

Risk factors of receiving tenofovir related to renal Insufficiency in patients

*Maythaporn Bumrungsawat, M.Sc. (Epidemiology)**

*Winai Ratanasuwan, M.D.**

*Mathuros Tipayamongkhogul, Ph.D. (Epidemiology)***

*Nuttasith Larpparisuth, M.D.****

Abstract

Tenofovir was an antiviral drug to use for the treatment of HIV infection with its side effects on the kidneys of HIV-infected patients. This study aimed to study other relevant risk factors for the incidence of the renal insufficiency in HIV patients were aged ≥ 18 years who had registered and ever received tenofovir-based regimen at Infectious Diseases and Immunodeficiency Clinic of Siriraj hospital and Medical Outpatient Department of Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute between 1st January 2005 and 30th June 2011 with a retrospective cohort study to perform at least 72 months. The total subjects of this study included 241 subjects. The follow-up time was 13.71 100PYs; 41 showed renal insufficiency and 2.99 per 100PYs of incidence rate. After multivariate adjustment for other factors in TDF group by Cox proportional hazards models, HIV patients who had received other ARV drugs before follow-up had a 3.126 fold greater risk for renal insufficiency than those who had not received other ARV drugs before follow-up (Hazard ratio = 3.126, 95% CI for HR 1.380-7.083, P-value = 0.006).

The results of this study supported other studies in related fields which found that to receive ARV drugs prior to enrollment for this research was associated with the incidence of renal insufficiency. Moreover, the most rapid period of renal insufficiency occurrence was approximately 5.8 months which was considered to be relatively fast.

Therefore, use of ARV drugs should be closely monitored for renal function and other factors gained from the statistical analysis, but no findings associated with this study should not be overlooked in the clinical treatment. The results of this study will be beneficial to HIV-infected patients as well as to hospitals to utilize them for planning the public health policy to reduce the complications causing the incidence of renal toxicity by ARV drugs usage.

Keywords: Antiretroviral therapy; Tenofovir; Renal insufficiency

Department of Preventive and Social medicine Faculty of Medicine Siriraj hospital Mahidol University, **Department of Epidemiology Faculty of Public health Mahidol University, *Department of Medicine Faculty of Medicine Siriraj hospital Mahidol University*

Received: October 4, 2020; Revised: November 4, 2020; Accepted: December 14, 2020

ปัจจัยเสี่ยงของการรักษาด้วยยาทีโนโฟเวียร์ ต่อการเกิดภาวะไตเสื่อมในผู้ป่วย

เมธพร บำรุงสวัสดิ์, วท.ม. (วิทยาการระบาด)*

วินัย รัตนสุวรรณ, พ.บ.*

มธุรส ทิพย์มงคลกุล, ป.ร.ด. (ระบาดวิทยา) **

นัฐสิทธิ์ ลาภปริสุทธิ, พ.บ.***

บทคัดย่อ

ทีโนโฟเวียร์ เป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีที่พบว่าเกี่ยวข้องกับการเกิดปัญหาทางไต วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อระยะเวลาการเกิดภาวะไตเสื่อมในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป โดยเป็นผู้ที่ขึ้นทะเบียนการรักษาและมีประวัติเคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิด Tenofovir ที่คลินิกโรคติดเชื้อและภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรงพยาบาลศิริราช หรือแผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก สถาบันบำราศนราดูร ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2548 ถึง 30 มิถุนายน 2554 โดยติดตามอย่างน้อย 72 เดือน ในรูปแบบ retrospective cohort study ในการศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น จำนวน 241 คน ระยะเวลาในการติดตามทั้งหมดเท่ากับ 13.71 100 person-years และพบจำนวน 41 คนที่เกิดภาวะไตเสื่อม และมีอุบัติการณ์ในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด เท่ากับ 2.99 ต่อ 100 person-years และหากวิเคราะห์ Multivariate analysis ในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด โดยใช้ Cox proportional hazards regression models พบว่าผู้ที่เคยใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิดอื่นมาก่อนเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตเสื่อม มากกว่าผู้ที่ไม่เคยใช้ถึง 3.126 เท่า (Hazard ratio = 3.126, 95% CI for HR 1.380-7.083, P-value = 0.006) การศึกษาครั้งนี้ให้ผลในทางสนับสนุนงานวิจัยอื่นๆ ที่พบว่ายา Tenofovir และการที่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิดอื่นมาก่อนเข้าการศึกษานั้นสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตเสื่อม นอกจากนี้พบว่าระยะ

เวลาที่เกิดภาวะไตเสื่อมที่เร็วที่สุดคือประมาณ 5.8 เดือน ซึ่งถือว่าเป็นระยะเวลาค่อนข้างเร็ว ดังนั้นในการใช้ **Tenofovir** ในการรักษาควรมีการติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด และสำหรับปัจจัยอื่นๆ ที่ไม่พบความสัมพันธ์ในการศึกษานี้ ในการรักษาทางคลินิกก็ไม่ควรที่จะมองข้าม เพื่อประโยชน์ในการเฝ้าระวังและดูแลผู้ที่ได้รับการรักษา นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้ยังเป็นประโยชน์ต่อสถานพยาบาลในการวางแผนดำเนินงานด้านสาธารณสุขในการวางนโยบายเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่ก่อให้เกิดพิษต่อไตที่เกี่ยวข้องเนื่องมาจากการได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี

คำสำคัญ: การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี; ทีโนโฟเวียร์; ภาวะไตเสื่อม

*ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล, **ภาควิชาระบาดวิทยา คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, ***ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ได้รับต้นฉบับ 4 ตุลาคม 2563; แก้ไขบทความ: 4 พฤศจิกายน 2563; รับลงตีพิมพ์: 14 ธันวาคม 2563

บทนำ

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบัน ใช้วิธีการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีชนิดและสูตรยาที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีถือว่าเป็นการรักษาที่ดีและให้ประสิทธิภาพดีที่สุดในปัจจุบัน จากข้อมูลของ WHO⁽¹⁾ มีรายงานจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลก (ข้อมูลปี 2561) จำนวน 37.9 ล้านคน (32.7–44.0 ล้านคน) ซึ่งสิ้นปี 2562 มีผู้ที่สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีประมาณ 25.4 ล้านคน (24.5–25.6 ล้านคน) เท่านั้น⁽²⁾ และสำหรับข้อมูลของประเทศไทย จาก WHO พบว่าในปี 2562 ประเทศไทยจะมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีรวมทั้งสิ้นจำนวน 470,000 คน (410,000–540,000 คน) และมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี ประมาณร้อยละ 80 (70–91%) ซึ่งคิดเป็นจำนวนประมาณ 375,332 คน⁽²⁾

สำหรับยาต้านไวรัสเอชไอวี ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมีหลายกลุ่มและมีหลายชนิด หนึ่งในนั้นคือยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิด **Tenofovir (TDF)** ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA) เมื่อปี 2544 และมีการนำเข้ามาใช้ในประเทศไทยเมื่อปี 2549⁽³⁾ แต่จากการศึกษาต่างๆ พบรายงานการเกิดการทำงานของไตผิดปกติหรือความเป็นพิษของไตจากการใช้ยา **Tenofovir** โดยพบว่ามีอัตราอุบัติการณ์ความเป็นพิษต่อไตหรือการทำงานของไตผิดปกติประมาณ 5.4 –16.2 ต่อ 100 person-years ขึ้นกับเกณฑ์และสมการที่ใช้คำนวณค่าประมาณอัตราการกรองของไต (eGFR)^(4–6) นอกจากนี้ยังมีข้อมูลว่าการใช้ยา **Tenofovir** ทำให้เกิด **nephrotoxicity**⁽⁷⁾ และการใช้ยา **Tenofovir** สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิด **Chronic kidney disease (CKD)**, **proteinuria** และลดการทำงานของไต⁽⁸⁾

ทั่วโลกมีผู้วิจัยหลายท่านสนใจ ทำการศึกษาเพื่อศึกษาอุบัติการณ์และ ศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการทำงาน ของไตผิดปกติหรือเกิดความเป็นพิษต่อไต ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา **Tenofovir** และติดตามการเปลี่ยนแปลงของค่าอัตราการกรองของเสียผ่านไต ดังเช่นในการ ศึกษาของ Takeshi Nishijima และคณะ ในญี่ปุ่น⁽⁴⁾ แต่ในการศึกษาต่างๆ ยังมีข้อ จำกัด และจุดอ่อนในการศึกษา เนื่องจากมีความแตกต่างกันทั้งในเรื่องหลักการ และวิธีการวัด Serum creatinine สมการที่ใช้ ในการคำนวณค่าประมาณอัตราการกรอง ของเสียของไต (eGFR) ที่สามารถคำนวณ ได้หลายสมการซึ่งมีความเหมาะสมต่อกลุ่ม ตัวอย่าง และให้ค่าแม่นยำแตกต่างกัน และแม้ว่ามีหลายงานวิจัยที่มีการศึกษาอุบัติ การณ์และปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิด การทำงานของไตผิดปกติในผู้ที่ได้รับยา **Tenofovir** แต่ยังไม่มียข้อมูลที่แท้จริง ซึ่ง ผลจากหลายการศึกษาไม่พบความแตกต่าง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการลดลง ของค่าประมาณอัตราการกรองของเสีย ของไต^(9,10) ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยมี วัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยง ต่อภาวะไตเสื่อมในผู้ที่ได้รับยา **Tenofovir** โดยติดตามอย่างน้อย 72 เดือน ณ คลินิก โรคติดเชื้อและภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรงพยาบาลศิริราช และแผนกอายุรกรรม ผู้ป่วยนอก สถาบันบำราศนราดูร และเนื่องจากโรงพยาบาลศิริราช และสถาบัน บำราศนราดูร เป็นโรงพยาบาลขนาดใหญ่ ที่มีผู้รับบริการจำนวนมาก และมีความ หลากหลายของผู้มารับบริการ

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อระยะเวลา การเกิดภาวะไตเสื่อมในผู้ที่ได้รับยาต้าน ไวรัสเอชไอวีชนิด **Tenofovir** โดยติดตาม อย่างน้อย 72 เดือน

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ในรูปแบบ **Retrospective cohort study** ซึ่งศึกษา ข้อมูลย้อนหลังจากบันทึกเวชระเบียน โดย ติดตามอย่างน้อย 72 เดือน กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป และมีประวัติเคยได้รับยาต้านไวรัส เอชไอวีชนิดทีโนโฟเวียร์ ที่คลินิกโรคติดเชื้อ และภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรงพยาบาลศิริราช หรือแผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก สถาบัน บำราศนราดูร ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2548 ถึง 30 มิถุนายน 2554 ที่มีค่า eGFR ที่ baseline $\geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ขึ้นไป และ ไม่ได้ป่วยด้วยโรคทางไตหรือรับการฟอกไต หรือรับการรักษาหรือใช้ยาที่เกี่ยวข้อง กับการรักษาอาการทางไต, รับประทานไวรัส เอชไอวีในขนาดยาปกติ และลงชื่อยินยอม เข้าร่วมการศึกษา สำหรับเกณฑ์ในการคัด ออก คือ Lost to follow-up ตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป สำหรับในการศึกษานี้สนใจ ปัจจัยต่างๆ ที่มีข้อมูลการศึกษาที่พบว่า สัมพันธ์กับการเกิดปัญหาทางไต ได้แก่ ปัจจัยด้านอายุ, น้ำหนัก, ดัชนีมวลกาย, โรคเบาหวาน, โรคความดันโลหิตสูง, การใช้ ยาที่มีผลต่อไต, ระดับของ CD4+ T-cell count (cells/mm³), Plasma HIV viral load (copies/ml), ระยะเวลาที่เคยได้รับยา

ต้านไวรัสเอชไอวีก่อนหน้า และกลุ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ได้รับร่วม เช่น NNRTI PI และอื่นๆ และการเคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีอื่นมาก่อน โดยการเกิดภาวะไตเสื่อมในการศึกษานี้ประเมินจาก estimated Glomerular filtration Rate (eGFR) ≤ 60 mL/min/1.73 m² ติดต่อกันตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป ในระยะเวลา > 3 เดือน หรือมีการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีเนื่องจากสาเหตุทางไต ซึ่งค่า eGFR คำนวณจาก Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation (CKD-EPI equation)⁽¹¹⁾

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ในการวิเคราะห์ข้อมูล ผู้วิจัยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Software SPSS version 18 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois, USA) และในกรณีที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงข้อมูลแบบปกติจะแสดงลักษณะของปัจจัยที่ศึกษาโดยแสดงในรูปตารางจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน และในกรณีที่เป็นข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงข้อมูลแบบอื่นๆ จะแสดงค่ามัธยฐาน และ Interquartile range สำหรับในการทดสอบสมมติฐานการวิจัยพิจารณาความแตกต่างระหว่างปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อภาวะไตเสื่อมในกลุ่มผู้ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิด Tenofovir ระหว่างกลุ่มที่เกิดภาวะไตเสื่อม และกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตเสื่อม โดยใช้สถิติ Fisher's exact test, Chi square test และ Mann

Whitney U test โดยพิจารณาความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า P-value น้อยกว่า 0.05

สำหรับการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตเสื่อมในกลุ่มผู้ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิด Tenofovir สถิติวิเคราะห์ที่ใช้คือ สถิติ Cox proportional hazards regression models โดยการวิเคราะห์แบบ Univariate analysis พิจารณขนาดของความเสี่ยงจาก Crude Hazard ratio, 95% Confidence interval สำหรับการวิเคราะห์แบบ Multivariate analysis พิจารณขนาดของความเสี่ยงจาก Adjusted Hazard ratio, 95% Confidence interval และพิจารณาการมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อค่า P-value น้อยกว่า 0.05

การพิทักษ์สิทธิและจริยธรรมการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล เลขที่ 671/2559 ลงวันที่ 17 พฤศจิกายน 2559 และสถาบันบำราศนราดูร รหัสโครงการ: R033h/60__ExPD ลงวันที่ 3 พฤศจิกายน 2560

ผลการการศึกษา

ในการศึกษานี้มีผู้ที่ใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิด Tenofovir ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าทั้งสิ้น จำนวน 244 คน แต่เข้าเกณฑ์การคัดออก จำนวน 3 คน เนื่องจาก lost to follow-up มากกว่า 6 เดือนในระหว่างการติดตาม ดังนั้นจึงมีผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัยทั้งสิ้น 241 คน โดยเพศชายมีจำนวน 127

คน (52.70%) และเพศหญิง จำนวน 114 คน (47.30%) และผู้ที่เข้าร่วมในการศึกษามีอายุประมาณ 42 ปี (ค่ามัธยฐาน 42 และ IQR 35–46.50) น้ำหนักประมาณ 56.50 กิโลกรัม (ค่ามัธยฐาน 56.50 และ IQR 50–64.75) และค่าดัชนีมวลกายประมาณ 21.67 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (ค่ามัธยฐาน 21.67 และ IQR 19.64–23.79) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ที่เข้าร่วมในการศึกษา และพิจารณาความแตกต่างของปัจจัยต่างๆ ในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด ระหว่างกลุ่มที่เกิดภาวะไตเสื่อม และกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตเสื่อม

ตัวแปร	จำนวนทั้งหมด n = 241	เกิดภาวะไตเสื่อม n = 41	ไม่เกิดภาวะไตเสื่อม n = 200	P-value
อายุ (ปี) (Median,IQR)	42, 35–46.50	46, 37–50	41, 35–45.75	0.006 ^c
น้ำหนัก (kg) (Median,IQR)	56.50, 50–64.75	58, 52.70–69.00	56, 50–64.00	0.225 ^c
เพศ (ชาย) (n,%)	127, 52.70	32, 78.05	95, 47.50	<0.001 ^a
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²) (Median, IQR)	21.67, 19.64–23.79	22.30, 19.98–24.56	21.64, 19.60–23.51	0.287 ^c
โรคประจำตัว				0.203 ^b
– โรคเบาหวาน (n,%)	5, 2.07	1, 2.44	4, 2.00	
– โรคความดันโลหิตสูง (n,%)	9, 3.73	4, 9.76	5, 2.50	
– ทั้งสองโรคร่วมกัน (n,%)	2, 0.83	0, 0	2, 1.00	
– ไม่เป็นทั้งสองโรค (n,%)	225, 93.36	36, 87.80	189, 94.50	
ใช้ยาที่มีผลต่อไต (n,%)	21, 8.71	3, 7.32	18, 9.00	0.505 ^a
ระดับของ CD4+ T-cell count (cell/mm ³) (Median, IQR)	347.50, 184.20–501.75	291.50, 124.00–541.00	351.50, 200.75–495.75	0.560 ^c

ตัวแปร	จำนวน ทั้งหมด n = 241	เกิดภาวะ ไตเสื่อม n = 41	ไม่เกิดภาวะ ไตเสื่อม n = 200	P-value
Plasma Viral load (copies/ml) (Median, IQR)	40, 40-50	40, 40-50	40, 40-40	0.177 ^c
ระยะเวลาที่เคยได้รับยา ต้านไวรัสอื่นๆ ก่อนหน้า (วัน) (Median,IQR)	708, 0-1,693.00	209, 0-2,123.00	754.50, 0-1,636.00	0.287 ^c
กลุ่มยาด้านไวรัสที่ได้รับ รวม (n,%)				0.354 ^b
- NNRTI (n,%)	201, 83.40	34, 82.90	167, 83.50	
- PI (n,%)	35, 14.52	5, 12.20	30, 15.00	
- อื่นๆ (n,%)	5, 2.07	2, 4.90	3, 1.50	
เคยได้รับยาด้านไวรัสเอชไอวี อื่นมาก่อน (n,%)	170, 70.54	23, 56.10	147, 73.50	0.023 ^a
ระดับ Creatinine (mg/dL) (Median, IQR)	0.80, 0.70-0.90	0.90, 0.71-0.90	0.80, 0.69-0.90	0.018 ^c
ระดับ eGFR (ml/min/1.73m ²) (Median, IQR)	106, 97.50-114.00	102, 95.00-108.00	107, 98.00-114.75	0.054 ^c

หมายเหตุ: คือ Fisher's exact test, b คือ Chi-square test, c คือ Mann-Whitney U test

จากจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 241 คน โดยแบ่งเป็นผู้ที่ไม่เคยมีประวัติการรักษาด้วยยาชนิดอื่นๆ ในกลุ่ม NRTI จำนวนทั้งสิ้น 73 คน พบเกิดภาวะไตเสื่อมจำนวน 19 คน และเป็นผู้ที่เคยมีประวัติการรักษาด้วยยาชนิดอื่นๆ ในกลุ่ม NRTI จำนวนทั้งสิ้น 168 คน พบเกิดภาวะไตเสื่อมจำนวน 22 คน รวมทั้งสิ้นตลอดการศึกษาพบผู้เกิดภาวะไตเสื่อม จำนวน 41 คน (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ที่เกิดภาวะไตเสื่อมในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด

ผู้ที่มีประวัติได้รับยา Tenofovir	จำนวนทั้งหมด (ราย)	จำนวนผู้เกิด ภาวะไตเสื่อม (ราย)
1. มีประวัติได้รับยา Tenofovir เป็นระยะเวลา อย่างน้อย 72 เดือน และไม่เคยมีประวัติ การรักษาด้วยยาชนิดอื่นๆ ในกลุ่ม NRTI	73	19
2. มีประวัติได้รับยา Tenofovir เป็นระยะเวลา อย่างน้อย 72 เดือน และเคยมีประวัติ การรักษาด้วยยาชนิดอื่นๆ ในกลุ่ม NRTI	168	22
รวม	241	41

ในการศึกษาภาวะไตเสื่อม พบว่าจากการติดตามผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดพบมี Person-years รวมทั้งสิ้นคิดเป็น 13.71 100Person-years โดยในกลุ่มนี้พบผู้ที่มีภาวะไตเสื่อม จำนวน 41 คน ซึ่งพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตเสื่อม (Incidence Rate) ทั้งสิ้น 2.99 ต่อ 100person-years (Cumulative incidence = 17.01 ต่อ 100) นอกจากนี้เมื่อพิจารณาค่า The median follow-up time ในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดพบมีค่าเท่ากับ 1,460 วัน

และเมื่อวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตเสื่อมในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด โดยการเปรียบเทียบปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ในผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ได้รับยา Tenofovir ระหว่างกลุ่มที่เกิดภาวะไตเสื่อม และกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตเสื่อม พบว่าปัจจัยต่างๆ ได้แก่ ปัจจัยด้านอายุที่เพิ่มขึ้น ($P\text{-value} = 0.006$), เพศชาย ($P\text{-value} \leq 0.001$), การที่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีอื่นมาก่อน ($P\text{-value} = 0.023$) และระดับ

Creatinine (mg/dL) ($P\text{-value} = 0.018$) มีความแตกต่างกันระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ $P\text{-value} \leq 0.05$ ดังผลการศึกษาในตารางที่ 1

จากนั้นเมื่อนำปัจจัยต่างๆ มาวิเคราะห์ทีละปัจจัยแบบ Univariate analysis ด้วยสถิติ Cox proportional hazards models ผลการวิเคราะห์พบว่าปัจจัยการที่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีอื่นมาก่อนมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาในการเกิดภาวะไตเสื่อมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P\text{-value} = 0.046$) โดยผู้ที่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีอื่นมาก่อนมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตเสื่อมเมื่อติดตามตลอดการศึกษา มากกว่าผู้ที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิดอื่นมาก่อนถึง 1.938 เท่า (Hazard ratio = 1.938, 95% CI for HR 1.010-3.717, $P\text{-value} = 0.046$) ในขณะที่ไม่พบว่าปัจจัยอื่นๆ นั้นสัมพันธ์กับระยะเวลาในการเกิดภาวะไตเสื่อม ดังผลการศึกษาในตารางที่ 3 นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์

Multivariate analysis พบว่าผู้ที่เคยใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิดอื่นมาก่อนการใช้ยา Tenofovir เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตเสื่อม มากกว่าผู้ที่ไม่เคยใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิดใดมาก่อน ถึง 3.126 เท่า เมื่อมีการควบคุมปัจจัยอื่นๆ (Adjusted Hazard ratio = 3.126 , 95% CI for HR 1.380-

7.083, P-value = 0.006) และจากการศึกษานี้พบว่าผู้ที่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีอื่นมาก่อนเป็นปัจจัยเดียวที่สัมพันธ์ต่อระยะเวลาในการเกิดภาวะไตเสื่อมในกลุ่มผู้ที่ใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิด Tenofovir (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อระยะเวลาการเกิดภาวะไตเสื่อมในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดที่ละปัจจัย

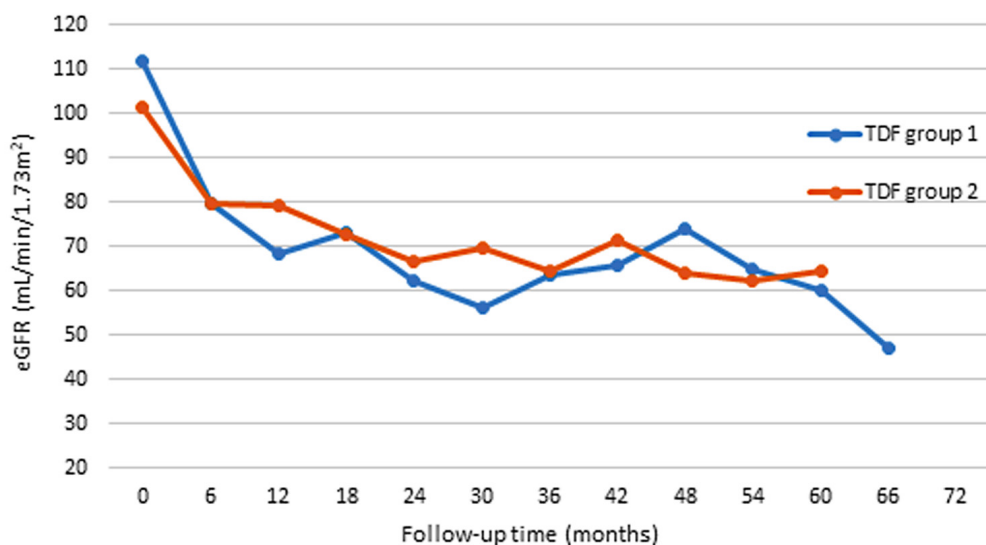
ปัจจัยที่ศึกษา	Univariate analysis		
	Crude HR	95% CI for HR	P-value
อายุที่เพิ่มขึ้นทุก 1 ปี	0.996	0.951–1.044	0.869
เพศ (ชาย Vs หญิง)	1.285	0.606–2.716	0.515
ระดับ Creatinine (mg/dL)	1.335	0.266–6.707	0.725
ระดับ eGFR (ml/min/1.73m ²)	0.999	0.984–1.015	0.914
เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีอื่นมาก่อน	1.938	1.010–3.717	0.046

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์แบบ Multivariate analysis เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อระยะเวลาการเกิดภาวะไตเสื่อมในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด โดยควบคุมปัจจัยรบกวนอื่นๆ

ปัจจัยที่ศึกษา	Multivariate analysis		
	Adjusted HR	95% CI for HR	P-value
อายุที่เพิ่มขึ้นทุก 1 ปี	0.987	0.891–1.093	0.800
เพศ (ชาย Vs หญิง)	3.767	0.291–48.777	0.310
ระดับ Creatinine (mg/dL)	0.041	0.000–4,056.473	0.586
ระดับ eGFR (ml/min/1.73m ²)	0.958	0.858–1.070	0.447
เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีอื่นมาก่อน	3.126	1.380–7.083	0.006

และในจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา Tenofovir เมื่อนำมาพิจารณาค่าอัตราการกรองของเสียของไต (eGFR) ตลอดระยะเวลาการศึกษาพบว่าผู้ที่ใช้ยา Tenofovir ตลอดระยะเวลา 72 เดือนที่ติดตาม และไม่มีประวัติใช้ยาชนิดอื่นในกลุ่ม NRTI ซึ่งมีจำนวน 73 คน พบมีแนวโน้มของค่า eGFR ลดลงรวดเร็วในช่วง 6 เดือนแรกของ

การติดตาม ดังภาพที่ 1 เช่นเดียวกับลักษณะของกราฟในผู้ที่ได้รับยา Tenofovir ตลอดระยะเวลา 72 เดือนที่ติดตาม และเคยมีประวัติใช้ยาชนิดอื่นในกลุ่ม NRTI และทั้งนี้ลักษณะกราฟของทั้งสองกลุ่มพบว่า มีแนวโน้มค่า eGFR ค่อนข้างคงที่เมื่อระยะเวลาผ่านไปประมาณ 18 เดือน ดังภาพที่ 5



ภาพที่ 1 แสดงค่า eGFR ในผู้ที่ได้รับยา Tenofovir ที่เกิดภาวะไตเสื่อม โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ที่ใช้ยา Tenofovir และไม่มีประวัติใช้ยาชนิดอื่นในกลุ่ม NRTI (TDF group 1) และผู้ที่เคยมีประวัติใช้ยาชนิดอื่นในกลุ่ม NRTI (TDF group 2)

วิจารณ์

ในการศึกษานี้พบจำนวนผู้เกิดภาวะไตเสื่อมทั้งสิ้นจำนวน 41 คน แบ่งเป็นเกิดภาวะไตเสื่อมที่วัดจากการที่มีค่า $eGFR \leq 60$ มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ติดต่อกันตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป ในระยะเวลา มากกว่า 3 เดือน จำนวน 16 คน และจาก

การปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีเนื่องจากสาเหตุทางไต จำนวน 25 คน ซึ่งถึงแม้จะมีหลายการศึกษาที่ศึกษาการเกิดพิษต่อไตจากการที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิด Tenofovir แต่ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาชนิดนี้นั้นก็ยังไม่ทราบกลไกระดับเซลล์ที่แน่ชัด แต่ที่

ผ่านมา มีการศึกษาที่สรุปทฤษฎีที่นักวิจัยให้การสนับสนุน ซึ่งทฤษฎีดังกล่าวมีข้อมูลสนับสนุนหลายประการที่อาจทำให้เชื่อได้ว่ากลไกการเกิดพิษต่อไตจากยา Tenofovir นั้นเป็นไปตามทฤษฎีที่นักวิจัยคาดการณ์⁽¹²⁾

สำหรับอาการข้างเคียงต่างๆ ที่ได้จากการศึกษาวิจัยต่างๆ ที่ผ่านมา พบว่ายา Tenofovir ทำให้เกิดปัญหา เช่น ท้องเสีย ท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน และมีผลต่อไต⁽¹²⁻¹⁶⁾ เช่น การเกิดกลุ่มอาการของ Fanconi's syndrome^(12,17-19) ซึ่งทำให้เป็นข้อจำกัดในการรักษาทางคลินิก และอาจเกิดอาการรุนแรงถึงขั้นภาวะไตวายเฉียบพลัน (ESRD)^(12,20,21) แต่ในการศึกษานี้ไม่พบผู้ที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน อีกทั้งผลของการศึกษานี้ยังพบว่าระยะเวลาที่ 174 วัน หรือ 5.8 เดือน เป็นระยะเวลาเร็วที่สุดที่ผู้ที่ใช้ยา Tenofovir เกิดภาวะไตเสื่อมสำหรับระยะเวลาที่นานที่สุดที่เกิดภาวะไตเสื่อมหลังจากเริ่มติดตามเท่ากับ 2,095 วัน 69.83 เดือน โดยผลจากการศึกษานี้มีระยะเวลาในการเกิดภาวะไตเสื่อมไม่สอดคล้องกับผลจากการศึกษาของ เกศรินทร์ ชัยศิริ และคณะ⁽⁶⁾ ซึ่งระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตเร็วสุดอยู่ที่ 1 เดือน ผลการวิจัยที่ไม่สอดคล้องกันนี้อาจจะเนื่องมาจากเกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินพิษต่อไตแตกต่างกับงานวิจัยนี้โดยงานวิจัยนี้พิจารณาภาวะไตเสื่อมจากค่าประมาณอัตราการกรองของเสียผ่านไต (estimated Glomerular filtration Rate : eGFR โดยคำนวณจากสมการ CKD-EPI) มีค่าน้อยกว่า 60 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร

ติดต่อกันตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไป ในระยะเวลา มากกว่า 3 เดือน หรือมีการปรับเปลี่ยนขนาดยาหรือเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีเนื่องจากสาเหตุทางไต แต่งานวิจัยของ เกศรินทร์ ชัยศิริ และคณะ⁽⁶⁾ พิจารณาจากการลดลงของ glomerular filtration rate (GFR) >25% จากค่าที่ baseline (คำนวณจากสมการ Simplified MDRD) นอกจากนี้ อาจเกิดจากปัจจัยอื่นของกลุ่มตัวอย่าง เช่น อายุ น้ำหนัก และการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย การใช้ยาในกลุ่ม protease inhibitor ร่วมด้วย และระยะเวลาการใช้ยาต้านเอชไอวีอื่นก่อนเริ่มใช้ Tenofovir เป็นต้น และในการศึกษานี้พบ Incidence rate ในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด เท่ากับ 2.99 ต่อ 100 Person-years ซึ่งมีค่าต่ำกว่าหลายๆ การศึกษาที่ผ่านมา⁽⁴⁻⁶⁾

และเมื่อศึกษาปัจจัยอื่นๆ ด้วยสถิติ Cox proportional hazards analysis โดยมีการควบคุมปัจจัยอื่นๆ พบว่าอายุไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตเสื่อม ซึ่งต่างจากหลายการศึกษาที่ผ่านมา^(4-5,22-23) นอกจากนี้ยังพบว่าดัชนีมวลกาย และ น้ำหนักตัวไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตเสื่อมในการศึกษานี้เช่นกัน ซึ่งขัดแย้งกับผลการศึกษาของประเทศญี่ปุ่น⁽²⁴⁾ ที่พบว่าน้ำหนักตัวที่น้อยหรือผู้ที่ที่มีค่าดัชนีมวลกายที่น้อยนั้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการลดลงของค่า eGFR มากกว่าร้อยละ 25 จากที่ baseline หรือสัมพันธ์กับการเกิดการทำงานของไตผิดปกติ^(4-6,25-27) แต่ก็มีบางการศึกษาที่ผลการศึกษาสอดคล้องกับการศึกษานี้ เช่น การศึกษาของประเทศ

ได้หวั่น⁽²⁸⁾ ที่ไม่พบว่าการมีน้ำหนักตัวที่น้อย นั้นสัมพันธ์กับการเกิดการทำงานของไต ผิดปกติ นอกจากนี้ในการศึกษาที่ผ่านมา เคยมีนักวิจัยศึกษาพบว่าโรคประจำตัว เช่น โรคความดันโลหิตสูง^(29,30) และโรค เบาหวาน⁽⁵⁾ สัมพันธ์กับการเกิดปัญหา ทางไต แต่ผลจากการศึกษานี้ไม่พบว่าโรค ความดันโลหิตสูง และโรคเบาหวานสัมพันธ์ ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตเสื่อม

สำหรับประเด็นของการได้รับยา ด้านไวรัสเอชไอวีชนิดอื่นก่อนหน้านี้ที่จะเข้า มาในการศึกษา มีหลายการศึกษา^(6,27,31) เคยพบข้อมูลว่าการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวี ชนิดอื่นมาก่อนอาจมีความสัมพันธ์กับ การเกิดพิษต่อไตโดยพบว่าค่า GFR ลดลง ในช่วง 6 เดือนแรกของการใช้ยา Tenofovir ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับยาด้านไวรัสเอชไอวี ชนิดอื่นมาก่อน แต่ไม่พบการลดลงของ ค่า GFR ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาด้าน ไวรัสเอชไอวีชนิดอื่นก่อน ซึ่งผลการศึกษานี้ เป็นไปในลักษณะสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า เนื่องจากพบว่าการศึกษาที่เคยได้รับ ยาด้านไวรัสเอชไอวีชนิดอื่นมาก่อนในกลุ่ม ผู้ที่ได้รับยาด้านไวรัสเอชไอวีชนิด Tenofovir สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตเสื่อม แต่หาก วิเคราะห์เฉพาะในกลุ่มผู้ใช้ยาด้านไวรัส เอชไอวีชนิด Tenofovir พบว่าปัจจัยด้าน ระยะเวลาที่เคยได้รับยาด้านไวรัสเอชไอวี ชนิดอื่นๆ มาก่อนพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ กับระยะเวลาในการเกิดภาวะไตเสื่อม

ผลการวิเคราะห์ในการศึกษานี้ ทำให้ทราบอัตราอุบัติการณ์ของการเกิด ภาวะไตเสื่อม และปัจจัยอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับ

ระยะเวลาของการเกิดภาวะไตเสื่อมอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งได้แก่ ยาต้านไวรัส เอชไอวีที่ได้รับชนิด Tenofovir และการที่ เคยได้ยาด้านไวรัสเอชไอวีชนิดอื่นมาก่อน เข้าร่วมการศึกษา สำหรับปัจจัยอื่นๆ ที่จาก การวิเคราะห์ด้วยวิธีทางสถิติแต่ไม่พบ ความสัมพันธ์นั้น ในการรักษาทางคลินิกก็ ไม่ควรที่จะมองข้าม เช่น โรคความดันโลหิตสูง เป็นต้น เนื่องจากมีหลายการศึกษาที่พบ ความสัมพันธ์ และมีข้อมูลทางวิชาการ สนับสนุนว่าโรคความดันโลหิตสูงอาจมีผล เกี่ยวข้องกับปัญหาทางไตในผู้ที่ได้รับยา ด้านไวรัสเอชไอวี และผลจากการศึกษานี้ ก็ให้ผลในทางสนับสนุนงานวิจัยอื่นๆ ที่ พบว่ายาด้านไวรัสเอชไอวีชนิด Tenofovir เกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงให้การ ทำงานของไตผิดปกติ และพบว่าการศึกษาที่เคย ได้รับยาด้านไวรัสเอชไอวีชนิดอื่นมาก่อน เข้าการศึกษาอาจสัมพันธ์กับระยะเวลาใน การเกิดภาวะไตเสื่อมในผู้ที่ได้รับยาด้านไว รุสเอชไอวีชนิด Tenofovir และนอกจากนี้ ยังพบว่าระยะเวลาที่เกิดภาวะไตเสื่อม ที่เร็วที่สุด คือประมาณ 5.8 เดือน ซึ่งถือว่า เป็นระยะเวลาค่อนข้างเร็ว ดังนั้นในการ ใช้ยาด้านไวรัสเอชไอวีควรมีการพิจารณา ปัจจัยต่างๆ อย่างใกล้ชิด

สรุป

จากผลการวิเคราะห์ในประเด็นต่างๆ ของการศึกษานี้พบว่า มีจุดอ่อนในหลายประเด็น เนื่องด้วยการศึกษานี้มีรูปแบบ Retrospective Cohort study ทำให้ข้อมูลบางอย่างไม่ได้ถูกวัดเพื่อเก็บข้อมูลในประวัติคนไข้ตั้งแต่ก่อนการเข้าการศึกษา เช่น urinalysis เป็นต้น ซึ่งข้อมูลนี้เป็นข้อมูลในการวัดการเกิด Proteinuria ซึ่งเป็นภาวะหนึ่งของการวัดการเกิด Chronic kidney disease ดังนั้นการประเมินปัจจัยหรือความเสี่ยงของการเกิดภาวะไตเสื่อมที่ได้ในการศึกษานี้อาจจะ Underestimated และโดยธรรมชาติของการศึกษาในรูปแบบ Retrospective study คือไม่สามารถควบคุมคุณลักษณะของประชากรที่เข้ามาในการศึกษา และในการศึกษานี้อาจมีจุดเด่นคือเนื่องจากในการศึกษานี้เก็บข้อมูลกลุ่มตัวอย่างในสถานพยาบาลขนาดใหญ่ 2 แห่งที่มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีเข้ารักษาเป็นจำนวนมาก ซึ่งข้อมูลหรือกลุ่มตัวอย่างที่เข้ามาในการศึกษานี้อาจจะเป็นตัวแทนของประชากรส่วนใหญ่ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้อาจจะเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีเกี่ยวกับการเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น เป็นข้อมูลที่มีประโยชน์ต่อสถานพยาบาลในการวางแผนติดตามและเป็นแนวทางในการดำเนินงานด้านสาธารณสุขในการวางนโยบายเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่ก่อให้เกิดพิษต่อไตที่เกี่ยวข้องเนื่องมาจากการได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีและที่สำคัญคือเป็นข้อมูลในการเลือกสูตรยาและการดูแลที่เหมาะสมแก่ผู้ติดเชื้อ

เอชไอวี เพื่อประโยชน์สูงสุดในการรักษา และลดภาวะแทรกซ้อนที่ก่อให้เกิดพิษต่อไตของผู้ป่วย นอกจากนี้ประโยชน์ต่อการพัฒนา ยาด้านไวรัสเอชไอวีชนิดอื่นๆ ในอนาคตที่จะไม่ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนและมีประสิทธิภาพดีกว่ายาเดิมที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน และเป็นประโยชน์และเป็นข้อมูลสำหรับผู้สนใจหรือผู้ทำวิจัยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุนบัณฑิตศึกษา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล และความร่วมมือของเจ้าหน้าที่ในการอนุเคราะห์ให้เข้าเก็บข้อมูลของคลินิกโรคติดเชื้อและภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรงพยาบาลศิริราช และแผนกอายุรกรรม ผู้ป่วยนอก สถาบันบำราศนราดูร และผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกท่าน

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Number of people (all ages) living with HIV [Internet]. 2019 [Cited 2020 Oct 18]. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/number-of-people-\(all-ages\)-living-with-hiv](https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/number-of-people-(all-ages)-living-with-hiv)
2. World Health Organization. Estimated antiretroviral therapy coverage among people living with HIV (%) [Internet] 2019. [Cited 2020 Oct 18]. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/estimated-antiretroviral-therapy-coverage-among-people-living-with-hiv-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/estimated-antiretroviral-therapy-coverage-among-people-living-with-hiv-(-))
3. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ศูนย์พัฒนาระบบบริการยาต้านไวรัสสำหรับผู้ติดเชื้อเอช ไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย กรมควบคุมโรค. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2549/2550. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2550.
4. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, et al. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PloS one* 2011;6(7):e29977
5. Kyaw NT, Harries AD, Chinnakali P, Antierens A, Soe KP, Woodman M, et al. Low Incidence of Renal Dysfunction among HIV-Infected Patients on a Tenofovir-Based First Line Antiretroviral Treatment Regimen in Myanmar. *PloS one* 2015; 10(8):e0135188
6. เกศรินทร์ ชัยศิริ. ความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ยาทีโนโฟเวียร์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี. [วิทยานิพนธ์ปริญญา]. กรุงเทพฯ: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2552.
7. Pujari SN, Smith C, Makane A, Youle M, Johnson M, Bele V, et al. Higher risk of renal impairment associated with tenofovir use amongst people living with HIV in India: a comparative cohort analysis between Western India and United Kingdom. *BMC Infectious Diseases* 2014;173(14):1-7.
8. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* (London, England) 2012;26(7):867-75.
9. Woratanarat K, Kanjanabuch T, Suankratay C. Tenofovir disoproxil fumarate-associated nephrotoxicity in HIV-infected patients: a prospective controlled study. *The Journal of the Medical Association of Thailand*. 2013; 96(4):432-9.

10. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS* (London, England). 2009; 23(15):1971-5.
11. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine* 2009;150(9):604-12.
12. วิศิษฐ์ ต้นหยง, พีรยศ ภูมิรศิลปะธรรม, จัตชัย ฉิ้นไพศาล. ทีโนโฟเวียร์และพิษต่อไตระดับเซลล์. *วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา* 2560;22(2):248-59.
13. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40(8): 1194-8.
14. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2004;292(2):191-201.
15. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, D'Avolio A, Barreiro P, Albalade M, Vispo E, et al. Impairment in kidney tubular function in patients receiving tenofovir is associated with higher tenofovir plasma concentrations. *AIDS* 2010;24(7):1064-6.
16. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougnot B, Girard PM, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *American Journal of Kidney Diseases* 2002;40(6):1331-3.
17. Del Palacio M, Romero S, Casado JL. Proximal tubular renal dysfunction or damage in HIV-infected patients. *AIDS Reviews* 2012;14(3):179-87.
18. Gitman MD, Hirschwerk D, Baskin CH, Singhal PC. Tenofovir-induced kidney injury. *Expert Opinion on Drug Safety* 2007;6(2):155-64.
19. Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney International* 2010;8(11):1171-7.
20. Lyseng-Williamson KA, Reynolds NA, Plosker GL. Tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2005;65(3): 413-32.

21. Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006;50(10):3297-304.
22. Nishijima T, Gatanaga H, Komatsu H, Tsukada K, Shimbo T, Aoki T, et al. Renal function declines more in tenofovir- than abacavir-based antiretroviral therapy in low-body weight treatment-naive patients with HIV infection. *PloS one* 2012;7(1):e29977.
23. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *American Journal of Kidney Diseases* 2011;57(5):773-80.
24. Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, et al. Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. *AIDS (London, England)* 2014;28(13):1903-10.
25. Chaisiri K, Bowonwatanuwong C, Kasettrat N, Kiertiburanakul S. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal function decline among Thai HIV-infected patients with low-body weight. *Current HIV Research* 2010;8(7): 504-9.
26. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, Baldelli S, Fucile S, Castagnoli L, et al. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. *PloS One* 2013;8(12):e80242.
27. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun Shelly, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitors-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors-based therapy. *The Journal of Infectious Diseases* 2008;197(1):102-8.
28. Huang YS, Chan CK, Tsai MS, Lee KY, Lin SW, Chang SY, et al. Kidney dysfunction associated with tenofovir exposure in human immunodeficiency virus-1-infected Taiwanese patients. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2017;50:595-603.
29. Suzuki S, Nishijima T, Kawasaki Y, Kurosawa T, Mutoh Y, Kikuchi Y, et al. Effect of tenofovir disoproxil fumarate on incidence of chronic kidney disease and rate of estimated glomerular filtration rate decrement in HIV-1-infected treatment-Naive Asian Patients: results from 12-year observational cohort. *AIDS Patient Care and STDs* 2017;31(3):105-12.

30. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007;21(10):1273-81.

31. Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1 Infected patients. *HIV Clinical Trials* 2007;8(3):164-72.

.....