

## ระบาดวิทยาของภาวะไวรัสบีเคในปัสสาวะ พลาสมาและภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายไต 12 เดือน

นพ.ปิ่นฉัตร มงคลรัตนกุล<sup>ก</sup>, นพ.จักรพงษ์ บรมินهنทร์<sup>ข</sup>, นพ.สุรศักดิ์ กันตชูเวสศิริ<sup>ค</sup>

<sup>ก</sup>หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลพัสสนิคม ชลบุรี

<sup>ข</sup>หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี กรุงเทพมหานคร

<sup>ค</sup>หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี กรุงเทพมหานคร

### บทคัดย่อ

**ที่มาและความสำคัญ:**ภาวะไตเสื่อมจากเชื้อไวรัสบีเคเป็นสาเหตุหนึ่งของการสูญเสียการทำงานของไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต การคัดกรองและสืบค้นภาวะการติดเชื้อทั้งในปัสสาวะและในพลาสมาเป็นกลยุทธ์ที่สำคัญในการป้องกันการเกิดภาวะไตเสื่อมจากเชื้อไวรัสบีเคและภาวะแทรกซ้อนที่ตามมา ข้อมูลการศึกษาวิจัยย้อนหลังเกี่ยวกับการเก็บข้อมูลของอุบัติการณ์การเกิดการติดเชื้อไวรัสบีเคยังต่ำกว่าความเป็นจริงเนื่องด้วยการคัดกรองยังไม่สามารถปฏิบัติได้ครอบคลุม การศึกษาวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดการติดเชื้อไวรัสบีเคทั้งในปัสสาวะและในพลาสมา รวมทั้งความเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสบีเค ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในประเทศไทย

**ระเบียบวิธีวิจัย:**การศึกษาวิจัยแบบดำเนินไปข้างหน้าของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลรามาธิบดี

ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ.2562 ถึง เดือนมีนาคม พ.ศ. 2563 ซึ่งผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต จะได้รับการเก็บปัสสาวะ และพลาสมา เพื่อตรวจระดับไวรัสในปัสสาวะที่ระยะเวลา 1, 2, 3, 6, 9 และ 12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต ด้วยวิธีวัดปริมาณเชื้อไวรัสแบบปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรส แบบเรียลไทม์ กำหนดค่าของไวรัสในปัสสาวะโดยหากไวรัสมีปริมาณ  $< 10^7$  ตัว/มล.และ  $\geq 10^7$  ตัว/มล. จะเรียกว่ากลุ่มไวรัสบีเคในปัสสาวะต่ำและสูงตามลำดับ เช่นเดียวกับในพลาสมา หากพบค่าของไวรัสในพลาสมามีปริมาณ  $< 10^4$  ตัว/มล.และ  $\geq 10^4$  ตัว/มล. จะเรียกว่ากลุ่มไวรัสบีเคในพลาสมาต่ำและสูงตามลำดับ โดยอุบัติการณ์ถูกคำนวณโดย Kaplan-meier ในส่วนของข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่มีไวรัสบีเคในปัสสาวะสูงและกลุ่มอื่น เปรียบเทียบโดย chi square หรือ student's T-test ซึ่งปัจจัยเสี่ยงของกลุ่มที่มีปริมาณไวรัสในปัสสาวะสูงวิเคราะห์ด้วย cox proportional hazard model

**ผลลัพธ์:**ในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย 100 คน มี 1 คนที่ถูกนำออกจากการศึกษาเนื่องจากไม่สามารถปลูกถ่ายไตได้ในห้องผ่าตัด ในช่วงเวลา 12 เดือน หลังปลูกถ่ายไต พบอุบัติการณ์ของภาวะติดเชื้อไวรัสในปัสสาวะระดับต่ำ ระดับสูง การติดเชื้อไวรัสบีเคในพลาสมาระดับต่ำและระดับสูง จำนวน 22.63%, 13.14%, 9.49% และ 5.11% ตามลำดับ จากข้อมูลความสัมพันธ์ของปัจจัยการเกิดไวรัสบีเคปริมาณสูงในปัสสาวะพบว่าความสัมพันธ์ผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานในช่วง 6 เดือนแรก ซึ่งสูงถึง 3.49 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 3.49 [95% CI (1.28-9.51)], P=0.015)แต่ในช่วง 12 ปีพบว่าโรคเบาหวานยังคงเป็นความเสี่ยงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในส่วนของค่า PRA ทั้ง 12 เดือนหลังทำการปลูกถ่ายไต พบว่า ค่า PRAที่สูงขึ้นจัดเป็นความเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 1.02 [95% CI (1.00-1.04)], P=0.023) และยังไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะสลดไตหลังการรักษาภาวะไวรัสบีเคในพลาสมาสูง

**สรุป:**การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงภาวะการติดเชื้อไวรัสบีเคในปัสสาวะระดับสูงสามารถทำนายโอกาสการเกิดภาวะการติดเชื้อไวรัสบีเคในพลาสมาได้และโรคเบาหวานจัดเป็นความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสบีเคในปัสสาวะระดับสูง

**คำสำคัญ:** อุบัติการณ์ การติดเชื้อไวรัสบีเคในปัสสาวะ การติดเชื้อไวรัสบีเคในพลาสมา ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต

## ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย(Background)

ไวรัสบีเค (BK virus) เป็นไวรัสในกลุ่มโพลิโอมavirus (Polyomavirus) ที่ก่อให้เกิดโรคในมนุษย์ โดยไวรัสบีเค มักก่อโรคในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะหรือไขกระดูก โดยสามารถทำให้เกิดโรคตั้งแต่ไม่มีอาการ ได้แก่ การติดเชื้อโดยไม่แสดงอาการ การอักเสบของเนื้อเยื่อไต ท่อทางเดินปัสสาวะตีตันหรือ ภาวะไตเสื่อมที่เรียกว่า BKV-associated nephropathy (BKVAN) ซึ่งมักพบในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต ไปจนถึงมีอาการ ได้แก่ ปัสสาวะเป็นเลือด (hemorrhagic cystitis) ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก (1) BKVAN จัดเป็นหนึ่งในสาเหตุที่ทำให้ไตที่ปลูกถ่ายมีการทำงานแย่ลง (allograft dysfunction) พบความชุกร้อยละ 1-10 หลังการปลูกถ่ายไต(1)โดยข้อมูลการศึกษาของพิมพิมล อยู่ประเสริฐและคณะ ณ โรงพยาบาลรามธิบดี ได้รวบรวมข้อมูลจากผู้ปลูกถ่ายไตตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ.2554 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ.2559 ทั้งหมด 623 ราย ในจำนวน 327 รายได้รับการตรวจเพื่อค้นหา BKVAN ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 52.5 มีผู้ป่วยจำนวน 39 ราย จากทั้งหมด 327 ราย ได้รับการวินิจฉัย BKVAN ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 11.9 (2) ปัจจัยเสี่ยงของ BKVAN ได้แก่ ปัจจัยด้านผู้บริจาคไต การติดเชื้อ BKV ในอดีต การมี HLA mismatch มาก การมี HLA-C7 ส่วนปัจจัยด้านผู้รับบริจาคไต ได้แก่ อายุมาก เพศชาย เชื้อชาติ non-African American โรคประจำตัวเป็นเบาหวาน และปัจจัยเสี่ยงด้านการผ่าตัดเปลี่ยนไต ได้แก่ การปฏิเสธไตที่ปลูกถ่ายอย่างเฉียบพลัน ระยะเวลาที่ไตขาดเลือดไปเลี้ยง ไตบริจาคทำงานช้า การใส่ท่อทางเดินปัสสาวะ การใช้ยาชักนำด้วย anti-thymocyte globulin และการให้ยากดภูมิประคับประคองต่อด้วย tacrolimus และ/หรือ mycophenolate mofetil (3)

โดยทั่วไปการวินิจฉัย BKVAN อาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยา โดยการตรวจทางพยาธิวิทยาจะตรวจพบการแบ่งตัวของไวรัสในเซลล์ท่อไต (renal tubular cells) หรือเซลล์ Bowman's capsular cells หรือ decoy cells (enlarged nuclei with smudgy chromatin changes, intranuclear viral inclusions, inflammatory infiltrate, necrosis, and/or fibrosis) ซึ่งมีความไวต่ำและอาจไม่สามารถทำการตัดชิ้นเนื้อไตได้ในผู้ป่วยทุกราย ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีการใช้การตรวจสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัสบีเคซึ่งเป็นวิธีที่สะดวกกว่า โดยสามารถตรวจสารพันธุกรรมได้ในพลาสมา (BK viremia) โดยใช้ค่าตัดที่มากกว่า  $10^4$  ตัวต่อมล. หรือตรวจในปัสสาวะ (BK viruria) โดยใช้ค่าตัดที่มากกว่า  $10^7$  ตัวต่อมล. เพื่อวินิจฉัย BKVAN นอกจากนั้นการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนอาจพบ haufen ซึ่งมีความจำเพาะต่อการติดเชื้อดังกล่าว(3)

เนื่องจากยังไม่มียาค้านไวรัสบีเคที่มีการพิสูจน์ประสิทธิภาพได้ชัดเจน แนวทางการรักษา BKVAN จึงเน้นที่การลดยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ หยุดยากดภูมิ anti-metabolite ลดขนาดยากดภูมิ calcineurin inhibitor (CNI) ลงร้อยละ 25-50 หรือการรักษาอื่นๆ ได้แก่ การใช้ยา leflunamide, cidofovir, ciprofloxacin หรือ intravenous immunoglobulin อย่างไรก็ตามการลดยากดภูมิคุ้มกันอาจทำให้เกิดการสลายไตที่ปลูกถ่ายได้(3)

แนวทางการดูแลผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต แนะนำการตรวจคัดกรอง BKVAN (4) ซึ่งยังไม่ได้ทำในทุกศูนย์ปลูกถ่ายอวัยวะในประเทศไทย ดังนั้นความชุกของ BKVAN ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตดังกล่าวข้างต้น จึงอาจต่ำกว่าความเป็นจริง การติดตามอุบัติการณ์การเกิดการติดเชื้อไวรัสบีเคในประเทศไทย เพื่อนำมาปรับแนวทางการตรวจคัดกรองเบื้องต้น และการวางแผนแนวทางการดูแลรักษาก่อนเกิดภาวะไตเสื่อมจากไวรัสบีเค (BKVAN)

เนื่องจากปริมาณยาควบคุมมีผลต่อการติดเชื้อไวรัสบีเคที่เพิ่มมากขึ้น การปรับยาควบคุมที่เหมาะสมโดยไม่ทำให้เกิดภาวะสลัดไตย่อมมีความสำคัญ การติดตามปริมาณระดับยาควบคุมควบคู่ไปกับการติดตามภาวะการติดเชื้อไวรัสบีเคย่อมส่งผลต่อการป้องกันการเกิดการติดเชื้อไวรัสบีเคได้ ในประเทศไทยเคยมีการเก็บข้อมูลเพื่อตรวจสอบว่าระดับยาควบคุมมีผลต่อการเกิดการติดเชื้อไวรัสบีเคที่เพิ่มมากขึ้น โดยอธิบายเฉพาะปริมาณยา MPA ที่มากกว่า 1 กรัม มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสบีเคเพิ่ม(5) ส่วนยากลุ่ม CNI ยังไม่มีการเก็บข้อมูลมากนัก รวมถึงการย้อนติดตามข้อมูลตั้งแต่เดือนมกราคมถึงกรกฎาคม พ.ศ.2561 เพื่อติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตโดยไม่มีการคัดกรองการติดเชื้อไวรัสบีเค พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย โรคไตเสื่อมจากไวรัสบีเค (BKVAN) รวม 3 รายในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 100 ราย คิดเป็นร้อยละ 3 โดยเป็นผู้รับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต 2 ใน 3 ราย จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

### วัตถุประสงค์หลัก

1. ศึกษาอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสบีเคในปัสสาวะของผู้ป่วย 12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลรามาริบดี

### วัตถุประสงค์รอง

1. ศึกษาอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสบีเคในพลาสมาของผู้ป่วย 12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตในโรงพยาบาลรามาริบดี
2. ศึกษาความสัมพันธ์การติดเชื้อไวรัสบีเคในปัสสาวะและในเลือด
3. ศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์การติดเชื้อไวรัสบีเคในปัสสาวะระดับสูง
4. ศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะสลัดไตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตหลังได้รับการรักษาภาวะติดเชื้อไวรัสบีเคในพลาสมา
5. ติดตามภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 12 เดือน

## ระเบียบวิธีวิจัย (Materials and methods)

### ชนิดงานวิจัย

การศึกษาวิจัยจากข้อมูลจากเหตุไปหาผลแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study)

### กลุ่มประชากร

ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทั้งจากผู้บริจาคที่มีชีวิตและผู้บริจาคที่มีภาวะสมองตาย โดยอายุ  $\geq 18$  ปีและยินยอมเข้ารับการเก็บปัสสาวะและเจาะพลาสมาในงานวิจัยนี้ ยกเว้นกรณีที่การปลูกถ่ายไตไม่สำเร็จหรือผู้รับการปลูกถ่ายไตไม่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

## การเก็บข้อมูล

เป็นการเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าในโรงพยาบาลรามาริบัติ โดยจะเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยปลูกถ่ายไตรายใหม่ ในโรงพยาบาลรามาริบัติในช่วง มกราคม พ.ศ. 2562 - มีนาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 100 คน (คำนวณปริมาณ ประชากรเข้าร่วมวิจัยประมาณ 80 ราย) โดยจำนวนประชากรที่เข้าร่วมคิดจากอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสบีเคใน ปีสภาวะที่ร้อยละ 20 จากการศึกษาที่ผ่านมา (1, 6)

โดยข้อมูลที่เก็บมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

ส่วนที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับผู้ป่วย (demographic data) ประกอบด้วย อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง ค่าดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) โรคประจำตัว อาทิเช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคเกาต์ ค่าการทำงานของไต (creatinine) ของทั้งผู้รับไตและผู้บริจาคไต

ส่วนที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงการติดเชื้อไวรัสบีเค (risk factors) ได้แก่ ชนิดและขนาดยากดภูมิ

ส่วนที่ 3 ผลลัพธ์ของการรักษา

## ผลลัพธ์ของการศึกษา

ผลลัพธ์หลัก ได้แก่ อุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสบีเคในปีสภาวะ

ผลลัพธ์รอง ได้แก่ อุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสบีเคในพลาสมา ความสัมพันธ์ของปริมาณไวรัสบีเคในปีสภาวะและ ในพลาสมา อัตราการเกิดการสลับไตหลังรับการรักษาภาวะติดเชื้อไวรัสบีเคในพลาสมา ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วย หลังปลูกถ่ายไต 12 เดือน

## วิธีการดำเนินการวิจัย

ดำเนินการเก็บส่งตรวจ โดยเจาะพลาสมาใส่หลอดเก็บพลาสมา EDTA 6 mL ที่ 1, 2, 3, 6, 9 และ 12 เดือน หลังการปลูกถ่ายไตและเก็บปีสภาวะปริมาณ 25 mL ที่ 1, 2, 3, 6, 9 และ 12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต โดยส่งตรวจ ปริมาณไวรัสบีเคในปีสภาวะทุกราย โดยวิธี realtime-polymerase chain reaction (Vela Diagnostics; Fairfield, NJ, United States) และเมื่อผลไวรัสบีเคในปีสภาวะมากกว่าหรือเท่ากับ  $10^5$  copies/mL จะทำการส่งพลาสมาที่เก็บไว้ส่ง ตรวจปริมาณไวรัสบีเคในพลาสมาเพื่อวัดปริมาณเชื้อไวรัสในพลาสมาต่อไป

งานวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล รามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล

## การวิเคราะห์ข้อมูล

การรายงานอุบัติการณ์ BKVAN จะรายงานเป็นแบบสถิติเชิงบรรยาย (descriptive analysis) โดยข้อมูลที่มีตัวแปรจัดกลุ่ม (categorical variables) จะถูกรายงานเป็นรูปแบบของสัดส่วนและร้อยละ นำมาเปรียบเทียบโดยใช้ chi square test หรือ fisher exact test ส่วนข้อมูลแบบต่อเนื่อง จะถูกรายงานเป็นค่ามัธยฐาน และmedian) interquartile range และเปรียบเทียบแบบ Student *t* test ส่วนปัจจัยเสี่ยงจะถูกคำนวณโดยวิธี multivariate logistic regression และ hazard ratio (HR) ที่มีช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval, CI) ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสฮีปเปิล ผลลัพธ์ในการรักษาของผู้ป่วยจะถูกวิเคราะห์แบบ Kaplan-meier ค่า p-value < 0.05 กำหนดว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยข้อมูลทั้งหมดจะได้รับการวิเคราะห์โดยโปรแกรมทางสถิติ STATA เวอร์ชัน 15.0

## ผลการศึกษา

### ลักษณะของกลุ่มประชากร(Baseline characteristics)

ผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 100 ราย ปลูกถ่ายไตสำเร็จ 99 ราย จากการติดตามผลการตรวจปัสสาวะเพื่อตรวจหาปริมาณไวรัสฮีปเปิลหลังการปลูกถ่ายไตพบว่ามียุทธศาสตร์ที่ตรวจพบปริมาณไวรัสฮีปเปิลในปัสสาวะ  $\geq 10^7$  ตัวต่อมล. จำนวน 18 ราย และกลุ่มที่ ตรวจพบ  $< 10^7$  ตัวต่อมล. จำนวน 81 ราย โดยกลุ่มที่มีปริมาณไวรัสฮีปเปิลในปัสสาวะ  $\geq 10^7$  ตัวต่อมล. พบว่ามีอายุเฉลี่ยของผู้รับบริจาคไตเท่ากับ  $44.33 \pm 10.55$  ปี ผู้รับบริจาคไตเป็นเพศชาย 66.67% ในกลุ่มของผู้รับบริจาคไตรวมความเสี่ยงของอวัยวะ รวมทั้งค่า HLA mismatch รวมถึงการให้ยา Induction ก่อนเริ่มการปลูกถ่ายไต พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่าในกลุ่มที่มีปริมาณไวรัสฮีปเปิลในปัสสาวะ  $\geq 10^7$  ตัวต่อมล.มีโรคประจำตัวเป็นเบาหวาน 38.89% และค่า PRA จำนวน  $5.78 \pm 14.18$  ซึ่งต่างจากกลุ่มที่มีปริมาณไวรัสฮีปเปิลในปัสสาวะ  $< 10^7$  ตัวต่อมล. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** ตารางเปรียบเทียบกลุ่มประชากรที่มีปริมาณไวรัสบีเคในปัสสาวะ <math>10^7</math> และ  $\geq 10^7</math> ตัวต่อมล.$

|                   | Urine BK VL <math><10^7</math> (n = 81), N(%) | Urine BK VL $\geq 10^7</math> (n = 18), N(%)$ | P-Value      |
|-------------------|---|---|--------------|
| Age Mean $\pm$ SD | 41.70 $\pm$ 11.46                             | 44.33 $\pm$ 10.55                             | 0.374        |
| BMI Mean $\pm$ SD | 22.39 $\pm$ 4.74                              | 22.28 $\pm$ 3.14                              | 0.927        |
| Sex               |   |   | 0.843        |
| Male              | 52 (64.19)                                    | 12 (66.67)                                    |              |
| DM                | 10 (12.34)                                    | 7 (38.89)                                     | <b>0.013</b> |
| Type of Donor     |   |   | 0.318        |
| LRKT              | 29 (35.80)                                    | 7 (38.89)                                     |              |
| Standard Donor    | 23 (28.39)                                    | 3 (16.67)                                     |              |
| AKI Donor         | 27 (33.33)                                    | 7 (38.89)                                     |              |
| ECD Donor         | 2 (2.47)                                      | 0 (0)   |              |
| AKI/ECD Donor     | 0 (0)   | 1 (5.56)                                      |              |
| Donor risk        |   |   | 0.797        |
| VLR               | 4 (4.94)                                      | 0 (0)   |              |
| LR                | 8 (9.88)                                      | 2 (11.11)                                     |              |
| MR                | 64 (79.01)                                    | 14 (77.78)                                    |              |
| HR                | 5 (6.17)                                      | 2 (11.11)                                     |              |
| HLA Mismatch      |   |   | 0.596        |
| 0                 | 9 (11.11)                                     | 2 (11.11)                                     |              |
| 1                 | 11 (13.58)                                    | 4 (22.22)                                     |              |
| 2                 | 31 (38.27)                                    | 5 (27.78)                                     |              |
| 3                 | 19 (23.46)                                    | 3 (16.67)                                     |              |
| 4                 | 5 (6.17)                                      | 2 (11.11)                                     |              |
| 5                 | 3 (3.70)                                      | 0 (0)   |              |
| 6                 | 3 (3.70)                                      | 2 (11.11)                                     |              |
| PRA               | 4.64 $\pm$ 18.25                              | 5.78 $\pm$ 14.18                              | 0.000        |
| Induction         |   |   | 0.681        |
| Anti-IL2          | 52 (64.20)                                    | 14 (77.78)                                    |              |
| ATG               | 3 (3.70)                                      | 0 (0)   |              |
| No Induction      | 26 (32.10)                                    | 4 (22.22)                                     |              |
| Prograf           | 65 (80.25)                                    | 15 (83.33)                                    | 1.000        |
| Cyclosporin A     | 15 (18.52)                                    | 3 (16.67)                                     | 1.000        |
| MMF dose          |   |   | 0.314        |
| 1000              | 24 (30.38)                                    | 5 (27.78)                                     |              |
| 1500              | 45 (56.96)                                    | 13 (72.22)                                    |              |
| 2000              | 10 (12.66)                                    | 0 (0)   |              |

คำย่อ: AKI : Acute Kidney Injury, Anti-IL2 : Anti-Interleukin2, ATG : Anti-T-Lymphocyte Globulins, BMI: Body mass Index, BW : Body Weight, DM : Diabetes Millitus, HLA : Human Leukocyte Antigen, HR : High Risk, LR : Low Risk, LRKT : Liver Related Kidney Transplantation, MMF : Mycophenolate Mofetil, MR : Moderate Risk, PRA : Panel Reactive Antigen, VLR : Very Low Risk

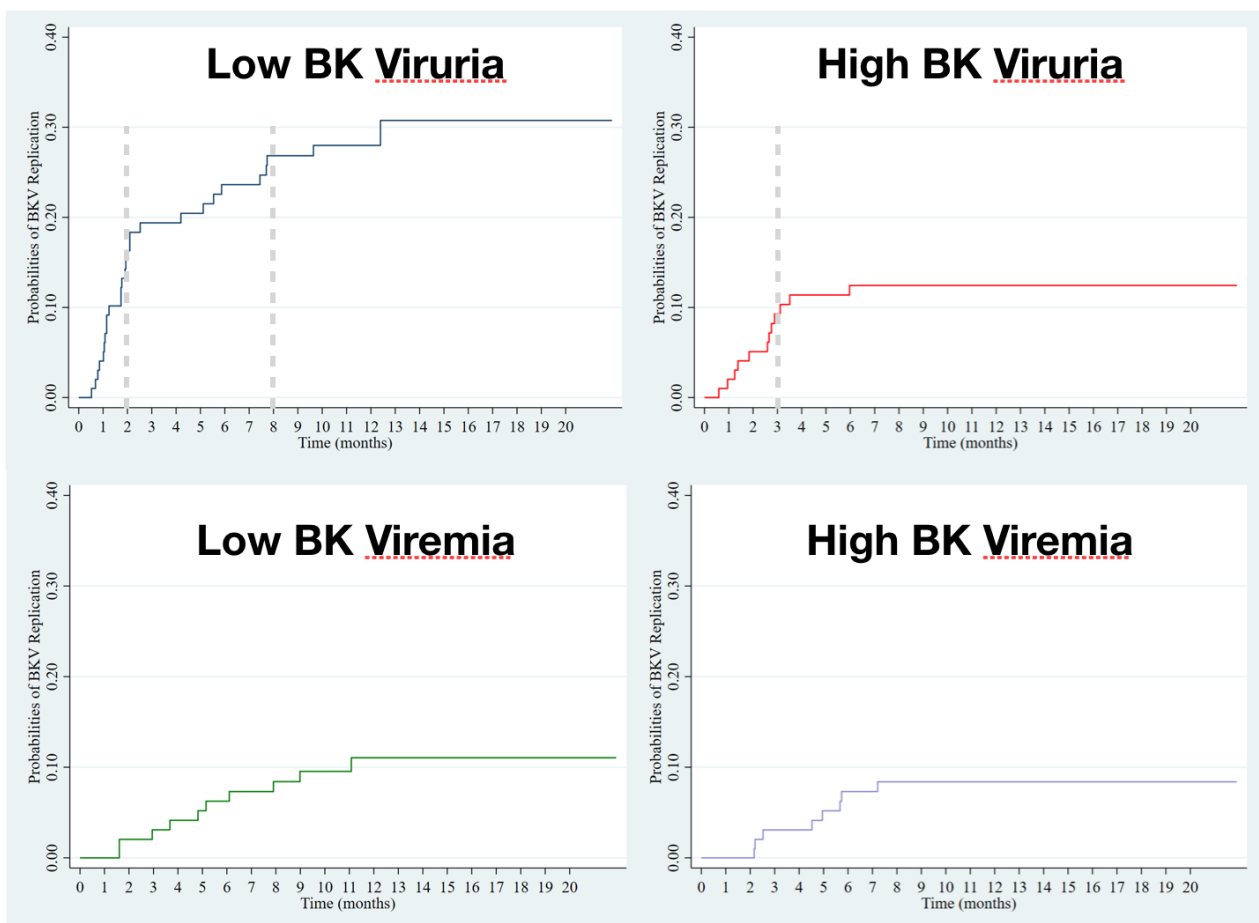
Donor risk\* อ้างอิงจากแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยปลูกถ่ายไต สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย 2014

## ผลการศึกษา

จากการติดตามผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตจำนวน 99 ราย เป็นเวลา 12 เดือน หลังได้รับการปลูกถ่ายไต พบว่ามีผู้ป่วยที่มีการตรวจพบปริมาณไวรัสบีเคในปัสสาวะ  $<10^7$  ตัวต่อมล.มีอุบัติการณ์ 22.63% ผู้ป่วยที่ตรวจพบปริมาณไวรัสบีเคในปัสสาวะ  $\geq 10^7$  ตัวต่อมล.มีอุบัติการณ์ 13.14% ผู้ป่วยที่ตรวจพบปริมาณไวรัสบีเคในพลาสมา  $<10^4$  ตัวต่อมล.มีอุบัติการณ์ 9.49% และผู้ป่วยที่ตรวจพบปริมาณไวรัสบีเคในพลาสมา  $\geq 10^4$  ตัวต่อมล.มีอุบัติการณ์ 5.11%

จากผลการศึกษาความน่าจะเป็นในการติดเชื้อไวรัสบีเคในแต่ละเดือนที่ผ่านไป จะพบว่ามีโอกาสดังแผนภูมิที่ 1 ซึ่งจะพบว่าเริ่มมีการติดเชื้อไวรัสบีเคในพลาสมา  $\geq 10^4$  ตัวต่อมล.ตั้งแต่ช่วงเดือนที่สองถึงสามหลังการปลูกถ่ายไต

**แผนภูมิที่ 1** แสดงความน่าจะเป็นที่ตรวจพบปริมาณไวรัสบีเคหลังการปลูกถ่ายไตตามระยะเวลา(เดือน)



เมื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยภายหลังปลูกถ่ายไตที่มีปริมาณไวรัสบีเคในปัสสาวะ  $\geq 10^7$  ตัวต่อมล. พบว่า PRA เป็นปัจจัยเสี่ยงเพียงปัจจัยเดียวในการศึกษาโดยคิดเป็น 1.02 เท่าของอีกกลุ่มซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยปัจจัยอื่น ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย ชนิดของการปลูกถ่ายไต HLA mismatch ขนาดยากดภูมิ ชนิดของยากดภูมิมารวมถึงปริมาณของยากดภูมิ MMF ไม่พบความแตกต่าง ในส่วนของภาวะโรคเบาหวานนั้นจะพบว่าใน

6 เดือนแรกถือเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการติดเชื้อไวรัสบีเคในปัสสาวะ แต่เมื่อติดตาม 12 เดือนจะพบว่าโรคเบาหวานยังจัดเป็นกลุ่มที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อมากกว่ากลุ่มปกติถึง 2.63 เท่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 : ตารางแสดงการวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการติดเชื้อไวรัสบีเคในปัสสาวะ  $\geq 10^7$  ตัวต่อมล.

|               |                 | 6 months      |               |         | 12 months     |               |         |
|---------------|-----------------|---------------|---------------|---------|---------------|---------------|---------|
|               |                 | Harzard ratio | 95% CI        | P-Value | Harzard ratio | 95% CI        | P-Value |
|               | Recipient's Age | 1.02          | (0.98, 1.07)  | 0.94    | 0.99          | (0.95, 1.05)  | 0.99    |
|               | BMI             | 0.99          | (0.89, 1.11)  | 0.963   | 0.98          | (0.86, 1.12)  | 0.78    |
| Sex           | Male            | 1             | -             | -       | 1             | -             | -       |
|               | Female          | 0.68          | (0.24, 1.93)  | 0.47    | 1.25          | (0.39, 3.93)  | 0.71    |
| HT            | No              | 1             | -             | -       | 1             | -             | -       |
|               | Yes             | 1.39          | (0.32, 6.07)  | 0.664   | 0.92          | (0.20, 4.20)  | 0.92    |
| DM            | No              | 1             | -             | -       | 1             | -             | -       |
|               | Yes             | 3.49          | (1.28, 9.51)  | 0.015   | 2.63          | (0.79, 8.75)  | 0.11    |
| Type of Donor | LRKT            | 1             | -             | -       | 1             | -             | -       |
|               | Standard Donor  | 0.73          | (0.18, 2.94)  | 0.663   | 1.44          | (0.29, 7.13)  | 0.66    |
|               | AKI Donor       | 1.43          | (0.49, 4.11)  | 0.512   | 2.20          | (0.55, 8.79)  | 0.27    |
|               | ECD Donor       | -             | -             | 1       | -             | -             | 1       |
|               | AKI/ECD Donor   | -             | -             | 1       | -             | -             | 1       |
| Terminal Cr   | <1              | 1             | -             | -       | 1             | -             | -       |
|               | 1.0-1.49        | 1.04          | (0.37, 2.97)  | 0.936   | 0.87          | (0.24, 3.22)  | 0.84    |
|               | 1.5-1.99        | -             | -             | 1       | -             | -             | 1       |
|               | >=2             | -             | -             | 1       | -             | -             | 1       |
| HLA MM        | 0               | 1             | -             | -       | 1             | -             | -       |
|               | 1               | 1.48          | (0.27, 8.13)  | 0.649   | 1.16          | (0.19, 6.97)  | 0.87    |
|               | 2               | 0.72          | (0.14, 3.74)  | 0.7     | 0.45          | (0.08, 2.72)  | 0.39    |
|               | 3               | 0.79          | (0.13, 4.75)  | 0.797   | 0.54          | (0.76, 3.84)  | 0.54    |
|               | 4               | 1.26          | (0.18, 9.02)  | 0.816   | 1.51          | (0.21, 10.73) | 0.68    |
|               | 5               | -             | -             | 1       | -             | -             | 1       |
|               | 6               | 0.96          | (0.09, 10.59) | 0.972   | -             | -             | 1       |
| PRA           | PRA             | 1.02          | (1.00, 1.04)  | 0.019   | 1.02          | (1.00, 1.04)  | 0.023   |
| Induction     | Anti-IL2        | 1             | -             | -       | 1             | -             | -       |
|               | ATG             | 2.19          | (0.28, 16.87) | 0.452   | 3.11          | (0.39, 24.58) | 0.28    |
|               | No Induction    | 0.67          | (0.12, 2.09)  | 0.492   | 0.47          | (0.10, 2.18)  | 0.34    |
| Prograf ind   | No              | 1             | -             | -       | 1             | -             | -       |
|               | Yes             | 1.02          | (0.29, 3.55)  | 0.976   | 2.59          | (0.34, 20.11) | 0.361   |
| CsA ind       | No              | 1             | -             | -       | 1             | -             | -       |
|               | Yes             | 1.01          | (0.29, 3.52)  | 0.986   | 0.39          | (0.05, 3.06)  | 0.375   |
| Conv MMF      | 1000            | 1             | -             | -       | 1             | -             | -       |
|               | 1500            | 1.73          | (0.56, 5.31)  | 0.339   | 1.02          | (0.31, 3.38)  | 0.98    |
|               | 2000            | -             | -             | 1       | -             | -             | 1       |



ส่วนของความสัมพันธ์การเกิดภาวะสัลดไตของผู้ป่วยหลังได้รับการรักษาภาวะติดเชื้อไวรัสบีเคในพลาสมา ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ทำการเจาะชิ้นเนื้อไตพิสูจน์ได้ว่ามีภาวะสัลดไตรวมทั้งสิ้น 17/99 ราย คิดเป็น 17.17% ซึ่งไม่สัมพันธ์กับการรักษาการติดเชื้อไวรัสบีเคในพลาสมาแต่อย่างใด

ในช่วงระยะเวลา 12 เดือนหลังการปลูกถ่ายไต ทางทีมวิจัยได้เก็บข้อมูลภาวะแทรกซ้อนรวมทั้งผลลัพธ์ของการปลูกถ่ายไตที่น่าสนใจดังตารางและแผนภูมิ

**ตารางที่ 3 :** ตารางแสดงข้อมูลผลลัพธ์ผู้ป่วยหลังผ่าตัดและติดตามการทำงานของไต 12 เดือน

|                               | N  | Detail  |
|-------------------------------|----|---|
| <b>Graft function post KT</b> |    |   |
| Immediate graft function      | 74 |   |
| Slow graft function           | 12 |   |
| Delay graft function          | 13 | ATI 10, ABMR 1, Denovo FSGS 1, UTI 1  |
| Fail kidney transplant        | 1  | Short renal vein  |
|                               |    |   |
| <b>Outcome</b>                |    |   |
| Alive                         | 91 |   |
| Dead with functioning graft   | 3  | Septic shock, Fungemia, Cardiac cause   |
| RRT                           | 6  | Cardiorenal syndrome, Fail KT, Denovo FSGS, Nephrectomy due to Infection 3 case |

**ตารางที่ 4 :** ตารางแสดงภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรมหลังปลูกถ่ายไต 12 เดือน

| <b>Surgical complication</b> | 1 month | 6 month | 12 month |
|------------------------------|---------|---------|----------|
| Perinephric collection       | 17      | 2       | 1        |
| Infected wound               | 6       |         |          |
| Urinoma                      | 1       |         |          |
| Lymphocele                   | 3       |         |          |
| Bowel perforation            | 1       |         |          |
| Hydrocele                    | 1       | 1       |          |
| TRAS                         | 1       | 2       | 1        |
| Hydronephrosis/Hydroureter   |         | 1       |          |
| Orchitis                     | 1       |         |          |

ตารางที่ 5 : ตารางแสดงภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมหลังปลูกถ่ายไต 12 เดือน รวมทั้งภาวะการสลับไต

| <b>Medical complication</b> | <b>1 month</b> | <b>6 month</b> | <b>12 month</b> | <b>Note</b>  |
|-----------------------------|----------------|----------------|-----------------|--|
| <b>Infection</b>            |                |                |                 |  |
| Pneumonia                   | 1              |                | 6               | Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas multophilia, Legionella pneumophillia, Legionella longbeachae, Acinetobacter baumannii, Psittacosis, Rhodococcus spp.   |
| Bronchitis                  |                | 2              |                 | RSV, Influenza A   |
| Enterocolitis               | 1              | 2              |                 | Aeromonas, CMV duodenitis, CMV Colitis   |
| Septicemia                  | 6              | 4              | 1               |  |
| PCP                         | 1              |                | 2               |  |
| Fungemia                    | 2              |                | 1*              | Candida albican, Trichosporon asahii, Candida grabata, Candida tropicalis, Norcardiasis*   |
| Other                       |                | 2*             | 2               | Scrub typhus, DHF, Strongyloid*, HSV genitalia*  |
| CMV viremia                 | 3              | 6              |                 |  |
| Adenovirus                  | 3              | 1              |                 |  |
| UTI                         | 30             | 12             | 3               |  |
| Eschericia Coli             | 13             | 6              |                 |  |
| Eschericia Coli (ESBL)      | 12             | 1              |                 |  |
| Enterococcus faecalis       | 5              | 1              |                 |  |
| Other                       | 3              | 7              | 1               | Klebsiella pneumonia non ESBL and ESBL, Morganella morganii, Proteus mirabilis ESBL, Rhizobium radiobacter, Tricosporon asahii, Staphylococcus aureus, Staphylococcus coagulase negative, Pseudomonas aeruginosa |
| Unknown                     | 1              | 1              |                 |  |
|                             |                |                |                 |  |
| <b>Non Infection</b>        |                |                |                 |  |
| PTDM                        | 5              | 1              |                 |  |
| Drug induce Transaminitis   | 12             |                |                 |  |
| Erythrocytosis              | 5              |                |                 |  |
| CNI toxicity                | 3              | 2              | 1               |  |
| CHF                         | 1              | 3              |                 |  |
| ARF                         | 1              | 1              | 1               |  |
| Other                       |                | 2              | 1*              | Chylous ascites, Milk alkali syndrome, IVC thrombosis*   |
| Rejection (Biopsy proven)   |                |                |                 |  |
| ABMR                        | 4              | 4              |                 |  |
| TCMR                        | 4              | 6              |                 |  |
| Borderline change           | 3              | 2              |                 |  |

## การอภิปราย

การศึกษานี้ถือเป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่มีการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 12 เดือน เพื่อตรวจหาอุบัติการณ์การเกิดการติดเชื้อไวรัสบีเคทั้งในปัสสาวะและในพลาสมา ซึ่งมีการปกปิดผลตรวจไม่ให้ทั้งแพทย์ผู้ตรวจรักษาและผู้ป่วยทราบถึงผลวิเคราะห์ ทำให้มั่นใจได้ว่าจะได้อุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสบีเคอย่างแท้จริง โดยวัตถุประสงค์หลักเพื่อการศึกษาอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสบีเคในประเทศไทย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้(7-10) ที่พบว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสบีเคในปัสสาวะอยู่ในช่วงประมาณ 30-60% โดยในการศึกษานี้จำแนกผู้ป่วยที่พบปริมาณไวรัสในปัสสาวะให้ละเอียดมากขึ้น โดยแบ่งเป็น ตรวจพบปริมาณไวรัสบีเคในปัสสาวะ  $<10^7$  ตัวต่อมล.และ  $\geq 10^7$  ตัวต่อมล. เท่ากับ 22.63 และ 13.14% ตามลำดับ และอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสในพลาสมาที่สอดคล้องเช่นเดียวกัน โดยในการศึกษานี้ปริมาณไวรัสบีเคในพลาสมาถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม โดยแยกที่ปริมาณไวรัส  $<10^4$  ตัวต่อมล.และ  $\geq 10^4$  ตัวต่อมล. เท่ากับ 9.49 และ 5.11% ตามลำดับ

จากข้อมูลแผนภูมิที่ 1 จะพบว่าช่วงที่กราฟมีความชันหรือช่วงที่มีโอกาสการติดเชื้อไวรัสบีเคในปัสสาวะจะอยู่ในช่วงเดือนที่ 2 ถึง 3 และ 8 โดยจากแนวทางปฏิบัติของชมรมโรคติดเชื้อในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะแห่งสหรัฐอเมริกา (6) กำหนดให้ตรวจพลาสมาหาปริมาณไวรัสบีเคหลังปลูกถ่ายไตทุกเดือนเป็นระยะเวลา 9 เดือน และทุก 3 เดือนจนครบ 2 ปี โดยสามารถใช้การตรวจปัสสาวะทดแทนได้

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะการติดเชื้อไวรัสในปัสสาวะ  $\geq 10^7$  ตัวต่อมล. ได้แก่โรคเบาหวาน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาเดิมที่เคอร์เนอร์ไว้แม้ว่าในการศึกษานี้จะสัมพันธ์ในช่วง 6 เดือนแรก แต่ยังมีแนวโน้มที่เป็นความเสี่ยง(11) รวมทั้งค่า PRA ที่แตกต่างกันมีนัยสำคัญทางสถิติโดยไม่พบความสัมพันธ์อื่น เช่นขนาดและยากดภูมิ ซึ่งอาจเป็นจากจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการวินิจฉัยการติดเชื้อมีปริมาณไม่มาก จึงแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ของข้อมูลได้ไม่ชัดเจน และในส่วนของการศึกษาเกี่ยวกับระดับยา MMF ในประเทศไทย ซึ่งอธิบายถึงขนาดยา MMF ที่มากกว่า 1,000 มิลลิกรัม มีโอกาสการติดเชื้อไวรัสในปัสสาวะ(5)ได้มากกว่านั้นไม่พบในการศึกษานี้

การศึกษานี้ตั้งใจขยายขอบเขตของการเปรียบเทียบการตรวจปริมาณปัสสาวะและในพลาสมา โดยจากสมมติฐานว่าสามารถพบการติดเชื้อไวรัสบีเคในพลาสมาได้นั้น ผู้ป่วยต้องได้รับการติดเชื้อทางปัสสาวะมาก่อน ซึ่งจากแนวทางการดูแลผู้ป่วยของชมรมโรคติดเชื้อในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะแห่งสหรัฐอเมริกา (4) การตรวจไวรัสบีเคในพลาสมา จัดทำเมื่อตรวจพบปริมาณไวรัสบีเคในปัสสาวะ  $\geq 10^7$  ตัวต่อมล. ซึ่งผลพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ที่เป็นแบบแผนชัดเจน กล่าวคือเมื่อมีปริมาณไวรัสบีเคในปัสสาวะ  $\geq 10^7$  ตัวต่อมล. และหรือมากขึ้นอีก ก็ไม่สามารถทำนายว่าค่าไวรัสบีเคในเลือด  $\geq 10^4$  ตัวต่อมล.ทั้งหมดได้

จากข้อมูลงานวิจัย(12) กล่าวถึงความสัมพันธ์ของการเกิดการสลดไตหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาภาวะติดเชื้อไวรัสบีเคในพลาสมา ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาวิจัยนี้ ผู้วิจัยเห็นว่าการศึกษายังมีการติดตามที่เป็นช่วงเวลานั้น และการติดเชื้อไวรัสบีเคในพลาสมามีจำนวนน้อย อาจต้องรอดติดตามผลระยะยาวมากขึ้นเพื่อหาความสัมพันธ์ดังกล่าวเพิ่มเติม

ข้อมูลภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายไตที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ทำให้เห็นถึงภาวะแทรกซ้อนที่ต้องระมัดระวังหลังทำการปลูกถ่ายไตในแต่ละช่วงเวลา รวมทั้งข้อมูลดังกล่าวสามารถนำมาอ้างอิงถึงการแนะนำผู้ป่วยในแง่ของความสำเร็จของการรักษา รวมทั้งเป็นประโยชน์ในแง่การเลือกให้การรักษาภาวะการติดเชื้อต่างๆ รวมถึงภาวะที่สงสัยการสลายไตภายหลังการปลูกถ่ายอีกด้วย

จุดเด่นของงานวิจัยนี้คือเป็นงานวิจัยแรกในประเทศไทยที่ทำการติดตามผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต โดยติดตามอุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นจริง รวมถึงเป็นข้อมูลที่สามารถนำมาประยุกต์กับการคัดกรองของประเทศไทย ซึ่งมีบริบททั้งทรัพยากรและกำลังคนแตกต่างจากแนวทางปฏิบัติของสหรัฐอเมริกา รวมทั้งแสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อไวรัสบีเคในพลาสมาได้แม้ในปัสสาวะจะยังไม่ถึงเกณฑ์ตามทฤษฎี อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีผู้ที่ติดเชื้อไวรัสบีเคปริมาณไม่มาก ทำให้เห็นความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงไม่ชัดเจน รวมทั้งหลังจากการตรวจพบไวรัสในปัสสาวะ  $\geq 10^7$  ตัวต่อมล. ทางผู้วิจัยจะแจ้งให้แพทย์เจ้าของไข้รับทราบเพื่อทำการติดตามผลไวรัสบีเคในพลาสมาต่อไป ซึ่งอาจทำให้อุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสบีเคในพลาสมาต่ำกว่าค่าจริง เนื่องจากอาจมีการปรับลดยาค่อนที่ระดับในพลาสมาจะถึงเกณฑ์

## บทสรุป

จากการศึกษานี้จึงสรุปได้ว่าอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสบีเคในปัสสาวะและในพลาสมาที่  $\geq 10^7$  และ  $\geq 10^4$  ตัวต่อมล. ประมาณ 22.63% และ 5.11% ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยติดตามเป็นระยะเวลา 12 เดือนตามลำดับ โดยพบว่าโรคเบาหวานและค่า PRA ความสัมพันธ์ต่อการติดเชื้อไวรัสบีเคในปัสสาวะ  $\geq 10^7$  ตัวต่อมล. จากข้อมูลดังกล่าวสามารถนำมาปรับใช้กับบริบทของประเทศโดยปรับแนวทางการคัดกรองไวรัสบีเคในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเริ่มต้นที่ 2 เดือนหลังปลูกถ่ายไต แต่อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาในระยะยาว เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์อื่นและอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสบีเคหากติดตามระยะยาว

## หลักฐานหรือข้อมูลอ้างอิง

1. Dekeyser M, Francois H, Beaudreuil S, Durrbach A. Polyomavirus-Specific Cellular Immunity: From BK-Virus-Specific Cellular Immunity to BK-Virus-Associated Nephropathy? *Front Immunol.* 2015;6:307.
2. Yooprasert P, Rotjanapan P. BK Virus-Associated Nephropathy: Current Situation in a Resource-Limited Country. *Transplant Proc.* 2018;50(1):130-6.
3. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(2):209-17.
4. Hirsch HH, Randhawa P. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:179-88.
5. Skulratanasak P, Mahamongkhonsawata J, Chayakulkeereeb M, Larpparisutha N, Premasathiana N, Vongwiwatana A. BK Virus Infection in Thai Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2018;50(4):1077-9.
6. Hirsch HH, Randhawa PS. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):e13528.
7. Leboeuf C, Wilk S, Achermann R, Binet I, Golshayan D, Hadaya K, et al. BK Polyomavirus-Specific 9mer CD8 T Cell Responses Correlate With Clearance of BK Viremia in Kidney Transplant Recipients: First Report From the Swiss Transplant Cohort Study. *Am J Transplant.* 2017;17(10):2591-600.
8. Bischof N, Hirsch HH, Wehmeier C, Amico P, Dickenmann M, Hirt-Minkowski P, et al. Reducing calcineurin inhibitor first for treating BK polyomavirus replication after kidney transplantation: long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(7):1240-50.
9. Hocker B, Schneble L, Murer L, Carraro A, Pape L, Kranz B, et al. Epidemiology of and Risk Factors for BK Polyomavirus Replication and Nephropathy in Pediatric Renal Transplant Recipients: An International CERTAIN Registry Study. *Transplantation.* 2019;103(6):1224-33.
10. Schachtner T, Babel N, Reinke P. Different risk factor profiles distinguish early-onset from late-onset BKV-replication. *Transpl Int.* 2015;28(9):1081-91.
11. Thangaraju S, Gill J, Wright A, Dong J, Rose C, Gill J. Risk Factors for BK Polyoma Virus Treatment and Association of Treatment With Kidney Transplant Failure: Insights From a Paired Kidney Analysis. *Transplantation.* 2016;100(4):854-61.
12. Cheungpasitporn W, Kremers WK, Lorenz E, Amer H, Cosio FG, Stegall MD, et al. De novo donor-specific antibody following BK nephropathy: The incidence and association with antibody-mediated rejection. *Clin Transplant.* 2018;32(3):e13194.