

บทที่ 1

บทนำ



ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ไวรัส hepatitis C (HCV) เป็นไวรัส RNA สายบวกเดี่ยวในกลุ่ม flaviviridae ที่เพิ่งจะมีการค้นพบเมื่อปีค.ศ. 1989 โดยใช้เทคนิคทาง molecular cloning และพบว่าเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ของตับอักเสบจากไวรัสซึ่งขณะนั้นยังไม่ทราบสาเหตุที่เรียกว่าชนิด non-A non-B ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยจะได้รับการเชื้อจากการได้รับหรือสัมผัสกับเลือดหรือองค์ประกอบของเลือด

ในระยะแรกๆการวินิจฉัยมีปัญหามาก ต้องอาศัยการตรวจหา antibody (anti-HCV) เป็นหลัก ซึ่งเป็นการตรวจทางอ้อมและวิธีการตรวจโดยเทคนิค first generation enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) และ radio-immunoblot assay (RIBA) ก็ยังมี sensitivity และ specificity ต่ำมาก ทำให้การศึกษิต่างๆที่เกี่ยวข้องกับ HCV ทำได้ยากลำบากเนื่องจากการวินิจฉัยยังเป็นปัญหา ต่อมามีการพัฒนาการตรวจหา anti-HCV เป็น second generation ELISA และ RIBA ซึ่งมี sensitivity และ specificity ดีขึ้นมากร่วมกับมีการตรวจหา hepatitis-C ribonucleic acid (HCV-RNA) ด้วยเทคนิค reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) ทำให้พบว่าร้อยละ 60-80 ของผู้ป่วยที่มี anti-HCV จะมีตับอักเสบร่วมด้วยโดยที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ transaminases แต่มักไม่มีอาการแสดงทางคลินิก (1) แม้แต่ในผู้ที่ไม่มีอาการและมีระดับของ transaminases ปกติก็ยังพบที่มีการอักเสบของตับจากการตรวจทางพยาธิสูงถึงร้อยละ 60-70 ส่วนมากของผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ HCV จะกลายเป็นตับอักเสบเรื้อรัง ในจำนวนนี้เกือบทั้งหมดจะยังคงพบ HCV-RNA และภาวะตับอักเสบอยู่ตลอดเวลาไม่หายไปเอง มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่สามารถกำจัดเชื้อไวรัสและสร้างภูมิคุ้มกันได้ (2,3) ภาวะตับอักเสบเรื้อรังที่เกิดจาก HCV จะมีการดำเนินโรคต่อเนื่องอย่างช้าๆจนเกิดภาวะตับแข็งและมะเร็งตับในที่สุด

จากรายงานการตรวจหา anti-HCV ในผู้ที่มาบริจาคโลหิตที่ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติพบว่ามีความชุกของผู้ที่มีผลบวกต่อ anti-HCV สูงถึงร้อยละ 1.5 ซึ่งนับได้ว่าผู้ป่วยตับอักเสบจากไวรัส HCV ในประเทศไทยก็มีอยู่มากและเป็นปัญหาอยู่ในปัจจุบัน (4)

การตรวจหา HCV-RNA ในปัจจุบันสามารถทำได้ทั้งแบบ qualitative ซึ่งมี sensitivity สูงมากและแบบ quantitative ซึ่งวัดเป็นปริมาณ ระดับของ HCV-RNA ก็คือจำนวน RNA ของไวรัสที่ตรวจพบในเลือดซึ่งน่าจะบ่งบอกถึงปริมาณของตัวไวรัสในร่างกายและการแบ่งตัวของไวรัสโดยตรง มีการศึกษาพยาธิวิทยาของตับในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ HCV พบว่ามีการอักเสบของตับเกือบทุกราย เป็น การอักเสบปานกลางถึงรุนแรงร้อยละ 62 และมีตับแข็งร่วมด้วยร้อยละ 10 โดยที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการ และเมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปอีก 16 ปีพบว่าจะกลายเป็นตับแข็งถึงร้อยละ 20 และเสียชีวิตจากภาวะตับวายร้อยละ 6 (5) เมื่อไม่นานมานี้มีการศึกษาทางพยาธิวิทยาติดตามการดำเนินโรคของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังจากไวรัส HCV พบว่าการเกิดตับแข็งและมะเร็งตับจะมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของตับอักเสบทางพยาธิมากกว่า (6) การศึกษาส่วนมากทำในผู้ป่วย posttransfusion คือผู้ป่วยที่มีประวัติการได้รับเลือดหรือองค์ประกอบของเลือด อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่าการดำเนินโรคและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่มีประวัติการได้รับเลือดหรือเรียกว่ากลุ่ม sporadic ก็เหมือนกับในกลุ่ม posttransfusion (7)

ระดับความรุนแรงของตับอักเสบมีความสำคัญเนื่องจากเป็นสิ่งที่จำเป็นต้องทราบในการตัดสินใจเริ่มการรักษาและการติดตามการรักษาและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย วิธีที่ถือเป็นมาตรฐานในการประเมินระดับความรุนแรงของตับอักเสบในปัจจุบันคือการทำ liver biopsy ซึ่งเป็นวิธีที่มีความเสี่ยงและผู้ป่วยต้องมานอนโรงพยาบาลอย่างน้อย 2-3 วัน ภาวะแทรกซ้อนจากการทำ liver biopsy ที่สำคัญคือการใช้เลือดออกซึ่งพบประมาณร้อยละ 1.7 โดยที่รุนแรงจนต้องให้เลือดถึงประมาณครึ่งหนึ่ง mortality จากการทำอาจสูงถึงร้อยละ 0.13-0.33 แม้ว่าจะทำโดยผู้เชี่ยวชาญและมีประสบการณ์ (8) จากการศึกษาพบว่าอาการของผู้ป่วยและระดับของ transaminases ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของตับอักเสบนอกจากจะมีระดับของ transaminases มากกว่า 9-10 เท่าของค่าปกติซึ่งอาจจะสัมพันธ์กับการมีภาวะ piecemeal necrosis ทางพยาธิวิทยา แต่ระดับของ transaminases ดังกล่าวพบได้น้อยมากในผู้ป่วยตับอักเสบจาก HCV (9)

การตรวจหา HCV-RNA ด้วยวิธีการแบบ qualitative ซึ่งมีความแม่นยำในการตรวจหาไวรัสสูงมากสามารถบอกได้เพียงแต่ผู้ป่วยที่มี anti-HCV นั้นมีไวรัสอยู่หรือไม่ แต่ไม่สามารถบอกเป็นปริมาณได้ พบว่าผู้ที่มีผลบวกต่อ HCV-RNA มีความรุนแรงของตับอักเสบจากการตรวจทางพยาธิวิทยาสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้ ดังนั้นวิธีการตรวจโดยการเจาะเลือดและหาระดับ HCV-RNA ซึ่งบ่งถึงปริมาณของไวรัสโดยตรงน่าจะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับความรุนแรงของตับอักเสบและสามารถนำมาพิจารณาการรักษาและติดตามการรักษาและการพยากรณ์โรคสำหรับผู้ป่วยตับอักเสบจากไวรัส HCV ได้ดี และอาจนำมาใช้แทนการทำ liver biopsy ได้ในอนาคต

คำถามของการวิจัย (Research question)

1. คำถามหลัก (Primary research question)

ระดับของ HCV-RNA ในเลือดที่ได้จากการหาด้วยวิธี quantitative PCR ในผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อไวรัส HCV จะมีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของตับอักเสบที่ตรวจทางพยาธิวิทยาหรือไม่และอย่างไร

2. คำถามรอง (Secondary research question)

ระดับของ HCV-RNA จะสามารถใช้พยากรณ์ความรุนแรงของตับอักเสบแทนการตรวจทางพยาธิวิทยาได้หรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

1. เพื่อศึกษาว่าในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HCV ระดับของ HCV-RNA ในเลือดมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของตับอักเสบที่พบในการตรวจทางพยาธิวิทยาหรือไม่
2. เพื่อศึกษาว่าในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HCV ระดับของ transaminase enzymes มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของตับอักเสบและภาวะตับแข็งที่พบในการตรวจทางพยาธิวิทยาหรือไม่

3. เพื่อเปรียบเทียบระดับของ HCV-RNA ในผู้ป่วย hepatitis-C ที่มีอาการและไม่มีอาการ และที่มีความผิดปกติและไม่มีความผิดปกติของระดับ transaminases ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่
4. เพื่อเปรียบเทียบความรุนแรงของตับอักเสบระหว่างกลุ่มผู้ป่วย posttransfusion และกลุ่มผู้ป่วย sporadic ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่

สมมุติฐาน (Hypothesis)

ระดับของ HCV-RNA ที่หาโดยวิธี quantitative PCR จะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับระดับของความรุนแรงของตับอักเสบที่ได้จากการตรวจทางพยาธิวิทยา

ขอบเขตและวิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงพรรณนา (Descriptive study) ในลักษณะ cross-sectional หาความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ HCV-RNA ในเลือดและระดับความรุนแรงของตับอักเสบทางพยาธิวิทยา ผู้ป่วยซึ่งเข้าเกณฑ์ได้แก่ผู้ป่วยที่มีผลบวกต่อการตรวจหา anti-HCV และ HCV-RNA ผู้ป่วยจะถูกรับตัวไว้ในโรงพยาบาลและได้รับการเจาะเลือดและทำ liver biopsy เพื่อตรวจหาระดับ transaminases ระดับ HCV-RNA และระดับความรุนแรงของตับอักเสบทางพยาธิวิทยา ผู้ป่วยจะกลับบ้านหลังจากสังเกตอาการ 24 ชั่วโมงถ้าไม่มีภาวะแทรกซ้อน

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ทราบถึงอัตราของผู้ป่วยที่มีเชื้อไวรัสอยู่และอัตราของการมีตับอักเสบความรุนแรงต่างๆ ในกลุ่มผู้ที่มีผลบวกต่อ anti-HCV และความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับเชื้อจากการได้รับเลือดกับกลุ่มที่ได้รับเชื้อจากทางอื่น
2. ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ transaminases กับความรุนแรงของตับอักเสบจากการตรวจทางพยาธิวิทยา และความเหมาะสมที่จะใช้ในการตัดสินใจและติดตามการรักษา

3. ทราบถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของ HCV-RNA กับระดับความรุนแรงของตับอักเสบที่ได้จากการตรวจทางพยาธิวิทยา และความเหมาะสมที่จะส่งตรวจหาระดับของ HCV-RNA และความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้แทนการทำ liver biopsy เพื่อการตัดสินใจและติดตามการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบจากไวรัส HCV