

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาของปัญหา

โรคไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B, HBV) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของโลก ในทั่วโลกมีประชากรมากกว่า 350 ล้านคนที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง (Chronic hepatitis B, CHB) ในแต่ละระยะที่แตกต่างกันและการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เป็นสาเหตุที่ทำให้มีอัตราการเสียชีวิต 1 ล้านคนต่อปี (Lavanchy, D., 2004) อัตราความชุกในการติดเชื้อกำหนดได้จากการตรวจพบแอนติเจนที่ผิวของไวรัส (Hepatitis B surface antigen, HBsAg) ในกระแสเลือด โดยอัตราการติดเชื้อความชุกระดับปานกลางอยู่ที่ 2-8 % ของประชากร ส่วนอัตราการติดเชื้อความชุกในระดับสูงจะมากกว่า 8% ของประชากร ซึ่งพบได้มากในทุกประเทศแถบเอเชียแปซิฟิกใต้ และแอฟริกา (Mast, EE., Margolis, HS., Fiore, AE., et al., 2005) ในปัจจุบันมีการศึกษาทางระบาดวิทยาของประชากรไทยจากกลุ่มตัวอย่างจาก 4 ภาคของประเทศเมื่อ พ.ศ. 2549 พบอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีประมาณร้อยละ 4 ดังนั้นในปัจจุบันประเทศไทยจึงเป็นประเทศที่มีความชุกของการติดเชื้อตับอักเสบบีปานกลาง (Chongsrisawat, V., 2006) และสายพันธุ์ที่พบมากที่สุดในประเทศไทย คือ genotype C (Suwannakarn, K., 2008) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดโรคตับแข็งและโรคมะเร็งตับที่ก่อให้เกิดการล้มเหลวของการทำงานของตับ ภาวะตับวายและทำให้เสียชีวิตในที่สุด แม้ว่าปัจจุบันมีการใช้ยาต้านไวรัส (Antiviral drugs) และอินเตอร์เฟอรอนในการรักษา แต่เนื่องจากการติดเชื้อไวรัสชนิดนี้เป็นการติดเชื้อรูปแบบเฉพาะที่เรียกว่า covalently closely circular DNA (cccDNA) ซึ่งทำให้ไวรัสสามารถอยู่ในเซลล์ตับได้เป็นเวลานานและการกำจัดไวรัสเป็นได้ยาก ทำให้การรักษาให้หายขาดได้เป็นไปได้ยาก ก่อให้เกิดการติดเชื้อและเกิดพยาธิสภาพแบบเรื้อรัง มีรายงานพบว่า 50-75% ของผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีแบบเรื้อรังจะมีการดำเนินไปของโรคจนก่อให้เกิดภาวะตับแข็งและมะเร็งตับจากการศึกษาในประเทศจีนพบว่ามีคนไข้ไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง 2-20% จะมีการดำเนินไปของโรคจนทำให้เกิดภาวะตับแข็งและอีกประมาณ 6-15% จะมีการดำเนินไปของโรคทำให้เกิดโรคมะเร็งตับ ซึ่งมีระยะเวลาเฉลี่ยในการดำเนินของโรคอยู่ประมาณ 5 ปี (Yuen, MF., Lai, CL., 2000; Fattovich, G., Giustina, G., Schalm, SW., et al., 1995; Chu, CM., 2000) การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังจะตรวจพบ HBsAg ไม่ต่ำกว่า 6 เดือนภายหลัง

การติดเชื้อเนื่องจากภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่สามารถกำจัดเชื้อออกไปได้ การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยจากการเกิดพยาธิสภาพที่ตับจะแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ กลุ่มแอนติเจนที่ผิวหุ้ม (Hepatitis e Antigen, HBeAg) ให้ผลบวก และกลุ่มแอนติเจนที่ผิวหุ้มให้ผลลบ กลุ่มที่ HBeAg ให้ผลลบ การตรวจพบแอนติเจนชนิด อี แอนติเจนเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกันวิทยาทั่วไป ที่เป็นการบ่งบอกการเกิดการแบ่งตัวของไวรัส ดังนั้นหากเกิด seroconversion ในส่วนของอีแอนติเจนบ่งบอกถึงการหยุดการแบ่งตัวของไวรัส แต่ปัจจุบันพบว่าในกลุ่มที่ HBeAg ให้ผลลบเนื่องจากเกิดการกลายพันธุ์ในส่วนของ Precore และ Basal core promoter ของยีนของไวรัสทำให้ไวรัสยังคงแบ่งตัวเพิ่มจำนวนอยู่แต่ที่ไม่สามารถตรวจพบ HBeAg ได้ ซึ่งปัจจุบันรูปแบบนี้เป็นการติดเชื้อที่สำคัญและมีรายงานพบว่าเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการพัฒนาการของโรคทำให้เกิดโรคตับแข็ง และมะเร็งตับ (Chu, C.J., Keefe, E.B., Han, S.H.P., et al., 2003)

เอนไซม์อะมิโนอลานีนทรานเฟอร์เรส (aminoalanine transferase, ALT) เป็นเอนไซม์ที่อยู่ในตับ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ชนิดนี้บ่งบอกการเกิดพยาธิสภาพที่ตับเกิดขึ้น การตรวจวิเคราะห์เอนไซม์ชนิดนี้ทำได้ง่ายและราคาถูก เป็นการตรวจในห้องปฏิบัติการทางเคมีคลินิกทั่วไป ดังนั้นจึงถือเป็นการตรวจที่สำคัญในการตรวจพยาธิสภาพตับ ตรวจติดตามการดำเนินไปของโรค และการติดตามการรักษา พบว่ามีรายงานว่า การเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยของเอนไซม์แม้จะอยู่ในช่วงที่ปกติก็พบว่ามีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของอัตราการพัฒนาของโรคไปเป็นตับแข็ง และมะเร็งตับ (Yuen, M.F., Yuan, H.J., Wong, D.K., et al., 2005) และมีความเสี่ยงที่จะตายจากการติดเชื้อในผู้ป่วย (Kim, H.C., Nam, C.M., Jee, S.H. and Han, K.H., 2004) และการทดสอบที่สำคัญอีกรายการในคนติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังคือ การตรวจหาระดับไลโปโปรตีนชนิดอัลฟาเฟโตรโปรตีน (Alpha-fetoprotein, AFP) ซึ่งการสูงขึ้นของ AFP มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็ง (Harada, T., Shigeta, K., Noda, K., et al., 1980; Realdi, G., Alberti, A., Rugge, M., et al., 1980)

การเกิดพยาธิสภาพที่ตับในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังเกิดจากกาตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายที่พยายามกำจัดไวรัส ดังนั้นการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามการติดเชื้อแบบเรื้อรัง บ่งบอกระยะของการดำเนินไปของโรคจึงมีความสำคัญในการตัดสินใจในการรักษา การให้ยาต้านไวรัสและบ่งบอกว่าการรักษาได้ผล ซึ่งมีผลสำคัญที่จะป้องกันการเกิดพยาธิสภาพที่ตับที่ร้ายแรง ป้องกันการเกิดภาวะตับแข็ง และการเกิดมะเร็งตับของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ก่อให้เกิดการเสียชีวิต จุดมุ่งหมายของวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

คือ การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับเอนไซม์ ALT และ AFP กับการกลายพันธุ์ของยีน BCP และ Precore ในเชื้อไวรัสอักเสบบีในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. ศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างระดับเอนไซม์ ALT และระดับ AFP ในคนไข้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บีแบบเรื้อรังทั้ง 2 กลุ่ม คือ HBeAg positive และ กลุ่ม HBeAg negative
2. ตรวจหาการกลายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบ บีส่วน ซี แอนติเจน ในคนไข้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บีแบบเรื้อรังกลุ่มที่ให้ผล HBeAg เป็นลบ

ความสำคัญของการวิจัย

ไวรัสตับอักเสบ บีแบบเรื้อรัง การใช้ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการมีความสำคัญในการตัดสินใจเพื่อปรับแนวทางการรักษา เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตเนื่องจากการติดเชื้อ วิทยานิพนธ์นี้จึงศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างผลตรวจทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ทั่วไปที่สามารถตรวจได้ง่าย และราคาถูก เพื่อหาแนวทางการตรวจติดตามการรักษาได้อย่างถูกต้อง และคุ้มค่า และเนื่องจากในปัจจุบันพบว่าการกลายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบ บี อาจมีผลต่อการดำเนินของโรค วิทยานิพนธ์นี้จึงศึกษาหาการกลายพันธุ์ในคนไข้ที่ให้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางภูมิคุ้มกันวิทยา HBeAg เป็นลบ ซึ่งปัจจุบันคนไข้กลุ่มนี้เป็นรูปแบบที่สำคัญที่พบมากในผู้ติดเชื้อแบบเรื้อรัง

ขอบเขตของการวิจัย

เป็นการศึกษาของตัวอย่างซีรัมที่เหลือจากการตรวจตามปกติ จำนวน 120 ตัวอย่าง โดยเก็บรวบรวมจากผู้ป่วยที่มีการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไวรัสตับอักเสบ บีแบบเรื้อรังในโรงพยาบาลเลิดสิน ตั้งแต่เดือน ตุลาคม พ.ศ. 2550 จนถึงเดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2551 โดยตัวอย่างจะถูกนำมาทดสอบหาค่า ALT โดยใช้เครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติทางเคมีคลินิก Dade RXL การตรวจหาค่า AFP, HBe-Ag, Anti-HBe โดยใช้เครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติทางภูมิคุ้มกันวิทยาคลินิก AxSYM และซีรัมของกลุ่มที่ศึกษาที่ให้ผล HBe-Ag เป็นลบ จะนำมาตรวจหาการกลายพันธุ์ของไวรัสที่ซีแอนติเจน ในยีนส่วนของ precore และ basalcore promoter ของไวรัส โดยใช้หลักการตรวจ DNA sequencing