

54364201 : สาขาวิชาวิทยาการทางเภสัชศาสตร์

คำสำคัญ : วาร์ฟาริน/ภาวะพหุสัณฐาน/ไซโตโครม พี2ซี9/วิเคออาร์ซี1

บุรุษกร ทรัพย์สุพรรณ : ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐานของ CYP2C9 และ VKORC1 ต่อขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยชาวไทย. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ภก.รศ.ดร.ฉัตรชัย ฉิ้นไพศาล และ ภก.รศ.ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา. 61 หน้า.

การศึกษานี้เป็นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุสัณฐาน ยีน CYP2C9 และ VKORC1 กับขนาดยารวาร์ฟารินและสร้างสมการเพื่อทำนายขนาดยารวาร์ฟารินที่เหมาะสมในผู้ป่วยชาวไทย

การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยนอกที่ได้รับยารวาร์ฟารินจำนวน 91 คนของโรงพยาบาลพลพยุหเสนา จ.กาญจนบุรี โดยทำการเก็บตัวอย่างเลือด ขนาดยา เพศ อายุ น้ำหนักและส่วนสูง หลังจากนั้นนำตัวอย่างเลือดที่ได้มาตรวจวิเคราะห์ทางพันธุกรรมและใช้เทคนิค Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) ในการวิเคราะห์พหุสัณฐานของยีน

ผลการศึกษาพบความถี่ของยีน CYP2C9 ชนิด \*1/\*1 (wild type) จำนวน 90 คน (ร้อยละ 98.90) ชนิด \*1/\*3 เพียง 1 คน (ร้อยละ 1.20) และไม่พบชนิด \*3/\*3 พบความถี่ของพหุสัณฐานของยีน VKORC1 -1639 ชนิด GG มีจำนวน 9 คน (ร้อยละ 9.89) ชนิด GA และชนิด AA จำนวน 30 คน (ร้อยละ 32.97) และ 52 คน (ร้อยละ 57.14) ตามลำดับ พบว่าผู้ป่วยที่มียีน VKORC1 -1639 ชนิด AA มีค่าเฉลี่ยของขนาดยารวาร์ฟารินที่ได้รับต่อสัปดาห์ ( $19.97 \pm 7.61$  mg) ต่ำกว่าชนิด GG ( $37.89 \pm 12.02$  mg) และชนิด GA ( $29.48 \pm 11.50$  mg) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) เมื่อนำภาวะพหุสัณฐานของยีนและข้อมูลอื่น มาสร้างสมการถดถอยเพื่อทำนายขนาดยารวาร์ฟารินได้สมการที่มีความสามารถในการทำนายความแตกต่างของขนาดยาได้ 45.3% ซึ่งประกอบด้วยภาวะ พหุสัณฐานของยีน VKORC1 -1639 ชนิด AA, อายุและน้ำหนัก โดยภาวะพหุสัณฐานของยีน VKORC1 -1639 ชนิด AA และอายุมีอิทธิพลเชิงลบต่อขนาดยา ในขณะที่น้ำหนักมีอิทธิพลเชิงบวกต่อขนาดยา

---

สาขาวิทยาการทางเภสัชศาสตร์

ลายมือชื่อนักศึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ 1. .... 2. ....

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2556

54364201 : MAJOR : PHARMACEUTICAL SCIENCES

KEY WORD : WARFARIN/GENETIC POLYMORPHISM/CYP2C9/VKORC1

BURUSSAKORN SUBSUPHAN : WARFARIN DOSE REQUIREMENT IN THAI PATIENTS WITH CYP2C9 AND VKORC1 GENETIC POLYMORPHISM. THESIS ADVISORS : ASSOC.PROF.CHATCHAI CHINPAISAL,Ph.D. AND ASSOC.PROF.MANAT PONGCHAIDECHA,Ph.D. 61 pp.

The purposes of this study were to investigate the influence of genetic polymorphisms of CYP2C9\*3 and VKORC1 -1639 G>A on warfarin dose requirement and to establish an equation for predicting the warfarin maintenance dose in Thai patients.

91 out patients receiving warfarin at Phahol Polpayuhasena Hospital, Kanchanaburi were recruited into this study. Whole blood, dose and demographic data were collected. Blood samples were analyzed for the genetic polymorphism by Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) technique.

CYP2C9\*1/\*1 (wild type) genotype was found in 90 patients (98.90%), and CYP2C9\*1/\*3 was found in only 1 patient (1.10%). No CYP2C9\*3/\*3 genotype was observed. Polymorphisms of VKORC1 -1639 GG was found in 9 patients (9.89%), while GA and AA genotype were found in 30 patients (32.97%) and in 52 patients (57.14%), respectively. Patients with VKORC1 -1639 AA genotype required statistically and significantly lower, average weekly warfarin dose ( $19.97 \pm 7.61$  mg) than GG genotype ( $37.89 \pm 12.20$  mg) and GA genotype ( $29.48 \pm 11.50$  mg) with the p value < 0.05. Using stepwise multiple linear regression, VKORC1 -1639 AA, age and weight could explain about 45.3% of the variation of warfarin maintenance dose. Multivariate analysis of the equation indicated a significant negative correlation between warfarin dose and VKORC1 -1639 AA and age, but a significant positive correlation between warfarin dose and weight.

---

Program of Pharmaceutical Sciences  
Student's signature .....  
Thesis Advisors' signature 1. .... 2. ....

Graduate School, Silpakorn University  
Academic Year 2013

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพหุลักษณะของ CYP2C9 และ VKORC1 ต่อขนาดยารวาร์ฟารินในผู้ป่วยชาวไทย ได้รับทุนสนับสนุนจากสถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยศิลปากรและทุนอุดหนุนการวิจัยจากบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร จึงทำให้เกิดการศึกษานี้ขึ้น ดิฉันขอขอบพระคุณผู้เกี่ยวข้องในหน่วยงานดังกล่าวทุกท่านที่ให้การสนับสนุนการศึกษาในครั้งนี้

ดิฉันขอขอบพระคุณคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลพหลพลพยุหเสนาทุกท่าน หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม หัวหน้ากลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ หัวหน้างานโลหิตวิทยาและเจ้าหน้าที่ห้องโลหิตวิทยาทุกท่านที่ให้การสนับสนุนการศึกษาครั้งนี้เป็นอย่างดี

ดิฉันขอกราบขอบพระคุณ ภก.รศ.ดร.ฉัตรชัย ฉิ่นไพศาล และภก.รศ.ดร.มนัส พงศ์ชัยเดชา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ทั้งสองท่านที่ให้คำ แนะนำ ความรู้ ความช่วยเหลือ เป็นกำลังใจตลอดจนแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆในการศึกษาครั้งนี้จนทำให้วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จได้อย่างสมบูรณ์ ขอขอบพระคุณ ภก.ศศ.ดร.สุรวุฒิ วัฒนา ประธานกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์ที่ให้คำแนะนำและวางแผนการศึกษาในระดับปริญญาโทให้ตั้งแต่เข้าเรียน ขอขอบพระคุณพ.วิบูลย์ ภัณฑาภิรักษ์ กรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์ที่ได้ให้คำแนะนำและชี้แนะในการทำวิจัยในโรงพยาบาล ขอขอบคุณรศ.นพ.บัณฑิต ชุมวรฐายี จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นที่ได้ให้ความกรุณาตรวจสอบโครงการวิจัยและให้คำแนะนำในด้านจริยธรรมการวิจัย ทั้งนี้ขอขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากรทุกท่านที่ได้ให้ความรู้ คำแนะนำ ความช่วยเหลือ ตลอดจนเป็นกำลังใจในการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้ สุดท้ายนี้ขอกราบขอบพระคุณบิดามารดา นายสุทธิพงษ์และนางณัฐติ ทรัพย์สุพรรณรวมทั้งสามี นายอภิศักดิ์ ชัยวิจิต ที่ให้การสนับสนุน ช่วยเหลือและเป็นกำลังใจอย่างดียิ่งจนทำให้วิทยานิพนธ์เล่มนี้สำเร็จเสร็จสิ้นลงได้ด้วยดี