

ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการ
ไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทย



นางสาวกฤติกา แยมพยนต์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา ภาควิชาเภสัชวิทยาและสรีรวิทยา

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2559

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ASSOCIATION OF GENETIC FACTORS AND NON-GENETIC FACTORS WITH PHENYTOIN-
INDUCED SEVERE CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS IN THAI PATIENTS

Miss Kittika Yampayon



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Pharmacology and
Toxicology

Department of Pharmacology and Physiology

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2016

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทย
โดย	นางสาวกฤติกา แยมพยนต์
สาขาวิชา	เภสัชวิทยาและพิษวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.พรพิมล กิจสนาโยธิน
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ชลภัทร สุขเกษม อาจารย์ นายแพทย์ ชรินทร์ ลิ้มวงศ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.รุ่งเพ็ชร สกลบำรุงศิลป์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง พันตำรวจโทหญิง ดร.สมทรง ลาวัณย์ประเสริฐ)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.พรพิมล กิจสนาโยธิน)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.ชลภัทร สุขเกษม)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ นายแพทย์ ชรินทร์ ลิ้มวงศ์)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.รัตยา ลือชาพุมิพร)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกร ดร.เจริญ ตรีศักดิ์)

ภคฤติกา แยมพยนต์ : ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทย (ASSOCIATION OF GENETIC FACTORS AND NON-GENETIC FACTORS WITH PHENYTOIN-INDUCED SEVERE CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS IN THAI PATIENTS) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. ภญ. ดร.พรพิมล กิจสนาโยธิน, อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: รศ. ภก. ดร.ชลภัทร สุขเกษม, อ. นพ. ชนินทร์ ลิมวงศ์, 248 หน้า.

ยาเฟนิทอยน์เป็นยากันชักที่มีประสิทธิภาพดีและมีความคุ้มค่าด้านต้นทุนประสิทธิผล แต่ขณะเดียวกันก็เป็นสาเหตุหลักของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (severe cutaneous adverse drug reactions; SCARs) อาทิ Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) และ drug hypersensitivity syndrome (DHS) ในหลายกลุ่มประชากร รวมถึงประชากรชาวไทยด้วย การทราบถึงปัจจัยที่เป็นความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงสามารถช่วยเพิ่มความปลอดภัยและเป็นประโยชน์ในการป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาได้ ในปัจจุบันมีข้อมูลว่าปัจจัยทางพันธุกรรมอาจเป็นส่วนหนึ่งที่ส่งผลให้แต่ละบุคคลมีความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาแตกต่างกัน และมีความเป็นไปได้ว่าปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมอาจมีส่วนในการส่งเสริมให้เกิดการแพ้ยา ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรม ได้แก่ ลักษณะพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* และยีน *CYP2C* และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงในแต่ละรูปแบบจากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทย โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์จำนวน 36 คน (เป็นผู้ป่วย SJS 15 คน และผู้ป่วย DRESS/DHS 21 คน) และกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ไม่แพ้ยาเฟนิทอยน์จำนวน 100 คน ทำการเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยแต่ละราย ตรวจลักษณะจีโนไทป์ของอัลลีล *HLA-B* พหุสัณฐานของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* พร้อมทั้งทบทวนข้อมูลทั่วไปและประวัติทางคลินิกของผู้ป่วย จากนั้นทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงแต่ละรูปแบบโดยใช้สถิติ Fisher's exact test และการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกแบบหลายชั้น ผลจากการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกในขั้นสุดท้ายแสดงให้เห็นว่าปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์มีความจำเพาะกับชนิดของผื่นแพ้ยา การมีอัลลีล *HLA-B*13:01*, *HLA-B*56:02/04*, ยีน *CYP2C19*3* และการใช้ omeprazole เป็นยาร่วม เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ (adjusted OR = 13.29, $p = 0.0001$; adjusted OR = 56.23, $p = 0.0007$, adjusted OR = 6.75, $p = 0.0414$ และ adjusted OR = 9.21, $p = 0.0020$ ตามลำดับ) ในขณะที่การมียีน *CYP2C9*3* และการมีเชื้อสายจีน เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ (adjusted OR = 10.41, $p = 0.0042$ และ adjusted OR = 5.40, $p = 0.0097$ ตามลำดับ) นอกจากนี้พบว่า การนำปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมและปัจจัยเสี่ยงที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมมาใช้ร่วมกันในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์จะช่วยให้ความไวในการทำนายเหมาะสมขึ้น และมีความจำเพาะในการทำนายสูงขึ้น โดยสรุปการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าตัวชี้ทางพันธุกรรมของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์มีความแตกต่างกัน ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม ดังเช่น การใช้ omeprazole เป็นยาร่วม มีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์นอกจากลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* และยีน *CYP2C* การใช้หลายปัจจัยร่วมกันเป็นตัวบ่งชี้ร่วมน่าจะเป็นตัวบ่งชี้ที่ดีกว่าสำหรับทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์

ภาควิชา เภสัชวิทยาและสรีรวิทยา

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา เภสัชวิทยาและพิษวิทยา

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาหลัก

ปีการศึกษา 2559

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาร่วม

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาร่วม

5676201333 : MAJOR PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

KEYWORDS: PHENYTOIN / HLA-B / CYP2C9 / CYP2C19 / OMEPRAZOLE / SJS/TEN / DRESS/DHS

KITTIKA YAMPAYON: ASSOCIATION OF GENETIC FACTORS AND NON-GENETIC FACTORS WITH PHENYTOIN-INDUCED SEVERE CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS IN THAI PATIENTS. ADVISOR: ASST. PROF. PORNPIMOL KIJSANAYOTIN, Ph.D., CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. CHONLAPHAT SUKASEM, Ph.D., CHANIN LIMWONGSE, M.D., 248 pp.

Phenytoin (PHT) is a cost effective antiepileptic drugs. However, it is also the common cause of severe cutaneous adverse drug reactions (SCARs) such as Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and drug hypersensitivity syndrome (DHS) in various population, including Thais. Knowing the risk factors of SCARs may help to increase medication safety and will be useful to prevent the occurrence of drug-induced SCARs. According to the present information, genetic factors may be one of the factors that contribute to differences in an individual's risk of cutaneous adverse drug reaction. In addition, it is possible that non-genetic factors may be also involved in drug allergy. Thus, the purpose of this study was to investigate the association of genetic factors including variants in *HLA-B* and *CYP2C* genes and non-genetic factors with phenotype-specific PHT-induced SCARs in Thai patients. Thirty-six PHT-induced SCARs cases (15 SJS and 21 DRESS/DHS) and 100 PHT-tolerant controls were studied. Blood samples were obtained from each participant. Variants in *HLA-B*, *CYP2C9* and *CYP2C19* genes were genotyped. Demographic of patients and their clinical information were reviewed. After that, Fisher's exact test and multiple logistic regression analysis were performed to test the association of genetic and non-genetic factors with specific type of SCARs. The results from the final multiple logistic regression models showed that genetic and non-genetic factors associated with PHT-induced SCARs were specified to its phenotype. *HLA-B*13:01*, *HLA-B*56:02/04*, *CYP2C19*3* and omeprazole co-medication were strongly associated risk factors of PHT-induced DRESS/DHS (adjusted OR = 13.29, $p = 0.0001$; adjusted OR = 56.23, $p = 0.0007$, adjusted OR = 6.75, $p = 0.0414$ and adjusted OR = 9.21, $p = 0.0020$, respectively). While, *CYP2C9*3* and having Chinese ancestry were significant risk factors of SJS (adjusted OR = 10.41, $p = 0.0042$ and adjusted OR = 5.40, $p = 0.0097$, respectively). Moreover, combined genetic and non-genetic risk factors optimized sensitivity and increased specificity for predicting PHT-induced SCARs. In conclusion, this study showed that distinct genetic markers were associated with PHT-induced SJS and DRESS/DHS. Non-genetic factor, omeprazole co-medication, was strongly associated with PHT-induced DRESS/DHS in addition to variants in *HLA-B* and *CYP2C* genes. Using multiple factors as combined markers may be better predictors for PHT-induced SCARs.

Department: Pharmacology and Physiology

Field of Study: Pharmacology and Toxicology

Academic Year: 2016

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความกรุณาของ ผศ. ภญ. ดร.พรพิมล กิจสนาโยธิน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งได้ให้คำปรึกษา คำแนะนำ และความช่วยเหลือทุกๆ ด้าน ในการค้นคว้าและดำเนินการวิจัยด้วยความเอาใจใส่เป็นอย่างดีมาโดยตลอด พร้อมทั้งให้โอกาสในการเรียนรู้และเก็บเกี่ยวประสบการณ์ต่างๆ ที่มีคุณค่า ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ ที่นี้ และขอขอบพระคุณ นพ. ดร.บุญชัย กิจสนาโยธิน ที่ได้ให้ความช่วยเหลือและคำแนะนำต่างๆ จนกระทั่งการทำวิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ รศ. ภก. ดร.ชลภัทร สุขเกษม และ อ. นพ.ชรินทร์ ลิ้มวงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ได้ให้คำปรึกษา คำแนะนำ ข้อชี้แนะ ความช่วยเหลือในการดำเนินการคัดเลือกผู้ช่วยเข้าสู่การวิจัย รวมถึงการให้ความรู้ให้ประสบการณ์ ในการตรวจทางพันธุกรรม และช่วยอำนวยความสะดวกในการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ จนกระทั่งการทำวิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ พ.อ. (พิเศษ) นพ. ดร.โยธิน ชินวลัญช์ และ ผศ. พญ.ทิวา ฤกษ์พัฒนาพิพัฒน์ ที่ได้ให้คำปรึกษา ข้อชี้แนะ และความช่วยเหลือในการดำเนินการคัดเลือกผู้ช่วยเข้าสู่การวิจัยเป็นอย่างดี จนกระทั่งการทำวิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ ผศ. นพ.เทอดพงศ์ เต็มภาคย์ ที่ได้ให้คำปรึกษา คำแนะนำ ข้อชี้แนะ และความช่วยเหลือในการวินิจฉัยยืนยันประวัติอาการแพ้ของผู้ป่วยในงานวิจัย จนกระทั่งการทำวิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ ผศ. ภก. ดร.เจริญ ตรีศักดิ์ ที่กรุณาให้คำแนะนำและข้อเสนอแนะในการวิเคราะห์ผลการศึกษา และให้ความกรุณาเป็นอย่างสูงในการเรียบเรียงต้นฉบับบทความวิจัย จนกระทั่งการทำวิทยานิพนธ์และการเผยแพร่ผลงานทางวิชาการสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ พยาบาลประจำหน่วยตรวจและเจ้าหน้าที่ห้องบริการหน่วยเจาะเลือด โรงพยาบาลศิริราช และโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่ได้อำนวยความสะดวกและให้การช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลและเก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วยเป็นอย่างดีมาโดยตลอด รวมถึงเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์และการรักษาเฉพาะบุคคล โรงพยาบาลรามธิบดีทุกท่าน ที่ได้ให้คำแนะนำและความช่วยเหลือในการตรวจทางพันธุกรรมมาโดยตลอด จนกระทั่งการทำวิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ ผู้ป่วยอาสาสมัครทุกท่าน ที่สละเวลาและให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีในการเก็บข้อมูลและเก็บตัวอย่างเลือด จนกระทั่งการวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ คณาจารย์และบุคลากรทุกท่านในภาควิชาเภสัชวิทยาและสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้และให้คำแนะนำมาโดยตลอดในการศึกษาระดับมหาบัณฑิต

ขอบคุณเพื่อนๆ ร่วมห้องวิจัย เพื่อนๆ ในชั้นปี และเพื่อนในภาควิชาเภสัชวิทยาและสรีรวิทยาทุกคน ที่ได้กำลังใจ และให้ความช่วยเหลือในการดำเนินการทำวิทยานิพนธ์เป็นอย่างดีมาโดยตลอด

และท้ายที่สุด ขอกราบขอบพระคุณบิดามารดา และครอบครัวของผู้วิจัยที่ได้ให้การสนับสนุนด้านการศึกษา ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจในทุกๆ ด้าน จนกระทั่งการเรียนในระดับมหาบัณฑิตและการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฎ
สารบัญรูป	ณ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ด
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	6
1.3 ขอบเขตของการวิจัย.....	6
1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....	6
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
1.6 คำสำคัญ.....	7
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	8
2.1 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาและชนิดของการแพ้ยา	8
2.2 Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN)	13
2.3 Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) และ Drug hypersensitivity syndrome (DHS).....	16
2.4 Human leukocyte antigen (HLA).....	18
2.5 Human leukocyte antigen และสมมติฐานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา.....	20
2.6 การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง human leukocyte antigen กับการแพ้ยา	24

2.7 CYP2C9 และ CYP2C19 กับการเปลี่ยนแปลงยาเฟนิทอยน์ และสมมติฐานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา	29
2.8 พหุสัณฐานของยีน CYP2C9 และ CYP2C19	30
2.9 การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างพหุสัณฐานของยีน CYP2C9 และ CYP2C19 กับการแพ้ยา.....	35
2.10 ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (non-genetic factors) กับการแพ้ยา	35
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	37
3.1 ลักษณะตัวอย่างหรือประชากรที่ทำการศึกษา	37
3.1.1 ประชากรเป้าหมาย	37
3.1.2 การคัดเลือกตัวอย่าง	38
3.1.3 ขนาดตัวอย่าง	42
3.2 วิธีดำเนินการวิจัย.....	48
3.2.1 แผนภูมิการดำเนินงาน.....	49
3.2.2 การดำเนินการวิจัย	50
3.3 การวิเคราะห์ข้อมูล	63
3.3.1 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย	63
3.3.2 ลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-B ยีน CYP2C9 และ CYP2C19.....	63
3.3.3 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์.....	64
3.3.4 การวิเคราะห์ความไว ความจำเพาะ ความถูกต้อง และการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์	68
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	70
4.1 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย	70

4.1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม	70
4.1.2 อาการแสดงและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยขณะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์.....	76
4.1.3 ประวัติยาที่ได้รับร่วมขณะที่ผู้ป่วยใช้ยาเฟนิทอยน์	83
4.1.4 ประวัติโรคร่วมและโรคประจำตัวของผู้ป่วย	87
4.1.5 ประวัติการแพ้ยาของผู้ป่วย	88
4.1.6 ประวัติเชื้อชาติของผู้ป่วย	90
4.2 ความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies).....	90
4.2.1 ความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของอัลลีล <i>HLA-B</i> ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม	91
4.2.2 ความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของอัลลีล <i>HLA-B</i> ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป.....	99
4.2.3 ความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของ SNPs ในยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i> ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม	102
4.2.4 ความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของ SNPs ในยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i> ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป.....	110
4.3 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปร (bivariate analysis).....	113
4.3.1 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์.....	113
4.3.2 ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปรระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์.....	124
4.4 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบพหุตัวแปร (multivariate analysis).....	130

4.4.1 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์	130
4.4.2 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์....	131
4.5 การทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์.....	133
4.5.1 การใช้ปัจจัยแต่ละปัจจัยและการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน ในการทำนายการเกิด อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์.....	133
4.5.2 การใช้ปัจจัยแต่ละปัจจัยและการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน ในการทำนายการเกิด อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์	136
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	141
อภิปรายผลการวิจัย.....	141
สรุปผลการวิจัย.....	152
ข้อจำกัดของการศึกษานี้และข้อเสนอแนะ	153
รายการอ้างอิง	155
ภาคผนวก.....	179
ภาคผนวก ก เอกสารรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์.....	180
ภาคผนวก ข สารเคมีและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย	184
ภาคผนวก ค แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา	187
ภาคผนวก ง อันตรกิริยาระหว่างยาและรายการยาที่ได้รับร่วม	197
ภาคผนวก จ โรคร่วม/โรคประจำตัวของผู้ป่วย จำแนกตามโรคและกลุ่มโรค	209
ภาคผนวก ฉ การทดสอบสมดุลฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก	216
ภาคผนวก ช ความถี่จีโนไทป์ของอัลลีล <i>HLA-B</i> ที่พบในผู้ป่วย.....	229
ภาคผนวก ซ ผลการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติม	233
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	248

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
ตารางที่ 1	
แสดงกลไกและตัวอย่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ผ่านและไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน.....	11
ตารางที่ 2	
แสดงการแบ่งชนิดย่อยของ Type IV hypersensitivity ตาม effector cells และ mediators.....	12
ตารางที่ 3	
เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของ SJS, SJS-TEN overlap และ TEN.....	14
ตารางที่ 4	
แสดงความถี่ของยาที่เป็นสาเหตุของ SJS/TEN ในประชากรต่างๆ.....	15
ตารางที่ 5	
เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างสมมติฐานการแพ้ยาแบบ hapten/ prohapten concept p-i concept และ altered peptide repertoire model.....	23
ตารางที่ 6	
แสดงความถี่ของอัลลีล <i>HLA-B*15:02</i> ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ.....	27
ตารางที่ 7	
แสดงความถี่อัลลีลของความผันแปรทางพันธุกรรมในยีน <i>CYP2C9</i> ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ.....	31
ตารางที่ 8	
แสดงความถี่อัลลีลของความผันแปรทางพันธุกรรมในยีน <i>CYP2C19</i> ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ.....	33
ตารางที่ 9	
การวินิจฉัยและจำแนกผื่นแพ้ยา SJS/TEN ในการศึกษา.....	39
ตารางที่ 10	
แสดงส่วนประกอบของ PCR master mixture และตัวอย่าง DNA ที่ใช้ สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล <i>HLA-B</i>	55
ตารางที่ 11	
แสดงการตั้งค่าอุณหภูมิ ระยะเวลา และจำนวนรอบในการทำ PCR สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล <i>HLA-B</i>	56
ตารางที่ 12	
แสดงส่วนประกอบของน้ำยาผสมเม็ดปิดสำหรับการทำไฮบริดเซชัน ในการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล <i>HLA-B</i>	57
ตารางที่ 13	
แสดงส่วนประกอบของ labeling mixture สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล <i>HLA-B</i>	58
ตารางที่ 14	
แสดงส่วนประกอบของ PCR master mixture และตัวอย่าง DNA ที่ใช้ สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i>	61

ตารางที่ 15	แสดงการตั้งค่าอุณหภูมิ ระยะเวลา และจำนวนรอบในการทำ real-time PCR สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i>	62
ตารางที่ 16	แสดงการคำนวณความไว ความจำเพาะ และความถูกต้องของการใช้ปัจจัยต่างๆ ใน การทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาเฟนิทอยน์	68
ตารางที่ 17	แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่ม ควบคุม	72
ตารางที่ 18	แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS หรือ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์กับ กลุ่มควบคุม	74
ตารางที่ 19	แสดงข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์	79
ตารางที่ 20	แสดงรายการยาร่วมที่มีอันตรกิริยากับยาเฟนิทอยน์และมีผลต่อระดับยาหรือฤทธิ์ ทางเภสัชวิทยาของยาเฟนิทอยน์ พร้อมระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตร กิริยาระหว่างยา	85
ตารางที่ 21	แสดงรายการกลุ่มโรคร่วม/โรคประจำตัวของผู้ป่วย	87
ตารางที่ 22	แสดงรายชื่อยาที่ผู้ป่วยมีประวัติการแพ้	89
ตารางที่ 23	แสดงประวัติเชื้อชาติของผู้ป่วย	90
ตารางที่ 24	แสดงความถี่ของอัลลีล <i>HLA-B</i> (allele frequencies) ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิด อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่ม ควบคุม	92
ตารางที่ 25	แสดงความถี่ของอัลลีล <i>HLA-B</i> (allele frequencies) ที่พบบ่อย ในผู้ป่วยกลุ่มที่ เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่ม ควบคุม	94
ตารางที่ 26	แสดงความถี่ของอัลลีล <i>HLA-B</i> (allele frequencies) ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่ พึ่งประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์	94
ตารางที่ 27	แสดงความถี่ของอัลลีล <i>HLA-B</i> (allele frequencies) ที่พบบ่อย ในผู้ป่วยกลุ่มที่ เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์	95

ตารางที่ 28	แสดงความถี่จีโนไทป์ของอัลลีล <i>HLA-B</i> (genotype frequencies) ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์ และกลุ่มควบคุม.....	97
ตารางที่ 29	แสดงความถี่จีโนไทป์ของอัลลีล <i>HLA-B</i> (genotype frequencies) ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์.....	98
ตารางที่ 30	แสดงรูปแบบจีโนไทป์ของอัลลีล <i>HLA-B</i> ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม.....	99
ตารางที่ 31	แสดงความถี่ของอัลลีล <i>HLA-B</i> (allele frequencies) ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป.....	100
ตารางที่ 32	แสดงความถี่จีโนไทป์ของอัลลีล <i>HLA-B</i> (genotype frequencies) ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป.....	101
ตารางที่ 33	แสดงรูปแบบจีโนไทป์ของอัลลีล <i>HLA-B</i> ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป.....	102
ตารางที่ 34	แสดงความถี่อัลลีล (allele frequencies) รวมของ candidate SNPs ในยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i> ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม จำนวน 136 คน.....	103
ตารางที่ 35	แสดงความถี่อัลลีล (allele frequencies) ของ candidate SNPs ในยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i> ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม.....	104
ตารางที่ 36	แสดงความถี่อัลลีล (allele frequencies) ของ candidate SNPs ในยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i> ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์.....	105
ตารางที่ 37	แสดงความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) รวมของ candidate SNPs ในยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i> ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม จำนวน 136 คน.....	106
ตารางที่ 38	แสดงความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของ candidate SNPs ในยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i> ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม.....	107

ตารางที่ 39	แสดงความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของ candidate SNPs ในยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i> ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์.....	109
ตารางที่ 40	แสดงความถี่อัลลีล (allele frequencies) ของ candidate SNPs ในยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i> ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป จำนวน 250 คน.....	111
ตารางที่ 41	แสดงความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของ candidate SNPs ในยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i> ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป จำนวน 250 คน.....	112
ตารางที่ 42	เปรียบเทียบลักษณะพันธุกรรมของอัลลีล <i>HLA-B</i> ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป.....	116
ตารางที่ 43	เปรียบเทียบลักษณะพันธุกรรมของอัลลีล <i>HLA-B</i> ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป.....	117
ตารางที่ 44	เปรียบเทียบลักษณะพันธุกรรมของยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i> ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป.....	119
ตารางที่ 45	เปรียบเทียบจีโนไทป์ของยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i> ที่พบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป.....	120
ตารางที่ 46	เปรียบเทียบลักษณะพันธุกรรมของยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i> ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป.....	122
ตารางที่ 47	เปรียบเทียบจีโนไทป์ของยีน <i>CYP2C9</i> และ <i>CYP2C19</i> ที่พบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป.....	123
ตารางที่ 48	เปรียบเทียบรายชื่อยาที่ได้รับร่วมขณะที่ใช้ยาเฟนิทอยน์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม.....	125

ตารางที่ 49	เปรียบเทียบรายชื่อยาที่ได้รับร่วมขณะที่ใช้ยาเฟนิทอยน์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม....	125
ตารางที่ 50	เปรียบเทียบโรคร่วมและโรคประจำตัวที่พบ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม	126
ตารางที่ 51	เปรียบเทียบโรคร่วมและโรคประจำตัวที่พบ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม.....	127
ตารางที่ 52	เปรียบเทียบปัจจัยร่วมอื่นๆ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม	128
ตารางที่ 53	เปรียบเทียบปัจจัยร่วมอื่นๆ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม	129
ตารางที่ 54	ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์....	131
ตารางที่ 55	ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์	132
ตารางที่ 56	แสดงความไว ความจำเพาะ และความถูกต้องของการใช้ปัจจัยแต่ละปัจจัยในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์	134
ตารางที่ 57	แสดงความไว ความจำเพาะ และความถูกต้องของการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์.....	135
ตารางที่ 58	แสดงค่าพยากรณ์ของการใช้ปัจจัยแต่ละปัจจัยและการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์.....	136
ตารางที่ 59	แสดงความไว ความจำเพาะ และความถูกต้องของการใช้ปัจจัยแต่ละปัจจัยในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์.	138
ตารางที่ 60	แสดงความไว ความจำเพาะ และความถูกต้องของการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์.	139
ตารางที่ 61	แสดงค่าพยากรณ์ของการใช้ปัจจัยแต่ละปัจจัยและการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์.	140

สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
รูปที่ 1	
รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงรายชื่อยาที่เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยาชนิด SJS และ TEN สูงสุด 10 อันดับแรกในประเทศไทย จากการรวบรวมข้อมูลระหว่างปี พ.ศ. 2527-2554	17
รูปที่ 2	
รูปที่ 2 แผนภูมิแสดงรายชื่อยาที่เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS สูงสุด 10 อันดับแรกในประเทศไทย จากการรวบรวมข้อมูลระหว่างปี พ.ศ. 2527-2554	17
รูปที่ 3	
รูปที่ 3 แสดงการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของยีน HLA.....	19
รูปที่ 4	
รูปที่ 4 แสดงการจับกันระหว่างยา T cell receptor และโมเลกุล HLA ตามสมมติฐานต่างๆ.....	22
รูปที่ 5	
รูปที่ 5 แสดงตำแหน่งของยีน CYP2C9 และ CYP2C19 บนโครโมโซมคู่ที่ 10 และพหุสัณฐานที่สำคัญ	31
รูปที่ 6	
รูปที่ 6 แผนภาพแสดงลักษณะการศึกษาแบบควบคุมกลุ่ม (case-control study)	48
รูปที่ 7	
รูปที่ 7 แผนภาพแสดงขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย.....	49

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AGEP	acute generalized exanthematous pustulosis
ADR	adverse drug reaction
APCs	antigen presenting cells presenting cells
BSA	body surface area
cADRs	cutaneous adverse drug reactions
CBZ	carbamazepine
CYP2C9	cytochrome P450 2C9
CYP2C19	cytochrome P450 2C19
CTL	cytotoxic T lymphocyte
DHS	drug hypersensitivity syndrome
DRESS	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
GVHD	graft-versus-host disease
GST	glutathione transferase
HLA	human leukocyte antigen
MPE	maculopapular rash
MHC	major histocompatibility complex
MEH	microsomal epoxide hydroxylase
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs
NNS	number needed to screen
PCR-SSOP	polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide probes
PHT	phenytoin
<i>p</i> -HPPH	5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin
rpm	revolution per minute
SCARs	severe cutaneous adverse drug reactions

SJS	Stevens-Johnson syndrome
SNPs	single-nucleotide polymorphisms
TCR	T cell receptor
TEN	toxic epidermal necrolysis
Th	T helper cell
มก.	มิลลิกรัม
กก.	กิโลกรัม
มคล.	ไมโครลิตร
มก./วัน	มิลลิกรัมต่อวัน
มคก./มล.	ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug reaction; ADR) โดยเฉพาะอย่างยิ่งการแพ้ยา (drug allergy หรือ drug hypersensitivity) เป็นปัญหาสำคัญอย่างหนึ่งที่มีผลกระทบต่อการศึกษาผู้ป่วย ทำให้เกิดข้อจำกัดในการใช้ยา อาจส่งผลให้มีค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเพิ่มขึ้น ทั้งยังอาจก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วยจนถึงขั้นเสียชีวิตได้หากไม่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาอย่างทันที่ โดยอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ อาการทางผิวหนัง (skin disorder) หรือผื่นแพ้ยา (cutaneous adverse drug reactions; cADRs) (1) เนื่องจากเป็นลักษณะความผิดปกติที่สามารถสังเกตได้ง่าย และเป็นสาเหตุประมาณร้อยละ 1-3 ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (2) ผื่นแพ้ยาที่พบบ่อยนั้นมีหลายประเภทซึ่งมีระดับความรุนแรงแตกต่างกันไป ตั้งแต่ผื่นชนิดที่ไม่รุนแรง เช่น rash, maculopapular rash (MPE), urticaria และ exfoliative dermatitis จนถึงผื่นชนิดที่มีความรุนแรงและอาจทำให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ หรือที่เรียกว่า severe cutaneous adverse drug reactions (SCARs) เช่น Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) และ drug hypersensitivity syndrome (DHS) (3)

แม้ว่า SJS และ TEN เป็นอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาที่พบบ่อย มีรายงานอุบัติการณ์ในประเทศแถบยุโรปประมาณ 1-6 และ 0.4-1.2 คน ต่อประชากรล้านคนต่อปี ตามลำดับ (4) และมีอุบัติการณ์ในกลุ่มประเทศทางเอเชียประมาณ 2-8 คน ต่อประชากรล้านคนต่อปี (5, 6) แต่ผื่นแพ้ยาดังกล่าวเป็นอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่รุนแรง มีอัตราการเสียชีวิตสูงประมาณร้อยละ 5-30 (7) โดยลักษณะของผื่นแพ้ชนิดนี้จะมีการหลุดลอกของผิวหนัง (skin detachment) ร่วมกับการอักเสบของเยื่อบุอวัยวะ (mucosal involvement) เช่น ที่บริเวณตา ปาก หรืออวัยวะเพศ (7) ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการแทรกซ้อนได้หลายระบบ ที่พบบ่อย คือ การอักเสบที่เยื่อตาซึ่งอาจนำไปสู่การตาบอดถาวรได้ นอกจากนี้การหลุดลอกของผิวหนังและเยื่อต่างๆ ยังอาจทำให้เกิดการสูญเสียน้ำและเกลือแร่จนเกิดภาวะเสียสมดุลของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ หรืออาจเกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนจนนำไปสู่การเสียชีวิตได้ (7-9) ยาที่เป็นสาเหตุของ SJS และ TEN มี

มากกว่า 100 ชนิด ซึ่งแตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มประชากร (10) โดยยาที่เป็นสาเหตุหลักของการเกิด SJS/TEN ในกลุ่มประเทศตะวันตก คือ กลุ่มยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) และกลุ่มยาซัลโฟนาไมด์ (4) ในขณะที่กลุ่มยากันชักที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวน (aromatic antiepileptic drugs) เช่น carbamazepine, phenytoin, phenobarbital และ lamotrigine เป็นสาเหตุหลักของการเกิด SJS/TEN ในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (3, 11) นอกจากนี้ DRESS และ DHS เป็นอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาอีกรูปแบบหนึ่งซึ่งพบได้บ่อยกว่า อุบัติการณ์การเกิดไม่ชัดเจนแต่คาดว่าอยู่ระหว่าง 1:1,000 ถึง 1:10,000 (12) ผื่นแพ้ยาชนิดนี้ประกอบด้วยอาการแสดงหลัก 3 อาการ ได้แก่ ไข้ ผื่น ร่วมกับมีความผิดปกติของอวัยวะภายใน (systemic involvement) (7) มีอัตราการเสียชีวิตโดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 10 (7) ยาที่เป็นสาเหตุหลักของการเกิด DRESS/DHS ที่พบบ่อยที่สุด คือ กลุ่มยากันชักที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวน (aromatic antiepileptic drugs) ดังเช่น ยา phenytoin, phenobarbital และ carbamazepine (9, 12) สำหรับยาอื่นๆ อาทิ กลุ่มยาซัลโฟนาไมด์, allopurinol, dapsone, minocycline, nevirapine และ abacavir ก็เป็นสาเหตุของการเกิด DRESS/DHS ที่พบบ่อยเช่นกัน (7, 10, 12) จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงทั้งการเกิด SJS/TEN และ DRESS/DHS นับเป็นปัญหาหนึ่งจากการใช้ยาที่มีความสำคัญ

สำหรับประเทศไทยจากข้อมูลสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาประจำปี พ.ศ. 2554 พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังหรือผื่นแพ้ยาเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อยที่สุด โดยผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง อาทิ SJS และ TEN มีอุบัติการณ์การเกิดเฉลี่ย 1.5 และ 0.2 คน ต่อประชากรล้านคนต่อปี ตามลำดับ (13) อาการที่เกิดมีความร้ายแรงทำให้ผู้ป่วยมากกว่าครึ่งต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น ทั้งยังอาจเป็นเหตุให้ผู้ป่วยเกิดความพิการหรือเสียชีวิตได้ (14) กลุ่มยากันชักเป็นสาเหตุอันดับ 3 ของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN ในประเทศไทย รองจากกลุ่มยาซัลโฟนาไมด์ (sulfonamide antibiotics) และกลุ่มยาปฏิชีวนะ (13) โดยมีอุบัติการณ์การเกิด SJS จากการใช้ยากันชักประมาณ 2.7:1,000 ในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยารายใหม่ (15) จากข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพพบว่ายาเพนิทอยน์เป็นสาเหตุหลัก (ร้อยละ 55.5) ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่มยากันชัก (16) นอกจากนี้ยาเพนิทอยน์ยังเป็นหนึ่งใน 5 อันดับแรกของรายชื่อยาที่เป็นสาเหตุของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN และเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS ในประเทศไทย (14, 16-18) จากการรวบรวมข้อมูลระหว่างปี พ.ศ. 2527-2557 พบว่า

มีรายงานการเกิด SJS, TEN และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์แล้วจำนวน 1016, 88 และ 223 คน ตามลำดับ (18) จากที่กล่าวมาแสดงให้เห็นว่ายาเฟนิทอยน์เป็นยากันชักที่พบปัญหาการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้บ่อย และเป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงในประเทศไทย จึงถือได้ว่าเป็นตัวยาหนึ่งที่น่าสนใจในการศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง เนื่องจากยาเฟนิทอยน์เป็นยากันชักที่มีประสิทธิภาพดีและมีความคุ้มค่าด้านราคา แต่เนื่องด้วยปัญหาจากความเสี่ยงในการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง หลายครั้งแพทย์จึงเลี่ยงไปใช้ยากันชักชนิดอื่นแทนทำให้ผู้ป่วยเสียโอกาสในการใช้ยาและมีค่าใช้จ่ายค่ายาที่สูงขึ้นจากการใช้ยาทางเลือก หรือบางครั้งผู้ป่วยอาจได้รับยาเฟนิทอยน์ไปแล้วเกิดอันตรายจากการเกิดผื่นแพ้ยาที่รุนแรง ดังนั้นหากทราบถึงปัจจัยที่เป็นความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ก็น่าจะเป็นประโยชน์กับทั้งตัวผู้ป่วยและแพทย์ในการเลือกจ่ายยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงการนำมาใช้สำหรับตรวจคัดกรองและประเมินความเสี่ยงก่อนเริ่มให้ยาเฟนิทอยน์เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงและช่วยให้ผู้ป่วยไม่เสียโอกาสในการใช้ยา

ปัจจุบันความรู้ทางเภสัชพันธุศาสตร์มีมากขึ้นทำให้ทราบว่าปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic factors) เป็นส่วนหนึ่งที่ส่งผลให้แต่ละบุคคลมีการตอบสนองต่อยาแตกต่างกันไป (19, 20) จึงมีการนำความรู้ดังกล่าวมาใช้ค้นหาลักษณะทางพันธุกรรมที่เป็นความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เพื่อใช้ทำนายโอกาสเสี่ยงของการเกิดการแพ้ยาในผู้ป่วยแต่ละราย จากรายงานการวิจัยที่ผ่านมาพบว่าความแตกต่างทางพันธุกรรมของอัลลีลเอชแอลเอ (Human Leukocyte Antigen; HLA) มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาบางชนิด (19, 21) เช่น อัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN จากยา carbamazepine (CBZ) (5) อัลลีล *HLA-B*58:01* มีความสัมพันธ์กับการเกิด SCARs จากยา allopurinol (22) และอัลลีล *HLA-B*57:01* มีความสัมพันธ์กับการเกิด DHS จากยา abacavir (23) ทั้งนี้ความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีลเอชแอลเอกับการแพ้ยาบางรูปแบบมีความจำเพาะเจาะจงกับเชื้อชาติ (ethnicity specific) และลักษณะอาการแพ้ (phenotype specific) ตัวอย่างเช่น อัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN จากยา CBZ ในผู้ป่วยชาวจีน ไทย มาเลเซีย และอินเดีย (5, 24-27) แต่ไม่สัมพันธ์กับการแพ้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยชาวยุโรปและญี่ปุ่น (28-30) นอกจากนี้ อัลลีล *HLA-B*15:02* ยังมีความสัมพันธ์เฉพาะกับอาการแพ้ยา CBZ แบบ SJS/TEN แต่ไม่สัมพันธ์กับอาการแพ้ยาแบบ MPE และ DHS (31, 32) ต่อมามีการศึกษาพบว่าอัลลีล *HLA-A*31:01* เป็นอีกอัลลีลหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยา CBZ ในหลายลักษณะอาการแพ้ (all phenotypes) ในผู้ป่วยชาวญี่ปุ่น เกาหลี และคอเคเซียน (33-36) แสดงให้เห็นว่าอาจมีอัลลีลเอชแอลเอมากกว่าหนึ่งรูปแบบที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยาแต่ละชนิด

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะพันธุกรรมของอัลลีลเอชแอลเอกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ยังมีไม่มากนัก มีการศึกษาในชาวจีนค้นพบว่าการมีอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์ (37, 38) แต่สำหรับในประเทศไทยข้อมูลยังมีความขัดแย้งกันอยู่ กล่าวคือ การศึกษาแรกในปี พ.ศ. 2551 พบว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์ในชาวไทย (15) ในขณะที่การศึกษาถัดมาในปี พ.ศ. 2554 ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการเกิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์ แต่พบว่าการเกิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทย มีความสัมพันธ์กับการมีอัลลีล *HLA-B*51:01*, *HLA-B*56:04* และ *HLA-C*14:02* (39) ดังนั้นจากการศึกษาที่ผ่านมาจึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทยหรือไม่ ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีลเอชแอลเอกับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจน มีเพียงรายงานหนึ่งคาดว่า การมีอัลลีล *HLA-B*15:02* ไม่น่าจะสัมพันธ์กับการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ (40) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังลักษณะดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับ *HLA-B* อัลลีลอื่นๆ หรือไม่

นอกจากนี้มีความเป็นไปได้ว่ารูปแบบของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาเฟนิทอยน์ เช่น *CYP2C9* และ *CYP2C19* อาจเป็นปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลเกี่ยวเนื่องกับการแพ้ยาเฟนิทอยน์ด้วย เนื่องจากขั้นตอนแรกในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาร้อยละ 90 และร้อยละ 10 ของยาเฟนิทอยน์จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ *CYP2C9* และ *CYP2C19* ตามลำดับ เกิดเป็นสารตัวกลางซึ่งมีความว่องไว (reactive intermediate) คือ arene oxide ก่อนจะถูกเปลี่ยนแปลงต่อเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์และถูกขับออกจากร่างกาย (41, 42) มีสมมติฐานว่า arene oxide ที่มีความว่องไวนี้สามารถทำปฏิกิริยากับสารโมเลกุลใหญ่ (macromolecule) ในร่างกาย ทำตัวคล้ายกับเป็น prohapten ไปรวมตัวกับโมเลกุลเอชแอลเอแล้วผ่านกระบวนการนำเสนอแอนติเจนโดย antigen presenting cells (APCs) ไปจับกับ T-cell receptor (TCR) แล้วกระตุ้นกระบวนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและทำให้เกิดการกระตุ้นปฏิกิริยาการแพ้ยาขึ้น ดังเช่น สมมติฐานการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์และยากันชักในกลุ่มที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวน (aromatic antiepileptic drugs) (12, 42) ประกอบกับข้อมูลที่ว่า *CYP2C9* และ *CYP2C19* เป็นยีนมีความหลากหลายทางพันธุกรรม การมีพหุสัณฐาน (polymorphism) ของยีนที่ต่างกันส่งผลให้ประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์แตกต่างกันด้วย ตัวอย่างเช่น single nucleotide polymorphisms (SNPs) ที่พบบ่อยของ *CYP2C9* ได้แก่ *CYP2C9*2* และ *CYP2C9*3* มีผลทำให้เอนไซม์ที่ได้มีประสิทธิภาพใน

การเปลี่ยนแปลงยาลดลงร้อยละ 29 และร้อยละ 93-95 ตามลำดับ (43, 44) สำหรับ SNPs ที่พบบ่อยของ *CYP2C19* เช่น *CYP2C19*2* และ *CYP2C19*3* มีผลทำให้เอนไซม์ที่ได้ไม่มีประสิทธิภาพในการเปลี่ยนแปลงยา (45) ขณะที่การมี SNPs ของ *CYP2C19*17* มีผลทำให้การเปลี่ยนแปลงยาเกิดเร็วขึ้น (46, 47) ดังนั้นความผันแปรทางพันธุกรรมเหล่านี้จึงอาจมีผลต่อการสร้าง arene oxide ซึ่งอาจส่งผลถึงโอกาสของการเกิดการแพ้ยาด้วย ก่อนหน้านี้มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กชาวไทยพบว่าผู้ที่มีพหุสัณฐานของยีน *CYP2C19* แบบ *CYP2C19*2* จะมีความเสี่ยงของการเกิด SCARs จากการใช้ยา phenobarbital มากกว่าผู้ที่มีลักษณะพันธุกรรมปกติ (homozygous *CYP2C19*1/*1*) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการมีพหุสัณฐานแบบ *CYP2C19*2* กับการเกิด SCARs จากยาเฟนิทอยน์ (40) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความผันแปรทางพันธุกรรมในยีน *CYP2C9* หรือ *CYP2C19* รูปแบบอื่นๆ กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์มาก่อน

นอกจากปัจจัยทางพันธุกรรม มีปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกันกับพันธุกรรมหลายปัจจัยซึ่งมีรายงานว่าอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยา ตัวอย่างเช่น อายุ ขนาดยาเริ่มต้น (initial dose) การปรับเพิ่มขนาดยา (titration rate) และยาที่ใช้ร่วม (co-medication) ที่มีผลกับความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยา lamotrigine (48, 49) มีหลายศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ที่เคยมีประวัติแพ้ยากันชักมาก่อนจะมีโอกาสแพ้ยากันชักชนิดอื่นรวมถึงยาเฟนิทอยน์มากกว่าผู้ที่ไม่เคยมีประวัติแพ้ยา (50-52) นอกจากนั้นจากหลายๆ กรณีศึกษาอาจสังเกตได้ว่าการเกิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์มักพบในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ได้รับการฉายแสงร่วมกับการใช้ยาเฟนิทอยน์ (53-55) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทยมาก่อนว่าปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกันกับพันธุกรรมเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์หรือไม่

จากข้อมูลที่กล่าวมาข้างต้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทยหรือไม่ รวมทั้งต้องการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรม ได้แก่ ลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* และเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาเฟนิทอยน์ ได้แก่ ยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกันกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทย

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรม ได้แก่ ลักษณะพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* และยีน *CYP2C* และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงในแต่ละรูปแบบจากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทย

1.3 ขอบเขตของการวิจัย

งานวิจัยนี้มีขอบเขตในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรม คือ อัลลีล *HLA-B* และยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงในผู้ป่วยชาวไทยที่ใช้ยาเฟนิทอยน์ โดยเป็นการรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง 7 ปี 6 เดือน (ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2551 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2558) จากฐานข้อมูลของโรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามธิบดี และโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในการศึกษาแบ่งประชากรออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ใช้ยาเฟนิทอยน์แล้วเกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง (กลุ่มตัวอย่าง หรือ case group) กลุ่มที่ใช้ยาเฟนิทอยน์แล้วไม่เกิดอาการแพ้ยาใดๆ (กลุ่มควบคุม หรือ PHT-tolerant control group) และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป (general Thai population)

1.4 สมมติฐานของการวิจัย

ลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* ยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* ยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง

ชนิดรุนแรงในแต่ละรูปแบบจากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทย ซึ่งข้อมูลที่ได้สามารถนำมาประกอบกับข้อมูลเดิมในการประเมินว่าอัลลีลหรือยีนเหล่านั้นเป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมที่ดีในการทำนายการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทยหรือไม่

1.6 คำสำคัญ

Phenytoin

HLA-B

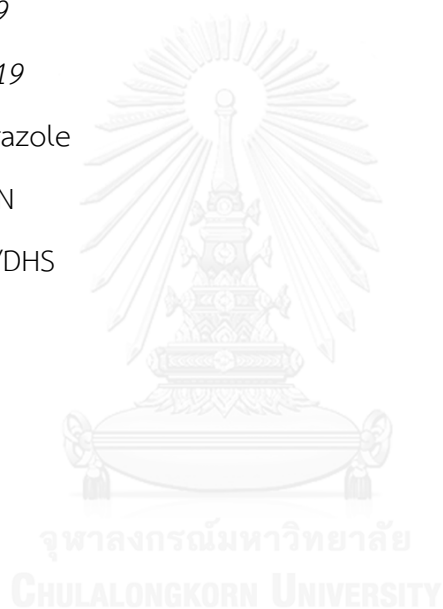
CYP2C9

CYP2C19

Omeprazole

SJS/TEN

DRESS/DHS



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาและชนิดของการแพ้ยา

การใช้ยาเป็นแนวทางหลักที่ใช้ในการบำบัดรักษาโรคและความเจ็บป่วยในปัจจุบัน แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาบางชนิดอาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ ซึ่งพบประมาณร้อยละ 5-15 จากการใช้ยา (56, 57) โดยอาการไม่พึงประสงค์จากยาส่วนใหญ่ร้อยละ 80 เป็นอาการที่คาดเดาได้ (predictable) สามารถอธิบายได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา มีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ และบรรเทาอาการที่เกิดได้ด้วยการลดขนาดยา เรียกว่า Type A (augmented) ADR เช่น ผลข้างเคียงจากยา พิษจากการได้รับยาเกินขนาด (toxicity and overdose) ผลจากปฏิกิริยาต่อกันของยา (drug interactions) และผลต่อเนื่องจากฤทธิ์หลักของยา (secondary effect) ส่วนที่เหลือประมาณร้อยละ 20-25 เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถคาดเดาได้ (unpredictable) เป็นปฏิกิริยาตอบสนองที่เกิดเฉพาะกับบางคน ไม่สัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และความรุนแรงของอาการที่เกิดไม่สัมพันธ์กับขนาดยา เรียกว่า Type B (bizarre) ADR โดยอาจมีกลไกการเกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกัน (immunologic type) หรือไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน (non-immunologic type) ก็ได้ (57-59) ดังตัวอย่างในตารางที่ 1 สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่มีกลไกการเกิดผ่านระบบภูมิคุ้มกันจะเรียกว่าการแพ้ยา (drug allergy) หรือภาวะภูมิไวเกินจากยา (drug hypersensitivity) ซึ่งพบประมาณร้อยละ 10-15 ของอาการไม่พึงประสงค์จากยาทั้งหมด (60) และสามารถจำแนกตามกลไกการเกิดตามแบบ Gell และ Coombs ได้ 4 ชนิด ดังนี้ (57, 61-64)

(1) *Type I hypersensitivity หรือ immediate hypersensitivity (IgE-mediated)*

เกิดจากการตอบสนองแบบ humoral mediated immune response มักแสดงอาการหลังจากได้รับยาไม่นาน คือ เป็นนาทีหรือชั่วโมง การได้รับยาครั้งแรกยาเปรียบเสมือนเป็นแอนติเจนกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีชนิด IgE ที่มีความจำเพาะต่อยานั้นมาเกาะที่ผิวของ mast cells เมื่อได้รับยาเดิมซ้ำยาจะจับกับ IgE บนผิวของ mast cells แล้วเหนี่ยวนำให้เกิด cross-linking ของ IgE ตั้งแต่ 2 โมเลกุลขึ้นไปโดยเชื่อมต่อกันด้วยตัวยา จากนั้นจะเกิดกระบวนการใน

mast cells ทำให้มีการหลั่งฮิสตามีนและสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบออกมา แสดงเป็นอาการแพ้ยา รูปแบบต่างๆ เช่น ผื่นลมพิษ (urticaria) หน้าบวม/ตาบวม/ปากบวม (angioedema) หลอดลมตีบ (bronchospasm) ท้องเสีย อาเจียน และ anaphylaxis เป็นต้น

(2) *Type II hypersensitivity (cytotoxic)*

เกิดจากปฏิกิริยาของแอนติบอดีต่อแอนติเจนที่อยู่บนเซลล์หรือเนื้อเยื่อ การได้รับยาครั้งแรกยาเปรียบเสมือนเป็นแอนติเจนกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีชนิด IgG หรือ IgM ที่จำเพาะต่อยานั้น เมื่อร่างกายสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อยาเพียงพอแล้ว หากได้รับยานั้นอีกยาจะไปจับที่เมมเบรนของเซลล์ จากนั้น IgG หรือ IgM ที่อยู่ในกระแสเลือดจะเข้ามาทำปฏิกิริยากับยาที่อยู่บนเมมเบรนของเซลล์ทำให้เซลล์แตก เกิดการทำลายเซลล์และเกิดพยาธิสภาพขึ้น โดยเซลล์เม็ดเลือดและ basement membrane ของปอดและไต มักเป็นเป้าหมายของปฏิกิริยานี้ ทำให้เกิดลักษณะอาการแพ้ เช่น hemolytic anemia, neutropenia และ thrombocytopenia เป็นต้น

(3) *Type III hypersensitivity (immune complex)*

เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างแอนติเจนและแอนติบอดี การได้รับยาครั้งแรกยาเปรียบเสมือนเป็นแอนติเจนไปจับกับโปรตีนในร่างกาย และกระตุ้นให้มีการสร้างแอนติบอดีชนิด IgG หรือ IgM เมื่อร่างกายสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อยาเพียงพอแล้ว หากได้รับยานั้นอีก ยาจะจับกับแอนติบอดีเกิดเป็น antigen-antibody complex ในกระแสเลือด แล้วไปเกาะตามผนังหลอดเลือดหรือ basement membrane ของเนื้อเยื่อต่างๆ กระตุ้นการตรึงคอมพลีเมนต์ ทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อเหล่านั้น และแสดงเป็นอาการของการแพ้ เช่น serum sickness มีไข้ ปวดข้อ (arthralgia) ต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) ไตอักเสบ (glomerulonephritis) ผื่นลมพิษ และหลอดเลือดอักเสบ (vasculitis) เป็นต้น

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

เป็นการตอบสนองชนิดอาศัยเซลล์ (cellular immunity) ต้องใช้เวลาในการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันประมาณ 7-21 วัน กรณีที่ได้รับยาครั้งแรก (1° sensitization) หรือ 1-3 วัน กรณีที่

ได้รับยานั้นซ้ำ (2° sensitization) จึงเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า delayed-type hypersensitivity การได้รับยาครั้งแรกยาเปรียบเสมือนเป็นแอนติเจนกระตุ้นให้ 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 ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 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	- Morbilliform 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	- ปากแห้ง จาก antihistamines
- Secondary pharmacologic side effects	- การเกิดอาการท้องเสียจากการใช้ antibiotics ที่มีฤทธิ์กว้าง
- Drug toxicity	- ตับอักเสบ จาก methotrexate
- Drug-drug interactions	- อาการชัก จาก theophylline เมื่อใช้ร่วมกับ erythromycin
- Drug overdose	- อาการชัก จากการได้รับ 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 necrolysis; G6PD, glucose-6-phosphate dehydrogenase

ตารางที่ 2 แสดงการแบ่งชนิดย่อยของ Type IV hypersensitivity ตาม effector cells และ mediators (ดัดแปลงจาก Pichler และคณะ, 2010 (62))

Type IV	ชนิดของ T-cell ที่เกี่ยวข้อง	Immune mediators	Inflammation หรือ Effector mechanism	ตัวอย่างอาการทางคลินิก
Iva	Th1 cells	IFN- γ , TNF- α	Monocyte หรือ Macrophage activation	Tuberculin reaction, Contact dermatitis (บางส่วน), Eczema
IVb	Th2 cells	IL-5, IL-4, IL-13	Eosinophilic inflammation	Maculopapular and bullous exanthema with eosinophilia
IVc	CTL	Perforin/ Granzyme B, Fas/FasL	CD4+/CD8+ mediated T cell killing/ apoptosis (i.e. keratinocytes)	Maculopapular exanthema, Bullous eruption (SJS/TEN), Contact dermatitis (บางส่วน)
IVd	T cells	CXCL8, GM-CSF, IL-8	Neutrophil recruitment and activation	Pustular exanthema (AGEP)

CTL, cytotoxic T cells; FasL, Fas ligand; IFN, interferon; IL, interleukin; Th, T helper; SJS, Stevens–Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis; AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis

จากที่กล่าวมาอาการไม่พึงประสงค์จากยาเกิดได้หลายรูปแบบและมีผลต่อหลายระบบ แต่อาการทางผิวหนังหรือผื่นแพ้ยาเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบได้บ่อยที่สุด (1, 65) ผื่นแพ้ยานั้นมีหลายรูปแบบตั้งแต่ผื่นชนิดไม่รุนแรงจนถึงผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง เช่น SJS , TEN และ DRESS/DHS (3) ปัจจุบันยาที่ใช้ย้อมีกว่า 1,000 รายการ และมียามากกว่า 700 รายการ ที่ทำให้เกิดผื่นแพ้ยาได้ (66, 67) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผิวหนังเป็นอวัยวะที่มีสภาวะแวดล้อมเหมาะสมในการกระตุ้นปฏิกิริยาการแพ้ (2) มีความไวต่อกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolically active) และกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน (immunologically active) (68) อีกทั้งความผิดปกติทางผิวหนังยังเป็นอาการที่สังเกตเห็นได้ง่ายกว่าอวัยวะอื่นๆ บางการศึกษารายงานว่าพบผื่นแพ้ยาสูงถึงร้อยละ 23-45 ของอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด ซึ่งประมาณร้อยละ 2 ของผื่นแพ้ยาที่พบเป็นผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (57, 58) ในประเทศตะวันตกพบอุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยาประมาณร้อยละ 1-3 ของ

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (2) สำหรับประเทศกำลังพัฒนาอย่างเช่นอินเดียพบอุบัติการณ์ของผื่นแพ้ยาประมาณร้อยละ 2-5 ของผู้ป่วยใน (58) ส่วนในประเทศไทยข้อมูลจากสรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาประจำปี พ.ศ. 2554 พบว่าอาการทางผิวหนังหรือผื่นแพ้ยา เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อยที่สุดเช่นกัน โดยคิดเป็นร้อยละ 54.07 ของรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมด (16)

2.2 Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN)

SJS และ TEN เป็นอาการทางผิวหนังรูปแบบหนึ่งของภาวะภูมิไวเกินชนิดที่ 4 (type IV hyper-sensitivity) ที่มีความรุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ เป็นปฏิกิริยา cell-mediated cytotoxic reaction ต่อ epidermal cells ทำให้เกิดการตาย (keratinocyte apoptosis/ necrosis) และหลุดลอกของผิวหนัง (skin detachment) การเกิดผื่นมีได้หลายสาเหตุ ทั้งจากการติดเชื้อ การได้รับวัคซีน การเกิด graft-versus-host disease (GVHD) หรือเกิดจากการแพ้ยา โดยการแพ้ยาเป็นสาเหตุมากกว่าร้อยละ 80 ของการเกิด TEN และเป็นสาเหตุประมาณครึ่งหนึ่งของการเกิด SJS (7) ผู้ป่วย SJS/TEN มักมีอาการหลังจากได้รับยาที่แพ้ประมาณ 1-3 สัปดาห์ ในกรณีที่ได้รับยาครั้งแรก หรือเกิดอาการภายใน 48-72 ชั่วโมง กรณีที่ได้รับยานั้นซ้ำ (rechallenge) (7, 59) 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) ผิวหนังชั้นนอกจะบวมแยกตัวออกจากผิวหนังด้านล่าง และมีการหลุดลอกของผิวหนังจนเห็นชั้นหนังแท้และอาจมีเลือดออก (hemorrhagic blister) ผู้ป่วยจะมีอาการปวดแสบปวดร้อนบริเวณผื่น หากทดสอบ Nikolsky's sign จะให้ผลบวก การจำแนกอาการระหว่าง 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 (ตารางที่ 3) (7)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบลักษณะทางคลินิกของ SJS, SJS-TEN overlap และ TEN (69)

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 มักมีการผิดปกติของเยื่ออวัยวะ (mucosal involvement) ร่วมด้วย โดยการอักเสบของเยื่อตาเป็นอาการแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยประมาณร้อยละ 85 ของผู้ป่วย มีอาการตั้งแต่คันเคืองตา ตาแดง ไปจนถึงอาการรุนแรง เช่น กระจกตาอักเสบ (keratitis) และมีแผลที่กระจกตา (corneal ulceration) ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดตาบอดถาวรได้ อาจมีการอักเสบที่เยื่อช่องปาก เช่น erosion, ulceration หรือ hemorrhagic crusts ทำให้เกิดความเจ็บปวด บริเวณอวัยวะเพศอาจมีการอักเสบและหลุดลอกของเยื่อรอบช่องคลอดหรือท่อทางเดินปัสสาวะ ทำให้เกิดการติดกันหรือขับถ่ายปัสสาวะลำบาก และอาจมีความผิดปกติที่เยื่ออื่นๆ ร่วมด้วย นอกจากนี้ยังอาจเกิดอาการแทรกซ้อนของ SJS/TEN ในระบบอื่นๆ เช่น ตับอักเสบ ปอดอักเสบ ไตวายเฉียบพลัน หรือเกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนจากบริเวณผิวหนังและเยื่อที่หลุดลอก ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่น่าไปสู่การเสียชีวิตได้ (3, 7, 59, 69)

SJS และ TEN เป็นผื่นแพ้ยาที่พบไม่บ่อยแต่เนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตสูงประมาณร้อยละ 1-5 ในผู้ป่วย SJS และร้อยละ 25-35 ในผู้ป่วย TEN (69) จึงถือว่าเป็นผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงและเป็นปัญหาความสำคัญอย่างหนึ่งของการใช้ยา ซึ่งยาที่เป็นสาเหตุหลักของ SJS/TEN จะแตกต่างกันในแต่ละกลุ่มประชากร (10) สำหรับประเทศในแถบตะวันตกยาที่เป็นสาเหตุหลักของ SJS/TEN คือ กลุ่มยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และกลุ่มยาซัลโฟนาไมด์ (4)

ในขณะที่กลุ่มยากันชักที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวน โดยเฉพาะ carbamazepine เป็นสาเหตุหลักของ SJS/TEN ในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ อย่างเช่น มาเลเซีย สิงคโปร์ ใต้หวัน ฮองกง และอินเดีย (3, 11) จากการศึกษาของ Mockenhaupt และคณะ ในประเทศเยอรมัน พบว่าความเสี่ยงของการเกิด 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 (70) นอกจากนี้ยาอื่นๆ เช่น allopurinol, penicillins และ nevirapine ก็เป็นสาเหตุของ SJS/TEN ที่พบบ่อยเช่นกัน (ตารางที่4) (10)

ตารางที่ 4 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	(4)	(71)	(72)	(11)	(11)	(11)

NA: data not available; NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

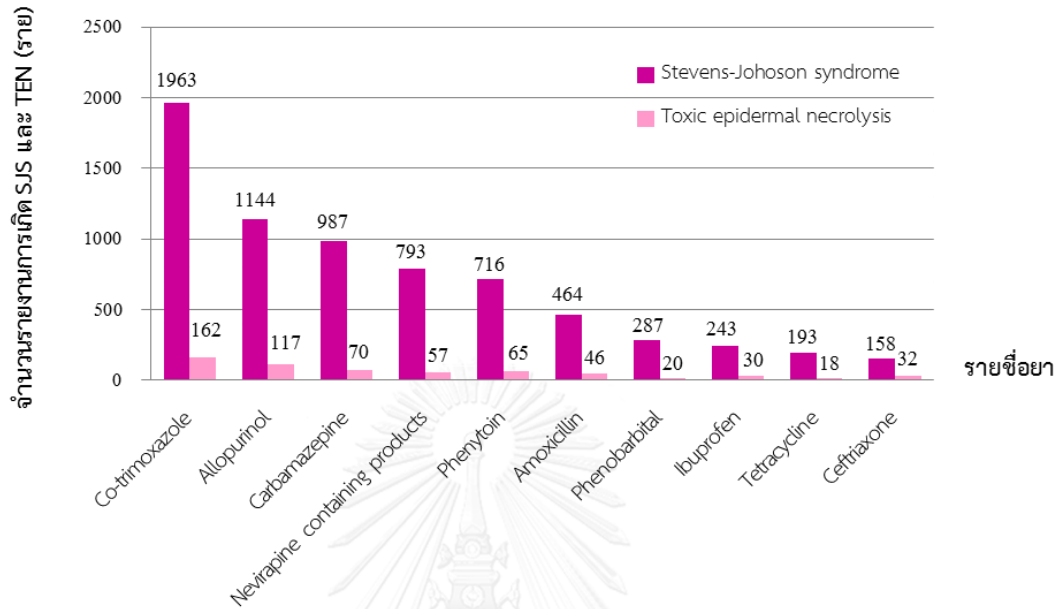
สำหรับประเทศไทยมีอุบัติการณ์การเกิด SJS และ TEN เฉลี่ย 1.5 และ 0.2 คน ต่อประชากรล้านคนต่อปี ตามลำดับ (13) อาการที่เกิดมีความรุนแรงทำให้ผู้ป่วยมากกว่าครึ่งต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลหรือทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น โดยใช้ระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ยนาน 2 สัปดาห์ (73) และพบว่าทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 0.2 เกิดความพิการหลังการเกิด SJS/TEN (14) นอกจากนี้ยังอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากอาการแทรกซ้อนต่างๆ โดยเฉพาะจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (73) มีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตจากผื่นแพ้ยาชนิด SJS และ TEN ร้อยละ 3.5 และ 11.6 ตามลำดับ (13) โดยกลุ่มยาที่มีมักเป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN ในประเทศไทย ได้แก่ กลุ่มยาซัลโฟนาไมด์ (ร้อยละ 26.4-29.5) กลุ่มยาปฏิชีวนะ (ร้อยละ 27.9-28.7) และกลุ่มยากันชัก

(ร้อยละ 15-18.6) (13) จากการรวบรวมข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ ระหว่างปี พ.ศ. 2527-2554 มีรายงานจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ชนิด SJS และ TEN จากการใช้ยา รวมประมาณ 12,705 คน โดยยา co-trimoxazole เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN ในประเทศไทย (ร้อยละ 16.7) รองลงมาคือยา allopurinol (ร้อยละ 9.9) และยา carbamazepine (ร้อยละ 8.3) ตามลำดับ (รูปที่ 1) สำหรับยาเฟนิทอยน์แม้จะไม่ใช่เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN แต่ก็จัดอยู่ในอันดับต้นๆ และเป็นหนึ่งใน 5 อันดับแรกของ ยาที่เป็นสาเหตุของการเกิด SJS/TEN ในประเทศไทย (14, 17)

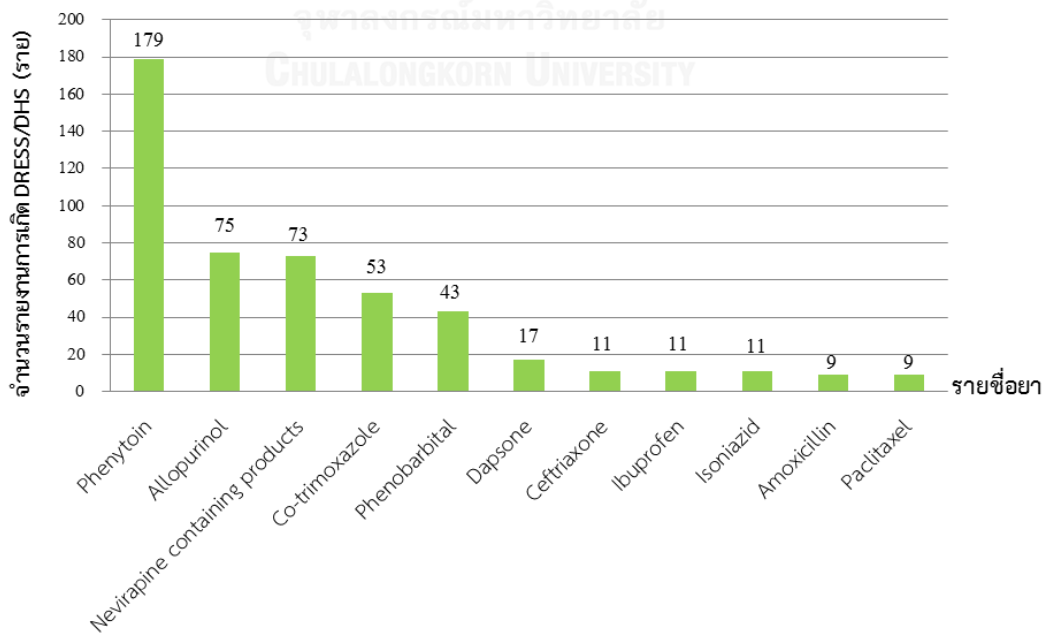
2.3 Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) และ Drug hypersensitivity syndrome (DHS)

DRESS หรือ DHS เป็นผื่นแพ้ยารุนแรงอีกชนิดหนึ่ง มีอัตราการเสียชีวิตประมาณ ร้อยละ 10 (7) อุบัติการณ์การเกิดอยู่ระหว่าง 1:1,000 ถึง 1:10,000 (12) โดยทั่วไปมักแสดงอาการ ในช่วง 2-8 สัปดาห์หลังจากได้รับยาครั้งแรก (74) แต่อาจแสดงอาการช้ากว่านั้นได้ โดยแสดงอาการ ภายในช่วง 3 เดือนแรกของการรักษา (12) มีอาการแสดงหลายลักษณะ เกี่ยวข้องกับหลายระบบในร่างกาย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการไข้ก่อน 1 ถึง 2 วัน (12) จากนั้นจึงปรากฏผื่นตามตัว ผื่นที่พบมีหลายรูปแบบตั้งแต่ MPE, generalized follicular pustules, exfoliative dermatitis ไปจนถึงผื่นชนิดรุนแรง แต่ผื่นที่พบบ่อย คือ ผื่น exanthematous หรือ morbilliform rash (74) นอกจากนี้ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติของอวัยวะภายในร่วมด้วย เช่น ตับอักเสบ ไตอักเสบ และปอดอักเสบ รวมถึงอาจมีต่อมน้ำเหลืองโตหรือมีความผิดปกติของเม็ดเลือด เช่น มีภาวะอีซิโนฟิลสูง (eosinophilia) พบ atypical lymphocyte ในกระแสเลือด และอื่นๆ โดยอาการต่อมน้ำเหลืองโต และตับอักเสบเป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อย (12, 74) ยาที่เป็นสาเหตุหลักของการเกิด DRESS/DHS ได้แก่ ยากันชักในกลุ่มที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวน เช่น phenytoin, phenobarbital และ carbamazepine (9, 12) ในประเทศไทยยังไม่มีข้อมูลอุบัติการณ์การเกิด DRESS/DHS ที่ชัดเจน แต่จากการรวบรวมข้อมูลของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพระหว่างปี พ.ศ. 2527-2554 มีรายงานผู้ป่วยที่เกิด DRESS/DHS จากการใช้ยาประมาณ 692 ราย โดยยาเฟนิทอยน์เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของการแพ้ยาลักษณะดังกล่าว (ร้อยละ 25.9) รองลงมาคือยา allopurinol (ร้อยละ 10.8) และยาที่มีส่วนผสมของ nevirapine (ร้อยละ 10.5) ตามลำดับ (รูปที่ 2)

รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงรายชื่อยาที่เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยาชนิด SJS และ TEN สูงสุด 10 อันดับแรกในประเทศไทย จากการรวบรวมข้อมูลระหว่างปี พ.ศ. 2527-2554 (16)



รูปที่ 2 แผนภูมิแสดงรายชื่อยาที่เป็นสาเหตุของผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS สูงสุด 10 อันดับแรกในประเทศไทย จากการรวบรวมข้อมูลระหว่างปี พ.ศ. 2527-2554 (16)



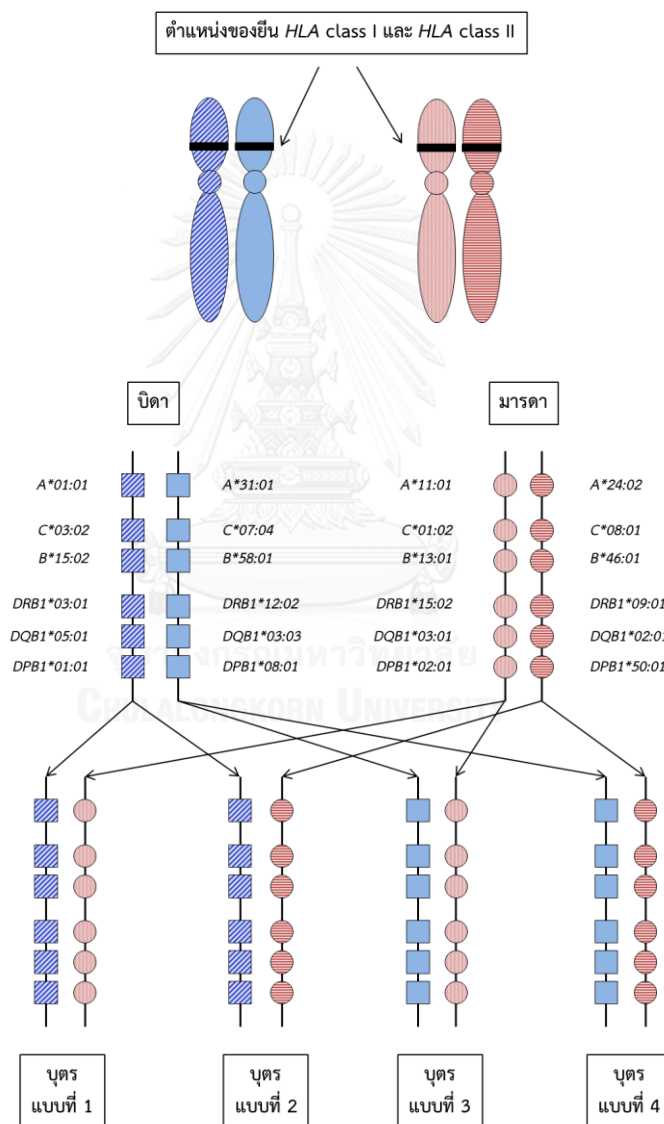
จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่ายาเฟนิทอยน์เป็นยากันชักที่พบอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังได้บ่อย และเป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงในประเทศไทย ทั้งการเกิด SJS/TEN และ DRESS/DHS จึงถือได้ว่าเป็นยาที่น่าสนใจในการศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการแพ้ยาดังกล่าว เนื่องจากยาเฟนิทอยน์เป็นยากันชักที่มีประสิทธิภาพดี มีราคาถูก จัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และเป็น first line drug สำหรับการรักษาโรคลมชักที่ชนิด generalized tonic-clonic seizure และ complex partial seizure นอกจากนั้นยังใช้ในการบำบัดภาวะชักต่อเนื่อง (convulsive status epilepticus) และเป็นยากันชักที่แนะนำสำหรับใช้ป้องกันและรักษาอาการชักจากการผ่าตัดสมอง (neurosurgery) (75-77) แต่เนื่องจากปัญหาเรื่องความเสี่ยงในการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง บางครั้งแพทย์จึงเลี่ยงไปใช้ยากันชักชนิดอื่นแทนทำให้ผู้ป่วยเสียโอกาสในการใช้ยาเฟนิทอยน์ไป หรือผู้ป่วยอาจได้รับยาเฟนิทอยน์แล้วเกิดผลเสียจากการเกิดอาการแพ้ยาที่รุนแรง ดังนั้นถ้าหากสามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยและความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาเฟนิทอยน์ได้ โดยเฉพาะการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง เช่น SJS/TEN และ DRESS/DHS ก็น่าจะเป็นประโยชน์กับทั้งตัวผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ในการเลือกให้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย รวมถึงเป็นประโยชน์ในการใช้ตรวจคัดกรองผู้ป่วยก่อนเริ่มให้ยา เพื่อป้องกันและลดความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ และช่วยให้ผู้ป่วยไม่เสียโอกาสในการใช้ยาดังกล่าว

2.4 Human leukocyte antigen (HLA)

ความเสี่ยงของการเกิดอาการแพ้ยานั้นขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย มีทั้งส่วนที่มาจากคุณสมบัติของตัวยาเอง (drug-related) เช่น ธรรมชาติของตัวยานั้นว่าเป็น chemical reactive drugs หรือไม่ และปัจจัยที่มาจากความแตกต่างของแต่ละบุคคล (patient-related) เช่น เพศ อายุ โรคประจำตัว ประวัติการได้รับยา และลักษณะทางพันธุกรรม (57, 59) ความแตกต่างทางด้านพันธุกรรมโดยเฉพาะความหลากหลายของอัลลีลเอชแอลเอเป็นเรื่องที่มีการศึกษากันมากในปัจจุบัน จากการวิจัยที่ผ่านมาพบว่ามีลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีลเอชแอลเอหลายรูปแบบที่มีส่วนเกี่ยวข้องและสัมพันธ์กับการแพ้ยา (19, 21)

Human leukocyte antigen หรือ HLA เป็นโมเลกุลของแอนติเจนบนผิวเซลล์ (cell surface antigen) ที่ถูกควบคุมการสร้างมาจากยีน *HLA* ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและการตอบรับหรือปฏิเสธเนื้อเยื่อ (78) *HLA* เป็นกลุ่มยีนที่มีความซับซ้อน

และมีความหลากหลายทางพันธุกรรมสูง (highly polymorphic gene) แต่ละคนจะมีการแสดงออกของยีนดังกล่าวแตกต่างกันไป โดยได้รับการถ่ายทอดทางพันธุกรรมมาจากพ่อและแม่ฝ่ายละ 1 ชุด (1 haplotype) และมีการแสดงออกอย่างเท่าเทียมกันเป็น co-dominantly expression (รูปที่ 3) (61) 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* (61, 79)



รูปที่ 3 แสดงการถ่ายทอดทางพันธุกรรมของยีน *HLA*

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) (80)

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) (80)

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

2.5 Human leukocyte antigen และสมมติฐานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา

การแพ้ยาเกิดจากการที่ร่างกายตอบสนองต่อยาหรือเมแทบอไลต์ (metabolites) ของยาซึ่งถูกมองว่าเป็นสิ่งแปลกปลอมโดยกระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกัน อาจจะด้วยการสร้างแอนติบอดี เช่น IgE, IgG หรือ IgM หรือเป็นการตอบสนองผ่านเซลล์โดยกระตุ้นการทำงานของ T lymphocyte (T cell) ซึ่งยานั้นจะต้องมีคุณสมบัติเป็นทั้ง immunogenicity และ antigenicity (81) ในปัจจุบันมีสมมติฐานเกี่ยวกับกลไกการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาอยู่ 4 แนวคิดใหญ่ๆ คือ

(1) *Hapten/prohapten concept*

ยาหรือเมแทบอลิต์ของยาจะทำหน้าที่เป็นแอนติเจนกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ก็ต่อเมื่อมีขนาดโมเลกุลใหญ่กว่า 1,000 ดาลตันขึ้นไป ดังนั้นถ้าหากยาหรือเมแทบอลิต์ของยามีขนาดเล็กกว่า 1,000 ดาลตัน จะทำหน้าที่เป็นแอนติเจนโดยตรงไม่ได้ ต้องเป็น hapten ไปจับกับสารที่มีโมเลกุลใหญ่ก่อน เช่น โปรตีนที่อยู่ภายในหรือภายนอกเซลล์ จึงจะทำหน้าที่เป็นแอนติเจนได้ ยาบางชนิดมีลักษณะเป็น pro-hapten คือ ตัวยาไม่สามารถจับกับโปรตีนของเซลล์ได้โดยตรง ต้องผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมให้อยู่ในรูปของเมแทบอลิต์ที่ว่องไวก่อนจึงจะสามารถจับกับโปรตีนได้ จากนั้น hapten-carrier complex ที่เกิดขึ้นจะถูกนำเข้าสู่ proteasome 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 (differentiation) ไปเป็น T-helper cell (Th) หรือกลายเป็น cytotoxic T cell ขณะเดียวกันแอนติเจนที่จับอยู่บน HLA นี้จะถูกนำไปเสนอต่อ 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 หากได้รับยาที่เป็นสาเหตุของการแพ้อีกครั้งยาจะไปกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันนี้ทำให้เกิดเป็นอาการแสดงของการแพ้ (62, 81)

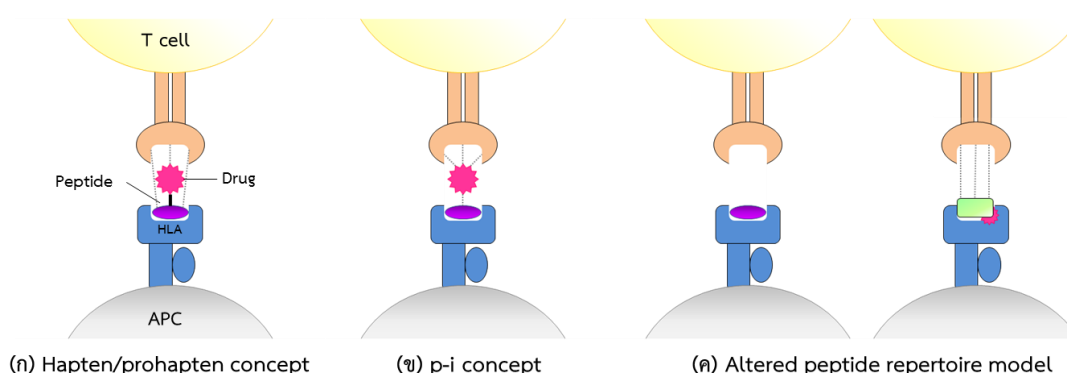
(2) *p-i concept (pharmacological interactions of drugs with immune receptors)*

สมมติฐานนี้เชื่อว่าตัวยา (parent drug) สามารถจับกับ TCR หรือโมเลกุลของ HLA ได้โดยตรง คล้ายกับการจับกันระหว่าง ligand กับ receptor โดยอาศัยพันธะที่ไม่ใช่พันธะโควาเลนต์ (non-covalent bond) เช่น แรงแวนเดอร์วาลส์ หรือพันธะไฮโดรเจน ไม่จำเป็นต้องจับกับโปรตีนเป็น hapten หรือผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ก่อน ทำให้สามารถแสดงอาการแพ้ได้

รวดเร็วภายหลังจากได้รับยาไม่นาน 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 ก่อน แล้วจึงนำเสนอด้วยหรือแอนติเจนนั้นให้กับ T lymphocyte ทำให้เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันตามมา คล้ายกับ hapten/prohapten concept แต่ต่างกันที่พันธะระหว่างโมเลกุลของ HLA กับแอนติเจนไม่ใช่พันธะโควาเลนต์ (รูปที่ 4 และตารางที่ 5) (62, 82-84)

(3) Altered peptide repertoire model

สมมติฐานนี้เชื่อว่าตัวยาที่ให้เข้าไปมีผลทำให้การนำเสนอเปปไทด์ในร่างกายเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม (altered peptide repertoire) เมื่อยาจับกับโมเลกุลของ HLA ที่จำเพาะต่อยานั้นจะทำให้คอนฟอร์เมชันบริเวณ peptide binding groove ของ HLA เปลี่ยนแปลงไป (altered HLA) ส่งผลให้มีการนำเสนอเปปไทด์ที่มีอยู่ในร่างกาย (endogenous self-peptides) ซึ่งปกติไม่ได้ถูกนำเสนอให้ถูกนำเสนอต่อ T lymphocyte โดยโมเลกุลของ HLA ที่มีการเปลี่ยนแปลงคอนฟอร์เมชันนั้น เป็นผลให้เกิดการกระตุ้นปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันและแสดงออกเป็นอาการแพ้ยาเกิดขึ้น ตัวอย่างการแพ้ยาที่อธิบายด้วยสมมติฐานนี้ได้แก่ การแพ้ยา abacavir ที่มีความสัมพันธ์กับอัลลีล *HLA-B*57:01* (82, 83, 85, 86)



รูปที่ 4 แสดงการจับกันระหว่างยา T cell receptor และโมเลกุล HLA ตามสมมติฐานต่างๆ (ก) hapten/prohapten concept, (ข) p-i concept, (ค) altered peptide repertoire model

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างสมมติฐานการแพ้ยาแบบ hapten/ prohaptent concept p-i concept และ altered peptide repertoire model (87)

ลักษณะเปรียบเทียบ	Hapten/ prohaptent	p-i concept	Altered peptide repertoire
Mode of binding	Covalent	Noncovalent	Noncovalent
Binding site	Peptide	TCR, pHLA complex หรือ peptide binding groove	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

สมมติฐานนี้เชื่อว่าตัวยาคจะเข้าไปจับกับ TCR ก่อนอย่างจำเพาะเจาะจง ซึ่งทำให้คอนฟอร์เมชันของ TCR เปลี่ยนแปลงไป แล้วมีผลทำให้ HLA-self peptide complex ที่มีอยู่เดิมสามารถจับกับ TCR ที่มีลักษณะเปลี่ยนแปลงไปนี้ได้ และเป็นการกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในลำดับต่อไป (6, 88)

จากทั้งสี่แนวคิดที่กล่าวมาจะเห็นว่า HLA นั้นมีบทบาทอย่างมากต่อการทำงานและการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยเฉพาะการตอบสนองชนิดอาศัยเซลล์ (cell-mediated immune response)

2.6 การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง human leukocyte antigen กับการแพ้ยา

ยากันชักในกลุ่ม aromatic antiepileptic drugs เช่น carbamazepine, phenytoin, phenobarbital และ lamotrigine เป็นกลุ่มยาที่มีการศึกษาลักษณะพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยาก่อนข้างมาก โดยเฉพาะยา carbamazepine (CBZ) ทั้งนี้เนื่องจากเป็นกลุ่มยาที่เป็นสาเหตุหลักของการเกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนังทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง โดยมีอุบัติการณ์แตกต่างกันไปตามชนิดของยา (50, 89) ปัจจุบันมีการศึกษาพบว่าอัลลีล *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) (5) 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) จากการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการแพ้ยา CBZ รูปแบบอื่นๆ ทั้ง MPE และ DHS แต่กลับพบว่าอัลลีล *HLA-A*31:01* มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยา CBZ แบบ MPE (OR =17.5) (31) นอกจากนี้ยังมีอีกหลายงานวิจัยที่สนับสนุนว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN จากยา CBZ ทั้งในผู้ป่วยชาวจีน อินเดีย มาเลเซีย และไทย (24-26, 90-93) แต่กลับไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการเกิด SJS/TEN จากยา CBZ ในผู้ป่วยชาวยุโรปหรือญี่ปุ่น (28, 30, 94) ในทำนองเดียวกับที่พบว่าอัลลีล *HLA-B*57:01* มีความสัมพันธ์กับการเกิด DHS จากยา abacavir ในชาวยุโรป แต่ไม่พบความสัมพันธ์นี้ในผู้ป่วยที่มีเชื้อชาติ Hispanics และ African (95) แสดงว่าลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA* กับการแพ้ยานั้นมีความเฉพาะกับเชื้อชาติ (ethnicity specific) ซึ่งคาดว่าสาเหตุหนึ่งอาจมาจากความถี่ของอัลลีลที่แตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ (ตารางที่ 6) ในกลุ่มคนเอเชียตะวันออกเฉียงใต้พบความถี่ของอัลลีล *HLA-B*15:02* ร้อยละ 4.8-12.8 มากกว่าในคนผิวขาวซึ่งพบเพียงร้อยละ 0-0.1 (10) สอดคล้องกับอุบัติการณ์การเกิด SJS/TEN จากยา CBZ ในชาวเอเชียที่สูงกว่าชาวยุโรปและอเมริกา คือ 4.1-5.9 และ 0.2-0.9 คน ต่อประชากร 10,000 คนต่อปี ตามลำดับ (89) หลังจากนั้นได้มีการศึกษาพบว่ามีอัลลีลอื่นๆ ที่มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยา 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 (96) สอดคล้องกับการศึกษาในชาวญี่ปุ่นซึ่งพบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-A*31:01* กับการแพ้ยา CBZ เช่นกัน พบว่าผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ลักษณะต่างๆ จากยา CBZ ร้อยละ 60.7 (37/61 คน) มีอัลลีล *HLA-A*31:01* ในขณะที่กลุ่มที่ไม่แพ้ยาพบอัลลีลนี้เพียง 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 เท่า ตามลำดับ ซึ่งความสัมพันธ์ระหว่างการแพ้ยากับอัลลีล *HLA* ที่แตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาตินี้ อาจเป็นเพราะในชาวญี่ปุ่นพบอัลลีล *HLA-A*31:01* (พบร้อยละ 9.1) ได้บ่อยกว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* (พบร้อยละ 0.1) (35) และจากการศึกษาของ Kim และคณะ พบว่าอัลลีล *HLA-A*31:01* มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยา CBZ แบบ 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) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยชาวเกาหลีที่แพ้ยา 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 (97) จากการศึกษาเหล่านี้ทำให้เห็นว่าอาจมีอัลลีล *HLA* มากกว่าหนึ่งอัลลีลที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยาแต่ละชนิด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สำหรับในประเทศไทยเริ่มจากการศึกษาของ ชัยชน โสวัชรเจริญกุล และคณะ พบว่าผู้ป่วย SJS จากยา CBZ จำนวน 6 คน ทุกคน มีอัลลีล *HLA-B*15:02* เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่แพ้ยา ผู้ป่วยที่มีอัลลีลนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิด SJS/TEN จากยา CBZ (OR) สูงถึง 25.5 เท่า แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการเกิด MPE (15) สอดคล้องกับอีกหลายการศึกษาที่พบว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์เฉพาะกับการเกิดผื่นแบบ SJS/TEN (bullous cADR) แต่ไม่สัมพันธ์กับการเกิดผื่นแบบ MPE หรือ DHS (non-bullous cADR) (31, 91, 98-100) 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 (25) ส่วนอีกการศึกษาหนึ่งทำในผู้ป่วย neuropathic pain ชาวไทย พบอัลลีล *HLA-B*15:02* ในผู้ป่วยที่แพ้ยา CBZ แบบ SJS/TEN สูงถึง ร้อยละ 94.1 (32/34) แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่แพ้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 75.4) ซึ่งพบอัลลีล *HLA-B*15:02* ร้อยละ 17.5 (7/40 คน) (93) จากทั้งสามการศึกษาที่กล่าวมาให้ผลสอดคล้องไปในทางเดียวกันว่าการมีอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN จากยา CBZ ในผู้ป่วยชาวไทย และคาดว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* น่าจะเป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมที่ดีสำหรับใช้ตรวจคัดกรองผู้ป่วยก่อนให้ยาเพื่อป้องกันการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากยา CBZ ในผู้ป่วยชาวไทย นอกจากนั้นเมื่อไม่นานนี้ในประเทศไทยได้มีการศึกษาความคุ้มค่าของการตรวจคัดกรองทางพันธุกรรมโดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ ซึ่งพบว่า การตรวจคัดกรองอัลลีล *HLA-B*15:02* ก่อนเริ่มยา CBZ ในผู้ป่วย neuropathic pain มีแนวโน้มความคุ้มค่ามากกว่าการไม่ตรวจคัดกรองแล้วหลีกเลี่ยงไปใช้ยากันชักทางเลือกชนิดอื่นแทนหรือให้ยา CBZ โดยไม่มีการตรวจคัดกรองหากเกิดอาการแพ้แล้วจึงให้การรักษา (101)

แต่สำหรับยาเฟนิทอยน์ (phenytoin; PHT) การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมกับการแพ้ยายังมีไม่มากนัก เริ่มมีรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 2008 ว่าพบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการแพ้ยาเฟนิทอยน์แบบ SJS/TEN ในผู้ป่วยชาวไทยจำนวน 4 คน (ร้อยละ 100) ขณะที่พบอัลลีลนี้ในผู้ป่วยที่ไม่แพ้ยาเพียง 8 คน จาก 45 คน (ร้อยละ 17.8) โดย OR ของการเกิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ที่มีอัลลีล *HLA-B*15:02* เท่ากับ 18.5 แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการแพ้ยาเฟนิทอยน์แบบ MPE (15) หลังจากนั้นมีการศึกษาในชาวจีนฮั่นโดย Hung และคณะ พบว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวจีน โดยพบอัลลีลดังกล่าวในกลุ่มผู้ป่วยที่แพ้ยา (PHT-induced SJS/TEN) ร้อยละ 30.8 (8/26 คน) ขณะที่พบในกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant control) ร้อยละ 8 (9/113 คน) (OR = 5.1) นอกจากนั้นในการศึกษา Hung และคณะ ยังพบว่ามี *HLA* อัลลีลอื่นที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ชนิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์ด้วย ได้แก่ *HLA-B*13:01*, *HLA-Cw*08:01* และ *HLA-DRB1*16:02* (OR = 3.7, 3.0 และ 4.3 ตามลำดับ) (37) ต่อมาจากการศึกษาในชาวจีนฮั่นโดย Cheung และคณะ ก็สนับสนุนว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์ โดยพบอัลลีล *HLA-B*15:02* ในผู้ป่วยที่แพ้ยา (PHT-induced SJS/TEN) ร้อยละ 46.7 (7/15 คน) ขณะที่พบในกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant control) ร้อยละ 20 (15/75 คน) (OR = 3.50) (38) แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ นภัทร ปรามมีชัย และคณะ ในผู้ป่วยชาวไทยได้ผลการศึกษาต่างจากการศึกษาในชาวจีนฮั่น (37, 38)

และการศึกษาก่อนหน้านี้ในชาวไทย (15) กล่าวคือ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์ กลุ่มผู้ป่วยที่แพ้ยา (PHT-induced SJS/TEN) และไม่แพ้ยา (PHT-tolerant control) มีอัลลีล *HLA-B*15:02* ใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 20 (5/25 คน) และร้อยละ 14.86 (11/74 คน) ตามลำดับ (OR = 1.43, $p = 0.54$; NS) แต่จากการศึกษานี้พบว่าผู้ที่มีอัลลีล *HLA-B*51:01*, *HLA-B*56:04* และ *HLA-C*14:02* มีความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์สูงกว่าผู้ที่ไม่อัลลีลเหล่านั้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 4.6, 24.4 และ 7.27 ตามลำดับ) (39) นอกจากนี้จากการศึกษาในผู้ป่วยเด็กชาวไทยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์จำนวน 17 คน (เป็นผู้ป่วย DRESS 15 คน และผู้ป่วย SJS/TEN 2 คน) ก็ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการแพ้ยาเฟนิทอยน์เช่นกัน (40) ดังนั้นจากการศึกษาที่ผ่านมาจึงยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นชนิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทยหรือไม่ เนื่องจากมีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน และจำนวนตัวอย่างในบางการศึกษาค่อนข้างน้อยทำให้เปรียบเทียบกันได้ยาก จึงควรมีการศึกษาในเรื่องดังกล่าวเพิ่มเติม นอกจากนี้ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่าง *HLA-B* อัลลีลอื่นๆ กับการเกิด SJS/TEN และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ยังมีจำกัดจึงเป็นเรื่องที่น่าทำการศึกษาด้วยเช่นกัน

ตารางที่ 6 แสดงความถี่ของอัลลีล *HLA-B*15:02* ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ

เชื้อชาติ	2n [#]	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)	เอกสารอ้างอิง
Asian			
Thai	1972	8.1	Puangpetch และคณะ, 2015 (102)
Thai	1300	7.3-10.0	Mahasirimongkol และคณะ, 2014 (103)
Thai	98	8.2	Pimtanothai และคณะ, 2002 (104)
Thai (Northeast)	800	8.4	Romphruk และคณะ, 2010 (105)
Chinese	1436	3.3	Hei และคณะ, 2009 (106)
Chinese (Bulang)	232	35.8	Shi และคณะ, 2010 (107)
Chinese (Han, Northern)	210	1.9	Hong และคณะ, 2005 (108)
Chinese (Han, Southern)	528	7.3	Trachtenberg และคณะ, 2007 (109)
Chinese (Han, Southwest)	202	12.4	Yao และคณะ, 2009 (110)
Chinese (Hani)	300	10.0	Shi และคณะ, 2010 (107)
Chinese (Hong Kong)	1144	10.2	Middleton และคณะ, 2004 (111)

เชื้อชาติ	2n [#]	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)	เอกสารอ้างอิง
Japanese	742	0.1	Saito และคณะ, 2000 (112)
Korean	970	0.2	Lee และคณะ, 2005 (113)
Malaysian (Bidayuh)	50	16.0	Jinam และคณะ, 2010 (114)
Malaysian (Jehai)	50	2.0	Jinam และคณะ, 2010 (114)
Malaysian (Kensiu)	50	0	Jinam และคณะ, 2010 (114)
Malaysian (Temuan)	48	6.3	Jinam และคณะ, 2010 (114)
Singapore (Chinese)	298	5.7	Williams และคณะ, 2001 (115)
Vietnamese	340	13.5	Hoa และคณะ, 2008 (116)
Filipino	188	5.3	Bugawan และคณะ, 2002 (117)
Indian (North)	182	1.6	Rani และคณะ, 2007 (118)
White			
American (Caucasian)	530	0	Cao และคณะ, 2001 (119)
Bulgarian	110	0	Ivanova และคณะ, 2002 (120)
Eastern European	1116	0	Mack และคณะ, 2009 (121)
German	17808	0.02	Schmidt และคณะ, 2009 (122)
Polish	400	0	Nowak และคณะ, 2008 (123)
Svanetian	160	0	Sánchez-Velasco และคณะ, 2001 (124)
Black			
African	1696	0	Cao และคณะ, 2004 (125)
African (Ugandan)	350	0	Kijak และคณะ, 2009 (126)
African-American	502	0.2	Cao และคณะ, 2001 (119)
อื่นๆ			
South American Indian	352	0	Fernández-Vinã และคณะ (127)
North American	374	0	Cao และคณะ, 2001 (119)

[#]จำนวนอัลลีล

2.7 CYP2C9 และ CYP2C19 กับการเปลี่ยนแปลงยาเฟนิทอยน์ และสมมติฐานการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา

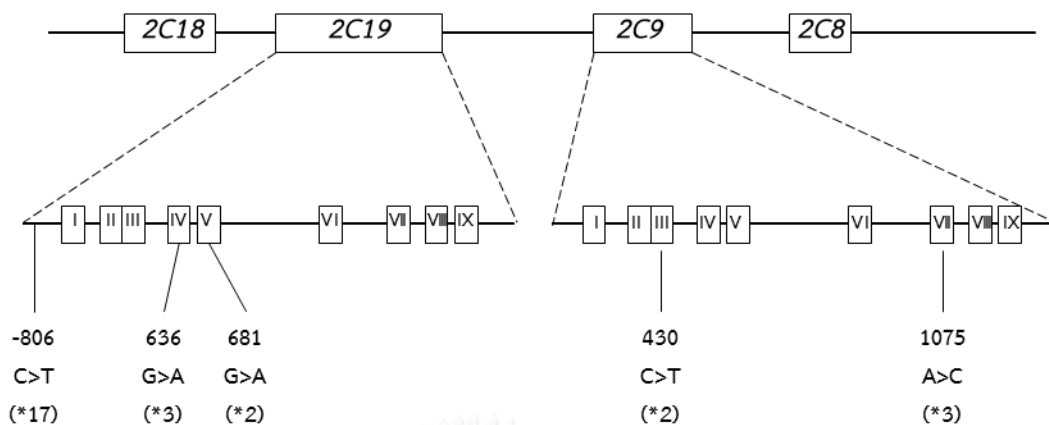
ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของเฟนิทอยน์ยาส่วนใหญ่ (ประมาณร้อยละ 90) จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP2C9 เป็นหลัก และอีกส่วนหนึ่ง (ประมาณร้อยละ 10) จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP2C19 (128) โดยผ่านกระบวนการ parahydroxylation ได้เป็น *p*-hydroxyphenytoin (5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin; *p*-HPPH) ซึ่งเป็นเมแทบอลิต์หลักที่ไม่มีฤทธิ์ในการรักษา (129, 130) จากนั้นโดยมากจะถูกเปลี่ยนแปลงต่อด้วยกระบวนการ glucuronidation ให้อยู่ในรูปของ *O*-glucuronide conjugate ซึ่งเป็นรูปที่พบส่วนใหญ่ในปัสสาวะ (ประมาณร้อยละ 60-80 ของขนาดยาที่ได้รับ) โดยก่อนที่ยาเฟนิทอยน์จะถูกเปลี่ยนเป็น *p*-HPPH นั้น จะมีการเปลี่ยนเป็นสารตัวกลางที่มีความเป็นพิษ (toxic intermediate) คือ arene oxide ก่อน (41) ซึ่งปกติแล้ว arene oxide ที่เกิดขึ้นจะถูกเปลี่ยนต่อเป็นสารที่ไม่มีพิษ (nontoxic metabolite) ด้วย microsomal epoxide hydroxylase (MEH), glutathione transferase (GST) หรืออาจเกิด spontaneous conversion ไปเป็นอนุพันธ์ของฟีนอลที่ไม่มีพิษ (nontoxic phenol derivatives) (42) แต่ถ้ากระบวนการล้างสารพิษ (detoxification) เหล่านี้ทำงานบกพร่องก็อาจส่งผลให้มีการสะสมของ arene oxide ซึ่ง arene oxide นั้นสามารถเกิดพิษกับเซลล์ได้โดยตรง (direct cellular toxicity) ทำให้เซลล์เกิดการตายจากการสร้างพันธะโควาเลนต์กับสารโมเลกุลใหญ่ (macromolecules) หรือทำตัวเป็นแอนติเจน เปรียบเสมือนเป็น prohapten ผ่านกระบวนการภายใน antigen presenting cells รวมตัวกับโมเลกุล HLA แล้วไปนำเสนอต่อ T lymphocyte จับกับ TCR เป็นการกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันชนิดอาศัยเซลล์ (cell-mediated immune response) ทำให้เกิดอาการแพ้ยาขึ้น เช่น การเกิด DRESS และ DHS (42) และเชื่อว่า arene oxide ที่เกิดขึ้นจากกระบวนการเมแทบอลิซึมของยากันชักที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวน (aromatic antiepileptic drugs) นี้ อาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดการแพ้ยาข้ามกัน (cross reactivity) ในกลุ่มยากันชัก (12, 42) ซึ่งมีรายงานประมาณร้อยละ 40-58 (52) จากที่กล่าวมาจะเห็นว่าการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา (drug metabolizing enzyme) เช่น CYP2C9 และ CYP2C19 อาจเป็นส่วนหนึ่งที่ส่งผลถึงการสร้าง arene oxide และอาจมีผลต่อการเกิดอาการแพ้ยาเฟนิทอยน์ได้

2.8 พหุสัณฐานของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19*

การทำงานและการแสดงออกของเอนไซม์ *CYP2C9* และ *CYP 2C19* นั้นถูกควบคุมมาจากยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ซึ่งอยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 10 ที่ตำแหน่ง 10q24 (131) และ 10q24.1-10q24.3 ตามลำดับ (132) (รูปที่ 5) ทั้งสองยีนนี้มีความหลากหลายทางพันธุกรรมค่อนข้างมาก โดยยีน *CYP2C9* มีรายงานการเกิด polymorphisms มากมาย โดยเฉพาะการเกิด single nucleotide polymorphisms หรือ SNPs ซึ่งเกิดจากความแตกต่างของนิวคลีโอไทด์เพียงตำแหน่งเดียว และส่งผลให้ได้เอนไซม์ที่มีประสิทธิภาพในการเปลี่ยนแปลงยาที่แตกต่างกัน ซึ่งอาจส่งผลถึงระดับยาในเลือดและการเกิด arene oxide ที่เป็นสารตัวกลางระหว่างกระบวนการเมแทบอลิซึมยาเฟนิโทอินผ่าน *CYP2C9* และ *CYP 2C19* ในปัจจุบันพบ SNPs ของยีน *CYP2C9* กว่า 58 อัลลีล (133) ทั้งในบริเวณ regulatory region และ coding region โดย SNPs ของยีน *CYP2C9* ที่พบได้บ่อยในประชากรมีอยู่ 2 SNPs คือ *CYP2C9*2* และ *CYP2C9*3* (134) โดย *CYP2C9*2* นั้นเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์บน exon ที่ 3 ในตำแหน่งที่ 430 จาก cytosine (C) เป็น thymine (T) (C430T) ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนในตำแหน่งที่ 144 จาก arginine เป็น cysteine (Arg144Cys) ส่งผลให้ได้เอนไซม์ที่มีประสิทธิภาพในการเปลี่ยนแปลงยาลดลงร้อยละ 29 (43) ส่วน *CYP2C9*3* เกิดจากการเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์บน exon ที่ 7 ในตำแหน่งที่ 1075 จาก adenine (A) เป็น cytosine (C) (A1075C) ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนตำแหน่งที่ 359 จาก isoleucine เป็น leucine (Ile359Leu) ส่งผลให้ได้เอนไซม์ที่มีประสิทธิภาพในการเปลี่ยนแปลงยาลดลงอย่างมากถึงร้อยละ 93-95 (43, 44)

ความถี่ในการเกิดความผันแปรทางพันธุกรรม (variant) ของยีน *CYP2C9* ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ นั้น มีความแตกต่างกันไปดังแสดงในตารางที่ 7 โดยสังเกตได้ว่าในประชากรชาวไทยและชาวเอเชียอื่นๆ เช่น จีน ญี่ปุ่น และเกาหลี แทบจะไม่พบความถี่ของ *CYP2C9*2* เลย ในขณะที่กลุ่มชาวยุโรปหรือกลุ่มชาวคอเคเซียนมีความถี่ของ *CYP2C9*2* สูงกว่า คือมีความถี่ประมาณร้อยละ 8-18 ในส่วนของ *CYP2C9*3* นั้นพบว่าชาวเอเชียและชาวแอฟริกันมีความถี่อัลลีลใกล้เคียงกัน แต่จะค่อนข้างต่ำกว่าชาวคอเคเซียน

Chr 10q24



รูปที่ 5 แสดงตำแหน่งของยีน CYP2C9 และ CYP2C19 บนโครโมโซมคู่ที่ 10 และพหุสัณฐานที่สำคัญ (ดัดแปลงจาก Insaro และคณะ, 2011 (135))

ตารางที่ 7 แสดงความถี่อัลลีลของความผันแปรทางพันธุกรรมในยีน CYP2C9 ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ

เชื้อชาติ	2n #	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)		เอกสารอ้างอิง
		2C9*2	2C9*3	
Asian				
Thai	220	NA	2.7	Keangraphun และคณะ, 2014 (136)
Thai	240	0	2.5	Insaro และคณะ, 2011 (135)
Thai	178	0	2.8	Sangviroon และคณะ, 2010 (137)
Thai	484	0	2.5	Kuanprasert และคณะ, 2009 (138)
Thai	652	0	4.3	Busakornruangrat และคณะ, 2006 (139)
Chinese	204	0	5.0	Gaedigk และคณะ, 2001 (140)
Chinese	230	0	1.7	Wang และคณะ, 1995 (141)
Chinese (Han)	4254	0.1	2.9	Dai และคณะ, 2014 (142)
Chinese (Tw) ^s	196	0	2.6	Sullivan-Klose และคณะ, 1996 (143)
Japanese	436	0	2.1	Nasu และคณะ, 1997 (144)
Japanese	280	0	1.8	Kimura และคณะ 1998 (145)

เชื้อชาติ	2n [#]	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)		เอกสารอ้างอิง
		2C9*2	2C9*3	
Korean	590	0	5.1	Lee และคณะ, 2012 (146)
Korean	338	0	0.3	Lee และคณะ, 2004 (147)
Korean	1148	0	1.1	Yoon และคณะ, 2001 (148)
Malaysian (Ch) [†]	330	0	3.3	Ngow และคณะ, 2009 (149)
Malaysian (Ma) [‡]	418	1.9	2.4	Ngow และคณะ, 2009 (149)
White				
Caucasian	650	15.0	7.0	Gaedigk และคณะ, 2001 (140)
American	200	8.0	6.0	Sullivan-Klose และคณะ, 1996 (143)
British	200	12.5	8.5	Stubbins และคณะ, 1996 (150)
Dutch	120	14.2	9.2	van der Weide และคณะ, 2001 (151)
French	203	15.0	8.0	Yang และคณะ, 2003 (152)
Italian	360	18.3	8.9	Margaglione และคณะ, 2000 (153)
Swedish	860	10.7	7.4	Yasar และคณะ, 1999 (153)
Turkish	998	10.6	10.0	Aynacioglu และคณะ, 1999 (154)
Black				
African-American	1200	2.8	2.0	Scott และคณะ, 2009 (155)
African-American	200	1	0.5	Sullivan-Klose และคณะ, 1996 (143)
Ethiopian	300	4.3	2.3	Scordo และคณะ, 2001 (156)

NA หมายถึง ไม่ได้ทำการศึกษา, [#]จำนวนอัลลีล, [§]Chinese-Taiwanese, [†]Malaysian-Chinese, [‡]Malaysian-Malays

ในส่วนของ CYP 2C19 ปัจจุบันมีรายงานการเกิด polymorphisms ของยีน CYP2C19 มากกว่า 35 SNPs (157) โดย SNPs ที่เป็นที่รู้จักและพบได้บ่อยในประชากรมีอยู่ 3 SNPs คือ CYP2C19*2, CYP2C19*3 และ CYP2C19*17 โดย CYP2C19*2 เกิดจากการเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์บน exon ที่ 5 ในตำแหน่งที่ 681 จาก guanine (G) เป็น adenine (A) (G681A) ส่งผลให้เกิดความบกพร่องในการเชื่อมต่อของ exon (splicing defect) มีผลทำให้ได้เอนไซม์ที่ไม่มีประสิทธิภาพในการเปลี่ยนแปลงยา (158) ส่วน CYP2C19*3 เกิดจากการเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์

บน exon ที่ 4 ในตำแหน่งที่ 636 จาก guanine (G) เป็น adenine (A) (G636A) ส่งผลให้เกิดเป็น premature stop codon มีผลทำให้ได้เอนไซม์ที่ไม่มีประสิทธิภาพในการเปลี่ยนแปลงยา เช่นเดียวกับ *CYP2C19*2* (45) ในขณะที่ *CYP2C19*17* เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ บริเวณ regulatory gene region ในตำแหน่งที่ -806 จาก cytosine (C) เป็น thymine (T) (C-806T) มีผลทำให้ระดับของ transcription levels สูงขึ้น และส่งผลให้การเปลี่ยนแปลงยาเกิดเร็วขึ้นเป็นลักษณะของ ultra-rapid metabolizers (46, 47)

ดังนั้นหากเกิดความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C19* ก็อาจส่งผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมยาและการเกิด arene oxide ซึ่งคาดว่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดผื่นแพ้จากยาเฟนิโทอินเช่นกัน จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความถี่ของ *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* และ *CYP2C19*17* ในประชากรหลายแต่ละเชื้อชาติจะแตกต่างกันไป ดังแสดงในตารางที่ 8 โดยในชาวไทยและชาวเอเชียอื่นๆ นั้น มีความถี่ของ *CYP2C19*2* และ *CYP2C19*3* สูงกว่าชาวผิวดำและผิวขาว ในขณะที่ชาวผิวดำและผิวขาวจะมีความถี่ของ *CYP2C19*17* สูงกว่า

ตารางที่ 8 แสดงความถี่อัลลีลของความผันแปรทางพันธุกรรมในยีน *CYP2C19* ในประชากรเชื้อชาติต่างๆ

เชื้อชาติ	2n [#]	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)			เอกสารอ้างอิง
		<i>2C19*2</i>	<i>2C19*3</i>	<i>2C19*17</i>	
Asian					
Thai	220	30.0	NA	NA	Keangraphun และคณะ, 2014 (136)
Thai	2102	27.0	5.9	4.3	Sukasem และคณะ, 2013 (159)
Thai	240	26.7	0.4	NA	Insaro และคณะ, 2011 (135)
Thai	1548	29.0	3.0	NA	Tassaneeyakul และคณะ, 2006 (160)
Thai	242	35.1	5.0	NA	Yamada และคณะ, 2001 (161)
Chinese	242	45.5	4.5	NA	Yamada และคณะ, 2001 (161)
Chinese (Bai)	404	25.7	5.2	NA	Xiao และคณะ, 1997 (162)
Chinese (Dai)	386	30.3	3.4	NA	He และคณะ, 2002 (163)
Chinese (Han)	800	24.7	3.3	1.2	Chen และคณะ, 2008 (164)
Chinese (Han)	202	36.6	7.4	NA	Xiao และคณะ, 1997 (162)
Chinese (Tw) [§]	236	32.0	5.5	NA	Goldstein และคณะ, 1997 (165)

เชื้อชาติ	2n [#]	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)			เอกสารอ้างอิง
		2C19*2	2C19*3	2C19*17	
Japanese	192	27.1	15.6	NA	Yamada และคณะ, 2001 (161)
Japanese	372	28.8	13.2	NA	Kubota และคณะ, 1996 (166)
Japanese	530	27.9	12.8	1.3	Sugimoto และคณะ, 2008 (167)
Korean	542	28.4	10.1	1.5	Kim และคณะ, 2010 (168)
Malaysian (Ch) [†]	136	30.9	10.3	NA	Pang และคณะ, 2004 (169)
Malaysian (Ma) [‡]	108	23.1	4.6	NA	Pang และคณะ, 2004 (169)
Malaysian (In) [¥]	40	37.5	0	NA	Pang และคณะ, 2004 (169)
Vietnamese	180	23.6	13.9	NA	Yamada และคณะ, 2001 (161)
Vietnamese	330	26.4	4.9	NA	Lee และคณะ, 2007 (170)
Filipinos	104	39.0	7.7	NA	Goldstein และคณะ, 1997 (165)
Burmese	254	30.0	4.0	NA	Tassaneeyakul และคณะ, 2006 (160)
Karen	262	28.0	1.0	NA	Tassaneeyakul และคณะ, 2006 (160)
White					
Caucasian	284	13.6	0	20.1	Myrand และคณะ, 2008 (171)
American	210	13	0	NA	Goldstein และคณะ, 1997 (165)
French	48	20.8	NA	18.8	Berge และคณะ, 2011 (172)
German	656	15.9	0.2	NA	Aynacioglu และคณะ, 1999 (173)
Norwegian	332	18.1	0.6	22.0	Rudberg และคณะ, 2008 (174)
Turkish	808	12.1	0.4	NA	Aynacioglu และคณะ, 1999 (173)
Black					
African-American	228	NA	NA	21.0	Kearns และคณะ, 2010 (46)
African-American	216	25	0	NA	Goldstein และคณะ, 1997 (165)
Ethiopian	380	NA	NA	17.9	Sim และคณะ, 2006 (175)
Ethiopian	228	13.6	1.8	NA	Persson และคณะ, 1996 (176)

NA หมายถึง ไม่ได้ทำการศึกษา, [#]จำนวนอัลลีล, [§]Chinese-Taiwanese, [†]Malaysian-Chinese,

[‡]Malaysian-Malays, [¥]Malaysian-Indian

2.9 การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างพหุสัณฐานของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* กับการแพ้ยา

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ในผู้ป่วยเด็กชาวไทยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (SCAR) จากยา phenobarbital (20 คน) , phenytoin (17 คน) และ carbamazepine (3 คน) พบว่าผู้ป่วยที่มี variant ของ *CYP2C19*2* มีแนวโน้มที่จะเกิด SCARs จากการใช้ยากันชักที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวนมากกว่าผู้ที่มี *CYP2C19* แบบปกติ (homozygous *CYP2C19*1/*1*) โดยยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 2.54, 95% CI = 0.96-6.72, $p = 0.055$) แต่เมื่อแยกวิเคราะห์เป็นกลุ่มย่อยพบว่าผู้ป่วยที่มี variant ของ *CYP2C19*2* (heterozygous *CYP2C19*1/*2* และ homozygous *CYP2C19*2*) มีความเสี่ยงของการเกิด SCARs จากการใช้ยา phenobarbital เป็น 4.5 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่เป็น *CYP2C19* แบบปกติ (OR = 4.5, 95% CI = 1.17-17.37, $p = 0.03$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง variant ดังกล่าวกับการเกิด SCARs จากยาเฟนิทอยน์ (40) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาถึงผลของความแปรผันทางพันธุกรรมในยีน *CYP2C9* รวมถึง variant อื่นๆ ของ *CYP2C19* กับการแพ้ยาเฟนิทอยน์มาก่อน ดังนั้นจึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจในการทำการศึกษาเพิ่มเติม

2.10 ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (non-genetic factors) กับการแพ้ยา

นอกเหนือจากลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA* และพหุสัณฐานของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* แล้ว ยังมีปัจจัยซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมที่มีรายงานว่าอาจเป็นความเสี่ยงของการแพ้ยาเช่นกัน ดังเช่น ปัจจัยในเรื่องเพศ อายุ โรคประจำตัว โรคร่วม ยาร่วม และประวัติการแพ้ยา (58)

เพศ จากข้อมูลทางระบาดวิทยาดูเหมือนว่าเพศหญิงจะมีความเสี่ยงของการแพ้ยามากกว่าเพศชายโดยเฉพาะการเกิดผื่นแพ้ยา และมีบางการศึกษาในยา lamotrigine พบว่าเพศหญิงมีอุบัติการณ์การเกิดผื่นสูงกว่าเพศชาย แต่ก็ยังมีการโต้เถียงกันอยู่ (49, 59)

ยาที่ใช้ร่วม จำนวนยาที่รับประทานและยาที่ใช้ร่วมบางชนิดอาจเกิดปฏิกิริยาต่อกัน (drug interaction) มีผลให้อุบัติการณ์การเกิดผื่นเพิ่มขึ้น (58) เช่น การใช้ยา lamotrigine ร่วมกับยา valproic acid ทำให้การเกิดผื่นแพ้ยา lamotrigine สูงขึ้น (48)

ขนาดยาเริ่มต้น (initial dose) และวิธีการปรับขนาดยา (titration rate) เช่น การเริ่มยา lamotrigine โดยใช้ยาขนาดสูงและเพิ่มขนาดยาเร็วทำให้ความเสี่ยงในการแพ้ยามากขึ้น (48, 49)

ประวัติแพ้ยา จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ที่เคยมีประวัติแพ้ยามาก่อนเป็น ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้จากยา oxcarbazepine (177) ซึ่งอาจเนื่องจากยาบางตัวมีโครงสร้าง ทางเคมีคล้ายกัน จึงอาจเกิดการแพ้ยาข้ามกันได้ (cross sensitivity) เช่น สมมติฐานการแพ้ยาข้าม กันในระหว่างกลุ่มยากันชักที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวน (52) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Arif และคณะ ที่พบว่าอุบัติการณ์การเกิดผื่นจากยาเฟนิทอยน์ในผู้ที่เคยมีประวัติแพ้ยากันชักชนิดอื่น มาก่อนสูงกว่าผู้ที่ไม่เคยแพ้ยากันชัก คือ ร้อยละ 25 เทียบกับร้อยละ 3.9 ตามลำดับ (RR =6.3) (50)

โรคร่วมและโรคประจำตัว จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผู้ที่ติดเชื้อ HIV มี อุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยาสูงกว่าคนปกติถึง 100 เท่า (178) และมีความเสี่ยงของการแพ้ยาบาง ชนิด เช่น co-trimoxazole, abacavir และ nevirapine สูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป (59) คล้ายกับที่พบว่าการเกิดผื่นจากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยลมชักเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 5.9 (50) ต่างจากในผู้ป่วยที่มีอาการ บาดเจ็บที่ศีรษะแล้วได้ยาเฟนิทอยน์เพื่อป้องกันการชัก ซึ่งมีรายงานการเกิดผื่นแพ้ยาสูงถึงร้อยละ 19.4 (179) นอกจากนี้ยังมีหลายกรณีศึกษาที่ตั้งข้อสังเกตว่าผู้ที่แพ้ยาเฟนิทอยน์แบบ SJS/TEN มัก มีประวัติเป็นผู้ป่วยมะเร็งซึ่งได้รับการรักษาด้วยการฉายแสงร่วมกับการได้ยาเฟนิทอยน์ (53-55) แต่ อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกันกับพันธุกรรมเหล่านี้กับการแพ้ยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทยมาก่อน

จากข้อมูลข้างต้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาในเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล HLA-B*15:02 กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์ เพื่อใช้เป็นข้อมูลเพิ่มเติมในการ ประเมินว่าอัลลีล HLA-B*15:02 มีความสัมพันธ์กับอาการแพ้ยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทย เช่นเดียวกับยา carbamazepine ซึ่งเป็นกลุ่มยากันชักที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวน (aromatic antiepileptic drugs) เหมือนกันหรือไม่ และต้องการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทาง พันธุกรรม ได้แก่ ลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-B และเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ เปลี่ยนแปลงยาเฟนิทอยน์ ได้แก่ CYP2C9 และ CYP2C19 ร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกันกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทย

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ลักษณะตัวอย่างหรือประชากรที่ทำการศึกษา

3.1.1 ประชากรเป้าหมาย

ประชากรเป้าหมายในการศึกษานี้แบ่งเป็น 3 กลุ่ม คือ

- 1) กลุ่มตัวอย่าง (case group) ได้แก่ ผู้ป่วยชาวไทยที่มีประวัติเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง SJS/TEN หรือ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์
- 2) กลุ่มควบคุม (PHT-tolerant control group) ได้แก่ ผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการรักษาด้วยยาเฟนิทอยน์ ด้วยข้อบ่งชี้ต่างๆ อาทิ ควบคุมอาการชัก ป้องกันและรักษาอาการชักจากการผ่าตัดสมอง โดยไม่เกิดผื่นแพ้ยาใดๆ
- 3) กลุ่มประชากรไทยทั่วไป (general Thai population) ได้แก่ ประชาชนชาวไทยทั่วไป

ในส่วนของกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุมได้จากผู้ป่วยที่มีประวัติการรักษา การใช้ยา หรือแพ้ยาเฟนิทอยน์จากโรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามาริบัติ และโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ.2551 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2558 (สืบค้นข้อมูลย้อนหลัง 7 ปี 6 เดือน)

สำหรับกลุ่มประชากรไทยทั่วไปใช้ข้อมูลผลการตรวจทางพันธุกรรมจากฐานข้อมูลห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร ระหว่างเดือนสิงหาคม พ.ศ.2554 ถึง มิถุนายน พ.ศ.2557

3.1.2 การคัดเลือกตัวอย่าง

การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย (inclusion criteria) และคัดออกจากการวิจัย (exclusion criteria) ในแต่ละกลุ่มการศึกษา เป็นไปตามเกณฑ์ ดังนี้

3.1.2.1 กลุ่มตัวอย่าง (case group)

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยในกลุ่มตัวอย่าง

- ผู้ป่วยชาวไทยที่มีประวัติเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (SCARs) ได้แก่ SJS/TEN หรือ DRESS/DHS จากการใช้ยาเฟนิทอยน์ และได้รับการยืนยันการวินิจฉัยประวัติแพ้ยา (confirmed diagnosis) โดยแพทย์ผิวหนัง
- ยาเฟนิทอยน์เป็นสาเหตุของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากการประเมินโดยใช้เกณฑ์การประเมิน Naranjo's (180) และร่วมกับการใช้เกณฑ์การประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN (The algorithm of drug causality for epidermal necrolysis; ALDEN) (181) ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดผื่นชนิด SJS/TEN (รายละเอียดเกณฑ์การประเมินแสดงไว้ในภาคผนวก ค)
- ผู้ป่วยมีประวัติการรักษาชัดเจน มีการบันทึกลักษณะอาการแพ้ที่เกิดขึ้น การให้รักษา รวมถึงผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในช่วงเวลาที่ผู้ป่วยเกิดผื่นแพ้ยาเฟนิทอยน์

การยืนยันการวินิจฉัยประวัติแพ้ยา (confirmed diagnosis) และชนิดของผื่นแพ้ยาที่เกิดขึ้นทำการประเมินโดยแพทย์ผิวหนังคนเดียวกัน โดยมีเกณฑ์การวินิจฉัยผื่นแต่ละชนิด ดังนี้

การวินิจฉัยผื่น SJS/TEN อาศัยลักษณะทางคลินิกตามเกณฑ์ของ Roujeau (182) คือ มีผื่นกระจายตามร่างกาย (widespread หรือ generalized rash) ร่วมกับการหลุดลอกของผิวหนัง (epidermal detachment) และมีการอักเสบของเยื่อเมือก (mucosal involvement) ดังรายละเอียดในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 การวินิจฉัยและจำแนกผื่นแพ้ยา SJS/TEN ในการศึกษา (7, 182, 183)

ชนิดผื่นแพ้ยา	บริเวณผิวหนังที่เกิด		เยื่อบุ๋กเสบ
	ผื่นหลุดลอก (% ของพื้นที่ผิวกาย)	ลักษณะผื่น	
SJS	<10%	Erythematous macules, purpuric macules, macules with blisters หรือ flat atypical targets ซึ่งกระจายทั่วร่างกาย	≥ 2 ตำแหน่ง
Overlap SJS/TEN	10-30%	Erythematous macules, Purpuric macules, macules with blisters หรือ flat atypical target ซึ่งกระจายทั่วร่างกาย	≥ 2 ตำแหน่ง
TEN	>30%	Erythematous macules, Purpuric macules, macules with blisters หรือ flat atypical target ซึ่งกระจายทั่วร่างกาย	≥ 2 ตำแหน่ง

SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, Toxic epidermal necrolysis

การวินิจฉัย DRESS/DHS อาศัยลักษณะทางคลินิกตามเกณฑ์ของ the international Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR criteria) (184) คือ มีผื่นที่สงสัยจากยา โดยมีอาการอย่างน้อย 3 ข้อ จากอาการดังต่อไปนี้ได้แก่

- เกิดผื่นเฉียบพลัน (acute skin rash)
- มีไข้ ≥ 38 องศาเซลเซียส
- พบต่อมน้ำเหลืองโต

- มีการอักเสบของอวัยวะภายใน (internal organ involvement) เช่น ตับอักเสบ ไตอักเสบ ปอดอักเสบ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ และตับอ่อนอักเสบ เป็นต้น
- มีความผิดปกติของระบบเลือด เช่น พบ eosinophil สูงกว่าค่าปกติ (eosinophilia) พบ atypical lymphocyte ในกระแสเลือด พบ lymphocyte สูง (lymphocytosis) หรือต่ำกว่าค่าปกติ (lymphocytopenia) และพบเกร็ดเลือดต่ำกว่าค่าปกติ (thrombocytopenia) เป็นต้น

สำหรับการในศึกษานี้มีข้อกำหนดเพิ่มเติมว่าผู้ป่วย DRESS/DHS จะต้องพบผื่นร่วมกับการอักเสบของอวัยวะภายในอย่างน้อย 1 อวัยวะ และจะให้การวินิจฉัยเป็น DRESS เมื่อพบจำนวน eosinophil (absolute eosinophil counts; AEC) ตั้งแต่ 1,500 เซลล์/ไมโครลิตร ขึ้นไป

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการวิจัยในกลุ่มตัวอย่าง

- ผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 18 ปี บริบูรณ์ ในวันที่ทำการเก็บตัวอย่าง
- ผู้ป่วยไม่สามารถให้ตัวอย่างทางชีวภาพในการศึกษาได้
- ผู้ป่วยเกิดผื่นหลังจากได้รับยาเพนิทอยน์ติดต่อกันนานเกินกว่า 3 เดือน
- ผู้ป่วยที่แพทย์ผิวหนังทบทวนประวัติและวินิจฉัยใหม่ (reclassification) ว่าอาการแพ้ยาเพนิทอยน์ที่เกิดขึ้นไม่ใช่ผื่นชนิด SJS/TEN หรือ DRESS/DHS

3.1.2.2 กลุ่มควบคุม (PHT-tolerant control group)

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยในกลุ่มควบคุม

- ผู้ป่วยชาวไทยที่กำลังได้รับหรือมีประวัติเคยได้รับการรักษาด้วยยาเพนิทอยน์ติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน โดยไม่เกิดผื่นแพ้ยาใดๆ
- ผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับยาเพนิทอยน์ชัดเจน

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการวิจัยในกลุ่มควบคุม

- ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี บริบูรณ์ ในวันที่ทำการเก็บตัวอย่าง
- ผู้ป่วยไม่สามารถให้ตัวอย่างทางชีวภาพในการศึกษาได้
- ผู้ป่วยไม่ได้รับประทานยาเฟนิทอยน์ติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือนตามแพทย์สั่ง

การประเมินการรับประทานยาของผู้ป่วย ประเมินโดยการสัมภาษณ์ผู้ป่วยหรือญาติ ผู้ดูแลว่าผู้ป่วยได้รับประทานยาเฟนิทอยน์ที่ได้รับไปหรือไม่

3.1.2.3 กลุ่มประชากรไทยทั่วไป (general Thai population)

เกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัยในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป

- ประชาชนชาวไทยที่มีการส่งตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* หรือยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ณ ห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

เกณฑ์การคัดออกจากการวิจัยในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป

- ผู้ที่แพทย์สั่งตรวจ *HLA-B*15:02* โดยเฉพาะ
- ผู้ที่มีประวัติแพ้ยามาก่อน

3.1.3 ขนาดตัวอย่าง

3.1.3.1 การคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์สองตัวแปร (bivariate analysis)

ใช้วิธีของ Schlesselman (1982) ในการคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการศึกษาแบบ un-matched case-control ที่ต้องการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย chi-square test โดยมีจำนวนของกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุมไม่เท่ากัน (unequal case-control ratio) ซึ่งในการศึกษานี้ กำหนดให้สัดส่วนกลุ่มตัวอย่างต่อกลุ่มควบคุม (case : PHT-tolerant control) เป็น 1:2 และคำนวณตามสูตร ดังนี้ (185)

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

- n หมายถึง ขนาดตัวอย่างในกลุ่มตัวอย่าง
- c หมายถึง สัดส่วนกลุ่มควบคุมต่อกลุ่มตัวอย่าง
- p_0 หมายถึง สัดส่วนที่คาดว่าประชากรในกลุ่มควบคุมจะมีปัจจัยที่ผู้วิจัยสนใจ
- p_1 หมายถึง สัดส่วนที่คาดว่าประชากรในกลุ่มตัวอย่างจะมีปัจจัยที่ผู้วิจัยสนใจ
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 $\alpha = 0.05$ และอำนาจในการทดสอบ (power) ร้อยละ 80

($\beta = 0.20$) ดังนั้น $Z_{\alpha/2} = 1.96$ (two-sided) และ $Z_{\beta} = 0.842$

จากที่กำหนดสัดส่วนกลุ่มตัวอย่างต่อกลุ่มควบคุม (case : PHT-tolerant control) เป็น 1:2 ดังนั้น $c = 2$

อ้างอิงความถี่อัลลีล *HLA-B*15:02* ในกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant control) โดยใช้ข้อมูลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงชนิด SJS และ TEN จากยาเฟนิทอยน์ ที่มีก่อนหน้านี้ คือ การศึกษาของ ชัยชน โลว์เจริญกุล และคณะ (2008) Hung และคณะ (2010) และ Cheng และคณะ (2013) ซึ่งรายงานว่าในกลุ่มควบคุมพบอัลลีล *HLA-B*15:02* ร้อยละ 17.78 ร้อยละ 8.00 และร้อยละ 20.00 ตามลำดับ (15, 37, 38) จากข้อมูลข้างต้นคำนวณค่าเฉลี่ยความถี่อัลลีล *HLA-B*15:02* ในกลุ่มควบคุมได้เป็น ร้อยละ 15.26 และจากผลอภิวิเคราะห์ (meta-analysis) ของ Grover และ Kukreti (2014) ที่วิเคราะห์ผลรวมจากการศึกษาของ ชัยชน โลว์เจริญกุล และคณะ (2008) Hung และคณะ (2010) และ Cheng และคณะ (2013) พบว่าอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS และ TEN จากยาเฟนิทอยน์โดยมี odds ratio (OR) เท่ากับ 5.26 (98) ดังนั้น จึงใช้ $p_0 = 0.15$ และ $OR = 5.26$ ในการคำนวณขนาดตัวอย่างได้ดังนี้

$$p_1 = 0.15 \times 5.26 / [1 + 0.15 \times (5.26 - 1)] = 0.48$$

$$p' = [0.48 + (2 \times 0.15)] / (1 + 2) = 0.26$$

$$q' = 1 - 0.26 = 0.74$$

$$q_0 = 1 - 0.15 = 0.85$$

$$q_1 = 1 - 0.48 = 0.52$$

$$n = \frac{[1.96 \sqrt{(1+1/2) \times 0.26 \times 0.74 + 0.842 \sqrt{(0.48 \times 0.52) + (0.15 \times 0.85) / 2}}]^2}{(0.48 - 0.15)^2}$$

$$= 21.34$$

ดังนั้นขนาดตัวอย่างที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลสองตัวแปร (bivariate analysis) ในแต่ละกลุ่มการศึกษาสำหรับการศึกษานี้ เป็นดังนี้

1) กลุ่มตัวอย่าง (case group) คือ ผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจากการใช้ยาเฟนิทอยน์ (PHT-induced SCARs) แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย ได้แก่ ผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN (PHT-induced SJS/TEN) จำนวนอย่างน้อย 22 คน และผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS (PHT-induced DRESS/DHS) จำนวนอย่างน้อย 22 คน เนื่องจากข้อมูลที่มีอยู่ไม่สามารถคำนวณขนาดตัวอย่างของผู้ป่วยในกลุ่ม PHT-induced DRESS/DHS ได้ จึงกำหนดให้ขนาดตัวอย่างในกลุ่ม PHT-induced DRESS/DHS เท่ากับกลุ่ม PHT-induced SJS/TEN

2) กลุ่มควบคุม (PHT-tolerant control group) คือ ผู้ป่วยที่ไม่เกิดผื่นแพ้ยาใดๆ จากการใช้ยาเพนิทอยน์จำนวนเป็น 2 เท่า ของกลุ่มตัวอย่าง คิดเป็นสัดส่วนกลุ่มตัวอย่างต่อกลุ่มควบคุม (case: PHT-tolerant controls) เท่ากับ 1:2

3) กลุ่มประชากรไทยทั่วไป (general Thai population) คือ ประชาชนชาวไทยทั่วไปที่ไม่มีประวัติแพ้ยาและแพทย์ไม่ได้สั่งตรวจ *HLA-B*15:02* โดยเฉพาะ เนื่องจากไม่มีวิธีการคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับกลุ่มประชากรทั่วไปที่ชัดเจน การศึกษานี้จึงกำหนดให้ใช้ข้อมูลตามจำนวนที่มีในฐานข้อมูลห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ โรงพยาบาลรามาธิบดี โดยขนาดตัวอย่างที่ใช้อย่างน้อยไม่น้อยกว่า 2 เท่าของกลุ่มตัวอย่าง

3.1.3.2 การคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis)

ใช้วิธีของ Hsieh, Bloch และ Larson (1998) ในการคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปรด้วยการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกแบบหลายชั้น (multiple logistic regression analysis) โดยตัวแปรร่วม (covariable) ที่สนใจมีลักษณะเป็นตัวแปรทวิภาค (dichotomous variable) ตามสูตรการคำนวณ ดังนี้ (186)

$$n = \frac{\left(Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{P(1-P)}{B}} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + \frac{P_2(1-P_2)(1-B)}{B}} \right)^2}{(P_1 - P_2)^2 (1-B)}$$

$$n_p = n / (1 - r_{1.23...p}^2) \text{ หรือ } = n \times VIF_{1.23...p}$$

ปัจจัยที่ศึกษา	กลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาเพนิทอยน์ (Y=1)	กลุ่มควบคุม (Y=0)
มี (X=1)	a	b
ไม่มี (X=0)	c	d

n	หมายถึง	ขนาดตัวอย่างรวม (ผลรวมกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุม) สำหรับการวิเคราะห์ด้วย simple logistic regression
n_p	หมายถึง	ขนาดตัวอย่างรวมหลังจากปรับค่า สำหรับการวิเคราะห์ด้วย multiple logistic regression
P_1	หมายถึง	สัดส่วนผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาเพนิทอยน์ ($Y = 1$) เมื่อไม่มีปัจจัยที่ศึกษา ($X = 0$) หรือคำนวณจาก $c / c+d$
P_2	หมายถึง	สัดส่วนผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาเพนิทอยน์ ($Y = 1$) เมื่อมีปัจจัยที่ศึกษา ($X = 1$) หรือคำนวณจาก $a / a+b$
P	หมายถึง	สัดส่วนผู้ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาเพนิทอยน์ ทั้งหมด (สัดส่วนกลุ่มตัวอย่าง) คำนวณจาก $P = (1-B)P_1 + BP_2$
B	หมายถึง	สัดส่วนของผู้ที่มีปัจจัยที่ศึกษา (สัดส่วนของตัวอย่างเมื่อ $X = 1$) หรือคำนวณจาก $[a+b] / [a+b+c+d]$
$r^2_{1.23\dots p}$	หมายถึง	ค่าสหสัมพันธ์พหุกำลังสอง (squared multiple correlation coefficient) ของปัจจัยที่ศึกษาเมื่อควบคุม (adjusted) ด้วยตัวแปรอื่น ๆ ซึ่ง $1 / (1 - R^2_{1.23\dots p}) = VIF_{1.23\dots p}$ โดยที่ $VIF_{1.23\dots p}$ คือ variance inflation factor ของปัจจัยนั้นๆ

กำหนดให้ค่าวิกฤต $\alpha = 0.05$ และอำนาจในการทดสอบ (power) ร้อยละ 80

ดังนั้น $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ (two-sided) และ $Z_{1-\beta} = 0.842$

อ้างอิงจากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงชนิด SJS/TEN จากยาเพนิทอยน์ที่มีก่อนหน้านี้ คือ การศึกษาของ ชัยชน โลว์เจริญกุล และคณะ (2008) Hung และคณะ (2010) และ Cheng และคณะ (2013) (15, 37, 38) จาก 3 การศึกษานี้ได้ค่าเฉลี่ยสัดส่วนผู้ป่วยที่เกิด SJS/TEN จากยาเพนิทอยน์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัลลีล *HLA-B*15:02* เท่ากับ 0.37 ค่าเฉลี่ยสัดส่วนผู้ป่วยที่เกิด SJS/TEN จากยาเพนิทอยน์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีอัลลีล *HLA-B*15:02* เท่ากับ 0.09 และค่าเฉลี่ยสัดส่วนผู้ป่วยที่มีอัลลีล *HLA-B*15:02* เท่ากับ 0.20 ดังนั้น จึงใช้ $P_1 = 0.09$, $P_2 = 0.37$ และ $B = 0.20$ ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง ได้ดังนี้

$$P = [(1-0.20) \times 0.09] + [0.20 \times 0.37] = 0.15$$

$$n = \frac{\left(1.96 \times \sqrt{\frac{0.15 \times (1-0.15)}{0.20}} + 0.842 \times \sqrt{0.09 \times (1-0.09) + \frac{0.37 \times (1-0.37) \times (1-0.20)}{0.20}} \right)^2}{(0.09-0.37)^2 \times (1-0.20)}$$

$$= 91.50$$

การปรับขนาดตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ด้วย multiple logistic regression เนื่องจากตัวแปรอิสระ (X_i) ที่วิเคราะห์ควรเป็นอิสระต่อกัน จึงคาดว่าปัจจัยที่ศึกษาและปัจจัยร่วมอื่นๆ (covariable) น่าจะมีความสัมพันธ์กันต่ำ ดังนั้นจึงใช้ค่าสหสัมพันธ์ (correlation) $r = 0.30$ หรือค่าสหสัมพันธ์พหุกำลังสอง $r^2 = 0.09$ ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง ได้ดังนี้

$$n_p = 91.50 / (1-0.09)$$

$$= 100.55$$

ดังนั้นขนาดตัวอย่างรวมสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปร (multivariate analysis) เท่ากับ 101 คน แบ่งเป็นแต่ละกลุ่มการศึกษาดังนี้

1) กลุ่มตัวอย่าง (case group)

$$\text{สัดส่วนของกลุ่มตัวอย่าง (P)} = 0.15$$

$$\text{จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่าง} = 101 \times 0.15 = 15 \text{ คน}$$

การศึกษานี้แบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 2 กลุ่มย่อย คือ ผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์ (PHT-induced SJS/TEN) จำนวนอย่างน้อย 15 คน และผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ (PHT-induced DRESS/DHS) จำนวนอย่างน้อย 15 คน เนื่องจากข้อมูลที่มี ณ ปัจจุบันไม่สามารถคำนวณขนาดตัวอย่างของผู้ป่วยในกลุ่ม PHT-induced DRESS/DHS ได้ จึงกำหนดให้ขนาดตัวอย่างในกลุ่ม PHT-induced DRESS/DHS เท่ากับกลุ่ม PHT-induced SJS/TEN

2) กลุ่มควบคุม (PHT-tolerant control group)

$$\text{สัดส่วนของกลุ่มควบคุม (1-P)} = 0.85$$

$$\text{จำนวนผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม} = 101 \times 0.85 = 86 \text{ คน}$$

ดังนั้นการศึกษานี้ควรมีกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดผื่นแพ้ยาใดๆ จากการใช้ยาเฟนิทอยน์ จำนวนอย่างน้อย 86 คน

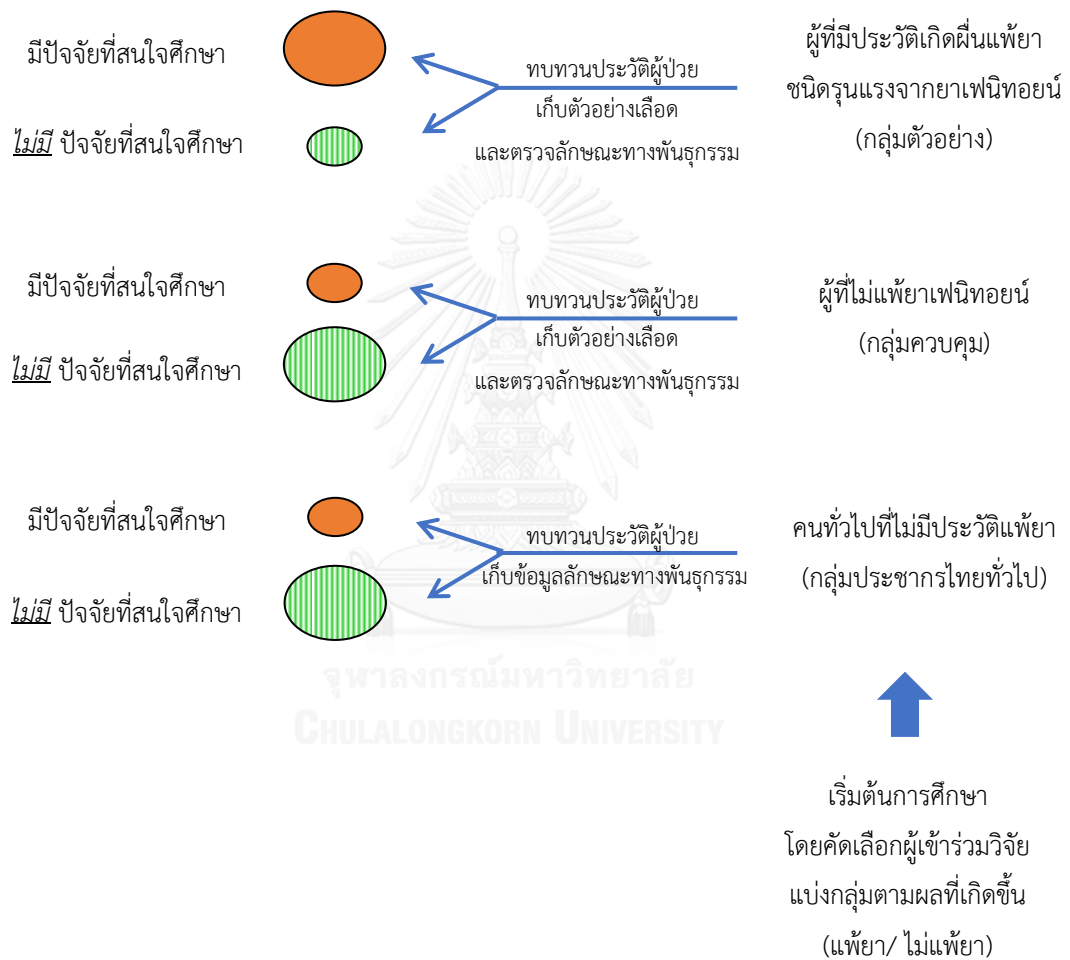
เนื่องจากในการศึกษาได้วางแผนวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบพหุตัวแปรเฉพาะระหว่างกลุ่มตัวอย่าง (case group) กับกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant control group) จึงไม่ได้กำหนดขนาดตัวอย่างสำหรับกลุ่มประชากรไทยทั่วไป (general Thai population)

นอกจากนั้นเมื่อพิจารณาถึงอัตราส่วนที่เหมาะสมของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจต่อตัวแปรอิสระ (events per variable; EPV) ในการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกตามการเสนอของ Peduzzi และคณะ (1996) เพื่อให้ขนาดตัวอย่างเพียงพอสำหรับการทดสอบสมมติฐานของพารามิเตอร์ จำนวนตัวอย่างในกลุ่มการศึกษาที่เล็กที่สุดไม่ควรต่ำกว่า 10 เท่า ของจำนวนตัวแปรอิสระที่ศึกษา ($EPV \geq 10$) (187) ซึ่งในการศึกษานี้ได้วางแผนวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมอย่างน้อย 1 ปัจจัย ร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับทางพันธุกรรมอย่างน้อย 1 ปัจจัยกับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์ในแต่ละรูปแบบ ฉะนั้นการศึกษานี้จะมีตัวแปรอิสระอย่างน้อย 2 ตัวแปร ดังนั้นในกลุ่มการศึกษาที่เล็กที่สุด คือ กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN จากยาเพนิทอยน์ (PHT-induced SJS/TEN) และกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS จากยาเพนิทอยน์ (PHT-induced DRESS/DHS) ควรมีจำนวนตัวอย่างอย่างน้อยกลุ่มละ 20 คน

จากการคำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์สองตัวแปร (bivariate analysis) และพหุตัวแปร (multivariate analysis) ขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ยึดตามขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้สำหรับการวิเคราะห์สองตัวแปร เนื่องจากเป็นขนาดตัวอย่างที่ต้องการจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่าง (case group) มากที่สุด ดังนั้นขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ คือ กลุ่มตัวอย่าง (case group) จำนวนอย่างน้อย 44 คน แบ่งเป็น ผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN และ DRESS/DHS จำนวนอย่างน้อยกลุ่มละ 22 คน และกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant control group) จำนวนอย่างน้อย 88 คน สำหรับกลุ่มประชากรไทยทั่วไป (general Thai population) ใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

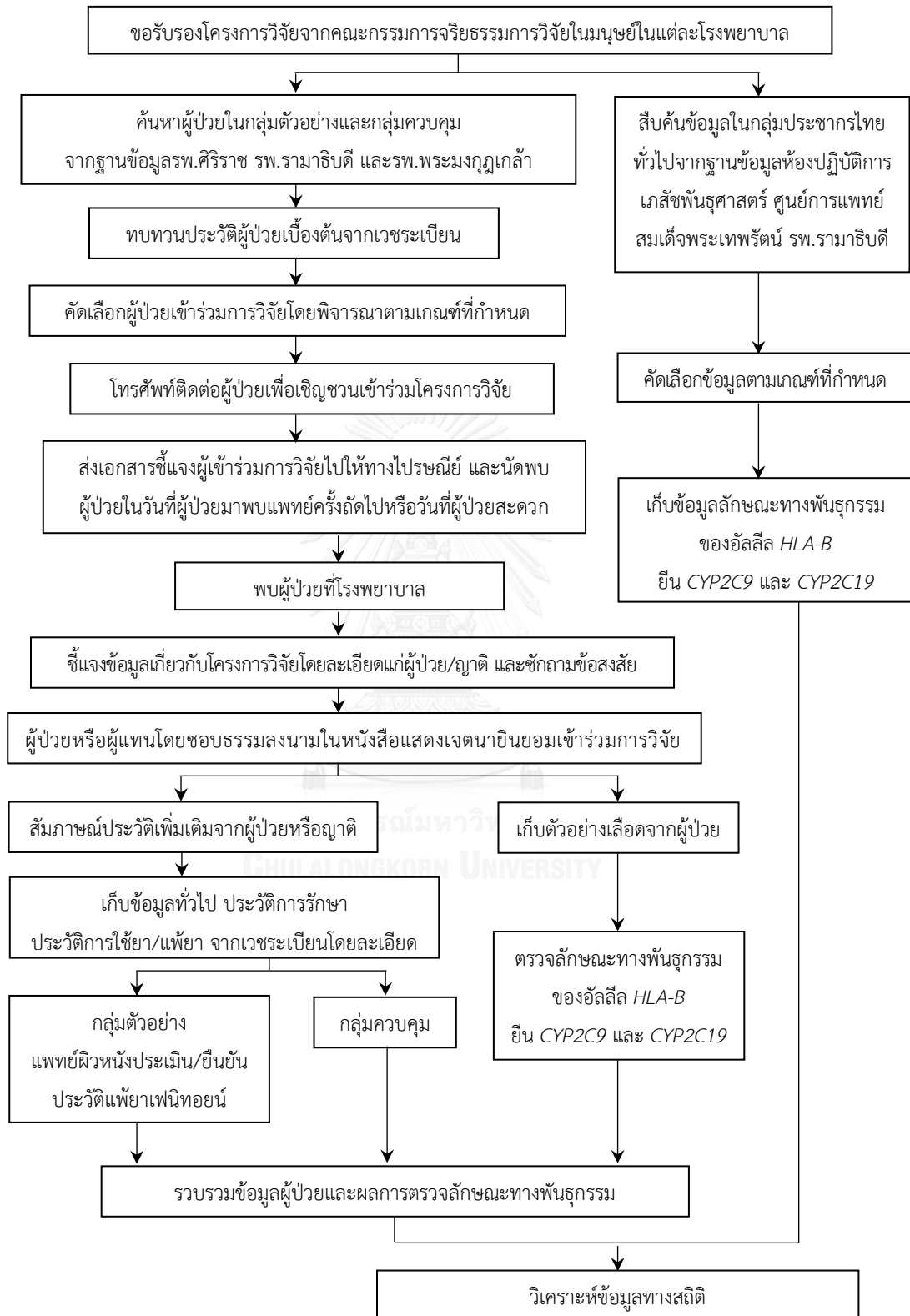
3.2 วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบควบคุมกลุ่มโดยการสังเกตแบบย้อนหลัง (observational retrospective case –control study)



รูปที่ 6 แผนภาพแสดงลักษณะการศึกษาแบบควบคุมกลุ่ม (case-control study)

3.2.1 แผนภูมิการดำเนินงาน



รูปที่ 7 แผนภาพแสดงขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

3.2.2 การดำเนินการวิจัย

3.2.2.1 การหากลุ่มตัวอย่าง กลุ่มควบคุม และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป

1) การหากลุ่มตัวอย่าง (case group)

สืบค้นรายชื่อผู้ป่วยจากฐานข้อมูลประวัติแพ้ยาและเวชระเบียนผู้ป่วยของโรงพยาบาลศิริราชและโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2551 ถึง เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2558 ร่วมกับการใช้รหัสของโรคและอาการ (International Classification of Diseases and Related Health Problem 10th Revision; ICD-10) คือ L51.1 สำหรับ Steven-Johnson syndrome และ L51.2 สำหรับ toxic epidermal necrolysis (ในส่วนของ DRESS/DHS ไม่มี ICD-10 ที่จำเพาะ) และสืบค้นจากฐานข้อมูลห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ โรงพยาบาลรามาธิบดีในช่วงเวลาเดียวกัน จากนั้นทบทวนประวัติผู้ป่วยเบื้องต้นว่าเคยได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์หรือแพทย์เฉพาะทางด้านผิวหนังว่าเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจากการใช้ยาเพนิทอยน์ ทั้งนี้ก่อนการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติจะมีการทบทวนประวัติการแพ้ยาเพนิทอยน์ของผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่างทุกรายอีกครั้งโดยแพทย์ผิวหนังคนเดียวกัน เพื่อยืนยันการวินิจฉัยประวัติแพ้ยาและลักษณะอาการแพ้ยาตามเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย

2) การหากลุ่มควบคุม (PHT-tolerant control group)

สืบค้นรายชื่อผู้ป่วยจากหน่วยตรวจโรคประสาทวิทยา หน่วยตรวจโรคศัลยศาสตร์ประสาท และฐานข้อมูลประวัติการรับยาของโรงพยาบาลศิริราชและโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2551 ถึง เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2558 จากนั้นทบทวนประวัติผู้ป่วยเบื้องต้นจากเวชระเบียนว่าผู้ป่วยกำลังได้รับหรือมีประวัติเคยได้รับการรักษาด้วยยาเพนิทอยน์ติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน โดยไม่เกิดผื่นแพ้ยาใดๆ ตามเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย

3) กลุ่มประชากรไทยทั่วไป (general Thai population)

ใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ โรงพยาบาลรามาธิบดี และจากโครงการสำรวจสุขภาพประชาชนไทย ตามเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย

3.2.2.2 การเชิญชวนผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย

เชิญชวนผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยโดยติดต่อทางโทรศัพท์ อธิบายวัตถุประสงค์ของการวิจัยเบื้องต้น และสาเหตุที่เชิญชวนผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยตามแต่ละกลุ่มการศึกษา หากผู้ป่วยสนใจจะจัดส่งเอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย (participant information sheet) ไปให้ผู้ป่วยทางไปรษณีย์เพื่อศึกษาทำความเข้าใจเพิ่มเติมก่อน และขออนัดพบผู้ป่วยตามวันเวลาที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ครั้งถัดไปหรือตามวันเวลาที่ผู้ป่วยสะดวก เพื่อชี้แจงวัตถุประสงค์และขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยโดยละเอียด รวมถึงให้ผู้ป่วยซักถามข้อสงสัยก่อนการตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัย

3.2.2.3 การเก็บข้อมูลผู้ป่วย

เริ่มเก็บข้อมูลหลังจากที่ผู้ป่วยหรือผู้แทนโดยชอบธรรมตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยด้วยความสมัครใจและได้ลงนามในหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (informed consent form) แล้ว ในการเก็บข้อมูลจะทำการทบทวนประวัติผู้ป่วยจากเวชระเบียนร่วมกับการสัมภาษณ์ผู้ป่วยหรือญาติผู้ดูแล แล้วบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลสำหรับการวิจัย (case record form, CRF) ซึ่งประกอบด้วย 4 ส่วน ดังนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป (demographic data) ได้แก่ เพศ อายุ เชื้อชาติ สถานที่เกิด หรือภูมิลำเนา

ส่วนที่ 2 ข้อมูลทางคลินิก (medical history) ได้แก่ ประวัติการเจ็บป่วย โรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยา และประวัติทางสังคม

ส่วนที่ 3 ข้อมูลเกี่ยวกับการแพ้ยา (ADR data) และประวัติการใช้ยาเพนิทอยน์

- กลุ่มตัวอย่าง (case group) ข้อมูลที่บันทึกประกอบด้วย ข้อมูลการใช้ยาเพนิทอยน์ ข้อบ่งใช้หรือเหตุผลที่ได้รับยา ยาที่ได้รับร่วมกับยาเพนิทอยน์ (co-medications) และข้อมูลการแพ้ยาเพนิทอยน์ เช่น ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการแพ้ (onset of ADR) ลักษณะทางคลินิกของการแพ้ยา ลักษณะผื่น อาการแสดง อาการแทรกซ้อนอื่นๆ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การรักษาอาการแพ้ยา ผลการรักษา และยาที่ใช้ทดแทน (substitution drugs) รวมถึงประเมินระดับความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับยาเพนิทอยน์ (causality assessment) ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่าง (PHT-induced SCARs) ทุกรายโดยใช้ Naranjo's algorithm (180) และร่วมกับการใช้ ALDEN ในกรณี que ผู้ป่วยเกิดผื่นชนิด SJS/TEN (เกณฑ์การประเมินแสดงในภาคผนวก ค)

- กลุ่มควบคุม (PHT-tolerant control group) ข้อมูลที่บันทึกจะมีเฉพาะ ข้อมูลการใช้ยาเพนิทอยน์ ข้อบ่งใช้หรือเหตุผลที่ได้รับยา และยาที่ได้รับร่วมกับยาเพนิทอยน์ (co-medications)

ส่วนที่ 4 ผลตรวจทางเภสัชพันธุศาสตร์ (genetic data) ได้แก่ ผลตรวจลักษณะทาง พันธุกรรม (genotype) ของอัลลีล *HLA-B* ยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19*

3.2.2.4 การเก็บตัวอย่างเลือด

ทำการเก็บตัวอย่างเลือดจากเส้นเลือดดำบริเวณแขนของผู้ป่วยโดยเจ้าหน้าที่เจาะ เลือดของโรงพยาบาล จำนวน 1 ครั้ง ปริมาณ 10 มิลลิลิตร ใส่ในหลอดที่มีสารกันการแข็งตัวของ เลือดชนิด EDTA (EDTA tube) หลอดละ 5 มิลลิลิตร จำนวน 2 หลอด เพื่อใช้สำหรับการสกัด DNA และการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* ยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19*

3.2.2.5 การเตรียมตัวอย่าง DNA

การเตรียมตัวอย่าง DNA มี 2 วิธี คือ การสกัด DNA โดยใช้ชุดสกัด QIAamp® DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Germany) หรือการสกัด DNA ด้วยเครื่องสกัดสารพันธุกรรม อัตโนมัติ MagNA Pure Compact (Roche Applied Science, Germany) โดยมีขั้นตอน ดังนี้

3.2.2.5.1 การเตรียมตัวอย่าง DNA โดยใช้ชุดสกัด QIAamp® DNA

Blood Mini Kit

1) การแยก buffy coat ออกจากตัวอย่างเลือด

นำตัวอย่างเลือดปริมาตร 5 มิลลิลิตร ซึ่งเก็บอยู่ใน EDTA tube มาปั่น เหยี่ยงด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงตกตะกอน (centrifuge) ที่ความเร็วรอบ 2,500 rpm อุณหภูมิ 25 องศา เซลเซียส (°C) เป็นเวลา 15 นาที จะเห็นตัวอย่างเลือดแยกเป็น 3 ชั้น คือ ชั้นพลาสมา ชั้น buffy coat (ชั้นของเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือด) และชั้นเม็ดเลือดแดง ดูดเอาเฉพาะชั้น buffy coat ซึ่งมี ลักษณะเป็นเยื่อบางๆ สีขาวอยู่ระหว่างชั้นพลาสมาและชั้นเม็ดเลือดแดง เก็บ buffy coat ไว้ที่ อุณหภูมิ -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 จากนั้นนำไปปั่นเหวี่ยงด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงตกตะกอน (centrifuge) ที่ความเร็วรอบ 400 g อุณหภูมิ 4 °C เป็นเวลา 10 นาที เทส่วนน้ำที่อยู่ด้านบนออกเก็บส่วนตะกอนที่อยู่ด้านล่างไว้ จากนั้นเติม RBC lysis solution 5 มิลลิลิตร ลงไปและผสมให้เข้ากันอีกครั้ง แล้วนำไปแช่น้ำแข็งเป็นเวลา 5 นาที เมื่อครบเวลานำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วรอบ 400 g อุณหภูมิ 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 °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 ไปในขั้นตอนนี้ DNA จะจับอยู่กับเมมเบรนของ column จากนั้นล้างสิ่งปนเปื้อนออกจาก DNA โดยเติม buffer AW1 500 ไมโครลิตร ลงใน column นำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วรอบ 8,000 rpm เป็นเวลา 1 นาที ทิ้ง filtrate ไป ตามด้วยการเติม buffer AW2 500 ไมโครลิตร ลงใน column นำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วรอบ 13,000 rpm เป็นเวลา 3 นาที ทิ้ง filtrate ไป แล้วปั่นเหวี่ยงอีกครั้งที่ความเร็วรอบ 13,000 rpm เป็นเวลา 1 นาที หลังจากนั้นทำการชะ DNA โดยเติม buffer AE 100 ไมโครลิตร ลงใน column บ่มที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 นาที เมื่อครบเวลานำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วรอบ 8,000 rpm เป็นเวลา 1 นาที ตัวอย่าง DNA จะถูกชะออกจาก column ลงมาอยู่ในส่วนของ filtrate นำตัวอย่าง DNA ที่ได้ไปวัดปริมาณความเข้มข้นและคุณภาพด้วยเครื่อง Nanodrop (Thermo Scientific, USA) เก็บตัวอย่าง DNA ไว้ที่อุณหภูมิ -20 °C จนกว่าจะนำไปตรวจลักษณะพันธุกรรม

3.2.2.5.2 การเตรียมตัวอย่าง DNA โดยใช้เครื่องสกัดสารพันธุกรรมอัตโนมัติ MagNA Pure Compact

ดูดตัวอย่างเลือดซึ่งเก็บใน EDTA tube (whole blood) ปริมาตร 1,000 ไมโครลิตร ใส่ลงในหลอดตัวอย่าง แล้วนำเข้าเครื่องสกัดสารพันธุกรรมอัตโนมัติ MagNA Pure Compact ตั้งโปรแกรมการสกัดสารพันธุกรรมให้ได้ DNA (elution volume) ปริมาตร 200 ไมโครลิตร นำตัวอย่าง DNA ที่ได้ไปวัดปริมาณความเข้มข้นและคุณภาพด้วยเครื่อง Nanodrop (Thermo Scientific, USA) เก็บตัวอย่าง DNA ไว้ที่อุณหภูมิ -20°C จนกว่าจะนำไปตรวจลักษณะพันธุกรรม

3.2.2.6 การวัดปริมาณและคุณภาพของตัวอย่าง DNA

ปิเปตตัวอย่าง DNA ที่สกัดได้ปริมาตร 1 ไมโครลิตร หยดลงบนตำแหน่งตัวอย่างของเครื่อง Nanodrop (Thermo Scientific, USA) ปิดแขนของเครื่องลง กดคำสั่งวัดผล (measure) ในโปรแกรม แล้วรอเครื่องอ่านผล บันทึกปริมาณ DNA ที่สกัดได้เป็นความเข้มข้นในหน่วย นาโนกรัม/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 $A_{260/230}$ อยู่ในช่วง 1.8 - 2.2 (188)

3.2.2.7 การตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-B

ตรวจสอบลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-B (HLA-B genotyping) โดยวิธีเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรมด้วย polymerase chain reaction ร่วมกับการใช้ sequence specific oligonucleotide probes (PCR-SSOP) (189) โดยใช้ชุดทดสอบ LABType[®] SSO typing tests (One Lambda, USA) นำมาอ่านผลด้วยเครื่อง Luminex[®] IS 100 (Luminex Corporation, USA) 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 10 คำนวณปริมาณ D-mix Primer และ Taq polymerase recombinant ที่ใช้ตามจำนวนตัวอย่างที่ต้องการตรวจในแต่ละครั้ง และเตรียมเพื่อไว้ 1 ปฏิกิริยา เช่น ต้องการตรวจ 16 ตัวอย่าง เตรียม PCR master mixture เป็น 17 ปฏิกิริยา โดยมีขั้นตอนดังนี้ ปิเปิด D-mix ใส่ใน microcentrifuge tube ตามด้วย Primer และ Taq polymerase recombinant ตามจำนวนที่คำนวณได้ตามลำดับ จากนั้นผสมให้เข้ากันแล้วปิเปิด 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

ตารางที่ 10 แสดงส่วนประกอบของ PCR master mixture และตัวอย่าง DNA ที่ใช้ สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *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 11

ตารางที่ 11 แสดงการตั้งค่าอุณหภูมิ ระยะเวลา และจำนวนรอบในการทำ PCR สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *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) ลงไป หลอดละ 5 ไมโครลิตร จากนั้นผสมให้เข้ากันแล้วบ่มที่อุณหภูมิห้อง (20-25 °C) เป็นเวลา 10 นาที ในขั้นตอนนี้ DNA จะถูกแยกออกเป็นสายเดี่ยว เมื่อครบเวลาเติม neutralization buffer ปริมาตร 5 ไมโครลิตร แล้วผสมให้เข้ากันด้วยปิเปตจนสารตัวอย่างเปลี่ยนจากสีชมพูเป็นไม่มีสีเตรียมสำหรับการทำไฮบริไดเซชัน (hybridization) ในขั้นตอนต่อไป

3) การจับคู่ระหว่าง DNA ตัวอย่างและ specific oligonucleotide probes (hybridization)

ในขั้นตอนไฮบริดเซชัน specific oligonucleotide probes หรือเม็ดปิด (bead) จะจับกับ amplicon ของ DNA ตัวอย่างที่ได้จากการทำ PCR ซึ่งมีลำดับเบสเป็นคู่สมกัน (complementary base pair) อย่างเฉพาะเจาะจง โดยมีขั้นตอนการทำดังนี้ เตรียมน้ำยาผสมเม็ดปิดสำหรับการทำไฮบริดเซชันไว้ก่อน โดยผสม bead mixture กับ hybridization buffer ให้เข้ากัน ตามปริมาณที่คำนวณได้จากสัดส่วนในตารางที่ 12 จากนั้นเติมน้ำยาผสมเม็ดปิดที่เตรียมไว้ลงในหลอดตัวอย่างซึ่งได้จากขั้นตอนก่อนหน้านี้ หลอดละ 38 ไมโครลิตร ผสมให้เข้ากัน บ่มไว้ที่อุณหภูมิ 60 °C เป็นเวลา 15 นาที จากนั้นล้างส่วนที่ไม่จับกับเม็ดปิดออก โดยเติม wash buffer 100 ไมโครลิตร ลงในหลอดตัวอย่างแต่ละหลอด แล้วนำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วรอบ 2,000 g เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นเอา wash buffer โดยการสับหลอดตัวอย่างแรงๆ ทำมุม 45 องศา เพียงครั้งเดียว พยายามให้เหลือ wash buffer น้อยที่สุด ทำการล้างเช่นนี้ทั้งหมด 3 ครั้ง จะเหลือเม็ดปิดและเม็ดปิดที่มี DNA ที่จับอยู่ที่กันหลอดซึ่งจะทำการติดสลากในขั้นตอนต่อไป

ตารางที่ 12 แสดงส่วนประกอบของน้ำยาผสมเม็ดปิดสำหรับการทำไฮบริดเซชัน ในการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B*

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

4) การติดสลาก (labeling)

ทำการติดสลาก amplicon ของ DNA ตัวอย่างที่จับอยู่กับเม็ดปิดด้วยสี R-Phycoerythrin-conjugated Streptavidin (SAPE) โดยสี SAPE จะไปจับกับไบโอดีนซึ่งติดอยู่บน amplified DNA

การติดสลากมีขั้นตอนดังนี้ เริ่มจากการเตรียม labeling mixture โดยผสม SAPE stock กับ SAPE buffer ให้เข้ากันตามปริมาณที่คำนวณได้จากสัดส่วนในตารางที่ 13 จากนั้นเติม labeling mixture ที่เตรียมไว้ลงในหลอดตัวอย่างซึ่งได้จากขั้นตอนก่อนหน้านี้ 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 โดยการสับหลอดตัวอย่างแรงๆ ทำมุม

45 องศา เพียงครั้งเดียว แล้วเติม wash buffer อีกครั้งปริมาตร 70 ไมโครลิตร ผสมให้เข้ากันด้วยปิเปต จากนั้นถ่ายตัวอย่างทั้งหมดในแต่ละหลอดลงในภาชนะสำหรับอ่านผล (reading plate) แต่ละหลุม หลุมละหนึ่งตัวอย่าง ตามตำแหน่งที่ตั้งค่าไว้ในเครื่อง Luminex® IS 100 เพื่ออ่านผลในขั้นตอนต่อไป

ตารางที่ 13 แสดงส่วนประกอบของ labeling mixture สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *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 เวอร์ชัน 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 microspheres (CAL2) และน้ำยาควบคุม classification control microspheres (CON1) และ reporter control microspheres (CON2) ลงในภาชนะตามหลุมที่กำหนด เติมแอลกอฮอล์ในหลุม resovir และกดปุ่มเริ่มต้น (start) รอจนเครื่องทำงานเสร็จและตรวจสอบการทำงานผ่านเรียบร็อย จากนั้นเลือกโปรแกรมสำหรับการตรวจอัลลีล *HLA-B* กำหนดตำแหน่งหลุมที่จะใส่ตัวอย่าง นำภาชนะตัวอย่างใส่เข้าเครื่องตามตำแหน่งที่กำหนดไว้และเปลี่ยนสารใน resovir เป็น sheath fluid แล้วกดปุ่มเริ่มต้น เครื่องจะดูดตัวอย่างผ่านแสงเลเซอร์สีเขียว (reporter laser ความยาวคลื่น 532 นาโนเมตร) เพื่อตรวจวัดว่าเม็ดบีดะนั้นๆ มี amplicon ของ DNA ตัวอย่างจับอยู่หรือไม่ และผ่านแสงเลเซอร์สีแดง (classification laser ความยาวคลื่น 635 นาโนเมตร) เพื่ออ่านหมายเลขของเม็ดบีด โดยใช้หลักการของ flow cytometry ข้อมูลที่ได้จะถูกนำไปวิเคราะห์และแปลผลในขั้นตอนต่อไป หลังจากทำการอ่านผลครบทุกตัวอย่างแล้วนำภาชนะตัวอย่างออกจากเครื่อง Luminex® IS 100 เข้าโปรแกรมการปิดเครื่อง ทำความสะอาดและปิดเครื่อง

6) การวิเคราะห์อัลลีล *HLA-B* (*HLA-B* analysis)

วิเคราะห์ลักษณะทางพันธุกรรม (genotype) ของอัลลีล *HLA-B* ด้วยโปรแกรม HLA Fusion 3.0 (One Lambda, USA) มีหลักการ คือ โปรแกรมจะอ่านผลการเป็นบวกหรือลบของปิตหมายเลขต่างๆ ซึ่งการแปลผลว่าปิตหมายเลขใดเป็นบวกหรือลบดูจากค่าร้อยละของค่าบวก (percent positive value) ว่าสูงหรือต่ำกว่าค่าตัดแบ่ง (cut off) ของปิตหมายเลขนั้นๆ หากค่าร้อยละของค่าบวกสูงกว่าค่าตัดแบ่งจะแปลผลว่าปิตหมายเลขนั้นเป็นบวก ถ้าต่ำกว่าค่าตัดแบ่งจะแปลผลว่าปิตหมายเลขนั้นเป็นลบ โดยค่าร้อยละของค่าบวก (percent positive value) คำนวณมาจากค่าเฉลี่ยความเข้มฟลูออเรสเซนซ์ (mean fluorescence intensity, MFI) ดังแสดงตามสูตร คำนวณด้านล่าง จากนั้นโปรแกรมจะทำการประมวลผลว่า DNA ตัวอย่างมีลำดับเบสชุดใดบ้างเปรียบเทียบกับตารางอ้างอิงแล้วแปลผลเป็นหมายเลขของอัลลีล *HLA-B* (4 digits number)

$$\text{Percent positive value} = 100 \times \frac{\text{MFI (Probe n)} - \text{MFI (Probe negative control)}}{\text{MFI (Probe positive control)} - \text{MFI (Probe negative control)}}$$

MFI (Probe n)	หมายถึง	ค่าเฉลี่ยความเข้มฟลูออเรสเซนซ์ของปิตหมายเลขนั้นๆ
MFI (Probe negative control)	หมายถึง	ค่าเฉลี่ยความเข้มฟลูออเรสเซนซ์ของปิตควบคุมลบ ได้แก่ ปิตหมายเลข 035 (MFI ไม่ควรเกิน 50)
MFI (Probe positive control)	หมายถึง	ค่าเฉลี่ยความเข้มฟลูออเรสเซนซ์ของปิตควบคุมบวก ได้แก่ ปิตหมายเลข 013 สำหรับ exon 2 และ ปิตหมายเลข 032 สำหรับ exon 3 (MFI ควรมากกว่า 500)

เนื่องด้วยข้อจำกัดของวิธีการตรวจลักษณะพันธุกรรมที่ไม่สามารถแยกอัลลีล *HLA-B*56:02* และ *HLA-B*56:04* ซึ่งอยู่ใน serology เดียวกันออกจากกันได้ ดังนั้นในการศึกษานี้จึงรายงานผลและวิเคราะห์ผลสองอัลลีลนี้ร่วมกัน

3.2.2.8 การตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19*

ทำการตรวจลักษณะพันธุกรรม (genotype) ของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ได้แก่ *CYP2C9**2 (430C>T, rs1799853), *CYP2C9**3 (1075A>C, rs1057910), *CYP2C19**2 (681G>A, rs4244285), *CYP2C19**3 (636G>A, rs4986893) และ *CYP2C19**17 (-806C>T, rs12248560) รวมทั้งหมดจำนวน 5 SNPs โดยใช้ชุดทดสอบ Taqman[®] SNP genotyping assays (assay ID: C_25625805_10; C_27104892_10; C_2598676_70; C_27861809_10 และ C_469857_10 ตามลำดับ, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). อ่านผลด้วยเครื่อง ViiA[™] 7 Real-Time PCR system (Applied Biosystems, USA) และวิเคราะห์ลักษณะพันธุกรรมด้วยโปรแกรม ViiA[™] 7 software v1.2.4 (Applied Biosystems) โดยมีขั้นตอน ดังนี้

1) การเตรียมตัวอย่าง DNA

เจือจางตัวอย่าง DNA ด้วย DNAase free water ให้ได้ความเข้มข้นสุดท้าย 5 นาโนกรัม/ไมโครลิตร

2) การเตรียม PCR master mixture

เตรียม master mixture สำหรับการทำปฏิกิริยา polymerase chain reaction โดยมีส่วนประกอบหนึ่งปฏิกิริยาดังแสดงในตารางที่ 14 คำนวณปริมาตร Taqman[®] Genotyping Master Mix Primer-Probe และ DNAase free water ที่ใช้ตามจำนวนตัวอย่างที่ต้องการตรวจในแต่ละครั้งสำหรับแต่ละ SNPs ร่วมกับชุดควบคุม (positive control และ negative control) ของ SNPs นั้นๆ 3 ปฏิกิริยา และเตรียมเพื่อไว้ 1 ปฏิกิริยา เช่น ต้องการตรวจ 16 ตัวอย่าง เตรียม PCR master mixture เป็น 20 ปฏิกิริยา ทำการเตรียม PCR master mixture ที่ละ SNPs โดยปิเปต Taqman[®] Genotyping Master Mix ใส่ใน microcentrifuge tube ตามด้วย DNAase free water และ Primer-Probe ตามจำนวนที่คำนวณได้ตามลำดับ ผสมให้เข้ากัน เก็บ PCR master mixture ไว้ที่อุณหภูมิ 4 °C ในระหว่างการเตรียม SNPs ถัดไป

ตารางที่ 14 แสดงส่วนประกอบของ PCR master mixture และตัวอย่าง DNA ที่ใช้ สำหรับการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19*

ส่วนประกอบ	ปริมาตรต่อหนึ่งปฏิกิริยา (มคล.)
Taqman [®] Genotyping Master Mix	5.0
20X Taqman [®] SNP Genotyping Assay (Primer-Probe)	0.5
DNAase free water	2.5
ตัวอย่าง DNA (5 นก./มคล.)	2.0
ปริมาตรรวม	10.0

3) การเตรียม reaction plate

เปิด PCR master mixture ที่เตรียมไว้ลงใน 96-well reaction plate แต่ละหลุม หลุมละ 8 ไมโครลิตร ตามจำนวนปฏิกิริยาที่ต้องการตรวจสำหรับแต่ละ SNPs จากนั้นเติมตัวอย่าง DNA ปริมาตร 2 ไมโครลิตร ลงในแต่ละหลุมจนครบตามจำนวนตัวอย่าง เติม positive control และ negative control ปริมาตร 2 ไมโครลิตร ใน 3 หลุมสุดท้าย หลุมละหนึ่งชนิด โดยใช้ DNA ที่ทราบลักษณะพันธุกรรมเป็น positive control คือ homozygous wild-type จำนวน 1 หลุม และ heterozygous mutant หรือ homozygous mutant อีก 1 หลุม และใช้ DNAase free water เป็น negative control จำนวน 1 หลุม จะได้ปริมาตรรวมต่อหนึ่งปฏิกิริยาในแต่ละหลุมเท่ากับ 10 ไมโครลิตร ทำเช่นเดียวกันนี้กับทุก SNPs จากนั้นติดแผ่นฟิล์มปิด 96-well reaction plate ให้สนิท ผสมให้เข้ากันด้วยเครื่องเขย่าเป็นเวลา 1 นาที แล้วนำไปปั่นเหวี่ยง (spin down) ที่ความเร็วรอบ 800 g 10 วินาที พร้อมสำหรับการทำ PCR ในขั้นตอนต่อไป

4) การทำ polymerase chain reaction (PCR)

นำ 96-well reaction plate ที่เตรียมไว้มาทำการเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรมพร้อมกับตรวจสอบลักษณะพันธุกรรม (genotyping) ด้วยวิธี real-time PCR โดยใช้เครื่อง ViiA™ 7 Real-Time PCR system (Applied Biosystems, USA) ตั้งค่าอุณหภูมิ ระยะเวลา และจำนวนรอบในการทำ real-time PCR ดังแสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 แสดงการตั้งค่าอุณหภูมิ ระยะเวลา และจำนวนรอบในการทำ real-time PCR สำหรับ การตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19*

ระยะเวลาและอุณหภูมิ		
Initial Steps	Denature	Anneal/Extension
HOLD	50 Cycles	
10 นาที 95 °C	15 วินาที 92 °C	90 วินาที 60 °C

5) การวิเคราะห์ลักษณะพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19*

หลังจากการทำ real-time PCR เสร็จสมบูรณ์ลักษณะทางพันธุกรรมของ ยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ในแต่ละ SNPs จะถูกนำมาวิเคราะห์และแปลผลโดยใช้โปรแกรม ViiA™ 7 software เวอร์ชัน 1.2.4 (Applied Biosystems) ตามหลักการของ TaqMan® SNP genotyping assays กล่าวคือ หากตัวอย่าง DNA มี nucleotide bases ณ ตำแหน่ง SNPs ที่ ต้องการศึกษาคือเป็นแบบใดแบบหนึ่งเพียงรูปแบบเดียว เครื่องจะตรวจวัดสัญญาณฟลูออเรสเซนซ์ได้ เฉพาะสี VIC® หรือสี FAM™ เพียงสีเดียวเท่านั้น แสดงว่าตัวอย่าง DNA ดังกล่าวมีลักษณะพันธุกรรม ณ ตำแหน่งนั้นเหมือนกันทั้ง 2 อัลลีล คือ อาจจะเป็น homozygous wild-type เช่น *CYP2C9*1/*1* หรือ homozygous mutant เช่น *CYP2C9*3/*3* เป็นต้น โดยแปลผลตามสีฟลูออเรสเซนซ์ที่ติดสลา กไว้ในแต่ละ SNPs แต่หากเครื่องตรวจวัดสัญญาณได้ทั้งฟลูออเรสเซนซ์ของสี VIC® และสี FAM™ แสดงว่าตัวอย่าง DNA มี nucleotide bases ณ ตำแหน่งนั้นทั้ง 2 รูปแบบ คือ อัลลีลหนึ่งเป็น wild-type ส่วนอีกอัลลีล หนึ่งเป็น mutant แปลผลว่าตัวอย่างดังกล่าวมีลักษณะพันธุกรรมเป็น heterozygous mutant เช่น *CYP2C9*1/*3* เป็นต้น ทำการแปลผลในลักษณะเช่นเดียวกันนี้กับทั้ง 5 SNPs ที่ทำการศึกษา

3.3 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.3.1 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย

- แสดงผลข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยในรูปจำนวนและร้อยละ ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD) หรือมัธยฐาน (median) และพิสัย (range) ตามความเหมาะสม
- ทดสอบการแจกแจงของข้อมูลโดยใช้ Kolmogorov-Smirnov test หรือ Shapiro-Wilk test ตามความเหมาะสม
- เปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยระหว่าง 2 กลุ่ม โดยใช้ Pearson's chi-square test หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลแบบไม่ต่อเนื่อง Student's t-test สำหรับข้อมูลแบบต่อเนื่องที่มีการแจกแจงแบบปกติ และ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลแบบต่อเนื่องที่มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ

3.3.2 ลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* ยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19*

- รายงานลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* และ SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ที่พบในแต่ละกลุ่มการศึกษาเป็นความถี่อัลลีล (allele frequencies) ความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) และความถี่ของผู้ที่มีอัลลีลนั้น (carrier rates) แสดงผลในรูปจำนวนและร้อยละ
- ทดสอบภาวะสมดุลฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก (Hardy-Weinberg equilibrium) ของอัลลีล *HLA-B* และแต่ละ SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ด้วย Chi-square test ในส่วนของอัลลีล *HLA-B* ประมวลผลโดยใช้โปรแกรม PyPop 0.7.0 software (University of California, USA) (190)

3.3.3 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์แบ่งเป็น 2 ส่วน คือ การวิเคราะห์ข้อมูลแบบสองตัวแปร (bivariate analysis) และการวิเคราะห์ข้อมูลแบบพหุตัวแปร (multivariate analysis) ในขั้นตอนแรกเป็นการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ แยกทีละปัจจัย (bivariate analysis) เพื่อศึกษาเบื้องต้นว่าปัจจัยใดบ้างที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ จากนั้นทำการวิเคราะห์อีกครั้งโดยพิจารณาความสัมพันธ์จากหลายปัจจัยร่วมกัน ทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม (multivariate analysis) เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์โดยคำนึงถึงอิทธิพลร่วมจากปัจจัยอื่นๆ ด้วย มีรายละเอียดดังนี้

3.3.3.1 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปร (bivariate analysis)

1) การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปรระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ปัจจัยทางพันธุกรรมที่นำมาวิเคราะห์ ประกอบด้วย ลักษณะพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* ยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* โดยในส่วนของอัลลีล *HLA-B* เนื่องจากเป็นลักษณะพันธุกรรมที่มีความหลากหลายสูง (highly polymorphic gene) จึงคัดเลือกเฉพาะอัลลีลที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งตามเกณฑ์วิเคราะห์ ดังนี้

- เป็นอัลลีล *HLA-B* ที่พบบ่อย มีความถี่อัลลีลมากกว่าร้อยละ 5 ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์ หรือ
- เป็นอัลลีล *HLA-B* ที่มีความถี่อัลลีลในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN หรือ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant controls) มากกว่าร้อยละ 3

เปรียบเทียบสัดส่วนผู้ที่มีลักษณะพันธุกรรมที่สนใจระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN หรือ DRESS/DHS กับกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant controls) และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป (general Thai population) โดยใช้ Fisher's exact test รายงานผลเป็นอัตราส่วนออก (odds ratio; OR) พร้อมกับช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (95% confidence interval; 95% CI) ในกรณีที่มีเซลล์ใดเซลล์หนึ่งในตารางการณัจร (contingency table) เป็นศูนย์ใช้วิธีการของเฮเดน (Haldane's modification) คือ การเติม 0.5 ลงไปในทุกเซลล์ของตาราง 2x2 ในการคำนวณอัตราส่วนออก (OR) (191) และใช้วิธีของบอนเฟอโรนี (Bonferroni's correction) ในการเปรียบเทียบพหุคูณ (multiple comparison) (192)

2) การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปรระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้อง กับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์

ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมที่นำมา วิเคราะห์ประกอบด้วย ยาที่ได้รับร่วมขณะที่ใช้ยาเฟนิทอยน์ (co-medications) โรคร่วมหรือโรค ประจำตัวของผู้ป่วย (concomitant-diseases/underlying diseases) ประวัติการแพ้ยา เชื้อชาติของ ผู้ป่วย (patient's ancestry) ประวัติการได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง และประวัติการดื่ม เครื่องดื่มแอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่

เนื่องจากยาที่ได้รับร่วมขณะที่ใช้ยาเฟนิทอยน์ (co-medications) ในผู้ป่วย แต่ละรายมีรายการยาแตกต่างกันมาก จึงคัดเลือกยาร่วมบางรายการมาวิเคราะห์โดยมีเกณฑ์ ดังนี้

- เป็นยาร่วมที่เกิดอันตรกิริยากับยาเฟนิทอยน์และส่งผลกระทบต่อระดับ ยาหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาเฟนิทอยน์ ซึ่งมีระดับนัยสำคัญของการเกิดอันตรกิริยาดังแต่ระดับ 4 (sig.4) ขึ้นไป (193)

- เป็นยาร่วมที่มีการใช้ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทาง ผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุมรวมกันมากกว่าร้อยละ 5

สำหรับโรคร่วม/โรคประจำตัว (concomitant-diseases/ underlying diseases) เนื่องจากผู้ป่วยมีประวัติโรคแตกต่างกันมาก ในการวิเคราะห์จึงจัดเป็นกลุ่มโรคโดยจำแนก ตามรหัสของโรคและอาการ (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision; ICD-10) (194) แบ่งเป็น 11 กลุ่ม ดังนี้

- กลุ่มโรคลมชักและอาการผิดปกติชั่วคราว
- กลุ่มโรคความดันโลหิตสูง
- กลุ่มโรคหลอดเลือดสมอง
- กลุ่มโรคไขมันในเลือดสูง
- กลุ่มโรคมะเร็ง
- กลุ่มโรคเกี่ยวกับความผิดปกติทางจิตและพฤติกรรม
- กลุ่มโรคเบาหวาน
- กลุ่มโรคหัวใจ
- กลุ่มโรคภูมิแพ้
- กลุ่มโรคตับ
- กลุ่มโรคไต

เปรียบเทียบสัดส่วนผู้ที่มีปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมแต่ละปัจจัยระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN หรือ DRESS/DHS กับกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant controls) โดยใช้ Fisher's exact test รายงานผลเป็นอัตราส่วนออก (OR) พร้อมกับช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (95% CI) ในกรณีที่มีเซลล์ใดเซลล์หนึ่งในตารางการถ่วง (contingency table) เป็นศูนย์ใช้วิธีการของเฮเดน (Haldane's modification) คือ การเติม 0.5 ลงไปในทุกเซลล์ของตาราง 2x2 ในการคำนวณอัตราส่วนออก (OR) (191) และใช้วิธีของบอนเฟอโรนนิ (Bonferroni's correction) ในการเปรียบเทียบพหุคูณ (multiple comparison) (192)

3.3.3.2 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบพหุตัวแปร (multivariate analysis)

วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์โดยใช้การวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกแบบหลายขั้น (multiple logistic regression analysis) ด้วยวิธีเพิ่มตัวแปรร่วม (covariate variable) ที่ละตัวแปรตามลำดับขั้น (forward stepwise likelihood ratio method) ซึ่งตัวแปรร่วมที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษาแบบพหุตัวแปรได้มาจากผลการศึกษาความสัมพันธ์แบบสองตัวแปร โดยคัดเลือกรายการปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมที่เป็นความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN หรือ

DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant controls) และนำอัลลีล *HLA-B*15:02* มาเป็นแปรร่วมในการวิเคราะห์ด้วย เนื่องจากเป็นอัลลีลที่เคยมีรายงานในการศึกษาก่อนหน้านี้ว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ (15, 37, 38, 195) และมีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS จากยาคาร์บามาซีป็นในผู้ป่วยชาวไทย (15, 25) รายงานผลเป็นอัตราส่วนออกชนิดปรับ (adjusted OR) พร้อมกับช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (95% CI)

กรณีที่เกิดการแยกของข้อมูลแบบกึ่งสมบูรณ์ (quasi-complete separation) คือ มีปัจจัยที่พบในผู้ป่วยบางรายในกลุ่มการศึกษาหนึ่งแต่ไม่พบในอีกกลุ่มการศึกษาเลย จะรายงานค่าสัมประสิทธิ์ถดถอยโลจิสติก (logistic coefficient; b) ค่า p -value อัตราส่วนออกชนิดปรับ (adjusted OR) และช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% (95% CI) โดยการประมาณด้วยวิธี exact logistic regression (196)



3.3.4 การวิเคราะห์ความไว ความจำเพาะ ความถูกต้อง และการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์

การวิเคราะห์ความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) และความถูกต้อง (accuracy) ของการใช้ปัจจัยเสี่ยงแต่ละปัจจัย (single marker) หรือการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน (combined marker) สำหรับเป็นตัวบ่งชี้ในการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์ คำนวณจากตาราง 2x2 ดังแสดงในตารางที่ 16 (197) รายงานผลในรูปร้อยละ โดยปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์อ้างอิงจากผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์ในแต่ละรูปแบบ สำหรับค่าพยากรณ์ผลบวก (positive predictive value; PPV) และค่าพยากรณ์ผลลบ (negative predictive value; NPV) คำนวณจากความไว ความจำเพาะ และความชุก (prevalence) ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์ตามวิธีคำนวณของ Mercaldo, Lau และ Zhou (2007) (198) ดังนี้

ตารางที่ 16 แสดงการคำนวณความไว ความจำเพาะ และความถูกต้องของการใช้ปัจจัยต่างๆ ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาเพนิทอยน์

ปัจจัยทำนาย	กลุ่มผู้ป่วย	
	กลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังจากยาเพนิทอยน์	กลุ่มควบคุม
มี (เป็นบวก)	a ผลบวกจริง (true positive)	b ผลบวกหลวง (false positive)
ไม่มี (เป็นลบ)	c ผลลบหลวง (false negative)	d ผลลบจริง (true negative)

การคำนวณ

$$\text{ความไว (sensitivity)} = a / a+c$$

$$\text{ความจำเพาะ (specificity)} = d / b+d$$

$$\text{ความถูกต้อง (accuracy)} = [a+d] / [a+b+c+d]$$

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

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

ข้อมูลในส่วนของกรณีวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบพหุตัวแปร (multiple logistic regression analysis) ทำการวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SAS University Edition (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) สำหรับข้อมูลส่วนอื่นๆ ทำการวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics for Windows เวอร์ชัน 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) โดยข้อมูลทั้งหมดพิจารณาความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นที่ 95% ($p\text{-value} < 0.05$)

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย

จากการสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ.2551 ถึง เดือนมิถุนายน พ.ศ. 2558 พบผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ จำนวนทั้งสิ้น 96 คน ซึ่งสามารถติดต่อเข้าร่วมงานวิจัยเป็นผู้ป่วยในกลุ่มตัวอย่าง (PHT-induced SCARs) ได้จำนวน 42 คน และมีผู้ป่วยอาสาสมัครได้รับการคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัยเป็นผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant control) จำนวน 100 คน ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยอาสาสมัครเข้าร่วมงานวิจัย และลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยทั้งสิ้น 142 คน แต่มีผู้ป่วยจำนวน 1 คน ถูกคัดออกจากกลุ่ม PHT-induced SJS เนื่องจากเกิดผื่นหลังจากได้รับยาเฟนิทอยน์ติดต่อกันนานเกินกว่า 3 เดือน และมีผู้ป่วยจำนวน 5 คน ถูกคัดออกจากกลุ่ม PHT-induced DRESS/DHS เนื่องจากแพทย์ผิวหนังให้การวินิจฉัยอาการแพ้ยาเฟนิทอยน์ใหม่ (reclassified) ว่าเป็นผื่นชนิด maculopapular eruption (MPE) รวมแล้วมีผู้ป่วยถูกคัดออกจากการศึกษาทั้งสิ้นจำนวน 6 คน ดังนั้นในการศึกษานี้จึงเหลือผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ (PHT-induced SCARs) ที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูลทั้งสิ้น 36 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS (PHT-induced SJS) จำนวน 15 คน และผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS (PHT-induced DRESS/DHS) จำนวน 21 คน ร่วมกับผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant controls) จำนวน 100 คน และในการศึกษานี้ได้นำข้อมูลลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* และยีน *CYP2C* จากประชากรไทยทั่วไป (general Thai population) จำนวน 758 คน และ 250 คน ตามลำดับ มาวิเคราะห์ร่วมด้วย

4.1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม

ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ (PHT-induced SCARs) จำนวน 36 คน และกลุ่มควบคุมจำนวน 100 คน แสดงไว้ในตารางที่ 17 เพศ อายุ และภูมิภาคเนาของผู้ป่วยระหว่างสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ประมาณร้อยละ 60 เป็นเพศหญิง ส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 60 มีภูมิลำเนาบ้านเกิดเป็นชาวไทยภาคกลาง รองลงมาคือภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 52.9 ± 17.0 และ 49.0 ± 12.3 ปี ในกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุมตามลำดับ ขนาดยาเฟนิทอยน์ที่ได้รับต่อวันของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ($p = 0.510$) อยู่ในช่วง 100-400 มก./วัน มีค่ากลาง (median) คือ 300 มก./วัน ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมทุกรายใช้ยาเฟนิทอยน์ติดต่อกันนานเกิน 3 เดือน โดยไม่เกิดผื่นแพ้ยา (cADRs) และพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่ (ร้อยละ 82.0) ใช้ยาเฟนิทอยน์ติดต่อกันนานกว่า 1 ปี ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 38.9) มีระยะเวลาการใช้ยาเฟนิทอยน์รวม 4-6 สัปดาห์ โดยมีค่ากลาง (median) คือ 26 วัน ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่ทั้งในกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์ (ร้อยละ 91.7) และกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 88.0) มีการใช้ยาอื่นๆ (co-medications) ร่วมด้วยขณะที่ได้รับยาเฟนิทอยน์

เมื่อแยกวิเคราะห์เป็นแต่ละกลุ่มอาการแพ้ (phenotype-specific) พบว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์มีอายุเฉลี่ยสูงที่สุดคือ 57.9 ± 12.7 ปี รองลงมาคือผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS มีอายุเฉลี่ย 49.2 ± 19.0 ปี และผู้ป่วยกลุ่มควบคุมมีอายุเฉลี่ย 49.0 ± 12.3 ปี ตามลำดับ โดยกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS (PHT-induced SJS) มีอายุเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มควบคุม (PHT-tolerant control) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.010$) ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกอื่นๆ ได้แก่ เพศ ภูมิลำเนาบ้านเกิด ขนาดยาเฟนิทอยน์ที่ได้รับต่อวัน และประวัติการได้รับยาร่วมขณะที่ใช้ยาเฟนิทอยน์ระหว่างกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยาทั้งชนิด SJS และ DRESS/DHS ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (ตารางที่ 18)

ตารางที่ 17 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม

ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก	กลุ่ม SCARs n=36	กลุ่มควบคุม n=100	p-value
เพศ, จำนวนคน (ร้อยละ)			
ผู้หญิง	22 (61.1)	64 (64.0)	0.758 ^s
ผู้ชาย	14 (38.9)	36 (36.0)	
อายุ, ปี			
ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	52.9±17.0	49.0 ±12.3	0.218 [#]
ภูมิลำเนาบ้านเกิด, จำนวนคน (ร้อยละ)			
ภาคกลาง	26 (72.2)	62 (62.0)	0.271 ^{s,n}
ภูมิภาคอื่นๆ	10 (27.8)	38 (38.0)	
- ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	5 (13.9)	15 (15.0)	
- ภาคใต้	2 (5.6)	11 (11.0)	
- ภาคเหนือ	0 (0)	4 (4.0)	
- ภาคตะวันออก	1 (2.8)	6 (6.0)	
- ภาคตะวันตก	2 (5.6)	2 (2.0)	
ข้อมูลการใช้ยาเฟนิทอยน์			
ขนาดยาเฟนิทอยน์ที่ได้รับต่อวัน, มก./วัน			
มัธยฐาน	300	300	0.510 [†]
[พิสัย]	[200-300]	[100-400]	
ระยะเวลาการได้รับยาเฟนิทอยน์, วัน			
มัธยฐาน	26	1008	<0.001 [†]
[พิสัย]	[7-65]	[91-8972]	
ช่วงระยะเวลาการได้รับยาเฟนิทอยน์, จำนวนคน (ร้อยละ)			
1-2 สัปดาห์	5 (13.9)	0 (0)	
2-3 สัปดาห์	8 (22.2)	0 (0)	
3-4 สัปดาห์	6 (16.7)	0 (0)	
4-6 สัปดาห์	14 (38.9)	0 (0)	

ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก	กลุ่ม SCARs n=36	กลุ่มควบคุม n=100	p-value
6-8 สัปดาห์	1 (2.8)	0 (0)	
8-12 สัปดาห์	2 (5.6)	0 (0)	
3-6 เดือน	0 (0)	3 (3.0)	
6-12 เดือน	0 (0)	15 (15.0)	
> 1 ปี	0 (0)	82 (82.0)	
ระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือด^ก, มคก/มล	(n=6)	(n=45)	
มัธยฐาน	14.81	12.54	0.414 ^{†,ก}
[พิสัย]	[7.80-47.36]	[1.23-37.73]	
ยาที่ได้รับร่วมขณะที่มีการใช้ยาเฟนิทอยน์, จำนวนคน (ร้อยละ)			
มี	33 (91.7)	88 (88.0)	0.759 [§]
ไม่มี	3 (8.3)	12 (12.0)	

n หมายถึง จำนวนผู้ป่วย

^ก เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่มีภูมิแพ้เนื้องอกกลางและภูมิแพ้ชนิดอื่นๆ

^ข เป็นข้อมูลจากผู้ป่วยที่เริ่มใช้หรือมีการปรับขนาดยาเฟนิทอยน์นานกว่า 5 วัน ขึ้นไป

^ค เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิด SCARs จากยาเฟนิทอยน์จำนวน 6 คน กับกลุ่มควบคุมจำนวน 45 คน

[§] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed), # วิเคราะห์ข้อมูลโดย Student's t-test,

[†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Mann-Whitney U test

ตารางที่ 18 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS หรือ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม

ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก	กลุ่ม	กลุ่ม	กลุ่ม	p-value ^ก	p-value ^ข
	SJS (n=15)	DRESS/DHS (n=21)	ควบคุม (n=100)		
เพศ, จำนวนคน (ร้อยละ)					
ผู้หญิง	9 (60.0)	13 (61.9)	64 (64.0)	0.779 ^ส	1.000 ^ส
ผู้ชาย	6 (40.0)	8 (38.1)	36 (36.0)		
อายุ, ปี					
ค่าเฉลี่ย ± SD	57.9 ±12.7	49.2 ±19.0	49.0 ±12.3	0.010 [#]	0.957 [#]
มัธยฐาน [พิสัย]	61 (30-77)	53 (17-79)	50 (19-82)		
ภูมิลำเนาบ้านเกิด, จำนวนคน (ร้อยละ)					
ภาคกลาง	11 (73.3)	15 (71.4)	62 (62.0)	0.567 ^{ส,ค}	0.465 ^{ส,ค}
ภูมิภาคอื่นๆ	4 (26.7)	6 (28.6)	38 (38.0)		
- ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	2 (13.3)	3 (14.3)	15 (15.0)		
- ภาคใต้	1 (6.7)	1 (4.8)	11 (11.0)		
- ภาคเหนือ	0 (0)	0 (0)	4 (4.0)		
- ภาคตะวันออก	0 (0)	1 (4.8)	6 (6.0)		
- ภาคตะวันตก	1 (6.7)	1 (4.8)	2 (2.0)		
ข้อมูลการใช้ยาเฟนิทอยน์					
ขนาดยาเฟนิทอยน์ที่ได้รับต่อวัน, มก./วัน					
มัธยฐาน	300	300	300	0.915 [†]	0.619 [†]
[พิสัย]	[200-300]	[200-300]	[100-400]		
ช่วงระยะเวลาการได้รับยาเฟนิทอยน์, วัน					
มัธยฐาน	26	25	1008	<0.001 [†]	<0.001 [†]
[พิสัย]	[7-65]	[8-51]	[91-8972]		

ข้อมูลทั่วไป/ข้อมูลทางคลินิก	กลุ่ม	กลุ่ม	กลุ่ม	p-value ^ก	p-value ^ข
	SJS (n=15)	DRESS/DHS (n=21)	ควบคุม (n=100)		
ช่วงระยะเวลาการได้รับยาเฟนิทอยน์, จำนวนคน (ร้อยละ)					
1-2 สัปดาห์	3 (20.0)	2 (9.5)	0 (0)		
2-3 สัปดาห์	3 (20.0)	5 (23.8)	0 (0)		
3-4 สัปดาห์	2 (13.3)	4 (19.0)	0 (0)		
4-6 สัปดาห์	5 (33.3)	9 (42.9)	0 (0)		
6-8 สัปดาห์	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)		
8-12 สัปดาห์	2 (13.3)	0 (0)	0 (0)		
3-6 เดือน	0 (0)	0 (0)	3 (3.0)		
6-12 เดือน	0 (0)	0 (0)	15 (15.0)		
> 1ปี	0 (0)	0 (0)	82 (82.0)		
ระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือด ^ค , มคก/มล					
มัธยฐาน	(n=1) 15.97	(n=5) 13.65	(n=45) 12.54	0.739 ^{ด,จ}	0.488 ^{ด,จ}
[พิสัย]	NA	[7.80-47.36]	[1.23-37.73]		
ยาที่ได้รับร่วมขณะที่มีการใช้ยาเฟนิทอยน์, จำนวนคน (ร้อยละ)					
มี	13 (86.7)	20 (95.2)	88 (88.0)	1.000 ^ส	0.462 ^ส
ไม่มี	2 (13.3)	1 (4.8)	12 (12.0)		

ก หมายถึง จำนวนผู้ป่วย, NA หมายถึง ไม่สามารถคำนวณค่าได้, SD หมายถึง ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

^ก เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม

^ข เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม

^ค เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่มีภูมิแพ้ยาและภูมิแพ้ชนิดอื่นๆ

^ด เป็นข้อมูลจากผู้ป่วยที่เริ่มใช้หรือมีการปรับขนาดยาเฟนิทอยน์นานกว่า 5 วัน ขึ้นไป

^จ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์จำนวน 1 คน หรือเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์จำนวน 5 คน กับกลุ่มควบคุมจำนวน 45 คน

^ส วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed), [#] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Student's t-test,

[†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Mann-Whitney U test

4.1.2 อาการแสดงและข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยขณะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์

ข้อมูลเกี่ยวกับอาการแพ้ยา ข้อมูลทางคลินิกในขณะที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์ และการรักษาแสดงไว้ในตารางที่ 19 จากการศึกษาพบว่า ระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มแสดงอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์ (onset of reaction) อยู่ในช่วง 7 ถึง 61 วัน หลังจากได้รับยา ซึ่งพบความถี่สูงสุดในช่วง 2-3 สัปดาห์แรก หลังจากเริ่มใช้ยาเพนิทอยน์ คิดเป็นร้อยละ 27.8 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (PHT-induced SCARs) โดยมีค่ากลาง (median) คือ 22 วัน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (SCARs) เกือบทั้งหมด (ร้อยละ 94.4) แสดงอาการแพ้ภายใน 8 สัปดาห์แรกของการได้รับยาเพนิทอยน์ เมื่อแยกพิจารณาในแต่ละกลุ่มอาการแพ้พบว่า การเกิดผื่นชนิด SJS จากยาเพนิทอยน์ มีความถี่สูงสุดในช่วง 1-2 สัปดาห์แรกของการใช้ยา ในขณะที่การเกิดผื่นชนิด DRESS/DHS มีความถี่สูงสุดในช่วง 2-3 สัปดาห์แรก นอกจากนี้พบว่าไข้เป็นอาการนำ (prodrome) ที่พบได้บ่อย มากกว่าครึ่งของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์ (PHT-induced SCARs) มีไข้ร่วมด้วย โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด DRESS/DHS ซึ่งพบว่าร้อยละ 71.4 ของผู้ป่วยในกลุ่มตัวกล่าวมีไข้ (อุณหภูมิร่างกาย $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) ร่วมด้วยในขณะที่เกิดอาการแพ้ยา

จากการทบทวนประวัติพบว่า ตับเป็นอวัยวะภายในที่พบความผิดปกติบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์ (PHT-induced SCARs cases) ผู้ป่วยร้อยละ 80.6 ที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเพนิทอยน์มีภาวะตับอักเสบ (AST และ/หรือ ALT ≥ 100 หน่วยสากล/ลิตร) ร่วมด้วย รองลงมาคือความผิดปกติของระบบกล้ามเนื้อและหัวใจ (ร้อยละ 8.3) ตามด้วยความผิดปกติของไต (ร้อยละ 2.8) และความผิดปกติของปอด (ร้อยละ 2.8) เมื่อแยกพิจารณาในแต่ละกลุ่มอาการแพ้พบว่าผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS ทุกราย ทั้ง 21 คน (ร้อยละ 100) มีภาวะตับอักเสบร่วมด้วย ในขณะที่พบภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด SJS น้อยกว่า คือ ร้อยละ 53.3 (8 คน จาก 15 คน) (ตารางที่ 19)

ในส่วนของระบบเลือดพบว่าผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด DRESS/DHS จากยาเพนิทอยน์ ร้อยละ 76.2 (16 คน จาก 21 คน) มีความผิดปกติของระบบเลือดร่วมด้วย โดยการตรวจพบ atypical lymphocyte ในกระแสเลือดและภาวะอีโอซิโนฟิลสูง (eosinophilia) เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุด 2 อันดับแรกในผู้ที่เกิดผื่นชนิด DRESS/DHS คือ ร้อยละ 47.6 และ ร้อยละ 42.9

ตามลำดับ ซึ่งผู้ป่วยจำนวน 4 คน (ร้อยละ 19.0) มีภาวะอีโอซิโนซิลสูงในระดับไม่รุนแรง (ระดับ 1) และผู้ป่วยจำนวน 5 คน (ร้อยละ 23.8) มีภาวะอีโอซิโนซิลสูงในระดับปานกลาง-รุนแรง (ระดับ 2) ดังแสดงในตารางที่ 19 ในขณะที่ผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด SJS จะพบความผิดปกติของระบบเลือดร่วมด้วยน้อยกว่า (ร้อยละ 33.3)

สำหรับลักษณะผื่นที่พบในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS โดยทั่วไปมีรูปแบบต่างกัน กล่าวคือผื่นที่พบในผู้ป่วยที่เกิด SJS ส่วนใหญ่ (ประมาณร้อยละ 70) มีลักษณะเป็นผื่นนูนสลับผื่นราบ (maculopapular rash; MP rash) ร่วมกับการมี atypical targets หรือถุงน้ำพอง (vesicle/ bullae) ผู้ป่วย SJS ทุกรายมีการอักเสบของเยื่ออวัยวะ (mucosal involvement) ร่วมด้วยอย่างน้อย 2 ตำแหน่ง ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าเยื่อบุตาและเยื่อบุปากเป็นตำแหน่งที่พบการอักเสบบ่อยที่สุด (ร้อยละ 100) รองลงมาคือการอักเสบของเยื่ออวัยวะเพศ (ร้อยละ 20) ในขณะที่ผื่นที่พบในผู้ป่วยที่เกิด DRESS/DHS ส่วนมากมีลักษณะเป็น MP rash โดยอาจมีผื่นรูปแบบอื่นๆ เช่น ผื่นลอก (desquamation) หรือผื่นสะเก็ด (scaling) ร่วมด้วย แต่ไม่พบลักษณะของ atypical target หรือถุงน้ำพอง ผู้ป่วย DRESS/DHS บางรายอาจจะมีการอักเสบของเยื่ออวัยวะ 1-2 ตำแหน่งร่วมด้วย แต่สัดส่วนที่พบและความรุนแรงที่เกิดขึ้นจะน้อยกว่าในกลุ่มผู้ป่วย SJS (ตารางที่ 19)

จากการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงกับยาเพนิทอยน์ (causality assessment) โดยใช้เกณฑ์ประเมิน Naranjo's พบว่าร้อยละ 80.6 (30 คน จาก 36 คน) ของผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (SCARs) มีผลการประเมินในระดับน่าจะใช่ (probable) ถึงใช่แน่นอน (definite) และร้อยละ 16.7 มีผลการประเมินในระดับอาจจะใช่ (possible) เมื่อแยกพิจารณาในแต่ละกลุ่มอาการแพ้พบว่ามากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด SJS และ DRESS/DHS มีผลการประเมิน Naranjo's ตั้งแต่ระดับน่าจะใช่ (probable) ขึ้นไป สำหรับผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด SJS เมื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด SJS กับยาเพนิทอยน์อีกครั้งโดยใช้เกณฑ์ประเมิน ALDEN พบว่าร้อยละ 86.6 (13 คน จาก 15 คน) ของผู้ป่วยมีผลการประเมินในระดับน่าจะใช่ (probable) ถึงน่าจะใช่มาก (very probable) และร้อยละ 13.3 มีผลการประเมินในระดับอาจจะใช่ (possible) ในส่วนของผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS เมื่อประเมินลักษณะอาการแพ้ตามระบบการให้คะแนนของ RegiSCAR (RegiSCAR scoring system) พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 57.1 (12 คน จาก 21 คน) ได้รับการประเมินว่าอาการแพ้ที่เกิดขึ้นน่าจะใช่ (probable) หรือใช่ (definite) อาการของ DRESS/DHS แน่นนอน ส่วนอีก 9 คน (ร้อยละ 42.9) อยู่ในระดับอาจจะใช่ (possible) (ตารางที่ 19)

เมื่อพิจารณาถึงความรุนแรงของอาการที่เกิดขึ้น พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยมากกว่าครึ่ง (ร้อยละ 58.3) ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 60 ใช้ระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่า 1 สัปดาห์ โดยมีระยะเวลาการนอนในโรงพยาบาลประมาณ 9 วัน นอกจากนี้ยังทำให้ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 ต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น ในส่วนของการรักษาที่ใช้ในการรักษาอาการแพ้ส่วนใหญ่เป็นยาในกลุ่มสเตียรอยด์และยาต้านฮีสตามีน แต่มีผู้ป่วย 1 คน ที่เกิด SJS ซึ่งมีอาการรุนแรงต้องใช้โิมมูโนโกลบูลิน (intravenous immunoglobulin; IVIG) ร่วมด้วยในการรักษา (ตารางที่ 19)

ในส่วนของยากันชักทดแทนพบว่าร้อยละ 58.3 (22 คน) ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์มีการใช้ยากันชักชนิดอื่นแทนยาเฟนิทอยน์ โดย levetiracetam เป็นยากันชักที่มีการนำมาใช้ทดแทนบ่อยที่สุด (17 คน จาก 22 คน) รองลงมาคือ valproic acid (4 คน)

ตารางที่ 19 แสดงข้อมูลเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์

ข้อมูลทางคลินิก/อาการแพ้ยา/ การรักษา	กลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากยาเฟนิทอยน์		
	SJS (n=15)	DRESS/DHS (n=21)	รวม SCARs (n=36)
ระยะเวลาที่เกิดอาการแพ้ยาหลังจากได้รับยาเฟนิทอยน์ (onset), วัน			
มัธยฐาน [พิสัย]	21 (7-61)	23 (8-48)	22 (7-61)
ช่วงระยะเวลาที่เกิดอาการแพ้ยาหลังจากได้รับยาเฟนิทอยน์ (onset), จำนวนคน (ร้อยละ)			
1-2 สัปดาห์	5 (33.3)	3 (14.3)	8 (22.2)
2-3 สัปดาห์	3 (20.0)	7 (33.3)	10 (27.8)
3-4 สัปดาห์	2 (13.3)	4 (19.0)	6 (16.7)
4-6 สัปดาห์	3 (20.0)	6 (28.6)	9 (25.0)
6-8 สัปดาห์	0 (0)	1 (4.8)	1 (2.8)
8-12 สัปดาห์	2 (13.3)	0 (0)	2 (5.6)
มีไข้ $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, จำนวนคน (ร้อยละ)			
	4 (26.7)	15 (71.4)	19 (52.8)
ต่อมน้ำเหลืองโต, จำนวนคน (ร้อยละ)			
	1 (6.7)	7 (33.3)	8 (22.2)
ความผิดปกติของอวัยวะภายใน, จำนวนคน (ร้อยละ)			
ตับผิดปกติ ^a	8 (53.3)	21 (100)	29 (80.6)
AST			
<100 หน่วยสากล/ลิตร	9 (60.0)	5 (23.8)	14 (38.9)
100-499 หน่วยสากล/ลิตร	5 (33.3)	13 (61.9)	18 (50.0)
≥ 500 หน่วยสากล/ลิตร	1 (6.7)	3 (14.3)	4 (11.1)
ALT			
<100 หน่วยสากล/ลิตร	7 (46.7)	0 (0)	7 (19.4)
100-499 หน่วยสากล/ลิตร	7 (46.7)	18 (85.7)	25 (69.4)
≥ 500 หน่วยสากล/ลิตร	1 (6.7)	3 (14.3)	4 (11.1)

ข้อมูลทางคลินิก/อาการแพ้ยา/ การรักษา	กลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากยาเพนิทอยน์		
	SJS (n=15)	DRESS/DHS (n=21)	รวม SCARs (n=36)
ALP			
<300 หน่วยสากล/ลิตร	14 (93.3)	16 (76.2)	30 (83.3)
300-499 หน่วยสากล/ลิตร	1 (6.7)	2 (9.5)	3 (8.3)
≥500 หน่วยสากล/ลิตร	0	3 (14.3)	3 (8.3)
ไตผิดปกติ ^๖	0	1 (4.8)	1 (2.8)
ปอดผิดปกติ	1 (6.7)	0	1 (2.8)
กล้ามเนื้อ/หัวใจผิดปกติ	0	3 (14.3)	3 (8.3)
ความผิดปกติของระบบเลือด, จำนวนคน (ร้อยละ)			
พบความผิดปกติของระบบเลือด ^๓	5 (33.3)	16 (76.2)	21 (58.3)
ภาวะอีโอซิโนฟิลสูง (eosinophilia) ^๓	1 (6.7)	9 (42.9)	10 (27.8)
จำนวนอีโอซิโนฟิล (absolute eosinophil counts)			
<700 เซลล์/มคล.	14 (99.3)	12 (57.1)	26 (72.2)
700-1499 เซลล์/มคล. (ระดับ 1)	1 (6.7)	4 (19.0)	5 (13.9)
≥1500 เซลล์/มคล. (ระดับ 2)	0 (0)	5 (23.8)	5 (13.9)
พบ atypical lymphocyte ในกระแสเลือด	0 (0)	10 (47.6)	10 (27.8)
ภาวะเม็ดเลือดขาวสูง (leucocytosis) ^๓	1 (6.7)	7 (33.3)	8 (22.2)
ภาวะนิวโทรฟิลสูง (neutrophilia) ^๓	1 (6.7)	5 (23.8)	6 (16.7)
ภาวะลิมโฟไซต์สูง (lymphocytosis) ^๓	0 (0)	2 (9.5)	2 (5.6)
ภาวะโมโนไซต์สูง (monocytosis) ^๓	1 (6.7)	5 (23.8)	6 (16.7)
ภาวะเกล็ดเลือดสูง (thrombocytosis) ^๓	1 (6.7)	2 (9.5)	3 (8.3)
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ^๓	2 (13.3)	2 (9.5)	4 (11.1)
ลักษณะผื่น, จำนวนคน (ร้อยละ)			
Maculopapular rash	11 (73.3)	21 (100)	32 (88.9)
Target-like lesion	11 (73.3)	0 (0)	11 (30.6)
Scaling/desquamation	2 (13.3)	4 (19.0)	6 (16.7)
Vesicle/ bullae	3 (20.0)	0 (0)	3 (8.3)

ข้อมูลทางคลินิก/อาการแพ้ยา/ การรักษา	กลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากยาเฟนิทอยน์		
	SJS (n=15)	DRESS/DHS (n=21)	รวม SCARs (n=36)
Purpura	1 (6.7)	1 (4.8)	2 (5.6)
Eczema-like lesion	2 (13.3)	0 (0)	2 (5.6)
หน้าบวม (facial edema)	4 (26.7)	8 (38.1)	12 (33.3)
การอักเสบของเยื่อ, จำนวนคน (ร้อยละ)			
บริเวณที่พบการอักเสบของเยื่อ			
ปาก	15 (100)	3 (14.3)	18 (50.0)
ตา	15 (100)	1 (4.8)	16 (44.4)
อวัยวะเพศ	3 (20.0)	0 (0)	3 (8.3)
จำนวนตำแหน่งการอักเสบของเยื่อ			
1 ตำแหน่ง	0 (0)	2 (9.5)	2 (5.6)
2 ตำแหน่ง	12 (80.0)	1 (4.8)	13 (36.1)
≥ 3 ตำแหน่ง	3 (20.0)	0 (0)	3 (8.3)
ผลการประเมิน Naranjo's algorithm, จำนวนคน (ร้อยละ)			
Definite	1 (6.7)	0 (0)	1 (2.8)
Probable	12 (80.0)	17 (81.0)	29 (80.6)
Possible	2 (13.3)	4 (19.0)	6 (16.7)
Doubtful	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ผลการประเมิน ALDEN algorithm, จำนวนคน (ร้อยละ)			
Very probable	10 (66.7)	-	-
Probable	3 (20.0)	-	-
Possible	2 (13.3)	-	-
Unlikely	0 (0)	-	-
Very unlikely	0 (0)	-	-

ข้อมูลทางคลินิก/อาการแพ้ยา/ การรักษา	กลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากยาเพนิทอยน์		
	SJS (n=15)	DRESS/DHS (n=21)	รวม SCARs (n=36)
ผลการประเมิน RegiSCAR scoring system, จำนวนคน (ร้อยละ)			
Definite	-	4 (19.0)	-
Probable	-	8 (38.1)	-
Possible	-	9 (42.9)	-
No case	-	0 (0)	-
ความรุนแรงของอาการแพ้ยา, จำนวนคน (ร้อยละ)			
ติดตามอาการเป็นผู้ป่วยนอก/ ส่งตัวต่อ	2 (13.3)	3 (14.3)	5 (13.9)
เพิ่มระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาล	3 (20.0)	7 (33.3)	10 (27.8)
ต้องเข้ารับการรักษา/ สังเกตอาการในโรงพยาบาล	10 (66.7)	11 (52.4)	21 (58.3)
ระยะเวลาที่เข้ารับการรักษา/ สังเกตอาการ ในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการแพ้ยา, วัน มัธยฐาน [พิสัย] ^s	9 [3-24]	8 [1-32]	9 [1-32]
ช่วงเวลาที่เข้ารับการรักษา/ สังเกตอาการในโรงพยาบาล เนื่องจากอาการแพ้ยา, จำนวนคน (ร้อยละ)			
1-7 วัน ^s	4 (40.0)	4 (36.4)	8 (38.1)
8-14 วัน ^s	4 (40.0)	6 (54.5)	10 (47.6)
> 14 วัน ^s	2 (20.0)	1 (9.1)	3 (14.3)
การรักษาอาการแพ้ยา, จำนวนคน (ร้อยละ)			
ใช้ยาทาสเตียรอยด์ (topical steroids)	11 (73.3)	19 (90.5)	30 (83.3)
ใช้ยาหยอดตาสเตียรอยด์ (steroid eye drop)	7 (46.7)	1 (4.8)	8 (22.2)
ใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานหรือฉีด (systemic steroids)	13 (86.7)	16 (76.2)	29 (80.6)
ใช้ยาต้านฮีสตามีนชนิดรับประทานหรือฉีด (systemic antihistamines)	7 (46.7)	20 (95.2)	27 (75.0)
ใช้อิมมูโนโกลบูลิน (IVIG)	1 (6.7)	0 (0)	1 (2.8)

ข้อมูลทางคลินิก/อาการแพ้ยา/ การรักษา	กลุ่มอาการไม่พึงประสงค์จากยาเฟนิทอยน์		
	SJS (n=15)	DRESS/DHS (n=21)	รวม SCARs (n=36)
การใช้อย่างอื่นทดแทน (substitution drugs) , จำนวนคน (ร้อยละ)			
มี	6 (40.0)	16 (76.2)	22 (61.1)
ไม่มี	9 (60.0)	5 (23.8)	14 (38.9)
ยากันชักที่ใช้ทดแทนยาเฟนิทอยน์ , จำนวนคน (ร้อยละ)			
Levetiracetam [¶]	4 (66.7)	13 (81.3)	17 (77.3)
Valproic acid [¶]	2 (33.3)	2 (12.5)	4 (18.2)
Gabapentin [¶]	0 (0)	1 (6.3)	1 (4.5)

[¶] ค่า AST หรือ ALT \geq 100 หน่วยสากล/ลิตร, [¶] ค่า serum creatinine มากกว่า 1.5 เท่า ของช่วงค่าปกติ, [¶] จำนวนอีโอซิโนฟิล \geq 700 เซลล์/มค., [¶] จำนวนเม็ดเลือดขาว $>$ 10,000 เซลล์/มค., [¶] จำนวนนิวโทรฟิล $>$ 7000 เซลล์/มค., [¶] จำนวนลิมโฟไซต์ $>$ 4,000 เซลล์/มค., [¶] จำนวนโมโนไซต์ $>$ 1,000 เซลล์/มค., [¶] จำนวนเกล็ดเลือด $>$ 400,000 เซลล์/มค., [¶] จำนวนเกล็ดเลือด $<$ 100,000 เซลล์/มค.

[†] กรณีที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติของระบบเลือดมากกว่า 1 ชนิด นับเพียงครั้งเดียวถือเป็น 1 คน

[§] เป็นข้อมูลจากผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จำนวน 10 คน และ DRESS/DHS จำนวน 11 คน (รวม SCARs จำนวน 21 คน) ที่เข้ารับการรักษา/สังเกตอาการในโรงพยาบาล

[¶] เป็นข้อมูลจากผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จำนวน 6 คน และ DRESS/DHS จำนวน 16 คน (รวม SCARs จำนวน 22 คน) ที่มีการใช้อย่างอื่นทดแทนยาเฟนิทอยน์

4.1.3 ประวัติยาที่ได้รับร่วมขณะที่ผู้ป่วยใช้ยาเฟนิทอยน์

จากประวัติผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุมรวม 136 คน พบว่ามีรายการยาที่ใช้ร่วมกันกับยาเฟนิทอยน์ (co-medications) ทั้งหมด 129 รายการ ดังแสดงในตารางที่ 20 และภาคผนวก ง ตารางที่ 2 ผู้ป่วยบางรายมีการใช้ยาร่วมกันมากกว่าหนึ่งชนิด โดยชนิดยาที่มีการใช้ร่วมกับยาเฟนิทอยน์บ่อยที่สุด 5 อันดับแรก ได้แก่ calcium carbonate (ร้อยละ 20.59) folic acid (ร้อยละ 19.85) simvastatin (ร้อยละ 19.12) omeprazole (ร้อยละ 18.38) และ levetiracetam (ร้อยละ 14.71) ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาถึงการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ได้รับร่วมกับยาเฟนิทอยน์ พบว่ามียาจำนวน 28 รายการ ที่มีรายงานการเกิดอันตรกิริยากับยาเฟนิทอยน์และส่งผลต่อระดับยาหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาเฟนิทอยน์ (193) ดังแสดงในตารางที่ 20 โดยยาจำนวน 9 รายการในกลุ่มนี้เป็นยาที่มีการใช้ร่วมกับยาเฟนิทอยน์บ่อย คือ มีการใช้ร่วมกันมากกว่าร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (SCARs) และกลุ่มควบคุมรวมกัน ซึ่งระดับนัยสำคัญและความรุนแรงของการเกิดอันตรกิริยาของยาทั้ง 9 รายการ เป็นดังนี้ carbamazepine, folic acid และ valproic acid มีนัยสำคัญของการเกิดอันตรกิริยากับยาเฟนิทอยน์ในระดับ 2 (sig.2) clonazepam, omeprazole และ topiramate มีนัยสำคัญของการเกิดอันตรกิริยากับยาเฟนิทอยน์ในระดับ 4 (sig.4) สำหรับ aspirin, calcium carbonate และ phenobarbital มีนัยสำคัญของการเกิดอันตรกิริยากับยาเฟนิทอยน์ในระดับ 5 (sig.5) (รายละเอียดแสดงไว้ในภาคผนวก ง ตารางที่ 3)

ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปร (bivariate analysis) ระหว่างยาที่ใช้ร่วม (co-medications) กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์มีเกณฑ์การคัดเลือกยาร่วมที่นำมาวิเคราะห์ คือ เป็นยาที่มีการใช้ร่วมกันบ่อย (มากกว่าร้อยละ 5) และมีนัยสำคัญของการเกิดอันตรกิริยากับยาเฟนิทอยน์ตั้งแต่ระดับ 4 (sig.4) ขึ้นไป เนื่องจากเป็นระดับที่มีรายงานการเกิดอันตรกิริยาตั้งแต่ระดับปานกลางขึ้นไป คือ ผลที่เกิดขึ้นอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการเลวลง ต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลหรืออยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้น ดังนั้นจากข้อมูลที่แสดงไว้ข้างต้น จึงมีจำนวน 6 รายการ ที่คัดเลือกมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ ได้แก่ carbamazepine, folic acid, valproic acid, clonazepam, omeprazole และ topiramate

สำหรับยาอื่นๆ ที่มีการใช้ร่วมกับยาเฟนิทอยน์บ่อยและมีอันตรกิริยากับยาเฟนิทอยน์ ได้แก่ losartan, simvastatin, paracetamol และ prednisolone ไม่ได้นำมาวิเคราะห์เนื่องจากอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นมีผลต่อนั้นๆ เพียงทิศทางเดียว ไม่ได้มีผลต่อระดับยาหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาเฟนิทอยน์ (193)

ตารางที่ 20 แสดงรายการยาาร่วมที่มีอันตรกริยากับยาเฟนิทอยน์และมีผลต่อระดับยาหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาเฟนิทอยน์ พร้อมระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกริยาระหว่างยา[†]

รายการยาที่ใช้ร่วม [§]	จำนวนผู้ใช้ยาาร่วม [#]	ร้อยละ ^{##}
กลุ่มยากันชัก (antiepileptic drugs)		
Valproic acid [sig.2]	18	13.24
Carbamazepine [sig.2]	9	6.62
Topiramate [sig.4]	8	5.88
Phenobarbital [sig.5]	7	5.15
Gabapentin [sig.4]	5	3.68
กลุ่มยาระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system drugs)		
Clonazepam [sig.4]	9	6.62
Lorazepam [sig.2]	5	3.68
Amitriptyline [sig.4]	3	2.21
Nortriptyline [sig.4]	3	2.21
Sertraline [sig.2]	3	2.21
Alprazolam [sig.2]	2	1.47
Clorazepate [sig.2]	2	1.47
Perphenazine [sig.4]	1	0.74
กลุ่มยาระบบไหลเวียนโลหิต (cardiovascular system drugs)		
Aspirin [sig.5]	14	10.29
Warfarin [sig.2]	6	4.41
กลุ่มยาต้านจุลชีพ (antimicrobial drugs)		
Acyclovir [sig.4]	1	0.74
Ciprofloxacin [sig.4]	1	0.74
Isoniazid [sig.2]	1	0.74
Rifampicin [sig.2]	1	0.74
Sulfamethoxazole + Trimethoprim [sig.2]	1	0.74

รายการยาที่ใช้ร่วม [§]	จำนวนผู้ใช้ยา [#]	ร้อยละ ^{##}
กลุ่มยาระบบทางเดินอาหาร (gastro-intestinal system drugs)		
Omeprazole [sig.4]	25	18.38
Milk of magnesia (MOM) [sig.5] ^{††}	1	0.74
กลุ่มยาบรรเทาอาการปวด และยากระดูกกล้ามเนื้อ และข้อต่อ (analgesic and musculoskeletal & joint diseases drugs)		
Allopurinol [sig.4]	1	0.74
Ibuprofen [sig.4]	1	0.74
กลุ่มวิตามินและเกลือแร่ (Vitamins and minerals)		
Calcium carbonate [sig.5] ^{††}	28	20.59
Folic acid [sig.2]	27	19.85
กลุ่มยาสเตียรอยด์ (corticosteroids)		
Dexamethasone [sig.2]	6	4.41
ยาอื่นๆ		
Capecitabine [sig.2]	1	0.74

[†] ความหมายและการกำหนดระดับนัยสำคัญทางคลินิกได้แสดงในภาคผนวก ง

[§] ผู้ป่วยบางรายมียาที่รับประทานมากกว่า 1 ชนิด

[#] จำนวนรวมของผู้ป่วยที่ใช้ยาร่วมดังกล่าวในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม

^{##} คำนวณจากจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุมรวมจำนวน 136 คน

^{††} เป็นอันตรกิริยาที่สามารถเลี่ยงได้โดยให้ยาคนละเวลากัน

4.1.4 ประวัติโรคร่วมและโรคประจำตัวของผู้ป่วย

จากประวัติผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเพนิทอยน์และกลุ่มควบคุมรวม 136 คน พบว่ากลุ่มโรคลมชักและอาการผิดปกติชั่วคราวเป็นกลุ่มโรคที่พบบากที่สุดในการศึกษานี้ โดยโรคลมชักเป็นโรคที่พบบ่อยที่สุด (ร้อยละ 61.03) รองลงมาคือ กลุ่มโรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 31.62) และกลุ่มโรคหลอดเลือดสมอง (ร้อยละ 26.47) ตามลำดับ สำหรับกลุ่มโรคร่วมและโรคประจำตัวอื่นๆ แสดงไว้ในตารางที่ 21 และภาคผนวก จ

ตารางที่ 21 แสดงรายการกลุ่มโรคร่วม/โรคประจำตัวของผู้ป่วย

กลุ่มโรคร่วม/โรคประจำตัว [§]	จำนวนคน [#]	ร้อยละ ^{##}
กลุ่มโรคลมชักและอาการผิดปกติชั่วคราว	83	61.03
กลุ่มโรคความดันโลหิตสูง	43	31.62
กลุ่มโรคหลอดเลือดสมอง	36	26.47
กลุ่มโรคไขมันในเลือดสูง	38	27.94
กลุ่มโรคมะเร็ง	35	25.73
กลุ่มโรคความผิดปกติทางจิตและพฤติกรรม	15	11.03
กลุ่มโรคเบาหวาน	15	11.03
กลุ่มโรคหัวใจ	11	8.09
กลุ่มโรคภูมิแพ้	10	7.35
กลุ่มโรคตับ	3	2.21
กลุ่มโรคไต	3	2.21

[§] ผู้ป่วยบางรายมีโรคร่วม/โรคประจำตัว มากกว่า 1 กลุ่มโรค

[#] จำนวนรวมของผู้ป่วยที่มีโรคร่วม/โรคประจำตัวดังกล่าวในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเพนิทอยน์และกลุ่มควบคุม

^{##} คำนวณจากจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเพนิทอยน์และกลุ่มควบคุมรวมจำนวน 136 คน

4.1.5 ประวัติการแพ้ยาของผู้ป่วย

จากประวัติผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุมรวม 136 คน มีผู้ป่วยจำนวน 25 คน หรือร้อยละ 18.38 มีประวัติแพ้ยาอื่นๆ ร่วมด้วยนอกเหนือจากยาเฟนิทอยน์ โดยยาต้านจุลชีพเป็นกลุ่มยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้มากที่สุด คือ ร้อยละ 8.82 (จำนวน 12 คน) รองลงมาคือกลุ่มยากันชัก (จำนวน 6 คน, ร้อยละ 4.41) และกลุ่มสารทึบรังสี (จำนวน 5 คน, ร้อยละ 3.68) ตามลำดับ สำหรับรายชื่อยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้มากที่สุด ได้แก่ ยา penicillin (จำนวน 5 คน, ร้อยละ 3.68) รองลงมาคือ ยา sulfamethoxazole + trimethoprim (จำนวน 3 คน, ร้อยละ 2.21)

เมื่อแยกพิจารณาในแต่ละกลุ่มอาการแพ้ พบว่ายาด้านจุลชีพเป็นกลุ่มยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้มากที่สุดทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม คิดเป็นร้อยละ 16.67 และ 6.00 ของจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มตามลำดับ ดังข้อมูลในตารางที่ 22

ในการศึกษาไม่พบข้อมูลการแพ้ยาข้ามกัน (cross-reactivity) ระหว่างผู้ที่มีประวัติแพ้ยาเฟนิทอยน์กับการแพ้ยากันชักชนิดอื่นที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวน (aromatic antiepileptic drugs) จากประวัติผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์ทั้ง 36 คน ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีประวัติแพ้ยากันชักชนิดอื่นที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวนมาก่อน นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจำนวน 4 คน ที่มีประวัติแพ้ยา carbamazepine, lamotrigine และ zonisamide ซึ่งเป็นยากันชักที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวนเช่นกัน สามารถใช้ยาเฟนิทอยน์ได้โดยไม่เกิดอาการแพ้ยาใดๆ (ตารางที่ 22)

ตารางที่ 22 แสดงรายชื่อยาที่ผู้ป่วยมีประวัติการแพ้

รายชื่อยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ ในกลุ่ม SCARs [§] (จำนวนคน/ ร้อยละ)	รายชื่อยาที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ ในกลุ่มควบคุม [§] (จำนวนคน/ ร้อยละ)
กลุ่มยากันชัก (1/ 2.78)[¶] Levetiracetam (1/ 2.78)	กลุ่มยากันชัก (5/ 5.00)[¶] Carbamazepine (2/ 2.00) Lamotrigine (1/ 1.00) Zonisamide (1/ 1.00) ยากันชักไม่ทราบชื่อ (1/ 1.00)
กลุ่มยาต้านจุลชีพ (6/ 16.67)[¶] Penicillin (3/ 8.33) Sulfamethoxazole+Trimethoprim (1/ 2.78) Levofloxacin (1/ 2.78) Meropenem/ Vancomycin (1/ 2.78)	กลุ่มยาต้านจุลชีพ (6/ 6.00)[¶] Penicillin (2/ 2.00) Sulfamethoxazole+Trimethoprim (2/ 2.00) Ceftriaxone (1/ 1.00) ยาต้านเชื้อราไม่ทราบชื่อ (1/ 1.00)
กลุ่มสารทึบรังสี (2/ 5.56)[¶] Iohexol (1/ 2.78) Iopamidol (1/ 2.78)	กลุ่มสารทึบรังสี (3/ 3.00)[¶] Ioxaglate (2/ 2.00) Iopromide (1/ 1.00)
ยาอื่นๆ (4/ 11.11)[¶] Cimetidine (1/ 2.78) Codeine+ Phenytoxamine (1/ 2.78) Hyoscine butylbromide (1/ 2.78) Ondansetron (1/ 2.78) Tolperisone (1/ 2.78)	ยาอื่นๆ (2/ 2.00)[¶] Mefenamic acid (1/ 1.00) Naproxen (1/ 1.00)
รวมผู้ที่มีประวัติแพ้ยา = 9 คน/ ร้อยละ 25	รวมผู้ที่มีประวัติแพ้ยา = 16 คน/ ร้อยละ 16

[§] ผู้ป่วยบางรายมีประวัติแพ้ยามากกว่า 1 ชนิด

[¶] เป็นผลรวมจำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มยานั้นๆ กรณีที่มีประวัติแพ้ยามากกว่า 1 ชนิด นับเพียงครั้งเดียวถือเป็น 1 คน

4.1.6 ประวัติเชื้อชาติของผู้ป่วย

จากการเก็บข้อมูลประวัติเชื้อชาติของผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุมรวม 136 คน ด้วยการสอบถามเชื้อชาติของบรรพบุรุษ ได้แก่ ปู่ ย่า ตา และยาย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 66.2 เป็นชาวไทยแท้ รองลงมา ร้อยละ 27.2 เป็นชาวไทยเชื้อสายจีน และประมาณร้อยละ 2 เป็นชาวไทยเชื้อสายอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 23

ตารางที่ 23 แสดงประวัติเชื้อชาติของผู้ป่วย

เชื้อชาติของผู้ป่วย #	กลุ่ม SCARs n = 36		กลุ่มควบคุม n = 100		รวมทั้งหมด n = 136	
	คน	(ร้อยละ)	คน	(ร้อยละ)	คน	(ร้อยละ)
ไทยแท้	17	(47.2)	73	(73.0)	90	(66.2)
ไทยเชื้อสายจีน	12	(33.3)	25	(25.0)	37	(27.2)
- ไทย-จีน	10	(27.8)	17	(17.0)	27	(19.9)
- จีน-จีน	2	(5.6)	8	(8.0)	10	(7.4)
ไทยเชื้อสายอื่นๆ	1	(2.8)	2	(2.0)	3	(2.2)
ไทย-ไม่ระบุเชื้อสาย	6	(16.7)	0	(0)	6	(4.4)

ได้จากการสอบถามประวัติเชื้อชาติของปู่ ย่า ตา และยาย ของผู้ป่วย

4.2 ความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies)

ในการศึกษาได้ทำการตรวจลักษณะพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* และ candidate SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* จากตัวอย่างสารพันธุกรรม (DNA) ของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ (PHT-induced SCARs) จำนวน 36 คน และผู้ป่วยที่สามารถใช้ยาเฟนิทอยน์ได้โดยไม่เกิดอาการแพ้ (PHT-tolerant controls) จำนวน 100 คน รวมเป็น 136 คน ร่วมกับการใช้ข้อมูลลักษณะพันธุกรรมของประชากรไทยทั่วไปจากฐานข้อมูลห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ โรงพยาบาลรามาธิบดีจำนวน

758 และ 250 คน สำหรับอัลลีล *HLA-B* และ SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ตามลำดับ โดยความถี่อัลลีลและความถี่จีโนไทป์ที่พบเป็นดังนี้

4.2.1 ความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของอัลลีล *HLA-B* ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม

ผลการตรวจลักษณะพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ (PHT-induced SCARs) และกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant controls) รวมจำนวน 136 คน พบลักษณะพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* ที่แตกต่างกันจำนวนทั้งสิ้น 53 อัลลีล ดังแสดงในตารางที่ 24 โดย *HLA-B*46:01* เป็นอัลลีลที่มีความถี่ (allele frequencies) สูงสุด คือ ร้อยละ 11.76 รองลงมา คือ *HLA-B*13:01* มีความถี่อัลลีลร้อยละ 11.40 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีอัลลีลอื่นๆ ที่พบบ่อยซึ่งมีความถี่อัลลีลรวมมากกว่าร้อยละ 5 ในผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม ได้แก่ *HLA-B*15:02*, *B*58:01* และ *B*40:01* ดังแสดงในตารางที่ 25 เมื่อแยกพิจารณาระหว่างกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม พบว่า *HLA-B*13:01* เป็นอัลลีลที่มีความถี่สูงสุด (ร้อยละ 20.83) ในผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากยาเฟนิทอยน์ รองลงมาคือ *HLA-B*46:01* (ร้อยละ 16.67) ในขณะที่ *HLA-B*46:01* (ร้อยละ 10.0) เป็นอัลลีลที่มีความถี่สูงสุดในกลุ่มควบคุมและรองลงมาคือ *HLA-B*15:02* (ร้อยละ 9.50) นอกจากนี้หากแยกพิจารณาในแต่ละกลุ่มอาการแพ้ (phenotype-specific) จะพบว่า *HLA-B*15:02* เป็นอัลลีลที่มีความถี่สูงสุด (ร้อยละ 20.00) ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ ในขณะที่ *HLA-B*13:01* เป็นอัลลีลที่มีความถี่สูงสุด (ร้อยละ 28.57) ในผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS (ตารางที่ 26 และ 27) สำหรับอัลลีลอื่นๆ ที่พบในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มแสดงไว้ในตารางที่ 24 ถึง 27

ตารางที่ 24 แสดงความถี่ของอัลลีล *HLA-B* (allele frequencies) ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม

อัลลีล <i>HLA</i>	จำนวนอัลลีล (ความถี่อัลลีล, ร้อยละ)		
	กลุ่ม SCARs	กลุ่มควบคุม	รวมทั้งหมด
<i>B*07:02</i>	1 (1.39)	2 (1.00)	3 (1.10)
<i>B*07:05</i>	1 (1.39)	5 (2.50)	6 (2.21)
<i>B*08:01</i>	1 (1.39)	-	1 (0.37)
<i>B*13:01</i>	15 (20.83)	16 (8.00)	31 (11.40)
<i>B*13:02</i>	2 (2.78)	3 (1.50)	5 (1.84)
<i>B*15:01</i>	1 (1.39)	3 (1.50)	4 (1.47)
<i>B*15:02</i>	6 (8.33)	19 (9.50)	25 (9.19)
<i>B*15:07</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*15:12</i>	-	3 (1.50)	3 (1.10)
<i>B*15:13</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*15:17</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*15:21</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*15:25</i>	-	3 (1.50)	3 (1.10)
<i>B*15:32</i>	2 (2.78)	1 (0.50)	3 (1.10)
<i>B*15:35</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*18:01</i>	2 (2.78)	6 (3.00)	8 (2.94)
<i>B*18:02</i>	-	2 (1.00)	2 (0.74)
<i>B*18:18</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*27:03</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*27:04</i>	-	4 (2.00)	4 (1.47)
<i>B*27:06</i>	1 (1.39)	5 (2.50)	6 (2.21)
<i>B*27:07</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*35:01</i>	-	3 (1.50)	3 (1.10)
<i>B*35:02</i>	1 (1.39)	-	1 (0.37)
<i>B*35:03</i>	1 (1.39)	2 (1.00)	3 (1.10)
<i>B*35:05</i>	1 (1.39)	4 (2.00)	5 (1.84)

อัลลีล HLA	จำนวนอัลลีล (ความถี่อัลลีล, ร้อยละ)		
	กลุ่ม SCARs	กลุ่มควบคุม	รวมทั้งหมด
<i>B*37:01</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*38:02</i>	2 (2.78)	8 (4.00)	10 (3.68)
<i>B*39:01</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*39:05</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*39:09</i>	-	2 (1.00)	2 (0.74)
<i>B*40:01</i>	4 (5.56)	11 (5.50)	15 (5.51)
<i>B*40:02</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*40:06</i>	-	3 (1.50)	3 (1.10)
<i>B*40:33</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*44:03</i>	3 (4.17)	7 (3.50)	10 (3.68)
<i>B*46:01</i>	12 (16.67)	20 (10.00)	32 (11.76)
<i>B*48:01</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*48:03</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*51:01</i>	4 (5.56)	5 (2.50)	9 (3.31)
<i>B*51:02</i>	2 (2.78)	1 (0.50)	3 (1.10)
<i>B*51:06</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*52:01</i>	-	11 (5.50)	11 (4.04)
<i>B*54:01</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*55:01</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*55:02</i>	1 (1.39)	4 (2.00)	5 (1.84)
<i>B*56:01</i>	-	4 (2.00)	4 (1.47)
<i>B*56:02/04</i>	3 (4.17)	-	3 (1.10)
<i>B*57:01</i>	1 (1.39)	6 (3.00)	7 (2.57)
<i>B*58:01</i>	5 (6.94)	17 (8.50)	22 (8.09)
<i>B*67:01</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
<i>B*81:01</i>	-	1 (0.50)	1 (0.37)
รวมจำนวนอัลลีล	2n = 72 (100)	2n = 200 (100)	2n = 272 (100)

ตารางที่ 25 แสดงความถี่ของอัลลีล *HLA-B* (allele frequencies) ที่พบบ่อย ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม

อันดับ	กลุ่ม SCARs (2n=72)		กลุ่มควบคุม (2n=200)		รวมทั้งหมด (2n=272)	
	อัลลีล <i>HLA</i>	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)	อัลลีล <i>HLA</i>	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)	อัลลีล <i>HLA</i>	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)
1	<i>B*13:01</i>	20.83	<i>B*46:01</i>	10.00	<i>B*46:01</i>	11.76
2	<i>B*46:01</i>	16.67	<i>B*15:02</i>	9.50	<i>B*13:01</i>	11.40
3	<i>B*15:02</i>	8.33	<i>B*58:01</i>	8.50	<i>B*15:02</i>	9.19
4	<i>B*58:01</i>	6.94	<i>B*13:01</i>	8.00	<i>B*58:01</i>	8.09
5	<i>B*40:01</i>	5.56	<i>B*40:01</i>	5.50	<i>B*40:01</i>	5.51
6	<i>B*51:01</i>	5.56	<i>B*52:01</i>	5.50	<i>B*52:01</i>	4.04
7	<i>B*44:03</i>	4.17	<i>B*38:02</i>	4.00	<i>B*38:02</i>	3.68
8	<i>B*56:02/04</i>	4.17	<i>B*44:03</i>	3.50	<i>B*44:03</i>	3.68

ตารางที่ 26 แสดงความถี่ของอัลลีล *HLA-B* (allele frequencies) ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์

อัลลีล <i>HLA</i>	จำนวนอัลลีล (ความถี่อัลลีล, ร้อยละ)	
	กลุ่ม SJS	กลุ่ม DRESS/DHS
<i>B*07:02</i>	1 (3.33)	-
<i>B*07:05</i>	-	1 (2.38)
<i>B*08:01</i>	-	1 (2.38)
<i>B*13:01</i>	3 (10.00)	12 (28.57)
<i>B*13:02</i>	1 (3.33)	1 (2.38)
<i>B*15:01</i>	1 (3.33)	-
<i>B*15:02</i>	6 (20.00)	-
<i>B*15:32</i>	1 (3.33)	1 (2.38)
<i>B*18:01</i>	1 (3.33)	1 (2.38)
<i>B*27:06</i>	-	1 (2.38)
<i>B*35:02</i>	1 (3.33)	-

อัลลีล HLA	จำนวนอัลลีล (ความถี่อัลลีล, ร้อยละ)	
	กลุ่ม SJS	กลุ่ม DRESS/DHS
<i>B*35:03</i>	1 (3.33)	-
<i>B*35:05</i>	-	1 (2.38)
<i>B*38:02</i>	-	2 (4.76)
<i>B*40:01</i>	4 (13.33)	-
<i>B*44:03</i>	2 (6.67)	1 (2.38)
<i>B*46:01</i>	3 (10.00)	9 (21.43)
<i>B*51:01</i>	2 (6.67)	2 (4.76)
<i>B*51:02</i>	-	2 (4.76)
<i>B*55:02</i>	-	1 (2.38)
<i>B*56:02/04</i>	-	3 (7.14)
<i>B*57:01</i>	1 (3.33)	-
<i>B*58:01</i>	2 (6.67)	3 (7.14)
รวมจำนวนอัลลีล	2n = 30 (100)	2n = 42 (100)

ตารางที่ 27 แสดงความถี่ของอัลลีล HLA-B (allele frequencies) ที่พบบ่อย ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเพนิทอยน์

อันดับ	กลุ่ม SJS (2n=30)		กลุ่ม DRESS/DHS (2n=42)	
	อัลลีล HLA	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)	อัลลีล HLA	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)
1	<i>B*15:02</i>	20.00	<i>B*13:01</i>	28.57
2	<i>B*40:01</i>	13.33	<i>B*46:01</i>	21.43
3	<i>B*13:01</i>	10.00	<i>B*56:02/04</i>	7.14
4	<i>B*46:01</i>	10.00	<i>B*58:01</i>	7.14
5	<i>B*44:03</i>	6.67	<i>B*38:02</i>	4.76
6	<i>B*51:01</i>	6.67	<i>B*51:01</i>	4.76
7	<i>B*58:01</i>	6.67	<i>B*51:02</i>	4.76

จากการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ (PHT-induced SCARs) และกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant controls) จำนวน 136 คน ตรวจพบลักษณะจีโนไทป์ของอัลลีล *HLA-B* ที่แตกต่างกันทั้งสิ้น 103 รูปแบบ ดังแสดงไว้ในภาคผนวก ข โดย *HLA-B*13:01/46:01* และ *HLA-B*46:01/58:01* เป็นจีโนไทป์สองรูปแบบที่พบบ่อยที่สุด มีความถี่จีโนไทป์ (genotype frequency) เท่ากับร้อยละ 4.41 รองลงมาคือ *HLA-B*15:02/46:01* และ *HLA-B*15:02/58:01* มีความถี่จีโนไทป์เท่ากับร้อยละ 2.94

เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม พบว่า *HLA-B*13:01/46:01* เป็นรูปแบบจีโนไทป์ที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากยาเฟนิทอยน์ โดยมีความถี่จีโนไทป์เท่ากับร้อยละ 13.89 ในขณะที่ *HLA-B*46:01/58:01* เป็นรูปแบบจีโนไทป์ที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มควบคุม ซึ่งมีความถี่จีโนไทป์เท่ากับร้อยละ 5.0 ดังแสดงในตารางที่ 28 เมื่อแยกพิจารณาในแต่ละกลุ่มอาการพบว่า *HLA-B*13:01/46:01*, *HLA-B*15:02/58:01* และ *HLA-B*40:01/51:01* เป็น 3 รูปแบบจีโนไทป์ซึ่งพบในผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์มากกว่า 1 คน ในขณะที่ *HLA-B*13:01/46:01* เป็นรูปแบบจีโนไทป์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ โดยมีความถี่จีโนไทป์เท่ากับร้อยละ 14.29 สำหรับจีโนไทป์รูปแบบอื่นๆ แสดงไว้ในตารางที่ 29

การกระจายของอัลลีล *HLA-B* และรูปแบบจีโนไทป์ที่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ (PHT-induced SCARs) และกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant controls) อยู่ในสมดุลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก (Hardy-Weinberg equilibrium) (p -value > 0.05) ดังแสดงในตารางที่ 30 และภาคผนวก ฉ

ตารางที่ 28 แสดงความถี่จีโนไทป์ของอัลลีล *HLA-B* (genotype frequencies) ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม

<i>HLA-B</i> จีโนไทป์	จำนวนคน (ความถี่จีโนไทป์, ร้อยละ)	
	กลุ่ม SCARs	กลุ่มควบคุม
13:01/ 13:01	1 (2.78)	2 (2.00)
13:01/ 15:02	-	2 (2.00)
13:01/ 46:01	5 (13.89)	1 (1.00)
13:01/ 51:01	1 (2.78)	1 (1.00)
13:01/ 51:02	2 (5.56)	-
13:01/ 52:01	-	3 (3.00)
13:02/ 44:03	-	2 (2.00)
13:02/ 57:01	1 (2.78)	1 (1.00)
15:02/ 15:02	1 (2.78)	1 (1.00)
15:02/ 35:03	1 (2.78)	1 (1.00)
15:02/ 46:01	1 (2.78)	3 (3.00)
15:02/ 56:01	-	2 (2.00)
15:02/ 58:01	2 (5.56)	2 (2.00)
40:01/ 51:01	2 (5.56)	1 (1.00)
40:06/ 46:01	-	2 (2.00)
46:01/ 46:01	1 (2.78)	1 (1.00)
46:01/ 56:02/04	2 (5.56)	-
46:01/ 58:01	1 (2.78)	5 (5.00)
จีโนไทป์อื่นๆ [§]	15 (41.67)	70 (70.00)
รวมจำนวน	n = 36 (100)	n = 100 (100)

[§] มี *HLA-B* จีโนไทป์อื่นๆ จำนวน 85 รูปแบบ ซึ่งพบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์หรือผู้ป่วยกลุ่มควบคุมรูปแบบละ 1 คน

ตารางที่ 29 แสดงความถี่จีโนไทป์ของอัลลีล *HLA-B* (genotype frequencies) ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์

อันดับ	กลุ่ม SJS			กลุ่ม DRESS/DHS		
	<i>HLA-B</i> จีโนไทป์	จำนวน (คน)	ความถี่ จีโนไทป์ (ร้อยละ)	<i>HLA-B</i> จีโนไทป์	จำนวน (คน)	ความถี่ จีโนไทป์ (ร้อยละ)
1	13:01/ 46:01	2	(13.33)	13:01/ 46:01	3	(14.29)
2	15:02/ 58:01	2	(13.33)	13:01/ 51:02	2	(9.52)
3	40:01/ 51:01	2	(13.33)	46:01/ 56:02/04	2	(9.52)
4	07:02/ 15:32	1	(6.67)	07:05/ 13:01	1	(4.76)
5	13:01/ 44:03	1	(6.67)	08:01/ 58:01	1	(4.76)
6	13:02/ 57:01	1	(6.67)	13:01/ 13:01	1	(4.76)
7	15:01/ 40:01	1	(6.67)	13:01/ 13:02	1	(4.76)
8	15:02/ 15:02	1	(6.67)	13:01/ 51:01	1	(4.76)
9	15:02/ 35:03	1	(6.67)	13:01/ 55:02	1	(4.76)
10	15:02/ 46:01	1	(6.67)	13:01/ 58:01	1	(4.76)
11	18:01/ 40:01	1	(6.67)	15:32/ 27:06	1	(4.76)
12	35:02/ 44:03	1	(6.67)	18:01/ 51:01	1	(4.76)
13				35:05/ 38:02	1	(4.76)
14				38:02/ 56:02/04	1	(4.76)
15				40:03/ 46:01	1	(4.76)
16				46:01/ 46:01	1	(4.76)
17				46:01/ 58:01	1	(4.76)
รวมจำนวน		n = 15	(100)	n = 21		(100)

ตารางที่ 30 แสดงรูปแบบจีโนไทป์ของอัลลีล *HLA-B* ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม

<i>HLA-B</i> จีโนไทป์	จำนวน (คน)	ความถี่จีโนไทป์ (ร้อยละ)	HWE <i>p</i> -value
กลุ่ม SCARs			
จีโนไทป์แบบ homozygous	3	(8.33)	<i>p</i> = 0.774 [†]
จีโนไทป์แบบ heterozygous	33	(91.67)	<i>p</i> = 0.924 [†]
รวม	n = 36		
กลุ่มควบคุม			
จีโนไทป์แบบ homozygous	5	(5.00)	<i>p</i> = 0.968 [†]
จีโนไทป์แบบ heterozygous	95	(95.00)	<i>p</i> = 0.993 [†]
รวม	n = 100		
รวมทั้งหมด			
จีโนไทป์แบบ homozygous	8	(5.88)	<i>p</i> = 0.888 [†]
จีโนไทป์แบบ heterozygous	128	(94.12)	<i>p</i> = 0.973 [†]
รวม	n = 136		

HWE, Hardy-Weinberg equilibrium

[†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Chi-square test

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

ความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของอัลลีล *HLA-B* ในกลุ่มประชากรไทยทั่วไปจำนวน 758 คน ในการศึกษาที่แสดงไว้ในตารางที่ 31 และ 32 จากข้อมูลพบลักษณะพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* ที่แตกต่างกันจำนวนทั้งสิ้น 104 อัลลีล โดย *HLA-B*58:01* เป็นอัลลีลที่พบบ่อยที่สุด มีความถี่อัลลีล (allele frequencies) ร้อยละ 9.89 รองลงมาคือ *HLA-B*46:01* ความถี่อัลลีลร้อยละ 9.70 และพบลักษณะจีโนไทป์ที่แตกต่างกันทั้งสิ้น 386 จีโนไทป์ โดย *HLA-B*40:01/58:01* เป็นจีโนไทป์ที่มีความถี่ (genotype frequencies) สูงสุด (ร้อยละ 2.37) รองลงมาคือ *HLA-B*13:01/58:01* (ร้อยละ 1.98)

ตารางที่ 31 แสดงความถี่ของอัลลีล *HLA-B* (allele frequencies) ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป[†]

อัลลีล <i>HLA-B</i>	จำนวนอัลลีล 2n = 1516	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)
<i>B*58:01</i>	150	(9.89)
<i>B*46:01</i>	147	(9.70)
<i>B*40:01</i>	139	(9.17)
<i>B*15:02</i>	113	(7.45)
<i>B*13:01</i>	108	(7.12)
<i>B*44:03</i>	56	(3.69)
<i>B*51:01</i>	55	(3.63)
<i>B*35:01</i>	37	(2.44)
<i>B*38:02</i>	37	(2.44)
<i>B*27:04</i>	34	(2.24)
<i>B*52:01</i>	34	(2.24)
<i>B*18:01</i>	33	(2.18)
<i>B*07:05</i>	30	(1.98)
<i>B*15:01</i>	26	(1.72)
<i>B*18:02</i>	25	(1.65)
<i>B*54:01</i>	24	(1.58)
<i>B*46:12</i>	23	(1.52)
<i>B*13:02</i>	22	(1.45)
<i>B*55:02</i>	22	(1.45)
<i>B*15:35</i>	20	(1.32)
<i>B*35:05</i>	20	(1.32)
<i>B*57:01</i>	20	(1.32)
<i>B*15:25</i>	19	(1.25)
<i>B*40:02</i>	17	(1.12)
<i>B*51:02</i>	17	(1.12)

[†] แสดงเฉพาะอัลลีล *HLA-B* ที่มีความถี่อัลลีลมากกว่าร้อยละ 1

ตารางที่ 32 แสดงความถี่จีโนไทป์ของอัลลีล *HLA-B* (genotype frequencies) ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป[†]

<i>HLA-B</i> จีโนไทป์	จำนวน (คน) n = 758	ความถี่ จีโนไทป์ (ร้อยละ)	<i>HLA-B</i> จีโนไทป์	จำนวน (คน) n = 758	ความถี่ จีโนไทป์ (ร้อยละ)
40:01/ 58:01	18	2.37	15:02/ 44:03	5	0.66
13:01/ 58:01	15	1.98	15:02/ 46:12	5	0.66
40:01/ 46:01	14	1.85	38:02/ 40:01	5	0.66
46:01/ 46:01	14	1.85	39:01/ 58:01	5	0.66
15:02/ 40:01	13	1.72	07:05/ 40:01	4	0.53
13:01/ 40:01	9	1.19	07:05/ 46:01	4	0.53
15:02/ 46:01	9	1.19	13:02/ 46:01	4	0.53
15:02/ 58:01	8	1.06	15:01/ 51:01	4	0.53
58:01/ 58:01	8	1.06	15:02/ 15:35	4	0.53
13:01/ 46:01	7	0.92	15:02/ 50:01	4	0.53
15:02/ 18:01	7	0.92	15:02/ 51:01	4	0.53
35:01/ 58:01	7	0.92	18:01/ 46:01	4	0.53
46:01/ 51:01	7	0.92	18:01/ 58:01	4	0.53
46:01/ 58:01	7	0.92	18:02/ 58:01	4	0.53
13:01/ 13:01	6	0.79	27:04/ 40:01	4	0.53
13:01/ 15:02	6	0.79	27:04/ 46:01	4	0.53
13:01/ 44:03	6	0.79	27:04/ 51:01	4	0.53
40:01/ 40:01	6	0.79	35:01/ 46:01	4	0.53
40:01/ 51:01	6	0.79	35:05/ 46:01	4	0.53
44:03/ 46:01	6	0.79	40:01/ 44:02	4	0.53
44:03/ 58:01	6	0.79	40:01/ 55:02	4	0.53
07:05/ 15:02	5	0.66	46:01/ 54:01	4	0.53
13:01/ 15:35	5	0.66	46:12/ 58:01	4	0.53
15:02/ 15:02	5	0.66	52:01/ 58:01	4	0.53
15:02/ 38:02	5	0.66			

[†] แสดงเฉพาะ *HLA-B* จีโนไทป์ที่มีความถี่จีโนไทป์มากกว่าร้อยละ 0.5

จากการทดสอบสมมูลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก (Hardy-Weinberg equilibrium) ของอัลลีล *HLA-B* ในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป พบว่าจำนวนผู้ที่มีจีโนไทป์แบบ homozygous และจีโนไทป์ของอัลลีล *HLA-B* บางรูปแบบ ได้แก่ *HLA-B*13:01/15:35*, *HLA-B*15:02/15:35*, *HLA-B*15:02/18:01*, *HLA-B*15:02/46:12*, *HLA-B*27:04/51:01*, *HLA-B*38:02/44:03*, *HLA-B*39:01/58:01*, *HLA-B*40:01/44:02*, *HLA-B*46:01/46:01* และ *HLA-B*46:01/58:01* มีการกระจายของจีโนไทป์เบี่ยงเบนไปจากสมมูลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก แต่อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาที่ละอัลลีล พบว่าการกระจายตัวของอัลลีล *HLA-B* เหล่านี้ยังคงอยู่ในสมมูลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก ดังแสดงในตารางที่ 33 และภาคผนวก ฉ

ตารางที่ 33 แสดงรูปแบบจีโนไทป์ของอัลลีล *HLA-B* ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป

<i>HLA-B</i> จีโนไทป์	จำนวน (คน)	ความถี่จีโนไทป์ (ร้อยละ)	HWE <i>p</i> -value
จีโนไทป์แบบ homozygous	48	(6.33)	<i>p</i> = 0.042 [†]
จีโนไทป์แบบ heterozygous	710	(93.67)	<i>p</i> = 0.651 [†]
รวม	n = 758		

HWE, Hardy-Weinberg equilibrium

[†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Chi-square test

4.2.3 ความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของ SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม

จากการศึกษาความถี่อัลลีล (allele frequencies) ของ candidate SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ (PHT-induced SCARs) และกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant controls) จำนวน 136 คน พบว่า *CYP2C19*2* เป็น common SNPs ที่พบบ่อยที่สุด มีความถี่อัลลีล (minor allele frequency) ร้อยละ 23.53 รองลงมาคือ *CYP2C9*3* มีความถี่อัลลีลร้อยละ 4.78 และ *CYP2C19*3* มีความถี่อัลลีลร้อยละ 3.68 ตามลำดับ (ตารางที่ 34) เมื่อแยกพิจารณาที่ละกลุ่มการศึกษาพบว่า *CYP2C19*2* เป็น SNP ที่พบบ่อยที่สุดทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่ม

ควบคุม โดยมีความถี่อัลลีลเท่ากับร้อยละ 12.5 และ 27.5 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 35 และหากพิจารณาในแต่ละกลุ่มอาการแพ้ จะสังเกตได้ว่า *CYP2C9*3* มีความถี่อัลลีลสูงขึ้น (ร้อยละ 16.67) ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ ในขณะที่ *CYP2C19*3* มีความถี่อัลลีลสูงขึ้น (ร้อยละ 9.52) ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ (ตารางที่ 36)

ตารางที่ 34 แสดงความถี่อัลลีล (allele frequencies) รวมของ candidate SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม จำนวน 136 คน

SNPs	จำนวนอัลลีล	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)
<i>CYP2C9*2</i> (430C>T)		
C allele	271	(99.63)
T allele	1	(0.37)
รวม	2n = 272	
<i>CYP2C9*3</i> (1075A>C)		
A allele	259	(95.22)
C allele	13	(4.78)
รวม	2n = 272	
<i>CYP2C19*2</i> (681G>A)		
G allele	208	(76.47)
A allele	64	(23.53)
รวม	2n = 272	
<i>CYP2C19*3</i> (636G>A)		
G allele	262	(96.32)
A allele	10	(3.68)
รวม	2n = 272	
<i>CYP2C19*17</i> (-806C>T)		
C allele	267	(98.16)
T allele	5	(1.84)
รวม	2n = 272	

ตารางที่ 35 แสดงความถี่อัลลีล (allele frequencies) ของ candidate SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเพนิทอยน์และกลุ่มควบคุม

SNPs	จำนวนอัลลีล (ความถี่อัลลีล, ร้อยละ)			
	กลุ่ม SCARs		กลุ่มควบคุม	
<i>CYP2C9</i>*2 (430C>T)				
C allele	72	(100)	199	(99.50)
T allele	0	(0)	1	(0.50)
รวม	2n = 72		2n = 100	
<i>CYP2C9</i>*3 (1075A>C)				
A allele	65	(90.28)	194	(97.00)
C allele	7	(9.72)	6	(3.00)
รวม	2n = 72		2n = 100	
<i>CYP2C19</i>*2 (681G>A)				
G allele	63	(87.50)	145	(72.50)
A allele	9	(12.50)	55	(27.50)
รวม	2n = 72		2n = 100	
<i>CYP2C19</i>*3 (636G>A)				
G allele	67	(93.06)	195	(97.50)
A allele	5	(6.94)	5	(2.50)
รวม	2n = 72		2n = 100	
<i>CYP2C19</i>*17 (-806C>T)				
C allele	71	(98.61)	196	(98.00)
T allele	1	(1.39)	4	(2.00)
รวม	2n = 72		2n = 100	

ตารางที่ 36 แสดงความถี่อัลลีล (allele frequencies) ของ candidate SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิโทอิน

SNPs	จำนวนอัลลีล (ความถี่อัลลีล, ร้อยละ)			
	กลุ่ม SJS		กลุ่ม DRESS/DHS	
<i>CYP2C9</i>*2 (430C>T)				
C allele	30	(100)	42	(100)
T allele	0	(0)	0	(0)
รวม	2n = 30		2n = 42	
<i>CYP2C9</i>*3 (1075A>C)				
A allele	25	(83.33)	40	(95.24)
C allele	5	(16.67)	2	(4.76)
รวม	2n = 30		2n = 42	
<i>CYP2C19</i>*2 (681G>A)				
G allele	25	(83.33)	38	(90.48)
A allele	5	(16.67)	4	(9.52)
รวม	2n = 30		2n = 42	
<i>CYP2C19</i>*3 (636G>A)				
G allele	29	(96.67)	38	(90.48)
A allele	1	(3.33)	4	(9.52)
รวม	2n = 30		2n = 42	
<i>CYP2C19</i>*17 (-806C>T)				
C allele	29	(96.67)	42	(100)
T allele	1	(3.33)	0	(0)
รวม	2n = 30		2n = 42	

ความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของ candidate SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิโทอิน (PHT-induced SCARs) และกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant controls) จำนวน 136 คน ได้แสดงไว้ในตารางที่ 37-39 ในการศึกษาพบ homozygous variant คือ *CYP2C19**2/*2 จำนวน 7 คน และ

*CYP2C9*3/*3* จำนวน 1 คน แต่ไม่พบ homozygous variant ของยีน *CYP2C9*2*, *CYP2C19*3* และ *CYP2C19*17*

การกระจายของอัลลีลและจีโนไทป์ของทุก SNPs ที่ทำการศึกษา ได้แก่ *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* และ *CYP2C19*17* ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ (PHT-induced SCARs) และกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant controls) อยู่ในสมดุลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก (Hardy-Weinberg equilibrium) (p -value > 0.05, Chi-square test) การทดสอบสมดุลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก แสดงไว้ในตารางที่ 37-38 และภาคผนวก ฉ)

ตารางที่ 37 แสดงความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) รวมของ candidate SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม จำนวน 136 คน

จีโนไทป์	จำนวน (คน)	ความถี่จีโนไทป์ (ร้อยละ)	HWE p -value
<i>CYP2C9*2</i> (430C>T)			
CC (*1/*1)	135	(99.26)	$p = 0.966^{\dagger}$
CT (*1/*2)	1	(0.74)	
TT (*2/*2)	0	(0)	
รวม	n = 136		
<i>CYP2C9*3</i> (1075A>C)			
AA (*1/*1)	124	(91.17)	$p = 0.194^{\dagger}$
AC (*1/*3)	11	(8.09)	
CC (*3/*3)	1	(0.74)	
รวม	n = 136		
<i>CYP2C19*2</i> (681G>A)			
GG (*1/*1)	79	(58.09)	$p = 0.801^{\dagger}$
GA (*1/*2)	50	(36.76)	
AA (*2/*2)	7	(5.15)	
รวม	n = 136		

จีโนไทป์	จำนวน (คน)	ความถี่จีโนไทป์ (ร้อยละ)	HWE <i>p</i> -value
CYP2C19*3 (636G>A)			
GG (*1/*1)	126	(92.65)	<i>p</i> = 0.656 [†]
GA (*1/*3)	10	(7.35)	
AA (*3/*3)	0	(0)	
รวม	n = 136		
CYP2C19*17 (-806C>T)			
CC (*1/*1)	131	(96.32)	<i>p</i> = 0.827 [†]
CT (*1/*17)	5	(3.68)	
TT (*17/*17)	0	(0)	
รวม	n = 136		

HWE หมายถึง Hardy-Weinberg equilibrium, [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Chi-square test

ตารางที่ 38 แสดงความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของ candidate SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเพนิทอยน์และกลุ่มควบคุม

จีโนไทป์	กลุ่ม SCARs			กลุ่มควบคุม		
	จำนวน (คน)	ความถี่ จีโนไทป์ (ร้อยละ)	HWE <i>p</i> -value	จำนวน (คน)	ความถี่ จีโนไทป์ (ร้อยละ)	HWE <i>p</i> -value
CYP2C9*2 (430C>T)						
CC (*1/*1)	36	(100)	NA	99	(99.00)	<i>p</i> = 0.960 [†]
CT (*1/*2)	0	(0)		1	(1.00)	
TT (*2/*2)	0	(0)		0	(0)	
รวม	n = 36			n = 100		
CYP2C9*3 (1075A>C)						
AA (*1/*1)	30	(83.33)	<i>p</i> = 0.210 [†]	94	(94.00)	<i>p</i> = 0.757 [†]
AC (*1/*3)	5	(13.89)		6	(6.00)	
CC (*3/*3)	1	(2.78)		0	(0)	
รวม	n = 36			n = 100		

จีโนไทป์	กลุ่ม SCARs			กลุ่มควบคุม		
	จำนวน (คน)	ความถี่ จีโนไทป์ (ร้อยละ)	HWE <i>p</i> -value	จำนวน (คน)	ความถี่ จีโนไทป์ (ร้อยละ)	HWE <i>p</i> -value
CYP2C19*2 (681G>A)						
GG (*1/*1)	28	(77.78)	<i>p</i> = 0.505 [†]	51	(51.00)	<i>p</i> = 0.433 [†]
GA (*1/*2)	7	(19.44)		43	(43.00)	
AA (*2/*2)	1	(2.78)		6	(6.00)	
รวม	n = 36			n = 100		
CYP2C19*3 (636G>A)						
GG (*1/*1)	31	(86.11)	<i>p</i> = 0.654 [†]	95	(95.00)	<i>p</i> = 0.798 [†]
GA (*1/*3)	5	(13.89)		5	(5.00)	
AA (*3/*3)	0	(0)		0	(0)	
รวม	n = 36			n = 100		
CYP2C19*17 (-806C>T)						
CC (*1/*1)	35	(97.22)	<i>p</i> = 0.933 [†]	96	(96.00)	<i>p</i> = 0.838 [†]
CT (*1/*17)	1	(2.78)		4	(4.00)	
TT (*17/*17)	0	(0)		0	(0)	
รวม	n = 36			n = 100		

HWE หมายถึง Hardy-Weinberg equilibrium, NA หมายถึง ไม่สามารถคำนวณค่าได้

[†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Chi-square test

ตารางที่ 39 แสดงความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของ candidate SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิโทอิน

จีโนไทป์	จำนวนคน (ความถี่จีโนไทป์, ร้อยละ)			
	กลุ่ม SJS		กลุ่ม DRESS/DHS	
<i>CYP2C9</i>*2 (430C>T)				
CC (*1/*1)	15	(100)	21	(100)
CT (*1/*2)	0	(0)	0	(0)
TT (*2/*2)	0	(0)	0	(0)
รวม	n = 15		n = 21	
<i>CYP2C9</i>*3 (1075A>C)				
AA (*1/*1)	11	(73.33)	19	(90.48)
AC (*1/*3)	3	(20.00)	2	(9.52)
CC (*3/*3)	1	(6.67)	0	(0)
รวม	n = 15		n = 21	
<i>CYP2C19</i>*2 (681G>A)				
GG (*1/*1)	10	(66.67)	18	(85.71)
GA (*1/*2)	5	(33.33)	2	(9.52)
AA (*2/*2)	0	(0)	1	(4.76)
รวม	n = 15		n = 21	
<i>CYP2C19</i>*3 (636G>A)				
GG (*1/*1)	14	(93.33)	17	(80.95)
GA (*1/*3)	1	(6.67)	4	(19.05)
AA (*3/*3)	0	(0)	0	(0)
รวม	n = 15		n = 21	
<i>CYP2C19</i>*17 (-806C>T)				
CC (*1/*1)	14	(93.33)	21	(100)
CT (*1/*17)	1	(6.67)	0	(0)
TT (*17/*17)	0	(0)	0	(0)
รวม	n = 15		n = 21	

4.2.4 ความถี่อัลลีล (allele frequencies) และความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของ SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป

ข้อมูลความถี่อัลลีลและความถี่จีโนไทป์ของ candidate SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ในกลุ่มประชากรไทยทั่วไปจำนวน 250 คน แสดงไว้ในตารางที่ 40 และ 41 ตามลำดับ โดย *CYP2C19**2 เป็น common SNPs ที่พบบ่อยที่สุด มีความถี่อัลลีล (minor allele frequency) ร้อยละ 22.2 ในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป แต่ไม่พบ SNPs ของ *CYP2C9**2 ส่วน *CYP2C9**3, *CYP2C19**3 และ *CYP2C19**17 มีความถี่อัลลีลร้อยละ 4.4, 2.8 และ 3.6 ตามลำดับ (ตารางที่ 40) โดยทุก SNPs ที่ทำการศึกษามีการกระจายของจีโนไทป์อยู่ในสมดุลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก (Hardy-Weinberg equilibrium) (p -value > 0.05, Chi-square test) การทดสอบสมดุลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก แสดงไว้ในตารางที่ 41 และภาคผนวก ฉ



ตารางที่ 40 แสดงความถี่อัลลีล (allele frequencies) ของ candidate SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป จำนวน 250 คน

SNPs	จำนวนอัลลีล	ความถี่อัลลีล (ร้อยละ)
<i>CYP2C9</i>*2 (430C>T)		
C allele	500	(100)
T allele	0	(0)
รวม	2n = 500	
<i>CYP2C9</i>*3 (1075A>C)		
A allele	478	(95.60)
C allele	22	(4.40)
รวม	2n = 500	
<i>CYP2C19</i>*2 (681G>A)		
G allele	389	(77.80)
A allele	111	(22.20)
รวม	2n = 500	
<i>CYP2C19</i>*3 (636G>A)		
G allele	486	(97.20)
A allele	14	(2.80)
รวม	2n = 500	
<i>CYP2C19</i>*17 (-806C>T)		
C allele	482	(96.40)
T allele	18	(3.60)
รวม	2n = 500	

ตารางที่ 41 แสดงความถี่จีโนไทป์ (genotype frequencies) ของ candidate SNPs ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป จำนวน 250 คน

จีโนไทป์	จำนวน (คน)	ความถี่จีโนไทป์ (ร้อยละ)	HWE <i>p</i> -value
<i>CYP2C9</i>*2 (430C>T)			
CC (*1/*1)	250	(100)	NA
CT (*1/*2)	0	(0)	
TT (*2/*2)	0	(0)	
รวม	n = 250		
<i>CYP2C9</i>*3 (1075A>C)			
AA (*1/*1)	229	(91.60)	<i>p</i> = 0.438 [†]
AC (*1/*3)	20	(8.00)	
CC (*3/*3)	1	(0.40)	
รวม	n = 250		
<i>CYP2C19</i>*2 (681G>A)			
GG (*1/*1)	151	(60.40)	<i>p</i> = 0.906 [†]
GA (*1/*2)	87	(34.80)	
AA (*2/*2)	12	(4.80)	
รวม	n = 250		
<i>CYP2C19</i>*3 (636G>A)			
GG (*1/*1)	236	(94.40)	<i>p</i> = 0.649 [†]
GA (*1/*3)	14	(5.60)	
AA (*3/*3)	0	(0)	
รวม	n = 250		
<i>CYP2C19</i>*17 (-806C>T)			
CC (*1/*1)	232	(92.80)	<i>p</i> = 0.555 [†]
CT (*1/*17)	18	(7.20)	
TT (*17/*17)	0	(0)	
รวม	n = 250		

HWE หมายถึง Hardy-Weinberg equilibrium, NA หมายถึง ไม่สามารถคำนวณค่าได้

[†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Chi-square test

4.3 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปร (bivariate analysis)

4.3.1 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง ชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์

ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ ได้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์กับปัจจัยทางพันธุกรรมแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ (1) ลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* เนื่องจากเป็นปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อรูปแบบโมเลกุล *HLA* ซึ่งเป็นโปรตีนบนผิวเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการนำเสนอแอนติเจนในกระบวนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน และปฏิกิริยาการแพ้ยา (2) ลักษณะพหุสัณฐาน (polymorphisms) ของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* เนื่องจากเป็นปัจจัยทางพันธุกรรมที่ส่งผลถึงการทำงานของเอนไซม์ *CYP2C9* และ *CYP2C19* ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมยาเฟนิทอยน์ ผลการศึกษาเป็นดังนี้

4.3.1.1 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์

จากข้อมูลความถี่อัลลีล *HLA-B* ดังแสดงในตารางที่ 24 และ 26 มี *HLA-B* จำนวนทั้งสิ้น 12 อัลลีล ที่คัดเลือกมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปรกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ ได้แก่ อัลลีล *HLA-B*13:01*, *HLA-B*15:02*, *HLA-B*35:02*, *HLA-B*38:02*, *HLA-B*40:01*, *HLA-B*44:03*, *HLA-B*46:01*, *HLA-B*51:01*, *HLA-B*51:02*, *HLA-B*52:01*, *HLA-B*56:02/04* และอัลลีล *HLA-B*58:01* ในการวิเคราะห์เป็นการเปรียบเทียบแบบลักษณะทางพันธุกรรมของยีนเด่น (dominant-inheritance model) คือ เปรียบเทียบอัตราส่วนผู้ที่มีอัลลีลที่สนใจ (carrier rate) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ในแต่ละรูปแบบกับกลุ่มควบคุม และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป ซึ่งจากการศึกษาพบว่าความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์มีความแตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 42 และ 43

4.3.1.1.1 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-B กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์

จากการศึกษาพบว่า HLA-B*15:02 เป็นอัลลีล HLA-B ที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ คือ ร้อยละ 33.3 ซึ่งสูงกว่าอัตราส่วนที่พบในกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 18.0) และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป (ร้อยละ 14.2) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.177$ และ 0.054 ตามลำดับ) และในการศึกษานี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล HLA-B กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ (ตารางที่ 42)

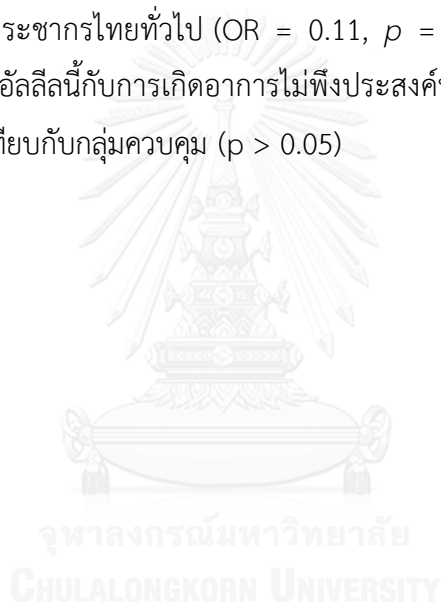
4.3.1.1.2 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA-B กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์

จากการศึกษาพบว่าการมีอัลลีล HLA-B*13:01 และ HLA-B*56:02/04 มีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ ดังแสดงในตารางที่ 43 จะเห็นว่า HLA-B*13:01 เป็นอัลลีล HLA-B ที่พบมากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ คือ ร้อยละ 52.4 (11 คน จาก 21 คน) อัตราส่วนของผู้ที่มีอัลลีล HLA-B*13:01 (carrier rate) ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์สูงกว่าในกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 14.0) และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป (ร้อยละ 13.5) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 3.4 \times 10^{-4}$ และ 3.7×10^{-5} ตามลำดับ) ทั้งก่อนและหลังการปรับการเปรียบเทียบพหุคูณ (multiple comparison) ด้วยวิธีบอนเฟอโรนี (Bonferroni's correction) ($p < 0.004$) โดยผู้ที่มีอัลลีล HLA-B*13:01 จะมีความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์สูงกว่าผู้ที่ไม่มีอัลลีลดังกล่าวประมาณ 6-7 เท่า (OR = 6.76 และ 7.08) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมและกลุ่มประชากรไทยทั่วไป ตามลำดับ

ทั้งนี้ในการศึกษายังพบว่า HLA-B*56:02/04 เป็นอัลลีลอีกคู่หนึ่งที่แสดงความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์เมื่อเปรียบเทียบกับทั้งกลุ่มควบคุมและกลุ่มประชากรไทยทั่วไป ($p = 0.005$ และ 0.001 ตามลำดับ) ในการศึกษา HLA-B*56:02/04 เป็นอัลลีลที่พบเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ (ร้อยละ 14.3) แต่ไม่พบเลยในกลุ่มควบคุม และพบเพียงร้อยละ 0.5

ในประเทศไทยทั่วไป จากการเปรียบเทียบแบบสองตัวแปรพบว่าผู้ที่มีอัลลีล *HLA-B*56:02/04* มีความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์สูงที่สุด โดยมีอัตราส่วนออก (OR) เท่ากับ 38.03 และ 31.42 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมและกลุ่มประชากรไทยทั่วไป ตามลำดับ

นอกจากนี้พบว่า *HLA-B*46:01* และ *HLA-B*40:01* เป็นสองอัลลีลที่มีอัตราส่วนในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS ต่างจากในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป โดย *HLA-B*46:01* พบในผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด DRESS/DHS สูงกว่าในประชากรไทยทั่วไป (OR = 2.89, $p = 0.037$) ในขณะที่ *HLA-B*40:01* พบในผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด DRESS/DHS ต่ำกว่าในประชากรไทยทั่วไป (OR = 0.11, $p = 0.035$) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างสองอัลลีลนี้กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p > 0.05$)



ตารางที่ 42 เปรียบเทียบลักษณะพันธุกรรมของอัลลีล HLA-B ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเพนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป

อัลลีล HLA	กลุ่ม SJS n = 15			เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม			เปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรไทยทั่วไป n = 758		
	คน ^s (ร้อยละ)	คน ^s (ร้อยละ)	p-value [†] OR (95%CI)	คน ^s (ร้อยละ)	p-value [†] OR (95%CI)	คน ^s (ร้อยละ)	p-value [†] OR (95%CI)		
B*13:01	3 (20)	14 (14.0)	0.464	1.54 (0.38-6.14)	102 (13.5)	0.443	1.61 (0.45-5.80)		
B*15:02	5 (33.3)	18 (18.0)	0.177	2.28 (0.69-7.48)	108 (14.2)	0.054	3.01 (1.01-8.97)		
B*35:02	1 (6.7)	0 (0)	0.130	20.79 (0.81-535.02)	3 (0.4)	0.076	17.98 (1.76-183.67)		
B*38:02	0 (0)	8 (8.0)	0.594	0.35 (0.02-6.40)	37 (4.9)	1.000	0.62 (0.04-10.57)		
B*40:01	4 (26.7)	11 (11.0)	0.107	2.94 (0.80-10.85)	133 (17.5)	0.319	1.71 (0.54-5.45)		
B*44:03	0 (0)	1 (1.0)	1.000	2.14 (0.08-54.92)	20 (2.6)	1.000	1.16 (0.07-20.09)		
B*46:01	3 (20)	19 (19.0)	1.000	1.07 (0.27-4.15)	133 (17.5)	0.736	1.18 (0.33-4.22)		
B*51:01	2 (13.3)	5 (5.0)	0.227	2.92 (0.51-16.64)	52 (6.9)	0.282	2.09 (0.46-9.50)		
B*51:02	0 (0)	1 (1.0)	1.000	2.14 (0.08-54.92)	17 (2.2)	1.000	1.37 (0.08-23.77)		
B*52:01	0 (0)	11 (11.0)	0.354	0.25 (0.01-4.48)	34 (4.5)	1.000	0.68 (0.04-11.56)		
B*56:02/04	0 (0)	0 (0)	-	-	4 (0.5)	1.000	5.41 (0.28-104.87)		
B*58:01	2 (13.3)	17 (17.0)	1.000	0.75 (0.16-3.64)	142 (18.7)	1.000	0.67 (0.15-2.99)		

^s จำนวนคนที่มีอัลลีลนั้น (ทั้งที่เป็นแบบ homozygous และ heterozygous), [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed)

ตารางที่ 43 เปรียบเทียบลักษณะพันธุกรรมของอัลลีล HLA-B ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาฟิโทยน์ กับกลุ่มควบคุม และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป

อัลลีล HLA	กลุ่ม DRESS/DHS			เปรียบเทียบในกลุ่มควบคุม			เปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรไทยทั่วไป		
	คน ^s (ร้อยละ)	คน ^s (ร้อยละ)	p-value [†] OR (95%CI)	คน ^s (ร้อยละ)	p-value [†] OR (95%CI)	คน ^s (ร้อยละ)	p-value [†] OR (95%CI)		
B*13:01	11 (52.4)	14 (14.0)	3.40×10 ⁻⁴ **	6.76 (2.42-18.85)	102 (13.5)	3.70×10 ⁻⁵ **	7.08 (2.93-17.08)		
B*15:02	0 (0)	18 (18.0)	0.040*	0.10(0.01-1.79)	108 (14.2)	0.099	0.14 (0.01-2.32)		
B*35:02	0 (0)	0 (0)	-	-	3 (0.4)	1.000	5.02 (0.25-100.33)		
B*38:02	2 (9.5)	8 (8.0)	0.684	1.21 (0.24-6.16)	37 (4.9)	0.284	2.05 (0.46-9.14)		
B*40:01	0 (0)	11 (11.0)	0.209	0.18 (0.01-3.19)	133 (17.5)	0.035*	0.11 (0.01-1.81)		
B*44:03	1 (4.8)	1 (1.0)	0.318	4.95 (0.30-82.48)	20 (2.6)	0.441	1.85 (0.24-14.43)		
B*46:01	8 (38.1)	19 (19.0)	0.081	2.62 (0.95-7.22)	133 (17.5)	0.037*	2.89 (1.18-7.12)		
B*51:01	2 (9.5)	5 (5.0)	0.350	2.00 (0.36-11.08)	52 (6.9)	0.651	1.43 (0.32-6.30)		
B*51:02	2 (9.5)	1 (1.0)	0.078	10.42 (0.90-120.78)	17 (2.2)	0.090	4.59 (0.99-21.28)		
B*52:01	0 (0)	11 (11.0)	0.209	0.18 (0.01-3.19)	34 (4.5)	1.000	0.49 (0.03-8.23)		
B*56:02/04	3 (14.3)	0 (0)	0.005*	38.03 (1.88-767.19)	4 (0.5)	0.001**	31.42 (6.55-150.74)		
B*58:01	3 (14.3)	17 (17.0)	1.000	0.81 (0.22-3.07)	142 (18.7)	0.780	0.72 (0.21-2.49)		

^s จำนวนคนที่มียัลลีลนั้น (ทั้งจีนไทป์แบบ homozygous และ heterozygous), [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed), ** แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากปรับด้วยวิธี Bonferroni ที่ $p < 0.004$ (0.05/12), * แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

4.3.1.2 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์

ในการศึกษาได้ทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปรระหว่างพหุสัณฐานของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* จำนวน 5 SNPs ได้แก่ *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* และ *CYP2C19*17* กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ โดยเปรียบเทียบอัตราส่วนผู้ที่มี SNP ที่สนใจ (carrier rate) และลักษณะจีโนไทป์ที่พบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ในแต่ละรูปแบบกับกลุ่มควบคุม และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป ซึ่งผลจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์มีความแตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 44-47

4.3.1.2.1 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์

จากการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์มีอัตราส่วน (carrier rate) ของผู้ที่มียีน *CYP2C9*3* สูงกว่าในกลุ่มควบคุมและกลุ่มประชากรไทยทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.025$ และ 0.041 ตามลำดับ) ผู้ป่วยที่มียีน *CYP2C9*3* มีความเสี่ยง (OR) ในการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์เป็น 5.70 และ 3.97 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มียีนดังกล่าวในกลุ่มควบคุมและกลุ่มประชากรไทยทั่วไปตามลำดับ (ตารางที่ 44) และเมื่อเปรียบเทียบลักษณะจีโนไทป์ก็พบว่าสัดส่วนจีโนไทป์ของยีน *CYP2C9*3* ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์แตกต่างจากกลุ่มควบคุมและกลุ่มประชากรไทยทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p = 0.005$ และ 0.006 ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 45 แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างพหุสัณฐานของยีน *CYP2C19* กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์

ตารางที่ 44 เปรียบเทียบลักษณะพันธุกรรมของยีน CYP2C9 และ CYP2C19 ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเพนโทยีนกับกลุ่มควบคุม และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป

ยีน CYP2C	กลุ่ม SJS n = 15				เปรียบเทียบในกลุ่มควบคุม n = 100				เปรียบเทียบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป n = 250			
	คน [§] (ร้อยละ)	คน [§] (ร้อยละ)	p-value [†]	OR (95%CI)	คน [§] (ร้อยละ)	p-value [†]	OR (95%CI)	คน [§] (ร้อยละ)	p-value [†]	OR (95%CI)		
CYP2C9												
*2	0 (0)	1 (1.0)	1.000	2.14 (0.08-54.92)	0 (0)	-	-	0 (0)	-	-	-	
3	4 (26.7)	6 (6.0)	0.025	5.70 (1.39-23.36)	21 (8.4)	0.041*	3.97 (1.16-13.55)	21 (8.4)	0.041*	3.97 (1.16-13.55)	3.97 (1.16-13.55)	
*2 หรือ *3	4 (26.7)	7 (7.0)	0.036*	4.83 (1.22-10.17)	21 (8.4)	0.041*	4.83 (1.22-10.17)	21 (8.4)	0.041*	3.97 (1.16-13.55)	3.97 (1.16-13.55)	
CYP2C19												
*2	5 (33.3)	49 (49.0)	0.283	0.52 (0.17-1.63)	99 (39.6)	0.788	0.76 (0.25-2.30)	99 (39.6)	0.788	0.76 (0.25-2.30)	0.76 (0.25-2.30)	
*3	1 (6.7)	5 (5.0)	0.576	1.36 (0.15-12.49)	14 (5.6)	0.593	1.20 (0.15-9.83)	14 (5.6)	0.593	1.20 (0.15-9.83)	1.20 (0.15-9.83)	
*2 หรือ *3	6 (40.0)	54 (54.0)	0.408	0.57 (0.19-1.72)	111 (44.4)	0.795	0.84 (0.29-2.42)	111 (44.4)	0.795	0.84 (0.29-2.42)	0.84 (0.29-2.42)	
*17	1 (6.7)	4 (4.0)	0.509	1.71 (0.18-16.46)	18 (7.2)	1.000	0.92 (0.11-7.40)	18 (7.2)	1.000	0.92 (0.11-7.40)	0.92 (0.11-7.40)	

[§] จำนวนคนที่มียีนนั้น (ทั้งจีโนไทป์แบบ homozygous และ heterozygous), [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed),

** แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากปรับด้วยวิธี Bonferroni ที่ $p < 0.025$ (0.05/2) สำหรับยีน CYP2C9 และ $p < 0.017$ (0.05/3) สำหรับยีน CYP2C19

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ตารางที่ 45 เปรียบเทียบจีโนไทป์ของยีน CYP2C9 และ CYP2C19 ที่พบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิโทอินกับกลุ่มควบคุม และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป

จีโนไทป์	กลุ่ม SJS n = 15		เปรียบเทียบกับกลุ่ม ควบคุม n = 100			เปรียบเทียบกับกลุ่ม ประชากรไทยทั่วไป n = 250		
	คน	(ร้อยละ)	คน	(ร้อยละ)	p-value	คน	(ร้อยละ)	p-value
CYP2C9*2								
*1/*1	15	(100)	99	(99.0)	1.000 [†]	250	(100)	-
*1/*2	0	(0)	1	(1.0)		0	(0)	
CYP2C9*3								
*1/*1	11	(73.3)	94	(94.0)	0.005 ^{*†}	229	(91.6)	0.006 ^{*†}
*1/*3	3	(20.0)	6	(6.0)		20	(8.0)	
*3/*3	1	(6.7)	0	(0)		1	(0.4)	
CYP2C19*2								
*1/*1	10	(66.7)	51	(51.0)	0.407 [†]	151	(60.4)	0.664 [†]
*1/*2	5	(33.3)	43	(43.0)		87	(34.8)	
*2/*2	0	(0)	6	(6.0)		12	(4.8)	
CYP2C19*3								
*1/*1	14	(93.3)	95	(95.0)	0.576 [†]	236	(94.4)	0.593 [†]
*1/*3	1	(6.7)	5	(5.0)		14	(5.6)	
CYP2C19*17								
*1/*1	14	(93.3)	96	(96.0)	0.509 [†]	232	(92.8)	1.000 [†]
*1/*17	1	(6.7)	4	(4.0)		18	(7.2)	

[†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed), [‡] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Pearson's chi-square test

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

4.3.1.2.2 ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CYP2C9 และ CYP2C19 กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์มีอัตราส่วน (carrier rate) ของผู้ที่มียีน CYP2C19*3 สูงกว่าในกลุ่มควบคุมและกลุ่มประชากรไทยทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.048$ และ 0.040 ตามลำดับ) การมียีน CYP2C19*3 มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ โดยผู้ที่มียีน CYP2C19*3 มีความเสี่ยง (OR) ในการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์เป็น 4.47 และ 3.97 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มียีนดังกล่าวในกลุ่มควบคุมและกลุ่มประชากรไทยทั่วไปตามลำดับ ในขณะที่อัตราส่วนของผู้ที่มียีน CYP2C19*2 ซึ่งเป็นอีกพหุสัณฐานหนึ่งของยีน CYP2C19 ที่มีผลทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 ลดลงเช่นกัน กลับพบในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS ต่ำกว่าในกลุ่มควบคุมและกลุ่มประชากรไทยทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.003$, $OR = 0.17$ และ $p = 0.032$, $OR = 0.025$ ตามลำดับ) แต่อย่างไรก็ตามหากพิจารณาอัตราส่วนผู้ที่มียีน CYP2C19*2 หรือ CYP2C19*3 ร่วมกัน ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุมหรือกลุ่มประชากรไทยทั่วไป ($p > 0.05$) (ตารางที่ 46) นอกจากนี้ในการเปรียบเทียบลักษณะจีโนไทป์พบว่าสัดส่วนจีโนไทป์ของยีน CYP2C19*2 และ CYP2C19*3 ที่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์แตกต่างจากในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.011$ และ 0.048 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ และพบว่าสัดส่วนจีโนไทป์ของยีน CYP2C19*3 ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS แตกต่างจากในกลุ่มประชากรไทยทั่วไปด้วย ($p = 0.040$) ดังแสดงในตารางที่ 47 แต่ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างพหุสัณฐานของยีน CYP2C9 กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์

ตารางที่ 46 เปรียบเทียบลักษณะพันธุกรรมของยีน CYP2C9 และ CYP2C19 ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเพนโทยอนกับกลุ่มควบคุม และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป

ยีน CYP2C	กลุ่ม DRESS/DHS n = 21			เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม n = 100			เปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรไทยทั่วไป n = 250		
	คน ^s (ร้อยละ)	คน ^s (ร้อยละ)	p-value [†]	คน ^s (ร้อยละ)	p-value [†]	OR (95%CI)	คน ^s (ร้อยละ)	p-value [†]	OR (95%CI)
CYP2C9									
*2	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000	1 (1.0)	1.000	1.54 (0.06-39.17)	0 (0.0)	-	-
*3	2 (9.5)	6 (6.0)	0.626	6 (6.0)	0.626	1.65 (0.31-8.80)	21 (8.4)	0.695	1.15 (0.25-5.27)
*2 หรือ *3	2 (9.5)	7 (7.0)	0.654	7 (7.0)	0.654	1.40 (0.27-7.26)	21 (8.4)	0.695	1.15 (0.25-5.27)
CYP2C19									
*2	3 (14.3)	49 (49.0)	0.003**	49 (49.0)	0.003**	0.17 (0.05-0.63)	99 (39.6)	0.032*	0.25 (0.07-0.89)
3	4 (19.0)	5 (5.0)	0.048	5 (5.0)	0.048*	4.47 (1.09-18.36)	14 (5.6)	0.040*	3.97 (1.18-13.37)
*2 หรือ *3	7 (33.3)	54 (54.0)	0.098	54 (54.0)	0.098	0.43 (0.16-1.15)	111 (44.4)	0.368	0.63 (0.24-1.60)
*17	0 (0.0)	4 (4.0)	1.000	4 (4.0)	1.000	0.50 (0.03-9.61)	18 (7.2)	0.376	0.29 (0.02-5.02)

^s จำนวนคนที่มียีนนั้น (ทั้งจีนไทป์แบบ homozygous และ heterozygous), [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed),

** แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังการปรับด้วยวิธี Bonferroni ที่ $p < 0.025$ (0.05/2) สำหรับยีน CYP2C9 และ $p < 0.017$ (0.05/3) สำหรับยีน CYP2C19,

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ตารางที่ 47 เปรียบเทียบจีโนไทป์ของยีน CYP2C9 และ CYP2C19 ที่พบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิโทอินกับกลุ่มควบคุม และกลุ่มประชากรไทยทั่วไป

จีโนไทป์	กลุ่ม DRESS/DHS		เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม			เปรียบเทียบกับกลุ่มประชากรไทยทั่วไป		
	n = 21		n = 100		p-value	n = 250		p-value
	คน	(ร้อยละ)	คน	(ร้อยละ)		คน	(ร้อยละ)	
CYP2C9*2								
*1/*1	21	(100)	99	(99.0)	1.000 [†]	250	(100)	-
*1/*2	0	(0)	1	(1.0)		0	(0)	
CYP2C9*3								
*1/*1	19	(90.5)	94	(94.0)	0.626 [†]	229	(91.6)	0.931 [‡]
*1/*3	2	(9.5)	6	(6.0)		20	(8.0)	
*3/*3	0	(0)	0	(0)		1	(0.4)	
CYP2C19*2								
*1/*1	18	(85.7)	51	(51.0)	0.011* [‡]	151	(60.4)	0.056 [‡]
*1/*2	2	(9.5)	43	(43.0)		87	(34.8)	
*2/*2	1	(4.8)	6	(6.0)		12	(4.8)	
CYP2C19*3								
*1/*1	17	(81.0)	95	(95.0)	0.048* [‡]	236	(94.4)	0.040* [‡]
*1/*3	4	(19.0)	5	(5.0)		14	(5.6)	
CYP2C19*17								
*1/*1	21	(100)	96	(96.0)	1.000 [†]	232	(92.8)	0.376 [†]
*1/*17	0	(0)	4	(4.0)		18	(7.2)	

[†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed), [‡] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Pearson's chi-square test

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

4.3.2 ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปรระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์

นอกเหนือจากปัจจัยด้านพันธุกรรมในการศึกษานี้ได้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ร่วมด้วย โดยปัจจัยที่ทำการศึกษา ได้แก่ ยาที่ได้รับร่วมขณะที่ใช้ยาเฟนิทอยน์ โรคร่วมหรือโรคประจำตัวของผู้ป่วย ประวัติการแพ้ยา เชื้อชาติของผู้ป่วย ประวัติการได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง และประวัติการดื่มแอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่ ได้ผลการศึกษาดังนี้

4.3.2.1 ยาที่ได้รับร่วมขณะที่ใช้ยาเฟนิทอยน์

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างยาที่ได้รับร่วม (co-medications) ได้แก่ carbamazepine, clonazepam, folic acid, omeprazole, topiramate และ valproic acid กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ พบว่า omeprazole เป็นยาร่วมที่มีการใช้มากที่สุดทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นชนิด DRESS/DHS และ SJS จากยาเฟนิทอยน์ มีการใช้ร้อยละ 42.9 และ 26.7 ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มตามลำดับ จากการศึกษาพบว่าการใช้ยา omeprazole ร่วมกับยาเฟนิทอยน์เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ ผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดผื่นชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์มีการใช้ omeprazole เป็นยาร่วมสูงกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$, $OR = 5.50$) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 49 ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยา omeprazole กับการเกิดผื่นชนิด SJS ($p = 0.221$) และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาร่วมใดกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ (ตารางที่ 48)

ตารางที่ 48 เปรียบเทียบรายชื่อยาที่ได้รับร่วมขณะที่ใช้ยาเฟนิทอยน์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม

รายชื่อยาที่ใช้ร่วม [§]	กลุ่ม SJS		กลุ่มควบคุม		p-value [†]	OR (95%CI)
	n = 15		n = 100			
	คน	(ร้อยละ)	คน	(ร้อยละ)		
Carbamazepine	0	(0.0)	8	(8.0)	0.594	0.35 (0.02-6.40)
Clonazepam	0	(0.0)	8	(8.0)	0.594	0.35 (0.02-6.40)
Folic acid	2	(13.3)	24	(24.0)	0.515	0.49 (0.10-2.31)
Omeprazole	4	(26.7)	12	(12.0)	0.221	2.67 (0.73-9.72)
Topiramate	0	(0.0)	8	(8.0)	0.594	0.35 (0.02-6.40)
Valproic acid	0	(0.0)	16	(16.0)	0.125	0.17 (0.01-2.90)

[§] ผู้ป่วยบางรายมียาที่ได้รับร่วมกับการใช้ยาเฟนิทอยน์มากกว่า 1 ชนิด, [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed)

ตารางที่ 49 เปรียบเทียบรายชื่อยาที่ได้รับร่วมขณะที่ใช้ยาเฟนิทอยน์ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม

รายชื่อยาที่ใช้ร่วม [§]	กลุ่ม DRESS/DHS		กลุ่มควบคุม		p-value [†]	OR (95%CI)
	n = 21		n = 100			
	คน	(ร้อยละ)	คน	(ร้อยละ)		
Carbamazepine	1	(4.8)	8	(8.0)	1.000	0.58 (0.07-4.86)
Clonazepam	1	(4.8)	8	(8.0)	1.000	0.58 (0.07-4.86)
Folic acid	1	(4.8)	24	(24.0)	0.072	0.16 (0.02-1.24)
Omeprazole	9	(42.9)	12	(12.0)	0.002**	5.50 (1.92-15.78)
Topiramate	0	(0)	8	(8.0)	0.348	0.25 (0.01-4.56)
Valproic acid	2	(9.5)	16	(16.0)	0.736	0.55 (0.12-2.61)

[§] ผู้ป่วยบางรายมียาที่ได้รับร่วมกับการใช้ยาเฟนิทอยน์มากกว่า 1 ชนิด, [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed), ** แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากปรับด้วยวิธี Bonferroni ที่ $p < 0.008$ (0.05/6)

4.3.2.2 โรคร่วมและโรคประจำตัวของผู้ป่วย

ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโรคร่วมและโรคประจำตัวของผู้ป่วยกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ ได้จัดแบ่งการเปรียบเทียบเป็น 11 กลุ่มจากการศึกษาพบว่าอัตราส่วนของผู้ป่วยโรคลมชักในทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ต่ำกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 2.35 \times 10^{-4}$, OR = 0.10 และ $p = 0.021$, OR = 0.31 ตามลำดับ) (ตารางที่ 50 และ 51) ในขณะที่พบว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งมีแนวโน้มที่จะเกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคมะเร็ง ($p = 0.050$, OR = 2.82) (ตารางที่ 51) โรคร่วมและโรคประจำตัวอื่นๆ ไม่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์

ตารางที่ 50 เปรียบเทียบโรคร่วมและโรคประจำตัวที่พบ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม

โรคร่วม/ โรคประจำตัว [§]	กลุ่ม SJS		กลุ่มควบคุม		p-value [†]	OR (95%CI)
	n = 15	n = 100	n = 100	n = 100		
	คน	(ร้อยละ)	คน	(ร้อยละ)		
โรคมะเร็ง	5	(33.3)	21	(21.0)	0.324	1.88 (0.58-6.10)
โรคความดันโลหิตสูง	7	(46.7)	30	(30.0)	0.239	2.04 (0.68-6.14)
โรคลมชัก	3	(20.0)	71	(71.0)	2.35×10^{-4} **	0.10 (0.03-0.39)
โรคหลอดเลือดสมอง	6	(40.0)	24	(24.0)	0.213	2.11 (0.68-6.54)
โรคไขมันในเลือดสูง	3	(20.0)	32	(32.0)	0.548	0.53 (0.14-2.02)
โรคเบาหวาน	2	(13.3)	10	(10.0)	0.655	1.39 (0.27-7.04)
โรคเกี่ยวกับความผิดปกติทางจิตและพฤติกรรม	2	(13.3)	12	(12.0)	1.000	1.13 (0.23-5.62)
โรคหัวใจ	2	(13.3)	8	(8.0)	0.617	1.77 (0.34-9.26)
โรคตับ	0	(0.0)	2	(2.0)	1.000	1.27 (0.06-27.75)
โรคไต	0	(0.0)	2	(2.0)	1.000	1.27 (0.06-27.75)
โรคภูมิแพ้	0	(0.0)	9	(9.0)	0.603	0.31 (0.02-5.62)

[§] ผู้ป่วยบางรายมีโรคร่วม/ โรคประจำตัวมากกว่า 1 ชนิด, [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed), ** แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากปรับด้วยวิธี Bonferroni ที่ $p < 0.005$ (0.05/11)

ตารางที่ 51 เปรียบเทียบโรคร่วมและโรคประจำตัวที่พบ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม

โรคร่วม/ โรคประจำตัว [§]	กลุ่ม DRESS/DHS		กลุ่มควบคุม		p-value [†]	OR (95%CI)
	n = 21		n = 100			
	คน	(ร้อยละ)	คน	(ร้อยละ)		
โรคมะเร็ง	9	(42.9)	21	(21.0)	0.050	2.82 (1.05-7.59)
โรคความดันโลหิตสูง	6	(28.6)	30	(30.0)	1.000	0.93 (0.33-2.64)
โรคลมชัก	9	(42.9)	71	(71.0)	0.021*	0.31 (0.12-0.81)
โรคหลอดเลือดสมอง	6	(28.6)	24	(24.0)	0.781	1.27 (0.44-3.63)
โรคไขมันในเลือดสูง	3	(14.3)	32	(32.0)	0.120	0.35 (0.10-1.29)
โรคเบาหวาน	3	(14.3)	10	(10.0)	0.697	1.50 (0.38-6.00)
โรคเกี่ยวกับความผิดปกติทางจิตและพฤติกรรม	1	(4.8)	12	(12.0)	0.462	0.37 (0.05-2.99)
โรคหัวใจ	1	(4.8)	8	(8.0)	1.000	0.58 (0.07-4.86)
โรคตับ	1	(4.8)	2	(2.0)	0.439	2.45 (0.21-28.34)
โรคไต	1	(4.8)	2	(2.0)	0.439	2.45 (0.21-28.34)
โรคภูมิแพ้	1	(4.8)	9	(9.0)	1.000	0.51 (0.06-4.22)

[§] ผู้ป่วยบางรายมีโรคร่วม/ โรคประจำตัวมากกว่า 1 ชนิด, [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed), * แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

4.3.2.3 ประวัติการแพ้ยา

จากการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการแพ้ยากับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ทั้งการเกิดผื่นชนิด SJS และ DRESS/DHS ($p > 0.05$) (ตารางที่ 52-53)

4.3.2.4 เชื้อชาติของผู้ป่วย

จากการศึกษาพบว่าการมีเชื้อสายจีนมีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์มี

อัตราส่วนของผู้ที่มีเชื้อสายจีนสูงกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 53.3 เทียบกับ ร้อยละ 25.0 ตามลำดับ ($p = 0.033$) ดังในตารางที่ 52 ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเชื้อสายของผู้ป่วยกับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ (ตารางที่ 53)

4.3.2.5 ประวัติการได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสง

จากการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสงกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ทั้งการเกิดผื่นชนิด SJS และ DRESS/DHS ($p > 0.05$) (ตารางที่ 52-53)

4.3.2.6 ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์และสูบบุหรี่

จากการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการดื่มแอลกอฮอล์หรือสูบบุหรี่กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ทั้งการเกิดผื่นชนิด SJS และ DRESS/DHS ($p > 0.05$) (ตารางที่ 52-53)

ตารางที่ 52 เปรียบเทียบปัจจัยร่วมอื่นๆ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม

ปัจจัยร่วม	กลุ่ม SJS	กลุ่มควบคุม	p -value [†]	OR (95%CI)
	n = 15 คน (ร้อยละ)	n = 100 คน (ร้อยละ)		
ประวัติการแพ้ยา[§]				
มีประวัติแพ้ยา [¶]	4 (26.7)	16 (16.0)	0.293	1.91 (0.54-6.75)
มีประวัติแพ้ยากันชัก [¶]	1 (6.7)	5 (5.0)	0.576	1.36 (0.15-12.49)
มีประวัติแพ้ยาอื่นๆ ที่ ไม่ใช่ยากันชัก	4 (26.7)	11 (11.0)	0.107	2.94 (0.80-10.85)
เชื้อชาติของผู้ป่วย[#]				
มีเชื้อสายจีน ^{##}	8 (53.3)	25 (25.0)	0.033*	3.43 (1.13-10.41)

ปัจจัยร่วม	กลุ่ม SJS	กลุ่มควบคุม	p-value [†]	OR (95%CI)
	n = 15	n = 100		
	คน (ร้อยละ)	คน (ร้อยละ)		
มีประวัติได้รับยาเคมีบำบัด	3 (20.0)	6 (6.0)	0.094	3.92 (0.87-17.74)
มีประวัติได้รับการฉายแสง	4 (26.7)	14 (14.0)	0.250	2.23 (0.62-8.00)
มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์	2 (13.3)	17 (17.0)	1.000	0.75 (0.16-3.64)
มีประวัติสูบบุหรี่	1 (6.7)	10 (10.0)	1.000	0.64 (0.08-5.42)

⁵ ผู้ป่วยบางรายมีประวัติแพ้ยามากกว่า 1 ชนิด, [¶] หมายถึงประวัติแพ้ยาอื่นๆ ที่ไม่ใช่ยาเพนิทอยน์, [#] ได้จากการสอบถามประวัติเชื้อชาติของปู่ ย่า ตา ยาย, ^{##} หมายถึงผู้ที่มีเชื้อชาติไทย-จีน หรือ จีน-จีน, [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed), * แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ตารางที่ 53 เปรียบเทียบปัจจัยร่วมอื่นๆ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเพนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม

ปัจจัยร่วม	กลุ่ม DRESS/DHS	กลุ่มควบคุม	p-value [†]	OR (95%CI)
	n = 21	n = 100		
	คน (ร้อยละ)	คน (ร้อยละ)		
ประวัติการแพ้ยา⁵				
มีประวัติแพ้ยา [¶]	5 (23.8)	16 (16.0)	0.362	1.64 (0.53-5.12)
มีประวัติแพ้ยากันชัก [¶]	0 (0.0)	5 (5.0)	0.586	0.40 (0.02-7.58)
มีประวัติแพ้ยาอื่นๆ ที่ไม่ใช่ยากันชัก	5 (23.8)	11 (11.0)	0.152	2.53 (0.77-8.26)
เชื้อชาติของผู้ป่วย[#]				
มีเชื้อสายจีน ^{##}	4 (19.0)	25 (25.0)	0.779	0.71 (0.22-2.30)
มีประวัติได้รับยาเคมีบำบัด	0 (0.0)	6 (6.0)	0.589	0.34 (0.02-6.23)
มีประวัติได้รับการฉายแสง	0 (0.0)	14 (14.0)	0.126	0.14 (0.01-2.42)
มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์	6 (28.6)	17 (17.0)	0.230	1.95 (0.66-5.76)
มีประวัติสูบบุหรี่	4 (19.0)	10 (10.0)	0.263	2.12 (0.60-7.54)

⁵ ผู้ป่วยบางรายมีประวัติแพ้ยามากกว่า 1 ชนิด, [¶] หมายถึงประวัติแพ้ยาอื่นๆ ที่ไม่ใช่ยาเพนิทอยน์, [#] ได้จากการสอบถามประวัติเชื้อชาติของปู่ ย่า ตา ยาย, ^{##} หมายถึงผู้ที่มีเชื้อชาติไทย-จีน หรือ จีน-จีน, [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed), * แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

4.4 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบพหุตัวแปร (multivariate analysis)

ในการศึกษาความสัมพันธ์แบบพหุตัวแปรระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกัพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ ได้นำปัจจัยที่เป็นความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS หรือ DRESS/DHS ซึ่งได้จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปร และอัลลีล *HLA-B*15:02* ซึ่งมีรายงานว่าสัมพันธ์กับการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ในการศึกษาก่อนหน้านี้ (15, 37, 38, 195) มาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ร่วมกัน โดยใช้การวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกแบบหลายขั้น (multiple logistic regression analysis) ตัวแปรร่วมที่นำมาวิเคราะห์ (candidate co-variables) ประกอบด้วยปัจจัยทางพันธุกรรม 5 ปัจจัย ได้แก่ การมีอัลลีล *HLA-B*13:01*, *HLA-B*15:02*, *HLA-B*56:02/04*, *CYP2C9*3* และ *CYP2C19*3* ร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกัพันธุกรรม 2 ปัจจัย ได้แก่ การใช้ omeprazole เป็นยาร่วมและการมีเชื้อสายจีน ผลการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกขั้นสุดท้าย (final logistic regression model) ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์เป็นดังนี้

4.4.1 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกัพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์

ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยพิจารณาจากหลายปัจจัยร่วมกัน ผลการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกขั้นสุดท้าย (final logistic regression model) แสดงให้เห็นว่าการมียีน *CYP2C9*3* และการมีเชื้อสายจีนมีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR = 10.41, $p = 0.0042$ และ adjusted OR = 5.40, $p = 0.0097$ ตามลำดับ) โมเดลทำนายซึ่งประกอบด้วยปัจจัยร่วมสองปัจจัยนี้สามารถอธิบายความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ได้ประมาณร้อยละ 20 ($R^2 = 0.189$) ดังแสดงในตารางที่ 54

ตารางที่ 54 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ (ผลการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกขั้นสุดท้าย; final logistic regression model)

ปัจจัย	Logistic coefficient (b)	p-value [†]	Adjusted OR [‡] (95%CI)
ปัจจัยทางพันธุกรรม[§]			
<i>CYP2C9*3</i>	2.343	0.0042	10.41 (2.06-55.42)
ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม			
มีเชื้อสายจีน	1.687	0.0097	5.40 (1.57-21.62)
ค่าคงที่ (constant)	-1.115		

Hosmer and Lemeshow *p*-value = 0.867 (goodness of fit test), Model *p*-value = 0.0021, Max-rescaled $R^2 = 0.189$

ปัจจัยร่วมที่นำมาวิเคราะห์ใน multiple logistic regression analysis ประกอบด้วยการมี *HLA-B*13:01*, *HLA-B*15:02*, *HLA-B*56:02/04*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*3*, การใช้ omeprazole เป็นยาร่วม และการมีเชื้อสายจีน

[§] ในการวิเคราะห์ถือว่าปัจจัยนี้เมื่อผู้ป่วยมียีนหรืออัลลีลนั้นๆ แบบ homozygous หรือ heterozygous

[†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย forward stepwise logistic regression analysis (likelihood ratio method)

[‡] Odds ratio ซึ่งได้จากการปรับค่าด้วยอิทธิพลของปัจจัยร่วมอื่นๆ ในโมเดลโลจิสติกขั้นสุดท้ายแล้ว

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.4.2 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์

ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยพิจารณาจากหลายปัจจัยร่วมกัน ผลการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกขั้นสุดท้าย (final logistic regression model) แสดงให้เห็นว่าทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมมีอิทธิพลร่วมกันซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยปัจจัยที่เป็นความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติประกอบด้วยปัจจัยทางพันธุกรรม 3 ปัจจัย คือ การมีอัลลีล *HLA-B*13:01* อัลลีล *HLA-B*56:02/04* หรือยีน *CYP2C19*3* (adjusted OR = 13.29, *p* = 0.0001, adjusted OR = 56.23, *p* = 0.0007 และ adjusted OR = 6.75, *p* = 0.0414 ตามลำดับ) และปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมอีก 1 ปัจจัย คือ การใช้ omeprazole เป็น

ยาร่วมขณะที่ได้รับยาเพนิทอยน์ (adjusted OR = 9.21, $p = 0.0020$) โมเดลทำนายซึ่งประกอบด้วย ปัจจัยร่วม 4 ปัจจัยนี้สามารถอธิบายความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเพนิทอยน์ได้ประมาณร้อยละ 50 ($R^2 = 0.486$) ดังแสดงในตารางที่ 55

ตารางที่ 55 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเพนิทอยน์

(ผลการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกขั้นสุดท้าย; final logistic regression model)

ปัจจัย	Logistic coefficient (b)	p -value [†]	Adjusted OR [‡] (95%CI)
ปัจจัยทางพันธุกรรม[§]			
<i>HLA-B*13:01</i>	2.587	0.0001	13.29 (3.79–56.91)
<i>HLA-B*56:02/04</i>	4.029 [¶]	0.0007 [¶]	56.23 (7.17–∞) [¶]
<i>CYP2C19*3</i>	1.910	0.0414	6.75 (1.05–44.74)
ปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม			
มีการใช้ omeprazole เป็นยาร่วม	2.220	0.0020	9.21 (2.35–42.21)
ค่าคงที่ (constant)	-20.319		

Hosmer and Lemeshow p -value = 0.339 (goodness of fit test), Model p -value = <0.0001
Max-rescaled $R^2 = 0.486$

ปัจจัยร่วมที่นำมาวิเคราะห์ใน multiple logistic regression analysis ประกอบด้วยการมี *HLA-B*13:01*, *HLA-B*15:02*, *HLA-B*56:02/04*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*3*, การใช้ omeprazole เป็นยาร่วม และการมีเชื้อสายจีน[§] ในการวิเคราะห์ถือว่าปัจจัยนี้เมื่อผู้ป่วยมียีนหรืออัลลีลนั้นๆ แบบ homozygous หรือ heterozygous

[†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย forward stepwise logistic regression analysis (likelihood ratio method)

[‡] Odds ratio ซึ่งได้จากการปรับค่าด้วยอิทธิพลของปัจจัยร่วมอื่นๆ ในโมเดลโลจิสติกขั้นสุดท้ายแล้ว

[¶] เนื่องจากมีการแยกของข้อมูลแบบกึ่งสมบูรณ์ (quasi-complete separation) จึงประมาณค่า logistic coefficient (b) ค่า p -value และ OR ด้วยวิธี exact logistic regression (196)

4.5 การทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์

จากผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ ได้นำปัจจัยที่พบว่าเป็นความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ในแต่ละรูปแบบ มาวิเคราะห์ความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ความถูกต้อง (accuracy) และค่าพยากรณ์ (predictive value) ของการใช้ปัจจัยนั้นๆ แต่ละปัจจัย (single marker) หรือการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน (combined marker) ในการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันหรือทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ ซึ่งได้ผลการศึกษา ดังนี้

4.5.1 การใช้ปัจจัยแต่ละปัจจัยและการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์

ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ความไว ความจำเพาะ ความถูกต้อง และค่าพยากรณ์ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ ประกอบด้วย 3 ปัจจัย ได้แก่ การมีอัลลีล *HLA-B*15:02* ยีน *CYP2C9*3* และการมีเชื้อสายจีน จากการศึกษาพบว่า การใช้ *CYP2C9*3* และการมีเชื้อสายจีนเป็นตัวบ่งชี้เดี่ยว (single marker) ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีความไวร้อยละ 26.7 และ 53.3 ตามลำดับ (ตารางที่ 56) การรวมสองปัจจัยนี้เข้าด้วยกัน คือ ใช้การมียีน *CYP2C9*3* หรือมีเชื้อสายจีนเป็นตัวบ่งชี้รวม (combine marker) ช่วยให้ความไวในการตรวจคัดกรองเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 73.3 แต่ขณะเดียวกันก็มีผลทำให้ความจำเพาะของการทดสอบลดลง แต่หากนำปัจจัยเสี่ยงทางระบบภูมิคุ้มกัน คือ การมีอัลลีล *HLA-B*15:02* ซึ่งเคยมีรายงานว่าสัมพันธ์กับการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ มาพิจารณาร่วมกับการมียีน *CYP2C9*3* หรือมีเชื้อสายจีน จะทำให้ความจำเพาะของการทดสอบเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 69 เป็นร้อยละ 96 ดังแสดงในตารางที่ 56 และพบว่าการใช้การมียีน *CYP2C9*3* หรือมีเชื้อสายจีน ร่วมกับการมีอัลลีล *HLA-B*15:02* เป็นตัวบ่งชี้ ทำให้ค่าพยากรณ์ผลบวก (positive predictive value; PPV) เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 1.97 ซึ่งดีกว่าการใช้ปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งเพียงอย่างเดียวในการทำนายการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ นอกจากนั้นยังสังเกตได้ว่าแม้การใช้อัลลีล *HLA-B*15:02* เป็นตัวบ่งชี้เดี่ยวจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หากนำการมีอัลลีล *HLA-B*15:02* มาวิเคราะห์ร่วมกับการมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น การมียีน *CYP2C9*3* หรือการมีเชื้อสายจีน จะช่วยเพิ่มความจำเพาะของการตรวจคัดกรองและทำให้ค่าพยากรณ์ผลบวกดีขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 57-58

ตารางที่ 56 แสดงความไม่ ความจำเพาะ และความถูกต้องของการใช้ปัจจัยและการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาพินทอยน์

ตัวบ่งชี้	จำนวนผู้ป่วยใน กลุ่ม SJS ที่มี ปัจจัยทำนาย (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วยใน กลุ่มควบคุมที่มี ปัจจัยทำนาย (ร้อยละ)	p-value [†]	OR (95%CI)	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	ความถูกต้อง (ร้อยละ)
ปัจจัยเดี่ยว							
HLA-B*15:02 [§]	5 (33.3)	18 (18.0)	0.177	2.28 (0.69-7.48)	33.3	82.0	75.7
CYP2C9*3 [§]	4 (26.7)	6 (6.0)	0.025	5.70 (1.39-23.36)	26.7	94.0	85.2
มีข้อหายีน	8 (53.5)	25 (25.0)	0.033	3.43 (1.13-10.41)	53.3	75.0	72.2

[§] ในการวิเคราะห์ถือว่าผู้ป่วยมีปฏิกิริยาหรือยีนหรืออัลลีลนั้นๆ แบบ homozygous หรือ heterozygous, [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed)

ตารางที่ 57 แสดงความไว ความจำเพาะ และความถูกต้องของการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเพนิทอยน์

ตัวบ่งชี้	จำนวนผู้ป่วย กลุ่ม SJS ที่มี ปัจจัยทำนาย (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วย กลุ่มควบคุมที่ มีปัจจัยทำนาย (ร้อยละ)	p-value [†]	OR (95%CI)	ความไว (ร้อยละ)	ความ จำเพาะ (ร้อยละ)	ความ ถูกต้อง (ร้อยละ)
หลายปัจจัยร่วมกัน							
มี CYP2C9*3 [§] หรือมีเชื้อสายจีน	11 (73.3)	31 (31.0)	0.003	6.12 (1.81-20.74)	73.3	69.0	69.6
มี CYP2C9*3 [§] หรือมีเชื้อสายจีน และ มี HLA-B*15:02 [§]	4 (26.7)	4 (4.0)	0.010	8.73 (1.91-39.90)	26.7	96.0	87.0
มี CYP2C9*3 [§] และมี HLA-B*15:02 [§]	1 (6.7)	0 (0)	0.130	20.79 (0.81-535.02)	6.7	100	87.8
มีเชื้อสายจีนและมี HLA-B*15:02 [§]	4 (26.7)	4 (4.0)	0.010	8.73 (1.91-39.90)	26.7	96.0	87.0
มีเชื้อสายจีนและมี HLA-B*15:02 [§] หรือ มี CYP2C9*3 [§]	7 (46.7)	10 (10.0)	0.001	7.88 (2.36-26.32)	46.7	90.0	84.3
มีเชื้อสายจีนและมี HLA-B*15:02 [§] และ มี CYP2C9*3 [§]	1 (6.7)	0 (0)	0.130	20.79 (0.81-535.02)	6.7	100	87.8

[§] ในการวิเคราะห์ถือว่าไม่มีปัจจัยนี้เมื่อผู้ป่วยมีเป็นหรืออัลลีลนั้นๆ แบบ homozygous หรือ heterozygous, [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed)

ตารางที่ 58 แสดงค่าพยากรณ์ของการใช้ปัจจัยแต่ละปัจจัยและการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์

ตัวบ่งชี้	ค่าพยากรณ์ผลบวก [†] (ร้อยละ)	ค่าพยากรณ์ผลลบ [†] (ร้อยละ)
ปัจจัยเดียว		
<i>HLA-B*15:02</i> [§]	0.55	99.76
<i>CYP2C9*3</i> [§]	1.32	99.77
มีเชื้อสายจีน	0.64	99.81
หลายปัจจัยร่วมกัน		
มี <i>CYP2C9*3</i> [§] หรือมีเชื้อสายจีน	0.71	99.88
มี <i>CYP2C9*3</i> [§] หรือมีเชื้อสายจีน และ มี <i>HLA-B*15:02</i> [§]	1.97	99.77
มี <i>CYP2C9*3</i> [§] และมี <i>HLA-B*15:02</i> [§]	100	99.72
มีเชื้อสายจีนและมี <i>HLA-B*15:02</i> [§]	1.97	99.77
มีเชื้อสายจีนและมี <i>HLA-B*15:02</i> [§] หรือ มี <i>CYP2C9*3</i> [§]	1.39	99.82
มีเชื้อสายจีนและมี <i>HLA-B*15:02</i> [§] และ มี <i>CYP2C9*3</i> [§]	100	99.72

[§] ในการวิเคราะห์ถือว่าปัจจัยนี้เมื่อผู้ป่วยมียีนหรืออัลลีลนั้นๆ แบบ homozygous หรือ heterozygous

[†] คำนวณที่ความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์เท่ากับร้อยละ 0.3

4.5.2 การใช้ปัจจัยแต่ละปัจจัยและการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์

ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ความไว ความจำเพาะ ความถูกต้อง และค่าพยากรณ์ในการทำนายเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ ประกอบด้วย 4 ปัจจัย แบ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงทางระบบภูมิคุ้มกัน 2 ปัจจัย คือ การมีอัลลีล *HLA-B*13:01* และ *HLA-B*56:02/04* และปัจจัยเสี่ยงทางกระบวนการเมแทบอลิซึมยา 2 ปัจจัย คือ การมียีน *CYP2C19*3* และการใช้ omeprazole เป็นยาร่วมขณะที่ได้รับยาเฟนิทอยน์

จากการศึกษาพบว่าอัลลีล *HLA-B*13:01* เป็นตัวบ่งชี้เดี่ยว (single marker) ที่มีความไวมากที่สุด คือ ร้อยละ 52.4 และมีความจำเพาะร้อยละ 86 ในขณะที่อัลลีล *HLA-B*56:02/04* เป็นตัวบ่งชี้เดี่ยวที่มีความจำเพาะมากที่สุด คือ ร้อยละ 100 แต่มีความไวต่ำ (ร้อยละ 14.3) (ตารางที่ 59) การรวมปัจจัยเสี่ยงทางระบบภูมิคุ้มกันสองปัจจัยนี้เข้าด้วยกัน โดยใช้การมีอัลลีล *HLA-B*13:01* หรือ *HLA-B*56:02/04* เป็นตัวบ่งชี้ร่วม (combined marker) ทำให้ความไวในการตรวจคัดกรองเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 66.7 ดังแสดงในตารางที่ 60 และส่งผลให้ค่าการพยากรณ์ (predictive value) เพิ่มขึ้นด้วย โดยค่าพยากรณ์ผลบวก (PPV) เพิ่มเป็นร้อยละ 1.41 และค่าพยากรณ์ผลลบ (NPV) เพิ่มเป็นร้อยละ 99.88 ดังแสดงในตารางที่ 61 ทั้งนี้หากนำปัจจัยทางพันธุกรรมที่เป็นความเสี่ยงด้านระบบภูมิคุ้มกันและกระบวนการเมแทบอลิซึมมาพิจารณาร่วมกัน คือ ใช้การมีอัลลีล *HLA-B*13:01* หรือ *HLA-B*56:02/04* ร่วมกับการมียีน *CYP2C19*3* เป็นตัวบ่งชี้ร่วม จะทำให้มีความจำเพาะในการทดสอบสูงขึ้นถึงร้อยละ 100 แต่ความไวจะลดต่ำลง การนำข้อมูลเรื่องการใช้ omeprazole เป็นยา ร่วมซึ่งเป็นปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมที่อาจมีผลต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมยาเฟนิทอยน์มาพิจารณาร่วมด้วยสามารถช่วยให้ความไวในการตรวจคัดกรองเพิ่มขึ้นจากเดิมประมาณ 2 เท่า (จากร้อยละ 14.3 เป็นร้อยละ 28.6) การใช้การมีอัลลีล *HLA-B*13:01* หรือ *HLA-B*56:02/04* ร่วมกับการมียีน *CYP2C19*3* หรือมีการใช้ omeprazole เป็นยาร่วม เป็นตัวบ่งชี้ร่วมที่ให้ความแม่นยำ (accuracy) มากที่สุด (ร้อยละ 86) สำหรับการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ในการศึกษานี้ (ตารางที่ 60) โดยมีค่าพยากรณ์ผลบวก (PPV) และค่าพยากรณ์ผลลบ (NPV) เท่ากับร้อยละ 4.13 และ 99.78 ตามลำดับ (ตารางที่ 61) ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ในการทำนายเพื่อป้องกันการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

CHULALONGKORN UNIVERSITY

จากการศึกษาจะเห็นได้ว่าการใช้หลายปัจจัยร่วมกันในลักษณะของตัวบ่งชี้ร่วม (combined marker) ทั้งปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันและการเมแทบอลิซึมยาทำให้ความจำเพาะ (specificity) ของการทดสอบสูงขึ้น มีค่าพยากรณ์ผลบวก (PPV) ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ดีขึ้น นอกจากนั้นการนำปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมมาเป็นตัวบ่งชี้ร่วมยังช่วยให้ความไว (sensitivity) ในการตรวจคัดกรองมีความเหมาะสมมากขึ้น ด้วยเหตุนี้อาจกล่าวได้การใช้หลายๆ ปัจจัยร่วมกันน่าจะเป็นตัวบ่งชี้หรือเป็นปัจจัยทำนายที่ดีกว่าการใช้ปัจจัยใดปัจจัยเพียงเดียวในการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันและทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์

ตารางที่ 59 แสดงความไม่ไว ความจำเพาะ และความถูกต้องของการใช้ปัจจัยแต่ละปัจจัยในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเพนิทอนีน

ตัวบ่งชี้	จำนวนผู้ป่วยใน กลุ่ม DRESS/ DHS ที่มีปัจจัย ทำนาย (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วยใน กลุ่มควบคุมที่มี ปัจจัยทำนาย (ร้อยละ)	p-value [†]	OR (95%CI)	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	ความถูกต้อง (ร้อยละ)
ปัจจัยเดี่ยว							
HLA-B*13:01 [§]	11 (52.4)	14 (14.0)	3.4×10 ⁻⁴	6.76 (2.42-18.85)	52.4	86.0	80.2
HLA-B*56:02/04 [§]	3 (14.3)	0 (0)	0.005	38.03 (1.88-767.19)	14.3	100	85.1
CYP2C19*3 [§]	4 (19.0)	5 (5.0)	0.048	4.47 (1.09-18.36)	19.0	95.0	81.8
มีการใช้ omeprazole เป็นยาร่วม	9 (42.9)	12 (12.0)	0.002	5.50 (1.92-15.78)	42.9	88.0	80.2

[§] ในการวิเคราะห์ถือว่าปัจจัยที่มีเมื่อผู้ป่วยมีขึ้นหรือลดลงในๆ แบบ homozygous หรือ heterozygous, [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed)

ตารางที่ 60 แสดงความไว ความจำเพาะ และความถูกต้องของการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเพนิทอนีน

ตัวบ่งชี้	ผู้ป่วยกลุ่ม DRESS/DHS ที่มีปัจจัยทำนาย (ร้อยละ)	ผู้ป่วยกลุ่ม ที่ควบคุมที่มีปัจจัยทำนาย (ร้อยละ)	p-value [†]	OR (95%CI)	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	ความถูกต้อง (ร้อยละ)
หลายปัจจัยร่วมกัน[‡]							
มี HLA-B*13:01 [§] หรือ 56:02/04 [§]	14 (66.7)	14 (14.0)	2.0×10 ⁻⁶	12.29 (4.22-35.77)	66.7	86.0	82.6
มี CYP2C19*3 [§] หรือมีการใช้ omeprazole เป็นยาร่วม	12 (57.1)	16 (16.0)	2.0×10 ⁻⁴	7.00 (2.53-19.34)	57.1	84.0	79.3
มี HLA-B*13:01 [§] หรือ 56:02/04 [§] และ มี CYP2C19*3 [§]	3 (14.3)	0 (0)	0.005	38.03 (1.88-767.19)	14.3	100	85.1
มี HLA-B*13:01 [§] หรือ 56:02/04 [§] และ มี CYP2C19*3 [§] หรือมีการใช้ omeprazole เป็นยาร่วม	6 (28.6)	2 (2.0)	3.1×10 ⁻⁴	19.60 (3.62-106.23)	28.6	98.0	86.0

[‡]ในการวิเคราะห์ถือว่าไม่มีปัจจัยอื่นเมื่อผู้ป่วยมีอย่างน้อยหนึ่งปัจจัยในแบบ homozygous และ heterozygous, [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed)

ตารางที่ 61 แสดงค่าพยากรณ์ของการใช้ปัจจัยแต่ละปัจจัยและการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน ในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์

ตัวบ่งชี้	ค่าพยากรณ์ผลบวก [†] (ร้อยละ)	ค่าพยากรณ์ผลลบ [†] (ร้อยละ)
ปัจจัยเดียว		
<i>HLA-B*13:01</i> [§]	1.11	99.83
<i>HLA-B*56:02/04</i> [§]	100	99.74
<i>CYP2C19*3</i> [§]	1.13	99.74
มีการใช้ omeprazole เป็นยาร่วม	1.06	99.81
หลายปัจจัยร่วมกัน		
มี <i>HLA-B*13:01</i> [§] หรือ <i>56:02/04</i> [§]	1.41	99.88
มี <i>CYP2C19*3</i> [§] หรือมีการใช้ omeprazole เป็นยาร่วม	1.06	99.85
มี <i>HLA-B*13:01</i> [§] หรือ <i>56:02/04</i> [§] และ มี <i>CYP2C19*3</i> [§]	100	99.74
มี <i>HLA-B*13:01</i> [§] หรือ <i>56:02/04</i> [§] และ มี <i>CYP2C19*3</i> [§] หรือมีการ ใช้ omeprazole เป็นยาร่วม	4.13	99.78

[§] ในการวิเคราะห์ถือว่าปัจจัยนี้เมื่อผู้ป่วยมียีนหรืออัลลีลนั้นๆ แบบ homozygous หรือ heterozygous

[†] คำนวณที่ความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์เท่ากับ ร้อยละ 0.3

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผลการวิจัย

เพนิทอยน์ เป็นยากันชักที่มีการใช้อย่างแพร่หลายมาเป็นระยะเวลาอันยาวนาน มีประสิทธิภาพดีสามารถป้องกันและรักษาอาการชักได้ในหลายข้อบ่งชี้ รวมถึงมีความคุ้มค่าด้านต้นทุนประสิทธิผล แต่อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์ ทั้งการเกิด SJS/TEN และ DRESS/DHS ยังเป็นปัญหาสำคัญและทำให้เกิดข้อจำกัดของการใช้ยาดังกล่าว ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์มีความสัมพันธ์กับหลายปัจจัยร่วมกัน ทั้งปัจจัยทางด้านพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกันกับพันธุกรรม ได้แก่ ลักษณะพันธุกรรมของยีนในระบบภูมิคุ้มกัน ความผันแปรทางพันธุกรรมในยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมยา และยาที่ใช้ร่วมขณะที่ได้รับยาเพนิทอยน์

ลักษณะของอัลลีล *HLA-B* เป็นปัจจัยทางพันธุกรรมอย่างหนึ่งซึ่งส่งผลต่อกระบวนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีอัลลีล *HLA-B*13:01* หรือ *HLA-B*56:02/04* จะมีความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเพนิทอยน์สูงกว่าผู้ที่ไม่มีอัลลีลดังกล่าวเป็นอย่างมาก ทั้งนี้ความสัมพันธ์ระหว่างการมีอัลลีล *HLA-B*13:01* กับการเกิด DRESS/DHS จากยาเพนิทอยน์ที่พบในการศึกษานี้สนับสนุนผลการศึกษา genome-wide association (GWAS) ของ Chung และคณะ ซึ่งพบสัญญาณความสัมพันธ์อย่างอ่อนๆ ระหว่างการมีอัลลีล *HLA-B*13:01* กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเพนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไต้หวัน (195) นอกจากนี้ผลการศึกษานี้ยังเป็นไปในทางเดียวกับผลการศึกษาของ วิภารัตน์ มนูญากร และคณะ ซึ่งมีการรายงานเมื่อไม่นานนี้ว่าอัลลีล *HLA-B*13:01* มีความสัมพันธ์กับการเกิด DRESS จากยา phenobarbital ในผู้ป่วยชาวไทย (199) นอกเหนือจากยากันชักที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวนแล้วยังมีรายงานจากการศึกษาก่อนหน้านี้ว่าการมีอัลลีล *HLA-B*13:01* มีความสัมพันธ์กับการเกิด DRESS/DHS จากยา sulfasalazine ในชาวจีนฮั่น (200) และเป็นความเสี่ยงของการเกิด dapsone hypersensitivity syndrome ในชาวจีน (201, 202) จากข้อมูลดังกล่าวมานี้จึงมีความเป็นไปได้ว่าอัลลีล *HLA-B*13:01*

อาจจะเป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมที่เป็นสากล (universal genetic marker) สำหรับทำนายการเกิด DRESS หรือ DHS จากยา โดยเฉพาะในกลุ่มประชากรเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และผู้ที่มีเชื้อสายจีน

จากการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์มีความถี่ของอัลลีล *HLA-B*13:01* ร้อยละ 28.6 ซึ่งสูงกว่าความถี่อัลลีลที่พบในกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 8) และกลุ่มประชากรไทยทั่วไปประมาณ 3-4 เท่า จากการรวบรวมข้อมูล *HLA-B*13:01* มีความถี่อัลลีลโดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 4-10 ในชาวไทยและกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (102-104, 114-117) ซึ่งใกล้เคียงกับความถี่อัลลีลที่พบในชาวจีนฮั่น คือ ร้อยละ 4-8 (106, 108-110) สำหรับชาวญี่ปุ่นและเกาหลีมีความถี่อัลลีลร้อยละ 1.5-2 (112, 113) ในขณะที่กลุ่มชาวยุโรปพบความถี่อัลลีลเพียงร้อยละ 0-0.1 (120-124) และไม่พบอัลลีล *HLA-B*13:01* เลยในชาวอเมริกันและแอฟริกัน (119, 125-127)

อัลลีล *HLA-B*56:02/04* เป็นอีกอัลลีลที่มีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงในการศึกษานี้ และน่าจะเป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมที่ดีสำหรับทำนายการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ เนื่องจากอัลลีลนี้พบเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ โดยมีความถี่อัลลีลร้อยละ 7.1 แต่ไม่พบเลยในกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถใช้ยาเฟนิทอยน์ได้ (PHT-tolerant control) และมีความถี่อัลลีลค่อนข้างต่ำในประชากรไทยทั่วไป คือ ประมาณร้อยละ 0-0.4 (102, 104) ผลจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าความถี่ของอัลลีล *HLA-B*56:02/04* ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์สูงกว่าในกลุ่มประชากรไทยทั่วไปถึงประมาณ 20-30 เท่า สำหรับประชากรเชื้อชาติอื่นๆ อัลลีล *HLA-B*56:02/04* เป็นอัลลีลที่พบน้อยเช่นกัน มีความถี่อัลลีลในชาวเอเชียประมาณร้อยละ 0-1.2 (106-118) และไม่พบอัลลีลนี้ในกลุ่มชาวยุโรป อเมริกัน และแอฟริกัน (119-127)

ในส่วนของอัลลีล *HLA-B*15:02* แม้เคยมีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยน์ในชาวจีนฮั่น ไต้หวัน มาเลเซีย (37, 38, 195, 203) รวมถึงการศึกษาก่อนหน้านี้ในชาวไทยโดย ชัยชน โลว์เจริญกุล และคณะ (15) ผลจากการศึกษานี้ในภาพรวมไม่พบความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างการมีอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ แต่หากพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างการมีอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการมีเชื้อสายจีนร่วมกัน จะพบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ กล่าวคือการมีอัลลีล *HLA-B*15:02* ร่วมกับมีเชื้อสายจีนเป็นความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์

จากการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่มีอัลลีล *HLA-B*15:02* (carrier rate) ในกลุ่มที่เกิด SJS จากยาเฟนิทอยนร้อยละ 33.3 ซึ่งใกล้เคียงกับสัดส่วนที่พบในผู้ป่วยชาวจีนฮั่นและไต้หวัน (ร้อยละ 27-47) (37, 38, 195) แต่อย่างไรก็ตามสังเกตได้ว่าในส่วนของกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant control) ผู้ป่วยชาวไทยมีสัดส่วนของผู้ที่อัลลีล *HLA-B*15:02* สูงกว่าในผู้ป่วยชาวจีน โดยในผู้ป่วยชาวไทยพบผู้ที่มีอัลลีล *HLA-B*15:02* (carrier rate) ประมาณร้อยละ 14-18 (15, 40, 204) ในขณะที่พบเพียงร้อยละ 7-8 ในผู้ป่วยชาวจีน (37, 195) จึงมีความเป็นไปได้ว่าความแตกต่างที่เกิดขึ้นนี้อาจมีผลสืบเนื่องมาจากอิทธิพลร่วมของปัจจัยอื่นๆ ที่มีความเกี่ยวข้องกับเชื้อชาติของผู้ป่วย ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษานี้ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีเชื้อสายจีนมีความเสี่ยงของการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยนสูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป และเมื่อพิจารณาการมีอัลลีล *HLA-B*15:02* กับการมีเชื้อสายจีนร่วมกันจะให้ผลการทำนายการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยนโดยรวมได้ดีกว่าการใช้ปัจจัยใดปัจจัยหนึ่งเป็นตัวบ่งชี้

อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล *HLA-B* กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยนในผู้ป่วยชาวไทยมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ความสัมพันธ์ระหว่างการมีอัลลีล *HLA-B*51:01* กับการเกิด DRESS และการมีอัลลีล *HLA-B*38:02*, *HLA-B*51:01*, *HLA-B*56:02* และ *HLA-B*58:01* กับการเกิด SJS/TEN จากยาเฟนิทอยนที่พบในการศึกษาของวิจิตรา ทศนียกุล และคณะเมื่อไม่นานนี้ (204) ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในการศึกษานี้ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะลักษณะทางพันธุกรรมพื้นฐานและการกระจายตัวของอัลลีล *HLA-B* ในประชากรไทยที่มีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค (103, 205) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้ส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 60 มีภูมิลำเนาบ้านเกิดเป็นชาวไทยภาคกลาง ขณะที่การศึกษาของ วิจิตรา ทศนียกุล และคณะ เป็นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับบริการการรักษาจากโรงพยาบาลในพื้นที่เขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือของไทย นอกจากนั้นเมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยชาวไทยภาคกลางในการศึกษานี้ พบว่าการมีอัลลีล *HLA-B*15:02* มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.021$) (ภาคผนวก ข ตารางที่ ข1) คล้ายกับผลการศึกษาของ ชัยชน โลว์เจริญกุล และคณะ (15) ที่ทำการศึกษาในกรุงเทพมหานครซึ่งเป็นเขตพื้นที่ภาคกลางเช่นเดียวกัน

เนื่องจากอัลลีล *HLA-B* มีลักษณะเป็น co-dominant allele คือ แต่ละอัลลีลเป็นอัลลีลเด่น (dominant allele) แม้มีเพียงอัลลีลเดียวก็สามารถแสดงออกลักษณะที่อัลลีลนั้นๆ ควบคุมอยู่ได้ ประกอบกับอัลลีล *HLA-B* มีความหลากหลายทางพันธุกรรมสูง โอกาสที่จะพบผู้ที่มีจีโนไทป์แบบ homozygous มีไม่มาก และจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้มีจำกัด ดังนั้นในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B* กับการเกิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยนจึงเลือกใช้

วิธีการวิเคราะห์แบบลักษณะทางพันธุกรรมของยีนเด่น (dominant-inheritance model) คือ เปรียบเทียบจากสัดส่วนผู้ที่มีอัลลีลนั้นๆ (carrier) ในแต่ละกลุ่มการศึกษา

จากการทดสอบสมดุลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก (Hardy-Weinberg equilibrium) ทุกอัลลีลและ SNPs ที่ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม (PHT-tolerant control) มีการกระจายของอัลลีลและจีโนไทป์อยู่ในสมดุลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก จึงเชื่อได้ว่าความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ที่พบ ไม่ได้เกิดจากพันธุกรรมพื้นฐานที่แตกต่างกันหรือเป็นผลบวกลง สำหรับกลุ่มประชากรไทยทั่วไป แม้ว่าการกระจายของจีโนไทป์โดยรวมของอัลลีล *HLA-B* จะไม่อยู่ในสมดุลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก แต่อัลลีลที่สนใจ ได้แก่ *HLA-B*13:01*, *HLA-B*15:02* และ *HLA-B*56:02/04* มีการกระจายของอัลลีลที่เป็น heterozygote รวมถึงการกระจายของจีโนไทป์แบบ homozygous อยู่ในสมดุลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก ดังนั้นการเบี่ยงเบนจากสมดุลโดยรวมที่พบไม่น่าจะส่งผลกระทบต่อผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีล *HLA-B* กับการเกิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ เนื่องจากการศึกษานี้วิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยเปรียบเทียบจากสัดส่วนผู้ที่มีอัลลีลนั้นๆ (carrier) ไม่ได้วิเคราะห์ในลักษณะจีโนไทป์

นอกเหนือจากรูปแบบอัลลีล *HLA* ในระบบภูมิคุ้มกัน ความแปรผันของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ซึ่งเป็นปัจจัยทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาเฟนิทอยน์เป็นอีกปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดผื่นแพ้ยา มีรายงานจากหลายการศึกษาว่าการมียีน *CYP2C9*3* ซึ่งเป็นพหุสัณฐานของยีน *CYP2C9* ที่มีผลทำให้การเมแทบอลิซึมยาเฟนิทอยน์ลดลง (43, 44, 206) มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาเฟนิทอยน์ในประชากรหลายเชื้อชาติ ได้แก่ เกาหลีใต้ ฮ่องกง มาเลเซีย ญี่ปุ่น และไทย (147, 195, 204, 207) ในการศึกษาที่พบว่าการมียีน *CYP2C9*3* มีความสัมพันธ์กับการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้ในผู้ป่วยชาวไทย (204) ทั้งสองการศึกษามีสัดส่วนของผู้ที่มียีน *CYP2C9*3* (carrier rate) ใกล้เคียงกันทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ (ร้อยละ 23-27) และกลุ่มควบคุม (ร้อยละ 6-7) (204) แต่แตกต่างจากผลการศึกษาในชาวไต้หวันที่พบว่าการมียีน *CYP2C9*3* แสดงความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาเฟนิทอยน์ทั้งการเกิดผื่นชนิด SJS/TEN และ DRESS (195) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบความสัมพันธ์ระหว่างอีกพหุสัณฐานหนึ่งของยีนในกระบวนการเมแทบอลิซึมกับการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS จากการศึกษาพบว่าการมียีน *CYP2C19*3* เป็นความเสี่ยงของการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทย ความแตกต่างระหว่างแต่ละการศึกษาที่เกิดขึ้นอาจเป็นผลมาจากความถี่อัลลีลที่

แตกต่างกันในแต่ละกลุ่มประชากร ทั้งนี้การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างพหุสัณฐานของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* กับการเกิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิโทอินในการศึกษานี้ ทำการวิเคราะห์แบบลักษณะทางพันธุกรรมของยีนเด่น (dominant-inheritance model) โดยเปรียบเทียบจากสัดส่วนผู้ที่มี SNP นั้นๆ (carrier) เช่นเดียวกับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของอัลลีล *HLA-B* เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิโทอินมีจำกัด

แม้ว่า *CYP2C19* ไม่ได้เป็นเอนไซม์หลักในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาเฟนิโทอิน แต่จากหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าความแปรผันทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C19* มีผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์ รูปแบบของเมแทบอลิต์ที่เกิดขึ้น ตลอดจนเภสัชจลนศาสตร์ของยาเฟนิโทอิน (208-211) จากการศึกษาก่อนหน้านี้มีรายงานว่าผู้ที่มีพหุสัณฐานของยีน *CYP2C19* แบบ heterozygous *CYP2C19*1/*3* มีความเร็วสูงสุดของเอนไซม์ในการเปลี่ยนแปลงยาเฟนิโทอิน (maximum velocity; V_{max}) ลดลงร้อยละ 31 (208) มีค่าคงที่ไมเคิลิส-เมนเทน (Michaelis-Menten constant; K_m) เพิ่มขึ้นร้อยละ 27 (211) และมีระดับยาเฟนิโทอินในเลือดต่อขนาดยา (concentration-dose ratio) สูงกว่าผู้ที่มียีน *CYP2C19* รูปแบบปกติ (*CYP2C19*1/*1*) (212) แต่ไม่พบความแตกต่างเหล่านี้ระหว่างผู้ที่มีจีโนไทป์แบบ heterozygous *CYP2C19*1/*2* กับผู้ที่มีจีโนไทป์ปกติ (*CYP2C19*1/*1*) (208, 211, 212) ประกอบกับการศึกษานี้สังเกตเห็นว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มียีน *CYP2C19*3* มีระดับยาเฟนิโทอินในเลือดสูงกว่ากลุ่มที่มียีน *CYP2C9/CYP2C19* แบบปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.021$) ในขณะที่ระดับยาเฟนิโทอินในเลือดระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มี heterozygous *CYP2C19*1/*2* หรือ homozygous *CYP2C19*2/*2* ไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะพันธุกรรมปกติ (*CYP2C9*1/*1*, *CYP2C19*1/*1*) (ภาคผนวก ซ รูปที่ ซ1) จึงเป็นไปได้ว่าการที่พบว่าความเสี่ยงของการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิโทอินมีความสัมพันธ์เฉพาะกับการมียีน *CYP2C19*3* อาจเนื่องมาจากความแปรผันทางพันธุกรรมแบบ *CYP2C19*3* มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ *CYP2C19* ในการเปลี่ยนแปลงยาเฟนิโทอินมากกว่าความแปรผันทางพันธุกรรมแบบ *CYP2C19*2* นอกจากนี้การที่การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิโทอินมีสัดส่วนของผู้ที่มียีน *CYP2C19*2* น้อยกว่าในกลุ่มควบคุมและกลุ่มประชากรไทยทั่วไป อาจเป็นเพราะผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิด DRESS/DHS มีความถี่ของอัลลีล *CYP2C19*3* สูงขึ้นจึงพบความถี่ของอัลลีล *CYP2C19*2* ลดลง สอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่าเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มียีน *CYP2C19*2* หรือ *CYP2C19*3* (poor metabolism variant) กับผู้ที่ไม่มียีนลักษณะทางพันธุกรรมทั้งสองรูปแบบนี้สัดส่วนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มการศึกษาไม่แตกต่างกัน

นอกเหนือจากปัจจัยทางพันธุกรรมที่กล่าวมาแล้ว การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การใช้ omeprazole เป็นยาร่วมเป็นความเสี่ยงอย่างหนึ่งของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ โดยเป็นปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกันกับพันธุกรรม จากการศึกษาสังเกตได้ว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี ยีน (carrier) *CYP2C9*3*, *CYP2C19*3* หรือมีการใช้ omeprazole เป็นยาร่วม มีแนวโน้มที่จะมี ระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือดที่สูงขึ้น ($p = 0.06$) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเหล่านี้ (ภาคผนวก ซ รูปที่ ซ2) จากผลการศึกษาที่พบมีความเป็นไปได้ว่าความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยา omeprazole กับการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์อาจเกิดจากอันตรกิริยาระหว่างยาทั้งสองนี้ เนื่องจาก omeprazole มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ *CYP2C9* และ *CYP2C19* ซึ่งมีความสำคัญต่อ กระบวนการเปลี่ยนแปลงและขจัดยาเฟนิทอยน์ออกจากร่างกาย และมีข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้านี้ว่าการใช้ยา omeprazole ร่วมกับยาเฟนิทอยน์มีผลทำให้การขจัดยาเฟนิทอยน์ในเลือดลดลง ส่งผลให้ระดับยาในเลือดและพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve; AUC) ของยาเฟนิทอยน์สูงขึ้น (213, 214) ดังนั้นจึงอาจจะกล่าวเป็นนัยได้ว่าการเพิ่มขึ้นของระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือดซึ่งเป็นผล จากอันตรกิริยาระหว่างยามีผลเทียบเคียงกับปัจจัยทางพันธุกรรมที่ทำให้การเมแทบอลิซึมยาเฟนิทอยน์ ลดลง แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างยาอื่นๆ ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ *CYP2C9* หรือ *CYP2C19* กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยที่ใช้ยาร่วมเหล่านั้นกับยาเฟนิทอยน์ในการศึกษานี้มีจำนวนน้อย

นอกจากนั้นจะเห็นว่าการนำประวัติการใช้ยา omeprazole มาพิจารณาเป็นตัวบ่งชี้ ร่วมหนึ่งด้วย สามารถช่วยเพิ่มความไวและทำให้ค่าพยากรณ์ผลลบ (NPV) ในการทำนายการเกิด อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ดีขึ้น ซึ่งเป็นการสนับสนุนว่าการ ใช้ omeprazole เป็นยาร่วมเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดผื่นแพ้ยาเฟนิทอยน์ และ แม้ว่าผู้ป่วยจำนวนหนึ่งในการศึกษานี้จะมีผลการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึง ประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงกับยาเฟนิทอยน์ในระดับอาจจะใช่ (possible) ก็สามารรถแน่ใจได้ว่ายา omeprazole ไม่ใช่เป็นสาเหตุของการเกิดผื่นดังกล่าว เนื่องจากผู้ป่วยทุกรายยังมีการใช้ยา omeprazole ต่อในขณะที่อาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังดีขึ้นหรือมีประวัติการกลับมาใช้ยา omeprazole ใหม่แล้วโดยไม่มีอาการผิดปกติใดๆ

จากผลการศึกษการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาเฟนิทอยน์ มีความ เป็นไปได้ว่ารูปแบบของอัลลีล *HLA-B* และระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือดน่าจะเป็นปัจจัยที่มีผลส่งเสริม ซึ่งกันและกันในการกระตุ้นให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ แนวคิดนี้สนับสนุนด้วยผลการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่มีอัลลีล *HLA-B*13:01* หรือ *HLA-B*56:02/04*

ร่วมกับมียีน *CYP2C19*3* หรือมีการใช้ยา omeprazole เป็นยาร่วม มีความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์สูงกว่าผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงจากระบบภูมิคุ้มกันหรือกระบวนการเมแทบอลิซึมยาเพียงด้านเดียว และสอดคล้องกับการที่สังเกตเห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์มีแนวโน้มของระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือดที่สูงกว่ากลุ่มควบคุม แม้จะยังไม่มียีนสำคัญทางสถิติ (ภาคผนวก ซ รูปที่ ซ3) นอกจากนี้ยังพบผลการศึกษาในลักษณะคล้ายคลึงกันในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ กล่าวคือ เมื่อใช้การมีอัลลีล *HLA-B*15:02* และการมียีน *CYP2C9*3* เป็นตัวบ่งชี้ร่วมกัน ส่งผลให้มีความจำเพาะและค่าพยากรณ์ผลบวก (PPV) ในการทำนายการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์สูงที่สุด คือ ร้อยละ 100 แต่อาจเนื่องด้วยขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ค่อนข้างน้อยจึงยังไม่พบนัยสำคัญทางสถิติของการใช้ตัวบ่งชี้อื่นๆ ในการทำนายการเกิดผื่นชนิด SJS แต่อย่างไรก็ตามโดยภาพรวมแล้วการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การใช้ปัจจัยเสี่ยงทั้งสองด้านร่วมกัน คือ ปัจจัยเสี่ยงทางระบบภูมิคุ้มกันและปัจจัยเสี่ยงทางกระบวนการเมแทบอลิซึมยา ทำให้ได้ตัวบ่งชี้ที่มีความจำเพาะมากขึ้น ขณะที่การนำปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกัน พันธุกรรมมาพิจารณาช่วยเพิ่มความไวในการบ่งชี้ จึงกล่าวได้ว่าการใช้หลายปัจจัยร่วมกัน ช่วยให้ได้ตัวบ่งชี้ที่ดีกว่า ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์มากขึ้นสำหรับการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์

จากการศึกษาของ Chung และคณะในชาวไต้หวัน พบว่าการเกิดผื่นแพ้ยารุนแรงชนิด SJS/TEN และ DRESS จากยาเฟนิทอยน์มีความชุกประมาณร้อยละ 0.24 และ 0.21 ตามลำดับ (195) สำหรับในผู้ป่วยชาวไทยยังไม่มีข้อมูลความชุกของการเกิด SJS/TEN และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ที่ชัดเจน แต่จากการศึกษาของ ชัยชน โลว์เจริญกุล และคณะ รายงานว่าความชุกของการเกิด SJS ในผู้ป่วยลมชักชาวไทยอยู่ที่ประมาณร้อยละ 0.33 และมีอุบัติการณ์การเกิด SJS ในผู้ป่วยที่ได้รับยากันชักรายใหม่ประมาณร้อยละ 0.27 (15) ถ้าความชุกของการเกิด SJS/TEN และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทยสูงประมาณร้อยละ 0.3 เมื่อประกอบกับผลจากการศึกษานี้ หากมีการตรวจคัดกรองทางพันธุกรรมเพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ก่อนเริ่มใช้ยาและหลีกเลี่ยงการใช้ยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง พบว่าการตรวจคัดกรองโดยใช้การมีอัลลีล *HLA-B*13:01* เป็นตัวบ่งชี้ในผู้ป่วย 868 คน จะสามารถป้องกันการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยได้ 1 คน (number needed to screen; NNS = 868) (215) และหากตรวจคัดกรองการมีอัลลีล *HLA-B*56:02/04* ด้วย จะช่วยให้จำนวนผู้ป่วยในการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วย 1 คน (NNS) ลดลงเป็น 633 คน (ภาคผนวก ซ ตารางที่ ซ5 และ ซ6) ในส่วนของ *HLA-B*15:02* แม้จะไม่ใช้ตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมที่ดีสำหรับใช้ตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์

ในผู้ป่วยชาวไทย แต่จากผลในการศึกษาที่พบว่าการมีอัลลีล *HLA-B*15:02* ร่วมกับการมีเชื้อสายจีนสัมพันธ์กับการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการตรวจ *HLA-B*15:02* ก่อนเริ่มใช้ยาเฟนิทอยน์ยังน่าจะมีประโยชน์สำหรับป้องกันการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทยที่มีเชื้อสายจีน โดยมี NNS ประมาณ 1,471 คน (ภาคผนวก ซ ตารางที่ ซ3 และ ซ4) และมีประโยชน์เพิ่มเติมในด้านการพิจารณาการใช้ยากันชัก carbamazepine และ oxcarbazepine ด้วย เนื่องจาก *HLA-B*15:02* เป็นปัจจัยทางพันธุกรรมที่เป็นความเสี่ยงของการเกิด SJS จากยา carbamazepine และ oxcarbazepine ในผู้ป่วยชาวไทย (25, 216) นอกจากนี้การตรวจลักษณะพันธุกรรมของยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ในผู้ป่วยชาวไทยก่อนเริ่มใช้ยาเฟนิทอยน์น่าจะช่วยป้องกันและลดความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ได้ โดยปรับลดขนาดยาเฟนิทอยน์ที่ใช้ลงหากพบว่าผู้ป่วยมีพหุสัณฐานของยีน *CYP2C9*3* หรือ *CYP2C19*3* (209, 217)

จากข้อมูลการรักษาผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาในประเทศไทย มีรายงานค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS, TEN และ DRESS/DHS โดยเฉลี่ยประมาณรายละ 36,236.10, 118,487.30 และ 70,125.46 บาท/คน ตามลำดับ (39, 218) แม้ว่าจากการศึกษานี้ค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรองทางพันธุกรรมเพื่อป้องกันการเกิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วย 1 คน จะมีค่าใช้จ่ายสูงกว่าค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยซึ่งมีโอกาสเสี่ยงจะเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์หากไม่มีการตรวจคัดกรองก่อน แต่เมื่อเปรียบเทียบกับค่าใช้จ่ายค่ายาที่เพิ่มขึ้นหากเลี่ยงความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์โดยเปลี่ยนไปใช้ยาทางเลือก เช่น levetiracetam หรือ valproic acid ในผู้ป่วยทุกรายแทน พบว่าถ้าผู้ป่วยมีการใช้ยา levetiracetam 1,000 มก./วันหรือ valproic acid 1,500 มก./วัน (219) ติดต่อกันนานกว่า 2 และ 3 เดือน ตามลำดับ ค่ายาที่เพิ่มขึ้นจะมีมูลค่าสูงกว่าค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรอง *HLA-B*15:02* และ *CYP2C9*3* เพื่อป้องกันการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ (ภาคผนวก ซ ตารางที่ ซ3 และ ซ4) และถ้ามีการใช้ยา levetiracetam หรือ valproic acid ติดต่อกันนานกว่า 3 และ 6 เดือน ตามลำดับ ค่ายาที่เพิ่มขึ้นจะมีมูลค่าสูงกว่าค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรอง *HLA-B*13:01*, *HLA-B*56:02/04* และ *CYP2C19*3* เพื่อป้องกันการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ (ภาคผนวก ซ ตารางที่ ซ5 และ ซ6) เมื่อคำนวณค่าใช้จ่ายค่ายาที่เพิ่มขึ้นจากค่าเฉลี่ยราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ (ก.ค.-ก.ย.59) ของศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (ภาคผนวก ซ ตารางที่ ซ2) นอกจากนั้นเมื่อเปรียบเทียบระหว่างค่ายาที่เพิ่มขึ้นกับค่าตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด

รุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยแต่ละราย สำหรับเป็นทางเลือกในการร่วมตัดสินใจให้กับผู้ป่วย ซึ่งมีค่าใช้จ่ายรวมประมาณ 5,500 บาท/ตัวอย่าง พบว่าหากการรักษามีแผนการใช้ยากันชักติดต่อกันนานกว่า 3 หรือ 7 เดือน การตรวจคัดกรองก่อนและเลือกใช้ยากันชักเฟนิทอยน์ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง น่าจะมีค่าใช้จ่ายในการรักษาโดยรวมน้อยกว่าการใช้ยา levetiracetam และ valproic acid ในระยะยาว ตามลำดับ (ภาคผนวก ซ ตารางที่ ซ7)

จากข้อมูลการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้น หากพิจารณาถึงโมเลกุลที่เป็นต้นเหตุของการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ อาจจะกล่าวได้เป็น 2 สมมติฐาน สมมติฐานแรก คือ การกระตุ้นปฏิกิริยาการแพ้ยาอาจเกิดจากตัวยาเฟนิทอยน์ (parent drug) เอง เนื่องจาก CYP2C9 และ CYP2C19 เป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในขั้นตอนแรกของการเปลี่ยนแปลงยาเฟนิทอยน์ และผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการมีปัจจัยที่ลดการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองนี้ ทั้งจากพันธุกรรมและจากการได้รับยาาร่วมที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางยาเฟนิทอยน์ ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าตัวยาเฟนิทอยน์อาจจะเป็นโมเลกุลที่เป็นต้นเหตุของการกระตุ้นปฏิกิริยาการแพ้ยาดังกล่าว เพราะเมื่อการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP2C19 ลดลง จะทำให้เกิดการสะสมของยาเฟนิทอยน์และส่งผลให้ระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือดสูงขึ้น ซึ่งอาจจะช่วยเพิ่มโอกาสการจับกันระหว่างยาเฟนิทอยน์กับโมเลกุล HLA และกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันตามมา ดังเช่น การเกิด SJS/TEN จากยา carbamazepine ที่มีการศึกษาพบว่าตัวยา carbamazepine สามารถจับกับโมเลกุล HLA-B*15:02 ได้โดยตรง และเป็นจุดเริ่มต้นของปฏิกิริยาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (220) หรือตัวอย่างจากการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา abacavir ที่มีความสัมพันธ์กับการมีอัลลีล *HLA-B*57:01* โดยตัวยา abacavir เป็นโมเลกุลที่มีบทบาทในการจับกับ *HLA-B*57:01* ที่บริเวณ peptide-binding groove แล้วส่งผลให้ binding cleft ของ HLA มีรูปร่างเปลี่ยนแปลงไป จึงนำไปสู่การนำเสนอรูปแบบเพปไทด์ที่เปลี่ยนแปลงไป (altered peptide repertoire) ซึ่งสามารถกระตุ้นปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ (221) ส่วนสมมติฐานที่สอง คือ การกระตุ้นปฏิกิริยาการแพ้ยาอาจเกิดจากเมแทบอลิต์ที่มีความว่องไวของยาเฟนิทอยน์ เนื่องจากวิถีหลักในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาเฟนิทอยน์ เฟนิทอยน์จะถูกเปลี่ยนเป็น *p*-HPPH ที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive metabolite) โดยผ่านทางสารตัวกลางที่มีความว่องไว (reactive intermediate) คือ arene oxide ซึ่ง arene oxide นี้เป็นโมเลกุลที่เคยมีการศึกษาว่าน่าจะมีความเกี่ยวข้องกับการแพ้ยาเฟนิทอยน์ (222) นอกจากบทบาทในการเปลี่ยนแปลงยาเฟนิทอยน์ในขั้นตอนแรกแล้ว CYP2C9 และ CYP2C19 ยังเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทในการขจัด arene oxide ออกจากร่างกายด้วย (223, 224) ดังนั้นถ้าหากมีปัจจัยที่ทำให้การทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 หรือ CYP2C19 ลดลง ก็อาจจะ

ส่งผลให้การขจัดออกของ arene oxide ลดลงด้วย จึงอาจเกิดการสะสมของสารตัวกลางที่มีความว่องไวเหล่านี้ ซึ่งสารตัวกลางหรือเมแทบอลิต์ที่มีความว่องไวเหล่านี้ อาจเป็นโมเลกุลสำคัญในการกระตุ้นปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันได้ ตัวอย่างเช่น การเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจากยา allopurinol ซึ่งเมแทบอลิต์ของยาดังกล่าว คือ oxypurinol เป็นโมเลกุลสำคัญในการจับกับ HLA-B*58:01 และกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน (225, 226) ประกอบกับมีข้อมูลว่า *p*-HPPH ที่เกิดจากการเมแทบอลิซึมยาเฟนิทอยน์ผ่าน CYP2C9 และ CYP2C19 มีสเตอริโอไอโซเมอร์ที่แตกต่างกัน โดย (S)-*p*-HPPH ได้จากการเมแทบอลิซึมผ่าน CYP2C9 เป็นหลัก ในขณะที่ (R)-*p*-HPPH มีความจำเพาะกับ CYP2C19 มากกว่า (227, 228) ซึ่งมีความเป็นไปได้ว่า (S) และ (R)-*p*-HPPH ถูกเปลี่ยนมาจากสารตัวกลางที่มีความว่องไว (reactive intermediate) ซึ่งมีสเตอริโอไอโซเมอร์ที่แตกต่างกัน (229) จากข้อมูลที่กล่าวมานี้อาจช่วยอธิบายได้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างความแปรผันของยีน CYP2C ที่แตกต่างกันกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ ผลการศึกษาในส่วนนี้อาจช่วยสนับสนุนสมมติฐานที่ว่าอาการแพ้ยาเฟนิทอยน์น่าจะเกิดจากเมแทบอลิต์ของยาที่มีความว่องไว นอกจากนั้นในศึกษานี้ยังพบว่าการใช้ omeprazole เป็นยาร่วมมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดผื่นชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์เด่นกว่าการเกิดผื่นชนิด SJS ซึ่งอาจอธิบายได้จากการที่ omeprazole มีความแรงในการยับยั้ง CYP2C19 มากกว่า CYP2C9 (230) จึงแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ในลักษณะที่คล้ายคลึงกับการมียีน CYP2C19*3

สำหรับปัจจัยเรื่องโรคร่วมและโรคประจำตัว พบว่าในกลุ่มควบคุมมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชักสูงกว่าในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ ทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด SJS และ DRESS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ความแตกต่างนี้อาจจะอธิบายได้จากเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยและข้อบ่งชี้ของยาเฟนิทอยน์ เนื่องจากการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัยในกลุ่มควบคุมมีเกณฑ์สำคัญ คือ ต้องเป็นผู้ป่วยที่เคยใช้ยาเฟนิทอยน์ติดต่อกันเป็นเวลานานอย่างน้อย 3 เดือน โดยไม่เกิดผื่นแพ้ยาใดๆ ซึ่งผู้ป่วยที่ใช้ยาเฟนิทอยน์ติดต่อกันเป็นเวลานานส่วนใหญ่ มักจะเป็นผู้ป่วยโรคลมชัก ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาเฟนิทอยน์ด้วยข้อบ่งชี้อื่นๆ เช่น ป้องกันการชักจากการผ่าตัดสมองหรือการบาดเจ็บที่ศีรษะ มักจะมีช่วงระยะเวลาการใช้ยาเฟนิทอยน์ที่สั้นกว่า และอาจหยุดการใช้ยาเฟนิทอยน์ก่อนถึงเวลา 3 เดือน ด้วยเหตุนี้ อาจเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่จึงเป็นผู้ป่วยโรคลมชัก นอกจากนั้นในการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS มีแนวโน้มเป็นโรคมะเร็งร่วมด้วยสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่แพ้ยา แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ค่อนข้างน้อย และไม่ทราบสัดส่วนจำนวนการสั่งจ่ายยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยโรคต่างๆ จึงยังไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเรื่องโรคร่วมและโรคประจำตัวกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ได้ชัดเจนชัดในขณะนี้

ในส่วนของการประวัตินการแพ้ยา แม้เคยมีการรายงานการแพ้ยาข้ามกัน (cross-reactivity) ระหว่างผู้ป่วยที่แพ้ยาเฟนิทอยน์ไปยังการแพ้ยากันชักตัวอื่นๆ ที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวน เช่น carbamazepine lamotrigine และ phenobarbital ประมาณร้อยละ 20-42 (52) แต่ในการศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์แล้วมีประวัติแพ้ยากันชักชนิดอื่นที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวนร่วมด้วย ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากอาการแพ้ยาที่ผู้ป่วยเคยเกิดขึ้นทั้ง SJS และ DRESS/DHS เป็นอาการแพ้ยาที่รุนแรงและอาจมีอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ในทางปฏิบัติหากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยากันชักทดแทนหลังจากที่เกิดการแพ้ยาเฟนิทอยน์แล้วแพทย์จึงเล็งมาใช้อยากันชักกลุ่มที่ไม่ใช่โครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวนมากกว่า ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่า levetiracetam เป็นยากันชักที่นิยมใช้เป็นยาทดแทนมากที่สุด และรองลงมา คือ ยา valproic acid ก่อนหน้านี้จากการศึกษาของ Alvestad และคณะ และ Hirsch และคณะ มีการรายงานไปในทางเดียวกันว่าผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้ยากันชักในกลุ่มที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวนมาก่อนจะมีโอกาสเกิดการแพ้ยาเฟนิทอยน์มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติแพ้ยา (51, 52) โดยมีรายงานการแพ้ยาข้ามกันระหว่างยากันชักในกลุ่มที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวนมายังการแพ้ยาเฟนิทอยน์ประมาณร้อยละ 31-43 (51, 52) แต่จากการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการแพ้ยากับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ และไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยในกลุ่มที่เกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ที่มีประวัติแพ้ยากันชักที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวนมาก่อน ซึ่งอาจเป็นเพราะยาเฟนิทอยน์เป็นยาตัวแรกที่แนะนำ (first line drug) ในหลายๆ ข้อบ่งใช้สำหรับการป้องกันและรักษาอาการชัก ผู้ป่วยจึงมักได้รับยาเฟนิทอยน์ก่อนยากันชักชนิดอื่น ทำให้ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยากันชักที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวนชนิดอื่นว่าสามารถใช้ได้หรือไม่ ดังนั้นในส่วนของการความสัมพันธ์ระหว่างประวัติการแพ้ยากันชักที่มีโครงสร้างทางเคมีแบบวงแหวนกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์จึงอาจยังไม่สามารถสรุปได้จากการศึกษานี้

ในการศึกษานี้ไม่ได้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเรื่องเพศและอายุกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ เนื่องจากเป็นปัจจัยที่ผู้วิจัยพยายามจับคู่กันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่แพ้ยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม โดยพยายามคัดเลือกให้ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมมีความใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่แพ้ยาเฟนิทอยน์ แต่ก็อาจสังเกตได้ว่าสัดส่วนผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ซึ่งดูมีแนวโน้มไปในทิศทางเดียวกับยา allopurinol และ lamotrigine ที่เคยมีรายงานว่าเพศหญิงเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยา (49, 231, 232) และสังเกตเห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์มีอายุเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของ Yang และคณะที่พบว่าผู้ป่วยสูงอายุตั้งแต่ 60 ปี ขึ้นไป มีความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยา allopurinol สูงกว่าผู้ป่วย

ที่มีอายุน้อย (232) จากข้อมูลที่สังเกตเห็นในการศึกษานี้ความสัมพันธ์ระหว่างเรื่องเพศและอายุกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์จึงเป็นปัจจัยที่น่าสนใจในการทำการศึกษาต่อไป

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้ได้ชี้ให้เห็นว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์และเป็นตัวบ่งชี้ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทยมีความแตกต่างกัน การมีอัลลีล *HLA-B*13:01*, *HLA-B*56:02/04* และยีน *CYP2C19*3* เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์และเป็นตัวบ่งชี้ทางพันธุกรรมที่ดีสำหรับทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทย การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่แสดงให้เห็นถึงบทบาทของปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการแพ้ยาเฟนิทอยน์ โดยพบว่าการใช้ยาร่วมที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (enzyme inhibitor) ดังเช่น omeprazole มีความสัมพันธ์อย่างมากกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ ในขณะที่การมียีน *CYP2C9*3* และอัลลีล *HLA-B*15:02* ร่วมกับมีเชื้อสายจีน เป็นความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ จากผลการศึกษาเหล่านี้จึงมีเป็นไปได้ว่าทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมต่างมีบทบาทเกี่ยวเนื่องกันในการกระตุ้นให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ ดังนั้นการใช้หลายๆ ปัจจัยร่วมกับเป็นตัวบ่งชี้ น่าจะให้ผลการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ได้ดีกว่าการใช้ปัจจัยทำนายเดี่ยว

การศึกษานี้ทำให้ได้ข้อมูลเบื้องต้นว่าปัจจัยใดบ้างที่เป็นความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วยชาวไทย ซึ่งคาดว่าน่าจะเป็นประโยชน์กับตัวผู้ป่วยเอง บุคลากรทางการแพทย์ที่สั่งจ่ายยา รวมถึงนักวิจัย การที่ทราบว่าคุณลักษณะพันธุกรรม อาทิ *HLA-B*13:01*, *HLA-B*15:02*, *HLA-B*56:02/04*, *CYP2C9*3* และ *CYP2C19*3* เป็นความเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ ดังนั้นหากมีการตรวจคัดกรองปัจจัยทางพันธุกรรมเหล่านี้ก่อนที่จะเริ่มให้ยาเฟนิทอยน์แก่ผู้ป่วย น่าจะช่วยลดความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ลงได้ และการที่ทราบว่าการใช้ยาร่วมบางชนิด อาทิ omeprazole เป็นความเสี่ยงหนึ่งของการเกิดผื่นแพ้ยาเฟนิทอยน์ น่าจะเป็นประโยชน์สำหรับแพทย์ในการพิจารณาเลือกยาร่วมที่ใช้ในการรักษา โดยอาจจะเลี่ยงการใช้ยา omeprazole

และยาอื่นๆ ที่อาจเกิดอันตรกิริยาในทำนองเดียวกันในระหว่างที่ใช้ยาเฟนิทอยน์ ซึ่งน่าจะช่วยลดโอกาสเสี่ยงของการเกิดผื่นแพ้ยาและเพิ่มความปลอดภัยจากการใช้ยาเฟนิทอยน์ได้ และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าข้อมูลจากการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์สำหรับการศึกษาวิจัยต่อไป ในการหาตัวบ่งชี้ที่สามารถนำมาใช้ได้จริงทางคลินิก ในการตรวจคัดกรองผู้ป่วยเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์

ข้อจำกัดของการศึกษานี้และข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ แม้ว่ายาเฟนิทอยน์จะเป็นสาเหตุลำดับต้นๆ ของการเกิดผื่นแพ้ยาชนิด SJS และ DRESS/DHS ในผู้ป่วยชาวไทย แต่ทว่าอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยามีค่อนข้างต่ำ จำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเฟนิทอยน์แบบ SJS หรือ DRESS/DHS จึงมีอยู่จำกัด ประกอบกับผู้วิจัยสามารถเชิญชวนผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาได้จริงน้อยกว่าที่คาดการณ์ จึงทำให้ไม่สามารถเก็บตัวอย่างผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ได้ครบตามขนาดตัวอย่างที่คำนวณไว้ในตอนต้น แต่หากพิจารณาจากผลการศึกษาค่าความสัมพันธ์ที่พบ จำนวนตัวอย่างที่ได้จริงในการศึกษายังคงเพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปรระหว่างอัลลีล *HLA-B*13:01*, *HLA-B*56:02/04* และ การใช้ omeprazole เป็นยาร่วมกับการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ เมื่อพิจารณาระดับนัยสำคัญ (α) ที่ 0.05 และอำนาจในการทดสอบ (power) ร้อยละ 80 (ภาคผนวก ซ ตารางที่ ซ8) แต่จำนวนตัวอย่างนี้อาจยังไม่เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ในลักษณะพหุตัวแปร เมื่อพิจารณาถึงอัตราส่วนที่เหมาะสมของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจต่อตัวแปรอิสระ (EPV) เนื่องจากในการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกขั้นสุดท้ายมีตัวแปรอิสระที่ศึกษาจำนวน 4 แปร ดังนั้นจึงควรมีจำนวนตัวอย่างในแต่ละกลุ่มการศึกษาอย่างน้อยกลุ่มละ 40 คน (ภาคผนวก ซ ตารางที่ ซ9) ในส่วนของการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยด์ จำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้ อาจยังไม่เพียงพอจากผลการศึกษาอำนาจในการทดสอบอยู่ที่ประมาณร้อยละ 60-67 เมื่อพิจารณาจากปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ (ภาคผนวก ซ ตารางที่ ซ10 และ ซ11) ดังนั้นเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ชัดเจนขึ้นอาจทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในขนาดตัวอย่างที่ใหญ่ขึ้น

จากผลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์ที่ที่มีความแตกต่างกันในหลายๆ การศึกษา และปัจจุบันการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์มีเพียงการศึกษานี้ ดังนั้นเพื่อเป็นการยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรมกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์ที่พบ จึงน่าจะมีการศึกษาต่อไปในกลุ่มประชากรที่มีขนาดใหญ่ขึ้นและมีความหลากหลายมากขึ้น โดยอาจทำการศึกษาในหลายๆ สถาบัน (multicenter study) หรืออาจศึกษาแบบอภิวเคราะห์ (meta-analysis) เพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีความชัดเจนมากขึ้น และอาจทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์กับปัจจัยอื่นๆ เพิ่มเติม เช่น ลักษณะทางพันธุกรรมของอัลลีล HLA class I และ class II ในโลคัสอื่นๆ หรือเอนไซม์อื่นที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาเพนิทอยน์ เช่น UGT1A

ด้วยเหตุที่การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบควบคุมกลุ่มโดยการสังเกตแบบย้อนหลัง (observational retrospective case –control study) ข้อมูลในส่วนของระดับยาเพนิทอยน์ในเลือดที่มีอยู่จึงยังไม่มากพอสำหรับยืนยันสมมติฐานความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาเพนิทอยน์ในเลือดกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์ ดังนั้นจึงอาจจะมีการทำการศึกษาต่อไปในรูปแบบของการศึกษาโดยการสังเกตแบบไปข้างหน้า (observational prospective study) เพื่อศึกษาถึงอิทธิพลของตัวยับยั้งเอนไซม์ CYP2C (CYP2C inhibitor) ต่อระดับยาเพนิทอยน์ในเลือดและเมแทโบไลต์ต่างๆ รวมถึงความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเพนิทอยน์

นอกจากนั้น จากผลความสัมพันธ์ที่แตกต่างกันระหว่างการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS และ DRESS/DHS จากยาเพนิทอยน์ การศึกษาถึงกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังในแต่ละรูปแบบที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทาง HLA จึงเป็นเรื่องที่น่าทำการศึกษาต่อไปเช่นกัน

รายการอ้างอิง

1. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005;209(2):123-9.
2. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous Drug Reactions. *Pharmacol Rev*. 2001;53(3):357-79.
3. Martin T, Li H. Severe cutaneous adverse drug reactions: a review on epidemiology, etiology, clinical manifestation and pathogenesis. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(8):756-61.
4. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication Use and the Risk of Stevens–Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1600-8.
5. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: A marker for Stevens–Johnson syndrome. *Nature*. 2004;428(6982):486.
6. Pan RY, Dao RL, Hung SI, Chung WH. Pharmacogenomic advances in the prediction and prevention of cutaneous idiosyncratic drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 2017.
7. Roujeau JC, Stern RS. Severe Adverse Cutaneous Reactions to Drugs. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1272-85.
8. ศรีศุภลักษณ์ สิงคาลวณิช. Steven-Johnson Syndrome : 30 Consecutive Years Experience. *กุมารเวชสาร*. 2553;17(2):103-6.
9. Verma R, Vasudevan B, Pragasaam V. Severe cutaneous adverse drug reactions. *Med J Armed Forces India*. 2013;69(4):375-83.
10. Fernando SL, Broadfoot AJ. Prevention of severe cutaneous adverse drug reactions: the emerging value of pharmacogenetic screening. *CMAJ*. 2010;182(5):476-80.
11. Lee HY, Martanto W, Thirumoorthy T. Epidemiology of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Southeast Asia. *Dermatologica Sinica*. 2013;31:217-20.

12. Criado PR, Criado RFJ, Avancini JdM, Santi CG. Drug reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) / Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol.* 2012;87:435-49.
13. สุวิทย์ วิบูลผลประเสริฐ และคนอื่นๆ. การศึกษาวิจัยอุบัติการณ์การเกิดและความสัมพันธ์กับการใช้ยาของอาการแพ้ทางผิวหนังในกลุ่ม Stevens-Johnson syndrome. นนทบุรี: ศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา กระทรวงสาธารณสุข; 2542. 81 p.
14. วิมล สุวรรณเกษาวงษ์. รายงานการเกิดภาวะผื่นผิวหนังรุนแรงจากการใช้ยา: SJS/TEN ฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (ระหว่าง ปี พ.ศ. 2527-2552). ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ. 2554;14(1):28-32.
15. Locharenkul C, Loplumert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobpetch S, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia.* 2008;49(12):2087-91.
16. กระทรวงสาธารณสุข สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาประจำปี 2554 (Spontaneous report of adverse drug reaction 2011) [ออนไลน์]. 2554 [1366]. Available from: <http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/Webpage/main.jsp>.
17. Kongpan T, Khunakornsiri U, Konyoung P, Chumworathay P, Pabmeechai N, Kanjanawart S, et al. Role of Human Leukocyte Antigens on Severe Cutaneous Drug Reactions. *Srinagarind Med J.* 2013;28(1):120-30.
18. กระทรวงสาธารณสุข สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ. สรุปรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาประจำปี 2557 (Spontaneous report of adverse drug reaction 2014) [ออนไลน์]. 2557 [Available from: <http://thaihpvc.fda.moph.go.th/thaihvc/Public/Webpage/main.jsp>].
19. Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2011;38(3):246-54.
20. Ma Q, Lu AY. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacol Rev.* 2011;63(2):437-59.
21. Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(5):684-700.

22. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:4134 - 9.
23. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin A, Moore C. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002;359:727 - 32.
24. Mehta TY, Prajapati LM, Mittal B, Joshi CG, Sheth JJ, Patel DB, et al. Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(6):579-82.
25. Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Chen P, Lin S-Y, Chen W-H, et al. Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia*. 2010;51(5):926-30.
26. Chang CC, Too CL, Murad S, Hussein SH. Association of HLA-B*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. *Int J Dermatol*. 2011;50(2):221-4.
27. Then SM, Rani ZZ, Raymond AA, Ratnaningrum S, Jamal R. Frequency of the HLA-B*1502 allele contributing to carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in a cohort of Malaysian epilepsy patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29(3):290-3.
28. Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, LeLouet H. A marker for Stevens-Johnson syndrome...ethnicity matters. *Pharmacogenomics*. 2006;6:265 - 8.
29. Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, Chadwick DW, Park BK, Pirmohamed M. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics*. 2006;7.
30. Kashiwagi M, Aihara M, Takahashi Y, Yamazaki E, Yamane Y, Song Y, et al. Human leukocyte antigen genotypes in carbamazepine-induced severe

- cutaneous adverse drug response in Japanese patients. *J Dermatol.* 2008;35(10):683-5.
31. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics.* 2006;16(4):297-306.
 32. Wu XT, Hu FY, An DM, Yan B, Jiang X, Kwan P, et al. Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B*1502 allele among patients in central China. *Epilepsy Behav.* 2010;19(3):405-8.
 33. Kim SH, Lee KW, Song WJ, Kim SH, Jee YK, Lee SM, et al. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res.* 2011;97(1-2):190-7.
 34. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperaviciute D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions in Europeans. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1134-43.
 35. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2011;20(5):1034-41.
 36. Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL, Pirmohamed M, Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(6):757-65.
 37. Hung SI, Chung WH, Liu ZS, Chen CH, Hsih MS, Hui RC, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics.* 2010;11(3):349-56.
 38. Cheung YK, Cheng SH, Chan EJ, Lo SV, Ng MH, Kwan P. HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese. *Epilepsia.* 2013;54(7):1307-14.

39. Prabmeechai N. Association between genetic polymorphism of HLA and severe cutaneous adverse reactions from phenytoin, phenobarbital and lamotrigine. Khon Kaen Khon Kaen University; 2011.
40. Manuyakorn W, Siripool K, Kamchaisatian W, Pakakasama S, Visudtibhan A, Vilaiyuk S, et al. Phenobarbital-induced severe cutaneous adverse drug reactions are associated with CYP2C19*2 in Thai children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(3):299-303.
41. Eadie MJ. Phenytoin. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J, editors. *The Treatment of Epilepsy.* UK: Wiley-Blackwell; 2009. p. 604-18.
42. Bohan KH, Mansuri TF, Wilson NM. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: implications for pharmaceutical care. *Pharmacotherapy.* 2007;27(10):1425-39.
43. Rettie AE, Haining RL, Bajpai M, Levy RH. A common genetic basis for idiosyncratic toxicity of warfarin and phenytoin. *Epilepsy Res.* 1999;35(3):253-5.
44. Takanashi K, Tainaka H, Kobayashi K, Yasumori T, Hosakawa M, Chiba K. CYP2C9 Ile359 and Leu359 variants: enzyme kinetic study with seven substrates. *Pharmacogenetics.* 2000;10(2):95-104.
45. de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol.* 1994;46(4):594-8.
46. Kearns GL, Steven Leeder J, Gaedigk A. Impact of the *CYP2C19*17* Allele on the Pharmacokinetics of Omeprazole and Pantoprazole in Children: Evidence for a Differential Effect. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(6):894-7.
47. Lee S-J. Clinical Application of CYP2C19 Pharmacogenetics Toward More Personalized Medicine. *Front Genet.* 2013;3(318).
48. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia.* 1999;40(7):985-91.
49. Wong IC, Mawer GE, Sander JW. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann Pharmacother.* 1999;33(10):1037-42.

50. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Koyfman S, Salas-Humara C, Bazil CW, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology*. 2007;68(20):1701-9.
51. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Cross-reactivity pattern of rash from current aromatic antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2008;80(2-3):194-200.
52. Hirsch LJ, Arif H, Nahm EA, Buchsbaum R, Resor SR, Jr., Bazil CW. Cross-sensitivity of skin rashes with antiepileptic drug use. *Neurology*. 2008;71(19):1527-34.
53. Aydin F, Cokluk C, Senturk N, Aydin K, Canturk MT, Turanli AY. Stevens-Johnson syndrome in two patients treated with cranial irradiation and phenytoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(5):588-90.
54. Aguiar D, Pazo R, Durán I, Terrasa J, Arrivi A, Manzano H, et al. Toxic Epidermal Necrolysis in Patients Receiving Anticonvulsants and Cranial Irradiation: A Risk to Consider. *J Neurooncol*. 2004;66(3):345-50.
55. Fernandez FA, Pintor E, Quesada R, Garces FJ. [Toxic epidermal necrolysis induced by phenytoin and whole brain radiotherapy]. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98(7):483-5.
56. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5.
57. Kuljanac I. Mechanisms of Drug Hypersensitivity Reactions and the Skin. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2008;2(1):64-71.
58. Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol*. 2008;53(1):2-8.
59. Baldo BA, Pham NH. *Drug Allergy: Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationships*. New York: Springer; 2013.
60. Anderson JA, Adkinson N. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA*. 1987;258(20):2891-9.
61. อรวดี หาญวิวัฒน์วงศ์. *วิทยาภูมิคุ้มกันพื้นฐานและคลินิก*. กรุงเทพมหานคร: หน่วยวิทยาภูมิคุ้มกัน ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2551.

62. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Med Clin North Am.* 2010;94(4):645-64.
63. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician.* 2003;68(9):1781-90.
64. Pichler WJ. Drug Hypersensitivity Reactions: Classification and Relationship to T-Cell Activation. *Drug hypersensitivity.* Basel: Karger; 2007. p. 168-89.
65. Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA.* 1992;268(20):2845-57.
66. Alanko K, Stubb S, Kauppinen K. Cutaneous drug reactions: clinical types and causative agents. A five-year survey of in-patients (1981-1985). *Acta Derm Venereol.* 1989;69(3):223-6.
67. Shah RR. Can pharmacogenetics help rescue drugs withdrawn from the market? *Pharmacogenomics.* 2006;7(6):889-908.
68. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(6, Part 2):S637-S44.
69. Harr T, French L. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(1):39.
70. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology.* 2005;64(7):1134-8.
71. Patel TK, Barvaliya MJ, Sharma D, Tripathi C. A systematic review of the drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79(3):389-98.
72. Hung SI, Chung WH, Chen YT. HLA-B genotyping to detect carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome: implications for personalizing medicine. *Pers Med.* 2005;2(3):225-37.
73. Roongpisuthipong W, Klangjareonchai T, Komkris T. 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.* 2009;53(1):69-75.

74. Schlienger RG, Shear NH. Antiepileptic Drug Hypersensitivity Syndrome. *Epilepsia*. 1998;39:S3-S7.
75. Kastrup K.E. Drug facts and comparisons. St. Louis: Wolter Kluwer Health; 2008.
76. McEvoy GK. AHFS Drug information 2008. USA: American Society of Health-System Pharmacists; 2008.
77. สถาบันประสาทวิทยา. แนวทางการรักษาโรคลมชัก สำหรับแพทย์ Clinical Practice Guidelines for epilepsy [ออนไลน์]. สมาคมโรคลมชักแห่งประเทศไทย; 2554 [Available from: http://thaiepilepsysociety.com/wp-content/uploads/2013/07/Thai_CPG-for-epilepsy.pdf].
78. อ้อยทิพย์ ณ กลาง. Histocompatibility testing. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2547;14(3):201-12.
79. อมรรัตน์ ร่มพฤษ. ความสำคัญของแอนติเจน HLA. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2547;14(3):151-6.
80. Abba AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.
81. Bugelski PJ. Genetic aspects of immune-mediated adverse drug effects. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4.
82. Bharadwaj M, Illing P, Theodossis A, Purcell AW, Rossjohn J, McCluskey J. Drug hypersensitivity and human leukocyte antigens of the major histocompatibility complex. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:401-31.
83. Pichler WJ. 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*. 2013;31(4):181-90.
84. Adam J, Pichler WJ, Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):701-7.
85. Su SC, Chung WH. Update on pathobiology in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Dermatologica Sinica*. 2013;31(4):175-80.

86. Illing PT, Vivian JP, Purcell AW, Rossjohn J, McCluskey J. Human leukocyte antigen-associated drug hypersensitivity. *Current Opinion in Immunology*. 2013;25(1):81-9.
87. Yun J, Cai F, Lee FJ, Pichler WJ. T-cell-mediated drug hypersensitivity: immune mechanisms and their clinical relevance. *Asia Pac Allergy*. 2016;6(2):77-89.
88. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*. 2016;43(7):758-66.
89. Farkas R. Clinical Review, Adverse Events of Carbamazepine [Online]. 2007 [Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/016608s098,020712s029,021710_ClinRev.pdf.
90. Then SM, Rani ZZ, Raymond AA, Ratnaningrum S, Jamal R. Frequency of the HLA-B*1502 allele contributing to carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in a cohort of Malaysian epilepsy patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29(3):290-3.
91. Wang Q, Zhou J-q, Zhou L-m, Chen Z-y, Fang Z-y, Chen S-d, et al. Association between HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland. *Seizure*. 2011;20(6):446-8.
92. Zhang Y, Wang J, Zhao L-M, Peng W, Shen G-Q, Xue L, et al. Strong association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in mainland Han Chinese patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(9):885-7.
93. Kulkantrakorn K, Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Prabmechai N, Vannaprasaht S, et al. HLA-B*1502 strongly predicts carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Thai patients with neuropathic pain. *Pain Pract*. 2012;12(3):202-8.
94. Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, Chadwick DW, Park BK, Pirmohamed M. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics*. 2006;7(6):813-8.

95. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics*. 2004;5(2):203-11.
96. McCormack M, Alfirovic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1134-43.
97. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, et al. HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia*. 2010;51(12):2461-5.
98. Grover S, Kukreti R. HLA alleles and hypersensitivity to carbamazepine: an updated systematic review with meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(2):94-112.
99. Wu XT, Hu FY, An DM, Yan B, Jiang X, Kwan P, et al. Association between carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions and the HLA-B*1502 allele among patients in central China. *Epilepsy Behav* 2010;19(3):405-8.
100. Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007;48(5):1015-8.
101. Rattanavipapong W, Koopitakkajorn T, Praditsitthikorn N, Mahasirimongkol S, Teerawattananon Y. Economic evaluation of HLA-B*15:02 screening for carbamazepine-induced severe adverse drug reactions in Thailand. *Epilepsia*. 2013;54(9):1628-38.
102. Puangpetch A, Koomdee N, Chamnanphol M, Jantararoungtong T, Santon S, Prommas S, et al. HLA-B allele and haplotype diversity among Thai patients identified by PCR-SSOP: evidence for high risk of drug-induced hypersensitivity. *Front Genet* [Internet]. 2015 01/22

10/30/received

- 12/30/accepted; 5(478):[1-7 pp.]. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302987/>.
103. Mahasirimongkol S, Somboonyosdech C, Kumperasart S, Wattanapokayakit S, Satproedprai N, Inunchot W, et al. *HLA-B* Allelic Distribution in Samples from Thailand National Health Examination Survey. *Journal of Health Science*. 2014;23(2):191-200.
 104. Pimtanonthai N, Charoenwongse P, Mutirangura A, Hurley CK. Distribution of *HLA-B* alleles in nasopharyngeal carcinoma patients and normal controls in Thailand. *Tissue Antigens*. 2002;59(3):223-5.
 105. Romphruk AV, Romphruk A, Kongmaroeng C, Klumkrathok K, Paupairoj C, Leelayuwat C. *HLA* class I and II alleles and haplotypes in ethnic Northeast Thais. *Tissue Antigens*. 2010;75(6):701-11.
 106. Hei AL, Li W, Deng ZH, He J, Jin WM, Du D, et al. 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. *Int J Immunogenet*. 2009;36(5):275-82.
 107. Shi L, Shi L, Yao YF, Matsushita M, Yu L, Huang XQ, et al. Genetic link among Hani, Bulang and other Southeast Asian populations: evidence from *HLA -A*, *-B*, *-C*, *-DRB1* genes and haplotypes distribution. *Int J Immunogenet*. 2010;37(6):467-75.
 108. Hong W, Fu Y, Chen S, Wang F, Ren X, Xu A. Distributions of *HLA* class I alleles and haplotypes in Northern Han Chinese. *Tissue Antigens*. 2005;66(4):297-304.
 109. Trachtenberg E, Vinson M, Hayes E, Hsu YM, Houtchens K, Erlich H, et al. *HLA* class I (*A*, *B*, *C*) and class II (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*, *DPB1*) alleles and haplotypes in the Han from southern China. *Tissue Antigens*. 2007;70(6):455-63.
 110. Yao Y, Shi L, Shi L, Matsushita M, Yu L, Lin K, et al. Distribution of *HLA-A*, *-B*, *-Cw*, and *-DRB1* alleles and haplotypes in an isolated Han population in Southwest China. *Tissue Antigens*. 2009;73(6):561-8.
 111. Middleton D, Hawkins BR, Williams F, Meenagh A, Moscoso J, Zamora J, et al. *HLA* class I allele distribution of a Hong Kong Chinese population based on high-resolution PCR-SSOP typing. *Tissue Antigens*. 2004;63(6):555-61.

112. Saito S, Ota S, Yamada E, Inoko H, Ota M. Allele frequencies and haplotypic associations defined by allelic DNA typing at HLA class I and class II loci in the Japanese population. *Tissue Antigens*. 2000;56(6):522-9.
113. Lee KW, Oh DH, Lee C, Yang SY. Allelic and haplotypic diversity of HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 genes in the Korean population. *Tissue Antigens*. 2005;65(5):437-47.
114. Jinam TA, Saitou N, Edo J, Mahmood A, Phipps ME. Molecular analysis of HLA Class I and Class II genes in four indigenous Malaysian populations. *Tissue Antigens*. 2010;75(2):151-8.
115. Williams F, Meenagh A, Darke C, Acosta A, Daar AS, Gorodezky C, et al. Analysis of the distribution of HLA-B alleles in populations from five continents. *Hum Immunol*. 2001;62(6):645-50.
116. Hoa BK, Hang NTL, Kashiwase K, Ohashi J, Lien LT, Horie T, et al. HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles and haplotypes in the Kinh population in Vietnam. *Tissue Antigens*. 2008;71(2):127-34.
117. Bugawan TL, Klitz W, Alejandrino M, Ching J, Panelo A, Solfelix CM, et al. The association of specific HLA class I and II alleles with type 1 diabetes among Filipinos. *Tissue Antigens*. 2002;59(6):452-69.
118. Rani R, Marcos C, Lazaro AM, Zhang Y, Stastny P. Molecular diversity of HLA-A, -B and -C alleles in a North Indian population as determined by PCR-SSOP. *Int J Immunogenet*. 2007;34(3):201-8.
119. Cao K, Hollenbach J, Shi X, Shi W, Chopek M, Fernández-Viña MA. 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. *Hum Immunol*. 2001;62(9):1009-30.
120. Ivanova M, Rozemuller E, Tyufekchiev N, Michailova A, Tilanus M, Naumova E. HLA polymorphism in Bulgarians defined by high-resolution typing methods in comparison with other populations. *Tissue Antigens*. 2002;60(6):496-504.
121. Mack SJ, Tu B, Lazaro A, Yang R, Lancaster AK, Cao K, et al. HLA-A, -B, -C, and -DRB1 allele and haplotype frequencies distinguish Eastern European

- Americans from the general European American population. *Tissue Antigens*. 2009;73(1):17-32.
122. Schmidt AH, Baier D, Solloch UV, Stahr A, Cereb N, Wassmuth R, et al. 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. *Hum Immunol*. 2009;70(11):895-902.
 123. Nowak J, Mika-Witkowska R, Polak M, Zajko M, Rogatko-Koroš M, Graczyk-Pol E, et al. 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*. 2008;71(3):193-205.
 124. Sánchez-Velasco P, Leyva-Cobián F. 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*. 2001;58(4):223-33.
 125. Cao K, Moormann AM, Lyke KE, Masaberg C, Sumba OP, Doumbo OK, et al. Differentiation between African populations is evidenced by the diversity of alleles and haplotypes of HLA class I loci. *Tissue Antigens*. 2004;63(4):293-325.
 126. Kijak GH, Walsh AM, Koehler RN, Moqueet N, Eller LA, Eller M, et al. HLA class I allele and haplotype diversity in Ugandans supports the presence of a major east African genetic cluster. *Tissue Antigens*. 2009;73(3):262-9.
 127. Fernández-Viña MA, Lázaro AM, Marcos CY, Nulf C, Raimondi E, Haas EJ, et al. Dissimilar evolution of B-locus versus A-locus and class II loci of the HLA region in South American Indian tribes. *Tissue Antigens*. 1997;50(3):233-50.
 128. Bajpai M, Roskos LK, Shen DD, Levy RH. Roles of cytochrome P4502C9 and cytochrome P4502C19 in the stereoselective metabolism of phenytoin to its major metabolite. *Drug Metab Dispos*. 1996;24(12):1401-3.
 129. Butler TC. The metabolic conversion of 5, 5-diphenyl hydantoin to 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenyl hydantoin. *J Pharmacol Exp Ther*. 1957;119(1):1-11.
 130. Brown TR, Szabo G, Evans J, ggg g, kkk k, lll l, et al. Studies of nonlinear pharmacokinetics with stable isotope labeled phenytoin. Synthesis and

- applications of isotopically labeled compounds. Amsterdam: Elsevier; 1994. p. pp. 157-62.
131. Gray IC, Nobile C, Muresu R, Ford S, Spurr NK. A 2.4-megabase physical map spanning the CYP2C gene cluster on chromosome 10q24. *Genomics*. 1995;28(2):328-32.
 132. Zaphiropoulos PG. RNA molecules containing exons originating from different members of the cytochrome P450 2C gene subfamily (CYP2C) in human epidermis and liver. *Nucleic Acids Res*. 1999;27(13):2585-90.
 133. Ingelman-Sundberg M, Daly A, Nelbert D. *CYP2C9* allele nomenclature [online]. 2015 [updated 2015 Jan 10. Available from: www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm.
 134. Xie HG, Prasad HC, Kim RB, Stein CM. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54(10):1257-70.
 135. Insaro M, Chinvarun Y, Yodnopkiao P, Nilayon D, Tantisira MH, Kijsanayotin P. Association of *CYP2C9*, *CYP2C19* genetic variants and non-genetic variants with phenytoin blood concentration in Thai epileptic patients. *Thai J Pharmacol*. 2011;33(1):58-64.
 136. Keangraphun T. Association of genetic variants in *CYP2C9*, *CYP2C19* and *ABCB1* genes and non-genetic factors with phenobarbital doses, blood levels and response in Thai patients with epilepsy: Chulalongkorn University; 2014.
 137. Sangviroon A, Panomvana D, Tassaneeyakul W, Namchaisiri J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variation associated with VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms in Thai patients taking warfarin. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2010;25(6):531-8.
 138. Kuanprasert S, Dettrairat S, Palacajornsuk P, Kunachiwa W, Phrommintikul A. Prevalence of CYP2C9 and VKORC1 mutation in patients with valvular heart disease in northern Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(12):1597-601.
 139. Busakornruangrat S, Chuansumrit A, Angchaisuksiri P, Sasanakul W, Kadekasem P. Frequencies of Polymorphism Associated with Cytochrome P450 2C9 in

- Thais. *Thai Journal of Hematology and Transfusion Medicine*. 2006;16(3):213-20.
140. Gaedigk A, Casley WL, Tyndale RF, Sellers EM, Jurima-Romet M, Leeder JS. Cytochrome P4502C9 (CYP2C9) allele frequencies in Canadian Native Indian and Inuit populations. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001;79(10):841-7.
141. Wang SL, Huang J, Lai MD, Tsai JJ. Detection of CYP2C9 polymorphism based on the polymerase chain reaction in Chinese. *Pharmacogenetics*. 1995;5(1):37-42.
142. Dai DP, Xu RA, Hu LM, Wang SH, Geng PW, Yang JF, et al. CYP2C9 polymorphism analysis in Han Chinese populations: building the largest allele frequency database. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(1):85-92.
143. Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, Zhang ZY, Kaminsky LS, Shenfield GM, et al. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics*. 1996;6(4):341-9.
144. Nasu K, Kubota T, Ishizaki T. Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese population. *Pharmacogenetics*. 1997;7(5):405-9.
145. Kimura M, Ieiri I, Mamiya K, Urae A, Higuchi S. Genetic polymorphism of cytochrome P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. *Ther Drug Monit*. 1998;20(3):243-7.
146. Lee HW, Lim MS, Lee J, Jegal MY, Kim DW, Lee WK, et al. Frequency of CYP2C9 variant alleles, including CYP2C9*13 in a Korean population and effect on glimepiride pharmacokinetics. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(1):105-11.
147. Lee AY, Kim MJ, Chey WY, Choi J, Kim BG. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in diphenylhydantoin-induced cutaneous adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(3):155-9.
148. Yoon Y-R, Shon J-H, Kim M-K, Lim Y-C, Lee H-R, Park J-Y, et al. Frequency of cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(3):277-80.
149. Ngow HA, Wan Khairina WM, Teh LK, Lee WL, Harun R, Ismail R, et al. CYP2C9 polymorphism: prevalence in healthy and warfarin-treated Malay and Chinese in Malaysia. *Singapore Med J*. 2009;50(5):490-3.

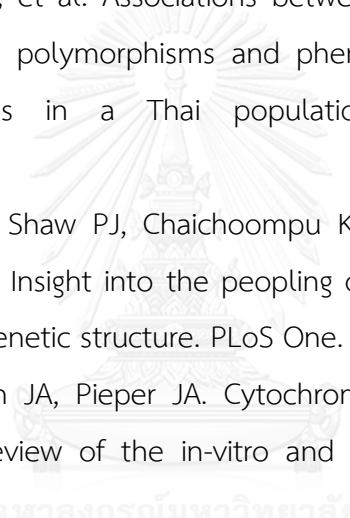
150. Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, Tarbit MH, Wolf CR. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics*. 1996;6(5):429-39.
151. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ, de Haan K. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. *Pharmacogenetics*. 2001;11(4):287-91.
152. Yang JQ, Morin S, Verstuyft C, Fan LA, Zhang Y, Xu CD, et al. Frequency of cytochrome P450 2C9 allelic variants in the Chinese and French populations. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003;17(3):373-6.
153. Margaglione M, Colaizzo D, D'Andrea G, Brancaccio V, Ciampa A, Grandone E, et al. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost*. 2000;84(5):775-8.
154. Aynacioglu AS, Brockmoller J, Bauer S, Sachse C, Guzelbey P, Ongen Z, et al. Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(3):409-15.
155. Scott SA, Jaremko M, Lubitz SA, Kornreich R, Halperin JL, Desnick RJ. CYP2C9*8 is prevalent among African-Americans: implications for pharmacogenetic dosing. *Pharmacogenomics*. 2009;10(8):1243-55.
156. Scordo MG, Aklillu E, Yasar U, Dahl M-L, Spina E, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(4):447-50.
157. Ingelman-Sundberg M, Daly A, Nelbert D. *CYP2C19* allele nomenclature [online]. 2017 [updated 2017 May 2. Available from: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm>.
158. de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem*. 1994;269(22):15419-22.
159. Sukasem C, Tunthong R, Chamnanphon M, Santon S, Jantararoungtong T, Koomdee N, et al. CYP2C19 polymorphisms in the Thai population and the clinical response to clopidogrel in patients with atherothrombotic-risk factors. *Pharmgenomics Pers Med*. 2013;6:85-91.

160. Tassaneeyakul W, Mahatthanatrakul W, Niwatananun K, Na-Bangchang K, Tawalee A, Krikreangsak N, et al. CYP2C19 genetic polymorphism in Thai, Burmese and Karen populations. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2006;21(4):286-90.
161. Yamada S, Onda M, Kato S, Matsuda N, Matsuhisa T, Yamada N, et al. Genetic differences in CYP2C19 single nucleotide polymorphisms among four Asian populations. *J Gastroenterol*. 2001;36(10):669-72.
162. Xiao ZS, Goldstein JA, Xie HG, Blaisdell J, Wang W, Jiang CH, et al. Differences in the incidence of the CYP2C19 polymorphism affecting the S-mephenytoin phenotype in Chinese Han and Bai populations and identification of a new rare CYP2C19 mutant allele. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;281(1):604-9.
163. He N, Yan FX, Huang SL, Wang W, Xiao ZS, Liu ZQ, et al. CYP2C19 genotype and S-mephenytoin 4'-hydroxylation phenotype in a Chinese Dai population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(1):15-8.
164. Chen L, Qin S, Xie J, Tang J, Yang L, Shen W, et al. Genetic polymorphism analysis of CYP2C19 in Chinese Han populations from different geographic areas of mainland China. *Pharmacogenomics*. 2008;9(6):691-702.
165. Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, de Morais SMF, Bell D, Krahn PM, et al. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics*. 1997;7(1):59-64.
166. Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60(6):661-6.
167. Sugimoto K, Uno T, Yamazaki H, Tateishi T. Limited frequency of the CYP2C19*17 allele and its minor role in a Japanese population. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(3):437-9.
168. Kim KA, Song WK, Kim KR, Park JY. Assessment of CYP2C19 genetic polymorphisms in a Korean population using a simultaneous multiplex pyrosequencing method to simultaneously detect the CYP2C19*2, CYP2C19*3, and CYP2C19*17 alleles. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(6):697-703.

169. Pang YS, Wong LP, Lee TC, Mustafa AM, Mohamed Z, Lang CC. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in healthy Malaysian subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(3):332-5.
170. Lee SS, Lee SJ, Gwak J, Jung HJ, Thi-Le H, Song IS, et al. Comparisons of CYP2C19 genetic polymorphisms between Korean and Vietnamese populations. *Ther Drug Monit*. 2007;29(4):455-9.
171. Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, Lin X, Tzeng RY, Teng CH, et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(3):347-61.
172. Berge M, Guillemain R, Tréguet DA, Amrein C, Boussaud V, Chevalier P, et al. Effect of cytochrome P450 2C19 genotype on voriconazole exposure in cystic fibrosis lung transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(3):253-60.
173. Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schroder T, et al. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(2):185-92.
174. Rudberg I, Mohebi B, Hermann M, Refsum H, Molden E. Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(2):322-7.
175. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(1):103-13.
176. Persson I, Aklillu E, Rodrigues F, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. S-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype among Ethiopians. *Pharmacogenetics*. 1996;6(6):521-6.
177. He N, Min F-L, Shi Y-W, Guo J, Liu X-R, Li B-M, et al. Cutaneous reactions induced by oxcarbazepine in Southern Han Chinese: Incidence, features, risk factors and relation to HLA-B alleles. *Seizure*. 2012;21(8):614-8.

178. Pirmohamed M, Park BK. HIV and drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(4):311-6.
179. Rapp RP, Norton JA, Young B, Tibbs PA. Cutaneous reactions in head-injured patients receiving phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurosurgery*. 1983;13(3):272-5.
180. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
181. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(1):60-8.
182. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol*. 1994;102(6):285-305.
183. Roujeau J-C. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis): Historical considerations. *Dermatologica Sinica*. 2013;31(4):169-74.
184. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007;156(3):609-11.
185. Schlesselman JJ. *Case-control Study : design, conduct, analysis* New York: Oxford University Press; 1982.
186. Hsieh FY, Bloch DA, Larsen MD. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. *Stat Med*. 1998;17(14):1623-34.
187. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373-9.
188. Thermo Fisher Scientific. *NanoDrop 2000/2000c Spectrophotometer V1.0 User Manual*. Delaware: Thermo Fisher Scientific; 2009.

189. Itoh Y, Mizuki N, Shimada T, Azuma F, Itakura M, Kashiwase K, et al. High-throughput DNA typing of HLA-A, -B, -C, and -DRB1 loci by a PCR-SSOP-Luminex method in the Japanese population. *Immunogenetics*. 2005;57(10):717-29.
190. Lancaster AK, Single RM, Solberg OD, Nelson MP, Thomson G. PyPop update-- a software pipeline for large-scale multilocus population genomics. *Tissue Antigens*. 2007;69 Suppl 1:192-7.
191. Valenzuela C. [2 solutions for estimating odds ratios with zeros]. *Rev Med Chil*. 1993;121(12):1441-4.
192. Clarke B, Fokoué E, Zhang HH. Multiple Testing. In: Clarke B, Fokoué E, Zhang HH, editors. *Principles and Theory for Data Mining and Machine Learning*. New York: Springer New York; 2009. p. 679-742.
193. Tatro DS. *Drug interaction facts 2014 : the authority on drug interactions*. 2014 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013 01 Aug 2013.
194. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)*. 5th ed. France 2016.
195. Chung W, Chang W, Lee Y, et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA*. 2014;312(5):525-34.
196. Allison P. Convergence Problems in Logistic Regression. In: Altman M, Gill J, McDonald M, editors. *Numerical Issues in Statistical Computing for the Social Scientist*. New Jersey: Wiley-Interscience; 2004. p. 238-52.
197. Feinstein AR. XXXI. On the sensitivity, specificity, and discrimination of diagnostic tests. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;17(1):104-16.
198. Mercaldo ND, Lau KF, Zhou XH. Confidence intervals for predictive values with an emphasis to case-control studies. *Stat Med*. 2007;26(10):2170-83.
199. Manuyakorn W, Mahasirimongkol S, Likkasittipan P, Kamchaisatian W, Wattanapokayakit S, Inunchot W, et al. Association of HLA genotypes with phenobarbital hypersensitivity in children. *Epilepsia*. 2016;57(10):1610-6.
200. Yang F, Gu B, Zhang L, Xuan J, Luo H, Zhou P, et al. HLA-B*13:01 is associated with salazosulfapyridine-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in Chinese Han population. *Pharmacogenomics*. 2014;15(11):1461-9.

201. Wang H, Yan L, Zhang G, Chen X, Yang J, Li M, et al. Association between *HLA-B*1301* and Dapsone-Induced Hypersensitivity Reactions among Leprosy Patients in China. *J Invest Dermatol*. 2013;133(11):2642-4.
202. Zhang FR, Liu H, Irwanto A, Fu XA, Li Y, Yu GQ, et al. *HLA-B*13:01* and the dapsone hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med*. 2013;369(17):1620-8.
203. Chang CC, Ng CC, Too CL, Choon SE, Lee CK, Chung WH, et al. Association of *HLA-B*15:13* and *HLA-B*15:02* with phenytoin-induced severe cutaneous adverse reactions in a Malay population. *Pharmacogenomics J*. 2016.
204. Tassaneeyakul W, Prabmeechai N, Sukasem C, Kongpan T, Konyoung P, Chumworathayi P, et al. Associations between HLA class I and cytochrome P450 2C9 genetic polymorphisms and phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(5):225-34.
205. Wangkumhang P, Shaw PJ, Chaichoompu K, Ngamphiw C, Assawamakin A, Nuinoon M, et al. Insight into the peopling of Mainland Southeast Asia from Thai population genetic structure. *PLoS One*. 2013;8(11):e79522.
206. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics*. 2002;12(3):251-63. 
207. Suvichapanich S, Jittikoon J, Wichukchinda N, Kamchaisatian W, Visudtibhan A, Benjapopitak S, et al. Association analysis of *CYP2C9*3* and phenytoin-induced severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in Thai epilepsy children. *J Hum Genet*. 2015;60(8):413-7.
208. Watanabe M, Iwahashi K, Kugoh T, Suwaki H. The relationship between phenytoin pharmacokinetics and the *CYP2C19* genotype in Japanese epileptic patients. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21(2):122-6.
209. Hung CC, Lin CJ, Chen CC, Chang CJ, Liou HH. Dosage recommendation of phenytoin for patients with epilepsy with different *CYP2C9/CYP2C19* polymorphisms. *Ther Drug Monit*. 2004;26(5):534-40.
210. Mamiya K, Ieiri I, Shimamoto J, Yukawa E, Imai J, Ninomiya H, et al. The effects of genetic polymorphisms of *CYP2C9* and *CYP2C19* on phenytoin metabolism

- in Japanese adult patients with epilepsy: studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. *Epilepsia*. 1998;39(12):1317-23.
211. Yukawa E, Mamiya K. Effect of CYP2C19 genetic polymorphism on pharmacokinetics of phenytoin and phenobarbital in Japanese epileptic patients using Non-linear Mixed Effects Model approach. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(3):275-82.
212. Hung CC, Huang HC, Gao YH, Chang WL, Ho JL, Chiou MH, et al. Effects of polymorphisms in six candidate genes on phenytoin maintenance therapy in Han Chinese patients. *Pharmacogenomics*. 2012;13(12):1339-49.
213. Gugler R, Jensen JC. Omeprazole inhibits oxidative drug metabolism. Studies with diazepam and phenytoin in vivo and 7-ethoxycoumarin in vitro. *Gastroenterology*. 1985;89(6):1235-41.
214. Prichard PJ, Walt RP, Kitchingman GK, Somerville KW, Langman MJ, Williams J, et al. Oral phenytoin pharmacokinetics during omeprazole therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 1987;24(4):543-5.
215. Rembold CM. Number needed to screen: development of a statistic for disease screening. *BMJ*. 1998;317(7154):307-12.
216. Chen CB, Hsiao YH, Wu T, Hsieh MS, Tassaneeyakul W, Jorns TP, et al. Risk and association of HLA with oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reactions in Asians. *Neurology*. 2017;88(1):78-86.
217. Caudle KE, Rettie AE, Whirl-Carrillo M, Smith LH, Mintzer S, Lee MTM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(5):542-8.
218. Tiamkao S, Jitpimolmard J, Sawanyawisuth K, Jitpimolmard S. Cost minimization of HLA-B*1502 screening before prescribing carbamazepine in Thailand. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(4):608-12.
219. สถาบันประสาทวิทยา. แนวทางเวชปฏิบัติโรคลมชักสำหรับแพทย์ (Clinical Practice Guidelines for Epilepsy). กรุงเทพมหานคร, ประเทศไทย: บริษัท ธนาเพรส จำกัด; 2559.

220. Wei CY, Chung WH, Huang HW, Chen YT, Hung SI. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1562-9.
221. Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, Kostenko L, Chen Z, Bharadwaj M, et al. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature*. 2012;486(7404):554-8.
222. Spielberg SP, Gordon GB, Blake DA, Mellits ED, Bross DS. Anticonvulsant toxicity in vitro: possible role of arene oxides. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981;217(2):386-9.
223. Thorn CF, Whirl-Carrillo M, Leeder JS, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: phenytoin pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(6):466-70.
224. Franco V, Perucca E. CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(8):1269-79.
225. Yun J, Mattsson J, Schnyder K, Fontana S, Largiader CR, Pichler WJ, et al. Allopurinol hypersensitivity is primarily mediated by dose-dependent oxypurinol-specific T cell response. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(11):1246-55.
226. Yun J, Marcaida MJ, Eriksson KK, Jamin H, Fontana S, Pichler WJ, et al. Oxypurinol Directly and Immediately Activates the Drug-Specific T Cells via the Preferential Use of HLA-B*58:01. *J Immunol*. 2014;192(7):2984-93.
227. Mosher CM, Tai G, Rettie AE. CYP2C9 amino acid residues influencing phenytoin turnover and metabolite regio- and stereochemistry. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;329(3):938-44.
228. Yasumori T, Chen LS, Li QH, Ueda M, Tsuzuki T, Goldstein JA, et al. Human CYP2C-mediated stereoselective phenytoin hydroxylation in Japanese: difference in chiral preference of CYP2C9 and CYP2C19. *Biochem Pharmacol*. 1999;57(11):1297-303.
229. Argikar UA, Cloyd JC, Birnbaum AK, Leppik IE, Conway J, Kshirsagar S, et al. Paradoxical urinary phenytoin metabolite (S)/(R) ratios in CYP2C19*1/*2 patients. *Epilepsy Res*. 2006;71(1):54-63.

230. Li X-Q, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos.* 2004;32(8):821-7.
231. Wang CW, Dao RL, Chung WH. Immunopathogenesis and risk factors for allopurinol severe cutaneous adverse reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(4):339-45.
232. Yang CY, Chen CH, Deng ST, Huang CS, Lin YJ, Chen YJ, et al. Allopurinol Use and Risk of Fatal Hypersensitivity Reactions: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1550-7.
233. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavinck JNB, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol.* 2007;128(1):35-44.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



2 ถนนวังหลัง บางกอกน้อย
กรุงเทพฯ 10700



โทร +66 2419 2667-72
โทรสาร +66 2411 0162

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
เอกสารรับรองโครงการวิจัย

หมายเลข **SI 517/2014**

ชื่อโครงการภาษาไทย : ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการ
ไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิโทอินในผู้ป่วยชาวไทย

รหัสโครงการ : 471/2557(EC1)

หัวหน้าโครงการ / หน่วยงานที่สังกัด : นางสาวกฤติกา แอ้มพยนต์ / คณะเภสัชศาสตร์, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถานที่ทำวิจัย : คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

เอกสารที่รับรอง :

1. แบบขอรับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
2. โครงร่างการวิจัย
3. เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย /อาสาสมัคร
4. หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย
5. แบบสัมภาษณ์ทางโทรศัพท์
6. แบบบันทึกข้อมูล
7. ประวัติผู้วิจัย

วันที่รับรอง : 29 สิงหาคม 2557

วันหมดอายุ : 28 สิงหาคม 2558

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ดำเนินการให้การรับรอง
โครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นสากล ได้แก่ Declaration of Helsinki, the Belmont Report, CIOMS
Guidelines และ the International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice (ICH-GCP).

ลงนาม
(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงจรรยาพร อึ้งสุวงาม)
ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

15 ก.ค. 2557
.....
วันที่

ลงนาม
(ศาสตราจารย์คลินิก นายแพทย์อุดม คชินทร)
คณบดี คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

16 ก.ค. 2557
.....
วันที่

Page 1 of 2

RL 01_2555

ที่ IRB/RTA ๒๕๖๑/2557



คณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยศาสตร์
317 ถนนราชวิถี เขต ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

รหัสโครงการ: Q017h/57

ชื่อโครงการวิจัย: "ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาเฟนิโทอินในผู้ป่วยชาวไทย"
[ASSOCIATION OF GENETIC FACTORS AND NON-GENETIC FACTORS WITH PHENYTOIN-INDUCED SEVERE CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS IN THAI PATIENTS.]

เลขที่โครงการวิจัย: -

ชื่อผู้วิจัยหลัก: นางสาวกฤติกา แยมพยนต์

สังกัดหน่วยงาน: คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถานที่ทำการวิจัย: โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า


เอกสารรับรอง:


- (1) โครงการวิจัยฉบับภาษาไทย ฉบับที่ 2 วันที่ 2 ตุลาคม 2557
- (2) เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ฉบับที่ 2 วันที่ 2 ตุลาคม 2557
- (3) หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Informed Consent) ฉบับที่ 2 วันที่ 2 ตุลาคม 2557
- (4) แบบบันทึกข้อมูล ฉบับที่ 1 วันที่ 27 สิงหาคม 2557
- (5) แบบฟอร์มบันทึกการแพ้ยา ฉบับที่ 1 วันที่ 27 สิงหาคม 2557
- (6) แบบการวินิจฉัยอาการสงสัยแพ้ยาตามลักษณะทางคลินิก ฉบับที่ 1 วันที่ 27 สิงหาคม 2557
- (7) ประวัติย่อ น.ส.กฤติกา แยมพยนต์ ฉบับที่ 1 วันที่ 27 สิงหาคม 2557
- (8) ประวัติย่อ ผศ.ภญ.ดร.พรพิมล กิจสนาโยธิน ฉบับที่ 1 วันที่ 27 สิงหาคม 2557
- (9) ประวัติย่อ พ.อ.โยธิน ชินวลัญช์ ฉบับที่ 1 วันที่ 27 สิงหาคม 2557

RL 01_2555

ขอรับรองว่าโครงการดังกล่าวข้างต้นได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย
กรมแพทย์ทหารบก ว่าสอดคล้องกับปัญหาเฮลซิงกิ และแนวปฏิบัติ ICH GCP

วันที่รับรองด้านจริยธรรมของโครงการวิจัย: 9 ตุลาคม 2557
วันสิ้นสุดการรับรอง: 8 ตุลาคม 2558
ความถี่ของการส่งรายงานความก้าวหน้าของกรวิจัย: รายงานความก้าวหน้าทุก 1 ปี


.....
พลตรีหญิง เยาวนา ธนะพัฒน์
ประธานคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.


.....
พันเอกสพล อนันต์นำเจริญ
เลขานุการและอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย พบ.



รายการสารเคมีและบริษัทผู้ผลิต

สารเคมี

QIAamp DNA Blood Mini Kit

RBC lysis buffer

Phosphate Buffer Saline (PBS)

DNase free water

Ethanol

LABType® SSO typing tests

Taqman SNP Genotyping Assays

(rs1799853, assay ID C_25625805_10;

rs1057910, assay ID C_27104892_10;

rs4244285, assay ID C_2598676_70;

rs4986893, assay ID C_27861809_10 และ

rs12248560, assay ID C_469857_10)

Taqman Genotyping Master Mix

Taqman Universal PCR Master Mix without UNG

Ethanol

บริษัทผู้ผลิต

Qiagen, Germany

Qiagen, USA

Life technologies, USA

AppliChem, Germany

QRëC, New Zealand

(One Lambda, USA)

Applied Biosystem, USA

Applied Biosystem, USA

Applied Biosystem, USA

QRëC, New Zealand

รายการอุปกรณ์ เครื่องมือ และบริษัทผู้ผลิต

อุปกรณ์และเครื่องมือ

เครื่อง MagNA Pure Compact

เครื่อง centrifuge Hemle Z283K

เครื่อง centrifuge Mikro 120

เครื่อง vortex mixer

เครื่อง NanoDrop™ 1000 spectrophotometer

เครื่อง GeneAmp PCR System 9700 Thermal Cycler

เครื่อง ViiA™ 7 Real-Time PCR system

เครื่อง Luminex® IS 100

Micropipette

K3EDTA tube

MicroAmp Optical 96-well reaction plate

MicroAmp Optical Adhesive Film kit

Centrifugation tube 15 ml

Microcentrifuge tube 1.5 ml

บริษัทผู้ผลิต

Roche Applied Science, Germany

Hemle Laboratory Gmbh, Germany

Hettich Zentrifugen, USA

Labnet International Inc., USA

Thermo Scientific, USA

Applied Biosystems, USA

Applied Biosystems, USA

Luminex Corporation, USA

Gilson, USA

BD vacutainer, USA

Applied Biosystems, USA

Applied Biosystems, USA

Corning, Mexico

Hycon, China



การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับยาที่สงสัย (Naranjo's algorithm)

การประเมินว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนั้นมีความสัมพันธ์กับยาที่สงสัยมากน้อยเพียงใด (causality assessment) จะทำการประเมินโดยใช้แบบประเมินของ Naranjo (Naranjo's algorithm) ซึ่งประกอบด้วยชุดคำถามจำนวน 10 ข้อ ในแต่ละข้อมีคะแนนกำกับเมื่อตอบ “ใช่” “ไม่ใช่” หรือ “ไม่ทราบ” แตกต่างกันไป เมื่อนำคะแนนมารวมกันแล้วจัดลำดับตามคะแนนจะได้ผลการประเมินออกมาในรูปของระดับความน่าจะเป็น (probably) แบ่งเป็น 4 ระดับ คือ “ใช่แน่” “น่าจะใช่” “อาจจะใช่” และ “ไม่น่าใช่” (180) ดังแสดงในตารางที่ ค1

ตารางที่ ค1 เกณฑ์การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับยาที่สงสัยตาม Naranjo's algorithm (180)

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1. เคยมีสรุปรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้จากยาที่สงสัยมาก่อนใช่หรือไม่	+1	0	0	
2. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุใช่หรือไม่	+2	-1	0	
3. อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่สงสัยหรือเมื่อให้ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) ใช่หรือไม่	+1	0	0	
4. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นอีกเมื่อเริ่มให้ยาใหม่ (readministration) ใช่หรือไม่	+2	-1	0	
5. อาการไม่พึงประสงค์นี้จากสามารถเกิดจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากยาที่สงสัยได้ใช่หรือไม่	-1	+2	0	
6. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นอีกเมื่อให้ยาหลอกใช่หรือไม่	-1	+1	0	
7. มีการตรวจพบวาระดับของยาที่สงสัยในเลือดหรือในของเหลวอื่นในร่างกายมีความเข้มข้นอยู่ในระดับที่เป็นพิษใช่หรือไม่	+1	0	0	

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
8. อาการไม่พึงประสงค์นี้รุนแรงขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาใช่หรือไม่	+1	0	0	
9. ผู้ป่วยเคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่คล้ายคลึงกันนี้มาก่อนจากการได้รับยาที่สงสัยหรือยาที่คล้ายคลึงกันในครั้งก่อน ๆ ใช่หรือไม่	+1	0	0	
10. อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นนี้ได้รับการยืนยันด้วยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) ใช่หรือไม่	+1	0	0	
คะแนนรวม				

ระดับความน่าจะเป็น (ADR probability category)

คะแนนรวม	≥9	ใช่แน่ (definite)
	5-8	น่าจะใช่ (probable)
	1-4	อาจจะใช่ (possible)
	≤ 0	ไม่น่าใช่ (doubtful หรือ unlikely)

การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN กับยาที่สงสัย
(The algorithm of drug causality for epidermal necrolysis: ALDEN)

การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังในกลุ่มของ epidermal necrolysis ได้แก่ ผื่นชนิด SJS หรือ TEN กับยาที่สงสัย จะทำการประเมินโดยใช้ The algorithm of drug causality for epidermal necrolysis หรือ ALDEN ซึ่งเป็นแบบประเมินที่มีข้อคำถามที่จำเพาะกับลักษณะ (characteristics) บางประการของผื่นแพ้ยาชนิด SJS/TEN เพิ่มเติมด้วย นอกเหนือจากการประเมินโดยใช้ Naranjo's algorithm ผลการประเมิน ALDEN พิจารณาจากคะแนนรวม แบ่งออกเป็น 5 ระดับ (181) ดังแสดงในตารางที่ ค2

ตารางที่ ค2 เกณฑ์การประเมินการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS/TEN ตาม The algorithm of drug causality for epidermal necrolysis (ALDEN) (181)

เกณฑ์	คะแนน	การให้คะแนน	ช่วงคะแนน
ระยะเวลาที่เริ่มแสดงอาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับยาที่สงสัย (onset of reaction หรือ index day)	Suggestive +3	5-28 วัน	-3 ถึง 3
	Compatible +2	29-56 วัน	
	Likely +1	1-4 วัน	
	Unlikely -1	>56 วัน	
	Excluded -3	ได้รับยาในวันนั้น หรือหลังจากวันที่เริ่มแสดงอาการไม่พึงประสงค์	
		ในกรณีที่เคยเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัยชนิดเดียวกันนี้มาก่อน ให้เปลี่ยนการให้คะแนนเป็นดังนี้	
		Suggestive: +3: 1-4 วัน	
		Likely: +1: 5-56 วัน	

เกณฑ์	คะแนน	การให้คะแนน	ช่วงคะแนน
มียาที่สงสัยอยู่ในร่างกาย ในวันที่เริ่มแสดงอาการ ไม่พึงประสงค์ (index day)	Definite 0	ยังได้รับยาที่สงสัยในวันที่เริ่มแสดง อาการไม่พึงประสงค์ หรือหยุดยาที่ สงสัยไปแล้วแต่ระยะเวลาที่หยุดยา จนถึงวันที่เริ่มแสดงอาการไม่พึง ประสงค์น้อยกว่า 5 เท่า ของค่า ครึ่งชีวิตของยานั้น ^ก	-3 ถึง 0
	Doubtful -1	หยุดยาที่สงสัยไปก่อนแล้วและ ระยะเวลาที่หยุดยาจนถึงวันที่เริ่ม แสดงอาการไม่พึงประสงค์มากกว่า 5 เท่า ของค่าครึ่งชีวิตของยานั้น ^ก แต่ผู้ป่วยมีการทำงานของตับหรือ ไตบกพร่อง หรือมีการเกิดอันตร- กิริยาของยาที่สงสัย ^ข	
	Excluded -3	หยุดยาที่สงสัยไปก่อนแล้วและ ระยะเวลาที่หยุดยาจนถึงวันที่เริ่ม แสดงอาการไม่พึงประสงค์มากกว่า 5 เท่า ของค่าครึ่งชีวิตของยานั้น ^ก และผู้ป่วยไม่มีการทำงานของตับ หรือไตที่บกพร่อง และไม่มีการเกิด อันตรกิริยาของยาที่สงสัย ^ข	
การได้รับยาในอดีต (prechallenge)/ การให้ยาใหม่อีกครั้ง (rechallenge)	Positive specific for disease and drug: 4	เกิด SJS/TEN หลังจากได้รับยา ชนิดเดียวกับยาที่สงสัย	-2 ถึง 4
	Positive specific for disease or drug: 2	เกิด SJS/TEN หลังจากได้รับยาที่ คล้ายคลึงกับยาที่สงสัย ^ก หรือเกิด อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ หลังจาก ได้รับยาชนิดเดียวกับยาที่สงสัย	

เกณฑ์	คะแนน	การให้คะแนน	ช่วงคะแนน
	Positive unspecific: 1	เกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ หลังจากได้รับยาที่คล้ายคลึงกับยา ที่สงสัย ^ก	
	Not done/ unknown: 0	ไม่ทราบประวัติการได้รับยาที่สงสัย ก่อนหน้านี้	
	Negative -2	ได้รับยาที่สงสัยโดยไม่เกิดอาการ ผิดปกติใดๆ (ทั้งก่อนและหลังการ เกิดอาการไม่พึงประสงค์)	
การหยุดยา (dechallenge)	Neutral 0	หยุดยาที่สงสัย (หรือไม่ทราบ)	-2 หรือ 0
	Negative -2	ได้รับยาที่สงสัยต่อโดยไม่เกิด อันตราย	
ประเภทของยาที่สงสัย (notoriety)	Strongly associated 3	ยาที่สงสัยอยู่ในกลุ่มความเสี่ยงสูง (high-risk) อ้างอิงจากการศึกษา แบบ case-control ก่อนหน้านี้	-1 ถึง 3
	Associated 2	ยาที่สงสัยชัดเจนแต่เป็นกลุ่มความ เสี่ยงต่ำ (lower risk) อ้างอิงจาก การศึกษาแบบ case-control ก่อนหน้านี้	
	Suspected 1	ยาที่สงสัยเคยมีการรายงานมาก่อน แต่ผลการศึกษาทางระบาดวิทยา ยังคลุมเครือ (drug “under surveillance”)	
	Unknown 0	ยาอื่นๆ รวมถึงยาใหม่	
	Not suspected -1	ไม่มีหลักฐานจากการศึกษาทาง ระบาดวิทยาก่อนหน้านี้ และมี จำนวนผู้ที่ได้รับยาที่สงสัยมาก เพียงพอ ^ก	

เกณฑ์	คะแนน	การให้คะแนน	ช่วงคะแนน
		Intermediate score = total of all previous criteria	-11 ถึง 10
สาเหตุอื่นๆ	Possible -1	จัดลำดับยาที่สงสัยอื่นๆ จากคะแนนมากที่สุดถึงน้อยที่สุด หากมียาที่สงสัยอื่นอย่างน้อย 1 ชนิด ที่มีคะแนน > 3 (intermediate score) ให้ -1 คะแนน จากยาอื่นแต่ละตัวที่ผู้ป่วยได้รับร่วม (มีโอกาที่อาการไม่พึงประสงค์เกิดจากสาเหตุอื่น)	-1
คะแนนรวมสุดท้าย (final score)			-12 ถึง 10

^ก ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดยาหรือเมแทบอไลต์ที่มีความไว (active metabolite) ออกจากเลือดหรือเนื้อเยื่อ (ตามตำราเภสัชวิทยาหรือจากการศึกษาทดลอง) ขึ้นอยู่กับการทำงานของตับหรือไต ในกรณีที่ยาขับออกทางตับหรือไตเป็นหลัก ตามลำดับ

^ข อัตรากรียาที่สงสัยจะถูกพิจารณาเมื่อผู้ป่วยมียามากกว่า 5 ชนิด ในร่างกายในช่วงเวลาเดียวกัน

^ค ยาที่คล้ายคลึงกัน (similar drug) หมายถึง ยาที่มี anatomical therapeutic chemical code (ATC) ลำดับที่ 4 (chemical subgroups) เหมือนกัน

^ง ดูคำจำกัดความของ “ความเสี่ยงสูง (high risk),” “ความเสี่ยงต่ำ (lower risk),” และ “ไม่มีหลักฐานความสัมพันธ์ (no evidence of association)” จากเอกสารอ้างอิงที่ (233)

ผลการประเมิน ALDEN

คะแนนรวมสุดท้าย (final score) ≥ 6	น่าจะใช่แน่ (very probable)
4-5	น่าจะใช่ (probable)
2-3	อาจจะใช่ (possible)
0-1	ไม่น่าใช่ (unlikely)
< 0	ไม่น่าใช่มาก (very unlikely)

การประเมินระดับอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS
(RegiSCAR scoring system for classifying DRESS/DHS)

การประเมินว่าอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังที่เกิดขึ้นมีความชัดเจนของอาการแสดงเข้าได้กับกลุ่มอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS มากน้อยเพียงใด สามารถประเมินได้โดยการให้คะแนนอาการที่ตรวจพบในแต่ละข้อตาม RegiSCAR scoring system ซึ่งเมื่อรวมคะแนนทั้งหมดแล้วจะมีการจัดแบ่งความชัดเจนของอาการที่เกิดขึ้นไว้เป็น 4 กลุ่ม (184) ดังแสดงในตารางที่ ค3

ตารางที่ ค3 การประเมินระดับอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS โดยใช้ RegiSCAR scoring system (184)

คะแนน	-1	0	1	2
ไข้ $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	ไม่ใช่/ ไม่ทราบ	ใช่		
มีต่อมน้ำเหลืองโต		ไม่ใช่/ ไม่ทราบ	ใช่	
มีภาวะอีโอซิโนฟิลสูง (eosinophilia)				
- ปริมาณอีโอซิโนฟิล			$0.7-1.499 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$	$\geq 1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$
- ปริมาณอีโอซิโนฟิลในกรณีที่มีเม็ดเลือดขาว (leukocytes) $< 4.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$			10%-19.9%	$\geq 20\%$
พบ atypical lymphocytes		ไม่ใช่/ ไม่ทราบ	ใช่	
อาการทางผิวหนัง				
- Skin rash extent (% body surface area)		ไม่ใช่/ ไม่ทราบ	$> 50\%$	
- Skin rash suggesting DRESS	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	ใช่	
- Biopsy suggesting DRESS	ไม่ใช่	ใช่/ ไม่ทราบ		

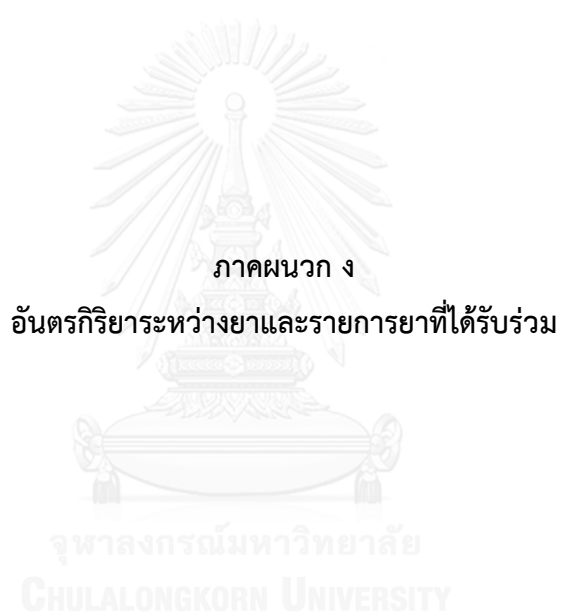
คะแนน	-1	0	1	2
การอักเสบของอวัยวะภายใน (organ involvement)*				
- ตับ		ไม่ใช่/ ไม่ทราบ	ใช่	
- ไต		ไม่ใช่/ ไม่ทราบ	ใช่	
- ปอด		ไม่ใช่/ ไม่ทราบ	ใช่	
- กล้ามเนื้อ/ หัวใจ		ไม่ใช่/ ไม่ทราบ	ใช่	
- ตับอ่อน		ไม่ใช่/ ไม่ทราบ	ใช่	
- อวัยวะอื่นๆ		ไม่ใช่/ ไม่ทราบ	ใช่	
ระยะเวลาที่หายจากอาการ (resolution) \geq 15 วัน	ไม่ใช่/ ไม่ทราบ	ใช่		
การประเมินสาเหตุอื่นๆ				
- Antinuclear antibody				
- Blood culture				
- Serology for HAV/HBV/HCV				
- Chlamydia/mycoplasma				
- ไม่มีการตรวจไตเลยที่ให้ผลบวก และผลการตรวจ \geq 3 กลุ่ม ด้านบนให้ผลลบ			ใช่	
คะแนนรวม (final score)				

* หากมีอาการอักเสบ 1 อวัยวะ ให้ 1 คะแนน หากมีอาการอักเสบ ตั้งแต่ 2 อวัยวะ หรือมากกว่า ให้ 2 คะแนน

ผลการประเมิน RegiSCAR scoring system

คะแนนรวม (final score)	> 5	ชี้แน่ (definite case)
	4-5	น่าจะชี้ (probable case)
	2-3	อาจจะชี้ (possible case)
	< 0	ไม่ชี้ (no case)





ระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (significance rating)

การกำหนดระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาจะกำหนดเป็นตัวเลข 1-5 ตามระดับความรุนแรงของอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นและหลักฐานหรือเอกสารยืนยันประกอบ (193) ดังแสดงไว้ในตารางที่ ง1

ตารางที่ ง1 แสดงระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (193)

ระดับนัยสำคัญ	ระดับความรุนแรง	ระดับของหลักฐานยืนยัน
1	รุนแรงมาก (major)	Suspected, probable หรือ established
2	รุนแรงปานกลาง (moderate)	
3	รุนแรงน้อย (minor)	
4	รุนแรงมาก/ ปานกลาง	Possible
5	รุนแรงน้อย	Possible
	ระดับความรุนแรงใดๆ	Unlikely

ความหมายของระดับนัยสำคัญ (significance rating) แบ่งออกเป็น 5 ระดับ ดังนี้

- ระดับนัยสำคัญระดับ 1 [sig.1] หมายถึง มีความรุนแรงในระดับมาก (major) และมีเอกสารยืนยันแบบ suspected หรือ probable หรือ established
- ระดับนัยสำคัญระดับ 2 [sig.2] หมายถึง มีความรุนแรงในระดับปานกลาง (moderate) และมีเอกสารยืนยันแบบ suspected หรือ probable หรือ established
- ระดับนัยสำคัญระดับ 3 [sig.3] หมายถึง มีความรุนแรงในระดับน้อย (minor) และมีเอกสารยืนยันแบบ suspected หรือ probable หรือ established
- ระดับนัยสำคัญระดับ 4 [sig.4] หมายถึง มีความรุนแรงในระดับมาก (major) หรือปานกลาง (moderate) และมีเอกสารยืนยันแบบ possible
- ระดับนัยสำคัญระดับ 5 [sig.5] หมายถึง มีความรุนแรงในระดับน้อย (minor) และมีเอกสารยืนยันแบบ possible หรือมีความรุนแรงในระดับใดก็ได้แต่มีเอกสารยืนยันแบบ unlikely

ระดับความรุนแรงของอันตรกิริยาระหว่างยา (severity) แบ่งออกเป็น 3 ระดับ ดังนี้

- รุนแรงมาก (major) หมายถึง ผลที่เกิดขึ้นอาจก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิต หรือเกิดความเสียหายอย่างถาวร
- รุนแรงปานกลาง (moderate) หมายถึง ผลที่เกิดขึ้นอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการเลวลง ต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม ทำให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือใช้เวลารักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น
- รุนแรงน้อย (minor) หมายถึง ผลที่เกิดขึ้นน้อย เพียงก่อให้เกิดความรำคาญ ไม่รบกวนผลการรักษาที่ต้องการ และไม่จำเป็นต้องให้การรักษา

ระดับของหลักฐานหรือเอกสารยืนยัน (documentation)

หลักฐานหรือเอกสารยืนยันเป็นสิ่งประกอบที่ทำให้มั่นใจว่าอันตรกิริยาระหว่างยานั้นเกิดขึ้นได้จริงและมีผลต่อการตอบสนองทางคลินิก แต่ไม่ได้บอกถึงอุบัติการณ์ ความถี่ และความรุนแรงของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ซึ่งแบ่งออกเป็น 5 ระดับ ดังนี้

- Established หมายถึง มีการพิสูจน์ว่าอันตรกิริยาระหว่างยาเกิดขึ้นจริงโดยมีการศึกษาควบคุมอย่างดียืนยัน (well-controlled studies) มีผลจากการศึกษาควบคุมในมนุษย์ว่าอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นทำให้ผลทางเภสัชวิทยาเปลี่ยนแปลงไป หรือมีผลทำให้เภสัชจลนศาสตร์เปลี่ยนแปลงไปจนมีผลกระทบต่อฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และมีอาการแสดงทางคลินิกสนับสนุนการเกิดอันตรกิริยา
- Probable หมายถึง น่าจะใช้อันตรกิริยาระหว่างยา แต่ยังไม่มีการพิสูจน์ทางคลินิก เป็นอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ซึ่งพิสูจน์ได้และมีผลมากพอ มีข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในพลาสมาและการตอบสนองทางเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนไปทำให้ระดับยาในพลาสมาเปลี่ยนแปลงและอาจมีผลสัมพันธ์ถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เปลี่ยนไป หรือเป็นอันตรกิริยาที่มีการศึกษาทดลองยืนยันได้ในสัตว์ทดลองในกรณีที่ไม่สามารถทำการศึกษาแบบควบคุมในมนุษย์ได้
- Suspected หมายถึง อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ มีข้อมูลบ้างแต่ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม เป็นอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แสดงให้เห็นในการศึกษาควบคุมอย่างดี (well controlled studies) แม้คาดว่า การตอบสนองทางเภสัชวิทยาที่เปลี่ยนแปลงไปอาจเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ แต่ไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดเนื่องจากข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในพลาสมากับการตอบสนองทางเภสัชวิทยาไม่ชัดเจน หรือเป็นอันตรกิริยาที่มีรายงานถึงการเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในหลายกรณีศึกษา (case reports) หรือมีรายงานในการศึกษาแบบไม่ควบคุม (uncontrolled studies) ที่ทำซ้ำๆ หลายครั้ง

- Possible หมายถึง อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ แต่มีข้อมูลจำกัดหรือน้อยมาก แม้มีอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ แต่ไม่อาจทำนายได้ว่าเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลศาสตร์หากมีการตอบสนองต่อยาที่เปลี่ยนแปลงไป หรือเป็นอัตรากิรยาซึ่งข้อมูลเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามีจำกัด

- Unlikely หมายถึง ยังสงสัย ไม่มีหลักฐานชัดเจนเกี่ยวกับผลการเปลี่ยนแปลงทางคลินิก มีอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ แต่ผลทางเภสัชวิทยาที่เปลี่ยนแปลงไม่น่าจะใช่ หรือเอกสารที่ยืนยันได้ไม่มีคุณภาพและไม่อาจใช้พิสูจน์ได้ หรือแม้จะมีรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาแต่ผลจากการศึกษาควบคุมอย่างดี (well-controlled studies) ชัดแย้งกับอาการทางคลินิก



ตารางที่ ๓2 แสดงรายการยาทั้งหมดที่ได้รับร่วมกับการใช้ยาเฟนิทอยน์และระดับนัยสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา[†]

รายการยาที่ใช้ร่วม [‡]	จำนวนผู้ใช้ยา [#]	ร้อยละ ^{##}
กลุ่มยากันชัก		
(antiepileptic drugs)		
Levetiracetam	20	14.71
Valproic acid [sig.2]	18	13.24
Carbamazepine [sig.2]	9	6.62
Topiramate [sig.4]	8	5.88
Phenobarbital [sig.5]	7	5.15
Gabapentin [sig.4]	5	3.68
Clobazam	3	2.21
Lamotrigine	2	1.47
Pregabalin	1	0.74
Zonizamide	1	0.74
กลุ่มยาระบบประสาทส่วนกลาง		
(central nervous system drugs)		
Clonazepam [sig.4]	9	6.62
Lorazepam [sig.2]	5	3.68
Amitriptyline [sig.4]	3	2.21
Nortriptyline [sig.4]	3	2.21
Sertraline [sig.2]	3	2.21
Alprazolam [sig.2]	2	1.47
Clorazepate [sig.2]	2	1.47
Escitalopram	2	1.47
Mianserin	2	1.47
Dimenhydrinate	1	0.74
Ergotamine And Caffeine	1	0.74
Haloperidol	1	0.74
Lithium [sig.5] [‡]	1	0.74

รายการยาที่ใช้ร่วม ⁵	จำนวนผู้ใช้ยา [#]	ร้อยละ ^{##}
Metoclopramide	1	0.74
Perphenazine [sig.4]	1	0.74
Piracetam	1	0.74
Trazodone	1	0.74

กลุ่มยาระบบไหลเวียนโลหิต

(cardiovascular system drugs)

Amlodipine	14	10.29
Aspirin [sig.5]	14	10.29
Enalapril	12	8.82
Atenolol	11	8.09
Losartan [sig.4] [†]	9	6.62
Doxazosin	6	4.41
Warfarin [sig.2]	6	4.41
Manidipine	3	2.21
Candesartan	2	1.47
Clopidogrel	2	1.47
Felodipine [sig.2] [†]	2	1.47
Hydrochlorothiazide (HCTZ)	2	1.47
Propranolol	2	1.47
Amiloride-HCTZ	1	0.74
Bisoprolol	1	0.74
Carvedilol	1	0.74
Furosemide [sig.3] [†]	1	0.74
Hydralazine	1	0.74
Isosorbide mononitrate (ISMN)	1	0.74
Methyldopa	1	0.74
Nimodipine	1	0.74
Perindopril	1	0.74
Ramipril	1	0.74

รายการยาที่ใช้ร่วม ⁵	จำนวนผู้ใช้ยา [#]	ร้อยละ ^{##}
Spironolactone	1	0.74
Valsartan	1	0.74
กลุ่มยาลดไขมัน		
(lipid-regulating drugs)		
Simvastatin [sig.4] [†]	26	19.12
Atorvastatin [sig.4] [†]	5	3.68
Gemfibrozil	2	1.47
Ezetimibe	1	0.74
Fenofibrate	1	0.74
Fluvastatin [sig.4] [†]	1	0.74
Rosuvastatin	1	0.74
กลุ่มยารักษาโรคเบาหวาน		
(antidiabetic drugs)		
Metformin	7	5.15
Glipizide [sig.5] [†]	3	2.21
Glibenclamide [sig.5] [†]	1	0.74
Glimepiride [sig.5] [†]	1	0.74
Insulin glargine	1	0.74
Insulin regular (RI)	1	0.74
Linagliptin	1	0.74
Pioglitazole	1	0.74
Saxagliptin	1	0.74
กลุ่มยาต้านจุลชีพ		
(antimicrobial drugs)		
Meropenem	4	2.94
Amoxicillin + Clavulanic Acid	2	1.47
Vancomycin	2	1.47
Acyclovir [sig.4]	1	0.74
Ciprofloxacin [sig.4]	1	0.74

รายการยาที่ใช้ร่วม ^s	จำนวนผู้ใช้ยา [#]	ร้อยละ ^{##}
Dicloxacillin	1	0.74
Fosfomycin	1	0.74
Isoniazid [sig.2]	1	0.74
Oseltamivir	1	0.74
Rifampicin [sig.2]	1	0.74
Sulfamethoxazole + Trimethoprim [sig.2]	1	0.74

กลุ่มยาระบบทางเดินอาหาร

(gastro-intestinal system drugs)

Omeprazole [sig.4]	25	18.38
Senokot	19	13.97
Esomeprazole	3	2.21
Milk of magnesia (MOM) [sig.5] ⁺⁺	1	0.74
Mucilin	1	0.74
Rebamipride	1	0.74

กลุ่มยาระบบทางเดินปัสสาวะ

(genito-urinary drugs)

Bethanechol chloride	1	0.74
Finasteride	1	0.74
Tamsulosin	1	0.74

กลุ่มยาบรรเทาอาการปวด และยากระดูกกล้ามเนื้อ

และข้อต่อ (analgesic and musculoskeletal &

joint diseases drugs)

Paracetamol [sig.2] ⁺	7	5.15
Tramadol	6	4.41
Baclofen	3	2.21
Allopurinol [sig.4]	1	0.74
Celecoxib	1	0.74
Chloroquin	1	0.74
Colchicine	1	0.74

รายการยาที่ใช้ร่วม ⁵	จำนวนผู้ใช้ยา [#]	ร้อยละ ^{##}
Glucosamine	1	0.74
Ibuprofen [sig.4]	1	0.74
Meloxicam	1	0.74
Orphenadrine + Paracetamol	1	0.74
กลุ่มวิตามินและเกลือแร่		
(Vitamins and minerals)		
Calcium carbonate [sig.5] ⁺⁺	28	20.59
Folic acid [sig.2]	27	19.85
Vitamin D ₂	20	14.71
Vitamin B รวม	14	10.29
Vitamin B ₁₋₆₋₁₂	7	5.15
Sodium chloride	6	4.41
MTV	5	3.68
Ferrous sulfate	4	2.94
Vitamin C	2	1.47
FBC	1	0.74
K.Pot.cit	1	0.74
Mecobalamin	1	0.74
กลุ่มยาต้านฮีสตามีน		
(antihistamines)		
Loratadine	2	1.47
Cetirizine	1	0.74
Hydroxyzine	1	0.74
กลุ่มยาสเตียรอยด์		
(corticosteroids)		
Prednisolone [sig.2] [†]	8	5.88
Dexamethasone [sig.2]	6	4.41

รายการยาที่ใช้ร่วม [§]	จำนวนผู้ใช้ยาพร้อม [#]	ร้อยละ ^{##}
ยาอื่นๆ		
Levothyroxine	4	2.94
N-acetylcysteine (NAC)	3	2.21
Desmopressin	2	1.47
Aesculus	1	0.74
Almitrine dimesylate + Raubasine	1	0.74
Capecitabine [sig.2]	1	0.74
Chlorambucil	1	0.74
Cyclophosphamide [sig.4] [†]	1	0.74
Deferipone	1	0.74
Dextromethorphan	1	0.74
Diosmin + Hesperidin	1	0.74
Megestrol	1	0.74
Silymarin	1	0.74

[†] ความหมายและการกำหนดระดับนัยสำคัญทางคลินิกได้แสดงในภาคผนวก ง

[‡] เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาแต่ไม่มีผลต่อระดับยาหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาเฟนิทอยน์

^{‡‡} เป็นอันตรกิริยาที่สามารถเลี่ยงได้โดยให้ยาคนละเวลากัน

[§] ผู้ป่วยบางรายมียาพร้อมที่ได้รับมากกว่า 1 ชนิด

[#] จำนวนรวมของผู้ป่วยที่ใช้ยาพร้อมดังกล่าวในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs)

จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม

^{##} คำนวณจากจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์ และกลุ่มควบคุมรวมจำนวน 136 คน

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลระดับนัยสำคัญ ความรุนแรงของการเกิดอันตรกิริยา ผลที่เกิดขึ้นและกลไกการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาเฟนิทอยน์กับยาที่ได้รับร่วมบ่อย

รายการยาที่ใช้ร่วมกับยาเฟนิทอยน์	ระดับนัยสำคัญ [†]	ความรุนแรง (เอกสารยืนยัน) [†]	ผลที่เกิด	กลไกการเกิดอันตรกิริยา
Carbamazepine	sig.2	Moderate (Suspected)	อาจทำให้ระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือดเพิ่มขึ้นหรือลดลง	คาดว่าเกิดจากการเมแทบอลิซึมยาที่เปลี่ยนแปลงไป และ carbamazepine อาจลด bioavailability ของเฟนิทอยน์
Folic acid	sig.2	Moderate (Suspected)	อาจทำให้ระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือดลดลง และส่งผลให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาลดลง	ไม่ทราบแน่ชัด
Valproic acid	sig.2	Moderate (Probable)	อาจทำให้ผลของยาเฟนิทอยน์เพิ่มขึ้น และอาจเกิดพิษจากยาได้แม้ว่าระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือดจะอยู่ในช่วงตรวจการรักษา	valproic acid ไล่ที่เฟนิทอยน์ออกจากพลาสมาโปรตีน และยับยั้งการเมแทบอลิซึมของเฟนิทอยน์
Clonazepam	sig.4	Moderate (Possible)	อาจเกิดพิษจากยาเฟนิทอยน์หรือประสิทธิผลของยาเฟนิทอยน์ลดลง	ไม่ทราบแน่ชัด คาดว่าน่าจะเป็นผลจากการเมแทบอลิซึม

รายการยาที่ใช้ ร่วมกับยาเฟนิทอยน์	ระดับ นัยสำคัญ [†]	ความรุนแรง (เอกสารยืนยัน) [†]	ผลที่เกิด	กลไกการเกิด อันตรกิริยา
Omeprazole	sig.4	Moderate (Possible)	อาจทำให้ระดับ ยาเฟนิทอยน์ใน เลือดเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ฤทธิ์ทาง เภสัชวิทยา เพิ่มขึ้น และอาจ เกิดพิษจากยาได้	omeprazole ยับยั้ง กระบวนการเมแทบอลิซึม ของเฟนิทอยน์
Topiramate	sig.4	Moderate (Possible)	อาจทำให้ผลของ ยาเฟนิทอยน์ เพิ่มขึ้น	topiramate อาจลด การเมแทบอลิซึมของ เฟนิทอยน์
Aspirin	sig.5	Minor (Unlikely)	อาจทำให้ฤทธิ์ ทางเภสัชวิทยา และพิษจากยา เฟนิทอยน์เพิ่มขึ้น เมื่อให้ร่วมกับ salicylate ใน ขนาดสูง	salicylates แย่ง เฟนิทอยน์ในการจับกับ โปรตีนในเลือด
Calcium carbonate	sig.5	Minor (Possible)	อาจทำให้พื้นที่ใต้ กราฟ (AUC) และระดับยา เฟนิทอยน์ใน เลือดลดลง	ลดอัตราและยืดระยะเวลา การดูดซึมเฟนิทอยน์
Phenobarbital	sig.5	Minor (Possible)	ไม่สามารถทำนาย ได้	คาดว่าเกิดจากการ เมแทบอลิซึมยาที่ เปลี่ยนแปลงไป

[†] ความหมาย การกำหนดระดับนัยสำคัญทางคลินิก ความรุนแรง และเอกสารยืนยันแสดงไว้ในภาคผนวก ง



ตารางที่ จ1 แสดงรายการโรคร่วม/โรคประจำตัวของผู้ป่วย จำแนกตามโรคและกลุ่มโรคที่พบ

โรคร่วม/โรคประจำตัว [§]	จำนวนคน [#]	ร้อยละ ^{##}
กลุ่มโรคลมชักและอาการผิดปกติชั่วขณะ (episodic and paroxysmal disorders, G40-G47)	83[¶]	61.03[¶]
Epilepsy	83	61.03
Migraine	2	1.47
Alteration of consciousness with provoke seizure	1	0.74
Postictal psychosis	1	0.74
Lennox-Gastaut syndrome	1	0.74
Status epilepticus	1	0.74
Tension typed headache	1	0.74
Transient ischemic attack (TIA)	1	0.74
Transient loss of consciousness (TLoC)	1	0.74
กลุ่มโรคความดันโลหิตสูง (hypertensive diseases, I10-I15)	43[¶]	31.62[¶]
Hypertension	43	31.62
กลุ่มโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular diseases, I60-I69)	36[¶]	26.47[¶]
Intracerebral haemorrhage (ICH)	11	8.09
Subarachnoid haemorrhage (SAH)	9	6.62
Cerebral infarction	8	5.88
Stroke, not specified	6	4.41
Subdural haemorrhage (SDH)	5	3.68
Aneurysm/ Arteriovenous malformation (AVM)/ Arteriovenous fistula (AVF)	2	1.47
กลุ่มโรคความผิดปกติทางเมตาบอลิก (metabolic disorders, E70-E90)	38[¶]	27.94[¶]
Dyslipidemia	38	27.94

โรคร่วม/โรคประจำตัว ⁵	จำนวนคน [#]	ร้อยละ ^{##}
กลุ่มโรคมะเร็ง	35[¶]	25.73[¶]
(malignant neoplasms, C00-C97)		
มะเร็งชนิดเป็นก้อน (solid malignant neoplasms)		
มะเร็งของตา สมอง และส่วนอื่นของระบบประสาทส่วนกลาง		
- Meningioma	16	11.76
- Brain metastasis	5	3.68
- Glioblastomas (GBM)	3	2.21
- Schwannoma	2	1.47
- Ependymoma	1	0.74
- Neurilemmoma	1	0.74
- Oligoastrocytoma	1	0.74
- Oligodendroglioma	1	0.74
มะเร็งของอวัยวะอื่นๆ		
- Breast cancer	2	1.47
- Colorectal cancer	1	0.74
- Hemangiopericytoma	1	0.74
- Prostate cancer	1	0.74
มะเร็งระบบโลหิต (haematopoietic and lymphoid malignant neoplasms)		
- Lymphoma	1	0.74
- Chronic lymphoid leukemia (CLL)	1	0.74
กลุ่มโรคความผิดปกติทางจิตและพฤติกรรม	15[¶]	11.03[¶]
(mental and behavioural disorders, F00-F99)		
Depression	8	5.88
Cognitive impairment	2	1.47
Mental retardation	2	1.47
Organic mood disorder	2	1.47
Schizophrenia	2	1.47

โรคร่วม/โรคประจำตัว ⁵	จำนวนคน [#]	ร้อยละ ^{##}
Adjustment disorder	1	0.74
Alcohol dependence	1	0.74
Anxiety	1	0.74
Dementia	1	0.74
Panic	1	0.74
กลุ่มโรคเบาหวาน (diabetes mellitus, E10-E14)	15[¶]	11.03[¶]
Diabetes mellitus	15	11.03
กลุ่มโรคหัวใจ (heart diseases, I20-I25 และ I30-I52)	11[¶]	8.09[¶]
Ischaemic heart diseases	6	4.41
- NSTEMI	3	2.21
- Unstable angina	1	0.74
- Coronary artery disease (CAD)	1	0.74
- Coronary artery aneurysm	1	0.74
Mitral valve stenosis	1	0.74
Atrial fibrillation	3	2.21
Congestive heart failure	2	1.47
Rheumatic MS/MR	1	0.74
Aortic regurgitation	1	0.74
Aortic stenosis	1	0.74
Atrial septal defect (ASD)	1	0.74
Sinus tachycardia	1	0.74
กลุ่มโรคภูมิแพ้ (atopic diseases)	10[¶]	7.35[¶]
Allergy	9	6.62
Allergic rhinitis	1	0.74
Asthma	3	2.21
กลุ่มโรคตับ (liver diseases)	3[¶]	2.2[¶]
Hepatitis	2	1.47
Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	1	0.74

โรคร่วม/โรคประจำตัว [§]	จำนวนคน [#]	ร้อยละ ^{##}
กลุ่มโรคไต (renal disease)	3 [¶]	2.21 [¶]
Nephrotic syndrome	2	1.47
Acute kidney injury (AKI)	1	0.74
โรคอื่นๆ		
Tuberculosis (TB)	5	3.68
Osteoarthritis	5	3.68
Gout	4	2.94
Systemic lupus erythematosus (SLE)	4	2.94
Benign prostatic hyperplasia (BPH)	4	2.94
Pituitary adenoma	3	2.21
Hypothyroidism	3	2.21
Anemia	3	2.21
Cavernous hemangioma (cavernoma)	2	1.47
Brain tumor	2	1.47
Adrenal insufficiency	2	1.47
Brain abscess	2	1.47
Dyspepsia	2	1.47
Urinary tract infection	2	1.47
Neuropathic pain	2	1.47
Hematoma	2	1.47
Cataract	2	1.47
Glaucoma	2	1.47
Deep vein thrombosis (DVT)	2	1.47
Hernia	2	1.47
Grave's disease	1	0.74
Thyrotoxicosis	1	0.74
SIADH	1	0.74
Diabetes inspidus (DI)	1	0.74
Herpes meningoencephalitis	1	0.74

โรคร่วม/โรคประจำตัว ⁵	จำนวนคน [#]	ร้อยละ ^{##}
Asperagilla abscess	1	0.74
Barrett's esophagus	1	0.74
GERD	1	0.74
Neurogenic bladder	1	0.74
Overactive bladder (OAB)	1	0.74
Baker's cyst	1	0.74
Head injury	1	0.74
Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)	1	0.74
Thrombocytopenia	1	0.74
Junctional scotoma	1	0.74
Optic atropy	1	0.74
Rhinosinusitis	1	0.74
Nasal polyp	1	0.74
Psoriasis	1	0.74
Lichen planus	1	0.74
Spondylosis	1	0.74
Spinal stenosis	1	0.74
Sepsis	1	0.74
Myelodysplastic syndrome (MDS)	1	0.74
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	1	0.74
Vitamin D deficiency	1	0.74
Obesity	1	0.74
Cystic mass at Rt. temporal lobe	1	0.74
Retinal hemorrhage with hypertensive retinopathy	1	0.74
Cholesteatoma	1	0.74
Bronchiolitis obliterans	1	0.74
Constipation	1	0.74

โรคร่วม/โรคประจำตัว [§]	จำนวนคน [#]	ร้อยละ ^{##}
Deep neck abscess	1	0.74
Serobic dermatitis	1	0.74
Spondylolisthesis	1	0.74
Amenorrhea	1	0.74
Crouzon's disease	1	0.74

[§] ผู้ป่วยบางรายมีโรคร่วม/โรคประจำตัวมากกว่า 1 กลุ่มโรค

[#] จำนวนรวมของผู้ป่วยที่มีโรคร่วม/โรคประจำตัวดังกล่าวในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเพนิทอยน์และกลุ่มควบคุม

^{##} คำนวณจากจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเพนิทอยน์และกลุ่มควบคุมรวมจำนวน 136 คน

[¶] ผลรวมจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มโรคนั้นๆ กรณีมีโรคร่วม/โรคประจำตัวมากกว่า 1 โรค นับเพียงครั้งเดียวถือเป็น 1 คน





ตารางที่ ๑1 แสดงการทดสอบสมมติฐานดี-ไวน์เบิร์กของอัลลีล *HLA-B* ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม รวมจำนวน 136 คน

	Observed	Expected	χ^2	d.f.	p-value
จีโนไทป์ที่พบบ่อย	NA	NA	20.02	13	0.0948
Lumped genotypes	NA	NA	0.19	1	0.6641
จีโนไทป์รวม	NA	NA	20.20	13	0.0902
Homozygotes ทั้งหมด	8	7.61	0.02	1	0.8877
Heterozygotes ทั้งหมด	128	128.39	0.00	1	0.9726
Heterozygotes ที่พบบ่อยแบ่งตามอัลลีล <i>HLA-B</i>					
07:02	3	2.97	0.00		0.9847
07:05	6	5.87	0.00		0.9564
13:01	25	27.47	0.22		0.6379
13:02	5	4.91	0.00		0.9669
15:01	4	3.94	0.00		0.9764
15:02	21	22.70	0.13		0.7209
15:12	3	2.97	0.00		0.9847
15:25	3	2.97	0.00		0.9847
15:32	3	2.97	0.00		0.9847
18:01	6	7.76	0.40		0.5265
18:02	2	1.99	0.00		0.9917
27:04	4	3.94	0.00		0.9764
27:06	6	5.87	0.00		0.9564
35:01	3	2.97	0.00		0.9847
35:03	3	2.97	0.00		0.9847
35:05	5	4.91	0.00		0.9669
38:02	10	9.63	0.01		0.9057
39:09	2	1.99	0.00		0.9917
40:01	15	14.17	0.05		0.8261

	Observed	Expected	χ^2	d.f.	p-value
40:06	3	2.97	0.00		0.9847
44:03	10	9.63	0.01		0.9057
46:01	28	28.24	0.00		0.9647
51:01	9	8.70	0.01		0.9196
51:02	3	2.97	0.00		0.9847
52:01	11	10.56	0.02		0.8911
55:02	5	4.91	0.00		0.9669
56:01	4	3.94	0.00		0.9764
56:02/04	3	2.97	0.00		0.9847
57:01	7	6.82	0.00		0.9450
58:01	22	20.22	0.16		0.6923

NA หมายถึง ไม่สามารถแสดงค่าได้

ตารางที่ ๑๒ แสดงการทดสอบสมมติฐานดี-ไวน์เบิร์กของอัลลีล *HLA-B* ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์ จำนวน 36 คน

	Observed	Expected	χ^2	d.f.	p-value
จีโนไทป์ที่พบบ่อย	NA	NA	3.95	2	0.1385
Lumped genotypes	NA	NA	0.02	1	0.9022
จีโนไทป์รวม	NA	NA	3.97	2	0.1374
Homozygotes ทั้งหมด	3	3.54	0.08	1	0.7735
Heterozygotes ทั้งหมด	33	32.46	0.01	1	0.9243
Heterozygotes ที่พบบ่อยแบ่งตามอัลลีล <i>HLA-B</i>					
13:01	13	11.88	0.11		0.7441
13:02	2	1.94	0.00		0.9682
15:02	4	5.50	0.41		0.5224
15:32	2	1.94	0.00		0.9682
18:01	2	1.94	0.00		0.9682
38:02	2	1.94	0.00		0.9682
40:01	4	3.78	0.01		0.9090
44:03	3	2.88	0.01		0.9412
46:01	10	10.00	0.00		1.0000
51:01	4	3.78	0.01		0.9090
51:02	2	1.94	0.00		0.9682
56:02/04	3	2.88	0.01		0.9412
58:01	5	4.65	0.03		0.8721

NA หมายถึง ไม่สามารถแสดงค่าได้

ตารางที่ ๓3 แสดงการทดสอบสมมติฐานดี-ไวน์เบิร์กของอัลลีล *HLA-B* ในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม จำนวน 100 คน

	Observed	Expected	χ^2	d.f.	p-value
จีโนไทป์ที่พบบ่อย	NA	NA	8.89	5	0.1134
Lumped genotypes	NA	NA	0.11	1	0.7437
จีโนไทป์รวม	NA	NA	9.00	5	0.1091
Homozygotes ทั้งหมด	5	4.91	0.00	1	0.9676
Heterozygotes ทั้งหมด	95	95.09	0.00	1	0.9926
Heterozygotes ที่พบบ่อยแบ่งตามอัลลีล <i>HLA-B</i>					
07:02	2	1.98	0.00		0.9887
07:05	5	4.88	0.00		0.9549
13:01	12	14.72	0.50		0.4784
13:02	3	2.96	0.00		0.9791
15:01	3	2.96	0.00		0.9791
15:02	17	17.20	0.00		0.9625
15:12	3	2.96	0.00		0.9791
15:25	3	2.96	0.00		0.9791
18:01	4	5.82	0.57		0.4506
18:02	2	1.98	0.00		0.9887
27:04	4	3.92	0.00		0.9678
27:06	5	4.88	0.00		0.9549
35:01	3	2.96	0.00		0.9791
35:03	2	1.98	0.00		0.9887
35:05	4	3.92	0.00		0.9678
38:02	8	7.68	0.01		0.9081
39:09	2	1.98	0.00		0.9887
40:01	11	10.40	0.04		0.8512
40:06	3	2.96	0.00		0.9791

	Observed	Expected	χ^2	d.f.	p-value
44:03	7	6.76	0.01		0.9249
46:01	18	18.00	0.00		1.0000
51:01	5	4.88	0.00		0.9549
52:01	11	10.40	0.04		0.8512
55:02	4	3.92	0.00		0.9678
56:01	4	3.92	0.00		0.9678
57:01	6	5.82	0.01		0.9405
58:01	17	15.56	0.13		0.7141

NA หมายถึง ไม่สามารถแสดงค่าได้



ตารางที่ ๑๔ แสดงการทดสอบสมมติฐานดี-ไวน์เบิร์กของอัลลีล *HLA-B* ในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป
จำนวน 758 คน

	Observed	Expected	χ^2	d.f.	p-value
จีโนไทป์ที่พบบ่อย	NA	NA	191.72	120	<0.0001*
Lumped genotypes	NA	NA	0.02	1	0.9023
จีโนไทป์รวม	NA	NA	191.73	120	<0.0001*
Homozygotes ทั้งหมด	48	35.85	4.12	1	0.0424*
Heterozygotes ทั้งหมด	710	722.15	0.20	1	0.6511
Heterozygotes ที่พบบ่อยแบ่งตามอัลลีล <i>HLA-B</i> †					
07:02	12	11.91	0.00		0.9780
07:05	30	29.41	0.01		0.9128
13:01	96	100.31	0.18		0.6672
13:02	22	21.68	0.00		0.9453
15:01	26	25.55	0.01		0.9297
15:02	103	104.58	0.02		0.8774
15:12	6	5.98	0.00		0.9923
15:25	17	18.76	0.17		0.6842
15:32	5	4.98	0.00		0.9941
18:01	33	32.28	0.02		0.8994
18:02	25	24.59	0.01		0.9337
27:04	34	33.24	0.02		0.8948
27:06	13	12.89	0.00		0.9752
35:01	35	36.10	0.03		0.8551
35:03	9	8.95	0.00		0.9857
35:05	20	19.74	0.00		0.9526
38:02	37	36.10	0.02		0.8805
39:09	8	7.96	0.00		0.9881

	Observed	Expected	χ^2	d.f.	p-value
40:01	127	126.26	0.00		0.9472
40:06	13	12.89	0.00		0.9752
44:03	56	53.93	0.08		0.7782
46:01	119	132.75	1.42		0.2328
51:01	49	53.00	0.30		0.5823
51:02	17	16.81	0.00		0.9629
52:01	34	33.24	0.02		0.8948
55:02	20	21.68	0.13		0.7181
56:01	7	6.97	0.00		0.9902
56:02/04	4	3.99	0.00		0.9958
57:01	20	19.74	0.00		0.9526
58:01	134	135.16	0.01		0.9206
จิโนไทป์ที่พบบ่อย †					
13:01/ 13:01	6	3.85	1.20		0.2723
13:01/ 15:35	5	1.42	8.97		0.0027*
15:02/ 15:02	5	4.21	0.15		0.7008
15:02/ 15:35	4	1.49	4.22		0.0399*
15:02/ 18:01	7	2.46	8.38		0.0038*
15:02/ 46:12	5	1.71	6.30		0.0121*
27:04/ 51:01	4	1.23	6.20		0.0127*
38:02/ 44:03	5	1.37	9.66		0.0019*
39:01/ 58:01	5	1.29	10.72		0.0011*
40:01/ 40:01	6	6.37	0.02		0.8827
40:01/ 44:02	4	1.01	8.87		0.0029*
44:03/ 44:03	0	1.03	1.03		0.3092
46:01/ 46:01	14	7.13	6.63		0.0100*

	Observed	Expected	χ^2	d.f. <i>p</i> -value
46:01/ 58:01	7	14.54	3.91	0.0479*
58:01/ 58:01	8	7.42	0.05	0.8316

NA หมายถึง ไม่สามารถแสดงค่าได้, * $p < 0.05$

† แสดงเฉพาะอัลลีล *HLA-B* ที่พบอยู่ด้วยในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม

‡ แสดงเฉพาะจีโนไทป์แบบ homozygous และจีโนไทป์ที่ไม่อยู่ในสมมติฐานฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก



ตารางที่ ๑5 แสดงการทดสอบสมมติฐานดี-ไวน์เบิร์กของ candidate SNP ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ในผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างและกลุ่มควบคุม รวมจำนวน 136 คน

SNPs	Genotypes	Observed	Expected	χ^2	d.f.	p-value
<i>CYP2C9*2</i> (430C>T)	CC (*1/*1)	135	135.00	0.0019	1	0.9657
	CT (*1/*2)	1	1.00			
	TT (*2/*2)	0	0.00			
	รวม	136				
<i>CYP2C9*3</i> (1075A>C)	AA (*1/*1)	124	123.31	1.6870	1	0.1940
	AC (*1/*3)	11	12.38			
	CC (*3/*3)	1	0.31			
	รวม	136				
<i>CYP2C19*2</i> (681G>A)	GG (*1/*1)	79	79.53	0.0637	1	0.8008
	GA (*1/*2)	50	48.94			
	AA (*2/*2)	7	7.53			
	รวม	136				
<i>CYP2C19*3</i> (636G>A)	GG (*1/*1)	126	126.18	0.1981	1	0.6562
	GA (*1/*3)	10	9.63			
	AA (*3/*3)	0	0.18			
	รวม	136				
<i>CYP2C19*17</i> (-806C>T)	CC (*1/*1)	131	131.05	0.0477	1	0.8271
	CT (*1/*17)	5	4.91			
	TT (*17/*17)	0	0.05			
	รวม	136				

ตารางที่ ๖ แสดงการทดสอบสมมติฐานดี-ไวน์เบิร์กของ candidate SNP ในยีน CYP2C9 และ CYP2C19 ในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิโทอิน จำนวน 36 คน

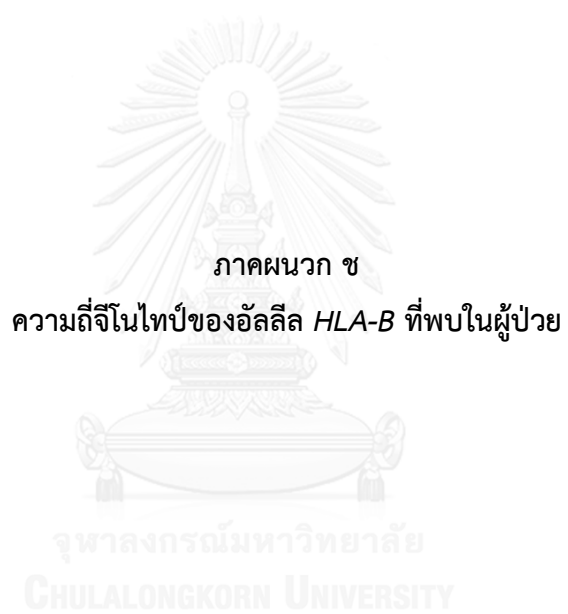
SNPs	Genotypes	Observed	Expected	χ^2	d.f.	p-value
CYP2C9*2 (430C>T)	CC (*1/*1)	36	36.00	-	-	-
	CT (*1/*2)	0	0.00			
	TT (*2/*2)	0	0.00			
	รวม	36				
CYP2C9*3 (1075A>C)	AA (*1/*1)	30	29.34	1.5694	1	0.2103
	AC (*1/*3)	5	6.32			
	CC (*3/*3)	1	0.34			
	รวม	36				
CYP2C19*2 (681G>A)	GG (*1/*1)	28	27.56	0.4444	1	0.5050
	GA (*1/*2)	7	7.88			
	AA (*2/*2)	1	0.56			
	รวม	36				
CYP2C19*3 (636G>A)	GG (*1/*1)	31	31.17	0.2005	1	0.6543
	GA (*1/*3)	5	4.65			
	AA (*3/*3)	0	0.17			
	รวม	36				
CYP2C19*17 (-806C>T)	CC (*1/*1)	35	35.01	0.0071	1	0.9327
	CT (*1/*17)	1	0.99			
	TT (*17/*17)	0	0.01			
	รวม	36				

ตารางที่ ๗ แสดงการทดสอบสมมติฐานดี-ไวน์เบิร์กของ candidate SNP ในยีน *CYP2C9* และ *CYP2C19* ในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม จำนวน 100 คน

SNPs	Genotypes	Observed	Expected	χ^2	d.f.	p-value
<i>CYP2C9*2</i> (430C>T)	CC (*1/*1)	99	99.00	0.0025	1	0.9599
	CT (*1/*2)	1	1.00			
	TT (*2/*2)	0	0.00			
	รวม	100				
<i>CYP2C9*3</i> (1075A>C)	AA (*1/*1)	94	94.09	0.0957	1	0.7571
	AC (*1/*3)	6	5.82			
	CC (*3/*3)	0	0.09			
	รวม	100				
<i>CYP2C19*2</i> (681G>A)	GG (*1/*1)	51	52.56	0.6142	1	0.4332
	GA (*1/*2)	43	39.88			
	AA (*2/*2)	6	7.56			
	รวม	100				
<i>CYP2C19*3</i> (636G>A)	GG (*1/*1)	95	95.06	0.0657	1	0.7976
	GA (*1/*3)	5	4.88			
	AA (*3/*3)	0	0.06			
	รวม	100				
<i>CYP2C19*17</i> (-806C>T)	CC (*1/*1)	96	96.04	0.0416	1	0.8383
	CT (*1/*17)	4	3.92			
	TT (*17/*17)	0	0.04			
	รวม	100				

ตารางที่ ๘ แสดงการทดสอบสมมติฐานดี-ไวน์เบิร์กของ candidate SNP ในยีน CYP2C9 และ CYP2C19 ในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป จำนวน 250 คน

SNPs	Genotypes	Observed	Expected	χ^2	d.f.	p-value
CYP2C9*2 (430C>T)	CC (*1/*1)	250	250.00	-	-	-
	CT (*1/*2)	0	0.00			
	TT (*2/*2)	0	0.00			
	รวม	250				
CYP2C9*3 (1075A>C)	AA (*1/*1)	229	228.48	0.6019	1	0.4378
	AC (*1/*3)	20	21.03			
	CC (*3/*3)	1	0.48			
	รวม	250				
CYP2C19*2 (681G>A)	GG (*1/*1)	151	151.32	0.0138	1	0.9064
	GA (*1/*2)	87	86.36			
	AA (*2/*2)	12	12.32			
	รวม	250				
CYP2C19*3 (636G>A)	GG (*1/*1)	236	236.20	0.2075	1	0.6488
	GA (*1/*3)	14	13.61			
	AA (*3/*3)	0	0.20			
	รวม	250				
CYP2C19*17 (-806C>T)	CC (*1/*1)	232	232.32	0.3487	1	0.5549
	CT (*1/*17)	18	17.35			
	TT (*17/*17)	0	0.32			
	รวม	250				

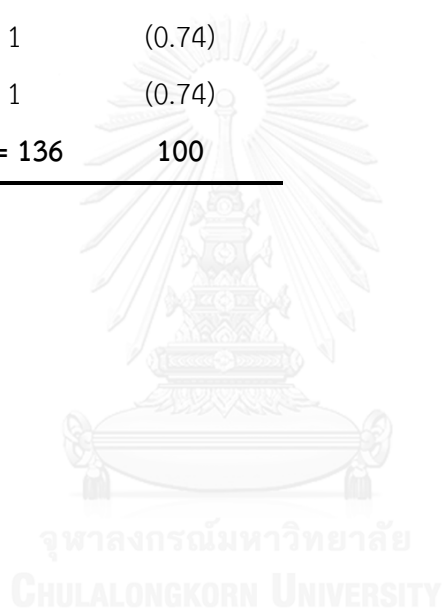


ตารางที่ ซ1 แสดงความถี่จีโนไทป์รวมของอัลลีล *HLA-B* (genotype frequencies) ที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิดรุนแรง (SCARs) จากยาเฟนิทอยน์และกลุ่มควบคุม รวมจำนวน 136 คน

<i>HLA-B</i> จีโนไทป์	จำนวน (คน)	ความถี่ จีโนไทป์ (ร้อยละ)	<i>HLA-B</i> จีโนไทป์	จำนวน (คน)	ความถี่ จีโนไทป์ (ร้อยละ)
13:01/ 46:01	6	(4.41)	07:05/ 40:33	1	(0.74)
46:01/ 58:01	6	(4.41)	07:05/ 46:01	1	(0.74)
15:02/ 46:01	4	(2.94)	07:05/ 67:01	1	(0.74)
15:02/ 58:01	4	(2.94)	08:01/ 58:01	1	(0.74)
13:01/ 13:01	3	(2.21)	13:01/ 13:02	1	(0.74)
13:01/ 52:01	3	(2.21)	13:01/ 15:07	1	(0.74)
40:01/ 51:01	3	(2.21)	13:01/ 15:25	1	(0.74)
13:01/ 15:02	2	(1.47)	13:01/ 39:09	1	(0.74)
13:01/ 51:01	2	(1.47)	13:01/ 44:03	1	(0.74)
13:01/ 51:02	2	(1.47)	13:01/ 54:01	1	(0.74)
13:02/ 44:03	2	(1.47)	13:01/ 55:02	1	(0.74)
13:02/ 57:01	2	(1.47)	13:01/ 57:01	1	(0.74)
15:02/ 15:02	2	(1.47)	13:01/ 58:01	1	(0.74)
15:02/ 35:03	2	(1.47)	15:01/ 18:01	1	(0.74)
15:02/ 56:01	2	(1.47)	15:01/ 18:18	1	(0.74)
40:06/ 46:01	2	(1.47)	15:01/ 38:02	1	(0.74)
46:01/ 46:01	2	(1.47)	15:01/ 40:01	1	(0.74)
46:01/ 56:02/04	2	(1.47)	15:02/ 18:01	1	(0.74)
07:02/ 15:32	1	(0.74)	15:02/ 27:04	1	(0.74)
07:02/ 46:01	1	(0.74)	15:02/ 35:05	1	(0.74)
07:02/ 58:01	1	(0.74)	15:02/ 38:02	1	(0.74)
07:05/ 13:01	1	(0.74)	15:02/ 40:01	1	(0.74)
07:05/ 35:01	1	(0.74)	15:02/ 52:01	1	(0.74)
07:05/ 38:02	1	(0.74)	15:02/ 55:02	1	(0.74)

<i>HLA-B</i> จีโนไทป์	จำนวน (คน)	ความถี่ จีโนไทป์ (ร้อยละ)	<i>HLA-B</i> จีโนไทป์	จำนวน (คน)	ความถี่ จีโนไทป์ (ร้อยละ)
15:12/ 39:09	1	(0.74)	27:06/ 58:01	1	(0.74)
15:12/ 44:03	1	(0.74)	27:07/ 35:03	1	(0.74)
15:12/ 56:01	1	(0.74)	35:01/ 51:01	1	(0.74)
15:13/ 58:01	1	(0.74)	35:01/ 52:01	1	(0.74)
15:17/ 46:01	1	(0.74)	35:02/ 44:03	1	(0.74)
15:21/ 51:01	1	(0.74)	35:05/ 38:02	1	(0.74)
15:25/ 27:03	1	(0.74)	35:05/ 52:01	1	(0.74)
15:25/ 27:06	1	(0.74)	37:01/ 44:03	1	(0.74)
15:32/ 27:06	1	(0.74)	38:02/ 40:01	1	(0.74)
15:32/ 55:02	1	(0.74)	38:02/ 44:03	1	(0.74)
15:35/ 58:01	1	(0.74)	38:02/ 52:01	1	(0.74)
18:01/ 18:01	1	(0.74)	38:02/ 56:02/04	1	(0.74)
18:01/ 40:01	1	(0.74)	38:02/ 57:01	1	(0.74)
18:01/ 51:01	1	(0.74)	38:02/ 58:01	1	(0.74)
18:01/ 55:02	1	(0.74)	39:05/ 81:01	1	(0.74)
18:01/ 58:01	1	(0.74)	40:01/ 44:03	1	(0.74)
18:02/ 35:05	1	(0.74)	40:01/ 46:01	1	(0.74)
18:02/ 58:01	1	(0.74)	40:01/ 48:01	1	(0.74)
27:04/ 39:01	1	(0.74)	40:01/ 51:02	1	(0.74)
27:04/ 40:01	1	(0.74)	40:01/ 55:02	1	(0.74)
27:04/ 46:01	1	(0.74)	40:01/ 57:01	1	(0.74)
27:06/ 35:05	1	(0.74)	40:01/ 58:01	1	(0.74)
27:06/ 40:06	1	(0.74)	40:02/ 52:01	1	(0.74)
27:06/ 46:01	1	(0.74)	44:03/ 46:01	1	(0.74)

<i>HLA-B</i> จีโนไทป์	จำนวน (คน)	ความถี่ จีโนไทป์ (ร้อยละ)
44:03/ 52:01	1	(0.74)
46:01/ 52:01	1	(0.74)
48:03/ 57:01	1	(0.74)
51:01/ 56:01	1	(0.74)
51:06/ 52:01	1	(0.74)
55:01/ 58:01	1	(0.74)
57:01/ 58:01	1	(0.74)
รวมจำนวน	n = 136	100





ตารางที่ ซ1 เปรียบเทียบอัลลีล *HLA-B*15:02* ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง ชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์กับกลุ่มควบคุม โดยแบ่งตามภูมิภาคของผู้ป่วย

ปัจจัย	กลุ่ม SJS		กลุ่มควบคุม		<i>p</i> -value [†]	OR (95%CI)
	คน	(ร้อยละ)	คน	(ร้อยละ)		
รวมทุกภูมิภาค	(n = 15)		(n = 100)			
<i>HLA-B*15:02</i> [§]	5	(33.3)	18	(18.0)	0.177	2.28 (0.69-7.48)
ภาคกลาง	(n = 11)		(n = 62)			
<i>HLA-B*15:02</i> [§]	5	(45.5)	8	(12.9)	0.021*	5.63 (1.39-22.81)
ภูมิภาคอื่นๆ	(n = 4)		(n = 38)			
<i>HLA-B*15:02</i> [§]	0	(0.0)	10	(26.3)	0.557	0.30 (0.01-6.10)

[§] จำนวนคนที่มียีนนั้น (ทั้งจีโนไทป์แบบ homozygous และ heterozygous), [†] วิเคราะห์ข้อมูลโดย Fisher's exact test (two-tailed)

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ตารางที่ ข2 แสดงค่าใช้จ่ายเฉลี่ยในการใช้ยากันชักเพนิทอยน์และยาทางเลือก

รายการยา	รูปแบบยา	บัญชียา [†]	ค่าเฉลี่ยราคาขาย ต่อหน่วย [‡] (บาท)	ขนาดยาเฉลี่ย ต่อวัน [§] (มก./วัน)	ค่ายาเฉลี่ย ต่อคนต่อวัน (บาท/คน/วัน)
Phenytoin 100 mg	แคปซูล (extended-release)	ก	3.46	300	10.38
Levetiracetam 500 mg	เม็ด (film-coat)	ข	35.31	1,000	70.62
Valproic acid 500 mg	เม็ด (controlled-release)	ง	12.65	1,500	37.95

[†] อ้างอิงจากบัญชียาหลักแห่งชาติ (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2559 ประกาศ ณ วันที่ 4 ตุลาคม พ.ศ. 2559

[‡] อ้างอิงจากค่าเฉลี่ยราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ (ก.ค.-ก.ย.59) ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข

[§] อ้างอิงจากขนาดยาปกติที่ใช้ควบคุมอาการ (maintenance dose) สำหรับผู้ใหญ่ (218)

ตารางที่ ข3 แสดงค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันเกิดการเกิดอาการแพ้เพียงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ และใช้จ่ายค่ายาที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยา levetiracetam แทน (คำนวณที่ความชุกของการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์เท่ากับร้อยละ 0.3)

ลักษณะพันธุกรรมที่ส่งตรวจ	ค่าตรวจ/ ตัวอย่าง [†] (บาท)	NNS (คน)	ค่าใช้จ่ายในการ ตรวจคัดกรอง [‡]		ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยา levetiracetam แทน / ระยะเวลาการใช้จ่าย (บาท)			
			1 สัปดาห์	1 เดือน	2 เดือน	3 เดือน	1 ปี	
HLA-B*15:02	1,000	2,174	2,174,000.00	916,732.32	3,928,852.80	7,857,705.60	11,786,558.40	47,801,042.40
HLA-B*15:02 (ในผู้ที่มีเชื้อสายจีน)	1,000	1,471	1,471,000.00	620,291.28	2,658,391.20	5,316,782.40	7,975,173.60	32,343,759.60
CYP2C9*3	1,000	1,613	1,613,000.00	680,169.84	2,915,013.60	5,830,027.20	8,745,040.80	35,465,998.80
HLA-B*15:02 และ CYP2C9*3 (ในผู้ที่มีเชื้อสายจีน)	2,000	1,613 [¶]	3,226,000.00	680,169.84	2,915,013.60	5,830,027.20	8,745,040.80	35,465,998.80

NNS หมายถึง number needed to screen คือ จำนวนผู้ป่วยในการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันเกิดการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วย 1 คน คำนวณจาก number needed to treat (NNT)/ ความชุกของการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ (214)

[†] อ้างอิงจากอัตราค่าบริการของห้องปฏิบัติการอนุพันธุศาสตร์ สถานส่งเสริมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

[‡] คำนวณจาก ค่าตรวจ/ ตัวอย่าง × NNS

[§] คำนวณจากการใช้ยา levetiracetam 1,000 มก./วัน เทียบกับการใช้ยาเฟนิทอยน์ 300 มก./วัน

[¶] ใช้จำนวน NNS ที่มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการส่งตรวจเฉพาะ HLA-B*15:02 หรือ CYP2C9*3 (ในผู้ที่มีเชื้อสายจีน)

ตารางที่ ๗4 แสดงค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันเกิดการเกิดอาการแพ้เพียงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ และใช้จ่ายค่ายาที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยา valproic acid แทน (คำนวณที่ความชุกของการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์เท่ากับร้อยละ 0.3)

ลักษณะพันธุกรรมที่ส่งตรวจ	ค่าตรวจ/ ตัวอย่าง [†] (บาท)	NNS (คน)	ค่าใช้จ่ายในการ ตรวจคัดกรอง [‡] (บาท)	ค่าใช้จ่ายค่ายาที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยา valproic acid แทน / ระยะเวลาการใช้ยา (บาท)				
				1 สัปดาห์	1 เดือน	2 เดือน	3 เดือน	1 ปี
HLA-B*15:02	1,000	2,174	2,174,000.00	419,560.26	1,798,115.40	3,596,230.80	5,394,346.20	21,877,070.70
HLA-B*15:02 (ในผู้ที่มีเชื้อสายจีน)	1,000	1,471	1,471,000.00	283,888.29	1,216,664.10	2,433,328.20	3,649,992.30	14,802,746.55
CYP2C9*3	1,000	1,613	1,613,000.00	311,292.87	1,334,112.30	2,668,224.60	4,002,336.90	16,231,699.65
HLA-B*15:02 และ CYP2C9*3 (ในผู้ที่มีเชื้อสายจีน)	2,000	1,613 [¶]	3,226,000.00	311,292.87	1,334,112.30	2,668,224.60	4,002,336.90	16,231,699.65

NNS หมายถึง number needed to screen คือ จำนวนผู้ป่วยในการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วย 1 คน คำนวณจาก number needed to treat (NNT)/ ความชุกของการเกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ (214)

[†] อ้างอิงจากอัตราค่าบริการของห้องปฏิบัติการอณูพันธุศาสตร์ สถานส่งเสริมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

[‡] คำนวณจาก ค่าตรวจ/ ตัวอย่าง × NNS

[§] คำนวณจากการใช้ยา valproic acid 1,500 มก./วัน เทียบกับการใช้ยาเฟนิทอยน์ 300 มก./วัน

[¶] ใช้จำนวน NNS ที่มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการส่งตรวจเฉพาะ HLA-B*15:02 หรือ CYP2C9*3 (ในผู้ที่มีเชื้อสายจีน)

ตารางที่ ข5 แสดงค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิโทอิน และใช้จ่ายค่ายาที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยา levetiracetam แทน (คำนวณที่ความถี่ของการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิโทอินเท่ากับร้อยละ 0.3)

ลักษณะพันธุกรรมที่ส่งตรวจ	ค่าตรวจ/ ตัวอย่าง [†] (บาท)	NNS (คน)	ค่าใช้จ่ายในการ ตรวจคัดกรอง [‡]		ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยา levetiracetam แทน / ระยะเวลาการใช้ยา (บาท)			
			(บาท)	(บาท)	1 สัปดาห์	1 เดือน	2 เดือน	3 เดือน
HLA-B*13:01	2,000	868	1,736,000.00	366,018.24	1,568,649.60	3,137,299.20	4,705,948.80	19,085,236.80
HLA-B*56:02/04	2,000	2,333	4,666,000.00	983,779.44	4,216,197.60	8,432,395.20	12,648,592.80	51,297,070.80
CYP2C19*3	2,000	2,373	4,746,000.00	1,000,646.64	4,288,485.60	8,576,971.20	12,865,456.80	52,176,574.80
HLA-B*13:01 และ 56:02/04	2,500	633	1,582,500.00	266,923.44	1,143,957.60	2,287,915.20	3,431,872.80	13,918,150.80
HLA-B*13:01 และ 56:02/04 และ CYP2C19*3	4,500	2,373 [¶]	10,678,500.00	1,000,646.64	4,288,485.60	8,576,971.20	12,865,456.80	52,176,574.80

NNS หมายถึง number needed to screen คือ จำนวนผู้ป่วยในการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิโทอินในผู้ป่วย 1 คน คำนวณจาก number needed to treat (NNT)/ ความถี่ของการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิโทอิน (214)

[†] อ้างอิงจากอัตราค่าบริการของห้องปฏิบัติการอณูพันธุศาสตร์ สถาบันส่งเสริมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

[‡] คำนวณจาก ค่าตรวจ/ ตัวอย่าง × NNS

[§] คำนวณจากการใช้ยา levetiracetam 1,000 มก./วัน เทียบกับการใช้ยาเฟนิโทอิน 300 มก./วัน

[¶] ใช้จำนวน NNS ที่มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการส่งตรวจเฉพาะ HLA-B*13:01 และ 56:02/04 หรือ CYP2C19*3

ตารางที่ ๗6 แสดงค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ และใช้จ่ายค่ายาที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยา valproic acid แทน (คำนวณที่ความชุกของการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์เท่ากับร้อยละ 0.3)

ลักษณะพันธุกรรมที่ส่งตรวจ	ค่าตรวจ/ ตัวอย่าง [†] (บาท)	NNS (คน)	ค่าใช้จ่ายในการ ตรวจคัดกรอง [‡]		ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยา valproic acid แทน [§] / ระยะเวลาการใช้ยา (บาท)			
			(บาท)	(บาท)	1 สัปดาห์	1 เดือน	2 เดือน	3 เดือน
HLA-B*13:01	2,000	868	1,736,000.00	167,515.32	717,922.80	1,435,845.60	2,153,768.40	4,307,536.80
HLA-B*56:02/04	2,000	2,333	4,666,000.00	450,245.67	1,929,624.30	3,859,248.60	5,788,872.90	11,577,745.80
CYP2C19*3	2,000	2,373	4,746,000.00	457,965.27	1,962,708.30	3,925,416.60	5,888,124.90	11,776,249.80
HLA-B*13:01 และ 56:02/04	2,500	633	1,582,500.00	122,162.67	523,554.30	1,047,108.60	1,570,662.90	3,141,325.80
HLA-B*13:01 และ 56:02/04 และ CYP2C19*3	4,500	2,373 [¶]	10,678,500.00	457,965.27	1,962,708.30	3,925,416.60	5,888,124.90	11,776,249.80

NNS หมายถึง number needed to screen คือ จำนวนผู้ป่วยในการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ในผู้ป่วย 1 คน คำนวณจาก number needed to treat (NNT)/ ความชุกของการเกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ (214)

[†] อ้างอิงจากอัตราค่าบริการของห้องปฏิบัติการอณูพันธุศาสตร์ สถาบันส่งเสริมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

[‡] คำนวณจาก ค่าตรวจ/ ตัวอย่าง x NNS

[§] คำนวณจากการใช้ยา valproic acid 1,500 มก./วัน เทียบกับการใช้ยาเฟนิทอยน์ 300 มก./วัน

[¶] ใช้จำนวน NNS ที่มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการส่งตรวจเฉพาะ HLA-B*13:01 และ 56:02/04 หรือ CYP2C19*3

ตารางที่ ๗ แสดงค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง ชนิดรุนแรงจากยาเฟนิทอยน์ และระยะเวลาการใช้จ่ายที่ค่ายาที่เพิ่มขึ้นจากการใช้จ่ายทางเลือก เทียบเท่ากับค่าใช้จ่ายในการตรวจคัดกรอง

ลักษณะพันธุกรรมที่ส่งตรวจ	ค่าตรวจ/ ตัวอย่าง [†] (บาท)	ค่ายาที่เพิ่มขึ้นต่อวัน เมื่อเทียบกับ การใช้จ่ายเฟนิทอยน์ [‡] (บาท/วัน)		ระยะเวลาการใช้จ่ายที่ค่ายาที่ เพิ่มขึ้นเทียบเท่ากับค่าใช้จ่าย ในการตรวจคัดกรอง (วัน)	
		LEV	VPA	LEV	VPA
การตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิด SJS					
<i>HLA-B*15:02</i> (ในผู้ที่มีเชื้อสายจีน)	1,000	60.24	27.57	17	37
<i>CYP2C9*3</i>	1,000	60.24	27.57	17	37
<i>HLA-B*15:02</i> (ในผู้ที่มีเชื้อสายจีน) และ <i>CYP2C9*3</i>	2,000	60.24	27.57	34	73
การตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิด DRESS/DHS					
<i>HLA-B*13:01</i>	2,000	60.24	27.57	34	73
<i>HLA-B*56:02/04</i>	2,000	60.24	27.57	34	73
<i>CYP2C19*3</i>	2,000	60.24	27.57	34	73
<i>HLA-B*13:01</i> และ <i>56:02/04</i>	2,500	60.24	27.57	42	91
<i>HLA-B*13:01</i> และ <i>56:02/04</i> และ <i>CYP2C19*3</i>	4,500	60.24	27.57	75	164
การตรวจคัดกรองเพื่อป้องกันการเกิด SCARs					
<i>HLA-B*13:01, 56:02/04</i> และ <i>15:02[§]</i>	2,500	60.24	27.57	42	91
<i>CYP2C9*3</i> และ <i>CYP2C19*3</i>	3,000	60.24	27.57	50	109
<i>HLA-B*13:01, 56:02/04</i> และ <i>15:02[§]</i> และ <i>CYP2C9*3</i> และ <i>CYP2C19*3</i>	5,500	60.24	27.57	92	200

LEV หมายถึง levetiracetam, VPA หมายถึง valproic acid

[†] อ้างอิงจากอัตราค่าบริการของห้องปฏิบัติการอณูพันธุศาสตร์ สถานส่งเสริมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และห้องปฏิบัติการเภสัชพันธุศาสตร์ ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตน์ ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

[‡] ค่ายาเฉลี่ยต่อวันที่เพิ่มขึ้นเปรียบเทียบระหว่างการใช้จ่าย levetiracetam 1,000 มก./วัน หรือ valproic acid 1,500 มก./วัน กับการใช้จ่ายเฟนิทอยน์ 300 มก./วัน โดยอ้างอิงจากค่าเฉลี่ยราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ (ก.ค.-ก.ย.59) ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข

[§] พิจารณาการตรวจ *HLA-B*15:02* ร่วมด้วยในผู้ที่มีเชื้อสายจีน

ตารางที่ ๗8 แสดงจำนวนตัวอย่างจริงในการศึกษานี้ ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้จากผลการศึกษา และอำนาจในการทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ศึกษา กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิโทอิน สำหรับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปร (bivariate analysis)

ปัจจัยที่ศึกษา	ระดับ นัยสำคัญ	อำนาจการ ทดสอบ (ร้อยละ)	สัดส่วน [†]	จำนวนตัวอย่าง (คน)		
				กลุ่ม DRESS/ DHS	กลุ่ม ควบคุม	รวม ทั้งหมด
จำนวนตัวอย่างจริงในการศึกษานี้						
HLA-B*13:01	0.05	95.5	1 : 4.8	21	100	121
HLA-B*56:02/04	0.05	78.2 [‡]	1 : 4.8	21	100	121
CYP2C19*3	0.05	57.6	1 : 4.8	21	100	121
การใช้ omeprazole เป็นยาร่วม	0.05	87.7	1 : 4.8	21	100	121
ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้จากผลการศึกษา						
HLA-B*13:01	0.05	80.0	1 : 4	13	52	65
HLA-B*56:02/04	0.05	80.0	1 : 4	22 [‡]	88 [‡]	110 [‡]
CYP2C19*3	0.05	80.0	1 : 4	44	176	220
การใช้ omeprazole เป็นยาร่วม	0.05	80.0	1 : 4	18	72	90
HLA-B*13:01	0.05	80.0	1 : 5	12	60	72
HLA-B*56:02/04	0.05	80.0	1 : 5	20 [‡]	100 [‡]	120 [‡]
CYP2C19*3	0.05	80.0	1 : 5	42	210	252
การใช้ omeprazole เป็นยาร่วม	0.05	80.0	1 : 5	17	85	102

[†] สัดส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่เกิด DRESS/DHS จากยาเฟนิโทอินต่อกลุ่มควบคุม

[‡] คำนวณโดยแทนค่าสัดส่วนผู้มีอัลลีล HLA-B*56:02/04 ในกลุ่มควบคุม (p₀) เท่ากับ 0.005 ตามสัดส่วนที่พบในกลุ่มประชากรไทยทั่วไป

ตารางที่ ๗9 แสดงขนาดตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกแบบหลายชั้น (multiple logistic regression analysis) โดยอ้างอิงจากผลการศึกษานี้ ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทาง ผิวหนังชนิด DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์

ปัจจัยที่ศึกษา		จำนวนตัวอย่าง [†] (คน)			จำนวนตัวอย่าง อย่างน้อยต่อ กลุ่มการศึกษา [‡] (คน)
ปัจจัยหลัก	ปัจจัยร่วม	กลุ่ม DRESS/DHS	กลุ่ม ควบคุม	รวม	
<i>HLA-B*13:01</i>	<i>HLA-B*56:02/04</i> <i>CYP2C19*3</i> การใช้ omeprazole เป็นยาร่วม	12	56	68	40
<i>HLA-B*56:02/04</i>	<i>HLA-B*13:01</i> <i>CYP2C19*3</i> การใช้ omeprazole เป็นยาร่วม	7	36	43	40
<i>CYP2C19*3</i>	<i>HLA-B*13:01</i> <i>HLA-B*56:02/04</i> การใช้ omeprazole เป็นยาร่วม	41	202	243	40
การใช้ omeprazole เป็นยาร่วม	<i>HLA-B*13:01</i> <i>HLA-B*56:02/04</i> <i>CYP2C19*3</i>	16	81	97	40

[†] ขนาดตัวอย่างตามการคำนวณด้วยวิธีของ Hsieh, Bloch และ Larson (1998) (186) เมื่อพิจารณาระดับนัยสำคัญที่ 0.05 และอำนาจการทดสอบร้อยละ 80

[‡] ขนาดตัวอย่างอ้างอิงตามอัตราส่วนที่เหมาะสมของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจต่อตัวแปรอิสระ (EPV) ของ Peduzzi และคณะ (1996) (187)

ตารางที่ ข10 แสดงจำนวนตัวอย่างจริงในการศึกษานี้ ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้จากผลการศึกษา และอำนาจในการทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ศึกษา กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนัง ชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ สำหรับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบสองตัวแปร (bivariate analysis)

ปัจจัยที่ศึกษา	ระดับ นัยสำคัญ	อำนาจการ		จำนวนตัวอย่าง (คน)		
		ทดสอบ (ร้อยละ)	สัดส่วน [†]	กลุ่ม SJS	กลุ่ม ควบคุม	รวม ทั้งหมด
จำนวนตัวอย่างจริงในการศึกษานี้						
<i>HLA-B*15:02</i>	0.05	31.0	1 : 6.7	15	100	115
<i>CYP2C9*3</i>	0.05	67.9	1 : 6.7	15	100	115
มีเชื้อสายจีน	0.05	60.9	1 : 6.7	15	100	115
ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้จากผลการศึกษา						
<i>HLA-B*15:02</i>	0.05	80.0	1 : 6	69	414	483
<i>CYP2C9*3</i>	0.05	80.0	1 : 6	23	138	161
มีเชื้อสายจีน	0.05	80.0	1 : 6	25	150	175
<i>HLA-B*15:02</i>	0.05	80.0	1 : 7	67	469	536
<i>CYP2C9*3</i>	0.05	80.0	1 : 7	22	154	176
มีเชื้อสายจีน	0.05	80.0	1 : 7	24	168	192

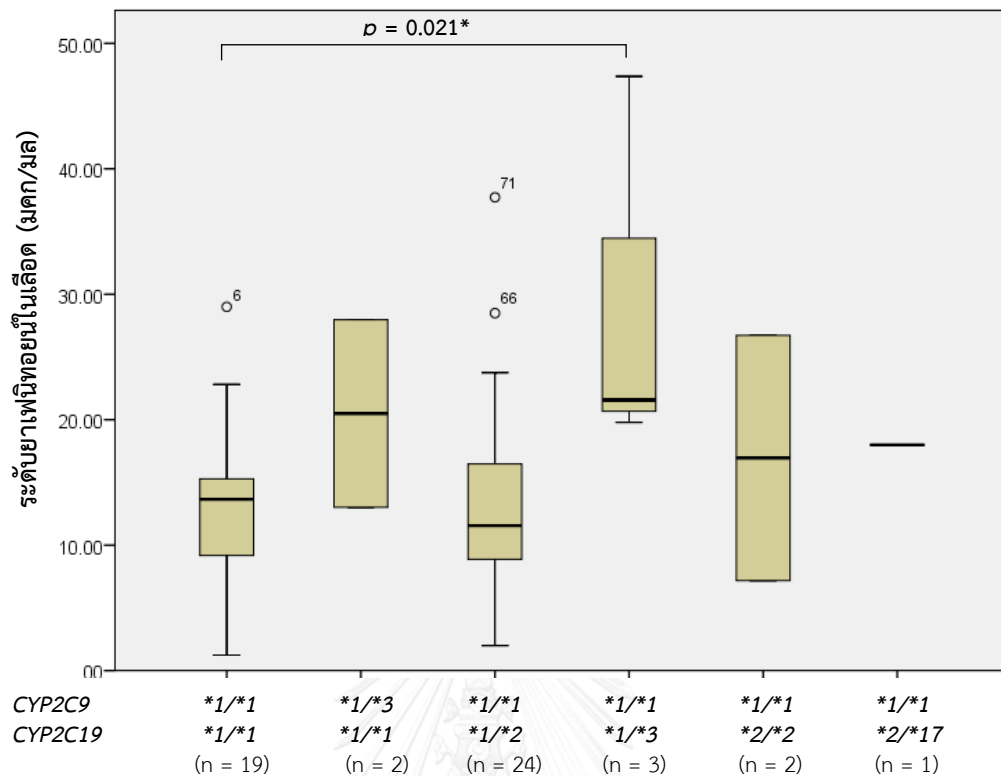
[†] สัดส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่เกิด SJS จากยาเฟนิทอยน์ต่อกลุ่มควบคุม

ตารางที่ ข11 แสดงขนาดตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกแบบหลายชั้น (multiple logistic regression analysis) โดยอ้างอิงจากผลการศึกษานี้ ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมกับปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางผิวหนังชนิด SJS จากยาเฟนิทอยน์

ปัจจัยที่ศึกษา		จำนวนตัวอย่าง [†] (คน)			จำนวนตัวอย่าง อย่างน้อยต่อ กลุ่มการศึกษา [‡] (คน)
ปัจจัยหลัก	ปัจจัยร่วม	กลุ่ม SJS	กลุ่ม ควบคุม	รวม	
CYP2C9*3	การมีเชื้อสายจีน	20	134	154	20
การมีเชื้อสายจีน	CYP2C9*3	31	216	247	20

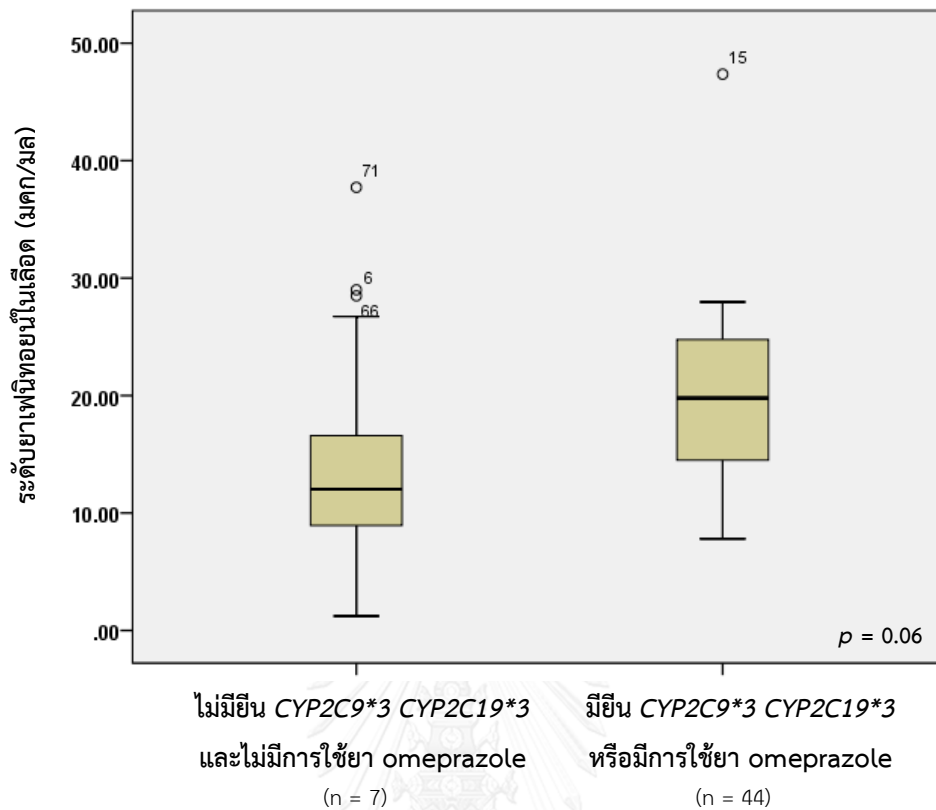
[†] ขนาดตัวอย่างตามการคำนวณด้วยวิธีของ Hsieh, Bloch และ Larson (1998) (186) เมื่อพิจารณาระดับนัยสำคัญที่ 0.05 และอำนาจการทดสอบร้อยละ 80

[‡] ขนาดตัวอย่างอ้างอิงตามอัตราส่วนที่เหมาะสมของการเกิดเหตุการณ์ที่สนใจต่อตัวแปรอิสระ (EPV) ของ Peduzzi และคณะ (1996) (187)

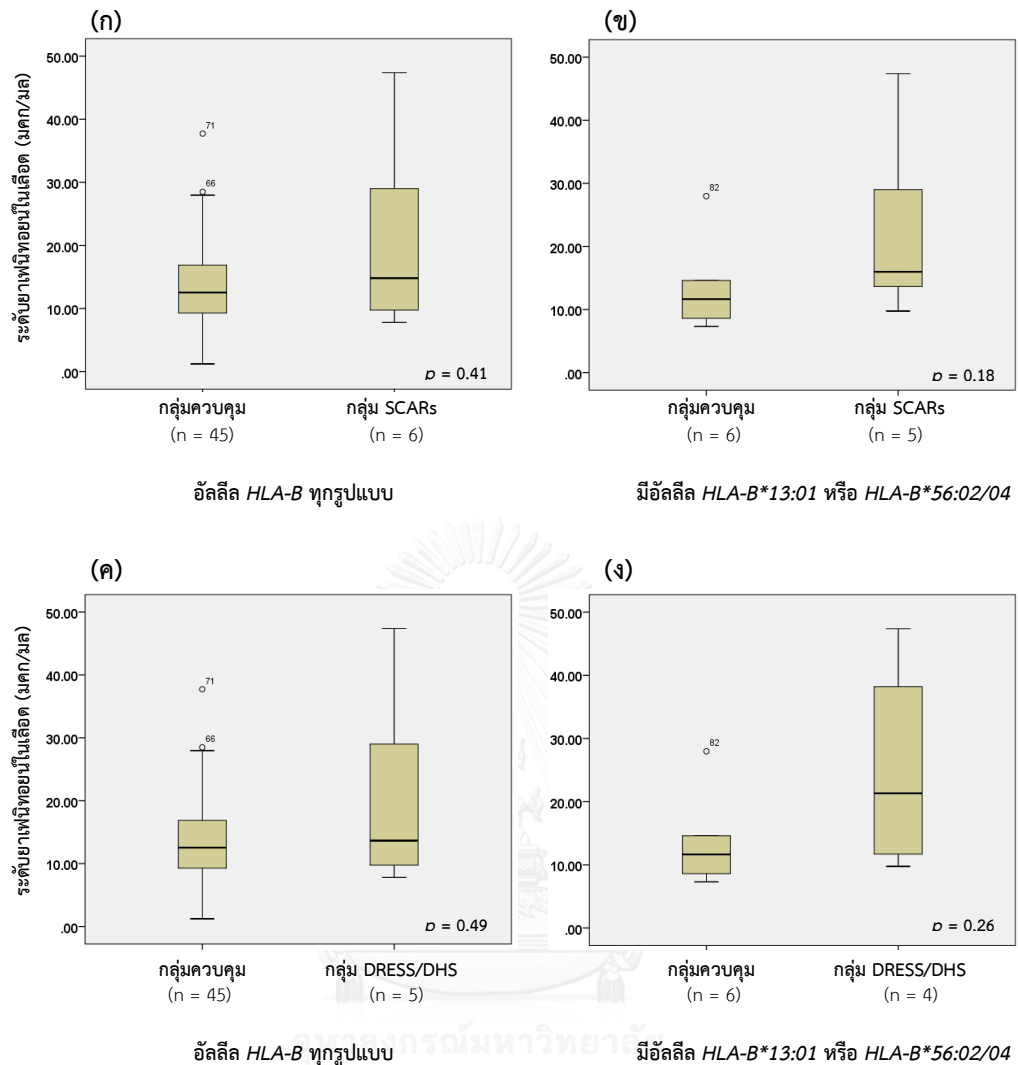


รูปที่ ซ1 Box plot แสดงการกระจายของระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือดในผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ของยีน CYP2C9 และ CYP2C19 รูปแบบต่างๆ โดยระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือดเป็นข้อมูลจากผู้ป่วยที่เริ่มใช้หรือมีการปรับขนาดยาเฟนิทอยน์นานกว่า 5 วัน ขึ้นไป

* แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ (วิเคราะห์ข้อมูลโดย Mann-Whitney U test)



รูปที่ ๗2 Box plot แสดงการกระจายของระดับยาเฟนิทอยนในเลือดในผู้ป่วยที่มีและไม่มียีน CYP2C9*3 CYP2C19*3 หรือ การใช้ omeprazole เป็นยาร่วม โดยระดับยาเฟนิทอยนในเลือดเป็นข้อมูลจากผู้ป่วยที่เริ่มใช้หรือมีการปรับขนาดยาเฟนิทอยนนานกว่า 5 วัน ขึ้นไป (วิเคราะห์ข้อมูลโดย Mann-Whitney U test)



รูปที่ ๓3 Box plot แสดงการกระจายของระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือด เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด SCARs หรือ DRESS/DHS จากยาเฟนิทอยน์ กับกลุ่มควบคุม รูป (ก) และ (ค) เปรียบเทียบในผู้ป่วยที่มีอัลลีล *HLA-B* ทุกรูปแบบ รูป (ข) และ (ง) เปรียบเทียบเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอัลลีล *HLA-B*13:01* หรือ *HLA-B*56:02/04* โดยระดับยาเฟนิทอยน์ในเลือดเป็นข้อมูลจากผู้ป่วยที่เริ่มใช้หรือมีการปรับขนาดยาเฟนิทอยน์นานกว่า 5 วัน ขึ้นไป (วิเคราะห์ข้อมูลโดย Mann-Whitney U test)

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวกฤติกา แยมพยนต์ เกิดวันที่ 28 กรกฎาคม 2529 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาในระดับเภสัชศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เมื่อปีการศึกษา 2551 หลังจากนั้นเข้าปฏิบัติงานเป็นพนักงานมหาวิทยาลัย ตำแหน่งเภสัชกร ที่ฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เป็นเวลา 4 ปี และได้เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา ภาควิชาเภสัชวิทยาและสรีรวิทยา ที่คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2556 ในระหว่างการศึกษาระดับปริญญาโท ได้นำเสนอ ผลงานรูปแบบโปสเตอร์ในหัวข้อเรื่อง “Predictive genetic markers for phenytoin-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Thai patients” ในงานประชุม 69th American Epilepsy Society Annual Meeting (AES 2015) ณ เมืองฟิลาเดลเฟีย รัฐเพนซิลเวเนีย ประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างวันที่ 4-8 ธันวาคม 2558 ต่อมาได้นำเสนอผลงานในรูปแบบ ดัวยวาจาในหัวข้อเรื่อง “Association of genetic and non-genetic factors with phenytoin-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Thai patients” ในงานประชุม 11th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC 2016) ณ เขตปกครอง พิเศษฮ่องกง ระหว่างวันที่ 13-16 พฤษภาคม 2559 และได้รับรางวัลการนำเสนอผลงานวิชาการ โปสเตอร์ดีเด่น อันดับ 1 ในหัวข้อ "Association of phenytoin maintenance dose and severe cutaneous adverse drug reactions in Thai patients" ในการประชุมวิชาการ ประจำปีสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 39 ณ โรงแรมบางแสนเฮอริเทจ บางแสน จังหวัดชลบุรี ระหว่างวันที่ 18-19 พฤษภาคม 2560