

การติดตามการเปลี่ยนแปลงของค่าพังผืดตับโดยอาศัยค่าที่วัดได้จากเครื่องไฟโบรสแกน ในกลุ่ม  
ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทั้งที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวีในช่วงเวลา 1 ปี

นางสาวศุภรัตน์ เข็มนาค

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2555

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)  
are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

ONE-YEAR FOLLOW UP OF LIVER FIBROSIS PROGRESSION BY FIBROSCAN IN  
CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS WITH AND WITHOUT HIV INFECTION

Ms. Suparat Khemnark

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2012

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การติดตามการเปลี่ยนแปลงของค่าพังผืดตับโดยอาศัยค่าที่วัดได้จากเครื่องไฟโบรสแกน ในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีแบบเรื้อรังทั้งที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวีใน ช่วงเวลา 1 ปี
โดย	นางสาวศุภรัตน์ เข็มนาค
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมบัติ ตีระประเสริฐสุข
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของ  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ไศภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ พลภัทร ใจนนครินทร์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมบัติ ตีระประเสริฐสุข)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์)

.....กรรมการ  
(นายแพทย์ โอบาส พุทธิเจริญ)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(นายแพทย์ บุญชัย โคवादิสัยบุรณะ)

ศุภรัตน์ เข็มขนาด : การติดตามการเปลี่ยนแปลงของค่าพังผืดตับโดยอาศัยค่าที่วัดได้จากเครื่องไฟโบรสแกน ในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทั้งที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวีในช่วงเวลา 1 ปี (One-year follow up of liver fibrosis progression by FibroScan in chronic hepatitis C patients with and without HIV infection, a prospective study) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รศ. นพ.สมบัติ ศรีประเสริฐสุข, 63 หน้า.

**ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางงานวิจัย** ปัจจุบันการตรวจพังผืดตับด้วยวิธีการดูผลเลือดค่าการทำงานของตับและค่าที่เกิดจากการคำนวณ (AST/ALT, APRI และ FIB-4) รวมไปถึงค่าที่ได้จากไฟโบรสแกนสามารถใช้บอกภาวะพังผืดตับได้ดีในกลุ่มผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

**วัตถุประสงค์ของการศึกษา** เพื่อดูอัตราการเพิ่มของภาวะพังผืดตับในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการรักษาทั้งที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวีรวมถึงหาปัจจัยที่มีผลต่อกลุ่มที่พังผืดตับแบบรุนแรงที่ 1 ปี

**ระเบียบวิธีการวิจัย** ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทั้งที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวีเข้าร่วมการศึกษาโดยมีการตรวจเลือดและตรวจค่าพังผืดตับโดยเครื่องไฟโบรสแกนหลังจากนั้นมีการตามผู้ป่วยมาตรวจซ้ำที่ 1 ปี โดยใช้ค่าพังผืดตับที่มากกว่าหรือเท่ากับ 9.5 กิโลปาสคาล หมายถึงมีพังผืดตับแบบรุนแรง ผลเลือดนำมาคำนวณหาค่า AST/ALT, APRI และ FIB-4 จากนั้นดูค่าเปรียบเทียบกันว่ามีอัตราการเพิ่มของพังผืดตับเป็นเช่นไรในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม รวมถึงหาปัจจัยที่มีผลต่อการมีภาวะพังผืดตับแบบรุนแรง

**ผลการวิจัย** ผู้ป่วยทั้งหมด 107 ราย เป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย 52 ราย อายุเฉลี่ย 40.8±8.3 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 72 มีพังผืดตับไม่รุนแรง ค่าพังผืดตับในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีค่ามากกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าเฉลี่ย (8.1 พิสัย (5.7-14.1) และ ค่าเฉลี่ย 6.4 พิสัย (4.9-8.7) กิโลปาสคาล , p=0.02) อัตราการเพิ่มของค่าพังผืดตับต่อปีเท่ากับ 0.2 กิโลปาสคาล หากดูเฉพาะกลุ่มที่ค่าพังผืดตับรุนแรงจะพบว่าอัตราการเพิ่มของค่าพังผืดตับ 4.4 กิโลปาสคาลต่อปี และถ้าพิจารณาในกลุ่มที่มีค่าความยืดหยุ่นเพิ่มขึ้นจะพบว่ากลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีค่าเพิ่มมากกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (2.3 และ 1.4 ตามลำดับ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีเกือบทั้งหมดรับประทานยาต้านไวรัส (ร้อยละ 96) ปัจจัยที่มีผลให้มีภาวะพังผืดตับแบบรุนแรงที่ 1 ปี คือการมีภาวะพังผืดตับแบบรุนแรงอยู่เดิมและผู้ป่วยที่ค่า FIB-4 มากกว่าหรือเท่ากับ 1.45 (OR 9.1, 95%CI=2.8-29.6, p<0.001 และ OR 13.8, 95% CI=4.1-64.4, p<0.001 ตามลำดับ)

**สรุป** อัตราการเพิ่มของค่าพังผืดตับในกลุ่มไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่มีค่าพังผืดตับแบบรุนแรงตั้งแต่แรกเพิ่มขึ้นเท่ากับ 4.4 กิโลปาสคาลต่อปี และในกลุ่มที่มีค่าความยืดหยุ่นเพิ่มขึ้นพบว่าในกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี การมีค่าพังผืดตับแบบรุนแรงที่มีอยู่เดิมและค่า FIB-4 มากกว่าหรือเท่ากับ 1.45 เป็นปัจจัยที่มีผลทำให้เกิดพังผืดตับแบบรุนแรงในอนาคต

ภาควิชา อายุรศาสตร์.....  
 สาขาวิชา อายุรศาสตร์.....  
 ปีการศึกษา 2555.....

ลายมือชื่อ นิสิต.....  
 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....  
 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

# # 5474164230 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: liver fibrosis progression, FibroScan, FIB4 score, chronic hepatitis C, HIV infection

SUPARAT KHEMNARK : ONE-YEAR FOLLOWUP OF LIVER FIBROSIS PROGRESSION BY FIBROSCAN IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS WITH AND WITHOUT HIV INFECTION, A PROSPECTIVE STUDY. ADVISOR : ASST. PROF. SOMBAT TREEPRASERTSUK, M.D, CO-ADVISOR : PROF. PISIT TANGKIJVANICH, M.D, 63 pp.

**Background and Aim:** AST/ALT ratio, aspartate aminotransferase: platelet ratio index (APRI) and FIB4 score as well as Liver stiffness (LS) measurement by FibroScan are current noninvasive tools to determine the rate of progression and any predictors of advanced fibrosis in untreated chronic hepatitis C (CHC) patients with and without HIV infection by AST/ALT ratio, APRI, FIB4 score and FibroScan over 1-year of follow-up.

**Methods:** CHC patients with and without HIV infection, were prospectively enrolled in this cohort study between January 1, 2011 and December 31, 2011. LS is measured at baseline and at 1 year of follow-up (range 10-14 months). LS cut-offs for advanced liver fibrosis or F3-F4 was LS  $\geq$ 9.5 KPa. Other non-invasive tools including AST/ALT ratio, APRI and FIB4 score were calculated. Logistic regression analysis was used to predict the advanced liver fibrosis at 1 year of follow-up.

**Results:** Among 107 untreated CHC patients (55 CHC patients and 52 CHC patients with HIV) with mean age of  $40.8 \pm 8.3$  years were enrolled. At baseline, 72% of patients were non advanced liver fibrosis by LS criteria. CHC patients with HIV had more male and had higher median LS level than those without HIV infection significantly (8.1 vs 6.4 KPa,  $p < 0.05$ ). The median rate of fibrosis progression of the overall untreated CHC patients was 0.2 KPa/year but in group of advanced fibrosis at baseline, the median rate of fibrosis progression was 4.4 (3.9-9.6) KPa/year. Untreated CHC patients with and without HIV infection had no significant difference in the rate of fibrosis progression (2.3 vs 1.4 KPa,  $p = 0.11$ ). Almost CHC patients with HIV co-infection received HAART (96%; 50/52) with achieving HIV suppression at baseline. By using multivariate analysis, the predictors for advanced liver fibrosis among untreated CHC patients over 1-year of follow-up were the baseline FIB4 score with cut off  $\geq 1.45$  and the baseline LS with cut off  $\geq 9.5$  kPa (OR 9.1, 95%CI=2.8-29.6,  $p < 0.001$  and OR=13.8, 95%CI=4.1-64.4,  $p < 0.001$ , respectively)

**Conclusion:** Untreated CHC patients with advanced fibrosis at baseline had the median rate of fibrosis progression of 4.4 (3.9-9.6) KPa/year by using FibroScan. The predictors for advanced fibrosis among untreated CHC patients over 1-year of follow-up were the baseline FIB4 score with cut off  $\geq 1.45$  and the baseline LS with cut off  $\geq 9.5$  kPa

Department : MEDICINE .....

Student's Signature .....

Field of Study : MEDICINE .....

Advisor's Signature .....

Academic Year : 2012 .....

Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดีด้วยความช่วยเหลือของรศ. นพ.สมบัติ ตีระประเสริฐ  
สูงที่ให้คำแนะนำและคำปรึกษาในการทำวิจัย ขอขอบคุณ ศ.นพ. พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์ อาจารย์  
ประจำ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พญ.อัญชลี อวิหิงสานนท์  
อาจารย์ประจำศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย นพ.บุญชัย โควาศิตชัยบุรณะ แพทย์อายุรศาสตร์  
ทางเดินอาหาร ประจำสถาบันบำราศนราดูร ที่คอยให้คำแนะนำเสมอมา

ขอขอบคุณ ศ.นพ. ยง ภู่วรวรรณ ที่ให้การสนับสนุนด้านการตรวจฟังผิดับด้วยเครื่อง  
ไฟโบรสแกน คุณ นิภาภรณ์ศิริผล และ คุณ ชวิศา กระจัดเพชร พยาบาลผู้ช่วยวิจัย ที่ช่วย  
เจาะเลือดผู้ป่วย รวมไปถึงการตรวจฟังผิดับด้วยเครื่องไฟโบรสแกน คุณพนารัตน์ ไทยใหม่  
เจ้าหน้าที่สาขาวิชา โรค ระบบทางเดินอาหาร ที่ช่วยเจาะเลือดผู้ป่วยและดูแลเก็บเลือดผู้ป่วยอย่าง  
เป็นระบบ

ผู้เขียนขอขอบคุณสาขาวิชาโรคระบบทางเดินอาหารและตับภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย , สมาคมโรคทางเดินอาหารและตับแห่งประเทศไทย  
ที่สนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอขอบพระคุณผู้ป่วย ทุกท่านที่ให้ความร่วมมืออย่างดี

สุดท้าย ขอขอบคุณ มารดา น้องสาว และสามีที่เป็นกำลังใจที่สำคัญเสมอมา

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.4 สมมติฐาน.....	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	5
1.7 ข้อยกเว้นของการวิจัย.....	6
1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	14
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	14
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	14
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	14
3.4 เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา.....	15
3.5 เกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษา.....	15
3.6 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	15
3.7 การดำเนินการวิจัย.....	16
3.8 การรวบรวมข้อมูล.....	18

3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	18
3.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	19
3.11 ข้อจำกัดในงานวิจัย.....	19
3.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	19
3.13 อุปสรรคที่ผู้วิจัยคาดว่าจะเกิดขึ้นในขณะดำเนินการวิจัย และ มาตรการในการแก้ไข.....	19
3.14 การบริหารการวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน.....	20
3.15 งบประมาณรายจ่ายของโครงการวิจัย.....	20
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	21
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ .....	40
รายการอ้างอิง.....	44
ภาคผนวก.....	48
ภาคผนวก ก.....	49
ภาคผนวก ข .....	59
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	63



## สารบัญญัตราสาร

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงค่าความไวและความจำเพาะรวมถึงค่า PPV, NPV ของจุดตัด(cut-off)ของ ค่า APRI.....	9
ตารางที่ 2 แสดงค่าความไวและความจำเพาะรวมถึงค่า PPV, NPV ของค่าจุดตัด(cut-off)ของค่า ความยืดหยุ่นตัววัดโดยเครื่องไฟโบรสแกนในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง .....	10
ตารางที่ 3 แสดงค่าความไวและความจำเพาะรวมถึงค่า PPV, NPV ของค่าจุดตัด(cut-off)ของ ค่า ความยืดหยุ่นตัวในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย .....	11
ตารางที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบค่าความยืดหยุ่นตัวระหว่างผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทั้ง ที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย .....	12
ตารางที่ 5 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังแบ่งตามการติดเชื้อเอชไอวี ...	22-23
ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลพื้นฐานแบ่งตามภาวะพังผืดตับ (แบบรุนแรงและไม่รุนแรง).....	24
ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลที่พื้นฐานและตรวจติดตามที่ 1 ปีในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย .....	25
ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลที่พื้นฐานและตรวจติดตามที่ 1 ปีในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย .....	26
ตารางที่ 9 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะพังผืดตับแบบรุนแรงและไม่รุนแรงและตรวจติดตามที่ 1 ปี.....	27
ตารางที่ 10 ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อกลุ่มไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่มีพังผืดตับแบบรุนแรง (ตรวจติดตามที่ 1 ปี).....	28
ตารางที่ 11 ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะพังผืดตับแบบรุนแรง (Multivariate analysis).....	29
ตารางที่ 12 แสดงให้เห็นจำนวนผู้ป่วย แบ่งตามการเปลี่ยนแปลงระยะของพังผืดตับ .....	30
ตารางที่ 13 แสดงให้เห็นข้อมูลรวมถึงปัจจัยที่อาจมีผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 ระยะ.....	31
ตารางที่ 14 แสดงปัจจัยที่อาจมีผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงลดลงอย่างน้อย 1 ระยะ.....	32
ตารางที่ 15 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของโรค .....	34
ตารางที่ 16 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อกลุ่มที่มีค่าความยืดหยุ่นตัวเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 Kpa.....	36

## สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ในการเกิดเป็นตับแข็งกับระยะเวลาของการติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบบี .....	1
ภาพที่ 2 แสดงกรอบแนวคิดงานวิจัย.....	5
ภาพที่ 3 แสดงแผนผังการศึกษาและเก็บรวบรวมข้อมูลในการศึกษาวิจัย.....	17
ภาพที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ของค่าความยืดหยุ่นตับและค่า APRI.....	37
ภาพที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ของค่าความยืดหยุ่นตับและค่า FIB-4.....	38
ภาพที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ของค่า APRI และค่า FIB-4.....	39

## สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1 แสดงสูตรยาต้านไวรัสที่ผู้ป่วยได้รับกับระยะของพังผืดตับ .....	26
แผนภูมิที่ 2 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระหว่างผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทั้งที่ติดเชื้อ เอชไอวีและไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย .....	29

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

IDU	Intravenous drug user
MSM	Men who have sex with men
BMI	Body mass index
AST	Aspartate aminotransferase
ALT	Alanine aminotransferase
TE	Transient elastography
HCV	Hepatitis C virus
CHC	Chronic hepatitis C
APRI	AST-to-platelet ratio index
PPV	Positive predictive value
NPV	Negative predictive value

# บทที่ 1

## บทนำ

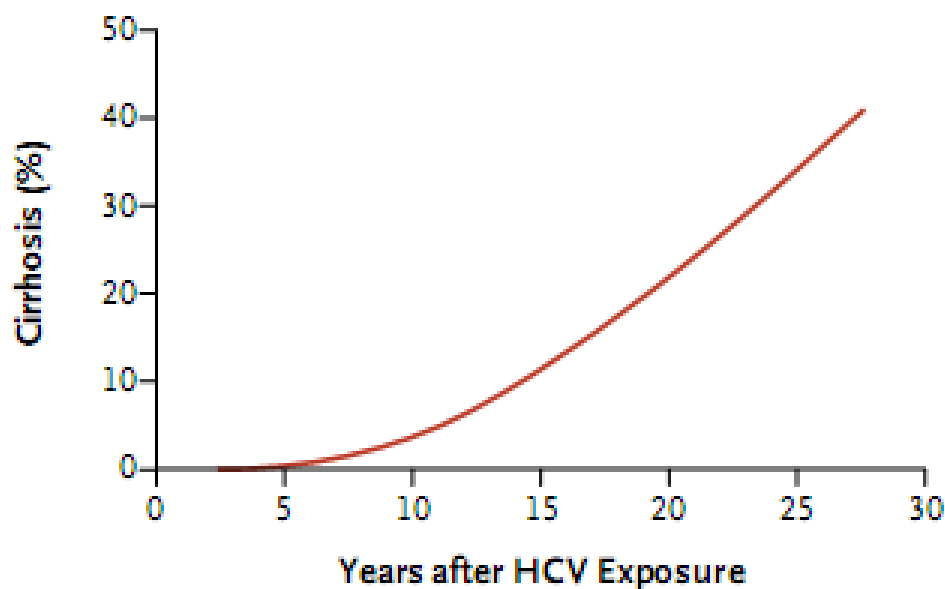
### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

เนื่องจากสถานการณ์ในปัจจุบันพบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีถึงประมาณ 33 ล้านคนทั่วโลก [1] และในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีการติดต่อหลักผ่านทางเพศสัมพันธ์ การใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน รวมไปถึงทางเลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือด ซึ่งเป็นการติดต่อแบบเดียวกับไวรัสตับอักเสบบีและซี และในขณะเดียวกันพบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทั่วโลกกว่า 180 ล้านคนโดยพบว่าเป็นปัญหาสำคัญในการเกิดภาวะตับอักเสบริ่ง ตับแข็ง รวมไปถึงมะเร็งตับ อีกทั้งยังเป็นข้อบ่งชี้ในการทำ การปลูกถ่ายตับลำดับต้นๆ ของประเทศแถบตะวันตก[2]

สำหรับรายงานการติดเชื้อร่วมกันของเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีล่าสุดพบร่วมกันมากกว่า เอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีในแถบประเทศยุโรป [3] ซึ่งเคยมีรายงานไว้ในบางรายงานแถบ ยุโรปได้สูงถึงร้อยละ 4-5[4] ของผู้ป่วยเอชไอวีทั้งหมด ล่าสุดพบว่ามีอยู่ประมาณ 4 ถึง 5 ล้านคนใน ประเทศแถบยุโรปตะวันตก ในประเทศไทยเองนั้นพบว่ามีผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มผู้ติดเชื้อ เอชไอวีคิดเป็นร้อยละ 8.4[5]

ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่พบไวรัสตับอักเสบบีด้วยนั้นพบว่าส่วนใหญ่ติดต่อผ่านทาง การใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน (IDU) ถึงร้อยละ 72-95 กลุ่มชายรักชาย (MSM) ร้อยละ 1-12 และในกลุ่มติดต่อ ทางเพศสัมพันธ์ชายหญิง (heterosexual) ร้อยละ 9-27[6] สำหรับในกลุ่มที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรังที่ไม่พบการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ก็พบว่าติดต่อกันผ่านการใช้เข็มฉีดยาร่วมกันมากกว่า ร้อยละ 45[2]

มีรายงานถึงปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะตับแข็งในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีพบว่าภาวะ ตับอักเสบริ่งจากไวรัสตับอักเสบบีรวมไปถึงสุรามิผลแต่ไม่รวมถึงภาวะตับอักเสบริ่งจาก ไวรัสตับอักเสบบี [7] ทั้งนี้อาจอธิบายได้จากการใช้ยาต้านไวรัสสูตรที่มี (lamivudine, emtricitabine และหรือ tenofovir) เป็นหลักในปัจจุบันซึ่งสามารถรักษาได้ทั้ง เอชไอวีและไวรัสตับ อักเสบบี[8] สำหรับภาวะตับอักเสบริ่งจากไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มที่มีพังผืดในตับนั้นพบว่าเมื่อ ตามดูในระยะยาวจะพบว่าเมื่ออัตราการเปลี่ยนแปลงไปเป็นตับแข็งในอัตราร้อยละ 9.9 ต่อปี [9] และ ร้อยละ 15-30 ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังจะพัฒนาไปเป็นตับแข็งในเวลา 30 ปี[2] แต่ถ้า พบการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยจะพบว่ามีโอกาสจะ พัฒนาไปเป็นตับแข็งมากกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีถึง 3 เท่า[6]



ภาพที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ในการเกิดเป็นตับแข็งกับระยะเวลาของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี[2]

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของพังผืดในตับของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีแบบเรื้อรังนั้นที่มีข้อมูลคือ

ระยะเวลาของการติดเชื้อ (โดยจากกราฟจะพบว่าอัตราสะสมในการเกิดภาวะตับแข็งมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับเชื้อมา)

การได้รับเชื้อตอนอายุมาก (พบว่าถ้าได้รับเชื้อหลังอายุ 40 ปี จะมีโอกาสเกิดตับแข็งเร็วขึ้น)

เพศชาย (บางรายงานบอกว่าชายมากกว่าหญิง 10 เท่า[10])

การติดเชื้อร่วมทั้งเฮปไอวีหรือไวรัสตับอักเสบบี

การดื่มสุรา (มากกว่า 50 กรัม/วัน)

มีการศึกษาที่พยายามจะอธิบายถึงการเกิดพังผืดในตับที่เร็วและรุนแรงในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮปไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังโดยพบหลักฐานที่มีการแบ่งตัวของเชื้อเฮปไอวีในเซลล์ตับ (hepatocytes) และ hepatic stellate cells (HSC) ซึ่งอธิบายว่าเมื่อเฮปไอวีแบ่งตัวและ

ติดเชื้อเข้าไปใน HSC จะกระตุ้นให้มีการหลั่งสารที่ทำให้เกิดการอักเสบออกมามากขึ้น (proinflammatory cytokines) ในทำนองคล้ายกันเชื้อเอชไอวีจะไปกระตุ้นให้เกิดการตายของ เซลล์ตับและหลั่งสารการอักเสบแบบคีโมไคน์และ ไซโตไคน์ซึ่งกระตุ้นให้เกิดพังผืดในตับ[6]

เนื่องจากในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยนั้นพบภาวะตับอักเสบจากไขมันร่วมด้วยได้บ่อย (hepatic steatosis) ถึงร้อยละ 40-75 และพบว่าจากภาวะนี้เองจะทำให้การดำเนินโรคไปสู่ระยะพังผืดรุนแรงได้รวดเร็วมากขึ้น จึงมีการหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะตับอักเสบจากไขมันซึ่งก็คือ การเพิ่มขึ้นของ ค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index (BMI)) , เบาหวาน , การเพิ่มขึ้นของ ALT, ไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 3 (HCV genotype 3) , ระยะของพังผืดในตับ[6]

การเจาะตับถือเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ในการประเมินพังผืดในตับแต่อย่างไรก็ตามอาจมีปัญหาทางเรื่องขึ้นเนื้อที่ได้ไป (sampling variability) ได้ และมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจนเกิดทุพพลภาพได้ถึงร้อยละ 3 และอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ร้อยละ 0.3 ดังนั้นการประเมินพังผืดตับในปัจจุบันจึงมีเครื่องมือแทนการเจาะตับซึ่งก็คือเป็นการใช้เครื่องมือที่ใช้หลักการทางอัลตราซาวด์มาช่วยเรียกว่า transient elastography (TE) โดยใช้เครื่องไฟโบรสแกน (FibroScan, EchoSens) และการเจาะเลือด (serological markers)

## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก (Primary research question)

การเปลี่ยนแปลงของค่าความยืดหยุ่นตับที่วัดจากเครื่องไฟโบรสแกนที่ 1 ปีในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวี มีค่ามากกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีหรือไม่อย่างไร

คำถามรอง (Secondary research question)

1. ปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่อความรุนแรงของค่าพังผืดตับในของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อร่วมกับเอชไอวี (เช่นปริมาณ HCV viral load, HCV genotype, CD4 level เป็นต้น)

2. APRI (AST-to-platelet ratio index), FIB-4 และ AST/ALT ratio ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าเท่าไรและมีความแตกต่างกันหรือไม่ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มและเมื่อติดตามที่ 1 ปีมีค่าเปลี่ยนแปลงหรือไม่ อย่างไร

### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

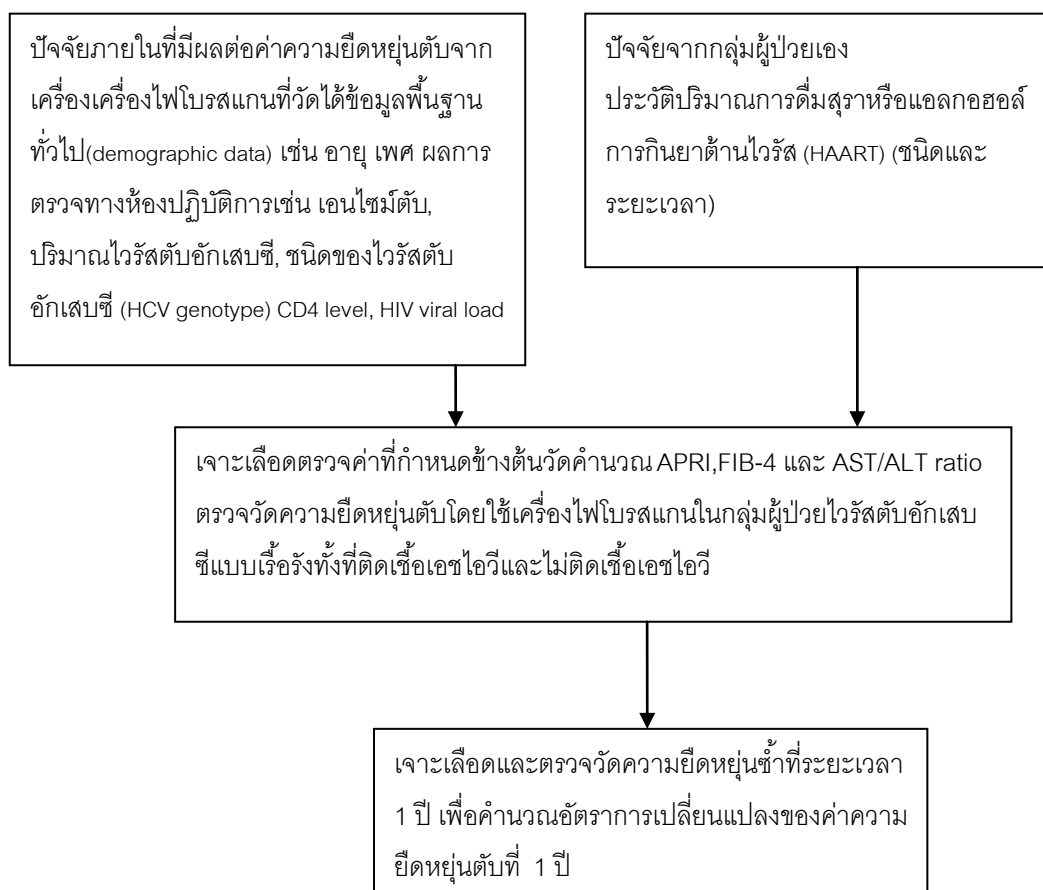
1. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นตับที่วัดได้จากเครื่องไฟโบรสแกนในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยที่ 1 ปี
2. เพื่อศึกษาค่า APRIFIB-4 และ AST/ALT ratio ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแล้วนำมาเปรียบเทียบกันได้
3. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อภาวะพังผืดตับรุนแรงของผู้ป่วย

### 1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

การเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นตับที่วัดได้จากเครื่องไฟโบรสแกนในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อร่วมกับเอชไอวีมีค่ามากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี



### 1.5 กรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual framework)



ภาพที่ 2 แสดงกรอบแนวคิดงานวิจัย

### 1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ทั้งชายและหญิง ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น โรคตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อมาร่วมกับเอชไอวีที่คลินิกนิรนาม (ข้อมูลพื้นฐานได้รับความอนุเคราะห์จากคลินิกนิรนาม) รวมถึงผู้ป่วยที่เป็นไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังอย่างเดียว จาก รพ.จุฬาฯ โดยก่อนเริ่มการวิจัยต้องมีการขอความยินยอมจากผู้ป่วยและลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษร

2. ชักประวัติรวมถึงข้อมูลที่ได้จากการบันทึกจากเวชระเบียนของผู้ป่วย จากคลินิกนิรนาม ทั้งข้อมูลพื้นฐานและประวัติเสี่ยงในการติดเชื้อรวมถึงระยะเวลาที่คาดว่าจะได้รับเชื้อมา (เช่นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อจากการใช้ยาเสพติดแบบเข้าเส้น จะสามารถชักประวัติ ย้อนไปถึงจุดที่คาดว่าน่าจะได้รับเชื้อมากที่สุดได้)
3. ส่งผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ตรวจค่าความยืดหยุ่นตับ ด้วยเครื่องไฟโบรสแกน ตรวจเลือด เพื่อ ประเมิน AST, ALT, platelet count, Anti-HCV, HCV RNA, HCV genotype, CD4 level, HIV viral load (ถ้ามีผลมาแล้วภายใน 3 เดือนก่อนมาทำการตรวจไม่ต้องทำ ใหม่) ซึ่งนำน้ำหนักวัดส่วนสูงและหาค่าดัชนีมวลกาย หรือ BMI
4. นำค่าของค่าความยืดหยุ่นตับทั้งสองกลุ่มมาเปรียบเทียบกัน นำผลเลือดที่ได้มาคำนวณ ค่า APRI, FIB-4 และ AST/ALT ratio
5. ตามผู้ป่วยมาทำไฟโบรสแกนซ้ำที่ 1 ปี ซึ่งนำน้ำหนักวัดส่วนสูงหาค่า BMI รวมถึง เจาะเลือดอีกครั้ง
6. บันทึกข้อมูลที่ได้ลงในคอมพิวเตอร์ เพื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS version 16 และนำผลการวิเคราะห์ที่ได้มาสรุปผลต่อไป

### 1.7 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

1. ไม่มีการเจาะตับมาเทียบเพื่อดูระดับความรุนแรงของพังผืดตับ
2. ค่าความยืดหยุ่นตับที่ได้จากไฟโบรสแกนอาจไม่เที่ยงตรงถ้ามีความผิดปกติของ เอ็นไซม์ตับมาก

### 1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit & Application)

1. ทราบถึง การเปลี่ยนแปลงของค่าความยืดหยุ่นตับในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเพื่อนำมา ประเมินได้ว่าควรจะติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างไรรวมถึงหาระยะเวลาที่เหมาะสมในการตรวจ ติดตามได้
2. ทราบถึงปัจจัยที่มีผลต่อค่าพังผืดตับแบบรุนแรงในทั้งสองกลุ่ม

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การตรวจภาวะพังผืดในตับโดยไม่ต้องเจาะตับในปัจจุบันนิยมอย่างแพร่หลายโดยใช้เพื่อประเมินระยะของโรค รวมไปถึงการพยากรณ์โรคทั้งการประเมินโดยการตรวจเลือด (serological markers) และการวัดค่าความยืดหยุ่นตับโดยใช้เครื่องตรวจความยืดหยุ่นตับ Transient Elastography (TE) (ในที่นี่ใช้เครื่องไฟโบรสแกน FibroScan™)

1. การตรวจเลือดที่บ่งชี้ค่าพังผืดเกาะตับ (serological markers) แบ่งกว้างๆได้เป็น 3 กลุ่ม [11]

1.1 จากการเจาะเลือดทั่วไป (routine blood tests of liver function) ใช้มาคำนวณเป็นอัตราส่วนเปรียบเทียบ

-เอพีอาไอ (APRI (AST-to-platelet ratio index))

-ไฟโบรเทส (Fibrotest) คำนวณจากแกมมาทูแมคโครโกลบูลิน ( $\alpha_2$  macroglobin) , อโปไลโปโปรตีนเอวัน (apolipoprotein A1), แฮปโทโกลบิน (haptoglobin), และกลูตามิโนทรานสเฟอเรส (glutamyltransferase) และบิลิรูบิน (bilirubin)

-ฟอนอินเด็กซ์ (Forn's index) ใช้อายุ (age), ผลเลือดเอเอสที (AST), เกล็ดเลือด (platelet) และระดับโคเลสเตอรอลในเลือดมาคำนวณ

-ฟิเบอไฟร์ (FIB-4) ใช้อายุ (age), ผลเลือดเอเอสที (AST), เอแอลที (ALT) และเกร็ดเลือด (platelet) มาคำนวณ

1.2 ค่าบ่งชี้เอกซตรีตราเซลล์ลู่ว่าเมทริกซ์ ECM (extracellular matrix metabolism)

-กรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid (HA))

-โปรคอลลาเจน (Procollagen)

-เมทาลโลโปรตีนเนส (Metalloproteinases)

-วายเคแอล 40 (YKL-40)

### 1.3 การอาศัยข้อแรกและข้อที่สองรวมกัน (ECM and routine blood tests)

- ไฟโบรมิเตอร์ (Fibrometer) คำนวณจากค่าเกร็ดเลือด (platelet), โปรทรอมบินอินเด็กซ์ (prothrombin index), เอเอสที (AST), แกมมาทูแมคโครโกลบูลิน ( $\alpha 2$  macroglobulin), กรดไฮยาลูโรนิก (HA), ยูเรีย (urea) และอายุ
- ยูโรเปียนไฟโบซิซินเด็กซ์ (European fibrosis index) คำนวณจากอายุ, กรดไฮยาลูโรนิก (HA), โปรคอลลาเจนทีรีเอนเปปไทด์ (procollagen III N peptide), ตัวยับยั้งเนื้อเยื่อของเมททาลโลโปรตีนเนสวัน (tissue inhibitor of metalloproteinase)
- เฮปาสกอร์ (Hepascore) คำนวณจาก, แกมมาทูแมคโครโกลบูลิน ( $\alpha 2$  macroglobulin), กรดไฮยาลูโรนิก (HA), บิลิรูบิน (bilirubin) และ กลูตามิวทรานเฟอเรส (glutamyltransferase)

แต่ละตัวมีความสัมพันธ์กับระยะของภาวะพังผืดสะสมมีการศึกษาหลายการศึกษาในกลุ่มไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยถึงการให้ผลเลือดมาช่วยในการประเมินภาวะพังผืดในตับ

2. การวัดค่าความยืดหยุ่นตับ Liver Stiffness Measurement (LSM) หรือ Transient Elastography (TE)) ด้วยเครื่องไฟโบรสแกน (FibroScan™) จัดเป็นอีกวิธีหนึ่งที่น่าสนใจถึงความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับโดยไม่ต้องเจาะตับมีการรายงานครั้งแรกในปีพ.ศ. 2546 โดย Sandrin L และคณะ[12] โดยหลักการของเครื่องไฟโบรสแกน คือ ส่งคลื่นความถี่ระดับ 50 เฮิร์ตซ์ ผ่านบริเวณตำแหน่งที่ใช้ในการเจาะตับคือด้านซี่ข้าง (mid-axillary line) ตัดกับแนวลิ้นปี่ (xiphoid) โดยให้ผู้ป่วยนอนหงายเหยียดแขนขาขึ้นมากที่สุดโดยคลื่นดังกล่าวจะวัดความยืดหยุ่นของตับในระดับที่ลึกลงไปจากผิวหนัง 1-2.5 นิ้ว ขนาดเนื้อตับที่วัด 1x4 เซนติเมตร<sup>2</sup> ซึ่งมีปริมาตรที่มากกว่าการเจาะตับ 10 เท่าค่าปกติของผู้ที่มีสุขภาพดีเฉลี่ยประมาณ  $5.49 \pm 1.6$  กิโลปาสกาล (KPa)[13]

การแปลผลการวัดความยืดหยุ่นในตับด้วยเครื่องไฟโบรสแกนนั้นมีหลักการดังนี้

- จำนวนครั้งของการส่งคลื่นความถี่ระดับ 50 เฮิร์ตซ์ ไปตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับต้องมีมากกว่า 10 ครั้งที่ได้ผลชัดเจน

- ในทั้ง 10 ครั้งที่ตรวจจะต้องมีผลสำเร็จจากการตรวจอย่างน้อยร้อยละ 60 ขึ้นไป (Success)
- ค่ากระจายจากค่ากลาง ( Interquartile range) ที่วัดได้ต้องไม่เกินร้อยละ 30 ถ้ามีครบทั้งสามขั้นตอนนี้จะแปลว่ามีผลการตรวจวัดที่เชื่อถือได้

การศึกษาถึง การตรวจเลือดที่บ่งชี้ค่าพังผืดตับ (serological marker) ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทั้งที่ติดเชื้อร่วมกับเชื้อเอชไอวีมีหลายการศึกษา โดยสำหรับ ผลเลือดที่บ่งชี้ค่าพังผืดตับได้มีการรวบรวมการศึกษากันเป็น systematic review และ meta-analysis โดย Abdel Aziz M.[14] โดยที่รวบรวมมาห้การศึกษาที่มีการเจาะตับเปรียบเทียบกับเจาะเลือด และสื่การศึกษาที่มีการใช้ APRI (AST-to-platelet ratio index) รวมด้วย (จำนวนผู้ป่วย 404 ราย) จากการศึกษาพบว่าโดยรวม APRI สามารถนำมาใช้มาประเมินความรุนแรงของพังผืดตับได้โดยค่า SROC curve 0.79 (95% CI 0.70–0.86) และผลรวมของ DOR (diagnostic odd ratio) ได้ 6.8 (3.8–12.1) (heterogeneity  $Q = 0.47$ ;  $p = .79$ ) โดยมีการแบ่งค่าจุดตัด (cutoff) ที่บอกภาวะพังผืดตับรุนแรง 2 ค่า ดังตาราง

ค่าจุดตัดของ ค่า APRI	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	PPV (ร้อยละ)	NPV (ร้อยละ)
0.5	86 (73-93)	41 (34-48)	62 (56-67)	72 (53-86)
1.5	50 (43-56)	92 (87-95)	87 (79-93)	62 (57-66)

PPV=positive predictive value, NPV=negative predictive value

#### ตารางที่ 1 แสดงความไว ความจำเพาะ, PPV, NPV ของค่าจุดตัด(cut-off)ของ ค่า APRI

จากตารางนี้จะพบว่าเมื่อใช้ค่าจุดตัด (cutoff) APRI ที่ 0.5 จะมีความไวในการบอก ภาวะพังผืดตับรุนแรงที่ดี (ร้อยละ 86) แต่มีความจำเพาะต่ำ (ร้อยละ 41) ดังนั้นเมื่อใช้ค่าจุดตัด APRI ที่ 1.5 พบว่าความจำเพาะดีขึ้นมากคือ ร้อยละ 92 แต่ต้องยอมรับกับความไวที่ลดลงด้วย (ร้อยละ 50)

นอกจากค่า APRI ที่สามารถใช้ออกถึงภาวะพังผืดตับแบบรุนแรงได้ดีแล้ว ยังพบว่าค่า FIB-4 ยังมีการศึกษาในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทั้งที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย พบว่าค่า FIB-4 มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของพังผืดตับ [15, 16] มีการศึกษา

ถึงค่าจุดตัดของ FIB-4 เพื่อช่วยในการประเมินภาวะพังผืดตับรุนแรง (F3,F4) พบว่าถ้าค่า FIB-4 <1.45 มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 5.3 เท่านั้นที่อยู่ในกลุ่ม F3,F4 แต่ถ้าค่า FIB-4 >3.25 พบว่าร้อยละ 82.1 ของผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม F3,F4[17]

สำหรับการศึกษาความแม่นยำของภาวะพังผืด ตับโดยการใช้เครื่องไฟโบรสแกนมีการทำในโรคตับหลายชนิด รวมไปถึงในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังและในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย โดยการใช้เครื่องไฟโบรสแกนเทียบกับวิธีมาตรฐานซึ่งก็คือการเจาะตับ พบว่าการใช้ เครื่องไฟโบรสแกน มีประสิทธิภาพดีในการบอกภาวะพังผืดในตับ ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังโดยมีการศึกษาถึงค่าจุดตัดที่ได้จากเครื่องไฟโบรสแกนการศึกษานี้ทำโดย Catera L[18]และต่อมาได้มีการศึกษาค่าที่ได้จากไฟโบรสแกนในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทั้งที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยนำค่าจุดตัดมาแบ่งระยะพังผืดตับได้ดังนี้

ระยะพังผืดตับ	ค่าจุดตัด (KPa)	ค่าความไว (ร้อยละ)	ค่าความจำเพาะ (ร้อยละ)	PPV (ร้อยละ)	NPV (ร้อยละ)
≥F2	7.1	67	89	95	48
≥F3	9.5	73	91	87	81
≥F4	12.5	87	91	77	95

**ตารางที่ 2 แสดงความไว,ความจำเพาะ PPV, NPV ของค่าจุดตัด (cut-off) ของค่าความยืดหยุ่นตับวัดโดยเครื่องไฟโบรสแกนในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง**

แต่อย่างไรก็ตามหลังจากนั้นมีการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย โดยยกตัวอย่างจาก 3 การศึกษาดังตารางที่แสดง[19-21]

ผู้นิพนธ์	ระยะ	ค่าจุดตัด (KPa)	ค่าความไว (ร้อยละ)	ค่าความจำเพาะ (ร้อยละ)	PPV (ร้อยละ)	NPV (ร้อยละ)	LR+	LR-
Kirk GD.	F2	>7	76.7 (62.9– 90.5)	75.4 (63.4–87.5)	70.2 (56.1– 84.3)	81.1 (69.7– 92.6)	3.12 (1.93– 5.07)	0.31 (0.18– 0.54)
Sanchez- Conde M.	F2	$\geq 7.2$	88	66	88	75	NA	NA
Kirk GD.	F3	$\geq 11.5$	80 (56.4–100)	90.6 (83.8–97.4)	60 (36.0– 84.0)	96.3 (91.5– 100)	8.5 (4.19- 17.23)	0.22 (0.08– 0.61)
Vergara S.	F3	$\geq 9.3$	85.9 (75.6– 93.0)	75.2 (66.5–82.6)	67.0 (56.4– 76.5)	90.1 (82.5– 95.1)	6.3	0.52
Kirk GD.	F4	$\geq 14$	100 (93.7–100)	93.5 (87.9–99.1)	57.1 (27.6– 86.6)	100 (99.4– 100)	15.33 (7.07– 33.24)	NA
Sanchez- Conde M.	F4	$\geq 14.6$	91.0	88.0	83.0	54.0	NA	NA
Vergara S.	F4	$\geq 12.3$	75.0 (60.4– 86.4)	86.1 (79.4–91.3)	64.3 (50.4– 76.6)	91.2 (85.1– 95.4)	NA	NA

NA= not applicable

**ตารางที่ 3 แสดงความไว, ความจำเพาะ, PPV, NPV ของค่าจุดตัด (cut-off) ของค่าความยืดหยุ่นตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย**

จากตารางจะเห็นว่าค่าจุดตัดค่าความยืดหยุ่นตับที่วัดได้จากเครื่องไฟโบรสแกน ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีข้อมูลต่างกันจากหลายการศึกษา แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ไฟโบรสแกนในกลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยเหล่านี้ทุกการศึกษาใช้ค่าอ้างอิงจุดตัด (cutoff) ที่บ่งภาวะพังผืดตับแบบรุนแรง (advanced liver fibrosis) ที่ 9.5 กิโลปาสคาล (KPa) ดังนั้นในการศึกษานี้จะใช้ค่านี้เป็นค่าอ้างอิง

จากการศึกษาต่างๆที่ผ่านมาจะเห็นได้ชัดว่าไฟโบรสแกนสามารถใช้ออกถึงระยะของพังผืดตับได้ดีโดยเฉพาะกลุ่มที่มีพังผืดเกาะตับแบบรุนแรง คือตั้งแต่ระดับ F3 ขึ้นไป

เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบค่าความยืดหยุ่นตับโดยใช้เครื่องไฟโบรสแกนในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีและที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยยกตัวอย่างสองการศึกษา

1. การศึกษาของ Pablo Barreiro ทำในเมือง Madrid ประเทศสเปนและเมือง Bordeaux ประเทศฝรั่งเศสโดยศึกษาทำการตรวจความยืดหยุ่นตับโดยใช้เครื่องไฟโบรสแกนเทียบผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังในสองกลุ่มโดยกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมี 184 ราย ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี 359 ราย[22]

2. การศึกษาของ Valentina Li Vecchi[23] ทำในผู้ป่วย 3 กลุ่ม เอชไอวี 71 ราย ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง 53 ราย ไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย 57 ราย

ทั้งสองการศึกษาจะพบว่าค่าความยืดหยุ่นตับที่วัดได้จากไฟโบรสแกนในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยพบว่าค่าในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีค่ามากกว่าค่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญ

งานวิจัย	HIV	HIV/HCV coinfection	HCV infection	p
1: median FibroScan (KPa)	-	13.8	8.7	<0.001
2: median FibroScan (KPa)	5.4 (a,b) (3.2-26.6)	9.8(c) (4.3-48.8)	7.3 (3.4-40.9)	a:<0.0001 b:<0.001 c:<0.05

a :เปรียบเทียบผู้ป่วยสองกลุ่มคือ HIV และ HIV/HCV coinfection

b: เปรียบเทียบผู้ป่วยสองกลุ่มคือ HIV และ HCV infection

c: เปรียบเทียบผู้ป่วยสองกลุ่มคือ HIV/HCV coinfectionและ HCV infection

ตารางที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบค่าความยืดหยุ่นตับระหว่างผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทั้งที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย



การศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อค่าพังผืดตับในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทั้งที่ติดเชื้อร่วมกับเชื้อเอชไอวีเคยมีทำการศึกษาไว้ พบว่าค่า CD4 ที่ต่ำและปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่มมีผลกับความรุนแรงของพังผืดตับ จากการศึกษาพบว่า BMI, เบาหวาน , HCV viral load, HIV viral load รวมไปถึงการกินยาต้านไวรัส ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของพังผืดตับ [23] มีหลายรายงานที่มีการกล่าวถึงยาต้านไวรัสว่ามีผลต่อดับ มีทั้งรายงานที่ว่าเนื่องจากกรกินยาไปแล้ว ภูมิคุ้มกันร่างกายดีขึ้นทำให้อัตราการเกิดความรุนแรงของพังผืดตับลดลง [24] แต่เป็นที่ทราบกันดีว่ายาต้านไวรัสนั้นมีผลทำให้เกิดตับอักเสบบีได้โดยมีรายงานในยาในกลุ่ม NRTI (nonnucleoside reverse transcriptase) และ NNRTI (non nucleoside reverse transcriptase inhibitor)

การศึกษาเรื่องอัตราการเพิ่มขึ้นของพังผืดในตับก่อนหน้านี้นี้มีการศึกษาของ AH Mohsen<sup>[25]</sup> โดยอาศัยจากประวัติเวลาที่คาดว่าจะได้รับเชื้อในผู้ป่วย 2 กลุ่มที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทั้งที่ติดเชื้อเอชไอวี (55 ราย)และไม่ติดเชื้อเอชไอวี (153 ราย) โดยมีการเจาะตับแล้วได้ค่าออกมาเป็นระยะ (0=ไม่มีพังผืดเกาะตับ 4=ตับแข็ง) แล้วนำมาคำนวณหาอัตราการเพิ่มขึ้นของพังผืดในตับ (Fibrosis progression rate: FPR) โดยใช้ระยะของพังผืดหารด้วยจำนวนปีที่คาดว่าจะได้รับเชื้อมา โดยใช้หลักการหารตรงๆ ด้วยสมมติฐานที่คิดว่าการดำเนินโรคในแต่ละปีเท่ากัน ออกมาเป็นค่า ยูนิต/ปี พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีค่า FPR มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย 0.17 เทียบกับ 0.13 ยูนิต/ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.01$ )

เราทราบถึงผลของภาวะตับอักเสบบีเรื้อรังในผู้ป่วย เอชไอวี และเราทราบอัตราการเกิดตับแข็งในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีจากการศึกษาที่ผ่านมา และในประเทศไทยเองนั้นมีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย อยู่เป็นจำนวนไม่น้อย และส่วนใหญ่ไม่ได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบบี และในปัจจุบันมีการใช้วิธีการประเมินภาวะพังผืดในตับด้วยวิธีการอื่นๆอีกที่ไม่ต้องเจาะตับ ทั้งการใช้ เครื่องไฟโบรสแกน และผลเลือดที่บ่งชี้ค่าพังผืดในตับ (noninvasive serologic markers)ต่างๆ โดยการใช้เครื่องไฟโบรสแกนถือเป็นวิธีที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายและมีการยอมรับกันมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับ และไม่ต้องพบกับภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้จากการเจาะตับในปัจจุบันจึงมีการนำเอาการวัดความยืดหยุ่นตับมาใช้มากขึ้นโดยที่มีการตรวจความแม่นยำมาจากหลายการศึกษาแต่การศึกษาที่ใช้เพื่อติดตามการดำเนินโรค (progression) โดยการวัดความยืดหยุ่นตับในการตรวจติดตามยังไม่มีข้อมูลจึงทำให้เกิดการศึกษานี้ขึ้น เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีมีชีวิตอยู่ได้ยาวนานขึ้นและตอบสนองต่อยาต้านไวรัสได้ค่อนข้างดี การประเมิน การวัดความยืดหยุ่นตับที่มีความน่าเชื่อถือนี้จะสามารถใช้เพื่อหาระยะเวลาที่เหมาะสมในการตรวจติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินการ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยจากแผนกผู้ป่วยนอกที่คลินิกนิรนามและโรงพยาบาล  
จุฬาลงกรณ์

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

1. เป็นการศึกษาแบบ ไปข้างหน้า (Prospective study) โดยหลักจะเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่าความยืดหยุ่นตับของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อมาร่วมกับ  
เชื้อเอชไอวีและกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีในช่วงระยะเวลา 1 ปี
2. เป็นการศึกษาการวิจัย ในเรื่องปัจจัยที่มีผลต่อความรุนแรงของพังผืดในตับของผู้ป่วย  
ทั้งสองกลุ่ม โดยการใช้ multivariate analysis

#### 3.2ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

##### ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อมาร่วมกับเชื้อเอชไอวีและไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี ที่  
ไม่ได้มีภาวะโรคตับอักเสบบีจากสาเหตุอื่น

#### 3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

1. CHC with HIVcoinfectionคือผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี  
ร่วมด้วยที่อาจจะยังไม่ทานยาต้านหรือทานยาต้านไวรัสแล้ว ที่ต้องตรวจเลือดพบผลบวกของ  
Anti-HCV มานานเกิน 6 เดือน
2. ค่าความยืดหยุ่นตับ มีหน่วยเป็นกิโลปาสคาล (KPa) วัดโดยเครื่องไฟโบรสแกน  
(FibroScan) โดยส่งคลื่นความถี่ระดับ 50 เฮิร์ตซ์ ผ่านบริเวณซี่ข้าง (mid-axillary line) ตัดกับแนว  
ลิ้นปี่ (xyphoid) การแปลผลการวัดค่าความยืดหยุ่นของตับ จะต้องมีหลัก 3 ข้อคือ  
จำนวนครั้งของการส่งคลื่นความถี่ระดับ50 เฮิร์ตซ์ ไปตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับ  
ต้องมีมากกว่า 10ครั้งที่ได้ผลชัดเจน  
ในทั้ง 10 ครั้งที่ต้องตรวจจะต้องมีผลสำเร็จจากการตรวจอย่างน้อยร้อยละ 60 ขึ้นไป

ค่ากระจายจากค่ากลาง ( interquartile range) ที่วัดได้ต้องไม่เกินร้อยละ 30

3. APRI (Aspartate aminotransferase to platelet ratio index) คำนวณโดยใช้สูตร

( AST[IU/L] /upper normal limit of AST) / platelet counts [10<sup>9</sup>/L] x 100

4. FIB-4 คำนวณโดยใช้สูตร age (years) x AST [U/l] / (platelets [10<sup>9</sup>/L] x (ALT [U/l])<sup>1/2</sup>)

### 3.4 เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ทั้งชายและหญิง
2. ได้รับการวินิจฉัย ตับอักเสบซีแบบเรื้อรังที่ติดเชื่อมร่วมกับเฮชไอวี โดยมีผลการตรวจเลือดทั้ง Anti-HIV, Anti-HCV, HCV RNA ยืนยัน (ข้อมูลเบื้องต้นผู้ป่วย HIV/HCV coinfection จาก HIV NAT ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจากรพ.จุฬาลงกรณ์)
3. ยังไม่ได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบบี
4. ทั้งที่รับประทานไวรัสเฮชไอวีและยังไม่ได้รับยา

### 3.5 เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบบีอื่นร่วมด้วย ได้แก่ ไวรัสตับอักเสบบี, ตับอักเสบบีจากภูมิคุ้มกันทานต่อเนื้อเยื่อตนเอง
2. ผู้ป่วยที่ตรวจพบภาวะตับแข็งจากการตรวจร่างกาย

### 3.6 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

เนื่องจากการศึกษาเปรียบเทียบกันทั้งสองกลุ่มที่ข้อมูลสองชุดเป็นอิสระต่อกันจึงใช้วิธีการคำนวณจำนวนประชากรโดยใช้สูตร

$$N = \frac{2 ( Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} )^2 \sigma^2}{(X_{\Delta_1} - X_{\Delta_2})^2}$$

N = จำนวนประชากรในแต่ละกลุ่ม

มีข้อสมมติว่าทั้งสองกลุ่มมีความแปรปรวนเท่ากัน  $\sigma^2$

$$\sigma^2 \sim S_p^2 = \frac{(N_1 - 1)S_1^2 + (N_2 - 1)S_2^2}{N_1 + N_2 - 2}$$

$$X_{\Delta_1} - X_{\Delta_2} = \text{ผลต่างของค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลง กำหนดให้มีค่า } 3.0$$

$$\text{กำหนดให้ } \alpha/2 = 0.05 = 1.64$$

$$\beta = 0.2 = 0.84$$

แทนค่าในสูตรจากการศึกษาที่เคยทำมา<sup>(20)</sup>

$$n = 2(1.64 + 0.84)^2 \cdot 47 / 9 = 64$$

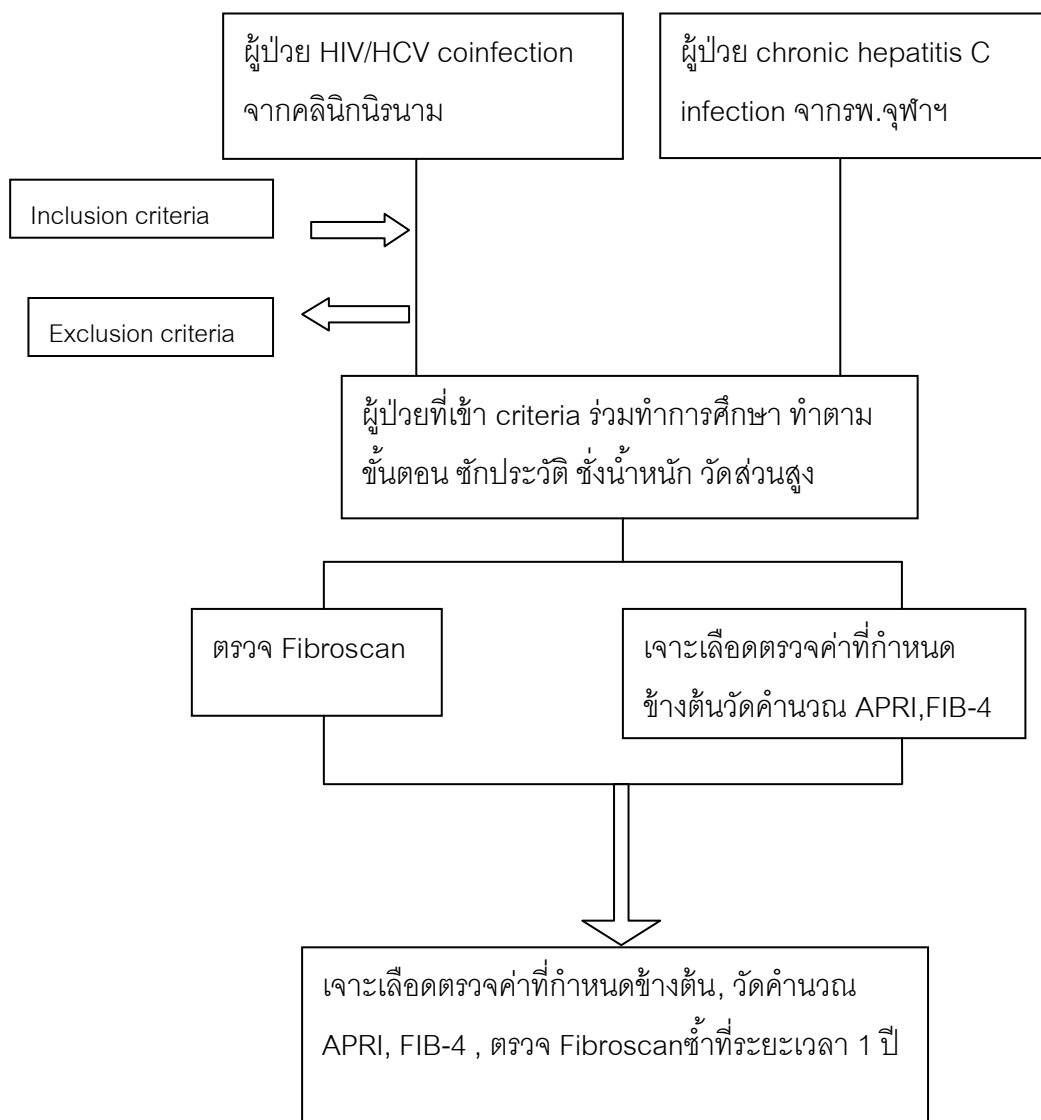
**ดังนั้นการศึกษาในแต่ละกลุ่ม กลุ่มละ 64 คน**

### 3.7 การดำเนินการวิจัย (Intervention)

1. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ทั้งชายและหญิง ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคตับอักเสบซีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อมาร่วมกับเอชไอวีที่คลินิกนิรนาม (ข้อมูลพื้นฐานได้รับความอนุเคราะห์จากคลินิกนิรนาม) รวมถึงผู้ป่วยที่เป็นไวรัสตับอักเสบซีแบบเรื้อรังอย่างเดี่ยวจากรพ.จุฬาฯ โดยก่อนเริ่มการวิจัยต้องมีการขอความยินยอมจากผู้ป่วยและลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษร
2. ชักประวัติรวมถึงข้อมูลที่ได้จากการบันทึกจากเวชระเบียนของผู้ป่วยจากคลินิกนิรนาม ทั้งข้อมูลพื้นฐานและประวัติเสี่ยงในการติดเชื้อมารวมถึงระยะเวลาที่คาดว่าจะได้รับเชื้อ (เช่นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อจากการใช้ยาเสพติดแบบเข้าเส้น จะสามารถชักประวัติย้อนไปถึงจุดที่คาดว่าน่าจะได้รับเชื้อมากที่สุดได้)
3. ส่งผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ตรวจค่าความยืดหยุ่นตับ ด้วยเครื่องไฟโบรสแกน ตรวจเลือด เพื่อประเมิน AST, ALT, platelet count, Anti-HCV, HCV RNA, HCV genotype, CD4 level, HIV viral load , (ถ้ามีผลมาแล้วภายใน 3 เดือนก่อนมาทำการตรวจไฟโบรสแกน ไม่ต้องเจาะใหม่) ชั่งน้ำหนักวัดส่วนสูงหาค่าดัชนีมวลกาย
4. นำค่าของค่าความยืดหยุ่นตับทั้งสองกลุ่มมาเปรียบเทียบกันนำผลเลือดที่ได้มาคำนวณค่า APRI, FIB-4
5. ตามผู้ป่วยมาทำไฟโบรสแกนซ้ำที่ 1 ปี ชั่งน้ำหนักวัดส่วนสูงหาค่า BMI รวมถึงเจาะเลือดดูค่าการทำงานของตับและเกล็ดเลือด

การตรวจความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องมือ Fibroscan™

ผู้ตรวจจะวางหัวโพรบ (probe) ที่ทำการส่งคลื่นความถี่ระดับ 50 เฮิรตซ์ผ่านบริเวณตำแหน่งที่ใช้ในการเจาะตับคือด้านสีข้าง (mid axillary line) ตัดกับแนวลิ้นปี่ (Xiphoid) โดยให้ผู้ปวยนอนหงายเหยียดแขนขวาขึ้นมากที่สุดโดยคลื่นดังกล่าวจะวัดความยืดหยุ่นของตับในระดับที่ลึกลงไปจากผิวหนัง 1-2.5 นิ้ว พื้นที่เนื้อตับที่วัดคือ 1x4 ซม.<sup>2</sup> ค่าปกติของผู้มีสุขภาพดีเฉลี่ยประมาณ 5.5±1.6 กิโลปาสคาล (KPa)[12]



ภาพที่ 3 แสดงแผนผังการศึกษาและเก็บรวบรวมข้อมูลในการศึกษาวิจัย

### 3.8 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ากับเกณฑ์การรับผู้ป่วยเข้าทำการศึกษา โดยทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ส่งผู้ป่วยตรวจค่าความยืดหยุ่นต้นเจาะเลือดตรวจการทำงานของตับดังที่กล่าวข้างต้น รวมถึงตามผู้ป่วยกลับมาตรวจซ้ำที่ 1 ปี ทำการบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย โดยผู้วิจัยเป็นผู้รวบรวมจากนั้นบันทึกลงในคอมพิวเตอร์จากนั้นใช้โปรแกรม SPSS ในการวิเคราะห์ผล

### 3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1. ข้อมูลพื้นฐานและตัวแปรที่เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพเช่นลักษณะทางประชากรจะนำเสนอในรูปแบบตาราง แผนภูมิแท่งหรือแผนภูมิวงกลมโดยจะแสดงค่าเป็นร้อยละ หรือความถี่การหาปัจจัยทางประชากรระหว่างประชากรแต่ละกลุ่มเช่นกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีเทียบกับกลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี หรือระหว่างความรุนแรงของภาวะพังผืดตับ เป็นต้น จะใช้สถิติไคสแควร์ (Chi-square) หรือ Fisher's exact test
2. ข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data) เช่น ค่า BMI ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าความยืดหยุ่นต้น นำเสนอข้อมูลในลักษณะของค่าเฉลี่ยร่วมกับส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานหรือค่ามัธยฐานร่วมกับค่าพิสัย การเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มใช้ student t-test (unpaired t-test) หรือ Mann-Whitney U test แล้วแต่การกระจายของข้อมูลการเปรียบเทียบข้อมูลประชากรกลุ่มเดิมในช่วงเวลา 1 ปี ใช้ paired t-test หรือ Wilcoxon test ส่วนการหาความสัมพันธ์ของข้อมูลเชิงปริมาณจะใช้สหสัมพันธ์เพียร์สัน (Pearson correlation coefficient) หรือสหสัมพันธ์ลำดับที่สเปียร์แมน (Spearman's rank correlation)
3. ข้อมูลความแตกต่างของค่าความยืดหยุ่นต้นที่ 1 ปี ใช้ pair t- test หรือ Wilcoxon test สำหรับความแตกต่างในผู้ป่วยเปรียบเทียบแต่ละกลุ่มใช้ unpair t-test หรือ Mann-Whitney U test แล้วแต่การกระจายของข้อมูล
4. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพังผืดตับที่รุนแรงโดยการใช้ Binary logistic regression

โดยใช้ระบบ SPSS version 16.0 ของ window ในการวิเคราะห์ข้อมูล

### 3.10 ปัญหาทางจริยธรรม

ครอบคลุมหลักจริยธรรมการวิจัยในคน 3 ข้อ ได้แก่

- หลักความเคารพในบุคคล (respect for person) คือ ไม่มีการเปิดเผยชื่อของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย รวมถึงรักษาความลับของผู้ป่วยเป็นสำคัญ
- หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) เนื่องจาก การวิจัยนี้ใช้การตรวจไฟโบรสแกนซึ่งอาศัยหลักการของการทำอัลตราซาวนด์ไม่ได้เป็นการ เจาะตับซึ่งถือว่ามีความเสี่ยง
- หลักความยุติธรรม (Justice) คือมีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน มีการกระจายความ เสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน

### 3.11 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

- ไม่มีการเจาะตับมาเทียบเพื่อดูระดับความรุนแรงของพังผืดสะสมในระดับ
- ค่าที่ได้จากไฟโบรสแกนอาจไม่เพียงตรงได้ถ้ามีความผิดปกติของเอ็นไซม์ตับมาก

### 3.12 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการวิจัย (Expected Benefits and Application)

1. ทราบถึงการเปลี่ยนแปลงของค่าความยืดหยุ่นตับในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มเพื่อนำมา ประเมินได้ว่าควรจะติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างไรรวมถึงหาระยะเวลาที่เหมาะสมในการตรวจ ติดตามได้
2. ทราบถึงปัจจัยที่มีผลต่อค่าพังผืดตับแบบรุนแรงในทั้งสองกลุ่ม

### 3.13 อุปสรรคที่ผู้วิจัยคาดว่าจะเกิดขึ้นในขณะดำเนินการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

อาจไม่สามารถตามผู้ป่วยกลับมาทำไฟโบรสแกนซ้ำได้ทั้งหมดโดยวิธีการแก้ไขอาจต้องมี ค่าตอบแทนซึ่งถือเป็นค่าเดินทางให้แก่ผู้ป่วย

### 3.14 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration & Time schedule)

การดำเนินงาน	2554						2555												2556				
	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4
1.การเตรียมงาน	●	●	●	●	●	●	●																
2.รวบรวมข้อมูล								●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●					
3.วิเคราะห์ข้อมูล																			●	●			
4.สรุปเขียนรายงาน																					●	●	
5.รายงานผล																							●

### 3.15งบประมาณ (Budget)

1.ค่าการตรวจ fibroscan	ราคา	256,000บาท
2.ค่าการตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการ	ราคา	28,160 บาท
3.ค่าเดินทางและค่าตอบแทนผู้ป่วย	ราคา	25,600 บาท
4.ค่าเอกสารและการดำเนินการในการทำวิจัย	ราคา	15,000 บาท
	รวม	<u>324,760บาท</u>

\*\*ได้รับเงินสนับสนุนจากสมาคมโรคทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

\*\*ได้รับความอนุเคราะห์เว้นค่าการทำไฟโบรสแกนในผู้ป่วยที่ไม่มีสิทธิเบิกได้



## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

ผลการศึกษา มีผู้ป่วย โรคตับอักเสบแบบเรื้อรัง เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 107 ราย ตั้งแต่ ส.ค. 2554-ม.ค. 2555 แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย 52 ราย คิดเป็นร้อยละ 48.6 อีก 55 รายเป็นผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบแบบเรื้อรังที่ไม่มีเชื้อเอชไอวี โดยผู้ป่วยทั้งหมดยังไม่ได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบ อายุเฉลี่ยในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยและกลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยเท่ากับ 42.4 ( $\pm 6.1$ ) และ 40.9 ( $\pm 9.9$ ) ปี ตามลำดับ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแสดงในตารางที่ 5 พบว่าข้อมูลพื้นฐานส่วนใหญ่ไม่ต่างกัน ยกเว้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยเป็นเพศชายมากกว่า คิดเป็นร้อยละ 84.6 เทียบกับร้อยละ 63.6 ในกลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย รวมไปถึงค่าพังผืดตับ (FibroScan) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีค่ามากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (median (IQR) : 8.1(5.7-14.1) vs 6.4 (4.9-8.7) KPa ,  $p=0.02$ ) สำหรับระยะของพังผืดตับพบว่าในผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยนั้นส่วนใหญ่มีพังผืดเกาะตับอยู่ระยะแรก (F0-1) 32 ราย(คิดเป็นร้อยละ 58.2) ในขณะที่ผลเลือดไม่ต่างกันโดยเฉพาะค่าการทำงานของตับ (AST, ALT) และเกล็ดเลือด (PLT:platelet) แต่พบว่าค่าที่ได้จากการคำนวณเพื่อประเมินภาวะพังผืดตับ (APRI, FIB-4 score) พบว่าในกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีสัดส่วนของ APRI ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.01$ )

ตัวแปร	Chronic HCV with HIV infection (N=52 )	Chronic HCV without HIV infection (N= 55)	P value
Age (mean(SD))	42.4(6.1)	40.3(9.9)	0.46
% Male	44/52 (84.6%)	35/55 (63.6%)	0.02
Diabetes	2/52 (3.8%)	-	0.23
Hypertension	6/52 (11.5%)	2/55 (4%)	0.15
Dyslipidemia	13/52 (25%)	-	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (mean(SD))	22.41(4.51)	23.35(3.7)	0.24
Risk HCV infection : tattoo	30/52(57.7%)	19/55(34.5%)	0.02
Blood Tx	10/52(19.2%)	19/55(34.5%)	0.09
IVDU	27/52(51.9%)	16/55(29.1%)	0.02
HCV genotype			
Genotype 1	12	21	
Genotype 3	20	25	
Genotype 6	6	7	
AST (U/L) (median(IQR))	59.5 (38-106.5)	56.1(30-75.251)	0.08
ALT (U/L) (median(IQR))	66.5(40-121.5)	66.3 (33.75-89.75)	0.14
AST/ALT ratio (median(IQR))	0.81(0.64-0.98)	0.80(0.70-1.05)	0.60
Platelet (x 10 <sup>9</sup> /L) (median(IQR))	209.5(167-281)	219(189-246)	0.63
APRI 1 (median(IQR))	0.64(0.4-1.36)	0.54 (0.34-0.91)	0.13
FIB4 score (median(IQR))	1.22(0.85-2.20)	1.05(0.77-1.55)	0.14
FibroScan 1 (Kpa)(median(IQR))	8.1(5.7-14.1)	6.4(4.9-8.7)	0.02

ตารางที่ 5 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังแบ่งตามการติดเชื้อเอชไอวี

ตัวแปร	Chronic HCV with HIV infection (N=52 )	Chronic HCV without HIV infection (N= 55)	P value
Fibrosis stage			
F0-1	19	32	
F2	15	11	
F3	4	6	
F4	14	6	0.06
Advanced fibrosis (>9.5 KPa)	18/52 (34.6%)	12/55 (21.8%)	0.20
APRI $\geq$ 0.5	31/52(59.6%)	32/55(58.2%)	1.00
APRI $\geq$ 1.5	12/52(23.1%)	3/55(5.5%)	0.01
FIB4 $\geq$ 1.45	22/52(42.3%)	16/55(29%)	0.16
FIB4 $\geq$ 3.25	7/52(13.5%)	2/55(3.6%)	0.09

#### ตารางที่ 5 (ต่อ) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังแบ่งตามการติดเชื้อเอชไอวี

จากข้อมูลพื้นฐานทั้งหมดเมื่อแบ่งกลุ่มเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะพังผืดตับแบบรุนแรง (Advanced fibrosis, LS $\geq$ 9.5 Kpa) และกลุ่มที่มีพังผืดตับไม่รุนแรง (Non-advanced fibrosis) พบว่ากลุ่มที่มีพังผืดแบบรุนแรง ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยมากกว่า ( $45.6\pm 7.2$  เทียบกับ  $38.9\pm 7.9$  ,  $p<0.001$ ) อย่างมีนัยสำคัญ รวมไปถึงมีกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมากกว่า (ร้อยละ 62.1 และ 46.6) ถึงแม้จะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าการทำงานของตับ (AST, ALT) รวมถึงเกร็ดเลือดที่พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีพังผืดตับแบบรุนแรงมีค่าน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ และค่าที่ได้จากการคำนวณเพื่อประเมินภาวะพังผืดตับ (APRI, FIB-4 score) ก็มีค่ามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ 6

Variables	CHC with advanced fibrosis ( $\geq 9.5$ KPa) (N=30)	CHC without advanced fibrosis (N=77)	P value
Age (years) (mean(SD))	45.63(7.18)	38.96(7.95)	<0.001
%Male	25/30 (82.8%)	54/77(72.6%)	0.22
Coinfection HIV	18/30 (62.1%)	34/77 (46.6%)	0.19
BMI (mean(SD))	23.21(4.91)	22.77(3.8)	0.62
AST (U/L) (median(IQR))	84.5(67-138.5)	44(30.5-63.5)	<0.001
ALT (U/L) (median(IQR))	102.5(65.3-126)	58(35-81.5)	<0.001
PLT ( $\times 10^9/L$ ) (median(IQR))	170.5 (141.5-198.5)	229 (197-281)	<0.001
AST/ALT ratio (median(IQR))	0.85(0.69-1.04)	0.79(0.65-0.97)	0.41
APRI score (median(IQR))	1.18(0.82-2.13)	0.45(0.31-0.69)	<0.001
FIB4 score (median(IQR))	2.26(1.43-3.72)	0.96(0.73-1.36)	<0.001
FibroScan (KPa)baseline (median(IQR))	15.45(11.55-24.73)	6.1(4.9-7.65)	<0.001

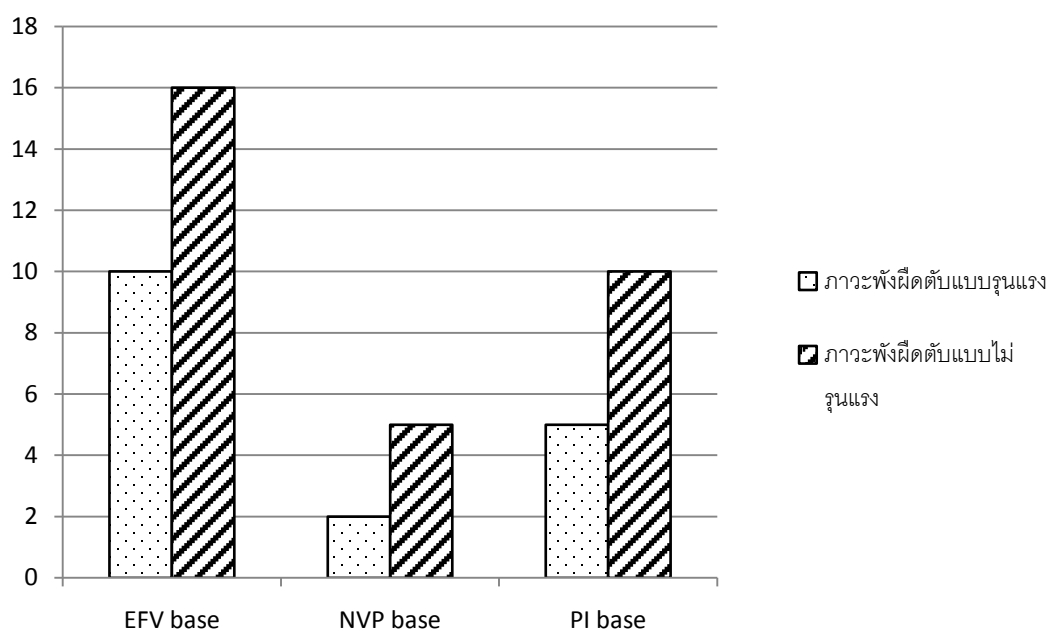
#### ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลพื้นฐานแบ่งตามภาวะพังผืดตับ (แบบรุนแรงและไม่รุนแรง)

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจติดตามค่าความยืดหยุ่นตับ โดยระยะเวลาเฉลี่ย  $12 \pm 1.1$  เดือน ค่ามัธยฐานของอัตราการเพิ่มขึ้นของค่าพังผืดตับเท่ากับในผู้ป่วยทั้งหมด 0.2 (-1.5-2) KPa ถ้าแบ่งตามกลุ่มผู้ป่วยไม่ว่าจะเป็นกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยหรือกลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย พบว่าค่าพังผืดตับในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่ได้ต่างจากเดิม หากคำนวณเฉพาะค่าความต่างมาหาค่าเฉลี่ยจะพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของค่าพังผืดตับเท่ากับ 0.35 และ 0.13 KPa ตามลำดับ สำหรับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ทั้งการทำงานของตับ เกล็ดเลือด รวมไปถึงและค่าที่ได้จากการคำนวณเพื่อประเมินภาวะพังผืดตับ (APRI, FIB-4 score) ที่ตรวจติดตามที่ 1 ปี ไม่แตกต่างจากเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 7, 8

Variable	Baseline	1 year follow up	P value
CHC with HIV infection			
BMI	22.4(4.5)	22.2(4.4)	0.55
AST(U/L)	59.5(38-106.5)	63(38-101)	0.93
ALT(U/L)	66.5(40-121.5)	77(48-113)	0.42
PLT	209(167-281)	217(161-271)	0.51
AST/ALT ratio	0.81(0.6-1.0)	0.84(0.6-1.1)	0.12
Fibroscan(KPa)	8.1(5.7-14.1)	7.2(6-15.3)	0.93
APRI	0.64(0.4-1.4)	0.73(0.1-6.9)	0.47
FIB-4	1.22(0.9-2.2)	1.29(0.9-2.6)	0.25

**ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลที่พื้นฐานและตรวจติดตามที่ 1 ปีในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย**

กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยส่วนใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีมานานเฉลี่ย 10.4±5.7 ปี 50 ใน 52 รายกินยาต้านไวรัสโดยกินยาต้านไวรัสมา 5.5 (พิสัย 2-8.8) ปี สูตรยาส่วนใหญ่เป็นยา EFV (Efavirenz base) ร้อยละ 56 รองมาเป็น PI (Protease Inhibitor base) ร้อยละ 30 NVP (Nevirapine base) ร้อยละ 14 (ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1) พบว่าสูตรยาไม่มีผลต่อค่าพังผืดตับแบบรุนแรงที่ 1 ปี (p=0.9) ค่า CD4 504 (พิสัย 321-610), %CD4 เฉลี่ย 23.4±9.1%, HCV RNA 1,220,000 (พิสัย 267,000-4,680,000)



แผนภูมิที่ 1 แสดงสูตรยาต้านไวรัสที่ผู้ป่วยได้รับกับระยะของพึ่งพิงชนิด

Variable	Baseline	1 year follow up	P value
CHC without HIV			
BMI	23.3(3.7)	23.9(3.2)	0.004
AST(U/L)	46(31-75)	44(26-69)	0.48
ALT(U/L)	64(35-88)	60(28-87)	0.52
PLT	219(189-246)	217(191-251)	0.39
AST/ALT ratio	0.80(0.7-1.1)	0.82(0.7-1.0)	0.80
Fibroscan(KPa)	6.4(4.9-8.7)	6.6(5.2-9.4)	0.59
APRI	0.54(0.3-0.9)	0.50(0.3-0.8)	0.80
FIB-4	1.05(0.8-1.6)	1.12(0.8-1.5)	0.60

ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลที่พื้นฐานและตรวจติดตามที่ 1 ปีในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย

ผลจากการติดตามผู้ป่วยไป 1 ปีพบผู้ป่วยที่มีพังผืดตับแบบรุนแรง 32 ราย แบบไม่รุนแรง 68 ราย ดังแสดงในตารางที่ 9

At 1 year follow up		
At baseline	Non advanced fibrosis (N=75)	Advanced fibrosis (N=32)
Non advanced fibrosis (N=77)	68	9
Advanced fibrosis (N=30)	7	23

ตารางที่ 9 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะพังผืดตับแบบรุนแรงและไม่รุนแรงที่เริ่มแรกและตรวจติดตามที่ 1 ปี

จากคำถามรองของการศึกษานี้จะดูปัจจัยที่มีผลต่อค่าพังผืดตับแบบรุนแรงโดยจะดูที่ 1 ปี หลังการตรวจติดตามดังตารางที่ 10

Variable	CHC with advance fibrosis (N=32)	CHC without advance fibrosis (N=75)	P value
Age (years) (mean(SD))	44.5(8.0)	40.7(8.2)	0.03
%Male	26/32(81.2%)	53/75(70.7%)	0.34
Coinfection HIV	19/32 (59.4%)	33/75(44%)	0.21
Baseline BMI (mean(SD))	23.4(4.9)	22.7(3.8)	0.38
HCV genotype			
Genotype 3	17/30(56.7%)	28/61(45.9%)	0.38
Genotype 6	1/30(3.3%)	12/61(19.7%)	0.05
Expected HCV duration (mean(SD))	20.6(7.6)	18.7(6.6)	0.31

ตารางที่ 10 ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อกลุ่มไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่มีพังผืดตับแบบรุนแรง (ตรวจติดตามที่ 1 ปี)

Variable	CHC with advance fibrosis (N=32)	CHC without advance fibrosis (N=75)	P value
Baseline AST (U/L) (median(IQR))	86.5(70-141.5)	42(30-62)	<0.001
Baseline ALT (U/L) (median(IQR))	108.5(61.8-138.5)	56(35-79)	<0.001
Baseline PLT ( $\times 10^9/L$ ) (median(IQR))	171.5(147.5-200.7)	229(198-281)	<0.001
Baseline AST/ALT (median(IQR))	0.79(0.71-1.09)	0.81(0.64-0.97)	<0.001
Baseline APRI (median(IQR))	1.2(0.86-2.06)	0.45(0.31-0.69)	<0.001
Baseline FIB4 score (median(IQR))	2.25(1.52-3.53)	0.98(0.72-1.36)	<0.001
Baseline FibroScan (median(IQR))	14.6(8.9-23.4)	6.1(4.9-7.8)	<0.001
Advanced fibrosis at baseline	23/32(71.9%)	7/75(9.3%)	<0.001
Baseline AST/ALT $\geq$ 1	9/32(28.1%)	15/75(20%)	0.45
Baseline APRI $\geq$ 0.5	29/32(90.6%)	34/75(45.3%)	<0.001
Baseline APRI $\geq$ 1.5	12/32(37.5%)	3/75(4%)	<0.001
Baseline FIB4 $\geq$ 1.45	25/32(78.1%)	13/75(17.3%)	<0.001
Baseline FIB4 $\geq$ 3.25	8/32(25%)	1/75(1.3%)	<0.001

**ตารางที่ 10 (ต่อ)ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อกลุ่มไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่มีพังผืดตับแบบรุนแรง (ตรวจติดตามที่ 1 ปี)**

พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อภาวะพังผืดตับแบบรุนแรงในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง ได้แก่ อายุ ( $p=0.03$ ) และการตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อ 1 ปีก่อนซึ่งได้แก่ ค่าการทำงานของตับ (AST;  $p<0.001$  , ALT;  $p<0.001$ ) เกล็ดเลือด (PLT;  $p<0.001$ ), ค่าที่ได้จากการคำนวณเพื่อประเมินภาวะพังผืดตับ (APRI;  $p<0.001$ , FIB-4 score;  $p<0.001$ ), ค่า FIB-4 score ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.45;  $p<0.001$  และ 3.25;  $p<0.001$ , ค่า APRI ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5;  $p<0.001$  และ 1.5;  $p<0.001$  ค่าพังผืดตับทั้งค่าของความยืดหยุ่นตับ (LS);  $p<0.001$  และภาวะที่มีพังผืดตับรุนแรงอยู่ก่อน;  $p<0.001$  ตามลำดับ

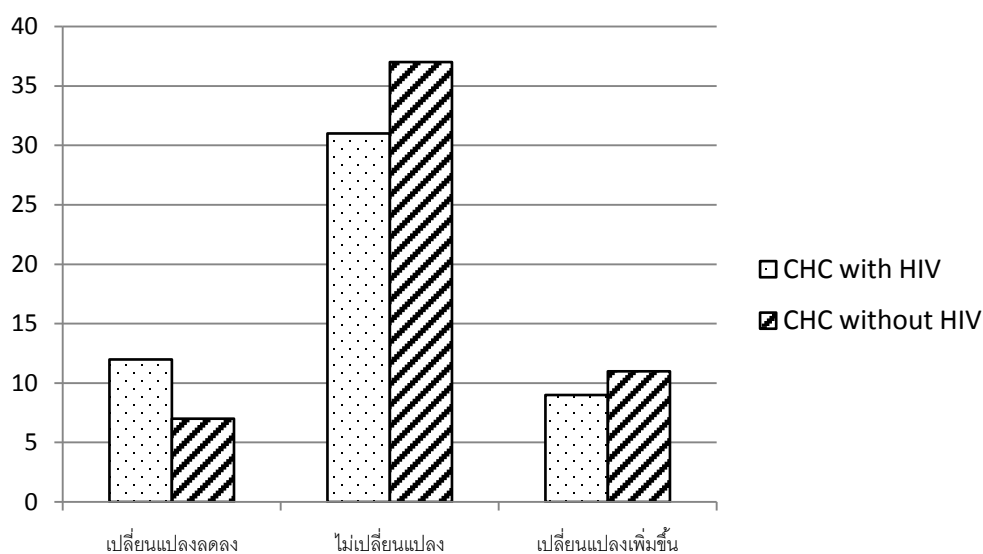


เมื่อนำปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการทำ Univariate analysis มาคำนวณต่อโดยใช้ Multivariate analysis พบว่ามี 2 ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะพังผืดตับแบบรุนแรงที่ระยะเวลาติดตามนาน 1 ปี คือภาวะที่มีพังผืดตับรุนแรงอยู่ก่อน และภาวะ FIB-4 score มากกว่าเท่ากับ 1.45 (OR=13.8; 95% CI=4.1-46.4; p<0.001, OR=9.1; 95%CI=2.8-29.6; p<0.001) ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 11

Variable	OR	P value	95%CI
Baseline FIB4 $\geq$ 1.45	9.1	<0.001	2.8-29.6
Baseline LS cut off $\geq$ 9.5 kPa	13.8	<0.001	4.1-46.4

#### ตารางที่ 11 ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะพังผืดตับแบบรุนแรง (Multivariate analysis)

จากผู้ป่วยทั้งหมดหากแบ่งการเปลี่ยนแปลงตามระยะของพังผืดตับที่กำหนดข้างต้น พบว่าส่วนใหญ่ค่าพังผืดตับไม่เปลี่ยนแปลง 68 ราย เพิ่มขึ้น (อย่างน้อย 1 ระยะ) 20 ราย ลดลง (อย่างน้อย 1 ระยะ) 19 รายดังแสดงแผนภูมิที่ 1 และตารางที่ 12 แสดงให้เห็นการแบ่งการเปลี่ยนแปลงตามกลุ่มผู้ป่วย พบว่าเมื่อแบ่งตามระยะของค่าพังผืดตับที่เปลี่ยนแปลงกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้น พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นรวม 9 ราย และกลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย 11 ราย และในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้น ตั้งแต่ 2 ระยะขึ้นไปมี 4 ราย แต่ไม่มีเลยในกลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย



แผนภูมิที่ 2 เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระหว่างผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทั้งที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีรวมด้วย

Liver fibrosis change	CHC with HIV infection (N=52)	CHC without HIV infection (N=55)
Not change	31	37
Increase $\geq 1$ stage	5	11
F1 to F2	2	6
F2 to F3	1	4
F3 to F4	2	1
Increase $\geq 2$ stages	4	0
F1 to F4	1	
F2 to F4	3	
decrease 1 stage	9	6
Decrease $\geq 2$ stages	3	1

ตารางที่ 12 แสดงให้เห็นจำนวนผู้ป่วย แบ่งตามการเปลี่ยนแปลงระยะของพังผืดตับ

หากดูค่าเฉลี่ยของค่าพังผืดตับที่เพิ่มขึ้นเฉพาะในกลุ่มที่มีการเพิ่มอย่างน้อย 1 ระยะพบว่า ค่าเฉลี่ยการเพิ่มขึ้นของพังผืดตับโดยรวม ค่าเฉลี่ย 3.9±3.6 กิโลปราศคาลแต่ถ้าแบ่งตามกลุ่มผู้ป่วยที่ ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเฮซีไอวีจะเท่ากับ 5.6±4.9 และ 2.6±1 กิโลปราศคาลตามลำดับ (p=0.05)

เมื่อพิจารณาปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 ระยะดังแสดงใน ตารางที่ 13 พบว่าไม่มีปัจจัยใดที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงแบบนี้ ทั้งนี้ในกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลง เพิ่มขึ้นนั้นได้รวมเอาผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงจาก F0-1 เป็น F2 มาคิดด้วย ซึ่งกลุ่มนี้ถือเป็นกลุ่ม ที่ไม่ใช่พังผืดตับแบบรุนแรง

Variable	CHC with stable disease (n=87)	CHC with fibrosis progression at least 1 stage (n=20)	P value
Age(years) (mean(SD))	41.1(8.1)	39.8(9)	0.57
Sex (male%)	63/87(72.4%)	16/20(80%)	0.58
Coinfection HIV (%)	43/87(49.4%)	9/20(45%)	0.81
Base_BMI	22.6(4.0)	24(4.6)	0.23
Base_AST (U/L)	52(33-80)	53.5(39.3-88.3)	0.37
Base_ALT (U/L)	63(37-105)	70.5(44.5-102.3)	0.48
Base_PLT	215(179-270)	206(168.3-247.8)	0.48
Base_AST/ALT ratio	0.8(0.6-1.0)	0.81(0.7-1.0)	0.53
Base_APRI score	0.6(0.4-1.1)	0.6(0.4-1.4)	0.31
Base_FIB4 score	1.1(0.8-1.8)	1.5(0.9-2.2)	0.36
FibroScan (kPa)	7.3(5.3-12.3)	7.6(6.1-8.8)	0.93
Base_FIB-4 $\geq$ 1.45	28/87(32.2%)	10/20(50%)	0.19
Base_FIB-4 $\geq$ 3.25	8/87(9.2%)	1/20(5%)	1.00
Base_APRI $\geq$ 0.5	49/87(56.3%)	14/20(70%)	0.34
Base_APRI $\geq$ 1.5	11/87(12.6%)	4/20(20%)	0.47

ตารางที่ 13 แสดงปัจจัยที่อาจมีผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1 ระยะ

จากข้อมูลด้านบนพบว่ามีผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงระยะแบบลดลงอย่างน้อย 1 ระยะ ตารางที่ 14 แสดงปัจจัยที่อาจมีผลต่อการลดระยะของพังผืดตับลงในผู้ป่วยทั้ง 19 ราย ซึ่งไม่พบปัจจัยที่มีผลต่อการลดลงนี้

Variable	Other CHC patients (N=88)	CHC with decrease FibroScan at least 1 stage (N=19)	P value
Age (years) (mean(SD))	40.5(8.3)	42.5(8.1)	0.33
Sex (male%)	64/88(72.7%)	15/19(78.9%)	0.78
Coinfection HIV (%)	40/88(45.5%)	12/19(63.2%)	0.21
Baseline BMI	23.2(4.3)	21.3(2.9)	0.07
Genotype			
Genotype 3	38/75(50%)	8/16(50%)	1.00
Genotype 6	9/75(12%)	4/16(25%)	0.23
Baseline AST (U/L)	51(33-80)	62(39-67)	0.79
Baseline ALT (U/L)	63.5(37-103.8)	72(44-112)	0.41
Baseline AST/ALT ratio	0.80(0.68-1.01)	0.85(0.64-0.95)	0.69
Baseline PLT	213.5(170-256)	212(189-270)	0.41
Baseline APRI score	0.59(0.35-1.14)	0.69(0.41-0.83)	0.86
Baseline FIB4 score	1.1(0.78-1.98)	1.21(0.82-1.65)	0.77
Baseline FibroScan (kPa)	6.4(5-9.1)	9.3(8-12.6)	0.001
Baseline Advanced fibrosis (LS $\geq$ 9.5 KPa)	21/88(23.9%)	9/19(47.4%)	0.05
Baseline FIB-4 $\geq$ 1.45	32/88(36.4%)	6/19(31.6%)	0.80
Baseline FIB-4 $\geq$ 3.25	9/88(10.2%)	0	0.36
Baseline APRI $\geq$ 0.5	51/88(58%)	12/19(63.2%)	0.80
Baseline APRI $\geq$ 1.5	14/88(15.9%)	1/19(5.3%)	0.30

ตารางที่ 14 แสดงปัจจัยที่อาจมีผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงลดลงอย่างน้อย 1 ระยะ

หากดูเฉพาะกลุ่มที่มีการเพิ่มขึ้นของค่าพังผืดตับโดยไม่ได้ดูตามระยะเพื่อจะดูอัตราการเพิ่มต่อปีนั้น พบว่ามีผู้ป่วยที่ค่าพังผืดเพิ่มขึ้นทั้งหมด 56 ราย (ร้อยละ 52.3) คิดเป็นผู้ป่วยที่มีพังผืดตับแบบรุนแรง 11 ราย แบบไม่รุนแรง 45 ราย การเพิ่มขึ้นของค่าพังผืดตับของกลุ่มที่มีพังผืดตับแบบรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่พังผืดตับแบบไม่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (4.4(3.9-9.6), 1.4(0.6-2.4);  $p < 0.001$ ) หากแบ่งเป็นกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยและไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยพบอัตราการเพิ่มขึ้น 2.3(0.8-5.1) และ 1.4(0.6-2.4) KPaตามลำดับ ( $p = 0.11$ )

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์เชิงเส้น ของปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่าความยืดหยุ่นตับพบปัจจัยเดียวที่มีผลเชิงบวกคือค่าการทำงานของตับ AST ที่ 1 ปีก่อน ( $p = 0.003$ )

เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่มีความสำคัญในการต้องรีบพิจารณาเพื่อรักษาและดูแลเป็นพิเศษ คือกลุ่มที่มีพังผืดตับแบบรุนแรง (advanced Fibrosis,  $LS \geq 9.5$  KPa) ดังนั้นเมื่อมีการจัดกลุ่มผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าพังผืดตับจากกลุ่มที่มีพังผืดตับไม่รุนแรงเปลี่ยนเป็นกลุ่มที่พังผืดตับแบบรุนแรงรวมไปถึงกลุ่มที่มีพังผืดตับแบบรุนแรงซึ่งมีการเพิ่มขึ้นของค่าความยืดหยุ่นตับ (LS) มากกว่าเท่ากับ 2 กิโลปาสคาล จัดเป็นกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้น (progression disease) และกลุ่มอื่นๆที่เหลือจัดเป็น stable/regression disease จะได้ปัจจัยที่มีผลดังตารางที่ 15

Variable	CHC with stable disease (N=85)	CHC with progression disease (N=22)	P value
Baseline Age (years) (mean(SD))	39.9(7.7)	44.1(9.9)	0.04
Sex (male%)	62/85(72.9%)	17/22(77.3%)	0.79
Coinfection HIV (%)	40/85(47.1%)	12/22(54.5%)	0.63
Baseline BMI	23.1(4.3)	22.1(3.1)	0.33
Baseline AST (U/L)	45(31.5-69.5)	82.5(62.5-144)	<0.001
Baseline ALT (U/L)	62(36-99.5)	85.5(60.3-127.5)	0.02
Baseline AST/ALT ratio	0.79(0.6-1.0)	0.88(0.8-1.2)	0.06
Baseline PLT	219(188.5-271)	173.5(153.5-217.5)	0.003
Baseline APRI score	0.5(0.3-0.8)	1.2(0.7-1.8)	<0.001
Baseline FIB4 score	1.0(0.8-1.5)	2.2(1.5-3.7)	<0.001
Baseline FibroScan (kPa)	6.4(5.2-8.9)	9.3(8.0-15.3)	0.15
Baseline Advanced fibrosis (LS $\geq$ 9.5 KPa)	19/85 (22.4%)	11/22 (50%)	0.02
Baseline FIB-4 $\geq$ 1.45	21/85(24.7%)	17/22(77.3%)	<0.001
Baseline FIB-4 $\geq$ 3.25	3/85(3.5%)	6/22(27.3%)	0.002
Baseline APRI $\geq$ 0.5	43/85(50.6%)	20/22(90.9%)	0.001
Baseline APRI $\geq$ 1.5	8/85(9.4%)	7/22(31.8%)	0.01

#### ตารางที่ 15 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของโรค

พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของโรค (disease progression) มีหลายปัจจัย ตั้งแต่อายุ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการปีก่อน ค่าการทำงานของตับ (AST;  $p < 0.001$ , ALT;  $p = 0.02$ ), เกล็ดเลือด (PLT;  $p = 0.03$ ) ค่าที่ได้จากการคำนวณเพื่อประเมินภาวะพังผืดตับ (APRI;  $p < 0.001$ , FIB-4 score;  $p < 0.001$ ), ค่า FIB-4 score ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.45;  $p < 0.001$  และ 3.25;  $p = 0.002$ , ค่า APRI ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5;  $p = 0.001$  และ 1.5;  $p = 0.013$  และภาวะที่มีพังผืดตับรุนแรงอยู่ก่อน (Baseline advanced fibrosis);  $p = 0.02$  ตามลำดับ

หลังจากทำ Multivariate analysis เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของค่าพังผืดตับไปจนเกิดภาวะพังผืดตับแบบรุนแรง พบว่าเหลือเพียงปัจจัยเดียวที่มีผลคือ Baseline FIB-4 score ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.45 (OR=10.4, 95%CI=3.4-31.5,  $p<0.001$ )

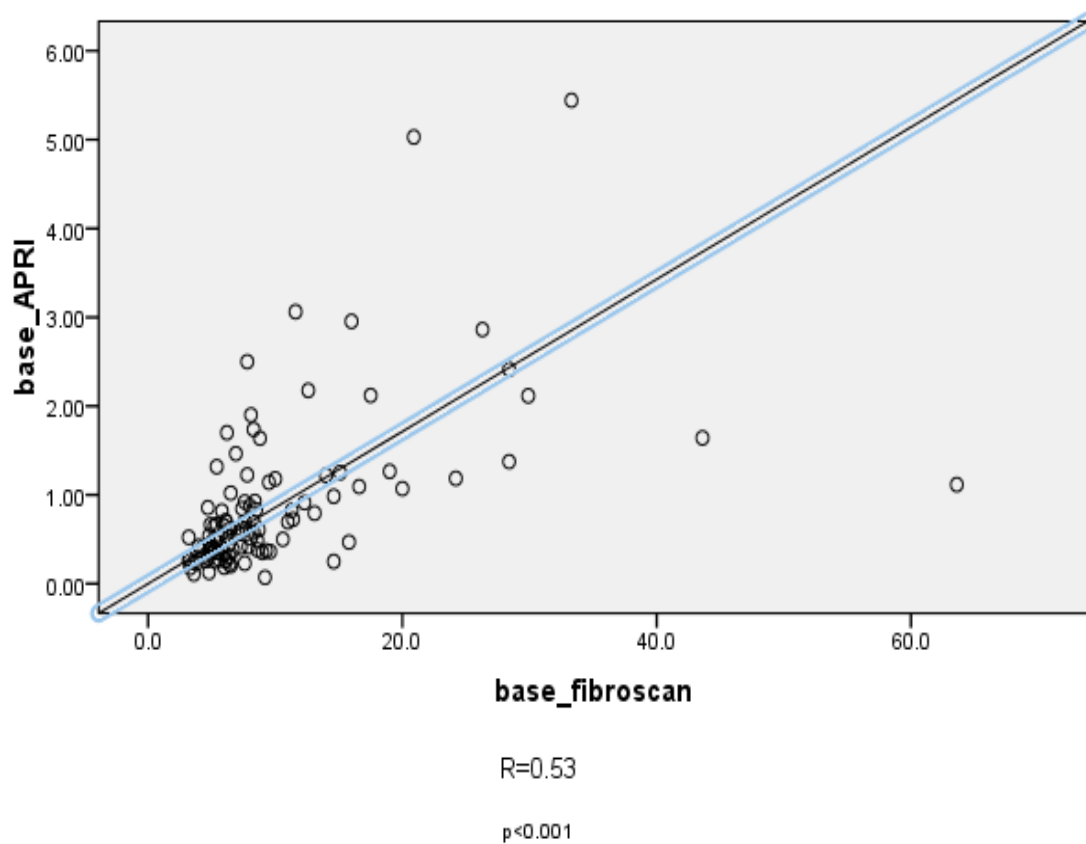
แต่อย่างไรก็ตามตารางที่ 15 นี้แสดงข้อมูลในกลุ่มที่มีการเปลี่ยนระยะของพังผืดตับเช่นกัน โดยอาจมีบางกรณีที่ค่าความยืดหยุ่นตับเพิ่มขึ้นไม่มากอาจเปลี่ยนระยะของพังผืดตับได้ จึงหาปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มของค่าความยืดหยุ่นตับอย่างน้อย 2 กิโลปาสคาลแทน ได้ปัจจัยที่มีผลดังแสดงในตารางที่ 16 ซึ่งพบว่ามี 6 ปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของค่าความยืดหยุ่นตับ และเมื่อนำไปทำ Multivariate analysis พบว่ามีปัจจัยเดียวที่มีผลคือ Baseline FIB-4 score ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.45 (OR= 5.3, 95%CI 2.1-13.4,  $p<0.001$ ) เช่นเดียวกับปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงโรค

Variable	CHC with stable disease (N=79)	CHC with increase FibroScan at least 2 Kpa (N=28)	P value
Baseline Age (years) (mean(SD))	40.3(7.8)	42.4(9.4)	0.24
Sex (male%)	58/79(73.4%)	21/28(75%)	1.00
Coinfection HIV (%)	37/79(46.8%)	15/28(53.6%)	0.66
Baseline BMI	23(4.4)	22.4(3.2)	0.43
Underlying disease			
DM	1/79(1.3%)	1/28(3.6%)	0.46
HT	6/79(7.6%)	2/28(7.1%)	1.00
Dyslipidemia	9/79(11.4%)	4/28(14.3%)	0.74
Genotype			
Genotype 3	34/66(51.5%)	12/25(48%)	0.82
Genotype 6	55/66(83.3%)	23/25(92%)	0.50
Baseline AST (U/L)	45(32-73)	73.5(47.5-110.8)	0.003
Baseline ALT (U/L)	62(37-105)	73(44.5-114.5)	0.15
Baseline AST/ALT ratio	0.78(0.64-0.97)	0.84(0.75-1.15)	0.08
Baseline PLT	219(186-268)	188(157.8-253.5)	0.09
Baseline APRI score	0.5(0.3-0.8)	0.9(0.5-1.6)	0.003
Baseline FIB4 score	1.0(0.8-1.5)	1.8(0.9-3.0)	0.002
Baseline FibroScan (kPa)	6.5(5.3-9.3)	8.5(5.7-13.9)	0.11
Baseline Advanced fibrosis (LS $\geq$ 9.5 KPa)	19/79(24.1%)	11/28(39.3%)	0.15
Baseline FIB-4 $\geq$ 1.45	20/79(25.3%)	18/28(64.3%)	<0.001
Baseline FIB-4 $\geq$ 3.25	3/79(3.8%)	6/28(21.4%)	0.009
Baseline APRI $\geq$ 0.5	41/79(51.9%)	22/28(78.6%)	0.02
Baseline APRI $\geq$ 1.5	8/79(10.1%)	7/28(25%)	0.06

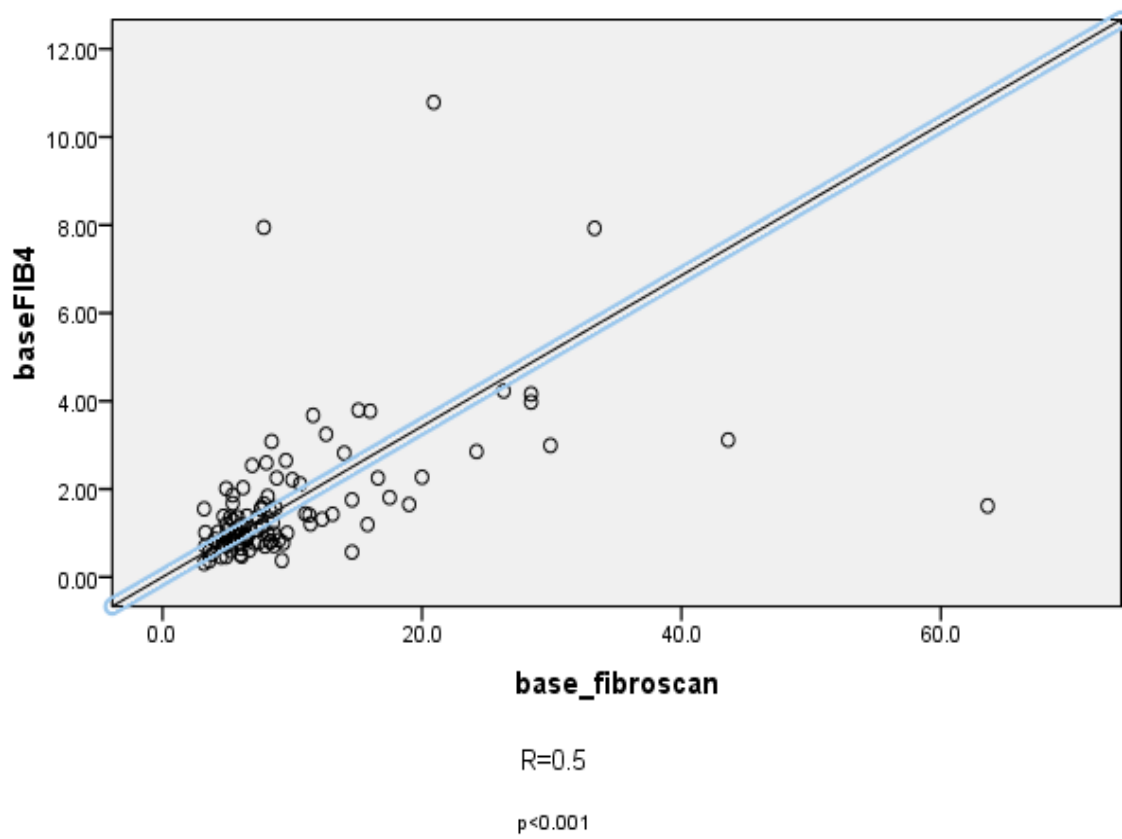
ตารางที่ 16 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อกลุ่มที่มีค่าความยืดหยุ่นตับเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 Kpa



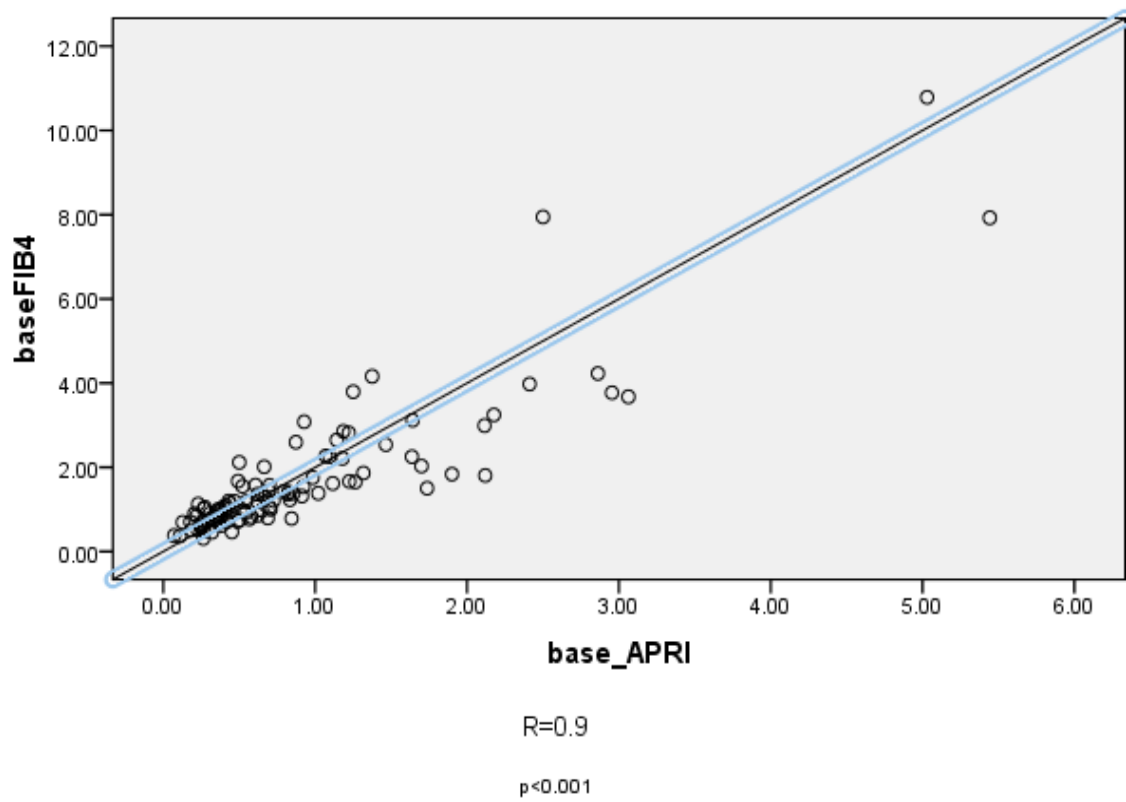
ค่า FIB-4 รวมไปถึงค่า APRI มีบทบาทสำคัญในการบอกความรุนแรงของพังผืดตับ ดังนั้น เมื่อดูความสัมพันธ์ (correlation) ของแต่ละตัวจะพบว่า ทั้ง FIB-4 และ APRI มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับค่าความยืดหยุ่นตับโดยที่พบว่า ค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์จะเท่ากับ 0.5 ( $p < 0.001$ ) และ 0.53 ( $p < 0.001$ ) ตามลำดับ และค่าสัมประสิทธิ์ของความสัมพันธ์ระหว่าง FIB-4 และ APRI เท่ากับ 0.9 ( $p < 0.001$ )



ภาพที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ของค่าความยืดหยุ่นตับและค่า APRI



ภาพที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ของค่าความยืดหยุ่นตับและค่า FIB-4



ภาพที่ 6 แสดงความสัมพันธ์ของค่า APRI และค่า FIB-4

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังมีทั้งหมด 107 ราย เป็นกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย 52 ราย ค่าพังผืดตับในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมากกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อติดตามไปที่ 1 ปีพบว่าค่าพังผืดตับโดยรวมเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 0.2 กิโลปาสคาล เนื่องจากมีหลายคนที่มีค่าลดลง แต่ถ้าดูเฉพาะที่ค่าพังผืดตับเพิ่มขึ้นซึ่งมีประมาณร้อยละ 52 พบว่าค่าเฉลี่ยที่เพิ่มขึ้นโดยรวม 1.8 กิโลปาสคาล ดูแยกตามกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวีพบว่าค่าเท่ากับ 2.3 และ 1.4 กิโลปาสคาล และแต่ถ้าคิดตามระยะของพังผืดตับ (แบ่งเป็น F1, F2, F3, F4) พบว่าส่วนใหญ่ไม่เปลี่ยนระยะในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม หากพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อค่าพังผืดตับแบบรุนแรงที่ 1 ปี พบว่าค่าที่มีผลคือ ค่าพังผืดตับที่รุนแรงอยู่เดิมและค่า FIB-4 มากกว่าเท่ากับ 1.45 หากพิจารณาปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงเป็นกลุ่มที่มีพังผืดตับแบบรุนแรงหรือมีค่าพังผืดตับเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 กิโลปาสคาล คือค่า FIB-4 มากกว่าหรือเท่ากับ 1.45

#### อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

โรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังเป็นโรคที่มีความสำคัญเพราะสามารถทำให้กลายเป็นตับแข็งและมะเร็งตับตามมาได้ซึ่งโรคนี้ที่พบได้มากในกลุ่มผู้ป่วยใช้ยาเสพติดเข้าเส้นเลือดและกลุ่มชายรักชายซึ่งทางติดต่อแบบเดียวกับการติดเชื้อเอชไอวี จากข้อมูลที่ผ่านมาพบว่าเอชไอวีมีผลกับการดำเนินโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง โดยทำให้เป็นตับแข็งและมะเร็งตับเร็วกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี [6, 26, 27] จากการศึกษาพบว่าทั้งสองกลุ่มซึ่งอายุไม่ต่างกันแต่มีค่าพังผืดตับแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีค่าพังผืดตับมากกว่ากลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย ( $p=0.02$ ) เช่นเดียวกับการศึกษาจากประเทศสเปนและฝรั่งเศส [22] และการศึกษาของ LI Vecchi V.[23] สำหรับสายพันธ์ของไวรัสตับอักเสบบีทั้งในกลุ่มที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวีพบว่าสายพันธ์ 3 มากที่สุด และพบว่าในกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีพบโรคร่วมมากกว่า โดยเฉพาะไขมันในเลือดสูง สำหรับผลเลือดค่าการทำงานของตับพบว่า AST, ALT และแกมมา-GT ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อนำมาคำนวณพบว่าค่า APRI มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 ในกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมากกว่าที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.01$ ) โดยค่า APRI ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 สามารถบอกระดับพังผืดเกาะตับแบบที่มี

ความสำคัญ (significant Fibrosis, ตั้งแต่ F2 ขึ้นไป) โดยมีความจำเพาะร้อยละ 92[14] หากแบ่งค่าความยืดหยุ่นออกเป็นระยะตามค่าพังผืดตับพบว่าทั้งสองกลุ่มมีค่าพังผืดตับแบบรุนแรงโดยรวมไม่แตกต่างกัน แต่หากดูแยกเป็นระยะจะพบว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยจะอยู่ในระยะแรก (F0-1) ถึงร้อยละ 78.2 ในขณะที่กลุ่มที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีมีร้อยละ 36.5 และในทางกลับกันพบว่าถึงแม้จะมีกลุ่มที่มีพังผืดตับแบบรุนแรงไม่ต่างกันอย่างน้อยก็สำคัญทางสถิติแต่พบว่าผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ F4 มีในกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมากกว่าคือร้อยละ 27 เทียบกับร้อยละ 10 ทำให้ค่าเฉลี่ยของความยืดหยุ่นในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยที่มีการเปลี่ยนแปลงระยะตั้งแต่ 1 ระยะขึ้นไปมีค่าเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย 5.6 เทียบกับ 2.6 กิโลปาสคาล ตามลำดับ

หากดูผู้ป่วยตามกลุ่มในเบื้องต้นที่มีพังผืดตับแบบรุนแรงและไม่รุนแรงพบว่าอายุในกลุ่มผู้ป่วยพังผืดตับรุนแรงมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ )

มีการศึกษาก่อนหน้านี้ทำการติดตามผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังพบว่าค่าพังผืดตับในกลุ่มที่ได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบบีมีค่าความยืดหยุ่นตับลดลงมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา มีนัยสำคัญทางสถิติ [28, 29] แต่จากการศึกษาของเราเมื่อติดตามที่หนึ่งปีในกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบบีพบว่าค่าเฉลี่ยของพังผืดเกาะตับเพิ่มขึ้นโดยรวมแค่ 0.2 กิโลปาสคาลซึ่งเนื่องมาจากว่ามีกลุ่มผู้ป่วยที่มีทั้งค่าไฟโบรสแกนที่เพิ่มและกลุ่มที่ไฟโบรสแกนลดลงด้วย ดังนั้นถ้าดูในกลุ่มผู้ป่วยทั้งที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวีก็จะพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งผลเลือด (AST, ALT, PLT, AST/ALT ratio, APRI และ FIB-4) และค่าความยืดหยุ่นตับ อาจเป็นเพราะเวลา 1 ปีอาจสั้นเกินไปที่จะเห็นความแตกต่างและจากการที่มีทั้งค่าที่เพิ่มขึ้นและลดลงดังกล่าวข้างต้น รวมทั้งจากรายงานก่อนหน้านี้เคยศึกษาว่าผู้ป่วยที่ทานยาต้านไวรัสและสามารถควบคุมให้ระดับ CD4 ดี รวมไปถึงปริมาณไวรัสเอชไอวีที่ต่ำจะทำให้อัตราการเกิดพังผืดตับรุนแรงลดลง [24] และจากการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 96) ทานยาต้านไวรัส และค่า CD4 เฉลี่ยประมาณ 500 เซลล์/มม<sup>3</sup> สำหรับชนิดของยาต้านไวรัสเมื่อแบ่งหลักๆเป็นสามกลุ่ม EFV-base, NVP-base และ PI-base พบว่ากลุ่มยาไม่มีผลต่อความรุนแรงของพังผืดตับ

เมื่อดูเฉพาะกลุ่มที่มีค่าพังผืดตับเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 56 พบว่าในกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีค่าพังผืดตับที่เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย (2.3 และ 1.4 KPa) คิดเป็น 1.6 เท่า ซึ่งถ้าดูจากการศึกษาเดิมทำการเจาะตับแล้วดูปีที่คาดว่าจะได้รับเชื้อย้อนไปพบอัตราการเพิ่มของค่าพังผืดตับในกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีเร็วเพิ่มเร็วกว่า 1.44[30] และ 1.4 เท่า [25] หากดูการเปลี่ยนระยะของพังผืดตับ พบว่าส่วนใหญ่จะไม่เปลี่ยนแปลง และจะเห็นว่าผู้ป่วยที่เปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นอย่างน้อยสองระยะมีเฉพาะในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยซึ่งแสดงให้เห็นว่า

ถ้าดูตามระยะจะพบผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีดูเหมือนว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี อย่างไรก็ตามก็ยังมีผู้ป่วยอีกหลายรายที่ค่าความยืดหยุ่นเปลี่ยนแปลงไม่มากแต่อาจไม่ถึง 1 กิโลปาสคาลแต่มีผลทำให้เปลี่ยนระยะของพังผืดตับ ดังนั้นเมื่อหาปัจจัยที่มีผลในการเปลี่ยนระยะของพังผืดตับจึงไม่พบว่ามียปัจจัยใดเลยที่มีผล จึงมีการจัดกลุ่มผู้ป่วยเพิ่มอีกกลุ่มคือกลุ่มที่มีค่าความยืดหยุ่นเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 กิโลปาสคาลพบว่ามียุทธยละ 26 เมื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นนี้พบว่ามียุทธยหลายปัจจัย ทั้งเรื่องค่าการทำงานของตับตอนเริ่มต้น รวมไปถึงค่าที่คำนวณได้ทั้ง APRI และ FIB-4 และเมื่อนำมาทำ multivariate analysis พบว่าเหลือเพียงปัจจัยเดียวที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงนี้คือค่า FIB-4 ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.45

สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อภาวะพังผืดตับแบบรุนแรงที่ 1 ปีจะพบหลายปัจจัย ในเรื่องอายุพบว่าในกลุ่มที่มีพังผืดตับแบบรุนแรงมีอายุเฉลี่ยที่มากกว่าเช่นเดียวกับการศึกษาที่เคยทำมาก่อน แต่ที่พบว่าปัจจัยที่มีผลอย่างมีนัยสำคัญเมื่อทำ multivariate analysis จะพบสองตัวคือผู้ป่วยที่มีภาวะพังผืดตับรุนแรงอยู่ก่อนและภาวะ FIB-4 ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 1.45 ส่วนปัจจัยที่มีผลที่สำคัญในผู้ป่วยที่มีพังผืดตับแบบไม่รุนแรงเปลี่ยนเป็นพังผืดตับรุนแรง หรือกลุ่มที่มีพังผืดตับรุนแรงแต่มีค่าพังผืดเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 กิโลปาสคาลก็คือค่าตั้งต้นของ FIB-4 มากกว่าหรือเท่ากับ 1.45 อีกทั้งมีการศึกษาล่าสุดพบว่าปัจจัยที่บ่งชี้ค่าพังผืดตับที่เพิ่มขึ้นได้แก่ ค่าการเปลี่ยนแปลง FIB-4 ต่อปี [31]

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า FIB-4 เป็นปัจจัยสำคัญที่เป็นตัวทำนายทั้งเรื่องภาวะพังผืดตับแบบรุนแรงและการเปลี่ยนแปลงจากภาวะพังผืดตับแบบไม่รุนแรงเปลี่ยนเป็นแบบรุนแรง รวมไปถึงการเพิ่มขึ้นของค่าความยืดหยุ่นตับ ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้เคยมีศึกษาพบว่าทั้งค่า APRI และ FIB-4 มีบทบาทสำคัญสามารถทำนายการดำเนินโรคในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังได้ และในกลุ่มที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยก็มีข้อมูลเรื่อง APRI อยู่มากแต่ข้อมูล FIB-4 ยังมีไม่มากนัก เมื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของค่าความยืดหยุ่นตับกับ APRI และ FIB-4 พบว่ามีความสัมพันธ์ที่ดีและมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) และความสัมพันธ์ของ FIB-4 และ APRI ดีมากกว่าสัมพันธ์กับความสัมพันธ์เท่ากับ 0.9 ( $p < 0.001$ )

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการตรวจค่าความยืดหยุ่นตับโดยใช้เครื่องไฟโบรสแกนทำให้ค่าที่ได้ออกมาไม่ได้มีการเจาะตับมาเปรียบเทียบกับจึงอาจไม่ใช่ค่าที่แน่นอนที่สุด เนื่องจากค่าความยืดหยุ่นที่ได้มานี้ขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เคยมีการศึกษาว่าอาจเป็นจากค่าการทำงานของตับที่สูงโดยเฉพาะค่า ALT ที่เกินสองเท่า ค่าความยืดหยุ่นที่ได้ออกมาอาจสูงเกินความเป็นจริง อีกทั้งภาวะที่อ้วน ค่าดัชนีมวลกายมากก็ทำให้โอกาสสำเร็จในการตรวจน้อยลง และเคยมีการศึกษาพบว่าทานอาหารมีผลต่อค่าพังผืดตับ โดยที่ถ้าทำหลังทานอาหารจะได้ค่าที่สูงขึ้นกว่าตอนที่ยังไม่ได้ทานอาหาร โดยจากการศึกษานี้ไม่ได้ควบคุมปัจจัยนี้

ดังนั้นจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าอัตราการเพิ่มขึ้นของค่าพังผืดตับในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทั้งที่ติดเชื้อและไม่ติดเชื้อเอชไอวีดูโดยเฉลี่ยแล้วเพิ่มขึ้นไม่มากอันเป็นผลจากการคิดค่าเฉลี่ยรวมทั้งผลต่างที่เป็นบวกและเป็นลบ เพราะหากดูเฉพาะกลุ่มที่ค่าพังผืดเพิ่มขึ้น ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจะเพิ่มขึ้นมากกว่าในกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย แสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อเอชไอวีน่าจะมีความสำคัญในการเพิ่มขึ้นของพังผืดตับดังเช่นการศึกษาที่ผ่านมา นอกจากนี้ยังใช้สมมุติฐานที่ว่าค่าการเปลี่ยนแปลงเป็นไปแบบสม่ำเสมอตลอดทั้งปี ซึ่งในความเป็นจริงไม่เป็นเช่นนั้น และระยะติดตามที่สั้นเพียง 1 ปีก็มิมีผล เพราะการตรวจติดตามค่าพังผืดเกาะตับอาจต้องอาศัยเวลาที่นานกว่านี้อาจทำให้เห็นค่าความแตกต่างชัดเจนมากขึ้น

เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบันมีชีวิตรอยู่ได้นานขึ้นมากเนื่องจากมียาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพดีซึ่งไม่พบว่าสูตรยาต้านไวรัสหรือระยะเวลาที่ทานยาต้านไวรัสจะมีผลกับไขมันที่เพิ่มในตับยกเว้นตัวไวรัสตับอักเสบบีเองจากการศึกษาล่าสุดของ Martinez V.[32]และคณะ ดังนั้นในอนาคตการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีความสำคัญเพื่อลดความรุนแรงของโรคตับเรื้อรัง รวมไปถึงมะเร็งตับในอนาคต

## รายการอ้างอิง

1. UNAIDS W. AIDS epidemic update. 2009:1-100.
2. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. **N Engl J Med.** 2011 Jun 23;364(25):2429-38.
3. Chen JJ, Yu CB, Du WB, Li LJ. Prevalence of hepatitis B and C in HIV-infected patients: a meta-analysis. **Hepatobiliary Pancreat Dis Int.** 2011 Apr;10(2):122-7.
4. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. **J Infect Dis.** 2005 Sep 15;192(6):992-1002.
5. Jatapai A, Nelson KE, Chuenchitra T, Kana K, Eiumtrakul S, Sunantarod E, et al. Prevalence and risk factors for hepatitis C virus infection among young Thai men. **Am J Trop Med Hyg.** 2010 Aug;83(2):433-9.
6. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. **Curr HIV/AIDS Rep.** 2011 Mar;8(1):12-22.
7. Castellares C, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Labarga P, Vispo ME, Casado R, et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. **J Viral Hepat.** 2008 Mar;15(3):165-72.
8. Nunez M, Ramos B, Diaz-Pollan B, Camino N, Martin-Carbonero L, Barreiro P, et al. Virological outcome of chronic hepatitis B virus infection in HIV-coinfected patients receiving anti-HBV active antiretroviral therapy. **AIDS Res Hum Retroviruses.** 2006 Sep;22(9):842-8.
9. Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Kim HY, et al. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. **Hepatology.** 2011 Aug;54(2):396-405.
10. Deuffic-Burban S, Poynard T, Valleron AJ. Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model. **J Viral Hepat.** 2002 Mar;9(2):114-22.



11. Nunes D, Fleming C, Offner G, Craven D, Fix O, Heeren T, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis are highly predictive of liver-related death in a cohort of HCV-infected individuals with and without HIV infection. **Am J Gastroenterol**. 2010 Jun;105(6):1346-53.
12. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. **Ultrasound Med Biol**. 2003 Dec;29(12):1705-13.
13. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. **J Hepatol**. 2008 Apr;48(4):606-13.
14. Shaheen AA, Myers RP. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fibrosis marker panels in patients with HIV/hepatitis C coinfection. **HIV Clin Trials**. 2008 Jan-Feb;9(1):43-51.
15. Bruno R, Sacchi P, Cima S, Maiocchi L, Patruno SF, Klersy C, et al. Correlation between FIB4, liver stiffness and metabolic parameters in patients with HIV and hepatitis C virus co-infection. **Dig Liver Dis**. 2011 Jul;43(7):575-8.
16. Vidovic N, Lochowsky RS, Goldmann G, Rockstroh J, Wasmuth JC, Spengler U, et al. Correlation of transient elastography with APRI and FIB-4 in a cohort of patients with congenital bleeding disorders and HCV or HIV/HCV coinfection. **Haemophilia**. 2010 Sep 1;16(5):778-85.
17. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. **Hepatology**. 2007 Jul;46(1):32-6.
18. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. **Gastroenterology**. 2005 Feb;128(2):343-50.
19. Sanchez-Conde M, Montes-Ramirez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellon JM, Ramirez M, et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. **J Viral Hepat**. 2010 Apr;17(4):280-6.


20. Vergara S, Macias J, Rivero A, Gutierrez-Valencia A, Gonzalez-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 2007 Oct 15;45(8):969-74.
21. Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH, Spoler C, Fisher C, Allen D, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 2009 Apr 1;48(7):963-72.
22. Barreiro P, Castéra L, Labarga P, Foucher J, Simarro N, Bernard P-H, et al. Liver Fibrosis Estimation and biochemical markers according to HIV Serostatus in Two Large Cohorts of Patients with Chronic Hepatitis C. [Poster]. 2011.
23. Li Vecchi V, Soresi M, Colomba C, Mazzola G, Colletti P, Mineo M, et al. Transient elastography: a non-invasive tool for assessing liver fibrosis in HIV/HCV patients. *World J Gastroenterol*. 2010 Nov 7;16(41):5225-32.
24. Pineda JA, Macias J. Progression of liver fibrosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus undergoing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Apr;55(4):417-9.
25. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut*. 2003 Jul;52(7):1035-40.
26. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006 Aug 14-28;166(15):1632-41.
27. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001 Feb 1;32(3):492-7.
28. Martinez SM, Foucher J, Combis JM, Metivier S, Brunetto M, Capron D, et al. Longitudinal liver stiffness assessment in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy. *PLoS One*. 2012;7(10):e47715.
29. Wang JH, Changchien CS, Hung CH, Tung WC, Kee KM, Chen CH, et al. Liver stiffness decrease after effective antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: Longitudinal study using FibroScan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 May;25(5):964-9.

30. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. **Hepatology**. 1999 Oct;30(4):1054-8.
31. Tamaki N, Kurosaki M, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Kato T, et al. Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C. **J Viral Hepat**. 2013 Jan;20(1):72-6.
32. Martinez V, Ta TD, Mokhtari Z, Guiguet M, Mialhes P, Valantin MA, et al. Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients receiving antiretroviral therapy is associated with HCV-related factors but not antiretrovirals. **BMC Res Notes**. 2012;5:180

## ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant)</p> <p style="text-align: right;">หน้า 1/7</p>
--	--

### ชื่อโครงการวิจัย

การติดตามเปลี่ยนแปลงของค่าพังผืดตับโดยอาศัยค่าที่วัดได้จากเครื่องไฟโบรสแกน ในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทั้งที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวีในช่วงเวลา 1 ปี

### แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ พญ. ศุภรัตน์ เข็มนาถ

ที่อยู่ หน่วยโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564265, 080-2279898

### แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ รศ.นพ. สมบัติ ตริประเสริฐสุข

ที่อยู่ หน่วยโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564265 , 086-7836622


ชื่อ รศ.นพ. พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์

ที่อยู่ ภาควิชา ชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-256-4482, 02-256-4986

### เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant) หน้า 2/7</p>
--	--

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

### **เหตุผลความเป็นมา**

เนื่องจากผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังนั้นมีอัตราการเพิ่มขึ้นของพังผืดในตับจนเกิดเป็นภาวะตับแข็งได้ โดยในกลุ่มที่มีพังผืดในตับนั้นพบว่าเมื่อตามดูในระยะยาวจะพบว่าเมื่ออัตราการเปลี่ยนแปลงไปเป็นตับแข็งในอัตราร้อยละ 9.9 ต่อปี และร้อยละ 15-30 ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังจะพัฒนาไปเป็นตับแข็งในเวลา 30 ปี สมัยก่อนการตรวจประเมินค่าพังผืดตับต้องอาศัยการเจาะตับซึ่งถือเป็นวิธีมาตรฐานในการตรวจแต่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจนเกิดทูปภาพได้ถึงร้อยละ 3 และอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ร้อยละ 0.3 ดังนั้นการประเมินพังผืดตับในปัจจุบันจึงมีเครื่องมือแทนการเจาะตับซึ่งก็จะเป็นการใช้เครื่องที่ใช้หลักการทางอัลตราซาวนด์มาช่วยเรียกว่าไฟโบรสแกน (FibroScan) และการเจาะเลือด (serological markers) ซึ่งสามารถใช้บอกความรุนแรงของภาวะพังผืดตับได้ดีในปัจจุบัน

### **วัตถุประสงค์ของการศึกษา**


วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือการศึกษาเพื่อดูการดำเนินโรคในผู้ป่วยโดยการ ใช้ไฟโบรสแกนรวมไปถึงการเจาะเลือดตรวจติดตามที่ 1 ปีจะช่วยทำนายอัตราการเพิ่มขึ้นของค่าพังผืดตับรวมไปถึงทราบปัจจัยที่มีผลต่อพังผืดตับแบบรุนแรงเพื่อหาวิธีการแก้ไขและป้องกันไม่ให้เกิดภาวะดังกล่าวได้

โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ อย่างน้อย 100 คน

### **วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย**

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจร่างกายรวมไปถึงการเจาะเลือดเพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมายตามวันและเวลาที่กำหนดโดยจะตรวจร่างกายตามระบบเน้นดูทางระบบตับโดยตรวจหน้าท้องและผิวหนังเพื่อดูว่าท่านไม่มีลักษณะที่เข้าได้กับภาวะตับแข็ง ซึ่งนำนักวัดส่วนสูงรวมไปถึงการตรวจไฟโบรสแกนและการเจาะเลือด โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย ท่านจะได้พบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 1 ครั้งในวันที่โทรนัดหมาย

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant) หน้า 3/7</p>
--	--

### ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่น หรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อผลเลือดการทำงานของตับ ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

### ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

เนื่องจากการเป็นการตามผู้ป่วยกลับมาเพื่อทำการตรวจนั้นอาจทำให้ผู้ป่วยต้องเสียเวลาในการเดินทางมารพ. รวมถึงเสียรายได้ที่พึงมี

### ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ซ้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก


### ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย



 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant) หน้า 4/7</p>
--	--

### การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

### ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านทราบถึงภาวะพังผืดตับ รวมไปถึงอัตราการเปลี่ยนแปลงและความรุนแรงของภาวะพังผืดตับ พร้อมทั้งปัจจัยต่างๆที่คาดว่าจะมีผลกับภาวะพังผืดตับแบบรุนแรง เพื่อหาทางแก้ไขและป้องกันการเกิดต่อไป


### วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

### ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการรับประทานยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การชื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant) หน้า 5/7</p>
--	--

- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่มีนัดหมายให้มาพบ

### อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย / ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย / ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พญ.ศุภรัตน์ เข็มมาศ โทร 0802279898 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

### ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ค่าไฟโบรสแกนรวมไปถึงค่าการเจาะเลือดจะเป็นไปตามสิทธิที่ท่านมี ถ้าไม่มีสิทธิทางผู้ทำวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบเอง

### ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย(ถ้ามี)

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย

### แหล่งที่มาของเงินทุนวิจัย


-สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย 30,000 บาท

-ทุนวิจัยจากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยสำหรับนิสิตปริญญาโท

10,000บาท

### การประกันภัยเพื่อคุ้มครองผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้ามี)

ไม่มี

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant) หน้า 6/7</p>
--	--

### การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงมือออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากโครงการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือในกรณีดังต่อไปนี้


- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
  - ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
  - ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
  - ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
  - ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
  - ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

### การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่สามารถนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ หน่วยโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัยและท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: center;">เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant) หน้า 7/7</p>
--	--

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

### สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย


ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: center;">เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย หน้า 1 / 2</p>
--	--

การวิจัยเรื่องการติดตามเปลี่ยนแปลงของค่าพังผืดตับโดยอาศัยค่าที่วัดได้จากเครื่องไฟโบรสแกน ในกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทั้งที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวีในช่วงเวลา 1 ปี

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ. ....

ข้าพเจ้านาย/นาง/นางสาว.....ได้อ่านรายละเอียดจาก

เอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....และข้าพเจ้ายินยอม


เข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการ ทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่จะ เกิดขึ้นจากการวิจัยและแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอ ในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะ ได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึง ได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามา ตรวจสอบและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบ ความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้ มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p style="text-align: center;">เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย หน้า 2 / 2</p>
--	--

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการใช้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในรูปแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ข

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล

## CRF HIV/HCV

แบบฟอร์มการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่  
ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวีในช่วงเวลา 1 ปี

PART1. Demographics

V1 – V8 \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_ Hospital Number ( name code \_\_\_ : first , mid,  
last)  
V9 - V11 \_\_\_\_\_ Case HIV/HCV no.  
V12-V19 \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ DOB (DD/ MM/ YYYY)  
V20 \_\_\_ Gender1= Male, 2= Female  
V21-24 \_\_\_\_\_ . \_\_\_ Body weight (kg)  
V25-28 \_\_\_\_\_ . \_\_\_ Height (cm)  
V29-31 \_\_\_\_\_ . \_\_\_ Body mass index (kg/m2)

PART2. Clinical Characteristics at diagnosis

V32-V39 \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ CHC diagnosis Date (DD/ MM/ YYYY)  
( HCV genotype 1  1 2  2 3  3 4  6)  
V40-41 \_\_\_ years Expected duration of HCV infection  
(99 unknown)  
V42\_\_\_ Group 1= HIV/HCV, 2=CHC without HIV  
V43-44 \_\_\_ Stage of liver fibrosis by liver bx.: 0, 1, 2, 3, 4  
(99 = Liver biopsy not done)  
V45 \_\_\_ Stigmata of Liver Disease:0= No, 1 = Yes  
V46 \_\_\_ Tattoo:0= No, 1 = Yes  
V47 \_\_\_ History of Blood Transfusion:0= No, 1 = Yes  
V49 \_\_\_ IVDU:0= No, 1 = Yes V47  
V50 \_\_\_ ETOH intake: 0= No, 1 = Yes  
(0= No, 1 = Yes, Occasional, 2 = Yes,frequent-always, 3 = Former drink)  
if yes ..... gm/day, duration..... years



V50        \_\_\_        Smoking: 0= No, 1 = Yes

(0= No, 1 = Yes, Ex-smoker, 2 = Yes, current smoker(occasional), 3= Yes, heavy smoker)

(FOR NON HIV, GO TO CRF-PART 3)

V51-57     \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_        HIV: Diagnosis Date (DD/ MM/ YYYY)

V58        \_\_\_        On HAART: 0= No, 1 = Yes

(If Yes: duration .....years medication.....)

**PART3.Underlying diseases**

V59        \_\_\_        Diabetes        0= No, 1= IGT, 2 = Yes

V60-V61    \_\_\_ \_\_ years        Duration of diabetes

V62        \_\_\_        On immunosuppressive agents:

0= No, 1= Yes if yes    Specify .....

V63        \_\_\_        Hypertension: 0 = No, 1= Yes

V64        \_\_\_        Obesity: 0 = No, 1= Yes

**PART 4. Laboratory Data)**

VARIABLES	At baseline ( _ / _ / _ ) Within 1 mo.	At 12 month FU ( _ / _ / _ )
Total Bili, mg/dl		
Direct Bili, mg/dl		
AST, U/L		
ALT, U/L		
Alk. Phos, U/L		
Albumin, g/dl		
Globulin, g/dl		
Prothrombin time		
Glucose, mg/dl		
INR		
Hb, g/dl		
WBC x10 <sup>3</sup>		

PLT x10 <sup>9</sup>		
HCV RNA; IU/ml (Log __ __)		
CD4 level		
HIV viral load		
Calculation of APRI		
Other : IL28 B		
Fibroscan (kPa)		
Success rate (%)		

RECORDED DATE: \_\_/\_\_/20\_\_ BY  แพทย์หญิงศุภรัตน์ เข็มมาศ  OTHER.....

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ พญ. ศุภรัตน์ เข็มนาค

วันเดือนปีเกิด 23 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2524 จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2541-2546 นิสิตคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์

พ.ศ. 2547-2548 แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์

พ.ศ. 2549-2550 แพทย์ประจำโรงพยาบาลบำราศนราดูล

พ.ศ. 2550-2552 แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

พ.ศ. 2554-ปัจจุบัน กำลังฝึกอบรมหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอด

สาขาอายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร ที่หน่วยทางเดินอาหาร

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปริญญาและประกาศนียบัตร

พ.ศ. 2546 แพทยศาสตร์ศึกษา (เกียรตินิยมอันดับ2) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2552 วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสภา