

**แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ**  
**THAI TRANSPLANT CARE (TTC)**  
**LIVER**

**สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย**  
**Thai Transplantation Society**

เมษายน ๒๕๕๘

April 2015



## แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ THAI TRANSPLANT CARE (TTC) LIVER

พิมพ์ครั้งที่ 1

เมษายน 2558

### จัดพิมพ์โดย

สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย

เลขที่ 2 อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี

ซอยศูนย์วิจัย ถ. เพชรบุรีตัดใหม่

แขวงบางกะปิ เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทร. 02-716-6181-4

โทรสาร 02-716-6183

[www.transplantthai.org](http://www.transplantthai.org)

### จำนวนหน้า

42 หน้า

### จำนวนพิมพ์

500 เล่ม

---

### สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร

3/3 สุขุมวิท 49 แขวงคลองตันเหนือ เขตวัฒนา กรุงเทพมหานคร 10110

โทร. 0-2258-7954, 0-2662-4347

โทรสาร 0-2258-7954

E-mail : [bkkmed@gmail.com](mailto:bkkmed@gmail.com)

## รายนามคณะกรรมการบริหาร สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย

รศ.นพ.เกรียงศักดิ์ วารีแสงทิพย์	นายกสมาคม
นพ.สุรสีห์ พรหมมูล	อุปนายก
ศ.นพ.ดุสิต ล้ำเลิศกุล	อุปนายก
พ.อ.นพ.ประเจษฎ์ เรืองกาญจนเศรษฐ์	เหรัญญิก
ศ.นพ.ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์	ประธานวิจัย
รศ.นพ.อรรถพงษ์ วงศ์วิวัฒน์	เลขาธิการ
พลโท นพ.ถนอม สุภาพร	ฝ่ายนโยบายและแผน
ผศ.นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ	ปฏิคม
พ.อ.นพ.อดิสรณ์ ลำเพาพงศ์	นายทะเบียนและสารสนเทศ
รศ.ดร.นพ.อดิศว์ ทัศนรงค์	ประธานวิชาการ
นพ.พัชร อ่องจรีต	วิเทศสัมพันธ์
นพ.สกานต์ บุนนาค	ฝ่ายส่งเสริมการปลูกถ่ายอวัยวะ
รศ.นพ.สุรศักดิ์ ลีลาอุดมลิปิ	ผู้เชี่ยวชาญด้านปลูกถ่ายตับ
รศ.นพ.สุภานีต์ นิวัตวงศ์	ผู้เชี่ยวชาญด้านปลูกถ่ายตับ
ผศ.นพ.สมชัย ลิ้มศรีจำเริญ	ผู้เชี่ยวชาญด้านปลูกถ่ายตับอ่อน
นพ.สุกิจ ทัศนสุนทรวงศ์	ผู้เชี่ยวชาญด้านประสาทศัลยศาสตร์ และกฎหมาย

## คณะกรรมการพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย ปลูกถ่ายตับในประเทศไทยปี 2557

พญ.ฉัตรตัมณี เลิศอุดมผลวณิช  
 นพ.เฉลิมรัฐ บัญชรเทวกุล  
 นพ.ณภัทร อังศรีบุญกุล  
 พญ.นฤมล คล้ายแก้ว  
 พญ.นิรมล ตันเต็มทรัพย์  
 นพ. บัณฑูร นนทสูติ  
 นพ.ประเวทย์ มหาวิทิตวงศ์  
 นพ.ปิยวัฒน์ โกลมมิตร  
 นพ.พงษ์ภพ อินทรประสงค์  
 นพ.พรเทพ ตันเผ่าพงษ์  
 พญ.พลิตติยา สินธุเสก  
 นพ.พัฒนา ศรมยุรา

พญ.วรนุช จงศรีสวัสดิ์  
 พญ.วัฒนา สุทธิไพศาลเจริญ  
 นพ.วิชัย พันธุ์ศรีมังกร  
 นพ.วิภูษิต แต่สมบัติ  
 นพ.ศิริ เชื้ออินทร์  
 พญ.ศิวะพร ไชยนุวัติ  
 นพ.สมชัย ลิ้มศรีจำเริญ  
 พญ.สุพร ตรีพงษ์ภรณา  
 นพ.สุภานีดี นิวัตวงศ์  
 นพ.สุรศักดิ์ ลีลาอุดมลิปิ  
 นพ.อนุชา พัวไพโรจน์  
 พญ.อาภัสณี โสภณสฤษดิ์สุข

เรียบเรียงโดย พญ.วัฒนา สุทธิไพศาลเจริญ

## สารจากนายกสมาคม ปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย

หนังสือคู่มือ เล่มนี้จัดทำขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อสร้างแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะให้ได้มาตรฐานสากล การปลูกถ่ายอวัยวะเป็นการรักษาทดแทนที่มีประสิทธิภาพ สามารถทำให้คนไข้ที่ป่วยเป็นโรคเรื้อรัง อาทิเช่น ตับแข็ง ได้มีโอกาสที่จะกลับไปใช้ชีวิตตามปกติได้อีกครั้ง อย่างมีคุณภาพชีวิตที่ดี

ปัญหาที่สำคัญของการปลูกถ่ายอวัยวะในประเทศไทย คือการขาดแคลนอวัยวะ อัตราการบริจาคอวัยวะจากผู้เสียชีวิตในประเทศไทยประมาณ 1 - 1.5 / ประชากรล้านคน ซึ่งน้อยกว่าในประเทศอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญ จึงมีความจำเป็นที่ต้องได้รับความร่วมมือ และประสานงานจากหน่วยงาน โรงพยาบาล แพทย์พยาบาล และผู้ประสานงานการปลูกถ่ายอวัยวะทุกแห่งในประเทศไทย ให้ช่วยรณรงค์เพื่อเพิ่มอัตราการบริจาคอวัยวะ ตลอดจนการจัดวางแนวทางการดูแลผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายตับ ตับอ่อน ให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

ในนามของนายกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะฯ และคณะกรรมการบริหาร ขอขอบคุณคณะกรรมการและคณะทำงานพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ เป็นอย่างมาก หวังเป็นอย่างยิ่งว่าคู่มือเล่มนี้จะมีประโยชน์แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการปลูกถ่ายอวัยวะ เพื่อใช้เป็นแนวทางปฏิบัติที่ถูกต้องและเหมาะสมต่อไป

**รศ.นพ.เกรียงศักดิ์ วารีแสงทิพย์**

นายกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย



## คำนำ

ในความก้าวหน้าของการแพทย์ การปลูกถ่ายตับถือว่าเป็นทางเลือกสุดท้ายของผู้ที่มีตับวาย เพื่อให้ผู้ป่วยรอดชีวิต มีตับใหม่ มีชีวิตใหม่ กลับมามีครอบครัวที่สมบูรณ์อีกครั้งหนึ่งการปลูกถ่ายตับจำเป็นต้องได้รับความร่วมมือ ความเสียสละของทุกๆฝ่าย ตั้งแต่ผู้บริจาคอวัยวะ ผู้ป่วยและครอบครัว ทีมบุคลากรทางการแพทย์สหสาขา ได้แก่ แพทย์ พยาบาล ผู้ประสานงาน เป็นต้น ตลอดจนงบประมาณที่ให้การสนับสนุนค่าใช้จ่าย เป็นที่ทราบโดยทั่วกันว่าอวัยวะ เป็นของหายากและมีค่าได้มาโดยปราศจากการซื้อขาย เป็นการให้เพื่อช่วยเหลือเพื่อนมนุษย์ให้มีชีวิตอยู่รอด อัตราผู้ให้อวัยวะต่อผู้ที่รอคอยไม่ต่ำกว่า 1:80 ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตไปเป็นจำนวนมากก่อนที่จะได้รับการปลูกถ่ายตับ การปลูกถ่ายตับเป็นการลงทุนทั้งเวลา แรงงาน ความเสียสละของทีมทั้งหมด ทำให้ค่าใช้จ่ายในการปลูกถ่ายตับในแต่ละรายเฉลี่ยรายละไม่ต่ำกว่า 5 แสนบาท ดังนั้นผู้ป่วยที่โชคดีได้รับการปลูกถ่ายตับจึงจำเป็นต้องได้รับการดูแลต่อบนหลังการปลูกถ่ายตับเป็นอย่างดี เพื่อให้ร่างกายของผู้ที่ได้รับตับยอมรับตับใหม่เป็นระยะเวลาที่ยาวนานที่สุด การให้ยากดภูมิคุ้มกันหลังการปลูกถ่ายตับจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง นอกจากนั้นยากดภูมิคุ้มกันส่วนใหญ่ยังมีราคาสูงจึงมีความจำเป็นที่ต้องเลือกใช้ยาให้ถูกต้องตามมาตรฐานและให้ผลคุ้มค้ำท่ามกลางความผันผวนของเศรษฐกิจโลกที่มีความลำบากมากขึ้นทำให้กระทบต่อระบบการเงินของทุกๆ ประเทศรวมทั้งประเทศไทย จึงจำเป็นต้องจัดระบบการบริการสาธารณสุขของประเทศให้มีการใช้จ่ายอย่างมีมาตรฐานและคุ้มค้ำเหมาะสมกับงบประมาณที่มีจำกัด คณะกรรมการปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทยจึงแต่งตั้งให้มีคณะทำงานพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ โดยมีวัตถุประสงค์ (1) สร้างแนวทางการดูแลรักษาให้ถูกต้องตามมาตรฐานสากลและคุ้มค้ำ (2) เป็นแนวทางปฏิบัติของหน่วยงานหรือสถาบันอื่นๆ ที่จะมีการปลูกถ่ายตับในอนาคต

คณะทำงานฯ เกิดจากความร่วมแรงร่วมใจของแพทย์ทุกๆ สาขาที่เกี่ยวข้องช่วยกันจัดสร้างแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยตามหลักวิชาการ เพื่อเป็นแนวทางที่สามารถนำไปใช้ได้ทุกสถาบันที่มีปลูกถ่ายตับทั้งในปัจจุบันและในอนาคต คณะทำงานฯ หวังว่าแนวทางปฏิบัตินี้จะก่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยในประเทศไทย

### **คณะทำงานพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ**



## สารบัญ

อภิธานศัพท์ .....	9
สาเหตุของโรคตับที่นำไปสู่การปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่ .....	10
ข้อบ่งชี้ (indication) และเกณฑ์ (criteria) ของการปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่ .....	11
ข้อห้าม (contraindication) ในการปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่ .....	13
สาเหตุของโรคตับที่นำไปสู่การปลูกถ่ายตับในเด็ก .....	14
ข้อบ่งชี้ (indication) และเกณฑ์ (criteria) ของการปลูกถ่ายตับในเด็ก ..	15
ข้อห้าม (contraindication) ในการปลูกถ่ายตับในเด็ก .....	16
เอกสารอ้างอิง .....	16
อิมมูโนวิทยาของการปลูกถ่ายอวัยวะ .....	17
เอกสารอ้างอิง .....	20
ประเภทยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายตับ .....	21
เอกสารอ้างอิง .....	26, 30
การดูแลรักษา acute rejection ในการปลูกถ่ายตับ .....	34
การดูแลรักษา chronic rejection ในการปลูกถ่ายตับ .....	40
เอกสารอ้างอิง .....	41

## อภิธานศัพท์ (Glossary)

ACR	Acute cellular rejection
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
APC	Antigen presenting cell
ALP	Alkaline phosphatase
ATG	Antithymocyte globulin
CMV	Cytomegalovirus
CNI	Calcineurin inhibitors
CR	Chronic rejection
CKD	Chronic kidney disease
GFR	Glomerular filtration rate
EBV	Ebstein-Barr
INR	International ratio
IL2	Interleukin 2 (IL-2)
MMF	Mycophenolatemofetil
MPA	Mycophenolic acid
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
PTLD	Post-transplant lymphoproliferative disorders
RAI	Rejection activity index
TCR	T cell receptors



## สาเหตุของโรคตับที่นำไปสู่การปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่

### สาเหตุของโรคตับที่นำไปสู่การปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่ มีดังนี้

1. ตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัสตับอักเสบบีไวรัสตับอักเสบซี autoimmune hepatitis ตับอักเสบจากยา สมุนไพรและสุรา
2. โรคท่อน้ำดีอุดตันเรื้อรัง เช่น primary biliary cirrhosis, sclerosing cholangitis, biliary atresia
3. โรค metabolic liver disorders เช่น hemochromatosis, Wilson's disease, tyrosinemia, glycogen storage disease
4. ตับวายเฉียบพลัน (fulminant hepatic failure) จากสาเหตุต่างๆ เช่น ยา สมุนไพร ไวรัสตับอักเสบ
5. มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma)
6. ภาวะอื่นๆ ที่ไม่พบบ่อย เช่น hepatoblastoma, hepatic hemangioendotelioma, polycystic liver disease, Budd-Chiari syndrome เป็นต้น



## ข้อบ่งชี้ (indication) และเกณฑ์ (criteria) การปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่ แบ่งตามประเภทของโรคตับ

### ● ตับแข็งระยะสุดท้าย (decompensated cirrhosis)

ผู้ป่วยควรได้รับการปลูกถ่ายตับเมื่อมีโอกาสรอดชีวิตใน 1 ปี น้อยกว่าร้อยละ 90 หรือมีตับแข็งอยู่ในระยะ Child-Pugh B (Child-Pugh score >7) หรือ Child-Pugh C (Child-Pugh score >9) หรือมีอาการและอาการแสดงถึงภาวะแทรกซ้อนของตับแข็ง ได้แก่ มีน้ำในท้อง (ascites), เยื่อช่องท้องอักเสบ (spontaneous bacterial peritonitis), อาการทางสมองจากโรคตับ (hepatic encephalopathy), หลอดเลือดชดของหลอดเลือดอาหารแตก (variceal hemorrhage), hepatorenal syndrome เป็นต้น ผู้ป่วยตับแข็งระยะสุดท้ายที่จะได้รับการปลูกถ่ายตับ ควรมีค่า MELD score<sup>#</sup> มากกว่า 15 และต้องหยุดสุราติดต่อกันไม่น้อยกว่า 6 เดือน

<sup>#</sup>MELD score = (0.957log<sub>e</sub> (Cr.-mg/dl) + 0.378log<sub>e</sub> (Bili-mg/dl) + 1.12log<sub>e</sub> (INR) + 0.643)\*10

### ● มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma)

เพื่อให้ได้อัตราการรอดชีวิตภายหลังปลูกถ่ายตับที่ 5 ปี สูงกว่าร้อยละ 70 การปลูกถ่ายตับเนื่องจากโรคมะเร็งเซลล์ตับควรมีข้อบ่งชี้ดังนี้ ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนน้อยกว่า 5 ซม. ในกรณีที่มีเพียง 1 ก้อน หรือถ้ามีมากกว่า 1 ก้อนแต่ไม่เกิน 3 ก้อน ขนาดของเส้นผ่าศูนย์กลางของก้อนที่ใหญ่ที่สุดต้องไม่เกิน 3 ซม. (หรือเรียกว่า Milan criteria) โดยไม่มีการกระจายของมะเร็งออกนอกตับหรือไม่กระจายเข้าหลอดเลือดดำพอร์ทัล (portal vein)

การปลูกถ่ายตับผู้ที่มีระยะของมะเร็งตับเกิน Milan criteria ควรอยู่ในดุลยพินิจของคณะแพทย์ที่ดูแลปลูกถ่ายตับของสถาบันนั้นๆ

- **ตับวายเฉียบพลัน (fulminant hepatic failure)**

ใช้เกณฑ์ตาม King's College criteria ดังแสดงใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อบ่งชี้การปลูกถ่ายตับตาม King's College criteria

Acetaminophen overdose	Non-acetaminophen causes
Arterial pH < 7.3 หรือ มี 3 ข้อต่อไปนี้	Prothrombin time > 100 วินาที (INR > 6.5) หรือ มี 3 ใน 5 ข้อต่อไปนี้
1. Prothrombin time > 100 วินาที (หรือ INR > 7.7)	1. อายุ < 10 หรือ > 40 ปี
2. Creatinine > 3.4 มก./ดล.	2. สาเหตุของตับวาย: non-A, non-B หรือ ตับอักเสบจากยา
3. Grade III หรือ IV hepatic encephalopathy	3. Jaundice > 7 วันก่อน encephalopathy
	4. Prothrombin time > 50 วินาที (INR > 3.5)
	5. Bilirubin > 17.5 มก./ดล.

- ข้อบ่งชี้จำเพาะของโรคบางโรคที่ไม่สามารถรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น มี  
คุณภาพชีวิตลดลงจากอาการคันมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาในภาวะ chronic  
cholestasis, hepatopulmonary syndrome ฯลฯ

## ข้อห้าม (contraindication) ในการปลูกถ่ายตับในผู้ใหญ่

1. ยังคงมีสุราเป็นประจำ
2. ติดเชื้อทั่วร่างกายรุนแรง (uncontrolled sepsis)
3. ติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV)
4. มีโรคร่วมที่มีผลต่อร่างกายค่อนข้างมาก ได้แก่ โรคหัวใจ ปอด หรือระบบประสาทฯ
5. มีมะเร็งของอวัยวะอื่นนอกเหนือจากมะเร็งเซลล์ตับที่ยังไม่หายขาด
6. ความผิดปกติของจิตหรือโรคจิตที่ไม่สามารถควบคุมได้
7. ไม่สามารถให้ความร่วมมือกับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับทั้งก่อนและภายหลังผ่าตัด
8. ไม่มีครอบครัว ญาติหรือเพื่อนช่วยเหลือดูแลได้อย่างเหมาะสม



## สาเหตุของโรคตับที่นำไปสู่การปลูกถ่ายตับในเด็ก

### ข้อบ่งชี้ (indication) และเกณฑ์ (criteria) ในการปลูกถ่ายตับในเด็ก

สาเหตุของโรคตับที่นำไปสู่การปลูกถ่ายตับในเด็ก มีดังนี้

1. โรคที่มีการอุดตันหรือความผิดปกติของท่อน้ำดี เช่น biliary atresia, sclerosing cholangitis
2. โรคทางพันธุกรรมที่มีน้ำดีคั่งหรือความผิดปกติของท่อน้ำดี เช่น progressive familial intrahepatic cholestasis, Alagille's syndrome เป็นต้น
3. Metabolic liver disorders เช่น Wilson's disease, tyrosinemia, Crigler-Najjar syndrome, disorder of urea cycle, inborn error of bile acid metabolism เป็นต้น
4. ตับวายเฉียบพลัน (fulminant hepatic failure) จากสาเหตุต่างๆ
5. สาเหตุอื่นๆ เช่น primary liver tumor, cystic fibrosis, total parenteral nutrition-induced cholestasis

## ข้อบ่งชี้ (indication) และเกณฑ์ (criteria) ในการปลูกถ่ายตับในเด็ก

1. โรคตับแข็ง (cirrhosis) ควรทำการปลูกถ่ายตับเมื่อมีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1.1 โรคตับแข็งดำเนินไปสู่ระยะท้ายโดยมีผลการตรวจดังนี้

- Total bilirubin ในซีรัม > 9 มก./ดล.

- Prothrombin time ยาวนานกว่าค่าปกติเกิน 5 วินาที หรือ INR

> 1.4

- Serum albumin < 3.5 กรัม/ดล.

1.2 มีภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับแข็งเช่น

- Hepatic encephalopathy

- Refractory ascites

- Spontaneous bacterial peritonitis

- Recurrent variceal bleeding

- Intractable pruritus

- Hepatopulmonary syndrome

- Growth failure (ทั้งที่ได้ให้ nutritional support เต็มที่)

2. Acute liver failure (fulminant hepatic failure) ใช้เกณฑ์ตาม King's College criteria เช่นเดียวกับผู้ใหญ่ (ตารางที่ 1) นอกจากนี้ควรพิจารณาปลูกถ่ายตับในกรณีพยากรณ์โรคไม่ดี ได้แก่ grade III - IV hepatic encephalopathy ขนาดตับลดลงอย่างรวดเร็วร่วมกับ AST และ ALT ลดลงอย่างรวดเร็วและยังมี coagulogram ผิดปกติอย่างรุนแรง

3. Metabolic liver disorders ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐาน เช่น tyrosinemia, Crigler-Najjar type I, organic acidemia, primary oxalosis, Wilson's disease เป็นต้น

4. เนื่องจากปฐมภูมิของตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้โดยยังไม่มีภาวะกระจายออกนอกตับ สำหรับมะเร็งเซลล์ตับใช้ Milan criteria เช่นเดียวกับผู้ใหญ่

## ข้อห้าม (contraindication) ในการปลูกถ่ายตับในเด็ก

1. ติดเชื้อ HIV
2. ติดเชื้อทั่วร่างกายรุนแรง (uncontrolled sepsis)
3. มีโรคของอวัยวะอื่นๆ ที่รุนแรงซึ่งไม่สามารถกลับคืนได้ภายหลังปลูกถ่ายตับ
4. โรคปอดหรือโรคหัวใจรุนแรงที่มีความเสี่ยงสูงในการดมยาสลบและการผ่าตัด
5. มีความพิการทางสมองหรือปัญญาอ่อน
6. ไม่มีครอบครัวหรือญาติช่วยเหลือดูแลได้อย่างเหมาะสม

## เอกสารอ้างอิง

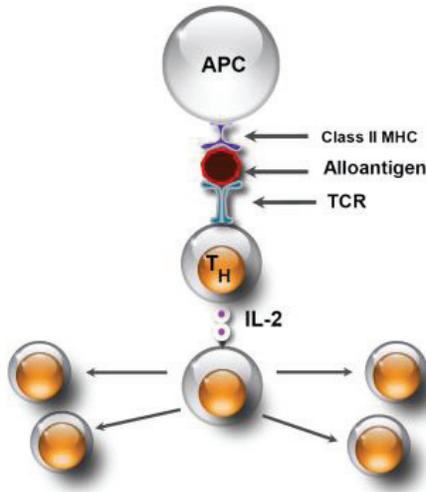
1. Murray KF, Carithers RL Jr, AASLD. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1407-32.
2. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014;59:1144-65.
3. Kelly D, Mayer D. Liver transplantation. In: Kelly D, editor. *Diseases of Liver and Biliary System in Children*. 3rd ed. West Sussex: Blackwell publishing; 2008. p. 503-530.



## อิมมูโนวิทยาของการปลูกถ่ายอวัยวะ Immunological pathway of organ transplantation

ความสำเร็จของการปลูกถ่ายตับเกิดขึ้นครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2506 หรือประมาณครึ่งศตวรรษที่ผ่านมา ความสำเร็จนี้ควบคู่ไปกับการพัฒนาของยากดภูมิคุ้มกันชนิดต่างๆ หลักการสำคัญของการปลูกถ่ายอวัยวะคือการหาทางลดภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ไปทำลายอวัยวะ หรือ alloantigen ที่ร่างกายได้รับเข้าไปในยุคแรกๆ ของการใช้ยากดภูมินั้นเริ่มด้วยการใช้ steroid ร่วมกับยา azathioprine จากนั้นทุกๆ ระยะเวลาหนึ่งทศวรรษ จะมีการพัฒนายากลุ่มใหม่ๆ ออกมา ทำให้อัตราการรอดชีวิตหลังการปลูกถ่ายตับสูงขึ้นเป็นลำดับ จนระยะหลังของการพัฒนายากดภูมิคุ้มกัน มีแนวโน้มของการพัฒนาชนิดของยาหรือวิธีการใช้ยาเพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เช่น ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนของไต เป็นต้น รวมถึงการหาชนิดของยา หรือ การตรวจหาลักษณะทางพันธุกรรมของ recipient และ donor ที่จะช่วยหรือทำนายการเกิดภาวะของ immune tolerance จนสามารถหยุดยากดภูมิคุ้มกันไปในที่สุด

Recipient เมื่อได้รับตับจากdonor หรือ alloantigen เข้าสู่ร่างกาย จะมีการเกิดปฏิกิริยาของภูมิคุ้มกันทั้งแบบไม่เฉพาะเจาะจงและแบบเฉพาะเจาะจง (innate and adaptive immune response) การเกิดปฏิกิริยาเบื้องต้นนั้น antigen presenting cell (APC) กระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T helper cell (TH) จากนั้นจะมีการหลั่ง interleukin 2 (IL-2) ซึ่งเป็นไซโตไคน์ที่สำคัญที่เป็นจุดเริ่มต้นของกระบวนการอักเสบต่างๆตามมา IL-2 ที่หลั่งออกจากเซลล์จะไปทำปฏิกิริยากับ IL-2 receptor บนเซลล์เม็ดเลือดขาวทำให้เกิดการแบ่งตัวและการเพิ่มจำนวนของ specific T cell (ภาพที่ 1)

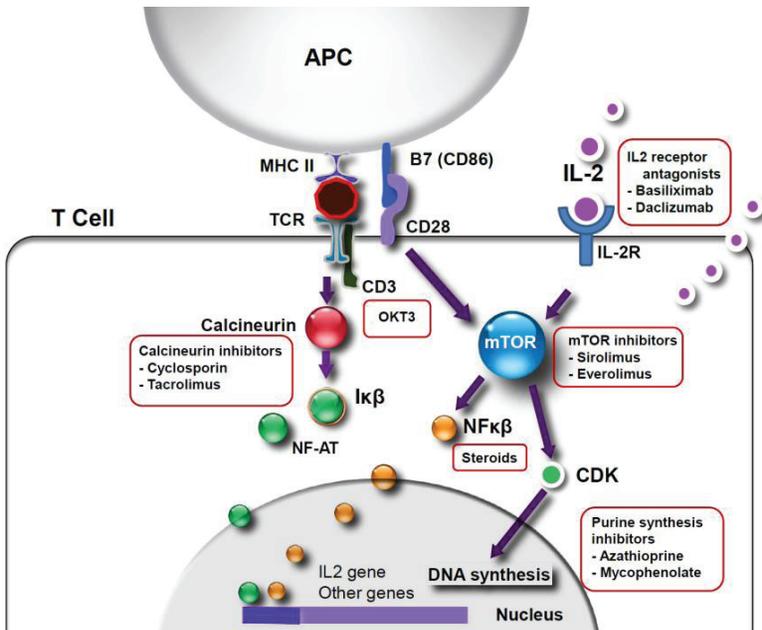


**ภาพที่ 1** การเกิด allograft rejection เมื่อ antigen presenting cells (APC) นำ alloantigen ซึ่ง express บน MHC class II โมเลกุลทำปฏิกิริยากับ T cell receptor (TCR) ทำให้มีการกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของ specific T cell

กลไกสำคัญของ การกระตุ้น TH นั้นพอจะสรุปได้ดังนี้ (ภาพที่ 2) ในตัวมีเซลล์หลักที่ทำหน้าที่ APC ซึ่งได้แก่ เซลล์ของ bile duct และ vascular endothelium เห็นได้จากผลทางพยาธิวิทยาของตับเวลาเกิดภาวะ acute rejection ลักษณะการอักเสบที่เฉพาะในภาวะนี้คือ endotheliitis และ bile duct มีการอักเสบ บวมและถูกทำลาย และพบการอักเสบบริเวณพอร์ทัล APC เหล่านี้ทำหน้าที่ย่อยโมเลกุลของ antigen จนมีขนาดเล็ก และถูกส่งต่อไปบนผิวเซลล์โดยสัมพันธ์กับ MHC class II molecule จากนั้น TH จะทำหน้าที่รับรู้และตอบสนองต่อ antigen นี้โดยผ่านทางตัวรับคือ T cell receptors (TCR) ซึ่งมีลักษณะเป็น complex โมเลกุล ร่วมกับ co-receptor ที่มีองค์ประกอบของ CD3 โมเลกุล นอกจากนี้ TCR ยังมี co-stimulatory receptor: CD28 (ซึ่งทำปฏิกิริยากับ APC ผ่านโมเลกุลของ B7 (CD80, CD86)), TCR เมื่อรับรู้ antigen จาก MHC class II จะเกิดปฏิกิริยาส่งผ่านจากผิวเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์

และส่งต่อข้อมูลผ่านกระบวนการภายในเซลล์หลายขั้นตอนที่สำคัญคือ calcineurin ถ้าถูกกระตุ้น จะเกิดปฏิกิริยาส่งต่อไปทำให้ nuclear factor of activated T cell (NF-AT) เคลื่อนตัวเข้าไปนิวเคลียส ทำหน้าที่เป็น transcription factor กระตุ้นโปรโมเตอร์ของยีน IL-2 ทำให้มีการสร้าง IL-2 เพิ่มมากขึ้น จึงเกิดวงจรการสร้างและกระตุ้นเซลล์ให้ผลิต IL-2 และไซโตไคน์หรือสารต่างๆ ที่เกี่ยวเนื่องกับการอักเสบมากขึ้น

นอกจากกลไกข้างต้นแล้ว ในเซลล์หลังจากถูกกระตุ้นผ่าน IL-2/IL-2 receptor ภายในเซลล์ยังมีกลไกหลักที่ผ่านโมเลกุลที่สำคัญคือ molecular target of rapamycin หรือที่เรียกว่า mTOR โมเลกุลนี้ยังมีความเกี่ยวเนื่องกับ TCR co-receptor: CD28



ภาพที่ 2 กลไกการกระตุ้นการสร้าง IL-2 และ signaling molecules ที่สำคัญภายในเซลล์ เมื่อเกิดภาวะ allograft rejection รวมถึงกลุ่มและชนิดของยากดภูมิคุ้มกันที่ออกฤทธิ์ในแต่ละตำแหน่งของเซลล์



(เกี่ยวข้องกับภาวะ anergy), NF-KB ซึ่งเป็น transcription factor ที่สำคัญในการกระตุ้นยีนที่เกี่ยวข้องกับภาวะการอักเสบ และ cyclin dependent kinase (CDK) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวของเซลล์ระยะต่างๆ นอกจากนี้ในนิวเคลียสเองการที่เซลล์ของเม็ดเลือดขาวจะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนย่อมต้องมีการสร้าง nucleic acid ทั้งกลุ่ม purine และ pyrimidine เพื่อใช้ในการสร้างสาย DNA

ที่กล่าวมาโดยย่อข้างต้นเพื่อให้เห็นภาพของวงจรต้นกำเนิดของกระบวนการเกิดภาวะ acute rejection ที่เริ่มเกิดขึ้นในทันทีหลังที่ร่างกายได้รับแอนติเจนแปลกปลอมเข้าไป ทำให้มีการสร้าง IL-2 และมีการเพิ่มจำนวนของ specific T cell และเกิดมีภาวะการอักเสบตามมา ยากดภูมิคุ้มกันชนิดต่างๆ ที่ถูกค้นพบต่างก็มีกลไกในการยับยั้งการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในตำแหน่งต่างๆ ของเซลล์ (ภาพที่ 2)

### เอกสารอ้างอิง

1. Starzl TE, Klintmalm GB, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter GP. Liver transplantation with use of cyclosporina and prednisone. N Engl J Med 1981;305:266-9.
2. John Devlin, Peter Donaldson, Roger Williams. Type of rejection and immunosuppression. In: Williams R, Portmann B, Tan K-C, eds. The Practice of Liver Transplantation. London: Churchill Livingstone, 1995. p. 183-89.

## ประเภทของยากดภูมิคุ้มกันที่ใช้ในการปลูกถ่ายตับ

### **Corticosteroids**

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์กว้างขวางในการกดภูมิคุ้มกันได้แก่ ยับยั้ง T-cell และ antigen-derived cytokine expression เช่น IL-1, IL-2, IL-3 และ IL-6 ขนาดที่ให้ระหว่างผ่าตัดได้แก่ 500-1000 มก. ทางหลอดเลือดดำจากนั้นจึงปรับลดขนาดยา ลงตามลำดับ ส่วนใหญ่มักหยุดยา corticosteroids ภายหลังจากตัดปลูกถ่ายตับ 3-6 เดือน

### **Calcineurin inhibitors (CNI) ได้แก่ ยา cyclosporine และ tacrolimus**

Cyclosporine และ tacrolimus สังกะหรณ์จากเชื้อรา ออกฤทธิ์โดย cyclosporine จับกับโปรตีนชื่อ cyclophilin และ tacrolimus จับกับโปรตีน FK-binding protein เมื่อยาจับกับโปรตีนแล้วจะยับยั้ง calcineurin ลดการกระตุ้น transcription activation ของ cytokine genes ของ IL-2, TNF-alpha, IL-3, IL-4, ฯลฯ นำไปสู่การลดลงของ T cell activation และ proliferation

Tacrolimus มีการเปลี่ยนแปลงโดยผ่าน CYP3A4 และ CYP3A5 ร้อยละ 90 ของยา tacrolimus ถูกกำจัดผ่านน้ำดี ขนาดของยาปรับตามระดับยา tacrolimus ก่อนรับประทาน (trough level) ในช่วงแรกหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับประมาณ 5-15 นาโนกรัม/มล.หลัง 4-6 เดือน เป็นต้นไป ถ้าอาการปกติ ระดับยา trough level อาจลดลงเป็น 5-7 นาโนกรัม/มล. ในผู้ป่วยเด็กให้ขนาดยารับประทานเริ่มต้น 0.05-0.1 มก./กก./วัน แบ่งให้ 2 เวลาหรือในกรณีที่ไม่สามารถรับประทานยาทางปากได้ ให้ชนิดฉีดในขนาด 0.03-0.05 มก./กก./วัน หยุดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ แล้วปรับตามระดับยาดังกล่าวข้างต้นหรือต่ำกว่าหากได้รับยากดภูมิคุ้มกันอื่นร่วม

สำหรับ cyclosporine หลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับช่วงแรก ควรให้ระดับยา trough level อยู่ประมาณ 250-350 นาโนกรัม/มล. ที่ 1 เดือนหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับอาจ

ลระดับยา trough level เป็น 150-250 นาโนกรัม/มล. และ 6 เดือนหลังผ่าตัด อาจลดลงเป็น 100-200 นาโนกรัม/มล. ในผู้ป่วยเด็กให้ขนาดยารับประทานเริ่มต้น 5 มก./กก./วัน แบ่งให้ 2 เวลา แล้วปรับตามระดับยาดังกล่าวข้างต้นนอกจากติดตามด้วยระดับ trough level ยังสามารถติดตามระดับ cyclosporine ที่ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยาเรียกว่า C2 (เพื่อติดตามระดับยาไม่ให้สูงจนมีผลต่อการทำงานของไต) ค่าระดับ C2 หลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับช่วงแรกควรอยู่ที่ระดับ 850-1400 นาโนกรัม/มล. และลดลงได้ตามลำดับถ้าผลเลือดดีขึ้น ประโยชน์ของการใช้ยา cyclosporine โดยติดตามด้วยระดับ C2 อาจไม่ต่างจากการใช้ tacrolimus ใดๆก็ตาม ในขณะนี้ยังไม่มีหลักฐานยืนยันว่าการติดตาม cyclosporine ด้วยระดับ C2 ดีกว่าการใช้ troughlevel

### **Antiproliferatedrug ได้แก่ mycophenolatemofetil (MMF), mycophenolic acid (MPA) และ azathioprine**

ทั้งยา MMF และ MPA ออกฤทธิ์ขัดขวางกระบวนการสร้าง purine nucleotides ขัดขวางการแบ่งตัวของ T และ B lymphocytes ยา MMF ออกฤทธิ์เป็นแบบ immediate release ส่วน MPA ออกฤทธิ์เป็นแบบ delayedrelease ขนาดของยา MMF ที่ใช้ทั่วไปประมาณ 2-3 กรัม/วัน ในผู้ป่วยเด็กให้ขนาดยารับประทาน 30-40 มก./กก./วัน หรือ 600 มก./พื้นที่ผิวกาย (ตร.ม.)/วัน ขนาดสูงสุดไม่เกิน 2-3 กรัม/วัน ส่วน MPA ให้ขนาด 720-1440 มก./วัน แบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง ในเด็กยังไม่มีการศึกษาขนาดยา MPA

ยา azathioprine เป็นยาที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ผ่าน purine synthesis inhibition ขนาดยา azathioprine ที่ใช้ได้แก่ 1-3 มก./กก./วัน

### **mTOR Inhibitor**

ยาในกลุ่มนี้จะไปจับกับ FK506-binding protein เกิดการยับยั้ง mammalian targets of rapamycin ทำให้เกิดการยับยั้ง T-cell proliferation ขนาดของยา sirolimus

ที่รับประทานเท่ากับ 0.1 มก./กก. หรือ 5 มก. ในครั้งแรก จากนั้นรับประทาน 2 มก./วัน ติดตามระดับยาก่อนรับประทานยา (trough level) เพื่อให้ได้ระดับยาประมาณ 5-10 นาโนกรัม/มล. ส่วนขนาดยารับประทานเริ่มต้นของยา everolimus ได้แก่ 1 มก. วันละสองครั้ง ปรับขนาดยาให้ได้ระดับยา trough level 3-8 นาโนกรัม/มล. ยาทั้งสองชนิดมักใช้ร่วมกับยากลุ่ม CNI ในกรณีที่ต้องการลดขนาดของยา CNI สำหรับยา sirolimus มีค่าเตือนจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาว่าการใช้ร่วมกับ tacrolimus หรือ cyclosporine ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับอาจทำให้มี graft survival ลดลง เพิ่มอัตราตายของผู้ป่วย และมี hepatic artery thrombosis เพิ่มขึ้น

### **Antibody therapy** แบ่งเป็น 2 ประเภทคือ

**Lymphocyte depleting antibody** ได้แก่ antithymocyte globulin (ATG) เป็น polyclonal antilymphocyte antibody ออกฤทธิ์ทำลาย T cell ผ่านกระบวนการ apoptosis และ antibody-mediated cytolysis ขนาดยาที่ใช้ 1.5-5 มก./กก. ให้ใน 4-6 ชม. เป็นเวลา 3-5 วัน อาจมีผลข้างเคียงจากยาฉีดได้

**Non-lymphocyte depleting antibody** ได้แก่ IL-2 receptor antibody ที่มีใช้ในขณะนี้คือ basiliximab ยาจับกับ IL-2  $\alpha$ -chain เกิด competitive antagonism ของ IL2-induced T cell proliferation ขนาดยาที่ให้ได้แก่ 20 มก. ทางหลอดเลือดดำในวันผ่าตัด และอีก 20 มก. ทางหลอดเลือดดำวันที่ 4 หลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ ในเด็กที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 35 กก. ให้ลดขนาดยาเหลือ 10 มก./ครั้ง

**หมายเหตุ** การเลือกใช้ยากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิดขึ้นกับปัจจัยต่างๆ ที่เกี่ยวข้องของผู้ป่วย เช่น อายุ โรคประจำตัวหรือโรคร่วม ข้อบ่งชี้ของการปลูกถ่ายตับ ภาวะแทรกซ้อน เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อนของยากดภูมิคุ้มกัน แสดงในตารางที่ 2



## ตารางที่ 2 ผลข้างเคียงจากยากดภูมิคุ้มกัน

ชนิดของยา	ผลข้างเคียง
Tacrolimus	Hypertension, headache, infection, hyperglycemia, insulin dependence, tremor, chronic renal failure, PTLD
Cyclosporine	Hypertension, infection, hyperglycemia, chronic renal failure, hirsutism, gingival hyperplasia, PTLD
Sirolimus	Hypercholesterolemia, infection, edema, proteinuria, PTLD, delayed wound healing, may be associated with hepatic artery thrombosis when use early post liver transplantation
Corticosteroid	Hypertension, increased appetite, Cushing syndrome, acne, gastritis, hyperglycemia, delayed wound healing, osteoporosis, delayed linear growth
Mycophenolate-mofetil (MMF)	Intestinal hypermotility, cramping, diarrhea, leukopenia, anemia, thrombocytopenia, PTLD
Antithymocyte globulin	Fever, chills, rash, anemia, thrombocytopenia, serum sickness, nephritis, CMV infection and PTLD
IL-2 receptor antibody	Rare infusion reaction, less opportunistic infection and PTLD

ภายหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ สามารถแบ่งระยะของการใช้ยากดภูมิคุ้มกันได้เป็น 2 ระยะ ได้แก่ ระยะ induction และระยะ maintenance

**1. Induction immunosuppression:** ในปัจจุบันส่วนใหญ่ใช้ยา 3 ประเภทร่วมกัน ได้แก่ corticosteroid, CNI ร่วมกับ antimetabolite ยกเว้นในกรณีพิเศษบางกรณี เช่น การทำงานของไตลดลง หรือไม่ต้องการใช้ corticosteroid แนะนำให้ใช้ IL-2 receptor antibody หรือ antithymocyte globulin (ATG)

- Steroid induction ใช้ methylprednisolone ในขนาด 500 มก. ถึง 1 กรัม
- Antibody induction อาจใช้ IL-2R antibody หรือ lymphocytedepleting

antibody

เนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่ค่อนข้างทนต่อการเกิด rejection และการเกิด acute cellular rejection อาจไม่มีผลเสียในระยะยาวทั้งต่อตัวผู้ป่วยและต่ออวัยวะ ดังนั้นการใช้ antibody induction จึงมีผู้ใช้ไม่มากนัก จากสถิติของ UNOS พบการใช้ antibody induction ประมาณร้อยละ 25 แต่มีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นซ้ำๆ ทุกปี

การศึกษาที่ผ่านมาส่วนมากพบว่าการใช้ antibody induction ช่วยลดการเกิด rejection ได้ก็จริงแต่ไม่มากนัก และยังพบว่าอัตราการรอดของผู้ป่วยและอวัยวะที่ 1 ปี ไม่ได้เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ antibody induction นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับมีโอกาสเกิดไตวายหลังผ่าตัดได้สูง การศึกษาในระยะหลังมักใช้ antibody induction เพื่อจุดประสงค์ที่จะลด renal toxicity ของ CNI ด้วยการให้ antibody induction ร่วมกับการใช้ CNI ขนาดต่ำกว่าปกติ และ/หรือ เริ่มการใช้ CNI หลังผ่าตัดระยะหนึ่ง (delayed introduction of CNI)

เนื่องจาก IL-2 receptor antibody มีราคาสูงมาก และผลต่อการอยู่รอดของอวัยวะและของผู้ป่วยในระยะยาวไม่ได้ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้มากนัก จึงควรเลือกใช้ antibody induction ในผู้ป่วยบางราย ดังมีข้อบ่งใช้ดังนี้

### ข้อบ่งใช้

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะ hepatorenal syndrome
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันก่อนผ่าตัด
3. ผู้ป่วย CKD stage 3 ขึ้นไป หรือผู้ป่วย CKD stage 2 with acute kidney injury
4. ตับที่ได้รับบริจาคจาก extended criteria donor
5. ภาวะอื่นๆ ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด rejection หรือ post-operative renal impairment สูงกว่าปกติ

## ยาที่ใช้

Antibody ที่มีใช้ในปัจจุบันมี IL-2R receptor antibody (ซึ่งปัจจุบันเหลือเพียงตัวเดียวคือ basiliximab) และ lymphocyte depleting antibody ได้แก่ thymoglobulin และ anti-thymocyte globulin

### **Basiliximab**

ให้ขนาด 20 มก. ทางหลอดเลือดดำมักเริ่มให้ยาในห้องผ่าตัดหลังจากหยุดเลือดได้แล้ว (ต่างจากการปลูกถ่ายไตที่นิยมให้ก่อนการผ่าตัด เนื่องจากการผ่าตัดปลูกถ่ายตับมีการเสียเลือดมาก ถ้าให้ก่อนผ่าตัดอาจมีการสูญเสียไปกับ การเสียเลือดได้) และให้ครั้งที่สอง ในวันที่ 4 หลังผ่าตัด

### **Thymoglobulin และ anti-thymocyte globulin**

ให้ขนาด 1.5 มก./กก./ครั้งวันละครั้งเป็นเวลา 5-7 วัน (การบริหารยารวมทั้งการให้ pre-medication รายละเอียดในหัวข้อการรักษา rejection)

## เอกสารอ้างอิง

1. Tchervenkov J, Flemming C, Guttman RD, des Gachons G. Use of thymoglobulin induction therapy in the prevention of acute graft rejection episodes following liver transplantation. *Transplant Proc* 1997;29:13S-5S.
2. Emre S, Gondolesi G, Polat K, Ben-Haim M, Artis T, Fishbein TM, et al. Use of daclizumab as initial immunosuppression in liver transplant recipients with impaired renal function. *Liver Transpl* 2001;7:220-5.
3. Neuhaus P, Clavien PA, Kittur D, Salizzoni M, Rimola A, Abeywickrama K, et al. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: results from a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl* 2002;8:132-42.
4. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349:931-40.

5. Yoshida EM, Marotta PJ, Greig PD, Kneteman NM, Marleau D, Cantarovich M, et al. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolatemofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolatemofetil regimen: a multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl* 2005;11:1064-72.
6. Soliman T, Hetz H, Burghuber C, Gyori G, Silberhumer G, Steininger R, et al. Short-term induction therapy with anti-thymocyte globulin and delayed use of calcineurin inhibitors in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13:1039-44.
7. Bajjoka I, Hsaiky L, Brown K, Abouljoud M. Preserving renal function in liver transplant recipients with rabbit anti-thymocyte globulin and delayed initiation of calcineurin inhibitors. *Liver Transpl* 2008;14:66-72.
8. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant* 2009;9:327-36.
9. Boillot O, Seket B, Dumortier J, Pittau G, Boucaud C, Bouffard Y, et al. Thymoglobulin induction in liver transplant recipients with a tacrolimus, mycophenolatemofetil, and steroid immunosuppressive regimen: a five-year randomized prospective study. *Liver Transpl* 2009;15:1426-34.
10. Wang XF, Li JD, Peng Y, Dai Y, Shi G, Xu W. Interleukin-2 receptor antagonists in liver transplantation: a meta-analysis of randomized trials. *Transplant Proc* 2010;42:4567-72.
11. Benitez CE, Puig-Pey I, Lopez M, Martinez-Llordella M, Lozano JJ, Bohne F, et al. ATG-Fresenius treatment and low-dose tacrolimus: results of a randomized controlled trial in liver transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2296-304.
12. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm187076.htm>



**2. Maintenance immunosuppression:** หลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับส่วนใหญ่มักการใช้ corticosteroid ขนาดสูงในช่วงแรก ต่อมาจึงค่อยๆลดขนาดยาลงตามลำดับ จนหยุดยา corticosteroid ภายใน 3-6 เดือน (ยกเว้นการผ่าตัดปลูกถ่ายตับจากภาวะ autoimmune hepatitis) อาจใช้ยาเพียงชนิดเดียว (monotherapy) หรือ 2 ชนิด (double therapy) โดยมี CNI เป็นยาหลักและใช้ร่วมกับยากลุ่ม anti-proliferative drug หรือ mTOR-inhibitor

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันสำหรับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับโดยทั่วไป

จากการศึกษา meta-analysis ในผู้ใหญ่พบว่า tacrolimus ช่วยลดอัตราการตาย การสูญเสียตับและการเกิด acute rejection มากกว่า cyclosporine อย่างไรก็ตามทั้ง tacrolimus และ cyclosporine เป็นที่นิยมใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันภายหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ โดยใช้เพียงตัวเดียว (monotherapy) หรือใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น ใช้ร่วมกับยากลุ่ม anti-proliferative หรือยากลุ่ม mTOR-inhibitor เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากยา CNI ในขนาดสูงอาจพิจารณาใช้ cyclosporine ในกรณีที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด PTLD ได้แก่ การปลูกถ่ายตับที่ได้ตับจากผู้บริจาคที่มี EBV IgG (+) และผู้รับบริจาคมิ EBV IgG (-) หรือกรณีที่มีผลข้างเคียงหรือปัญหาจากการใช้ยา tacrolimus

## การใช้ยากดภูมิคุ้มกันเมื่อผ่าตัดปลูกถ่ายตับในกรณีเฉพาะ

- **ภาวะไตวายหรือการทำงานของไตลดลง (หรือมีความเสี่ยงต่อการทำงานของไตลดลง)**

สาเหตุที่ทำให้การทำงานของไตลดลงก่อนและหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับได้แก่

- มีปัจจัยเสี่ยงก่อนผ่าตัดปลูกถ่ายตับ เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ฯลฯ
- เกิดภาวะเบาหวานหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ
- เกิดความดันโลหิตสูงหลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับ

- ได้รับยาที่มีผลเสียต่อไต
- เป็นผลข้างเคียงของยา CNI

### แนวทางเลือกปฏิบัติเมื่อมีภาวะการทำงานของไตลดลง

1. ใช้ยา CNI ขนาดน้อยตั้งแต่แรก (early minimization) หรือหยุดใช้ยา CNI แต่เนิ่นๆ (early withdrawal CNI)
  - การใช้ยา CNI ขนาดต่ำๆ (ได้แก่ target level ของยา CNI ประมาณร้อยละ 50-70 ของระดับปกติ) ร่วมกับ MMF พบว่ามีอุบัติการณ์ของภาวะ rejection น้อยกว่าใช้ยา CNI ขนาดปกติ
  - การศึกษาชื่อ PROTECT study เริ่มให้ยา CNI ขนาดต่ำๆ ร่วมกับยา everolimus พบว่าช่วยเพิ่ม glomerular filtration rate (GFR) เมื่อเทียบกับยา CNI ในขนาดปกติ
2. เปลี่ยน CNI ไปใช้ยา CNI ขนาดต่ำร่วมกับยาตัวอื่น (CNI switching) เช่น
  - CNI ขนาดต่ำๆ ร่วมกับ MMF พบว่าช่วยเพิ่มการทำงานของไต
  - ภายหลังผ่าตัดปลูกตับนานกว่า 6 เดือน ในกรณีที่มีการทำงานของไตลดลงมาก มีความเป็นไปได้ที่จะใช้ยา antiproliferative drug เพียงชนิดเดียวในการกดภูมิคุ้มกัน แต่จำเป็นต้องเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดเพราะมีความเสี่ยงของการเกิด rejection ค่อนข้างสูงโดยเฉพาะอย่างยิ่งภายใน 5 ปีแรก
3. ไม่ใช้ CNI ในสูตรยากดภูมิคุ้มกัน (CNI-free regimen) หลังผ่าตัดปลูกถ่ายตับช่วงแรกๆ เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงของการเกิด rejection ขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนเพียงพอของการไม่ใช้ยา CNI เป็นยากดภูมิคุ้มกัน
  - การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
    - มีรายงานที่พบว่ายา cyclosporine มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จึงมีผู้เชื่อว่ายา cyclosporine น่าจะเป็นยากดภูมิคุ้มกันที่ควรใช้ในภาวะผ่าตัดปลูกถ่ายตับที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แต่จนถึง

ปัจจุบันไม่มีข้อมูลยืนยันได้แน่นอนว่าการใช้ยา cyclosporine ดีกว่า tacrolimus ในกรณีนี้

- **มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma)**

แนะนำให้ใช้ยา sirolimus หรือ everolimus เป็นยากดภูมิคุ้มกันร่วมในการผ่าตัดปลูกถ่ายตับจากมะเร็งเซลล์ตับ เนื่องจาก sirolimus และ everolimus ทำหน้าที่ยับยั้ง mammalian target of rapamycin (m-TOR) pathway ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งเซลล์ตับ จากการศึกษา meta-analysis 2 รายงาน พบว่า sirolimus ช่วยลดการกลับเป็นใหม่ของมะเร็งเซลล์ตับและช่วยลดอัตราเสียชีวิตอย่างไรก็ตาม มีคำเตือนเกี่ยวกับการใช้ sirolimus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับดังกล่าวข้างต้น

- **การผ่าตัดปลูกถ่ายตับและไต (combined liver kidney transplantation - CLKT)**

แนวทางการใช้ยากดภูมิคุ้มกันคล้ายกับการผ่าตัดปลูกถ่ายตับอย่างเดียว แต่มีข้อพึงระวังได้แก่ GFR ภายหลัง CLKT จะต่ำกว่าปกติหรือมีค่าประมาณร้อยละ 50 ของปกติ การเลือกใช้ยา CNI ขนาดต่ำๆ ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน antiproliferative เป็นยากดภูมิคุ้มกันจึงมีความเหมาะสมกับกรณีนี้

### เอกสารอ้างอิง

1. Zarrinpar A, Busuttill RW. Immunomodulating options for liver transplant patients. Expert Rev Clin Immunol 2012;8:565-78.
2. Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. Immunosuppression in liver transplantation. Liver Transpl 2005;11:1307-14.
3. Shenoy S, Hardinger KL, Crippin J, Korenblat K, Lisker-Melman M, Lowell JA, et al. A randomized, prospective, pharmacoeconomic trial of neoral 2-hour postdose concentration monitoring versus tacrolimus trough concentration

- monitoring in de novo liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2008;14:173-80.
4. Levitsky J. Next level of immunosuppression: drug/immune monitoring. *Liver Transpl* 2011;17Suppl 3:S60-5.
  5. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17Suppl 3:S1-9.
  6. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1578-85.
  7. O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A, Uk, et al. Tacrolimus versus microemulsified cyclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1119-25.
  8. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. *N Engl J Med* 1994;331:1110-5.
  9. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salame E, Pageaux G, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolatemofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *Am J Transplant* 2011;11:965-76.
  10. Pageaux GP, Rostaing L, Calmus Y, Duvoux C, Vanlemmens C, Hardgwissen J, et al. Mycophenolatemofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1755-60.
  11. Schmeding M, Kiessling A, Neuhaus R, Heidenhain C, Bahra M, Neuhaus P, et al. Mycophenolatemofetil monotherapy in liver transplantation: 5-year follow-up of a prospective randomized trial. *Transplantation* 2011;92:923-9.
  12. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, et al. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation-PROTECT. *Am J Transplant* 2012;12:1855-65.
  13. Abdelmalek MF, Humar A, Stickel F, Andreone P, Pascher A, Barroso E, et al.

- Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: a randomized trial. *Am J Transplant* 2012;12:694-705.
14. Goralczyk AD, Schnitzbauer A, Tsui TY, Ramadori G, Lorf T, Obed A. A therapeutic exploratory study to determine the efficacy and safety of calcineurin-inhibitor-free de-novo immunosuppression after liver transplantation: CILT. *BMC Surg* 2010;10:15.
  15. Sgourakis G, Radtke A, Fouzas I, Mylona S, Goumas K, Gockel I, et al. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: a meta-analysis and meta-regression of outcomes. *Transpl Int* 2009;22:892-905.
  16. Firpi RJ, Zhu H, Morelli G, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, Machicao VI, et al. Cyclosporine suppresses hepatitis C virus in vitro and increases the chance of a sustained virological response after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:51-7.
  17. Rabie R, Mumtaz K, Renner EL. Efficacy of antiviral therapy for hepatitis C after liver transplantation with cyclosporine and tacrolimus: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2013;19:36-48.
  18. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:411-9.
  19. Liang W, Wang D, Ling X, Kao AA, Kong Y, Shang Y, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:62-9.
  20. Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonino D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009;15:648-74.
  21. Dell'Olio D, Kelly DA. Calcineurin inhibitor minimization in pediatric liver allograft recipients. *Pediatr Transplant* 2009;13:670-81.
  22. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, Karpen SJ, Allen U, Green M, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver



- Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:798-825.
23. Farkas SA, Schnitzbauer AA, Kirchner G, Obed A, Banas B, Schlitt HJ. Calcineurin inhibitor minimization protocols in liver transplantation. *Transpl Int* 2009;22:49-60.



## การดูแลรักษา acute rejection ในการปลูกถ่ายตับ

ผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายตับอาจมีภาวะแทรกซ้อนหลายประการ เช่น ผลข้างเคียงของยากดภูมิคุ้มกัน การกลับเป็นซ้ำของโรคตับเดิม มะเร็งเซลล์ตับ ตับอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ allograft rejection และ graft fibrosis โดยทั่วไป liver allograft rejection มักไม่ทำให้เกิด late graft deterioration และ graft failure เหมือน solid organ allograft อื่นๆ เนื่องจาก liver allograft มี tolerogenic properties

### Acute cellular rejection (ACR)

ACR มักเกิดในช่วงเดือนแรกๆ หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ โดยแบ่งเป็น (1) early ACR (เกิดภายใน 90 วันหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ) ซึ่งมักไม่มีผลกระทบต่ออัตราการรอดของตับและผู้ป่วยในระยะยาวยกเว้นในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง และ (2) late ACR (เกิดภายหลัง 90 วันหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ) ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิด chronic rejection ภายหลัง และอาจส่งผลให้อัตรารอดของตับและอัตราการรอดของผู้ป่วยลดลง

จากการศึกษา SPLIT study ติดตามเด็ก 461 คนไปอย่างน้อย 5 ปีหลังการปลูกถ่ายตับ พบว่าประมาณร้อยละ 50 มี ACR ในปีแรก ร้อยละ 60 มี ACR ภายใน 5 ปี และประมาณร้อยละ 20 ที่ไม่มี early ACR เกิด late-onset ACR ในช่วง 1-5 ปีการเกิด ACR มากกว่า 1 ครั้งมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสียหายต่อการเกิด late graft loss ประมาณ 2 เท่า

### อาการ/อาการแสดง และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ ในรายที่มี ACR รุนแรงอาจมีอาการอ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง ไข้ต่ำๆ และตาตัวเหลือง ในผู้ป่วยเด็กอาจมีอาการไข้ ร้องกวน และกระวนกระวาย (irritability)

- การตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบระดับAST, ALT, ALP, GGT, และ bilirubin สูงขึ้น

## การวินิจฉัย ACR

ต้องตรวจวินิจฉัยแยกจากโรคอื่นๆ เช่น การติดเชื้อ (เช่น CMV, herpes simplex virus, hepatitis E), recurrent hepatitis B และ C, steatohepatitis, drug-induced liver injury, biliary complications และ hepatic artery thrombosis โดยใช้อาการ/อาการแสดงทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจทางรังสีวิทยา และ/หรือ การตรวจชิ้นเนื้อตับ

- การตรวจชิ้นเนื้อตับเพื่อวินิจฉัย ACR มีลักษณะทางพยาธิวิทยาที่สำคัญ คือ (1) mixed, but predominantly mononuclear inflammatory cells infiltrate in the portal triad; (2) bile duct inflammation/damage; และ (3) endothelitis และควรประเมินความรุนแรงของ ACR ด้วยระบบ rejection activity index (RAI) ของ International Banff Schema 1997 ดังตารางที่ 3 โดยมีเกณฑ์การประเมิน (0-9 คะแนน) ดังนี้
  - 0-2 คะแนน = no rejection
  - 3 คะแนน = borderline
  - 4-5 คะแนน = mild rejection
  - 6-7 คะแนน = moderate rejection
  - 8-9 คะแนน = severe rejection

อย่างไรก็ตาม การวินิจฉัย ACR ควรสอบถามประวัติความครบถ้วนของการรับประทานยา (drug compliance) และตรวจวัดระดับยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppression) ในเลือดด้วยเสมอ

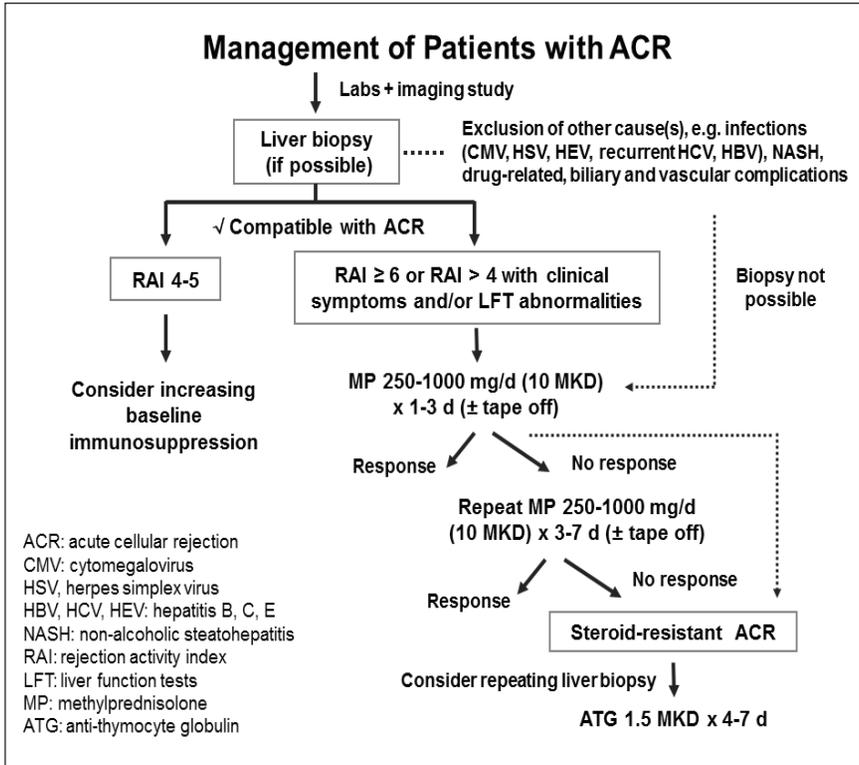


**ตารางที่ 3** Rejection activity index (RAI): Banff Schema for Grading Liver Allograft  
Rejection: An International Consensus (Hepatology 1997;25:658-63)

Category	Criteria	Score
Portal inflammation	Mostly lymphocytic inflammation involving, but not noticeably expanding, a minority of the triads	1
	Expansion of most or all of the triads, by a mixed infiltrate containing lymphocytes with occasional blasts, neutrophils and eosinophils	2
	Marked expansion of most or all of the triads by a mixed infiltrate containing numerous blasts and eosinophils with inflammatory spillover into the periportal parenchyma	3
Bile duct inflammation/damage	A minority of the ducts are cuffed and infiltrated by inflammatory cells and show only mild reactive changes such as increased nuclear: cytoplasmic ratio of the epithelial cells	1
	Most or all of the ducts infiltrated by inflammatory cells. More than an occasional duct shows degenerative changes such as nuclear pleomorphism, disordered polarity and cytoplasmic vacuolization of the epithelium	2
	As above for 2, with most or all of the ducts showing degenerative changes or focal luminal disruption	3
Venous endothelial inflammation	Subendothelial lymphocytic infiltration involving some, but not a majority of the portal and/or hepatic venules	1
	Subendothelial infiltration involving most or all of the portal and/or hepatic venules	2
	As above for 2, with moderate or severe perivenular inflammation that extends into the perivenular parenchyma and is associated with perivenular hepatocyte necrosis	3

**NOTE:** Total Score = Sum of Components. Criteria that can be used to score liver allograft biopsies with acute rejection, as defined by the World Gastroenterology Consensus Document.

## แนวทางการรักษา ACR (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 3 แนวทางดูแลรักษา acute cellular rejection (ACR)

- กรณี ตรวจชิ้นเนื้อตับมี RAI 4-5 แนะนำให้เพิ่มระดับยา baseline immunosuppression หรือเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันกลุ่มอื่น เช่น corticosteroid (ถ้าเดิมไม่ได้ หรือหยุดแล้ว), MMF หรือ mTOR inhibitor
- กรณี ตรวจชิ้นเนื้อตับมี RAI  $\geq 6$  หรือ  $> 4$  ร่วมกับอาการทางคลินิก หรือ ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ ควรให้ methylprednisolone 250-1000 มก./วัน (ในเด็กให้ methylprednisolone 10 มก./กก./วันขนาดสูงสุด 1 กรัม)

ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 1-3 วัน และปรับลดขนาดยาลงภายใน 5-10 วัน

- กรณีไม่สามารถทำการตรวจชิ้นเนื้อตับ โดยมีอาการทางคลินิก และความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ เข้าได้กับ ACR แนะนำให้ methylprednisolone 250-1000 มก./วัน (หรือ 10 มก./กก./วัน) ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลา 1-3 วันและปรับลดขนาดยาลงภายใน 5-10 วัน
- ผู้ป่วย ACR ที่ตอบสนองต่อ corticosteroid มักมีอาการ และระดับค่าเอนไซม์ตับดีขึ้นภายใน 2-5 วัน หลังได้ยา
- กรณี ACR ไม่ตอบสนองต่อ methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำครั้งแรก (ในกรณีที่ไม่ได้ทำการตรวจชิ้นเนื้อในครั้งแรก ควรทำการตรวจชิ้นเนื้อตับเพื่อยืนยันการวินิจฉัย) อาจพิจารณาให้การรักษาด้วย methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ ซ้ำอีกครั้ง ในขนาด 250-1000 มก./วัน (หรือ 10 มก./กก./วัน) ติดต่อกันเป็นเวลา 3-7 วัน หรือพิจารณาให้การรักษาด้วย ATG ในขนาด 1.5 มก./กก./ครั้งวันละครั้งทางหลอดเลือดในเวลามากกว่า 4-6 ชั่วโมงติดต่อกัน 4-7 วัน (maximum cumulative dose 21 มก./กก./course)
  - กรณีให้ ATG ควรให้ pre-medication ด้วย acetaminophen 500-1000 มก. (หรือ 10 มก./กก.ในเด็ก) ทางปาก, diphenhydramine 25-100 มก. (หรือ 1 มก./กก.ในเด็ก) ทางหลอดเลือดดำและ methylprednisolone 50-100 มก. (หรือ 2 มก./กก.ในเด็ก) ทางหลอดเลือดดำ ควรเฝ้าระวังการเกิด infusion-related reaction, การติดเชื้อ, ภาวะเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดต่ำและติดตามการตอบสนองต่อ ATG โดยดูอาการทางคลินิก และระดับค่าเอนไซม์ตับ
  - กรณีปรับเพิ่มระดับ baseline immunosuppression, ให้ methylprednisolone และ/หรือ ATG แนะนำให้ cotrimoxazole และ/หรือ antifungal เพื่อป้องกันการติดเชื้อ

- เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับ methylprednisolone หรือ ATG ทางหลอดเลือดดำมีความเสี่ยงต่อการเกิด CMV reactivation/infection จึงควรให้การป้องกันซึ่งมี 2 ทางเลือก ได้แก่ (1) การให้ ganciclovir prophylaxis; หรือ (2) ติดตามการเปลี่ยนแปลงของ CMV viral load อย่างใกล้ชิด เป็นเวลา 3-6 เดือน
- ระหว่างรักษา ACR ควรปรับ tacrolimus ให้อยู่ระดับ 8-15 นาโนกรัม/มล. และ/หรือเพิ่มยากดภูมิคุ้มกัน กลุ่มอื่น เช่น corticosteroid (ถ้าเดิมไม่ได้ หรือหยุดแล้ว), MMF หรือ mTOR inhibitor
- ในกรณีที่เป็น refractory rejection หรือ recurrent rejection อาจเพิ่มยากดภูมิคุ้มกันอีกหนึ่งชนิด เช่น MMF 1-2 กรัม/วัน (ในเด็ก เริ่มขนาด 5 มก./กก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหาร แล้วเพิ่มเป็น 10-20 มก./กก. ถ้าไม่มีท้องเสียและระดับเม็ดเลือดขาวไม่ต่ำกว่าขนาดยาสูงสุด 1 กรัม) หรือ mTOR inhibitor



## การดูแลรักษา chronic rejection ในการปลูกถ่ายตับ

Chronic rejection พบได้ไม่บ่อยในปัจจุบัน แต่มีความสำคัญ เนื่องจากอาจนำไปสู่ graft dysfunction และ graft loss ในระยะยาว โดยมี 2 ลักษณะหลักๆ ได้แก่ ductopenic rejection และ late-onset cellular rejection ในเด็กพบน้อยกว่าร้อยละ 10 โดยทั่วไปพบน้อยลงมากตั้งแต่มีการใช้ tacrolimus ภาวะที่ทำให้มีการดูดซึมยากดภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ท้องเสียหรือ medication non-compliance อาจเป็นสาเหตุของ CR อย่างไรก็ตาม ภาวะ CR อาจไม่ได้เกิดจากการมี acute rejection ซ้ำๆ

ในเด็กที่ได้รับการปลูกถ่ายตับไปแล้วนานกว่า 12 เดือนมักพบ rejection น้อย อย่างไรก็ตามเมื่อเข้าสู่วัยรุ่น อาจมี non-compliance ทำให้ระดับยากดภูมิคุ้มกันไม่เพียงพอ ส่งผลให้เกิด late rejection ภาวะ CR อาจทำให้เกิด graft dysfunction และ fibrosis ในระยะยาว

### อาการ/อาการแสดง และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

- ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ ในรายที่มี CR รุนแรงอาจมีอาการ/อาการแสดง ของ graft failure

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบระดับ ALP, GGT, AST, ALT, และ bilirubin สูงขึ้น

### การวินิจฉัย CR

- ต้องมีการตรวจชิ้นเนื้อตับ (อ้างอิงตามระบบ International Banff Schema 2000) ร่วมกับวินิจฉัยแยกจากโรคอื่นๆ เช่น การติดเชื้อ, biliary complications, recurrent primary sclerosing cholangitis/primary biliary cirrhosis และ drug-induced liver injury โดยใช้อาการ/อาการแสดงทางคลินิก การตรวจทางห้องปฏิบัติการ หรือการตรวจทางรังสีวิทยา

- ควรสอบถามประวัติความครบถ้วนของการรับประทานยาและตรวจวัดระดับยากดภูมิคุ้มกันในเลือด

## การรักษา CR

- ควรปรับเพิ่มระดับยา baseline immunosuppression, เพิ่มยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น (เช่น MMF และ/หรือ mTOR inhibitors), กรณีที่ใช้ cyclosporine-based immunosuppression แนะนำให้เปลี่ยนเป็น tacrolimus-based
- กรณีเกิด graft failure อาจพิจารณาการปลูกถ่ายตับใหม่

## เอกสารอ้างอิง

1. Importance of liver biopsy findings in immunosuppression management: biopsy monitoring and working criteria for patients with operational tolerance. *Liver Transpl* 2012;18:1154-70.
2. McDiarmid SV, Anand R, Lindblad AS. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. *Transplantation* 2002;74:173-81.
3. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, Teperman LW. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:3-26.
4. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2011;17 Suppl 3:S1-9.
5. Kelly DA, Bucuvalas JC, Alonso EM, Karpen SJ, Allen U, Green M, Farmer D, et al. Long-term medical management of the pediatric patient after liver transplantation: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:798-825.
6. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus

- document. *Hepatology* 1997;25:658-63.
7. Volpin R, Angeli P, Galioto A, Fasolato S, Neri D, Barbazza F, Merenda R, et al. Comparison between two high-dose methylprednisolone schedules in the treatment of acute hepatic cellular rejection in liver transplant recipients: a controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2002;8:527-34.
  8. Thangarajah D, O'Meara M, Dhawan A. Management of Acute Rejection in Paediatric Liver Transplantation. *Paediatr Drugs* 2013;15:459-71.
  9. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
  10. Schmitt TM, Phillips M, Sawyer RG, Northup P, Hagspiel KD, Pruett TL, Bonatti HJ. Anti-thymocyte globulin for the treatment of acute cellular rejection following liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2010;55:3224-34.
  11. Murphy MS, Harrison R, Davies P, Buckels JA, Mayer AD, Hubscher S, Kelly DA. Risk factors for liver rejection: evidence to suggest enhanced allograft tolerance in infancy. *Arch Dis Child* 1996;75:502-6.
  12. Demetris A, Adams D, Bellamy C, Blakolmer K, Clouston A, Dhillon AP, et al. Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. *Hepatology* 2000;31:792-9.

