

บทที่ 5

บทสรุป

อภิปรายผล

ในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง จำนวน 114 คน ของโรงพยาบาลเลิดสินพบว่าส่วนใหญ่เป็นกลุ่มที่ตรวจไม่พบ HBeAg คิดเป็น 66.67% ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Funk, ML. และคณะ แห่งมหาวิทยาลัย North Carolina ประเทศอเมริกา ในปี 2002 ที่ตรวจพบว่าในกลุ่ม HBeAg ที่ให้ผลลบคิดเป็น 68% (Funk, ML., et al., 2002) ผลจากการศึกษาพบว่า ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามการดำเนินไปของโรคของผู้ป่วย คือค่า ALT และค่า AFP มีความสัมพันธ์ไปในทางบวก (ดังตาราง 8) แสดงให้เห็นว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้งสองการทดสอบนี้ เมื่อนำมาตรวจเพื่อพยากรณ์การดำเนินไปของโรคและจะได้ผลไปแนวทางเดียวกัน จึงควรจะนำมาตรวจร่วมกันเพื่อการพยากรณ์การดำเนินไปของโรคได้ดียิ่งขึ้น และจากการศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินของโรคสาเหตุหนึ่งคือเพศ จากการศึกษาพบว่าผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แบบเรื้อรัง ในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ซึ่งผลเหมือนกับการศึกษาของคณะวิจัยอื่น ๆ ในประเทศต่าง ๆ เช่น ไต้หวัน ฝรั่งเศส เป็นต้น (Liaw, YF., 1988; Hoofnagle, 1981; Zarski, JP., 2006) และจากการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ผลของระดับเอนไซม์ ALT ในเลือดผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง ในเพศชายมีค่าสูงกว่าเพศหญิงอย่างมีนัยสำคัญ (ตาราง 9) ซึ่งแสดงถึงว่าในเพศชายมีการอักเสบของตับและมีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการดำเนินโรคไปเป็นภาวะตับแข็งและมะเร็งตับที่มากกว่าเพศหญิง สาเหตุที่ผู้ชายมีความเสี่ยงน่าจะเกิดจากเพศชายมีการดำรงชีวิตที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการดำเนินไปของโรคที่ทำให้เกิดการติดเชื้อแบบเรื้อรัง เช่นการดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ การทำงานหนักและพักผ่อนน้อย นอกจากนี้มีการศึกษาแบบตัดขวางหลายรายงานพบว่าอัตราส่วนการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แบบเรื้อรังของผู้ชายต่อผู้หญิงเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ จากกลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มีสุขภาพดีไปสู่ผู้ป่วยตับแข็งและมะเร็งตับแสดงว่าผู้ชายมีการดำเนินโรคที่รุนแรงกว่าผู้หญิง สาเหตุที่ผู้ชายมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งตับมากกว่าผู้หญิงอาจเกิดจากความแตกต่างของฮอร์โมนเพศ โดยเชื่อว่าฮอร์โมนเพศชาย (androgen) เป็นตัวกระตุ้นการเกิดมะเร็งตับ ในขณะที่ฮอร์โมนเพศหญิง (estrogen) เป็นตัวยับยั้งการเกิดมะเร็งตับ ซึ่งมีการศึกษาในหนูทดลองที่ยับยั้งการแสดงออกของ androgen receptor พบว่าสามารถชะลอการเกิดมะเร็งตับได้ (Yeh, SH., 2010) และมีการศึกษาพบว่า การติดเชื้อร่วมกับ delta ไวรัส (ไวรัสตับอักเสบบี D) จากการติดต่อทางเพศจะเป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้

เกิดการทำลายของตับในเพศชายมากกว่าเพศหญิง (Ahmad, N., 2008) และมีการศึกษาพบว่าในหนูทดลองเพศผู้ที่มีการติดเชื้อแบบเรื้อรัง มีการตรวจพบโปรตีน apolipoprotein AI (Apo AI) เป็นสารที่กระตุ้นการตอบสนองต่อร่างกายต่อการติดเชื้อ ทำให้มีการดำเนินของโรคที่รุนแรงกว่าในเพศเมีย ที่ตรวจไม่พบโปรตีนชนิดนี้ (Yang, F., 2010) และการที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง ให้ผลการตรวจหา HBeAg เป็นลบเป็นจำนวนมากกลุ่มที่มากกว่า กลุ่ม HBeAg เป็นบวก อาจเนื่องมาจากปัจจุบันมีการเพิ่มวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เข้ากับโปรแกรมการได้รับวัคซีนในการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในเด็กแรกเกิด หรือ Expanded programmed for Immunization (EPI) ของประเทศไทย ตั้งแต่ปี 1992 ทำให้พบว่าอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หลังปี พ.ศ. 2535 มีอัตราการต่ำลง จึงทำให้การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ทำการศึกษาพบว่าอยู่ในช่วงอายุ 20-80 ปี (เกิดก่อนปี พ.ศ. 2532) ซึ่งในช่วงการติดเชื้อของไวรัสตับอักเสบบี ผู้ติดเชื้อผ่านกระบวนการของ seroconversion ของ HBeAg ทำให้ตรวจไม่พบ HBeAg และตรวจพบแอนติบอดีของ HBeAg (Anti-HBe) ให้ผลเป็นบวก และเมื่อมีการติดเชื้อมาในระยะเวลาานาน ทำให้ผู้ที่ติดเชื้อในบางรายเกิดการกลายพันธุ์ของไวรัส ในส่วนของ Precore ยีน (PC) และ Basal core promoter (BPC) ยีน ซึ่งปัจจุบันที่พบบ่อย คือ PC ที่ตำแหน่ง G1896A และ ตำแหน่ง BCP A1762T และ 1764A (Carman, WF., Brunetto, MR., 1990) และในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ HBeAg เป็นลบมีอายุมากกว่าผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นบวกอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในปี พ.ศ. 2551 ที่ประเทศบังคลาเทศ Ahmad N และคณะ ที่พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ HBeAg เป็นลบมีอายุมากกว่าผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นบวก (Ahmad, N., et al., 2008) ซึ่งเนื่องจากผู้ติดเชื้อกลุ่ม HBeAg ที่ให้ผลลบ จะเป็นผู้ที่มีการติดเชื้อมายาวนานกว่า กลุ่ม HBeAg ที่ให้ผลเป็นบวก ทำให้เกิด seroconversion ของ HBeAg และเกิดการกลายพันธุ์ทำให้ตรวจไม่พบ HBeAg จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ HBeAg เป็นลบมีค่าเอนไซม์ ALT และค่าปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (HBV viral load) ที่ต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ HBeAg ให้ผลบวก โดยมีค่าต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งแสดงถึงว่าผู้ป่วยกลุ่ม HBeAg ให้ผลลบมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดที่ต่ำทำให้มีการอักเสบของเนื้อตับที่น้อยกว่ากลุ่ม HBeAg ให้ผลบวก ซึ่งผลการศึกษานี้ก็คล้ายคลึงกับผลการศึกษาอื่น ในปี พ.ศ. 2543 ผลการศึกษาของนายแพทย์ ยง ภู่วรวรรณ และคณะ พบว่าในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง กลุ่ม HBeAg ให้ผลลบมีค่าระดับเอนไซม์และปริมาณไวรัสในกระแสเลือดต่ำกว่าผู้ป่วยกลุ่ม HBeAg ให้ผลบวก (Tangkijvanich, P., 2000) การตรวจหา HBeAg ในเชิงปริมาณ เพื่อใช้ในการติดตามผลการรักษาด้วยยา PEG-IFN ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังพบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษามีระดับเฉลี่ยของ HBeAg ในเลือดก่อน

การรักษาต่ำกว่าผู้ที่ไม่ตอบสนองอย่างมีนัยสำคัญ แต่ปริมาณไวรัส HBV ในเลือดก่อนการรักษาไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้ (Tangkijvanich, P., 2010) และจากการศึกษาครั้งนี้พบว่าระดับ AFP ระหว่างกลุ่มผู้ป่วย HBeAg ลบ สูงกว่า กลุ่มผู้ป่วย HBeAg บวกอย่างมีนัยสำคัญ ด้วย นั้นแสดงว่าผู้ป่วย HBeAg บวก มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับแข็ง และมะเร็งตับ เหมือนกับการศึกษาของ Harada, T. และคณะ ที่พบว่า การเพิ่มขึ้นของค่า AFP เป็นการบ่งบอกต่อการเสี่ยงการเกิดมะเร็งตับ (Harada, T., et al., 1980) ส่วนการศึกษาในการกลายพันธุ์ของไวรัส ด้วยวิธี DNA sequencing มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง ที่ให้ผลการตรวจ HBeAg เป็นลบ จำนวน 33 ราย พบว่า มีการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง BCP (A1792T และ G1764A) ร้อยละ 69.70 ซึ่งคล้ายคลึงกับผลการศึกษาทางระบาดวิทยาของการกลายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบี ในประเทศไทย ก่อนหน้านี้ที่มีการศึกษา ในปี พ.ศ. 2543 ที่พบว่าการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง BCP (A1792T และ G1764A) 69.40% (Tangkijvanich, P., 2000) และผลของการศึกษาครั้งนี้พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง BCP (A1792T และ G1764A) ไม่มีความแตกต่างของระดับเอนไซม์ ALT ค่า AFP และปริมาณไวรัสในกระแสเลือด กับกลุ่มที่ไม่กลายพันธุ์ ซึ่งจากข้อมูลส่วนใหญ่จากการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (Cross-sectional study) และการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุม (case-control study) พบว่าการกลายพันธุ์แบบนี้พบได้ในผู้ป่วยที่มีการดำเนินของโรคตับไม่รุนแรงหรือไม่มีอาการ แต่ผลบ่งชี้ว่าการกลายพันธุ์มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของตับอักเสบบีเรื้อรังโดยเฉพาะการเกิดตับแข็งและมะเร็งตับ ซึ่งการกลายพันธุ์ทำให้การตอบสนองของ T lymphocytes ลดลง (Malmassari, SL., 2007) หรือ เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนของ X protein ซึ่งเป็นผลทำให้มีการยับยั้งการทำงานของ p53 ซึ่งเป็นยีนต้านมะเร็ง (Hussain, SP., 2007) แต่เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยดำเนินการศึกษายังมีจำนวนน้อยและยังไม่ใช่ผู้ป่วยที่มีภาวะตับแข็งหรือมะเร็งตับทำให้ข้อมูลการดำเนินไปของการเกิดภาวะตับแข็งหรือมะเร็งตับอย่างไม่แน่ชัด ส่วนผลการศึกษากการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง precore (G1896A) พบว่ามีการกลายพันธุ์ที่สูงขึ้นคือพบการกลายพันธุ์ร้อยละ 63.6% แต่จากการศึกษาในปี พ.ศ. 2543 ในประเทศไทยพบว่าการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง precore (G1896A) ร้อยละ 25 ซึ่งน่าจะเกิดจากปัจจุบันมีการใช้ยาต้านไวรัสเพิ่มมากขึ้นทำให้ไวรัสมีการกลายพันธุ์เพื่อป้องกันการทำลายของยาต้านไวรัสอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ขึ้นได้ ซึ่งจากการศึกษาของ Lazarevic, I. และคณะ พบว่า การใช้ยาต้านไวรัสมีผลต่อทำให้เกิดการกลายพันธุ์อย่างเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (Lazarevic, I., 2010) และมีการศึกษาพบว่าเมื่อให้ยาต้านไวรัสในระยะยาวจะมีผลทำให้เชื้อไวรัสเกิดการกลายพันธุ์ขึ้น (Khokhar, A., 2008) ผลของการศึกษาครั้งนี้พบว่าใน

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของระดับเอนไซม์ ALT กับกลุ่มที่ไม่กลายพันธุ์ ในขณะที่ค่า AFP และปริมาณไวรัสในกระแสเลือด ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกัน ผลจากการศึกษาแสดงว่าค่า ALT ที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญอาจบ่งชี้ได้ว่าการกลายพันธุ์มีผลต่อความรุนแรงของการดำเนินโรคที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบที่รุนแรงขึ้นแต่ไม่รุนแรงมาก ทั้งนี้เพราะค่า AFP และปริมาณไวรัสในกระแสเลือดในกลุ่มทั้งสองยังไม่แตกต่างกัน ซึ่งจากการศึกษาอื่น ๆ ในระยะแรก ๆ พบว่าการกลายพันธุ์แบบ precore (G1896A) เพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Tong, MJ., 2007) อย่างไรก็ตามการศึกษาในเวลาต่อมาพบว่า การกลายพันธุ์แบบนี้พบได้ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการดำเนินของโรคตับไม่รุนแรงหรือไม่มีอาการ อีกทั้งพบว่าการกลายพันธุ์แบบนี้ลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งตับ (Yamng HI) ดังนั้นในปัจจุบันเชื่อว่าการกลายพันธุ์แบบ precore (G1896A) ของเชื้อไวรัสไม่น่าจะมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคตับอักเสบและความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เนื่องจากมีการศึกษาในจำนวนผู้ป่วยกลุ่มเล็กจึงไม่สามารถสรุปได้ว่าระดับเอนไซม์ ALT ค่า AFP และปริมาณของไวรัสในกระแสเลือดมีความแตกต่างหรือไม่ต่างกันระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ไวรัสกลายพันธุ์กับผู้ป่วยกลุ่มที่ไวรัสไม่กลายพันธุ์ จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อมูลของการกลายพันธุ์ที่มีผลต่อการดำเนินโรคของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

ในการศึกษาครั้งนี้การตรวจ HBeAg และ Anti-HBe นำมาแบ่งกลุ่มตามผลการตรวจ HBeAg และนำมาตรวจค่าเอนไซม์ ALT และ AFP ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง ซึ่งเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งบอกพยาธิสภาพของตับ เมื่อนำมาหาความสัมพันธ์ ของ 2 กลุ่มพบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ผล HBeAg บวก ที่พบว่าเกิดพยาธิสภาพที่ตับมากกว่า กลุ่ม HBeAg ลบ แสดงถึง กลุ่ม HBeAg บวกมีการพยากรณ์โรคที่เลวร้าย มากกว่า กลุ่ม HBeAg ลบ ดังนั้น การตรวจ HBeAg, Anti-HBe, ALT และ AFP จึงเหมาะสำหรับนำมาทำการ พยากรณ์โรคในการติดตามการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง เนื่องจากสามารถตรวจได้ง่าย, ค่าใช้จ่ายที่ถูกลงและปัจจุบันสามารถตรวจได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไปทุกระดับโรงพยาบาล และเมื่อเทียบกับการต้องตรวจระดับอนุชีวมoleกุล เช่นการตรวจหาปริมาณไวรัส เป็นต้น ซึ่งมีค่าใช้จ่ายที่สูงและไม่สามารถตรวจได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป ในโรงพยาบาลขนาดเล็ก และเนื่องจากมีค่าใช้จ่ายที่สูง จึงไม่สามารถตรวจติดตามได้บ่อย ส่วนการศึกษาหาการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง นั้นพบว่า การกลายพันธุ์ไม่มีผลกับการเกิดพยาธิสภาพที่ตับและการดำเนินไปของโรค แต่เนื่องจากการศึกษา

ครั้งนี้มีกลุ่มประชากรค่อนข้างน้อยและเป็นข้อมูลระยะสั้น ดังนั้นในอนาคตควรมีการศึกษาการกลายพันธุ์ของไวรัสในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ขึ้นและควรศึกษาในระยะยาว เพื่อเข้าใจถึงความสัมพันธ์ของการกลายพันธุ์ของไวรัสกับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสและการดำเนินไปของพยาธิสภาพของโรค

