บทที่ 5

ผลการวิจัย

การวิจัยนี้ได้ศึกษาคนไข้ที่เป็น HBsAg positive 34 ราย โดยแยกคนไข้เป็น 2 กลุ่ม ตามผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับกลุ่มแรก 20 ราย เป็นพวก non CAH ได้แก่ พวกที่มีการเปลี่ยนแปลงในเนื้อตับเพียงเล็กน้อยจนถึงเป็น CPH กลุ่มที่สอง 14 ราย คือ พวกที่เป็น CAH ซึ่งอาจมีหรือไม่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วยก็ได้ พร้อมกันนี้ได้ทำการวิเคราะห์ระดับ total serum bile acids ในคนปกติ 12 คนเพื่อเปรียบเทียบผล

ลักษณะของผู้ป่วยทั้ง 34 คน (ตารางที่ 1) ในกลุ่ม CAH และ non CAH พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้าน อายุ เพศ น้ำหนักตัว ความสูง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เมื่อพิจารณาประวัติ และการตรวจร่างกาย (ตารางที่ 1) พบว่าทั้ง 2 กลุ่ม มีประวัติตัวเหลืองพอๆกัน แต่พบว่าในกลุ่ม CAH มีอาการที่บ่งบอกว่ามีการทำงานของตับผิดปกติ เช่น อาการเพลีย (fatigue) เบื่ออาหาร อาการอืดอัดแน่นท้อง (dyspepsia) เป็นต้น มากกว่ากลุ่ม non CAH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่ม CAH ยังมีอาการแสดงที่บ่งบอกถึงการทำงานของตับผิดปกติมากกว่ากลุ่ม non CAH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือพบได้ 50% ในกลุ่ม CAH โดยไม่พบในพวก non CAH อาการแสดงที่ตรวจพบได้แก่ ตาเหลือง ตับโต ม้ามโต spider angioma, palmar erythrema เป็นต้น

ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจทางชีวเคมีที่เกี่ยวกับการทำงานของตับ(LFT) พบว่าในทั้ง 2 กลุ่ม มีค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานใกล้เคียงกัน มีเพียงค่าของ globulin ในกลุ่ม CAH ที่สูงกว่ากลุ่ม CPH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทดสอบโดยวิธี unpair t-test

ในคนไข้ทั้ง 2 กลุ่ม ได้รับการตรวจ ultrasound (ตารางที่ 3) พบว่าในกลุ่ม CAH มีความผิดปกติ 7 ราย ใน 11 ราย โดยการตรวจพบที่ผิด

ปกติทาง ultrasound ได้แก่ ลักษณะเนื้อตับผิดปกติขนาดม้ามโตขึ้น ส่วนในกลุ่ม non CAH พบว่าผิดปกติ 1 ราย ใน 18 ราย ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.0014$)

ตารางที่ 4 และรูปที่ 3 แสดงถึงค่าserum bile acids ในกลุ่มศึกษา 3 กลุ่ม ได้แก่ คนปกติ พวก non CAH และพวก CAH จะเห็นว่าในกลุ่มคนปกติจะไม่มีค่า FSBA ของผู้ใดเลยที่มากกว่า 6 μmol/1 (ซึ่งเท่ากับค่าที่บริษัทผู้ผลิต Enzabile kit กำหนดไว้ = 0-6 μ mol/1) แต่ในพวก non CAH พบว่ามีอยู่ 2 ราย ที่มีค่ามากกว่า 6 μmol/1 ในทางตรงกันข้ามจะพบว่าในพวก CAH ทั้งหมด 14 คน มีค่า FSBA > 6 μ mol/1 แต่ถ้าพิจารณา ค่า SBA 1 ABA 2 และ SBA 3 พบว่าในกลุ่ม CAH เมื่อเทียบกับคนปกติจะแยกจากกันได้ชัดเจนกว่าเมื่อเทียบกับ non CAH แต่เมื่อนำทั้ง 3 กลุ่ม มาวิเคราะห์โดยวิธี ANOVA พบว่ากลุ่ม CAH แตกต่างจากกลุ่ม non CAH และคนปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

เนื่องจากรายงานนี้ต้องการหาความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับ total serum bile acids กับ histological reature เพราะฉะนั้นจึงต้องการหาค่า serum bile acids ที่จะใช้ตัดสินแยก CAH กับ non (CAH ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในทางคลีนิค โดยที่ระดับ serum bile acids ที่หาได้ต้องมีคุณสมบัติที่สำคัญดังนี้คือ ความจำเพาะ (specificity) สูง จากตารางที่ 5,6,7,8 และรูปที่ 4,5,6,7 แสดง reciever operating characteristic curve[71] เพื่อหาจุดที่ต้องการดังกล่าว เมื่อพิจารณาค่าของ FSBA ตัวกำหนดให้ระดับมากกว่า 6 μ mol/1 เป็นค่าสูงสุดของ non CAH จะพบว่ามีค่า sensitivily เท่ากับ 1 specificity เท่ากับ 0.9 ซึ่งจุดนี้ถ้าคำนวณต่อพบว่าเป็นจุดที่มี accuracy สูงที่สุด ทำนองเดียวกัน SBA1, SBA2 และ SBA3 ค่าที่เหมาะสม คือ 15,22,15 μ mol/1 ตามลำดับ

จากตารางที่ 9 และตารางที่ 10 เป็นตารางที่สรุปตัวแปรแต่ละตัวที่ได้แยกระหว่างพวก CAH และ non CAH โดยแสดงทั้งในรูปจำนวนคนไข้ที่ให้ผลปากต่อการตรวจ ความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity)

จากตารางจะเห็นว่าประวัติตัวเหลืองในทั้ง 2 กลุ่ม จะไม่แตกต่างกัน ส่วนอาการ อาการแสดง พบมากในพวกที่เป็น CAH มากกว่าพวก non CAH อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีข้อสังเกตว่าการใช้อาการและอาการแสดงจะมีความไวค่อนข้างต่ำ

ทำนองเดียวกันการใช้ LFT พบว่า ค่าความไว (sesitivity) จะต่ำคืออยู่ระหว่าง 0.5 ถึง 0.79 แต่มีความจำเพาะ (specificity) ค่อนข้างสูง ยกเว้น total bilirubin ที่มีความจำเพาะ (specifficity) 0.45

สำหรับการวินิจฉัยด้วย ultrasound นั้น พบว่าจะมีความไว (sensitivity) ต่ำ ความจำเพาะ (specificity) สูง ทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยคนไข้ CAH ในระยะเริ่มแรก

เมื่อพิจารณาค่าserum bile acids ทั้งค่าFSBA, SBA1, SBA2, SBA3 ซึ่งเลือกค่าที่มีความถูกต้องมากที่สุดโดยดูจาก reciever operating characteristic curve (ตารางที่ 5,6,7,8 และรูปที่ 4,5,6,7) จะพบว่าค่า FSBA> 6, SBA1 > 15, SBA2 > 22 และ SBA3> 15 จะช่วยเพิ่มความไว โดยที่ความจำเพาะไม่ลดลงเมื่อเทียบกับ LFT, ultrasound ทั้งนี้ FSBA จะเป็นค่าที่ดีที่สุดคือมีความไว (sensitivity) เท่ากับ 1 ความจำเพาะ (specificity) เท่ากับ 0.09 และ SBA3 เป็นตัวที่ดีรองลงมา ส่วน SBA2 เป็นตัวที่มีความไวน้อยที่สุดในกลุ่มนี้

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะของผู้เข้าโครงการวิจัยที่ HBsAg positive (mean +- S.D.)

	Non CAH	CAH
จำนวนผู้ป่วย	20	14
อายุ (ปี)	26.35+- 8.69	32.86+-13.22
เพศชาย	16	11
เพศหญิง	4	3
น้ำหนักตัว(กิโลกรัม)	48.88+-5.43	54.5+-9.20
ความสูง (เซนติเมตร)	162.43+-6.65	163.64+-8.16
ประวัติตัวเหลือง	5	7
อาการ	4	10*
อาการแสดง	0	7*

*Fisher exact test P value < 0.05

ตารางที่ 2 ผลการตรวจทางชีวเคมี (mean + - S.D.)

	Non CAH	CAH
Direct bilirubin (mg/dl)	0.17+-0.08	0.71+-0.95
Total bilirubin (mg/dl)	1.01+-0.33	1.81+-1.41
AST (u/1)	29.90+-14.11	151.43+-170.84
ALT (u/)	27.30+-17.30	204.44+-73.34
albumin (g/dl)	4.04+- 0.65	3.61+-0.72
globilin (g/dl)	2.32+- 0.56	3.22+-0.95*

*t-test p. value < 0.005

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 ผลการตรวจทาง ultrasound ใน non CAH และ CAHJ

	Non CAH	CAH*
ultrasound ปกติ	17	4
ultrasound ผิดปกติ	1	7

Fisher exact test p- value < 0.0014

ตารางที่ 4 ผล serum bile acids ในแต่ละกลุ่ม non CAH และ CAH (mean + - S.D.)

	คนปกติ(HBsAg negative)	non CAH	CAH
จำนวน	12	20	14
*FSBA(umol/1)	2.50+-1.45	2.90+-3.32	39.70+-55.45
SBA 1	7.50+-3.09	11.50+-8.72	60.43+-66.42
SBA 2	8.42+-5.18	13.90+-8.62	69.57+-79.69
SBA 3	8.42+-3.89	11.60+-12.69	77.64+-78.30

ANOVA a $p < 0.05$ เทียบกับคนปกติ

ANOVA b $p < 0.05$ เทียบกับ non CAH

*FSBS : Fasting serum bile acids

SBA 1 : 1 hr postpandrial serum bile acids

SBA 2 : 2 hrs postpandrial serum bile acids

SBA 3 : 3 hrs postpandrial serum bile acids

ตารางที่ 5 แสดงความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ของระดับ fasting serum bile acid ระดับต่างๆในการวินิจฉัยแยก CAH กับ non CAH

FSBA	Sensitivity	Specificity	Sensitvity+specificity	false positive
0	1	0.3	1.3	0.7
1	1	0.45	1.45	0.55
2	1	0.55	1.55	0.45
3	1	0.6	1.6	0.4
4	1	0.8	1.8	0.2
5	1	0.85	1.85	0.15
6	1	0.9	1.9	0.1**
7	0.93	0.9	1.83	0.1
8	0.86	0.95	1.81	0.05
10	0.71	0.95	1.66	0.05
13	0.71	1	1.71	0
16	0.64	1	1.64	0
17	0.57	1	1.57	0
20	0.5	1	1.5	0
22	0.43	1	1.43	0
39	0.29	1	1.29	0
42	0.21	1	1.21	0
43	0.14	1	1.14	0
59	0.07	1	1	0
224	0	1	1	0

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 6 แสดงความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ของระดับ serum bile acid หลังรับประทานอาหาร 1 ชม. ระดับต่างๆ ในการวินิจฉัยแยก CAH กับ non CAH

FSBA	Sensitivity	Specificity	Sensitvity+specificity	false positi
4	1	0.05	1.05	0.95
5	1	0.10	1.10	0.90
6	1	0.30	1.30	0.70
7	0.93	0.40	1.33	0.60
8	0.93	0.05	1.43	0.50
9	0.86	0.55	1.41	0.45
10	0.86	0.60	1.46	0.40
11	0.86	0.70	1.56	0.30
12	0.86	0.75	1.61	0.25
14	0.86	0.80	1.66	0.20
15	0.86	0.85	1.56	0.15**
16	0.71	0.85	1.56	0.15
19	0.71	0.90	1.61	0.10
23	0.64	0.90	1.54	0.10
26	0.64	0.95	1.59	0.05
38	0.57	0.95	1.52	0.05
41	0.57	1.00	1.57	0.00
44	0.43	1.00	1.43	0.00
55	0.36	1.00	1.36	0.00
59	0.29	1.00	1.21	0.00
70	0.21	1.00	1.21	0.00
82	0.14	1.00	1.14	0.00
119	0.07	1.00	1.07	0.00
264	0	1.00	1.00	0.00

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 7 แสดงความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (speicificity) ของระดับ serum bile acid หลังรับประทานอาหาร 2 ชม. ระดับต่างๆ ในการวินิจฉัยแยก CAH กับ non CAH

FSBA	Sensitivity	Specificity	Sensitvity+specificity	false positi
4	0.93	0.05	0.98	0.95
5	0.93	0.15	1.08	0.80
9	0.93	0.30	1.23	0.70
10	0.93	0.40	1.33	0.60
12	0.93	0.60	1.53	0.40
13	0.93	0.65	1.58	0.35
15	0.86	0.75	1.61	0.25
17	0.79	0.75	1.54	0.25
18	0.79	0.85	1.64	0.15
22	0.79	0.90	1.69	0.10**
24	0.71	0.90	1.61	0.10
26	0.71	0.95	1.66	0.05
28	0.64	0.95	1.59	0.05
34	0.05	0.95	1.45	0.05
38	0.43	0.95	1.38	0.05
42	0.43	1.00	1.43	0.00
46	0.36	1.00	1.36	0.00
86	0.29	1.00	1.29	0.00
98	0.21	1.00	1.21	0.00
111	0.14	1.00	1.14	0.00
143	0.07	1.00	1.07	0.00
295	0.00	1.00	1.00	0.00

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 8 แสดงความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ของระดับ serum bile acid หลังรับประทานอาหาร 3 ชม. ระดับต่างๆ ในการวินิจฉัยแยก CAH กับ non CAH

FSBA	Sensitivity	Specificity	Sensitvity+specificity	false positi
4	1.00	0.30	1.30	0.70
5	1.00	0.40	1.40	0.60
6	1.00	0.50	1.50	0.50
8	1.00	0.65	1.65	0.35
9	1.00	0.70	1.70	0.30
11	1.00	0.75	1.75	0.25
14	0.93	0.80	1.73	0.20
15	0.93	0.85	1.78	0.15**
19	0.86	0.85	1.71	0.15
25	0.79	0.85	1.65	0.15
29	0.79	0.90	1.69	0.12
30	0.71	0.90	1.61	0.10
32	0.64	0.90	1.54	0.10
36	0.57	0.90	1.47	0.10
40	0.57	0.95	1.52	0.05
46	0.50	0.95	1.45	0.05
48	0.50	1.00	1.50	0.00
54	0.43	1.00	1.43	0.00
66	0.36	1.00	1.36	0.00
77	0.29	1.00	1.29	0.00
82	0.21	1.00	1.21	0.00
103	0.14	1.00	1.21	0.00
235	0.07	1.00	1.07	0.00
268	0.00	1.00	1.00	0.00

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 9 แสดงจำนวนคนไข้ในแต่ละตัวแปรที่จะใช้แยก CAH กับ non CAH

	non CAH(คน)	CAH(คน)
ประวัติตัวเหลือง	5/20	7/14
อาการผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับตับ	4/20	10/24
อาการแสดงโรคตับ	0/20	7/14
direct bilirubin > 0.3 mg/dl	1/20	8/14
total bilrubin > 1.0 mg/dl	9/20	11/14
AST > 40 และ AST/ALT > 1^{72}	3/20	7/14
albumin < 3.5 g/dl	3/19	7/14
globulin > 3.5 g/dl	3/19	8/14
globulin / globulin < 1	1/19	7/14
ultrasound ผิดปกติ	1/18	7/11
FSBA > 6 mol/l	2/20	14/14
SBA 1 > 15 mol/1	3/20	12/14
SBA 2 > 22 mol/1	2/20	11/14
SBA 3 > 15 mol/1	3/20	13/14

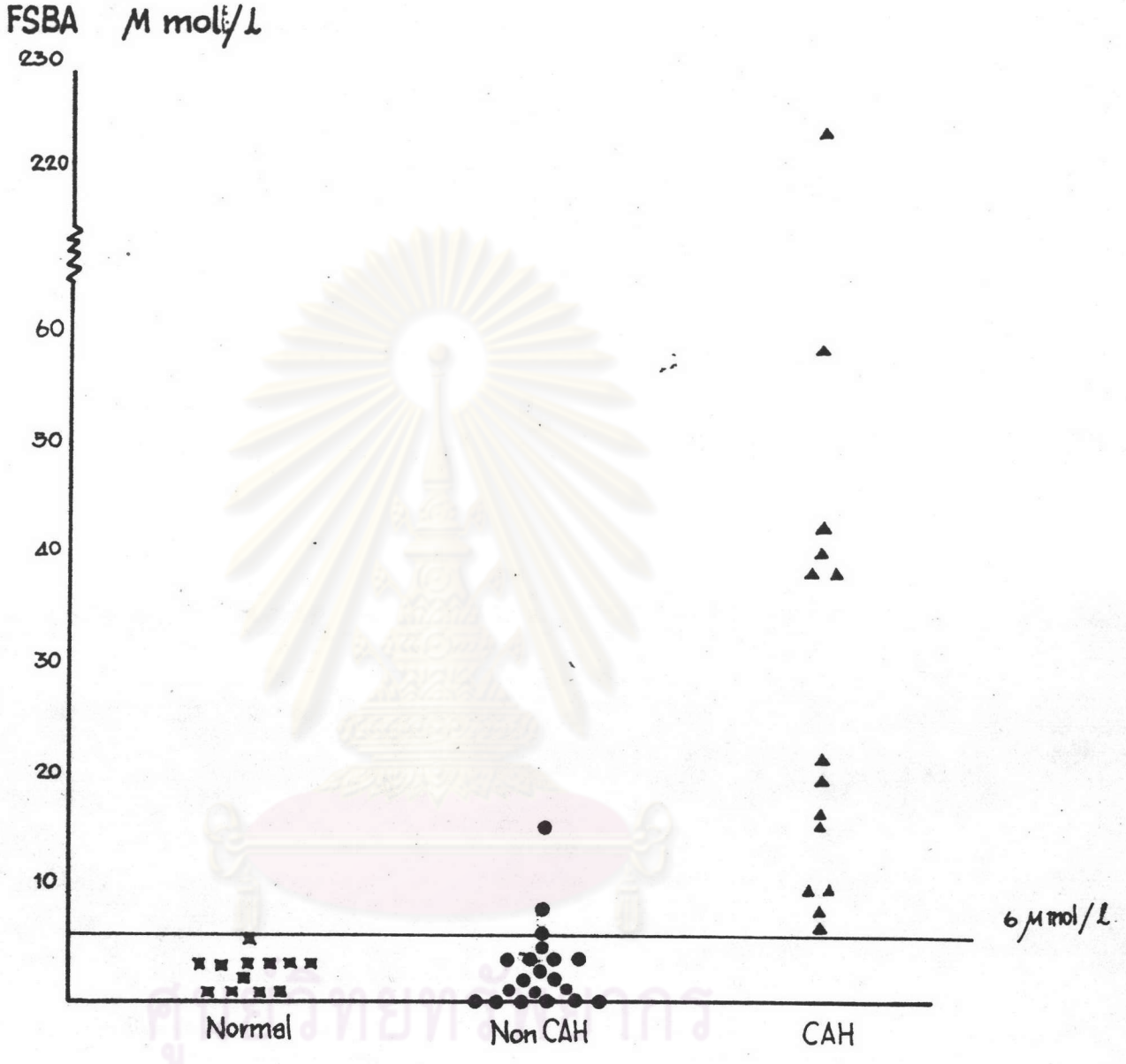
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 10 แสดงความไว (sensitivity และความจำเพาะ (specificity) ของตัวแปรแต่ละตัวที่ใช้แยก CAH กับ CAH

	sensitivity	specificiy	p value
ประวัติตัวเหลือง	0.50	0.75	0.13
อาการผิดปกติที่เกี่ยวกับตับ	0.71	0.8	0.008
อาการแสดงโรคตับ	0.50	1	0.002
direct bilirubin > 0.3 mg/dl	0.57	0.95	0.001
total bilirubin > 1 mg/dl	0.79	0.45	0.11
AST > 40 และ AST/ALT > 1[72]	0.50	0.85	0.035
albumin < 3.3 gm/dl	0.50	0.84	0.04
globulin > 3 gm/dl	0.57	0.84	0.017
albumin/globulin < 1	0.50	0.94	0.005
ultrasound	0.04	0.94	0.001
FSBA > 6 mol/l	1	0.09	0.000001
SBB 1 > 15 mol/l	0.86	0.85	0.0002
SBA 2. 22 mol/l	0.79	0.90	0.0002
SBA 3 > 15 mol/l	0.93	0.85	0.00004

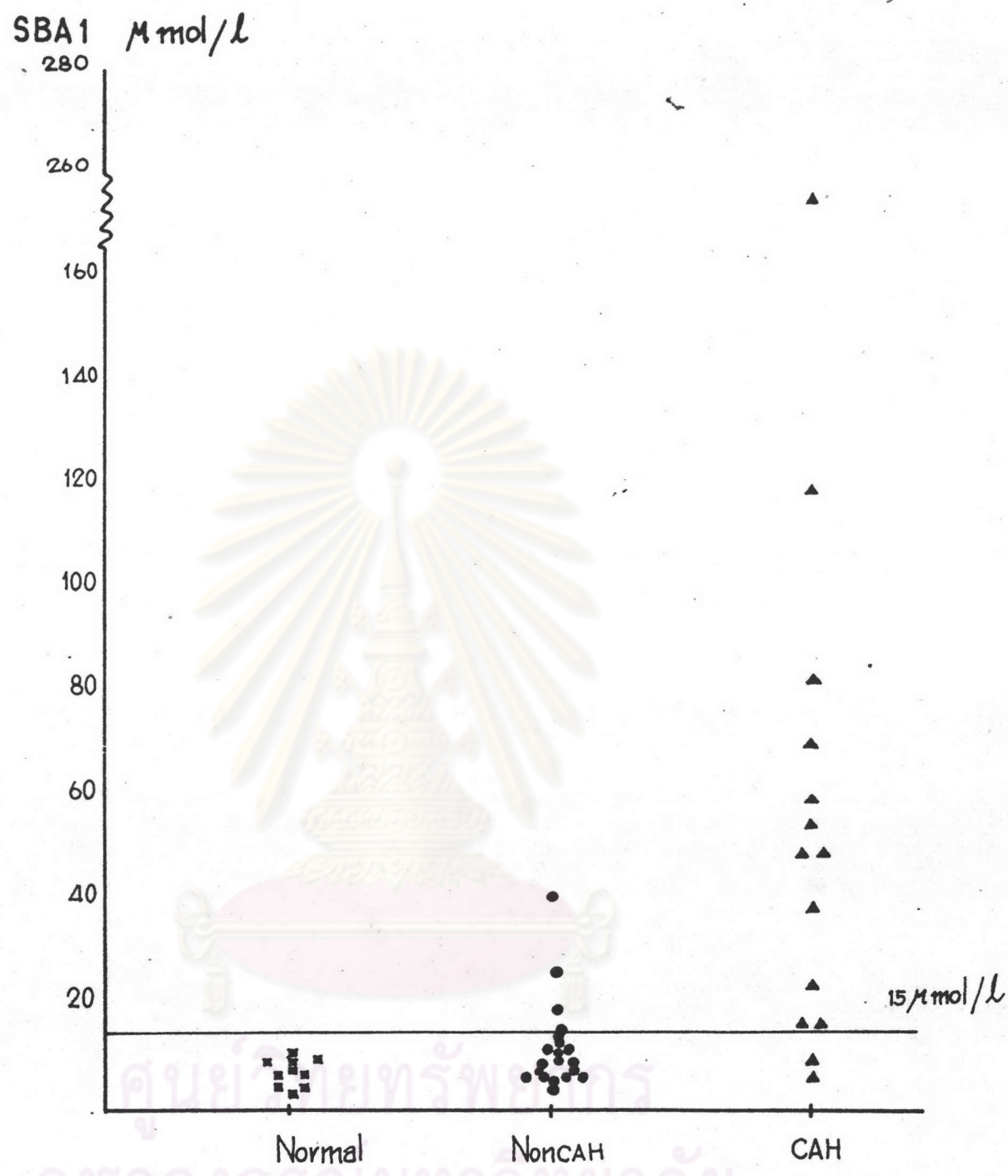
p value คำนวนจาก Chi-Square หรือ Fisher exaet test

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



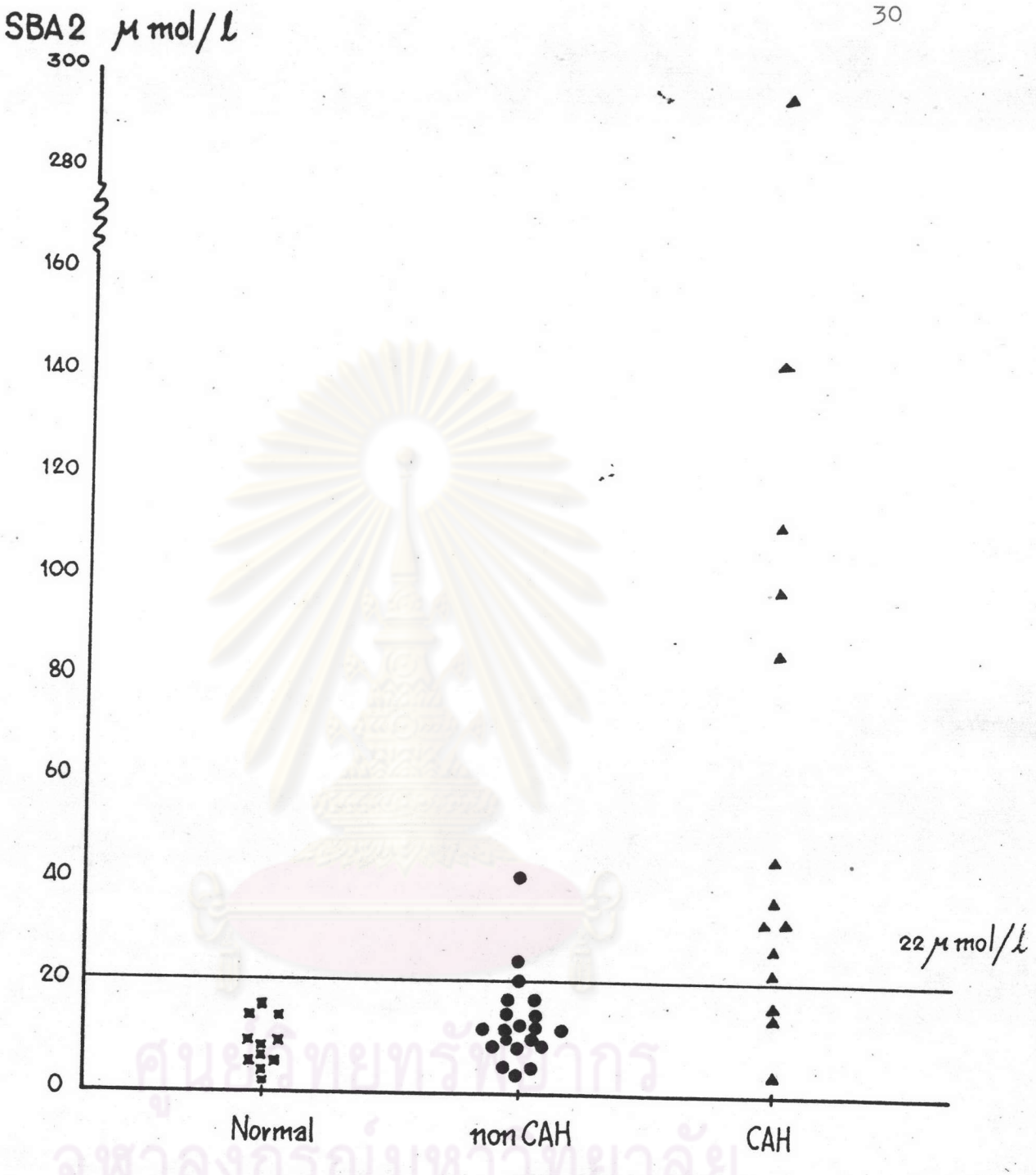
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูป 3.1 แสดงค่า FSBA ในคนปกติ , non CAH , CAH



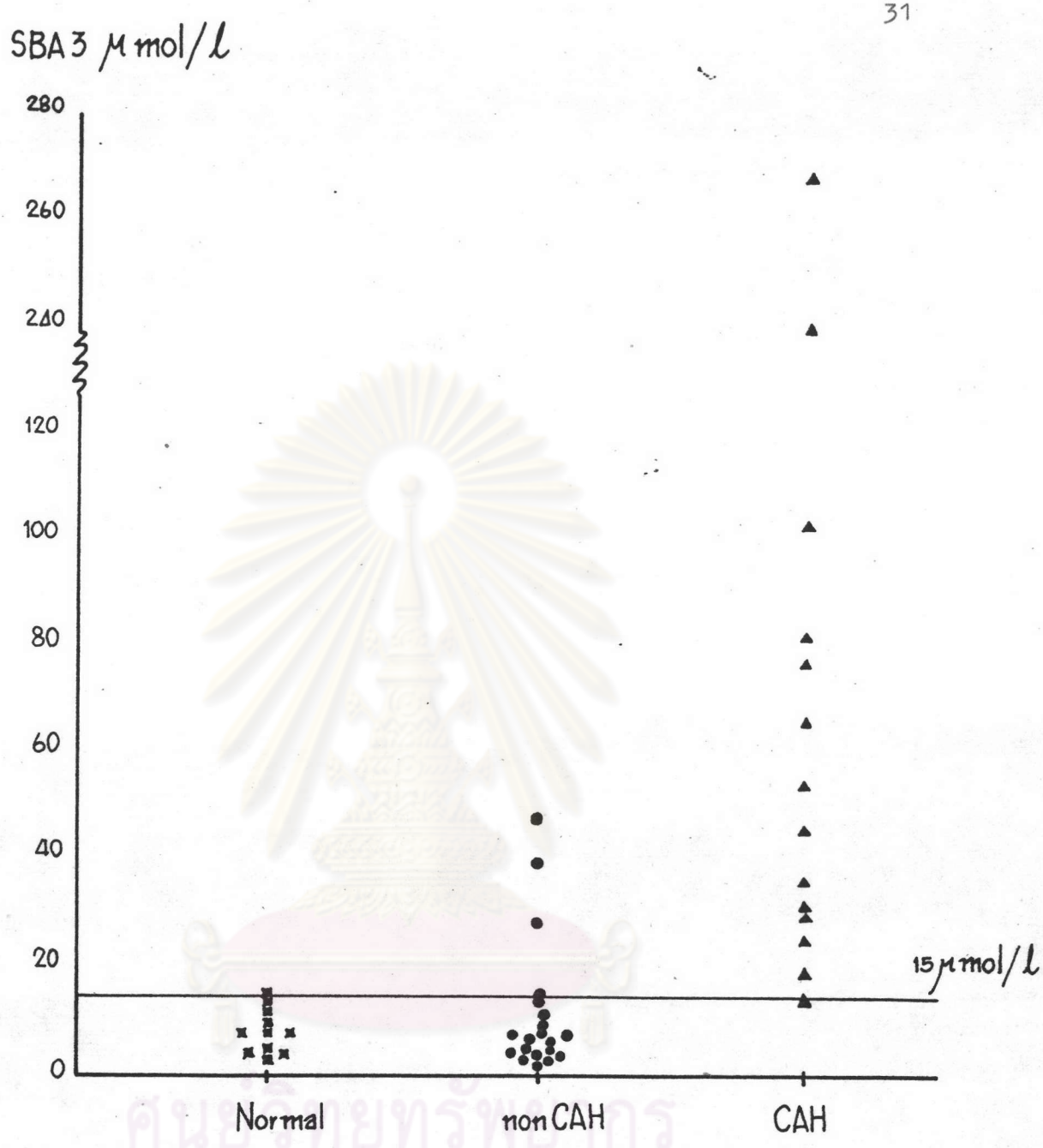
รูปที่ 3.2 แสดงค่า SBA1 ในคนปกติ , nonCAH , CAH

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



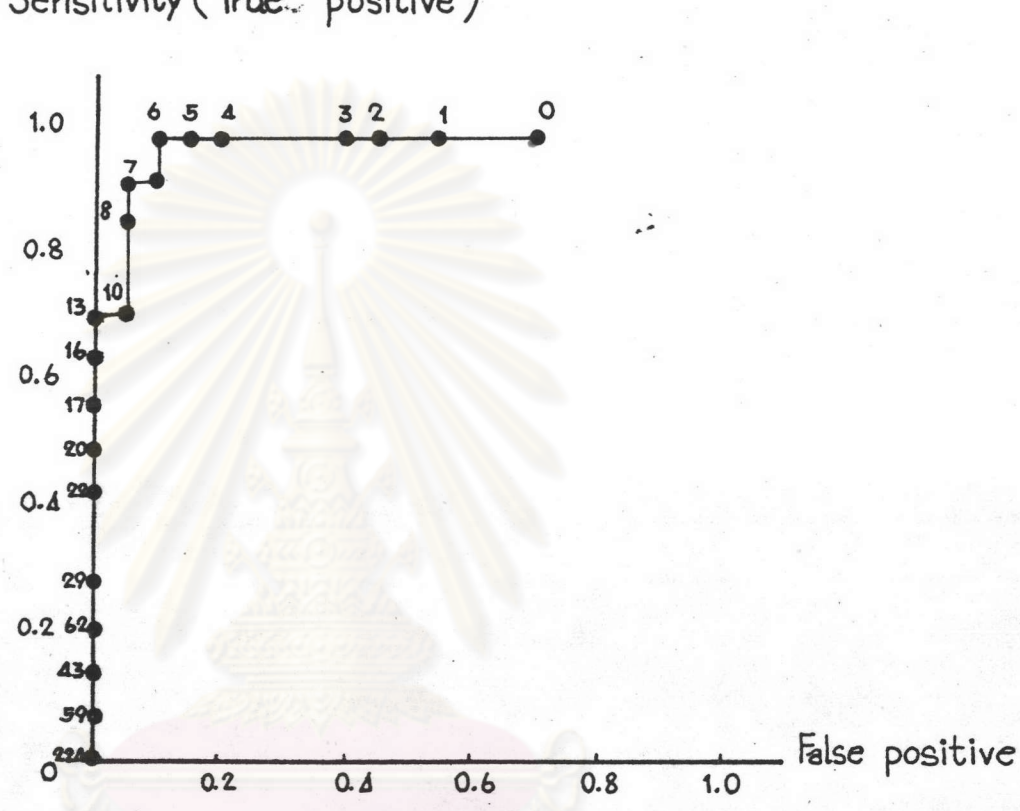
รูปที่ 3.3 แสดงค่า SBA2 ในคนปกติ, non CAH, CAH

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



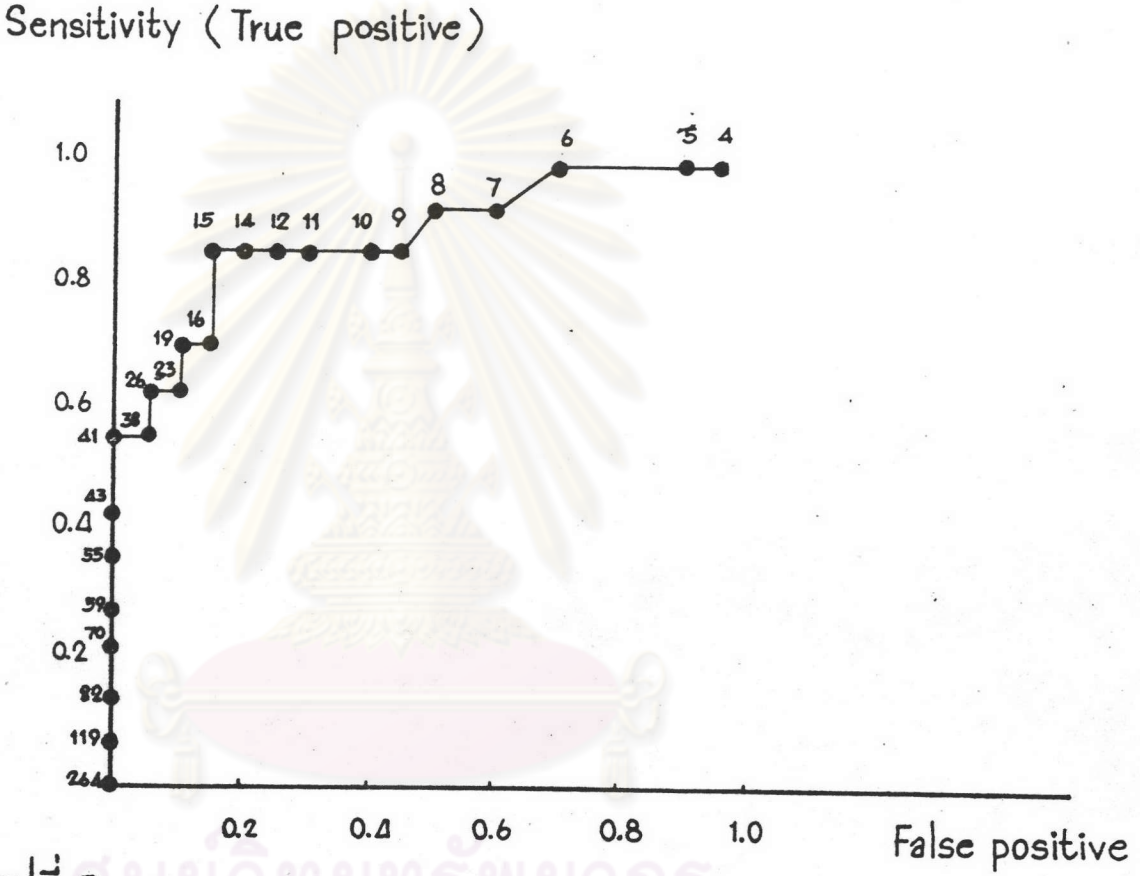
รูปที่ 3.4 แสดงค่า SBA3 ในคนปกติ , non CAH , CAH

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 4 FSBA RECIEVER OPERATING CHARACTERISTICS CURVE

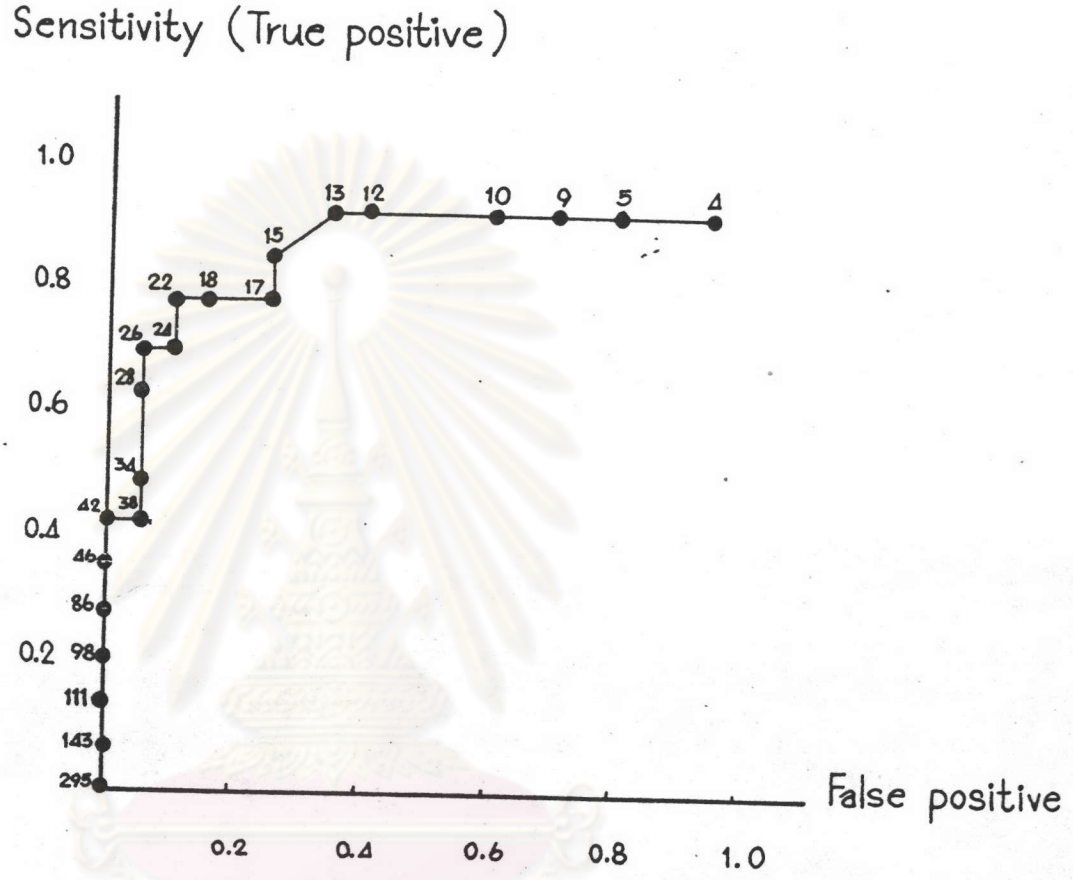
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 5

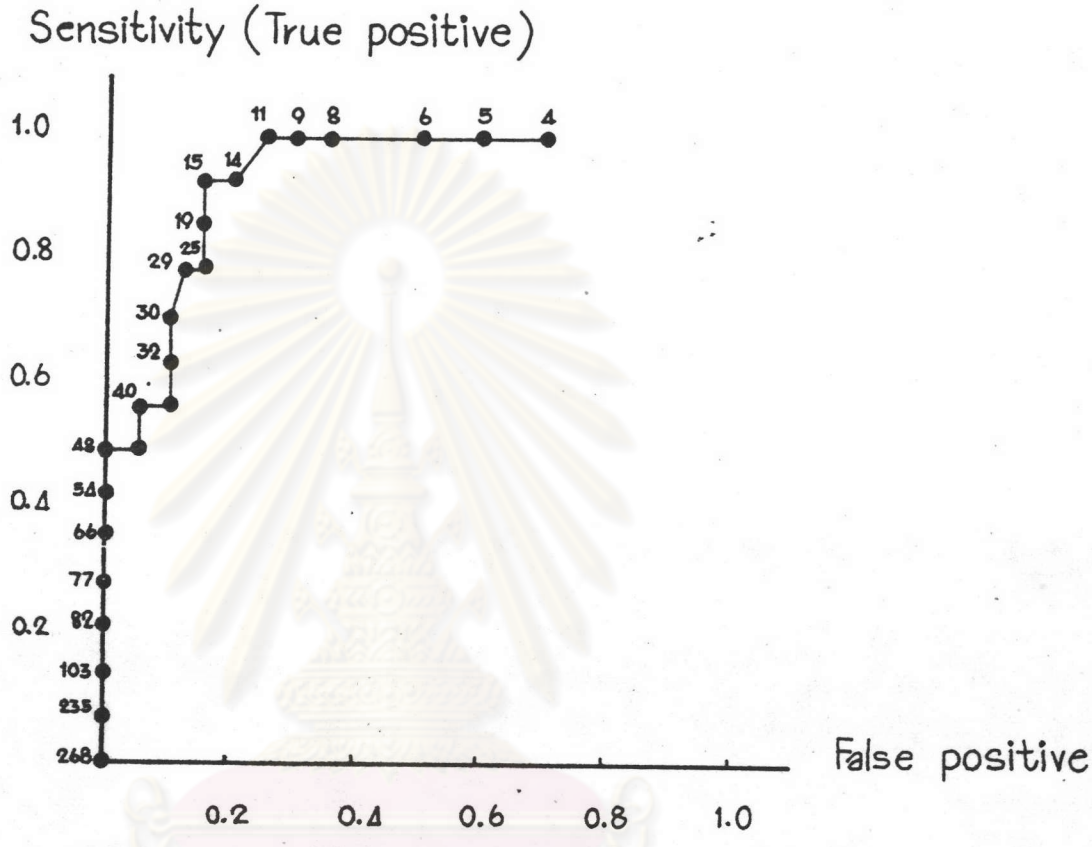
SBA1 RECIEVER OPERATING CHARACTERISTICS CURVE

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 6 SBA2 RECIEVER OPERATING CHARACTERISTICS CURVE

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 7 SBA3 RECIEVER OPERATING CHARACTERISTICS CURVE

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I10311348