60 วัน กลุ่มที่มีผื่นแพ้ยาชนิด MPE มีค่ากลางของระยะเวลาใช้ยา 20 วัน ค่าพิสัยเท่ากับ 14-90 วัน ซึ่งแตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด MPE จากยาคาร์บามาเซปีนร้อยละ 14 และกลุ่มควบคุมร้อยละ 12 มีการใช้ยาอื่นๆที่มีอันตรกิริยากันกับยาคาร์บามาเซปีนร่วมด้วยขณะที่ได้รับยาคาร์บามาเซปีน ในขณะที่กลุ่มที่เกิดการแพ้ยาทางผิวหนังชนิด SJS นั้นไม่มีการใช้ยาอื่นๆที่มีอันตรกิริยากันกับยาคาร์บามาเซปีนร่วมด้วยเลย ดังแสดงในตารางที่ 11

ตาราง 11 ตารางข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัครกลุ่มที่แพ้ยาและควบคุม

ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก	กลุ่ม SJS/TEN n=16	กลุ่ม MPE n=22	กลุ่มควบคุม n=51	p-value*
เพศ, จำนวนคน (ร้อยละ)				
ผู้ชาย	6 (38%)	7 (32%)	26 (51%)	0.299§
ผู้หญิง	10 (62%)	15 (68%)	25 (49%)	
อายุ, ปี				
ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	46±14	49±16	47±19	0.873#
ข้อมูลการใช้ยาคาร์บามาเซปีน				
ขนาดยาคาร์บามาเซปีนต่อวัน, มก/วัน				
มัธยฐาน	400	300	400	0.070@
[พิสัย]	100-400	100-1200	100-1600	
ระยะเวลาการได้รับยาคาร์บามาเซปีน, วัน				
มัธยฐาน	15	20	480	<0.001†
[พิสัย]	5-60	14-90	182-3285	
ยาที่ได้รับร่วมขณะที่มีการใช้ยาคาร์บามาเซปีน, จำนวนคน (ร้อยละ)				
มี	0 (0%)	3 (14%)	6 (12%)	0.348§
ไม่มี	16 (100%)	19 (86%)	45 (88%)	

* เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม SJS/TEN, กลุ่ม MPE และกลุ่มควบคุม ยกเว้นจะกล่าวเป็นอย่างอื่น

§ วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher’s exact test (two-tailed) # วิเคราะห์ข้อมูลโดย ANOVA

@วิเคราะห์ข้อมูลโดย Kruskal-Wallis test

† วิเคราะห์ข้อมูลโดย Mann-Whitney U test เทียบระหว่างกลุ่ม SJS/TEN และกลุ่ม MPE

2 อาการแสดงและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยขณะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาคาร์บามาเซปีน

ข้อมูลเกี่ยวกับอาการแพ้ยา ข้อมูลทางคลินิกในขณะที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปีน และการรักษาแสดงไว้ในตารางที่ 12 จากการศึกษาพบว่าระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มแสดงอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปีน (onset of reaction) อยู่ในช่วง 5 ถึง 60 วัน สำหรับผื่นชนิด SJS/TEN และ ช่วง 14 ถึง 90 วัน สำหรับผื่นชนิด MPE หลังจากได้รับยา ซึ่งพบความถี่สูงสุดในช่วง 2-3 สัปดาห์แรก หลังจากเริ่มใช้ยาคาร์บามาเซปีน โดยมีค่ากลาง (median) คือ 20 วัน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยา SJS/MPE เกือบทั้งหมด แสดงอาการแพ้ภายใน 8 สัปดาห์แรกของการได้รับยาคาร์บามาเซปีน เมื่อแยกพิจารณาในแต่ละกลุ่มอาการพบว่าการเกิดผื่นชนิด SJS จากยาคาร์บามาเซปีนมีความถี่สูงสุดในช่วง 1-2 สัปดาห์แรกของการใช้ยา ในขณะที่การเกิดผื่นชนิด MPE มีความถี่สูงสุดในช่วง 2-3 สัปดาห์แรก

จากการทบทวนประวัติพบว่า ตับเป็นอวัยวะภายในที่พบความผิดปกติบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์

ตาราง 12 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาคาร์บามาเซปีน

ข้อมูลทางคลินิก/อาการแพ้ยา/การรักษา	กลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากยาคาร์บามาเซปีน	
	SJS (n=16)	MPE (n=22)
ความผิดปกติของอวัยวะภายใน, จำนวนคน (ร้อยละ)		
ตับ		
AST		
<5 หน่วยสากล/ลิตร		
5-40 หน่วยสากล/ลิตร	3	5
≥41 หน่วยสากล/ลิตร		
ALT		
<5 หน่วยสากล/ลิตร		
5-40 หน่วยสากล/ลิตร	2	6
≥41 หน่วยสากล/ลิตร		
ALP		
50-120 หน่วยสากล/ลิตร		
>50-359 หน่วยสากล/ลิตร	2	4
≥360 หน่วยสากล/ลิตร		
การอักเสบของเยื่อบุ, จำนวนคน (ร้อยละ)		

บริเวณที่พบการอักเสบของเยื่อบุ		
ปาก	16	-
ตา	16	-
อวัยวะเพศ	5	-
ผลประเมิน Naranjo's algorithm, จำนวนคน (ร้อยละ)		
Definite	0 (0)	0 (0)
Probable	14 (87.5)	18 (81.8)
Possible	2 (12.5)	4 (18.2)
Doubtful	0 (0)	0 (0)

3 ประวัติยาที่ได้รับร่วมขณะที่ผู้ป่วยใช้ยาคาร์บามาเซปีน

จากประวัติผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN, MPE และในกลุ่มควบคุมรวมทั้งสิ้น 89 คน มีรายการยาที่ใช้ร่วมที่มีอันตรกิริยากับยาคาร์บามาเซปีนและมีผลต่อระดับยาหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาคาร์บามาเซปีนทั้งสิ้น 2 รายการ ดังแสดงในตารางที่ 13 ได้แก่ Levetiracetam (ร้อยละ 6.74) และ Sodium valproate (ร้อยละ 3.37) ตามลำดับ โดยยา Levetiracetam เป็นยาที่มีผู้ป่วยใช้ร่วมคิดเป็นร้อยละสูงที่สุด แยกเป็น 1 คน(ร้อยละ 4.5) ในกลุ่ม MPE และ 5 คน(ร้อยละ 9.8) ในกลุ่มควบคุม ยา Sodium valproate ใช้ในกลุ่ม MPE จำนวน 2 คน (ร้อยละ 9.1) และกลุ่มควบคุม 1 คน(ร้อยละ 2) ไม่มีผู้ป่วยในกลุ่ม SJS/TEN ที่ใช้ยาร่วมที่มีอันตรกิริยากับยาคาร์บามาเซปีนและมีผลต่อระดับยาหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาคาร์บามาเซปีน

ตาราง 13 แสดงรายการยาร่วมที่มีอันตรกิริยากับยาคาร์บามาเซปีนและมีผลต่อระดับยาหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาคาร์บามาเซปีน

รายการยาที่ใช่ร่วม	**จำนวนผู้ที่ใช้ยาร่วม (ร้อยละ)**		
	SJS (n=16)	MPE (n=22)	**กลุ่มควบคุม** (n=51)
กลุ่มยากันชัก (antiepileptic drugs)			
Levetiracetam	-	1 (4.5%)	5 (9.8%)
Sodium Valproate	-	2 (9.1%)	1 (2%)

4 ประวัติการแพ้ยาของผู้ป่วย

จากประวัติผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN, MPE และในกลุ่มควบคุมรวมทั้งสิ้น 89 คน มีผู้ป่วยจำนวน 9 คน หรือร้อยละ 10.11 มีประวัติแพ้ยาอื่นร่วมด้วยนอกจากยาคาร์บามาเซปิน โดยยากันชักเป็นกลุ่มยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้มากที่สุด คือ ร้อยละ 6.74 (จำนวน 6 คน) สำหรับรายชื่อยาที่ผู้ป่วยมีระวัติแพ้มากที่สุด ได้แก่ ยา Phenytoin (จำนวน 5 คน, ร้อยละ 9.8)

ตาราง 14 แสดงประวัติการแพ้ยาของผู้ป่วย

รายชื่อยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ในกลุ่ม SJS จำนวนคน (ร้อยละ)	**รายชื่อยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ในกลุ่ม MPE จำนวนคน (ร้อยละ)**	**รายชื่อยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ในกลุ่มควบคุม จำนวนคน (ร้อยละ)**
	กลุ่มยากันชัก - Phenobarbital 1 คน(4.54)	กลุ่มยากันชัก - Phenytoin 5 คน (9.8)
		กลุ่มยาต้านจุลชีพ - Norfloxacin 1 คน(1.96)
		ยาอื่นๆ - Diclofenac 1 คน(1.96) - Albumin 1 คน (1.96)
รวมผู้ที่มีประวัติแพ้ยา 0 คน	รวมผู้ที่มีประวัติแพ้ยา 1 คน (ร้อยละ 4.54)	รวมผู้ที่มีประวัติแพ้ยา 8 คน (ร้อยละ 15.69)

ความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies)

ในการศึกษาได้ทำการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-A และ HLA-B จากตัวอย่างสารพันธุกรรม (DNA) ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN จำนวน 16 คน ในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด MPE จำนวน 22 คน และกลุ่มควบคุม 51 คน รวมเป็น 89 คน ร่วมกับการใช้ข้อมูลลักษณะพันธุกรรมของประชากรไทยทั่วไปจากการศึกษา Genetic diversity of HLA class I and class II alleles in Thai populations: Contribution to genotype-guided therapeutics ของ P. Satapornpong และคณะ จำนวน 470 คน (Satapornpong et al., 2020b) โดยพบความถี่อัลลีลและความถี่จีโนไทป์เป็นดังนี้

1 **ความถี่อัลลีล (**allele frequencies) **และความถี่จีโนไทป์ (**genotype frequencies) **ของอัลลีล** HLA-A **และ** HLA-B **ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด** SJS **และ** MPE **จากยาคาร์บามาเซปีน และกลุ่มควบคุม**

ผลการตรวจลักษณะพันธุกรรมของอัลลีล HLA-A และ HLA-B ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN, MPE และกลุ่มควบคุม (CBZ-tolerant controls) จำนวน 89 คน พบลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-A และ HLA-B ที่แตกต่างกันจำนวนทั้งสิ้น 16 อัลลีลและ 25 อัลลีล ตามลำดับ โดย *HLA-A*11:01* เป็นอัลลีล HLA-A ที่มีความถี่ (allele frequencies) สูงสุด คือ ร้อยละ 25.95 รองลงมา คือ *HLA-A*02:03* มีความถี่อัลลีลร้อยละ 14.56 ขณะที่ HLA-B พบว่า *HLA-B*15:02* เป็นอัลลีลที่มีความถี่สูงสุด คือ ร้อยละ 14.77 รองลงมา คือ *HLA-B*46:01* ร้อยละ 13.64

เมื่อแยกพิจารณาระหว่างกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN, MPE และกลุ่มควบคุม พบว่า *HLA-A*02:03* เป็นอัลลีลที่มีความถี่สูงสุด (ร้อยละ 35) ของกลุ่ม SJS/TEN รองลงมา คือ *HLA-A*11:01*, *HLA-A*24:02* (ร้อยละ 20) กลุ่ม MPE พบว่า *HLA-A*11:01* มีความถี่สูงสุด (ร้อยละ 25) รองลงมา คือ *HLA-A*02:03* (ร้อยละ 13.89) และกลุ่มควบคุม พบว่า *HLA-A*11:01* เป็นอัลลีลที่มีความถี่สูงสุด (ร้อยละ 27.45) รองลงมา คือ *HLA-A*24:02* (ร้อยละ 14.70)

ขณะที่ HLA-B พบว่า *HLA-B*15:02* เป็นอัลลีลที่มีความถี่สูงสุด คือ ร้อยละ 14.77 รองลงมา คือ *HLA-B*46:01* ร้อยละ 13.64 เมื่อแยกพิจารณาระหว่างกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN, MPE และกลุ่มควบคุม พบว่าพบว่า *HLA-B*15:02* เป็นอัลลีลที่มีความถี่สูงสุด (ร้อยละ 40.62) ของกลุ่ม SJS/TEN รองลงมา คือ *HLA-B*46:01* (ร้อยละ 15.62) กลุ่ม MPE พบว่า *HLA-B*58:01* มีความถี่สูงสุด (ร้อยละ 18.18) รองลงมา คือ *HLA-B*15:02*, *HLA-B*40:01*, *HLA-B*51:01* (ร้อยละ 11.36) เท่ากัน และกลุ่มควบคุม พบว่า *HLA-B*46:01* เป็นอัลลีลที่มีความถี่สูงสุด (ร้อยละ 15.69) รองลงมา คือ *HLA-B*15:02* (ร้อยละ 7.84)

ตาราง 15 แสดงความถี่ของอัลลีล HLA-A, HLA-B (allele frequencies) ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ MPE จากยาคาร์บามาเซปีน และกลุ่มควบคุม

อัลลีล HLA		จำนวนอัลลีล (ความถี่อัลลีลเป็นร้อยละ)			
		กลุ่ม SJS	กลุ่ม MPE	กลุ่มควบคุม	รวมทั้งหมด
HLA-A		(n=20)	(n=36)	(n=102)	(n=158)
HLA-A total	*HLA-A*01:01*	-	1 (2.78)	1 (0.98)	2 (1.26)
	*HLA-A*02:01*	2 (10)	2 (5.56)	6 (5.88)	10 (6.33)
	*HLA-A*02:03*	7 (35)	5 (13.89)	11 (10.78)	23 (14.56)
HLA-A		(n=20)	(n=36)	(n=102)	(n=158)
HLA-A total	*HLA-A*02:06*	1 (5.00)	1 (2.78)	3 (2.94)	5 (3.16)
	*HLA-A*02:07*	-	2 (5.56)	7 (6.86)	9 (5.70)
	*HLA-A*11:01*	4 (20.00)	9 (25.00)	28 (27.45)	41 (25.95)
	*HLA-A*11:02*	-	1 (2.78)	-	1 (0.63)
	*HLA-A*11:04*	-	1 (2.78)	-	1 (0.63)
	*HLA-A*24:02*	4 (20.00)	3 (8.33)	15 (14.70)	22 (13.92)
	*HLA-A*24:10*	1 (5.00)	-	2 (1.96)	3 (1.90)
	*HLA-A*29:01*	-	1 (2.78)	1 (0.98)	2 (1.26)
	*HLA-A*33:01*	1 (5.00)	2 (5.56)	-	3 (1.90)
	*HLA-A*33:03*	-	5 (13.89)	9 (8.82)	14 (8.86)
	*HLA-A*34:01*	-	1 (2.78)	4 (3.92)	5 (3.16)
	*HLA-A*68:01*	-	1 (2.78)	1 (0.98)	2 (1.26)
	*HLA-A*74:01*	-	1 (2.78)	1 (0.98)	2 (1.26)
HLA-B		(n=32)	(n=44)	(n=102)	(n=176)
	*HLA-B*07:05*	2 (6.25)	1 (2.27)	3 (2.94)	6 (3.41)
	*HLA-B*08:01*	-	1 (2.27)	-	1 (0.57)
	*HLA-B*13:01*	1 (3.12)	-	7 (6.86)	8 (4.54)
	*HLA-B*13:02*	-	1 (2.27)	1 (0.98)	2 (1.14)
	*HLA-B*15:01*	1 (3.12)	-	1 (0.98)	2 (1.14)
	*HLA-B*15:02*	13 (40.62)	5 (11.36)	8 (7.84)	26 (14.77)
	*HLA-B*15:21*	2 (6.25)	-	1 (0.98)	3 (1.70)
	*HLA-B*18:01*	2 (6.25)	3 (6.81)	3 (2.94)	8 (4.54)
	*HLA-B*18:02*	1 (3.12)	-	1 (0.98)	2 (1.14)
	*HLA-B*18:15*	-	2 (4.54)	-	2 (1.14)
HLA-B		(n=32)	(n=44)	(n=102)	(n=176)
	*HLA-B*27:04*	-	2 (4.54)	2 (1.96)	4 (2.27)
	*HLA-B*27:06*	-	1 (2.27)	2 (1.96)	3 (1.70)
	*HLA-B*33:09*	1 (3.12)	-	-	1 (0.57)
	*HLA-B*35:03*	1 (3.12)	-	1 (0.98)	2 (1.14)
	*HLA-B*40:01*	-	5 (11.36)	7 (6.86)	12 (6.82)
	*HLA-B*40:02*	-	1 (2.27)	-	1 (0.57)
	*HLA-B*44:03*	1 (3.12)	2 (4.54)	3 (2.94)	6 (3.41)
	*HLA-B*46:01*	5 (15.62)	3 (6.81)	16 (15.69)	24 (13.64)
	*HLA-B*51:01*	-	5 (11.36)	2 (1.96)	7 (3.78)
	*HLA-B*51:02*	-	1 (2.27)	-	1 (0.57)
	*HLA-B*54:01*	-	1 (2.27)	-	1 (0.57)
	*HLA-B*55:01*	-	1 (2.27)	1 (0.98)	2 (1.14)
	*HLA-B*56:04*	1 (3.12)	-	1 (0.98)	2 (1.14)
	*HLA-B*57:01*	-	1 (2.27)	3 (2.94)	4 (2.27)
	*HLA-B*58:01*	1 (3.12)	8 (18.18)	6 (5.88)	15 (8.52)

ตาราง 16 แสดงความถี่ของอัลลีล HLA-A, HLA-B (allele frequencies) ที่พบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ MPE จากยาคาร์บามาเซปีน และกลุ่มควบคุม

อันดับ		กลุ่ม SJS		กลุ่ม MPE		กลุ่มควบคุม		**รวมทุกกลุ่ม**	
		อัลลีล HLA	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)	อัลลีล HLA	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)	อัลลีล HLA	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)	อัลลีล HLA	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)
HLA-A	1	*HLA-A*02:03*	35.00	*HLA-A*11:01*	25.00	*HLA-A*11:01*	27.45	*HLA-A*11:01*	25.95
	2	*HLA-A*11:01*	25.00	*HLA-A*02:03*	13.89	*HLA-A*24:02*	14.70	*HLA-A*02:03*	14.56
	3	*HLA-A*24:02*	20.00	*HLA-A*33:03*	13.89	*HLA-A*02:03*	10.78	*HLA-A*24:02*	13.92
	4	*HLA-A*02:01*	10.00	*HLA-A*24:02*	8.33	*HLA-A*33:03*	8.82	*HLA-A*33:03*	8.86
	5	*HLA-A*02:06*	5.00	*HLA-A*02:01*	5.56	*HLA-A*02:07*	6.86	*HLA-A*02:01*	6.33
	6	*HLA-A*24:10*	5.00	*HLA-A*02:07*	5.56	*HLA-A*02:01*	5.88	*HLA-A*02:07*	5.70
	7	*HLA-A*33:01*	5.00	*HLA-A*01:01*	2.78	*HLA-A*02:06*	2.94	*HLA-A*02:06*	3.16
HLA-B	1	*HLA-B*15:02*	40.62	*HLA-B*58:01*	18.18	*HLA-B*46:01*	15.69	*HLA-B*15:02*	14.77
	2	*HLA-B*46:01*	15.62	*HLA-B*15:02*	11.36	*HLA-B*15:02*	7.84	*HLA-B*46:01*	13.64
	3	*HLA-B*07:05*	6.25	*HLA-B*40:01*	11.36	*HLA-B*40:01*	6.86	*HLA-B*58:01*	8.52
	4	*HLA-B*15:21*	6.25	*HLA-B*51:01*	11.36	*HLA-B*13:01*	6.86	*HLA-B*40:01*	6.82
	5	*HLA-B*18:01*	6.25	*HLA-B*46:01*	6.81	*HLA-B*58:01*	5.88	*HLA-B*13:01*	4.54
	6	*HLA-B*58:01*	3.12	*HLA-B*18:01*	6.81	*HLA-B*18:01*	2.94	*HLA-B*18:01*	4.54
	7	*HLA-B*44:03*	3.12	*HLA-B*18:15*	4.54	*HLA-B*44:03*	2.94	*HLA-B*51:01*	3.78
	8	*HLA-B*13:01*	3.12	*HLA-B*27:04*	4.54	*HLA-B*07:05*	2.94	*HLA-B*44:03*	3.41
	9	*HLA-B*15:01*	3.12	*HLA-B*44:03*	4.54	*HLA-B*57:01*	2.94	*HLA-B*07:05*	3.41
	10	*HLA-B*18:02*	3.12	*HLA-B*07:05*	2.27	*HLA-B*51:01*	1.96	*HLA-B*57:01*	2.27

ตาราง 17 แสดงความถี่จีโนไทป์ของอัลลีล HLA-A และ HLA-B (genotype frequencies) ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ MPE จากยาคาร์บามาเซปีน และกลุ่มควบคุม

HLA-A จีโนไทป์	จำนวนคน (ความถี่จีโนไทป์เป็นร้อยละ)		
	กลุ่ม SJS	กลุ่ม MPE	กลุ่มควบคุม
01:01/02:01	-	1 (5.56)	1 (1.96)
02:01/11:01	1 (10.00)	-	2 (3.92)
02:01/24:02	1 (10.00)	-	-
02:01/02:03	-	-	2 (3.92)
02:01/33:03	-	1 (5.56)	1 (1.96)
02:03/03:02	-	-	1 (1.96)
02:03/02:03	1 (10.00)	-	-
02:03/11:01	3 (30.00)	3 (16.67)	3 (5.88)
02:03/11:04	-	1 (5.56)	-
02:03/24:02	1 (10.00)	-	2 (3.92)
02:03/24:10	1 (10.00)	-	-
02:03/29:01	-	1 (5.56)	-
02:03/31:01	-	-	1 (1.96)
02:03/33:03	-	-	2 (3.92)
02:06/11:01	-	1 (5.56)	-
02:06/24:02	-	-	2 (3.92)
02:06/24:07	-	-	1 (1.96)
02:06/33:01	1 (10.00)	-	-
02:07/11:01	-	-	2 (3.92)
02:07/24:02	-	-	1 (1.96)
02:07/33:03	-	2 (11.11)	2 (3.92)
02:07/34:01	-	-	1 (1.96)
02:07/74:01	-	-	1 (1.96)
02:17/24:02	-	-	1 (1.96)
02:17/24:07	-	-	1 (1.96)
02:17/24:30	-	-	1 (1.96)
11:01/11:01	-	1 (5.56)	5 (9.80)
11:01/11:02	-	1 (5.56)	-
11:01/24:02	-	-	3 (5.88)
11:01/24:07	-	-	1 (1.96)
11:01/24:10	-	-	2 (3.92)
11:01/30:01	-	-	1 (1.96)
11:01/33:03	-	-	3 (5.88)
11:01/34:01	-	1 (5.56)	-
11:01/34:10	-	-	1 (1.96)
11:01/74:01	-	1 (5.56)	-
24:02/24:02	1 (10.00)	1 (5.56)	2 (3.92)
24:02/24:03	-	-	1 (1.96)
24:02/33:03	-	1 (5.56)	-

HLA-A จีโนไทป์	จำนวนคน (ความถี่จีโนไทป์เป็นร้อยละ)		
	กลุ่ม SJS	กลุ่ม MPE	กลุ่มควบคุม
24:02/34:01	-	-	1 (1.96)
29:01/30:01	-	-	1 (1.96)
30:01/33:03	-	-	1 (1.96)
33:01/33:01	-	1 (5.56)	-
33:03/68:01	-	1 (5.56)	-
34:01/68:01	-	-	1 (1.96)
รวมจำนวน	N = 10	N = 18	N = 51
HLA-B จีโนไทป์	จำนวนคน (ความถี่จีโนไทป์ ร้อยละ)		
	กลุ่ม SJS	กลุ่ม MPE	กลุ่มควบคุม
07:02/18:01	-	-	1 (2.00)
07:02/58:01	-	-	1 (2.00)
07:05/15:02	2 (12.5)	-	-
07:05/18:02	-	-	1 (2.00)
07:05/44:03	-	1 (4.54)	1 (2.00)
07:05/57:01	-	-	1 (2.00)
08:01/40:02	-	1 (4.54)	-
13:01/15:21	1 (6.25)	-	-
13:01/15:25	-	-	1 (2.00)
13:01/15:27	-	-	1 (2.00)
13:01/18:01	-	-	1 (2.00)
13:01/27:04	-	-	1 (2.00)
13:01/40:01	-	-	1 (2.00)
13:01/46:01	-	-	1 (2.00)
13:01/56:02	-	-	1 (2.00)
13:02/46:01	-	1 (4.54)	-
13:02/58:01	-	-	1 (2.00)
15:01/44:03	1 (6.25)	-	-
15:01/57:01	-	-	1 (2.00)
15:02/15:02	1 (6.25)	-	-
15:02/15:32	-	-	1 (2.00)
15:02/18:01	2 (12.5)	1 (4.54)	-
15:02/18:15	-	1 (4.54)	-
15:02/27:04	-	1 (4.54)	-
15:02/33:09	1 (6.25)	-	-
15:02/35:03	1 (6.25)	-	1 (2.00)
15:02/38:02	-	-	1 (2.00)
15:02/46:01	4 (25)	-	2 (4.00)
15:02/51:01	-	1 (4.54)	-
15:02/51:02	-	1 (4.54)	-
15:02/56:02	-	-	1 (2.00)
15:02/56:04	-	-	1 (2.00)
15:02/58:01	1 (6.25)	-	1 (2.00)
15:04/56:01	-	-	1 (2.00)
15:13/38:02	-	-	1 (2.00)
15:13/57:01	-	-	1 (2.00)

HLA-B จีโนไทป์	จำนวนคน (ความถี่จีโนไทป์ ร้อยละ)		
	กลุ่ม SJS	กลุ่ม MPE	กลุ่มควบคุม
15:21/18:02	1 (6.25)	-	-
15:21/46:01	-	-	1 (2.00)
15:25/40:01	-	-	2 (4.00)
15:25/46:01	-	-	1 (2.00)
15:25/51:01	-	-	1 (2.00)
15:35/58:01	-	-	1 (2.00)
15:35/27:06	-	-	1 (2.00)
18:01/18:01	-	1 (4.54)	-
18:01/38:02	-	-	1 (2.00)
18:15/51:01	-	1 (4.54)	-
27:04/40:01	-	1 (4.54)	1 (2.00)
27:06/40:06	-	-	1 (2.00)
27:06/58:01	-	1 (4.54)	-
27:15/44:03	-	-	1 (2.00)
35:05/38:02	-	-	1 (2.00)
35:05/51:01	-	-	1 (2.00)
35:05/52:01	-	-	1 (2.00)
38:02/44:03	-	-	1 (2.00)
39:09/46:01	-	-	1 (2.00)
40:01/46:01	-	-	2 (4.00)
40:01/51:01	-	2 (9.09)	-
40:01/58:01	-	2 (9.09)	1 (2.00)
40:06/46:01	-	-	1 (2.00)
44:03/55:01	-	1 (4.54)	-
46:01/46:01	-	-	2 (4.00)
46:01/52:01	-	-	1 (2.00)
46:01/55:01	-	-	1 (2.00)
46:01/56:04	1 (6.25)	-	-
46:01/58:01	-	1 (4.54)	1 (2.00)
51:01/57:01	-	1 (4.54)	-
54:01/58:01	-	1 (4.54)	-
58:01/58:01	-	1 (4.54)	-
รวมจำนวน	N = 16	N = 22	N = 50

ตาราง 18 แสดงความถี่จีโนไทป์ของอัลลีล HLA-A และ HLA-B (genotype frequencies) ที่พบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ MPE จากยาคาร์บามาเซปีน และกลุ่มควบคุม

อันดับ		กลุ่ม SJS			กลุ่ม MPE			กลุ่มควบคุม		
		HLA จีโนไทป์	จำนวน (คน)	ความถี่จีโนไทป์ (ร้อยละ)	HLA จีโนไทป์	จำนวน (คน)	ความถี่จีโนไทป์ (ร้อยละ)	HLA จีโนไทป์	จำนวน (คน)	ความถี่จีโนไทป์ (ร้อยละ)
HLA-A	1	*02:03/11:01*	3	30.00	*02:03/11:01*	3	16.67	*11:01/11:01*	5	9.80
	2	*02:01/11:01*	1	10.00	*02:07/33:03*	2	11.11	*02:03/11:01*	3	5.88
	3	*02:01/24:02*	1	10.00	*01:01/02:01*	1	5.56	*11:01/24:02*	3	5.88
	4	*02:03/02:03*	1	10.00	*02:01/33:03*	1	5.56	*11:01/33:03*	3	5.88
	5	*02:03/24:02*	1	10.00	*02:03/11:04*	1	5.56	*02:01/11:01*	2	3.92
	6	*02:03/24:10*	1	10.00	*02:03/29:01*	1	5.56	*02:01/02:03*	2	3.92
	7	*02:06/33:01*	1	10.00	*02:06/11:01*	1	5.56	*02:03/24:02*	2	3.92
	8	*24:02/24:02*	1	10.00	*11:01/11:01*	1	5.56	*02:03/24:02*	2	3.92
HLA-B	1	*15:02/46:01*	4	25.00	*40:01/51:01*	2	9.09	*15:02/46:01*	2	4.00
	2	*07:05/15:02*	2	12.50	*40:01/58:01*	2	9.09	*15:25/40:01*	2	4.00
	3	*15:02/18:01*	2	12.50	*07:05/44:03*	1	4.54	*40:01/46:01*	2	4.00
	4	*13:01/15:21*	1	6.25	*08:01/40:02*	1	4.54	*46:01/46:01*	2	4.00
	5	*15:01/44:03*	1	6.25	*13:02/46:01*	1	4.54	*07:02/18:01*	1	2.00
	6	*15:02/15:02*	1	6.25	*15:02/18:01*	1	4.54	*07:02/58:01*	1	2.00
	7	*15:02/33:09*	1	6.25	*15:02/18:15*	1	4.54	*07:05/18:02*	1	2.00
	8	*15:02/35:03*	1	6.25	*15:02/27:04*	1	4.54	*07:05/44:03*	1	2.00

4.2.2 **ความถี่อัลลีล** (allele frequencies) **และความถี่จีโนไทป์** (genotype frequencies) **ของอัลลีล** HLA-B **ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป**

ความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของอัลลีล HLA-A, HLA-B ในกลุ่มประชากรไทยทั่วไปจำนวน 470 คน ในการศึกษานี้แสดงไว้ในตารางที่ 19 จากข้อมูลพบลักษณะพันธุกรรมของอัลลีล HLA-A ที่แตกต่างกันจำนวนทั้งสิ้น 41 อัลลีล โดยอัลลีล *HLA-A*11:01* เป็นอัลลีลที่พบบ่อยที่สุด มีความถี่อัลลีลร้อยละ 26.06 อัลลีล HLA-B แตกต่างกันจำนวนทั้งสิ้น 74 อัลลีล โดยอัลลีล *HLA-B 46:01* เป็นอัลลีลที่พบบ่อยที่สุด ความถี่อัลลีลร้อยละ 14.04

ตาราง 19 ความถี่อัลลีล (allele frequencies) ของอัลลีล HLA-A และ HLA-B ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป

	อัลลีล HLA	จำนวนอัลลีล 2n = 940	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)
HLA-A	*A*11:01*	245	26.06
	*A*24:02*	108	11.49
	*A*02:03*	105	11.17
	*A*33:03*	105	11.17
	*A*02:07*	79	8.40
	*A*02:01*	52	5.53
	*A*24:07*	40	4.26
	*A*01:01*	21	2.23
	*A*02:06*	21	2.23
	*A*30:01*	20	2.13
HLA-B	*B*46:01*	132	14.04
	*B*15:02*	72	7.66
	*B*40:01*	62	6.60
	*B*58:01*	60	6.38
	*B*13:01*	56	5.96
	*B*44:03*	42	4.47
	*B*38:02*	40	4.26
	*B*51:01*	40	4.26
	*B*18:01*	36	3.83
	*B*52:01*	31	3.30

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปร (bivariate analysis)

1 **ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปีน**

การตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA class I ในผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่เกิดผื่น SJS/TEN, MPE และกลุ่มควบคุม รวมจำนวน 89 คน พบอัลลีลที่แตกต่างกันทั้งสิ้น 41 อัลลีล เป็น HLA-A 16 อัลลีล และเป็น HLA-B 25 อัลลีล จากการศึกษาพบว่า *HLA-A*02:03* ซึ่งเป็นอัลลีล HLA-A ที่พบมากที่สุดในกลุ่ม SJS/TEN ร้อยละ 60 พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นชนิด SJS/TEN จากยาคาร์บามาเซปีน โดยผู้ที่มีอัลลีล *HLA-A*02:03* จะมีความเสี่ยงในการเกิดผื่นชนิด SJS/TEN สูงกว่าผู้ที่ไม่มีอัลลีลดังกล่าวประมาณ 5-6 เท่า (OR = 5.46 และ 5.62) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมและกลุ่มประชากรไทยทั่วไปตามลำดับ ส่วน *HLA-B*15:02* ซึ่งเป็นอัลลีล HLA-B ที่พบมากที่สุดในกลุ่ม SJS/TEN ร้อยละ 75 พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นชนิด SJS/TEN จากยาคาร์บามาเซปีน โดยผู้ที่มีอัลลีล *HLA-B*15:02* จะมีความเสี่ยงในการเกิดผื่นชนิด SJS/TEN สูงกว่าผู้ที่ไม่มีอัลลีลดังกล่าวประมาณ 14-17 เท่า (OR = 14 และ 16.86) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมและกลุ่มประชากรไทยทั่วไปตามลำดับ ส่วนกลุ่ม MPE พบว่า *HLA-B*51:01* มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นชนิด MPE จากยาคาร์บามาเซปีน โดยผู้ที่มีอัลลีล *HLA-B*51:01* จะมีความเสี่ยงในการเกิดผื่นชนิด MPE สูงกว่าผู้ที่ไม่มีอัลลีลดังกล่าวประมาณ 3-4 เท่า (OR = 4.71 และ 3.16) การทดสอบทางสถิติในการหาค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของแต่ละอัลลีลในการเกิดผื่นชนิด SJS/TEN และ MPE แสดงดังในตารางที่ 20

โดยอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความไวและความจำเพาะสูง (75% และ 82% ตามลำดับ) ในการทำนายการเกิด SJS/TEN จากยาคาร์บามาเซปีน ส่วนอัลลีล *HLA-A*02:03* มีความจำเพาะใกล้เคียงกับอัลลีล HLA-B*15:02 แต่มีความไวต่ำ (60%) และอัลลีล *HLA*51:01* มีความจำเพาะสูง (94%) แต่ความไวต่ำมาก (23%) ดังแสดงในตารางที่ 21

ตาราง 20 วิเคราะห์ปัจจัยทางพันธุกรรมที่พบระหว่างกลุ่มที่แพ้ยา, กลุ่มควบคุม และกลุ่มควบคุมปกติ

ปัจจัยทางพันธุกรรม		Carrier			Cases vs CBZ-tolerant controls			Cases vs General Thai population		
		Cases	CBZ-tolerant controls	General Thai population	p	OR	(95% CI)	p	OR	(95% CI)
SJS/TEN		(n =10)	(n =51)	(n = 470)						
HLA-A Total	*HLA-A*02:01*	2 (20%)	6 (11.76%)	51 (10.85%)	0.607	1.875	0.320-10.988	0.304	2.054	0.425-9.937
	*HLA-A*02:03*	6 (60%)	11 (21.57%)	99 (21.06%)	0.022*	5.455	1.305-22.801	0.009*	5.621	1.556-20.307
	*HLA-A*02:06*	1 (10%)	3 (5.88%)	21 (4.47%)	0.521	1.778	0.166-19.065	0.377	2.376	0.287-19.631
	*HLA-A*11:01*	4 (40%)	23 (45.10%)	211 (44.89%)	1.000	0.812	0.204-3.227	1.000	0.818	0.228-2.938
	*HLA-A*24:02*	3 (30%)	13 (25.49%)	95 (20.21%)	0.713	1.253	0.282-5.569	0.434	1.692	0.429-6.665
	*HLA-A*24:10*	1 (10%)	2 (3.92%)	16 (3.40%)	0.421	2.722	0.223-33.279	0.305	3.153	0.376-26.405
	*HLA-A*33:01*	1 (10%)	0	3 (0.64%)	0.164	NA	NA	0.81	17.296	1.637-182.696
SJS/TEN		(n =16)	(n =51)	(n = 470)						
HLA-B Total	*HLA-B* 07:05*	2 (12.5%)	3 (5.88%)	24 (5.11%)	0.586	2.286	0.347-15.064	0.209	2.655	0.571-12.352
	*HLA-B*13:01*	1 (6.25%)	7 (13.72%)	54 (11.49%)	0.669	0.419	0.048-3.691	1.000	0.514	0.067-3.966
	HLA-B 15:01*	1 (6.25%)	1 (1.96%)	5 (1.06%)	0.423	3.333	0.196-56.554	0.183	6.200	0.682-56.390
	HLA-B 15:02*	12 (75%)	9 (17.65%)	71 (15.11%)	0.000	14	3.661-53.53	0.000	16.859	5.2388-53.748
	HLA-B 15:21*	2 (12.5%)	1 (1.96%)	2 (0.42%)	0.139	7.143	0.603-84.660	0.006	33.429	4.387-254.726
	HLA-B 18:01*	2 (12.5%)	3 (5.88%)	36 (7.66%)	0.586	2.286	0.347-15.064	0.360	1.722	0.377-7.875
	HLA-B 18:02*	1 (6.25%)	1 (1.96%)	15 (3.19%)	0.423	3.333	0.196-56.554	0.420	2.022	0.250-16.326
	*HLA-B*33:09*	1 (6.25%)	0	0	0.239	NA	NA	0.033	NA	NA
	*HLA-B*35:03*	1 (6.25%)	1 (1.96%)	7 (1.49%)	0.423	3.333	0.196-56.554	0.236	4.410	0.510-38.139
	HLA-B 44:03*	1 (6.25%)	3 (5.88%)	42 (8.94%)	1.000	1.067	0.103-11.032	1.000	0.679	0.088-5.271
	HLA-B 46:01*	5 (31.25%)	14 (27.45%)	122 (25.96%)	0.760	1.201	0.354-4.081	0.576	1.297	0.442-3.807
	HLA-B 56:04*	1 (6.25%)	1 (1.96%)	12 (2.55%)	0.423	3.333	0.196-56.554	0.356	2.544	0.310-20.858
	HLA-B 58:01*	1 (6.25%)	6 (11.76%)	57 (12.13%)	1.000	0.500	0.056-4.495	0.707	0.483	0.063-3.726

ปัจจัยทางพันธุกรรม		Carrier			Cases vs CBZ-tolerant controls			Cases vs General Thai population		
		Cases	CBZ-tolerant controls	General Thai population	p	OR	(95% CI)	p	OR	(95% CI)
MPE		(n =18)	(n =51)	(n = 470)						MPE
HLA-A Total	*HLA-A*01:01*	1 (5.56%)	1 (1.96%)	21 (4.5%)	0.457	2.941	0.174-49.636	0.571	1.258	0.160-9.905
	*HLA-A*02:01*	2 (11.11%)	6 (11.76%)	51 (11%)	1.000	0.938	0.171-5.126	1.000	1.027	0.230-4.595
	*HLA-A*02:03*	5 (27.78%)	11 (21.57%)	99 (21%)	0.746	1.399	0.409-4.777	0.556	1.441	0.502-4.139
	*HLA-A*02:06*	1 (5.56%)	3 (5.88%)	21 (4.5%)	1.000	0.941	0.092-9.671	0.571	1.258	0.160-9.905
	*HLA-A*02:07*	2 (11.11%)	7 (13.72%)	68 (14%)	1.000	0.786	0.148-4.184	1.000	0.739	0.166-3.286
	*HLA-A*11:01*	8 (44.44%)	23 (45.10%)	211 (45%)	0.002*	0.974	0.330-2.871	0.001	0.982	0.381-2.532
	*HLA-A*11:02*	1 (5.56%)	0	17 (3.6%)	0.261	NA	NA	0.498	1.567	0.197-12.473
	*HLA-A*11:04*	1 (5.56%)	0	5 (1%)	0.261	NA	NA	0.203	5.471	0.606-49.417
	*HLA-A*24:02*	2 (11.11%)	13 (25.49%)	95 (20%)	0.321	0.365	0.074-1.808	0.547	0.493	0.112-2.183
	*HLA-A*29:01*	1 (5.56%)	1 (1.96%)	5 (1%)	0.457	2.941	0.174-49.636	0.203	5.471	0.606-49.417
	*HLA-A*33:01*	1 (5.56%)	0	3 (0.6%)	NA	NA	NA	0.140	9.157	0.905-92.651
	*HLA-A*33:03*	5 (27.78%)	9 (17.65%)	99 (21%)	0.496	1.795	0.510-6.314	0.556	1.441	0.502-4.139
	*HLA-A*34:01*	1 (5.56%)	3 (5.88%)	9 (2%)	1.00	0.941	0.092-9.671	0.316	3.013	0.361-25.151
	*HLA-A*68:01*	1 (5.56%)	1 (1.96%)	9 (2%)	0.457	2.941	0.174-49.636	0.316	3.013	0.361-25.151
	*HLA-A*74:01*	1 (5.56%)	1 (1.96%)	6 (1.3%)	0.457	2.941	0.174-49.636	0.233	4.549	0.519-39.906
MPE		(n =22)	(n =51)	(n = 470)						
HLA-B Total	*HLA-B*07:05*	1 (4.5%)	3 (5.88%)	24 (5%)	1.000	0.762	0.075-7.757	1.000	0.885	0.114-6.858
	*HLA-B*08:01*	1 (4.5%)	0	3 (0.6%)	0.301	NA	NA	0.168	7.413	0.739-74.307
	*HLA-B*13:02*	1 (4.5%)	1 (1.96%)	20 (4%)	0.515	2.381	0.142-39.876	1.000	1.071	0.137-8.368
	*HLA-B*15:02*	5 (23%)	9 (17.65%)	71 (15%)	0.747	1.373	0.401-4.695	0.361	1.653	0.591-4.623
	*HLA-B*18:01*	2 (9.1%)	3 (5.88%)	36 (7.6%)	0.634	1.600	0.248-10.316	0.684	1.206	0.271-5.364
	*HLA-B*18:15*	2 (9.1%)	0	0	0.088	NA	NA	0.02	NA	NA
	*HLA-B*27:04*	2 (9.1%)	2 (3.92%)	19 (4%)	0.579	2.450	0.322-18.613	0.240	2.374	0.571-10.900
	*HLA-B*27:06*	1 (4.5%)	2 (3.92%)	12 (2.6%)	1.000	1.167	0.100-13.578	0.452	1.817	0.226-14.641
	*HLA-B*40:01*	5 (23%)	7 (13.72%)	58 (12%)	0.492	1.849	0.516-6.628	0.183	2.089	0.743-5.877

ปัจจัยทางพันธุกรรม		Carrier			Cases vs CBZ-tolerant controls			Cases vs General Thai population		
		Cases	CBZ-tolerant controls	General Thai population	p	OR	(95% CI)	p	OR	(95% CI)
MPE		(n =22)	(n =51)	(n = 470)						
HLA-B Total	*HLA-B*40:02*	1 (4.5%)	0	7 (1.5%)	0.301	NA	NA	0.308	3.150	0.370-26.782
	*HLA-B*44:03*	2 (9.1%)	3 (5.88%)	42 (8.9%)	0.634	1.600	0.248-10.316	1.000	1.019	0.230-4.511
	*HLA-B*46:01*	3 (14%)	14 (27.45%)	122 (26%)	1.642	0.417	0.107-1.633	1.683	0.450	0.131-1.549
	*HLA-B*51:01*	5 (23%)	3 (5.88%)	40 (8.5%)	0.049*	4.706	1.014-21.831	0.041*	3.162	1.108-9.021
	*HLA-B*51:02*	1 (4.5%)	0	13 (2.8%)	0.301	NA	NA	0.478	1.674	0.209-13.406
	*HLA-B*54:01*	1 (4.5%)	0	8 (1.7%)	0.301	NA	NA	0.340	2.750	0.329-23.011
	*HLA-B*55:01*	1 (4.5%)	1 (1.96%)	1 (0.2%)	0.515	2.381	0.142-39.876	0.088	22.333	1.350-369.500
	*HLA-B*57:01*	1 (4.5%)	3 (5.88%)	11 (2.3%)	1.000	0.762	0.075-7.757	0.426	1.987	0.245-16.118
	*HLA-B*58:01*	7 (32%)	6 (11.76%)	57 (12%)	0.051	3.500	1.016-12.060	0.016	3.381	1.322-8.647

ตาราง 21 แสดงความไว ความจำเพาะและค่าพยากรณ์ของอัลลีลในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN และ MPE จากยาคาร์บามาเซปีน

อัลลีล	**Case**		**CBZ-tolerant n (%)**	**P-value**	**OR (95%CI)**	**ความไว (%)**	**ความจำเพาะ (%)**	Positive predictive value[¥] (PPV), %	Negative predictive value[¥] (NPV), %
	SJS/TEN n (%)	**MPE n (%)**							
*HLA-A*02:03*	6 (60%)		11 (21.57%)	0.022	5.455	60	78.43	0.75	99.86
*HLA-B*15:02*	12 (75%)		9 (17.65%)	0.000	14	75	82.35	1.14	99.92
*HLA-B*51:01*		5	3 (5.88%)	0.049	4.706	22.73	94.12	7.31	98.35

[¥] คำนวณที่ความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN และ MPE จากยาคาร์บามาเซปีนเท่ากันร้อยละ 0.27 และ 2 ตามลำดับ(Mushiroda et al., 2018; Tassaneeyakul et al., 2010)

4.3.2 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปีน

ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม ได้แก่ อายุ การได้รัยาที่มีอันตรกิริยากับยาคาร์บามาเซปีน ประวัติการแพ้ยา และขนาดยา ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมใดๆ กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังทั้งชนิด SJS/TEN และ MPE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 22

ตาราง 22 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปีนเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม		จำนวนอาสาสมัคร (%) SJS/TEN (n=16)	MPE (n=22)	CBZ-tolerant controls (n=51)	P-value
อายุ	20-40 ปี	7 (44%)	5 (23%)	18 (35%)	$p=0.546^{a}$
	41-60 ปี	6 (38%)	13 (59%)	20 (39%)	
	> 60 ปี	3 (19%)	4 (18%)	13 (26%)	
การได้รับยาที่มีอันตรกิริยากับยาคาร์บามาเซปีน	ไม่มี	16 (100%)	19 (86%)	45 (88%)	$p = 0.348^{a}$
	มี	0 (0%)	3 (14%)	6 (12%	
	- Levetiracetam	0 (0%)	1 (5%)	5 (10%)	
	- Sodium Valproate	0 (0%)	2 (9%)	1 (2%)	
ประวัติการแพ้ยา	**ไม่มี**	**16 (100%)**	**21 (95%)**	**43 (84%)**	**$p=0.548^{a}$**
	Aromatic antiepileptics	**0 (%)**	**1 (5%)**	**5 (10%)**	
	Other drugs	**0 (%)**	**0 (%)**	**3 (6%)**	
ขนาดยา[b]	< 400 mg/day	4 (25%)	11 (50%)	13 (26%)	$p = 0.138^{a,b}$
	400-800 mg/day	12 (75%)	10 (46%)	30 (60%)	
	> 800 mg/day	0 (0%)	1 (4.5%)	7 (14%)	

[a] Fisher's Exact test, [b] n=50 สำหรับ CBZ-tolerant groups

บทที่ 5

บทสรุป

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้ได้ชี้ให้เห็นว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์และเป็นตัวบ่งชี้ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN และ MPE จากยาคาร์บามาเซปินในผู้ป่วยชาวไทยมีความแตกต่างกัน การมีอัลลีล *HLA-A*02:03* และ *HLA-B*15:02* เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์และเป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมที่ดีสำหรับทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN และอัลลีล *HLA-B*51:01* สำหรับทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด MPE

ดังนั้นหากมีการตรวจคัดกรองปัจจัยทางพันธุกรรมเหล่านี้ก่อนที่จะเริ่มให้ยาคาร์บามาเซปินแก่ผู้ป่วย น่าจะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN และ MPE จากยาคาร์บามาเซปินลงได้ ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าข้อมูลจากการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์สำหรับการศึกษาวิจัยต่อไป ในการหาตัวบ่งชี้ที่สามารถนำมาใช้ได้จริงทางคลินิก ในการตรวจคัดกรองผู้ป่วยเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN และ MPE จากยาคาร์บามาเซปิน

อภิปรายผล

คาร์บามาเซปินเป็นยาที่มีการใช้อย่างแพร่หลายเนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี อยู่ในรายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติและมีความคุ้มค่าในด้านต้นทุนต่อประสิทธิผล โดยมีหลายข้อบ่งใช้ได้แก่ โรคลมชัก การบรรเทาอาการปวดที่เกี่ยวเนื่องกับระบบประสาท (neuropathic pain) และการรักษาอาการช่วงภาวะอารมณ์คลุ้มคลั่ง (antimanic drugs) ของโรคจิตเวช อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปินทั้งการเกิด SJS/TEN และ MPE ยังเป็นปัญหาสำคัญและทำให้เกิดข้อจำกัดในการใช้ยา ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปินมีความสัมพันธ์กับปัจจัยทางพันธุกรรม

สำหรับลักษณะของผู้ป่วยในการศึกษานี้ ได้แก่ เพศ อายุ และขนาดยาคาร์บามาเซปีน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดผื่นชนิด SJS/TEN กลุ่มที่เกิดผื่นชนิด MPE และกลุ่มควบคุม

อัลลีล HLA class I เป็นปัจจัยทางพันธุกรรมที่ส่งผลต่อกระบวนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีอัลลีล *HLA-B*15:02* และ *HLA-A*02:03* จะมีความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN จากยาคาร์บามาเซปินสูงกว่าผู้ที่ไม่มีอัลลีลดังกล่าว ทั้งนี้ความสัมพันธ์ระหว่างการมีอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการเกิด SJS/TEN จากยาคาร์บามาเซปินที่พบในการศึกษานี้สนับสนุนผลการศึกษา A marker for Stevens–Johnson syndrome ของ Chung และคณะ ซึ่งศึกษาในชาวจีนเชื้อสายฮั่นพบความสัมพันธ์ระหว่างการมีอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN มากกว่าผู้ที่ไม่พบอัลลีลดังกล่าว 2504 เท่า(Chung et al., 2004) จากนั้นได้มีการศึกษาอีกหลายการศึกษาที่ช่วยยืนยันผล ไม่เพียงแต่ในชาวจีนฮั่น(Cheung et al., 2013; Genin et al., 2014; He et al., 2013; Hsiao et al., 2014; Hung et al., 2006; Shi et al., 2017; Shi et al., 2012; Wang, Zhou, Zhou, Chen, Fang, Yang, et al., 2011; Wang et al., 2014; X. Wu et al., 2010; Zhang, Wang, Zhao, Peng, Shen, Xue, Zheng, Xiao-Jing, et al., 2011) แต่รวมไปถึงในคนไทย (Kulkantrakorn et al., 2012; Locharernkul et al., 2008b; Tassaneeyakul et al., 2010) ; Sukasem et al., 2021), อินเดีย(Aggarwal et al., 2014; Khor et al., 2014; Mehta et al., 2009), เวียดนาม(Nguyen et al., 2015), มาเลเซีย(Chang et al., 2011), ชาว Spainish Romani(Ramírez et al., 2017), ชาว Javanese/Sudanese ของอินโดนีเซีย(Yuliwulandari et al., 2017) และอื่นๆ(Amstutz et al., 2013; Chong et al., 2014) ที่พบว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* นั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN จากยาคาร์บามาเซปิน อย่างไรก็ดีค่า OR ที่พบในการศึกษานี้เท่ากับ 14 ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาอื่นของไทยเนื่องจากในการศึกษานี้อาสาสมัครกลุ่ม SJS/TEN พบว่ามีอัลลีล *HLA-B*15:02* เท่ากับ 12 คนจากอาสาสมัครทั้งหมด 16 คน คิดเป็นร้อยละ 75 ซึ่งน้อยกว่าในการศึกษาอื่นอีก 3 การศึกษาในไทยที่พบอัลลีล *HLA-B*15:02* ที่ร้อยละ 88-100(Kulkantrakorn et al., 2012; Locharernkul et al., 2008b; Tassaneeyakul et al., 2010) ซึ่งอาจเนื่องจากการศึกษานี้พบว่าอัลลีล *HLA-A*02:03* มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN จากยาคาร์บามาเซปีนด้วย และต่างจากการศึกษาของ Sukasem และคณะ ที่รายงาน OR ของการเกิด SJS/TEN จากยาคาร์บามาเซปีนเท่ากับ 137.69 (Sukasem et al., 2021) ซึ่งน่าจะเกิดจากความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยในกล่มควบคุม (CBZ-tolerant group) ซึ่งมีจำนวนมากกว่า คือ 271 คน แต่ในการศึกษานี้มีจำนวน 51 คน ดังนั้นค่าความเสี่ยงในการเกิด SJS/TEN จากยาคาร์บามาเซปีนในการศึกษานี้น่าจะต่ำกว่าที่ควรจะเป็น

สำหรับอัลลีล *HLA-A*02:03* เป็นอีกอัลลีลที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN จากยาคาร์บามาเซปินจากการศึกษานี้พบว่ามีความเสี่ยงมากกว่าผู้ที่ไม่พบอัลลีล *HLA-A*02:03* เท่ากับ 5.455 เท่า โดยมีความถี่อัลลีลที่ร้อยละ 35 ขณะที่ในกลุ่ม

ผู้ป่วยที่สามารถใช้ยาคาร์บามาเซปินได้ (CBZ-tolerant control) พบร้อยละ 10.78 และมีความถี่อัลลีลในประชากรไทยทั่วไปร้อยละ 13.92 ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าความถี่ของอัลลีล *HLA-A*02:03* ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด SJS/TEN จากยาคาร์บามาเซปินสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถใช้ยาคาร์บามาเซปินได้ (CBZ-tolerant control) และกลุ่มประชากรไทยทั่วไปประมาณ 5 เท่า อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-A*02:03* กับการเกิด cADR ในการศึกษาอื่นจึงควรมีการยืนยันความสัมพันธ์ของอัลลีล *HLA-A*02:03* กับการเกิด SJS/TEN จากยาคาร์บามาเซปินเพิ่มเติมต่อไป

สำหรับการเกิดผื่นชนิด MPE จากยาคาร์บามาเซปิน พบว่าอัลลีล *HLA-B*51:01* เป็นอัลลีลที่มีความสัมพันธ์กันกับการเกิด MPE จากยาคาร์บามาเซปิน จากการศึกษานี้พบว่าในผู้ป่วยที่พบอัลลีล *HLA-B*51:01* จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด MPE จากยาคาร์บามาเซปินสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีอัลลีลดังกล่าว 4.706 เท่า โดยพบว่าอัลลีล *HLA-B*51:01* มีความถี่อัลลีลที่ร้อยละ 11.36 ขณะที่ในกลุ่มที่สามารถใช้ยาคาร์บามาเซปินได้ (CBZ-tolerant control) พบร้อยละ 1.96 และมีความถี่อัลลีลในประชากรไทยทั่วไปร้อยละ 4.54 ทั้งนี้พบว่ามีการศึกษาของ Likkasittipan และคณะ ที่ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเด็กชาวไทย พบว่าอัลลีล *HLA-B*51:01* มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาฟีโนบาร์บิทาล โดยพบในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงร้อยละ 50 ขณะที่พบในกลุ่มที่สามารถใช้ยาได้ร้อยละ 6 ในกลุ่มที่พบอัลลีล *HLA-B*51:01* จะมีความเสี่ยงมากกว่ากลุ่มที่ไม่มี 15 เท่า (Likkasittipan et al., 2015) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในประชากรเกาหลีใต้ของ Kim E และคณะ พบว่าอัลลีล *HLA-B*51:01* มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN จากยาลาโมไตรจีนโดยพบอัลลีลในผู้ป่วย SJS/TEN จำนวน 3 คนจากทั้งหมด 5 คน คิดเป็นร้อยละ 60(Kim et al., 2015) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของ *HLA-B*51:01* กับการเกิด SJS/TEN ในการศึกษานี้

ผลการศึกษาในชาวยุโรป(McCormack et al., 2011; McCormack et al., 2018) ชาวญี่ปุ่น(Ozeki et al., 2011) และชาวแคนาดาที่มีหลากหลายเชื้อชาติ(Amstutz et al., 2013) พบว่าอัลลีล *HLA-A*31:01* เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด MPE ประมาณ 5-8 เท่า(Amstutz et al., 2013; McCormack et al., 2011; McCormack et al., 2018) แต่ผลการศึกษาในชาวจีนฮั่นมีทั้งที่รายงานว่ามีความสัมพันธ์ และไม่มีความสัมพันธ์กับอัลลีลนี้(Hsiao et al., 2014; Hung et al., 2006; McCormack et al., 2018) แต่ในการศึกษานี้ไม่พบอัลลีล *HLA-A*31:01* ทั้งในกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยา และกลุ่มควบคุม เนื่องจากอัลลีลนี้พบได้น้อยมากในประชากรไทย

ในขณะที่ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม ได้แก่ อายุ ขนาดยา ยาที่ใช้ร่วมด้วย ประวัติการแพ้ยา ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปได้

แน่ชัดว่าปัจจัยเหล่านี้จะมีผลต่อการเกิดผื่นแพ้ยาหรือไม่ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้ยังมีน้อยเกินกว่าที่จะสรุปผลเกี่ยวกับปัจจัยเหล่านี้ โดยข้อจำกัดในการศึกษานี้คืออาสาสมัครมาจากสถาบันเดียว (single center) และมีอาสาสมัครในกลุ่ม SJS/TEN จำนวน 6 ราย และกลุ่ม MPE จำนวน 4 ราย ที่ไม่มีผลตรวจอัลลีล HLA-A เนื่องจากปริมาณตัวอย่างเลือดไม่เพียงพอในการวิเคราะห์

สำหรับประวัติการแพ้ยาต่อการเกิด cADRs จากยาคาร์บามาเซปีน มีอาสาสมัครในกลุ่มที่แพ้ยาคาร์บามาเซปินชนิดผื่น MPE จำนวน 1 รายที่มีประวัติแพ้ยา phenobarbital แบบผื่น MPE ซึ่ง phenobarbital เป็นยากันชักที่มีโครงสร้างแบบที่มี aromatic ring เช่นเดียวกันกับยาคาร์บามาเซปินซึ่งจากการศึกษาของ Hirsch และคณะพบว่าอาสาสมัครที่มีประวัติแพ้ยา phenobarbital จะมีโอกาสแพ้ยาคาร์บามาเซปีนได้เท่ากับร้อยละ 66.7 โดยพบผู้ที่แพ้ยาคาร์บามาเซปินเท่ากับ 8 คนจาก 12 คนที่แพ้ยา phenobarbital (Hirsch et al., 2008) ส่วนในกลุ่มควบคุมที่ไม่แพ้ยาคาร์บามาเซปินมีจำนวน 5 รายที่แพ้ยากันชักที่มีโครงสร้างแบบที่มี aromatic ring คือ Phenytoin โดยทั้งหมดแพ้แบบผื่นชนิด MPE ซึ่งจากการศึกษาของ Hirsch และคณะพบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา phenytoin จะมีสัดส่วนที่จะแพ้ยาคาร์บามาเซปีนอยู่ที่ร้อยละ 42 และสัดส่วนที่จะไม่แพ้ยาคาร์บามาเซปีนเท่ากับร้อยละ 10.2 (Hirsch et al., 2008) ในการศึกษานี้ไม่พบว่าการแพ้ยากันชักกลุ่ม aromatic เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด MPE อาจจะเนื่องมาจากผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยาในการศึกษานี้ไม่ค่อยได้รับยากันชักชนิดอื่นมาก่อน ส่วนการได้รับยาที่มีอันตรกิริยากับยาคาร์บามาเซปีน แม้ว่าในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยา sodium valproate ในกลุ่ม MPE และกลุ่มควบคุม ร้อยละ 9.1 และ 2 ตามลำดับ และผู้ป่วยได้รับยา levetiracetam ในกลุ่ม MPE และกลุ่มควบคุม ร้อยละ 4.5 และ 9.8 ตามลำดับ ซึ่งยา valproic acid สามารถยับยั้งเอนไซม์ epoxide hydrolase ทำให้เพิ่มระดับของ epoxide metabolite ของยาคาร์บามาเซปีนซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (Johannessen, S. I. & Landmark, C. J., 2010) ส่วนยา levetiracetam สามารถเพิ่มฤทธิ์ของยาคาร์บาเมเซปีนได้ โดยไม่ทราบกลไก คาดว่าเกิดอัตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์ของยา เนื่องจากไม่พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของระดับ carbamazepine epoxide ซึ่งเป็น active metabolite ของยาคาร์บามาเซปีน (Sisodiya et al., 2002) อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาจากยาคาร์บามาเซปีนจากการได้ยาเหล่านี้ยังไม่ทราบชัดเจน และจากการศึกษาของ นนทญา นาคคำ และคณะ ทำการศึกษา EPHX1 c.337 > C polymorphism ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ว่า carbmazepine epoxide จะสามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผื่นแพ้ยา (Nakkam et al., 2022) และในการศึกษานี้ก็ไม่พบความสัมพันธ์กับการแพ้ยาคาร์บามาเซปีน ซึ่งอาจเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยในการศึกษายังไม่เพียงพอที่จะสรุปผลของปัจจัยเหล่านี้ต่อความเสี่ยงในการแพ้ยา

อัลลีล HLA-A และ HLA-B มีลักษณะเป็น co-dominant allele คือ แต่ละอัลลีลเป็นอัลลีลเด่น (dominant allele) แม้มีเพียงอัลลีลเดียวก็สามารถแสดงออกลักษณะที่อัลลีลนั้นๆ ควบคุมอยู่ได้ ประกอบกับอัลลีล HLA-A และ HLA-B มีความหลากหลายทางพันธุกรรมสูง โอกาสที่จะพบผู้ที่มีจีโนไทป์แบบ homozygous มีไม่มาก และจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้มีจำกัด ดังนั้นในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล HLA-A และ HLA-B กับการเกิด SJS/TEN และ MPE จากยาคาร์บามาเซปินจึงเลือกใช้วิธีการวิเคราะห์แบบลักษณะทางพันธุกรรมของยีนเด่น (dominant-inheritance model) คือเปรียบเทียบจากสัดส่วนผู้ที่มีอัลลีลนั้นๆ (carrier) ในแต่ละกลุ่มการศึกษา

จากการศึกษาทำให้ได้ข้อมูลขั้นต้นว่าปัจจัยใดที่เป็นความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN และ MPE ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาคาร์บามาเซปินและบุคคลากรทางการแพทย์ในการตรวจคัดกรองความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากการใช้ยาคาร์บามาเซปินได้ก่อนเริ่มให้ยาแก่ผู้ป่วย เพื่อลดโอกาสเสี่ยงในการแพ้ยาและสามารถพิจารณาเลี่ยงไปใช้ยาทางเลือกอื่นๆในการรักษาได้

ข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาความสัมพันธุ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด MPE จากยาคาร์บามาเซปินที่ยังมีความแตกต่างในหลายการศึกษา ดังนั้นเพื่อเป็นการยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด MPE จากยาคาร์บามาเซปินที่พบ จึงน่าจะมีการศึกษาต่อไปในกลุ่มประชากรที่มีขนาดใหญ่ขึ้นและมีความหลากหลายมากขึ้น โดยอาจทำการศึกษาในหลายๆ สถาบัน (multicenter study) หรืออาจศึกษาแบบอภิวิเคราะห์ (meta-analysis) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ชัดเจนมากขึ้น

ข้อจำกัดของการศึกษา

1. การศึกษานี้ไม่ได้รวมเอาผู้ป่วยจิตเวชที่มีการใช้ยาคาร์บามาเซปีนด้วย เนื่องจากมีข้อจำกัดในการขอความยินยอมในการเข้าร่วมการวิจัย
2. การศึกษานี้ไม่ได้รวมเอาผู้ป่วยที่เกิดการแพ้ยาแบบ DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemtic symptomes) เข้ามาพิจารณาด้วย

บรรณานุกรม

Adam, J., Pichler, W. J., & Yerly, D. (2011). Delayed drug hypersensitivity: models of T‐cell stimulation. *British journal of clinical pharmacology*, *71*(5), 701-707.

Aggarwal, R., Sharma, M., Modi, M., kumar Garg, V., & Salaria, M. (2014). HLA-B* 1502 is associated with carbamazepine induced Stevens–Johnson syndrome in North Indian population. *Human immunology*, *75*(11), 1120-1122.

Aguiar, D., Pazo, R., Durán, I., Terrasa, J., Arrivi, A., Manzano, H., Martín, J., & Rifá, J. (2004). Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider. *Journal of neuro-oncology*, *66*(3), 345-350.

AHL, A. K. A., & Pillai, S. (2012). Cellular and molecular immunology. *Philadelphia, PA, Elsevier Saunders*, *545*, 1-12.

Aihara, M. (2011). Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *The Journal of Dermatology*, *38*(3), 246-254.

Alfirevic, A., Jorgensen, A. L., Williamson, P. R., Chadwick, D. W., Park, B. K., & Pirmohamed, M. (2006). HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity.

Allison, P. D. (2008). Convergence failures in logistic regression. SAS Global Forum,

Alvestad, S., Lydersen, S., & Brodtkorb, E. (2007). Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. *Epilepsia*, *48*(7), 1360-1365.

Alvestad, S., Lydersen, S., & Brodtkorb, E. (2008). Cross-reactivity pattern of rash from current aromatic antiepileptic drugs. *Epilepsy research*, *80*(2-3), 194-200.

Amstutz, U., Ross, C. J., Castro‐Pastrana, L. I., Rieder, M. J., Shear, N. H., Hayden, M. R., Carleton, B. C., & Consortium, C. (2013). HLA‐A* 31: 01 and HLA‐B* 15: 02 as genetic markers for carbamazepine hypersensitivity in children.

Clinical Pharmacology & Therapeutics, *94*(1), 142-149.

Amstutz, U., Shear, N. H., Rieder, M. J., Hwang, S., Fung, V., Nakamura, H., Connolly, M. B., Ito, S., Carleton, B. C., & the, C. c. r. g. (2014). Recommendations for HLA-B*15:02 and HLA-A*31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Epilepsia*, *55*(4), 496-506. https://doi.org/10.1111/epi.12564

Anderson, Gail D. (2002). Children Versus Adults: Pharmacokinetic and Adverse-Effect Differences. *Epilepsia*, *43*, 53-59. https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.43.s.3.5.x

Arif, H., Buchsbaum, R., Weintraub, D., Koyfman, S., Salas-Humara, C., Bazil, C., Resor, S., & Hirsch, L. (2007). Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology*, *68*(20), 1701-1709.

Arif, H., Buchsbaum, R., Weintraub, D., Koyfman, S., Salas-Humara, C., Bazil, C. W., Resor, S. R., Jr., & Hirsch, L. J. (2007). Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology*, *68*(20), 1701-1709. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000261917.83337.db

Aydin, F., Cokluk, C., Senturk, N., Aydin, K., Canturk, M., & Turanli, A. (2006). Stevens–Johnson syndrome in two patients treated with cranial irradiation and phenytoin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *20*(5), 588-590.

Baldo, B., & Pham, N. H. (2013). *Drug Allergy: Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships*. Springer Science & Business Media.

Baldo, B. A., & Pham, N. H. (2020). Drug allergy: clinical aspects, diagnosis, mechanisms, structure-activity relationships.

Bharadwaj, M., Illing, P., Theodossis, A., Purcell, A. W., Rossjohn, J., & McCluskey, J. (2012). Drug hypersensitivity and human leukocyte antigens of the major histocompatibility complex. *Annual review of pharmacology and toxicology*, *52*, 401-431.

Błaszczyk, B., Lasoń, W., & Czuczwar, S. J. (2015). Antiepileptic drugs and adverse

skin reactions: An update. *Pharmacological Reports*, *67*(3), 426-434. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2014.11.009

Bugawan, T., Klitz, W., Alejandrino, M., Ching, J., Panelo, A., Solfelix, C., Petrone, A., Buzzetti, R., Pozzilli, P., & Erlich, H. (2002). The association of specific HLA class I and II alleles with type 1 diabetes among Filipinos. *Tissue Antigens, 59*(6), 452-469.

Bugelski, P. J. (2005). Genetic aspects of immune-mediated adverse drug effects. *Nature Reviews Drug Discovery*, *4*(1), 59-69.

Cao, K., Hollenbach, J., Shi, X., Shi, W., Chopek, M., & Fernández-Viña, M. A. (2001). Analysis of the frequencies of HLA-A, B, and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. *Human immunology*, *62*(9), 1009-1030.

Cao, K., Moormann, A. M., Lyke, K., Masaberg, C., Sumba, O., Doumbo, O., Koech, D., Lancaster, A., Nelson, M., & Meyer, D. (2004). Differentiation between African populations is evidenced by the diversity of alleles and haplotypes of HLA class I loci. *Tissue Antigens*, *63*(4), 293-325.

Chang, C. C., Too, C. L., Murad, S., & Hussein, S. H. (2011). Association of HLA-B* 1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. *International journal of dermatology*, *50*(2), 221-224.

Charlton, M., & Thompson, J. (2017). Adverse drug reactions. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, *18*(4), 205-209. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2017.01.005

Cheung, Y. K., Cheng, S. H., Chan, E. J., Lo, S. V., Ng, M. H., & Kwan, P. (2013). HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in H an C hinese. *Epilepsia*, *54*(7), 1307-1314.

Chong, K. W., Chan, D. W., Cheung, Y. B., Ching, L. K., Hie, S. L., Thomas, T., Ling, S., & Tan, E. C. (2014). Association of carbamazepine-induced severe cutaneous drug reactions and HLA-B* 1502 allele status, and dose and

treatment duration in paediatric neurology patients in Singapore. *Archives of disease in childhood*, *99*(6), 581-584.

Chung, W.-H., Hung, S.-I., Hong, H.-S., Hsih, M.-S., Yang, L.-C., Ho, H.-C., Wu, J.-Y., & Chen, Y.-T. (2004). A marker for Stevens–Johnson syndrome. *Nature*, *428*(6982), 486-486.

Chung, W. H., Wang, C. W., & Dao, R. L. (2016). Severe cutaneous adverse drug reactions. *The Journal of Dermatology*, *43*(7), 758-766.

Clarke, B., Fokoue, E., & Zhang, H. H. (2009). *Principles and theory for data mining and machine learning*. Springer.

Farkas, R. (2009). Clinical review, adverse events of carbamazepine. *Available in URL:* http://www. *fda. gov/cder/foi/nda/2007/016608s098, 020712s029, 021710_ClinRev. pdf*.

Feinstein, A. R. (1975). XXXI. On the sensitivity, specificity, and discrimination of diagnostic tests. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *17*(1), 104-116.

Fernandez‐Vina, M., Lazaro, A., Marcos, C., Nulf, C., Raimondi, E., Haas, E., & Stastny, P. (1997). Dissimilar evolution of B‐locus versus A‐locus and class II loci of the HLA region in South American Indian tribes. *Tissue Antigens*, *50*(3), 233-250.

Fernández, F., Pintor, E., Quesada, R., & Garcés, F. (2007). Toxic epidermal necrolysis induced by phenytoin and whole brain radiotherapy. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, *98*(7), 483-485.

Fernando, S. L., & Broadfoot, A. J. (2010). Prevention of severe cutaneous adverse drug reactions: the emerging value of pharmacogenetic screening. *Cmaj*, *182*(5), 476-480.

Ferner, R. E. (2016). Adverse drug reactions. *Medicine*, *44*(7), 416-421. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.04.003

Genin, E., Chen, D., Hung, S., Sekula, P., Schumacher, M., Chang, P., Tsai, S., Wu, T., Bellón, T., & Tamouza, R. (2014). HLA-A* 31: 01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *The pharmacogenomics journal*,

14(3), 281-288.

Gierbolini, J., Giarratano, M., & Benbadis, S. R. (2016). Carbamazepine-related antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy - a comparative review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *17*(7), 885-888. https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1168399

Gomes, E. R., & Kuyucu, S. (2017). Epidemiology and risk factors in drug hypersensitivity reactions. *Current Treatment Options in Allergy*, *4*(2), 239-257.

Grover, S., & Kukreti, R. (2014). HLA alleles and hypersensitivity to carbamazepine: an updated systematic review with meta-analysis. *Pharmacogenetics and genomics*, *24*(2), 94-112.

Guberman, A. H., Besag, F. M., Brodie, M. J., Dooley, J. M., Duchowny, M. S., Pellock, J. M., Richens, A., Stern, R. S., & Trevathan, E. (1999). Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia*, *40*(7), 985-991.

Harr, T., & French, L. E. (2010). Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, *5*(1), 1-11.

He, N., Min, F.-L., Shi, Y.-W., Guo, J., Liu, X.-R., Li, B.-M., Zhou, J.-H., Ou, Y.-M., Liao, J.-X., & Liao, W.-P. (2012). Cutaneous reactions induced by oxcarbazepine in Southern Han Chinese: incidence, features, risk factors and relation to HLA-B alleles. *Seizure*, *21*(8), 614-618.

He, X.-J., Jian, L.-Y., He, X.-L., Wu, Y., Xu, Y.-Y., Sun, X.-J., Miao, L.-Y., & Zhao, L.-M. (2013). Association between the HLA-B* 15: 02 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Han individuals of northeastern China. *Pharmacological Reports*, *65*(5), 1256-1262.

Hei, A. L., Li, W., Deng, Z. H., He, J., Jin, W. M., Du, D., Zhou, X. Y., Xiao, Y., Zhang, Z. X., & Cai, J. P. (2009). Analysis of high-resolution HLA-A,-B,-Cw,-DRB1, and-DQB1 alleles and haplotypes in 718 Chinese marrow donors based on donor–recipient confirmatory typings. *International journal of*

immunogenetics, *36*(5), 275-282.

Hirsch, L., Arif, H., Nahm, E., Buchsbaum, R., Resor, S., & Bazil, C. (2008). Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *Neurology*, *71*(19), 1527-1534.

Hirsch, L. J., Weintraub, D. B., Buchsbaum, R., Spencer, H. T., Straka, T., Hager, M., & Resor, S. R. (2006). Predictors of Lamotrigine‐associated Rash. *Epilepsia*, *47*(2), 318-322.

Hoa, B., Hang, N., Kashiwase, K., Ohashi, J., Lien, L., Horie, T., Shojima, J., Hijikata, M., Sakurada, S., & Satake, M. (2008). HLA‐A,‐B,‐C,‐DRB1 and‐DQB1 alleles and haplotypes in the Kinh population in Vietnam. *Tissue Antigens*, *71*(2), 127-134.

Hong, W., Fu, Y., Chen, S., Wang, F., Ren, X., & Xu, A. (2005). Distributions of HLA class I alleles and haplotypes in Northern Han Chinese. *Tissue Antigens*, *66*(4), 297-304.

Hsiao, Y.-H., Hui, R. C.-Y., Wu, T., Chang, W.-C., Hsih, M.-S., Yang, C.-H., Ho, H.-C., Chang, Y.-G., Chen, M.-J., & Lin, J.-Y. (2014). Genotype–phenotype association between HLA and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions: strength and clinical correlations. *Journal of dermatological science*, *73*(2), 101-109.

Hughes, A. R., Mosteller, M., Bansal, A. T., Davies, K., Haneline, S. A., Lai, E. H., Nangle, K., Scott, T., Spreen, W. R., & Warren, L. L. (2004). Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics*, *5*(2), 203-211.

Hung, S.-I., Chung, W.-H., & Chen, Y.-T. (2005). HLA-B genotyping to detect carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome: implications for personalizing medicine.

Hung, S.-I., Chung, W.-H., Jee, S.-H., Chen, W.-C., Chang, Y.-T., Lee, W.-R., Hu, S.-L., Wu, M.-T., Chen, G.-S., & Wong, T.-W. (2006). Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenetics and genomics*, *16*(4), 297-306.

I Johannessen, S., & Johannessen Landmark, C. (2010). Antiepileptic drug interactions-principles and clinical implications. *Current neuropharmacology*, *8*(3), 254-267.

Ikeda, H., Takahashi, Y., Yamazaki, E., Fujiwara, T., Kaniwa, N., Saito, Y., Aihara, M., Kashiwagi, M., & Muramatsu, M. (2010). HLA class I markers in Japanese patients with carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions. *Epilepsia*, *51*(2), 297-300.

Illing, P. T., Vivian, J. P., Purcell, A. W., Rossjohn, J., & McCluskey, J. (2013). Human leukocyte antigen-associated drug hypersensitivity. *Current opinion in immunology*, *25*(1), 81-89.

Ivanova, M., Rozemuller, E., Tyufekchiev, N., Michailova, A., Tilanus, M., & Naumova, E. (2002). HLA polymorphism in Bulgarians defined by high-resolution typing methods in comparison with other populations. *Tissue Antigens*, *60*(6), 496-504.

Jinam, T. A., Saitou, N., Edo, J., Mahmood, A., & Phipps, M. (2010). Molecular analysis of HLA Class I and Class II genes in four indigenous Malaysian populations. *Tissue Antigens*, *75*(2), 151-158.

Kaniwa, N., Saito, Y., Aihara, M., Matsunaga, K., Tohkin, M., Kurose, K., Furuya, H., Takahashi, Y., Muramatsu, M., & Kinoshita, S. (2010). HLA-B* 1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia*, *51*(12), 2461-2465.

Kashiwagi, M., Aihara, M., Takahashi, Y., Yamazaki, E., Yamane, Y., Song, Y., Muramatsu, M., & Ikezawa, Z. (2008). Human leukocyte antigen genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients. *The Journal of dermatology*, *35*(10), 683-685.

Khor, A. H. P., Lim, K. S., Tan, C. T., Wong, S. M., & Ng, C. C. (2014). HLA-B* 15: 02 association with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an I ndian population: a pooled-data analysis and meta-analysis. *Epilepsia*, *55*(11), e120-e124.

Kijak, G., Walsh, A., Koehler, R., Moqueet, N., Eller, L., Eller, M., Currier, J., Wang, Z.,

Wabwire-Mangen, F., & Kibuuka, H. (2009). HLA class I allele and haplotype diversity in Ugandans supports the presence of a major east African genetic cluster. *Tissue Antigens*, *73*(3), 262-269.

Kim, E., Ghim, J., Jung, H., Parvez, M., Kim, J., & Shin, J. (2015). HLA-B* 5101 Allele and Lamotrigine-induced stevens-Johnson sydrome in Korean. *Clinical Therapeutics*, *37*(8), e88.

Kim, S.-H., Lee, K. W., Song, W.-J., Kim, S.-H., Jee, Y.-K., Lee, S.-M., Kang, H.-R., Park, H.-W., Cho, S.-H., & Park, S.-H. (2011). Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy research*, *97*(1-2), 190-197.

Kongpan, T., Khunakornsiri, U., Konyoung, P., Chumworathayi, P., Pabmeechai, N., Kanjanawart, S., & Tassaneeyakul, W. (2013). Role of Human Leukocyte Antigens on Severe Cutaneous Drug Reactions. *Srinagarind Medical Journal*, *28*(1), 120-130.

Kuljanac, I. (2008). Mechanisms of drug hypersensitivity reactions and the skin. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, *2*(1), 64-71.

Kulkantrakorn, K., Tassaneeyakul, W., Tiamkao, S., Jantararoungtong, T., Prabmechai, N., Vannaprasaht, S., Chumworathayi, P., Chen, P., & Sritipsukho, P. (2012). HLA-B* 1502 Strongly Predicts Carbamazepine-Induced Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Thai Patients with Neuropathic Pain. *Pain Practice*, *12*(3), 202-208.

Lee, H. Y., Martanto, W., & Thirumoorthy, T. (2013). Epidemiology of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Southeast Asia. *Dermatologica Sinica*, *4*(31), 217-220.

Lee, K. W., Oh, D.-H., Lee, C., & Yang, S. Y. (2005). Allelic and haplotypic diversity of HLA-A,-B,-C,-DRB1, and-DQB1 genes in the Korean population. *Tissue Antigens*, *65*(5), 437-447.

Liao, W.-P., Shi, Y., Cheng, S., Ng, M., & Kwan, P. (2009). Association between HLA-B* 1502 allele and cutaneous reactions induced by carbamazepine or lamotrigine in Han Chinese. Epilepsia,

Likkasittipan, P., Manuyakorn, W., Mahasirimongkol, S., Benjaponpitak, S., Visudtibhan, A., Wichukchinda, N., & Wattanapokayakit, S. (2015). The Association of HLA-B* 5101 and Phenobarbital-Induced Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Thai Children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *135*(2), AB115. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1309

Locharernkul, C., Loplumlert, J., Limotai, C., Korkij, W., Desudchit, T., Tongkobpetch, S., Kangwanshiratada, O., Hirankarn, N., Suphapeetiporn, K., & Shotelersuk, V. (2008a). Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia*, *49*(12), 2087-2091. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01719.x

Locharernkul, C., Loplumlert, J., Limotai, C., Korkij, W., Desudchit, T., Tongkobpetch, S., Kangwanshiratada, O., Hirankarn, N., Suphapeetiporn, K., & Shotelersuk, V. (2008b). Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B* 1502 allele in Thai population. *Epilepsia*, *49*(12), 2087-2091.

Mack, S. J., Tu, B., Lazaro, A., Yang, R., Lancaster, A. K., Cao, K., Ng, J., & Hurley, C. K. (2009). HLA-A,-B,-C, and-DRB1 allele and haplotype frequencies distinguish Eastern European Americans from the general European American population. *Tissue Antigens*, *73*(1), 17-32.

Mahasirimongkol, S., Somboonyosdech, C., Kumperasart, S., Wattanapokayakit, S., Satproedprai, N., Inunchot, W., Aekplakorn, W., & Wichukchinda, N. (2014). HLA-B Allelic Distribution in Samples from Thailand National Health Examination Survey-การ กระจาย ตัว ของ HLA-B อั ล ลี ล ใน ตัวอย่าง จาก โครงการ สำรวจ สุขภาพ ประชาชน ไทย ครั้ง ที่ 3. *Journal of Health Science*-วารสาร วิชาการ สาธารณสุข, 191-200.

Man, C. B., Kwan, P., Baum, L., Yu, E., Lau, K., Cheng, A. S., & Ng, M. H. (2007). Association between HLA-B* 1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*, *48*(5), 1015-1018.

McCormack, M., Alfirevic, A., Bourgeois, S., Farrell, J. J., Kasperavičiūtė, D.,

Carrington, M., Sills, G. J., Marson, T., Jia, X., & de Bakker, P. I. (2011). HLA-A* 3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *New England Journal of Medicine*, *364*(12), 1134-1143.

McCormack, M., Gui, H., Ingason, A., Speed, D., Wright, G. E., Zhang, E. J., Secolin, R., Yasuda, C., Kwok, M., & Wolking, S. (2018). Genetic variation in CFH predicts phenytoin-induced maculopapular exanthema in European-descent patients. *Neurology*, *90*(4), e332-e341.

Mehta, T. Y., Prajapati, L. M., Mittal, B., Joshi, C. G., Sheth, J. J., Patel, D. B., Dave, D. M., & Goyal, R. K. (2009). Association of HLA-B* 1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, *75*(6), 579.

Mercaldo, N. D., Lau, K. F., & Zhou, X. H. (2007). Confidence intervals for predictive values with an emphasis to case–control studies. *Statistics in medicine*, *26*(10), 2170-2183.

Middleton, D., Hawkins, B., Williams, F., Meenagh, A., Moscoso, J., Zamora, J., & Arnaiz‐Villena, A. (2004). HLA class I allele distribution of a Hong Kong Chinese population based on high‐resolution PCR‐SSOP typing. *Tissue Antigens*, *63*(6), 555-561.

Mockenhaupt, M., Messenheimer, J., Tennis, P., & Schlingmann, J. (2005). Risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology*, *64*(7), 1134-1138.

Mullan, K. A., Anderson, A., Illing, P. T., Kwan, P., Purcell, A. W., & Mifsud, N. A. (2019). HLA-associated antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *HLA*, *93*(6), 417-435. https://doi.org/10.1111/tan.13530

Mushiroda, T., Takahashi, Y., Onuma, T., Yamamoto, Y., Kamei, T., Hoshida, T., Takeuchi, K., Otsuka, K., Okazaki, M., & Watanabe, M. (2018). Association of HLA-A* 31: 01 screening with the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in a Japanese population. *JAMA neurology*, *75*(7), 842-849.

Nakkam, N., Konyoung, P., Amornpinyo, W., Saksit, N., Tiamkao, S., Khunarkornsiri,

U., Khaeso, K., Pattanacheewapull, O., Jorns, T. P., & Chumworathayi, P. (2022). Genetic variants associated with severe cutaneous adverse drug reactions induced by carbamazepine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *88*(2), 773-786.

Nayak, S., & Acharjya, B. (2008). Adverse cutaneous drug reaction. *Indian Journal of dermatology*, *53*(1), 2.

Nguyen, D. V., Chu, H. C., Nguyen, D. V., Phan, M. H., Craig, T., Baumgart, K., & van Nunen, S. (2015). HLA-B* 1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Vietnamese. *Asia Pacific Allergy*, *5*(2), 68-77.

Nowak, J., Mika-Witkowska, R., Polak, M., Zajko, M., Rogatko-Koroś, M., Graczyk-Pol, E., & Lange, A. (2008). Allele and extended haplotype polymorphism of HLA-A,-C,-B,-DRB1 and-DQB1 loci in Polish population and genetic affinities to other populations. *Tissue Antigens*, *71*(3), 193-205.

Ozeki, T., Mushiroda, T., Yowang, A., Takahashi, A., Kubo, M., Shirakata, Y., Ikezawa, Z., Iijima, M., Shiohara, T., & Hashimoto, K. (2011). Genome-wide association study identifies HLA-A* 3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Human molecular genetics*, *20*(5), 1034-1041.

Pan, R. Y., Dao, R. L., Hung, S. I., & Chung, W. H. (2017). Pharmacogenomic advances in the prediction and prevention of cutaneous idiosyncratic drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *102*(1), 86-97.

Patel, T., Barvaliya, M., Sharma, D., & Tripathi, C. (2013). A systematic review of the drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, *79*(3), 389.

Perucca, E. (2006). Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *61*(3), 246-255. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02529.x

Pichler, W. J. (2013). Consequences of drug binding to immune receptors: immune

stimulation following pharmacological interaction with immune receptors (T-cell receptor for antigen or human leukocyte antigen) with altered peptide-human leukocyte antigen or peptide. *Dermatologica Sinica*, *31*(4), 181-190.

Pichler, W. J., Adam, J., Daubner, B., Gentinetta, T., Keller, M., & Yerly, D. (2010). Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Medical Clinics*, *94*(4), 645-664.

Pimtanothai, N., Charoenwongse, P., Mutirangura, A., & Hurley, C. (2002). Distribution of HLA‐B alleles in nasopharyngeal carcinoma patients and normal controls in Thailand. *Tissue Antigens*, *59*(3), 223-225.

Pirmohamed, M., & Park, B. K. (2001). HIV and drug allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, *1*(4), 311-316.

Puangpetch, A., Koomdee, N., Chamnanphol, M., Jantararoungtong, T., Santon, S., Prommas, S., Hongkaew, Y., & Sukasem, C. (2015). HLA-B allele and haplotype diversity among Thai patients identified by PCR-SSOP: evidence for high risk of drug-induced hypersensitivity. *Frontiers in genetics*, *5*, 478.

Ramírez, E., Bellón, T., Tong, H. Y., Borobia, A. M., de Abajo, F. J., Lerma, V., Hidalgo, M. A. M., Castañer, J. L., Cabañas, R., & Fiandor, A. (2017). Significant HLA class I type associations with aromatic antiepileptic drug (AED)-induced SJS/TEN are different from those found for the same AED-induced DRESS in the Spanish population. *Pharmacological research*, *115*, 168-178.

Rani, R., Marcos, C., Lazaro, A., Zhang, Y., & Stastny, P. (2007). Molecular diversity of HLA‐A,‐B and‐C alleles in a North Indian population as determined by PCR‐SSOP. *International journal of immunogenetics*, *34*(3), 201-208.

Rapp, R. P., Norton, J., Young, B., & Tibbs, P. A. (1983). Cutaneous reactions in head-injured patients receiving phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurosurgery*, *13*(3), 272-275.

Rattanavipapong, W., Koopitakkajorn, T., Praditsitthikorn, N., Mahasirimongkol, S., & Teerawattananon, Y. (2013). Economic evaluation of HLA‐B* 15: 02

screening for carbamazepine-induced severe adverse drug reactions in T hailand. *Epilepsia*, *54*(9), 1628-1638.

Romphruk, A., Romphruk, A., Kongmaroeng, C., Klumkrathok, K., Paupairoj, C., & Leelayuwat, C. (2010). HLA class I and II alleles and haplotypes in ethnic Northeast Thais. *Tissue Antigens*, *75*(6), 701-711.

Roongpisuthipong, W., Klangjareonchai, T., & Komkris, T. (2009). Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) and SJS-TEN Overlap: Etiologies and Clinical Outcomes in BMA Medical College and Vajira Hospital. *Vajira Medical Journal: Journal of Urban Medicine*, 69-75.

Roujeau, J.-C., Kelly, J. P., Naldi, L., Rzany, B., Stern, R. S., Anderson, T., Auquier, A., Bastuji-Garin, S., Correia, O., & Locati, F. (1995). Medication use and the risk of Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *New England Journal of Medicine*, *333*(24), 1600-1608.

Roujeau, J. C., & Stern, R. S. (1994). Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *New England Journal of Medicine*, *331*(19), 1272-1285.

Saito, S., Ota, S., Yamada, E., Inoko, H., & Ota, M. (2000). Allele frequencies and haplotypic associations defined by allelic DNA typing at HLA class I and class II loci in the Japanese population. *Tissue Antigens*, *56*(6), 522-529.

Sanchez-Velasco, P., & Leyva-Cobián, F. (2001). The HLA class I and class II allele frequencies studied at the DNA level in the Svanetian population (Upper Caucasus) and their relationships to Western European populations. *Tissue Antigens*, *58*(4), 223-233.

Satapornpong, P., Jinda, P., Jantararoungtong, T., Koomdee, N., Chaichan, C., Pratoomwun, J., Na Nakorn, C., Aekplakorn, W., Wilantho, A., & Ngamphiw, C. (2020a). Genetic diversity of HLA class I and class II alleles in Thai populations: contribution to genotype-guided therapeutics. *Frontiers in pharmacology*, 78.

Satapornpong, P., Jinda, P., Jantararoungtong, T., Koomdee, N., Chaichan, C., Pratoomwun, J., Na Nakorn, C., Aekplakorn, W., Wilantho, A., & Ngamphiw, C. (2020b). Genetic diversity of HLA class I and class II alleles in Thai

populations: contribution to genotype-guided therapeutics. *Frontiers in pharmacology*, *11*, 78.

Schlesselman, J. J., & Schneiderman, M. A. (1982). Case control studies: design, conduct, analysis. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *24*(11), 879.

Schmidt, A. H., Baier, D., Solloch, U. V., Stahr, A., Cereb, N., Wassmuth, R., Ehninger, G., & Rutt, C. (2009). Estimation of high-resolution HLA-A,-B,-C,-DRB1 allele and haplotype frequencies based on 8862 German stem cell donors and implications for strategic donor registry planning. *Human immunology*, *70*(11), 895-902.

Scientific, T. F. (2009). NanoDrop 2000/2000c Spectrophotometer V1. 0 User Manual. *Wilmington, DE*, *19810*.

Shear, N. H., & Dodiuk-Gad, R. P. (2019). *Advances in Diagnosis and Management of Cutaneous Adverse Drug Reactions*. Springer.

Shi, L., Shi, L., Yao, Y., Matsushita, M., Yu, L., Huang, X., Yi, W., Oka, T., Tokunaga, K., & Chu, J. (2010). Genetic link among Hani, Bulang and other Southeast Asian populations: evidence from HLA-A,-B,-C,-DRB1 genes and haplotypes distribution. *International journal of immunogenetics*, *37*(6), 467-475.

Shi, Y.-W., Min, F.-L., Zhou, D., Qin, B., Wang, J., Hu, F.-Y., Cheung, Y.-K., Zhou, J.-H., Hu, X.-S., & Zhou, J.-Q. (2017). HLA-A* 24: 02 as a common risk factor for antiepileptic drug–induced cutaneous adverse reactions. *Neurology*, *88*(23), 2183-2191.

Shi, Y. W., Min, F. L., Qin, B., Zou, X., Liu, X. R., Gao, M. M., Wang, Q., Zhou, J. Q., & Liao, W. P. (2012). Association between HLA and Stevens–Johnson syndrome induced by carbamazepine in Southern Han Chinese: genetic markers besides B* 1502? *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, *111*(1), 58-64.

Singh, A., & Trevick, S. (2016). The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurologic Clinics*, *34*(4), 837-847. https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.015

Sisodiya, S. M., Sander, J. W., & Patsalos, P. N. (2002). Carbamazepine toxicity during combination therapy with levetiracetam: a pharmacodynamic interaction. *Epilepsy Research*, *48*, 217-219.

Spina, E., Pisani, F., & Perucca, E. (1996). Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. *Clinical pharmacokinetics*, *31*(3), 198-214.

Striano, P., & Zara, F. (2011). HLA alleles linked to carbamazepine hypersensitivity [Report]. *Nature Reviews Neurology*, *7*, 365+. http://go.galegroup.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&u=uninet12&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA261319288&sid=googleScholar&asid=fee58298496abd77d681e371c6171b1c

Su, S.-C., & Chung, W.-H. (2013). Update on pathobiology in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Dermatologica Sinica*, *31*(4), 175-180.

Sukasem, C., Sririttha, S., Chaichan, C., Nakkrut, T., Satapornpong, P., Jaruthamsophon, K., Jantararoungtong, T., Koomdee, N., Medhasi, S., & Oo-Puthinan, S. (2021). Spectrum of cutaneous adverse reactions to aromatic antiepileptic drugs and human leukocyte antigen genotypes in Thai patients and meta-analysis. *The pharmacogenomics journal*, *21*(6), 682-690.

Sukasem, C., & Tempark, T. (2018). Pharmacogenomics: A New Approach for Preventing Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions. In Y. Pathak (Ed.), *Genomics-Driven Healthcare: Trends in Disease Prevention and Treatment* (pp. 373-409). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7506-3_18

Suwankesawong, V. (2011). Report of severe drug-induced skin rash: SJS/TEN Database of Health Product Safety Surveillance Centers (1984-2009). *Medicine and health products news*, *14*(1), 28-32.

Tassaneeyakul, W., Tiamkao, S., Jantararoungtong, T., Chen, P., Lin, S. Y., Chen, W. H., Konyoung, P., Khunarkornsiri, U., Auvichayapat, N., & Pavakul, K. (2010). Association between HLA-B* 1502 and carbamazepine-induced severe

cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia*, *51*(5), 926-930.

Tatro, D. S. (2011). *Drug interaction facts 2011: The authority on drug interactions*. Wolters Kluwer Health/Facts & Comparisons.

Then, S.-M., Rani, Z. Z. M., Raymond, A. A., Ratnaningrum, S., & Rahman, J. (2011). Frequency of the HLA-B* 1502 allele contributing to carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in a cohort of Malaysian epilepsy patients. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, *29*(3), 290.

Thong, B. Y. H., & Tan, T. C. (2011). Epidemiology and risk factors for drug allergy. *British journal of clinical pharmacology*, *71*(5), 684-700.

Tiamkao, S., Towanabut, S., Dhiravibulyn, K., Pranboon, S., & Sawanyawisuth, K. (2013). Is the Thailand epilepsy service adequate to help patients? [Article]. *Neurology Asia*, *18*(3), 271-277. https://ejournal.mahidol.ac.th/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=90619870&site=eds-live

Tomy, M., & Li, H. (2008). Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. *Chinese medical journal*, *121*(08), 756-761.

Trachtenberg, E., Vinson, M., Hayes, E., Hsu, Y. M., Houtchens, K., Erlich, H., Klitz, W., Hsia, Y., & Hollenbach, J. (2007). HLA class I (A, B, C) and class II (DRB1, DQA1, DQB1, DPB1) alleles and haplotypes in the Han from southern China. *Tissue Antigens*, *70*(6), 455-463.

Vázquez, M., Maldonado, C., Guevara, N., Rey, A., Fagiolino, P., Carozzi, A., & Azambuja, C. (2018). Lamotrigine-Valproic Acid Interaction Leading to Stevens–Johnson Syndrome. *Case Reports in Medicine*, *2018*.

Viboonpholprasert, S. (1999). A study of the incidence and association of drug induce Stevens-Johnson syndrome. *HPVC*.

Wang, Q., Zhou, J.-q., Zhou, L.-m., Chen, Z.-y., Fang, Z.-y., Chen, S.-d., Yang, L.-b., Cai, X.-d., Dai, Q.-l., Hong, H., & Wang, H.-x. (2011). Association between HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland. *Seizure*, *20*(6), 446-

448. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2011.02.003

Wang, Q., Zhou, J.-q., Zhou, L.-m., Chen, Z.-y., Fang, Z.-y., Yang, L.-b., Cai, X.-d., Dai, Q.-l., Hong, H., & Wang, H.-x. (2011). Association between HLA-B* 1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland. *Seizure*, *20*(6), 446-448.

Wang, W., Hu, F.-Y., Wu, X.-T., An, D.-M., Yan, B., & Zhou, D. (2014). Genetic predictors of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis induced by aromatic antiepileptic drugs among the Chinese Han population. *Epilepsy & Behavior*, *37*, 16-19.

Wang, X.-q., Lang, S.-y., Shi, X.-b., Tian, H.-j., Wang, R.-f., & Yang, F. (2010). Cross-reactivity of skin rashes with current antiepileptic drugs in Chinese population. *Seizure*, *19*(9), 562-566.

Wei, C.-Y., Chung, W.-H., Huang, H.-W., Chen, Y.-T., & Hung, S.-I. (2012). Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *129*(6), 1562-1569. e1565.

Williams, F., Meenagh, A., Darke, C., Acosta, A., Daar, A., Gorodezky, C., Hammond, M., Nascimento, E., & Middleton, D. (2001). Analysis of the distribution of HLA-B alleles in populations from five continents. *Human immunology*, *62*(6), 645-650.

Wong, I. C., Mawer, G. E., & Sander, J. W. (1999). Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Annals of Pharmacotherapy*, *33*(10), 1037-1042.

Wu, X., Hu, F., An, D., Yan, B., Jiang, X., Kwan, P., Stefan, H., & Zhou, D. (2010). Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B* 1502 allele among patients in central China. *Epilepsy & Behavior*, *19*(3), 405-408.

Wu, X. T., Hu, F. Y., An, D. M., Yan, B., Jiang, X., Kwan, P., Stefan, H., & Zhou, D. (2010). Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B*1502 allele among patients in central China. *Epilepsy & Behavior*, *19*(3), 405-408.

https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.08.007

Yao, Y., Shi, L., Shi, L., Matsushita, M., Yu, L., Lin, K., Tao, Y., Huang, X., Yi, W., & Oka, T. (2009). Distribution of HLA-A,-B,-Cw, and-DRB1 alleles and haplotypes in an isolated Han population in Southwest China. *Tissue Antigens*, *73*(6), 561-568.

Ye, Y.-M., Thong, B. Y.-H., & Park, H.-S. (2014). Hypersensitivity to Antiepileptic Drugs. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, *34*(3), 633-643. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2014.04.005

Yip, V. L. M., & Pirmohamed, M. (2017). The HLA-A*31:01 allele: influence on carbamazepine treatment. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, *10*, 29-38. https://doi.org/10.2147/PGPM.S108598

Yuliwulandari, R., Kristin, E., Prayuni, K., Sachrowardi, Q., Suyatna, F. D., Menaldi, S. L., Wichukchinda, N., Mahasirimongkol, S., & Cavallari, L. H. (2017). Association of the HLA-B alleles with carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in the Javanese and Sundanese population of Indonesia: the important role of the HLA-B75 serotype. *Pharmacogenomics*, *18*(18), 1643-1648.

Yun, J., Cai, F., Lee, F. J., & Pichler, W. J. (2016). T-cell-mediated drug hypersensitivity: immune mechanisms and their clinical relevance. *Asia Pacific Allergy*, *6*(2), 77-89.

Zaccara, G., Franciotta, D., & Perucca, E. (2007). Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*, *48*(7), 1223-1244.

Zaccara, G., & Perucca, E. (2014). Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disorders*, *16*(4), 409-431.

Zhang, Y., Wang, J., Zhao, L.-M., Peng, W., Shen, G.-Q., Xue, L., Zheng, X.-X., He, X.-J., Gong, C.-Y., & Miao, L.-Y. (2011). Strong association between HLA-B* 1502 and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in mainland Han Chinese patients. *European journal of clinical pharmacology*, *67*(9), 885-887.

Zhang, Y., Wang, J., Zhao, L.-M., Peng, W., Shen, G.-Q., Xue, L., Zheng, X.-X., Xiao-Jing, H., Gong, C.-Y., & Miao, L.-Y. (2011). Strong association between HLA-B* 1502 and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in mainland Han Chinese patients. *European journal of clinical pharmacology*, *67*(9), 885.

ภาคผนวก

แบบบันทึกข้อมูลการแพ้ยาคาร์บามาเซปีน

วันที่ประเมิน:........./........../.......... แบบบันทึกข้อมูล (CODE....................)

ประวัติคนไข้: อายุ............. ประวัติแพ้ยา:.. วันที่เกิดอาการแพ้ (เฉพาะกลุ่มทดลอง) :............./.............../...............

ตรวจร่างกาย: วันที่......./........../.......... T...........°C BP.............mmHg Vital Sign............beat/min

ยาที่ได้รับระหว่างที่เกิดการแพ้(เฉพาะกลุ่มทดลอง):

ชื่อยา	Route/dose	Start date	Stop date
1.................			
2.................			
3.................			
4.................			
5.................			

การรักษา(เฉพาะกลุ่มทดลอง):

ชื่อยา	Route/dose	Start date	Stop date
1.................			
2.................			
3.................			
4.................			
5.................			

อาการแพ้ทางผิวหนัง(เฉพาะกลุ่มทดลอง):

ชนิดของผื่น:

☐ Maculopapular ☐ Erythema ☐ Angioedema

☐ Urticaria ☐ Purpura ☐ Pustule

☐ Vesicle (เล็ก) ☐ Bullae (ใหญ่ > 5mm)

☐ Scaly/Exfoliative/erythroderma ☐ Pruritus

☐ Other....................

อาการแพ้ยาทางผิวหนัง:

☐ มี (ระบุ) ☐ ไม่มี

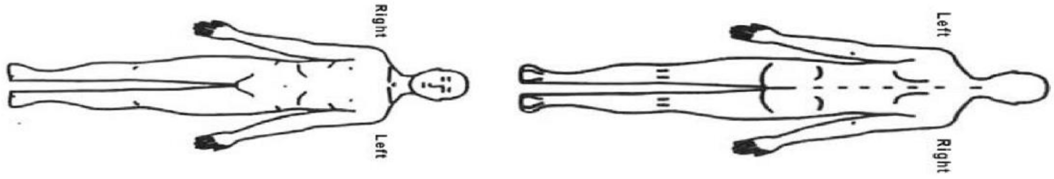
....

....

....

....

บริเวณที่มีอาการ ผลตรวจร่างกาย และค่า Lab(เฉพาะกลุ่มทดลอง):



Mucosal involvement (เฉพาะUlceration) ☐ No ☐ Yes (ระบุ)

☐ Orbital ☐ Oral ☐ Genital

Gastrointestinal symptoms ☐ No ☐ Yes (ระบุ)

COA No. 566/2018

IRB No. 0286/61

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

NARESUAN UNIVERSITY INSTITUTIONAL REVIEW BOARD

99 หมู่ 9 ตำบลท่าโพธิ์ อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000 เบอร์โทรศัพท์ 05596 8642

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากล ได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ	: ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาคาร์บามาเซปีนในผู้ป่วยชาวไทย
Study Title	: Association of genetic factors and non-genetic factors with Carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Thai patients
ผู้วิจัยหลัก	: ดร.ภก.ศราวุฒิ อู่พุฒินันท์
สังกัดหน่วยงาน	: คณะเภสัชศาสตร์
ผู้ร่วมวิจัย	: รศ.ดร.ภก.ชลภัทร สุขเกษม นายฐาปนัท นาคครุฑ
วิธีทบทวน	: คณะกรรมการเต็มชุด (Full Board Review)
รายงานความก้าวหน้า	: ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หากดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี / ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อยทุก 6 เดือน / ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อยทุก 3 เดือน

เอกสารรับรอง

1. AF 01-10 เวอร์ชั่น 2.0 วันที่ 17 สิงหาคม 2561
2. AF 02-10 เวอร์ชั่น 2.0 วันที่ 17 สิงหาคม 2561
3. AF 03-10 เวอร์ชั่น 2.0 วันที่ 17 สิงหาคม 2561
4. AF 04-10 เวอร์ชั่น 2.0 วันที่ 17 สิงหาคม 2561
5. AF 05-10 เวอร์ชั่น 2.0 วันที่ 17 สิงหาคม 2561
6. สรุปโครงการเพื่อการพิจารณาทางจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ เวอร์ชั่น 2.0 วันที่ 17 สิงหาคม 2561
7. โครงร่างวิทยานิพนธ์ เวอร์ชั่น 2.0 วันที่ 17 สิงหาคม 2561
8. ประวัติผู้วิจัย เวอร์ชั่น 2.0 วันที่ 17 สิงหาคม 2561
9. แบบบันทึกข้อมูล เวอร์ชั่น 2.0 วันที่ 17 สิงหาคม 2561
10. แบบคัดกรองอาสาสมัคร เวอร์ชั่น 2.0 วันที่ 17 สิงหาคม 2561
11. งบประมาณที่ได้รับโดยย่อ เวอร์ชั่น 2.0 วันที่ 17 สิงหาคม 2561

ลงนาม

(นายแพทย์สมบูรณ์ ตันสุภสวัสดิกุล)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

มหาวิทยาลัยนเรศวร

วันที่รับรอง	: 30 กันยายน 2561
Date of Approval	: September 30, 2018
วันหมดอายุ	: 30 กันยายน 2562
Approval Expire Date	: September 30, 2019

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

นักวิจัยทุกท่านที่ผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยต้องปฏิบัติดังต่อไปนี้

1. ดำเนินการวิจัยตามที่ระบุไว้ในโครงการวิจัยอย่างเคร่งครัด
2. ใช้เอกสารแนะนำอาสาสมัคร ใบยินยอม (และเอกสารเชิญเข้าร่วมวิจัยหรือใบโฆษณาถ้ามี) แบบสัมภาษณ์ และหรือแบบสอบถาม เฉพาะที่มีตราประทับของคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวรเท่านั้น <u>และส่งสำเนาเอกสารดังกล่าวที่ใช้กับผู้เข้าร่วมวิจัยจริงรายแรกมาที่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ เพื่อเก็บไว้เป็นหลักฐาน</u>
3. รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกิดขึ้นหรือการเปลี่ยนแปลงกิจกรรมวิจัยใดๆ ต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ภายในระยะเวลาที่กำหนดในวิธีดำเนินการมาตรฐาน (SOPs)
4. ส่งรายงานความก้าวหน้าต่อคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ตามเวลาที่กำหนดหรือเมื่อได้รับการร้องขอ
5. หากการวิจัยไม่สามารถดำเนินการเสร็จสิ้นภายในกำหนด ผู้วิจัยต้องยื่นขออนุมัติใหม่ก่อน อย่างน้อย 1 เดือน
6. หากผู้วิจัยส่งรายงานความก้าวหน้าหลังใบรับรองหมดอายุ และยังไม่ได้ใบรับรองฉบับใหม่ ผู้วิจัยจะต้องหยุดดำเนินการวิจัยส่วนที่เกี่ยวข้องกับการรับอาสาสมัครใหม่ นับตั้งแต่หลังวันใบรับรองหมดอายุจนกว่าจะได้รับใบรับรองฉบับใหม่
7. หากการวิจัยเสร็จสมบูรณ์ผู้วิจัยต้องแจ้งปิดโครงการตามแบบฟอร์มของคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

* รายชื่อของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (ชื่อและตำแหน่ง) ที่เข้าร่วมประชุม ณ วันที่พิจารณารับรองโครงการวิจัย (หากร้องขอล่วงหน้า)

ประวัติผู้วิจัย

ชื่อ-นามสกุล	ฐาปนัท นาคครุฑ
วัน เดือน ปี เกิด	
ที่อยู่ปัจจุบัน	
ที่ทำงานปัจจุบัน	สถาบันประสาทวิทยา
ตำแหน่งหน้าที่ปัจจุบัน	เภสัชกรชำนาญการ
ประวัติการศึกษา	ปริญญาตรี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มหาวิทยาลัยนเรศวร