

การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับแอนติเจน ปริมาณไวรัสและพังผืดของตับในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับ  
อักเสบบีในระยะต่างๆของโรค

นาย กิตติยศ ภู่วรรณ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2554

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.

Relationship Between Viral Antigen, HBV DNA Level and Hepatic Fibrosis in HBV Infected  
Patients During The Natural History of Chronic Hepatitis B.

Mr. Kittiyod Poovorawan

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 2011

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับแอนติเจน ปริมาณไวรัส และพังผืดของตับในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระยะต่างๆของโรค
โดย	นาย กิตติยศ ภู่วรรณ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

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

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฉันทชาย สิริพิพันธุ์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์)

.....กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุรพันธ์ สิทธิสุข)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ทวีศักดิ์ แทนวันดี)

กิตติยศ ภาววรรณ: การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับแอนติเจน ปริมาณไวรัสและพังผืดของตับในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระยะต่างๆของโรค. (Relationship between viral antigen, HBV DNA level and hepatic fibrosis in HBV infected patients during the natural history of chronic hepatitis B.) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผศ.ดร.นพ. ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์, อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม:รศ.นพ. พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์, 46 หน้า.

### ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัญหาที่สำคัญในประเทศไทย ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ ของระดับ HBsAg titers และ HBV DNA levels กับระดับพังผืดของตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในระยะต่างๆของโรคยังมีข้อมูลน้อย ซึ่งเป็นข้อมูลที่มีประโยชน์ต่อการวางแผนการรักษาผู้ป่วย

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ของระดับ HBsAg titers และ HBV DNA levels กับระดับพังผืดของตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในระยะต่างๆของโรค

### ระเบียบวิธีการ

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน 176 ราย ได้รับการตรวจประเมิน ระดับพังผืดของตับโดยเครื่องตรวจพังผืดตับ(ไฟโบรสแกน). ประเมินระดับ HBsAg titers และ HBV DNA levels. และประเมินผู้ป่วยเพื่อจำแนกระยะของโรคและวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ในแต่ละกลุ่ม.

### ผลการวิจัย

ผู้ป่วยชาย 113 รายและผู้ป่วยหญิง 63 ราย อายุเฉลี่ย 43 ปีได้เข้าร่วมการศึกษา โดยผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม HBeAg positive, HBeAg negativeที่มีการแบ่งตัวของไวรัสน้อย และ HBeAg negative ที่มีไวรัสมากหรือมีการอักเสบ เป็นจำนวน 29, 69 และ 78 ราย ตามลำดับ. จากการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive มีระดับ HBsAg ที่สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มี HBeAg negative โดยมีค่าเฉลี่ย 19797 และ 4282 IU/ml ตามลำดับ ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p < 0.01$ ). ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับ HBsAg level ในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg negative ทั้งสองกลุ่ม จากการศึกษาพบว่าระดับ HBsAg มีความสัมพันธ์กับระดับ HBV DNA level ทั้งในกลุ่ม HBeAg positive และ HBeAg negative ที่มีไวรัสมากหรือมีการอักเสบ โดยพบค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เท่ากับ 0.698 และ 0.287 โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.01$  และ  $p = 0.01$  ตามลำดับ). ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับพังผืดของตับประเมินโดยเครื่องตรวจพังผืดตับกับระดับ HBsAg และ HBV DNA Level

### สรุป

จากการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ของระดับพังผืดของตับประเมินโดยเครื่องตรวจพังผืดตับกับระดับ HBsAg และ HBV DNA Level โดยกลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive มีระดับ HBsAg ที่สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่มี HBeAg negative และ พบว่าระดับ HBsAg มีความสัมพันธ์กับระดับ HBV DNA level ทั้งในกลุ่ม HBeAg positive และ HBeAg negative ที่มีไวรัสมากหรือมีการอักเสบ

ภาควิชา อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิติ.....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา 2554..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

## 5374611330 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: - HBsAg titer/Chronic hepatitis B/Transient elastography/FibroScan/Liver stiffness/Liver fibrosis/HBV Viral load.

KITTIYOD POOVORAWAN : Relationship between viral antigen, HBV DNA level and hepatic fibrosis in HBV infected patients during the natural history of chronic hepatitis B. ADVISOR : ASSIST. PROF. PIYAWAT KOMOLMIT, M.D, Ph.D., CO- ADVISOR : PROF. PISIT TANGKIJVANICH, M.D., 46 pp.

### Introduction

Relationship between hepatitis B surface antigen (HBsAg) level, HBV DNA Level and Hepatic Fibrosis during the natural course of hepatitis B virus (HBV) infection are still unknown. Our objective is to correlate HBsAg level, HBV DNA and liver fibrosis in patients with different phases of chronic hepatitis B infection.

### Subjects and Methods

One hundred seventy six patients with chronic hepatitis B without previous treatment were recruited. Clinical, demographic, and laboratory data were collected. Liver fibrosis was assessed by transient elastography (Fibroscan). We determined quantitative HBsAg titer, HBV DNA level. Patients were classified into each phase of diseases and analysed the correlation.

### Results

One hundred thirteen males and 63 females at mean age of 43 years were studied. Patients were classified in to HBeAg positive(n=29), HBeAg negative with low replicative(n=69) and HBeAg negative with high viral load(n=78). In patients with HBeAg positive, HBsAg levels were significantly higher than those of patients with HBeAg negative(Mean 19797 VS 4282 IU/ml,  $p < 0.01$ ). No difference in HBsAg level between low replicative and HBeAg negative with high viral load group(Mean 3689 VS 4806 IU/ml,  $p = 0.32$ ). HBsAg levels were significantly correlated with HBV DNA level in HBeAg positive and HBeAg negative with high viral load groups(  $r = 0.698$ ,  $P < 0.01$  and  $r = 0.287$ ,  $p = 0.01$  respectively). We neither found any correlation between Liver fibrosis measured by Fibroscan and HBsAg level nor HBV DNA Level.

### Conclusions

HBsAg levels were significantly higher in patients with HBeAg positive than those of patients with HBeAg negative. Some correlations were observed between HBsAg levels and HBV DNA level. No crosssectional relationship between liver fibrosis measured by Fibroscan and HBsAg level or HBV DNA Level.

Department : MEDICINE..... Student's Signature .....

Field of Study : MEDICINE..... Advisor's Signature .....

Academic Year : 2011..... Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้เขียนขอขอบคุณ หน่วยโรคทางเดินอาหารและตับ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านไวรัสวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, สมาคมโรคทางเดินอาหารและตับแห่งประเทศไทย ที่สนับสนุนการเขียนบทความนี้

ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษา ผศ.ดร.นพ. ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์ กราบขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รศ.นพ. พิสิฐ ตังกิจวานิชย์ และ ศ.นพ. ยง ภู่วรรณ ที่คอยให้คำแนะนำตลอดมา รวมถึงขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องทุกท่านที่ให้การสนับสนุนตลอดมา

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4 สมมติฐาน.....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	5
1.7 ข้อยกเว้นของการวิจัย.....	6
1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	12
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	12
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	12
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	12
3.4 เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา.....	13
3.5 เกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษา.....	13
3.6 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	13
3.7 การดำเนินการวิจัย.....	14
3.8 การรวบรวมข้อมูล.....	15

	หน้า
3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	16
3.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	16
3.11 ข้อจำกัดในงานวิจัย.....	16
3.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	17
3.13 อุปสรรคที่ผู้วิจัยคาดว่าจะเกิดขึ้นในขณะดำเนินการวิจัย และมาตรการในการแก้ไข.....	17
3.14 การบริหารการวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน.....	17
3.15 งบประมาณรายจ่ายของโครงการวิจัย.....	18
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	19
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	36
รายการอ้างอิง.....	38
ภาคผนวก.....	41
ภาคผนวก ก.....	42
ภาคผนวก ข.....	45
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	47



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม.....	20

## สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดความสัมพันธ์ของระดับแอนติเจน ปริมาณไวรัส และ พังผืดของตับ ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระยะต่างๆของโรค.....	4
ภาพที่ 2 แสดงปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการเกิดพังผืดในตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง.....	5
ภาพที่ 3 แสดงแนวทางการคัดเลือกผู้ป่วย การศึกษาและเก็บรวบรวมข้อมูลในการศึกษาวิจัย.....	8
ภาพที่ 4 แสดงกลไกการสร้างไวรัสและการสร้าง HBsAg .....	10
ภาพที่ 5 แสดงการตรวจตรวจความยืดหยุ่นเพื่อประเมินพังผืดของตับ.....	15

## สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1	เปรียบเทียบระดับ HBsAg ในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive และ HBeAg negative..	21
แผนภูมิที่ 2	เปรียบเทียบระดับ HBsAg ในกลุ่มผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยระยะ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH).....	22
แผนภูมิที่ 3	เปรียบเทียบระดับ HBV DNA level ในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive และ HBeAg negative.....	23
แผนภูมิที่ 4	เปรียบเทียบระดับ HBV DNA level ในกลุ่มผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยระยะ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH).....	24
แผนภูมิที่ 5	เปรียบเทียบระดับพังผืดของตับจากการประเมินโดย fibroscan ในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive และ HBeAg negative.....	25
แผนภูมิที่ 6	เปรียบเทียบระดับพังผืดของตับจำแนกตามระยะของโรค.....	26
แผนภูมิที่ 7	แสดงระดับความสัมพันธ์ของ HBsAg กับระดับพังผืดของตับจากการประเมิน โดย fibroscan กลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive.....	27
แผนภูมิที่ 8	แสดงระดับความสัมพันธ์ของ HBsAg กับระดับพังผืดของตับจากการประเมิน โดย fibroscan กลุ่มผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR).....	28
แผนภูมิที่ 9	แสดงระดับความสัมพันธ์ของ HBsAg กับระดับพังผืดของตับจากการประเมิน โดย fibroscan กลุ่มผู้ป่วยระยะ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH)....	29
แผนภูมิที่ 10	แสดงระดับความสัมพันธ์ของ HBV DNA กับระดับพังผืดของตับจากการ ประเมินโดย fibroscan กลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive.....	30
แผนภูมิที่ 11	แสดงระดับความสัมพันธ์ของ HBV DNA กับระดับพังผืดของตับจากการ ประเมินโดย fibroscan กลุ่มผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR).....	31
แผนภูมิที่ 12	แสดงระดับความสัมพันธ์ของ HBsAg กับระดับพังผืดของตับจากการประเมิน โดย fibroscan กลุ่มผู้ป่วยระยะ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH)....	32
แผนภูมิที่ 13	แสดงระดับความสัมพันธ์ของระดับ HBsAg กับระดับ HBV DNA ในกลุ่ม ผู้ป่วย HBeAg positive.....	33
แผนภูมิที่ 14	แสดงระดับความสัมพันธ์ของระดับ HBsAg กับระดับ HBV DNA ในกลุ่ม ผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR).....	34
แผนภูมิที่ 15	แสดงระดับความสัมพันธ์ของระดับ HBsAg กับระดับ HBV DNA ในกลุ่ม ผู้ป่วยระยะ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH).....	35

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AST	Asparate aminotransferase
ALT	Alanine transaminase
HBsAg	Hepatitis B surface antigen
HBeAg	Hepatitis B e antigen
TE	Transient elastography
IT	Immune-tolerant
IC	Immune-clearance
LR	Non/low-replicative
ENH	Hepatitis B e antigen negative hepatitis
RIA	Radioimmunoassay
EIA	Enzyme immunoassay

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ในประเทศไทยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัญหาที่สำคัญเนื่องจากการติดเชื้อในอัตราที่สูง การติดเชื้อส่วนใหญ่ในประเทศไทยเป็นการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก ทำให้มีการติดเชื้อเรื้อรัง และทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของตับในระยะยาว เช่นการเกิดภาวะตับแข็ง มะเร็งตับ ซึ่งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในประเทศไทย

ในปัจจุบันได้มีการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีโดยการให้วัคซีนตั้งแต่แรกเกิดในปี พ.ศ.2535 เป็นผลให้มีการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกลดลง แต่อัตราผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในประเทศไทย ยังคงมีอยู่ในระดับที่สูงโดยเฉพาะผู้ที่เกิดก่อนแผนการให้วัคซีนแห่งชาติ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความจำเป็นต้องได้รับการติดตามการรักษาเป็นระยะเวลานาน แม้ปัจจุบันมียาในการรักษาใหม่ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น แต่การรักษาในปัจจุบันเป็นเพียงการรักษาให้โรคสงบและลดการเกิดผลแทรกซ้อนที่รุนแรง

ไวรัสตับอักเสบบีมีการแบ่งระยะต่างๆของโรคออกเป็น 4 ระยะได้แก่ immune-tolerant (IT), immune-clearance (IC), non/low-replicative (LR), and hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH) โดยในแต่ละระยะของโรคประเมินได้จากผลการตรวจเลือดต่างๆได้แก่ AST, ALT levels, hepatitis B e antigen (HBeAg), and hepatitis B virus DNA (HBV DNA) titer ผู้ป่วยในแต่ละระยะของโรคอาจมีรอยโรคในเนื้อตับที่แตกต่างกัน การตัดสินใจรักษาผู้ป่วยในปัจจุบันจะรักษาผู้ป่วยในระยะ immune-clearance (IC) และ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH) การประเมินการรักษาในปัจจุบันจะประเมินจากผล HBV DNA level ที่ลดลง, HBeAg seroconversion และ HBsAg seroconversion

การศึกษาพยาธิสภาพตับที่เป็นมาตรฐานคือการตรวจชิ้นเนื้อตับ ปัจจุบันได้มีการศึกษาการตรวจด้วยเครื่อง transient elastography (TE) ซึ่งผลการตรวจมีความสัมพันธ์กับพังผืดในตับ

การตรวจเลือดวัดระดับ quantitative serologic marker เช่น HBsAg titer, HBeAg titer ที่เป็นมาตรฐานจากกลไกการแบ่งตัวของไวรัสระดับ HBsAg titer แสดงถึง activity ของโรคนอกเหนือไปจากปริมาณ HBV DNA virus

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีในแต่ละระยะของโรคโดยการตรวจด้วยเครื่อง transient elastography (TE) ดังกล่าวยังมีข้อมูลจำกัด และยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบระดับ viral antigen กับพยาธิสภาพของตับและ serum fibrotic marker ในแต่ละระยะของโรคไวรัสตับอักเสบบี ผลการศึกษานี้จะทำให้เราทราบถึงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีในแต่ละระยะของโรคและทราบถึงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพังผืดในตับ และผลการศึกษาที่ได้จะมีประโยชน์ในการนำการตรวจวินิจฉัยเหล่านี้มาศึกษาต่อและอาจนำมาประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยต่อไปในอนาคต

## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก : ระดับ HBsAg titers มีความสัมพันธ์กับระดับพังผืดของตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในระยะต่างๆของโรคหรือไม่

คำถามรอง : 1. ระดับ HBV DNA levels มีความสัมพันธ์กับระดับพังผืดของตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในระยะต่างๆของโรคหรือไม่

2. ระดับ HBsAg titers มีความสัมพันธ์กับระดับ HBV DNA levels ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในระยะต่างๆของโรคหรือไม่

3. ระดับ HBsAg titers, HBV DNA levels ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในระยะต่างๆของโรคมีความแตกต่างกันหรือไม่

### 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

วัตถุประสงค์หลัก : เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ของระดับ HBsAg titers และ HBV DNA levels กับระดับพังผืดของตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในระยะต่างๆของโรค

วัตถุประสงค์รอง : 1. เพื่อศึกษาระดับ HBsAg titers, HBV DNA levels ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในระยะต่างๆของโรค

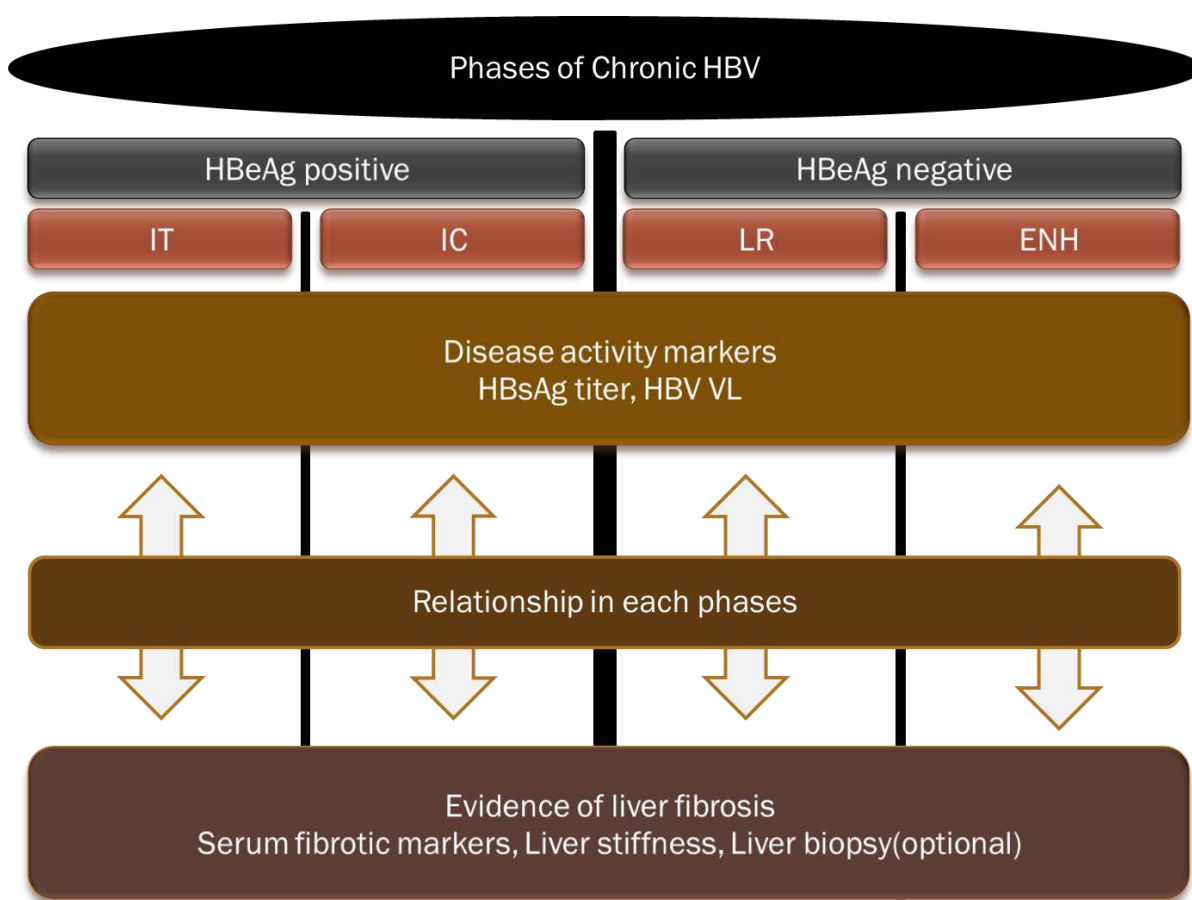
2. เพื่อศึกษาข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ พังผืด และ ผลตรวจเลือดทางซีวเคมี และไวรัสวิทยา ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีในระยะต่างๆของโรค

### 1.4 สมมติฐาน(Hypothesis)

ระดับ HBsAg titers มีความสัมพันธ์กับระดับพังผืดของตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

### 1.5 กรอบแนวคิดการวิจัย (Conceptual framework)

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีในระยะต่างๆมีปัจจัยที่บ่งถึงการแบ่งตัวของไวรัสได้แก่ ระดับ HBsAg titers, HBV DNA levels และความสัมพันธ์นี้อาจมีความแตกต่างกันในแต่ละระยะต่างๆของโรค (ดังแสดงในภาพที่ 1)

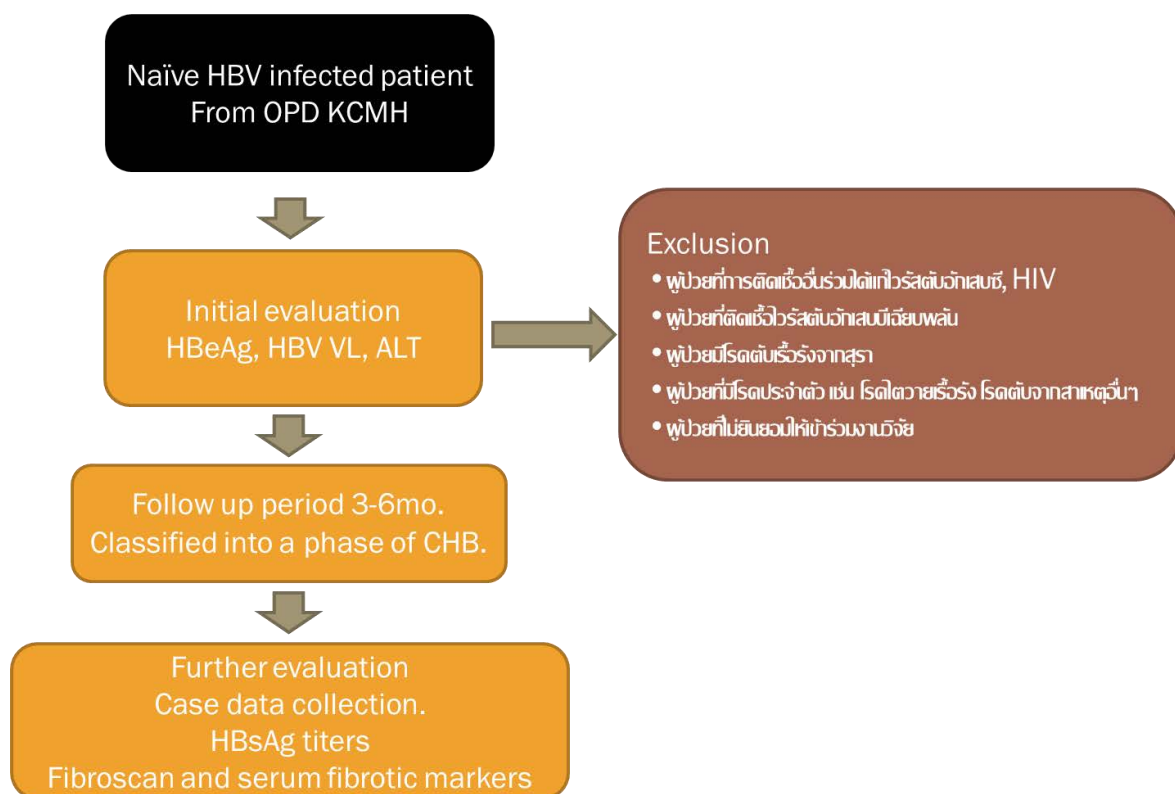


ภาพที่ 1 แสดงกรอบความคิดความสัมพันธ์ของระดับแอนติเจน ปริมาณไวรัส และ พังผืดของตับในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระยะต่างๆของโรค



## 1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ผู้ป่วยที่ตรวจเลือดพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หลังจากยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย จะได้รับการตรวจเลือดและประเมินเพื่อคัดแยกผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์การศึกษาออก หลังจากนั้นประเมินระยะของโรคในผู้ป่วยแต่ละราย (ดังแสดงในภาพที่ 2) หลังจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเพิ่มเติมแก่ตรวจความยืดหยุ่นเพื่อประเมินพังพืดของตับด้วยเครื่อง FibroScan®, ตรวจวัดปริมาณ HBsAg titer และ HBV DNA level ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการตรวจและบันทึกข้อมูลใน Case report form จากนั้นบันทึกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ เพื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS version 17 และนำผลการวิเคราะห์ที่ได้มาสรุปผลต่อไป



ภาพที่ 2 แสดงแนวทางการคัดเลือกผู้ป่วย การศึกษาและเก็บรวบรวมข้อมูลในการศึกษาวิจัย

### 1.7 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

- การศึกษานี้เป็น cross sectional study ระยะเวลาต่างๆของโรคจะมีจำนวนไม่สมดุลกัน

### 1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit & Application)

- ทราบถึงความความสัมพันธ์ของ HBsAg titers, HBV DNA levels กับระดับ fibrotic marker และพังผืดของตับ ในระยะต่างๆของโรคไวรัสตับอักเสบบี

- นำมาซึ่งองค์ความรู้ใหม่เกี่ยวกับระดับ fibrotic marker และพังผืดของตับในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระยะต่างๆของโรค

- เป็นข้อมูลที่สำคัญที่น่าจะมีประโยชน์ในการประเมินผู้ป่วยและนำไปใช้ในการติดตามการรักษาดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีในอนาคต

## บทที่ 2

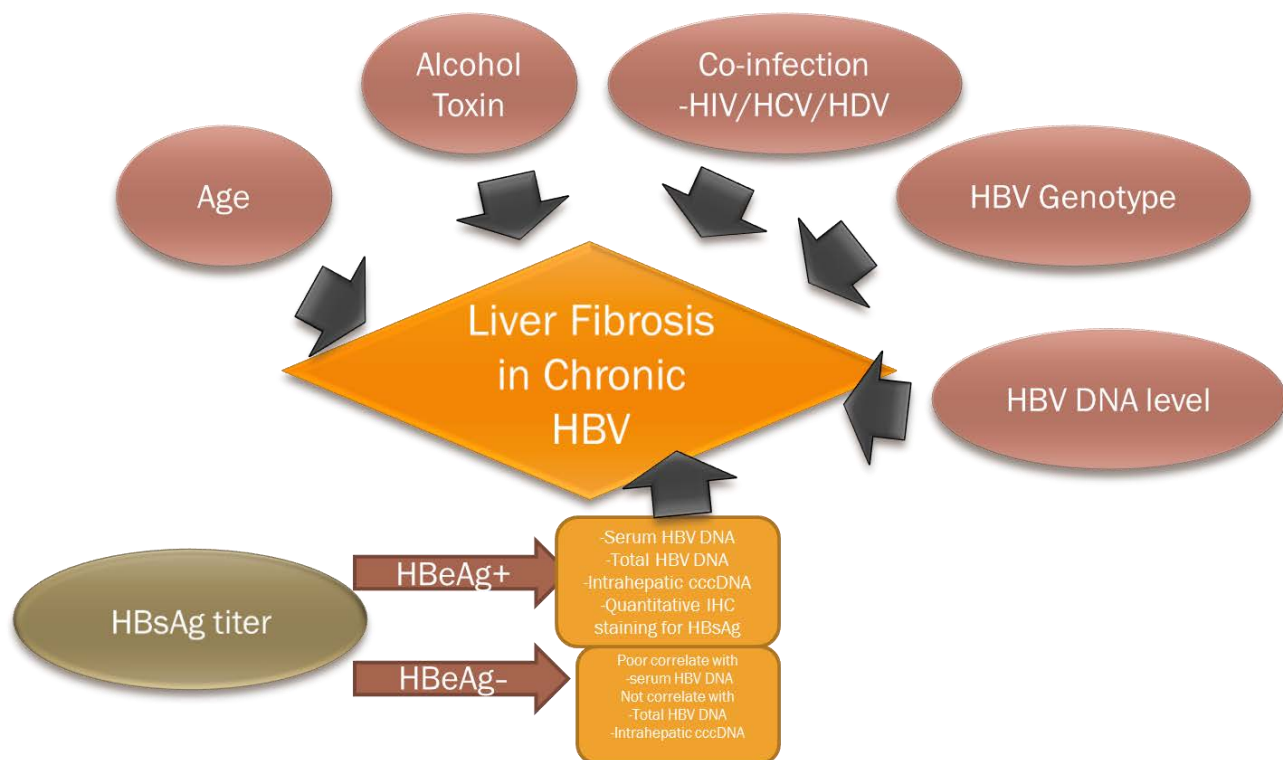
### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ได้มีการศึกษาการใช้เครื่องมือต่างๆในการแยกระยะของโรคในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีโดยในปัจจุบันได้มีการแยกระยะของโรคโดยการประเมินระดับการอักเสบของตับ HBeAg และปริมาณไวรัส โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็นระยะต่างๆ ได้แก่ immune-tolerant (IT), immune-clearance (IC), non/low-replicative (LR), and hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH)[1] การตรวจวินิจฉัยใหม่ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่การตรวจวัดระดับ quantitative serologic marker เช่น HBsAg titer, HBeAg titer และการตรวจพังผืดของตับด้วย fibroscan การวัดระดับ HBsAg titer ที่มีมาตรฐานและแพร่หลายมากขึ้น โดยมีการศึกษาพบว่าการตรวจระดับ HBsAg titer มีประโยชน์ในการติดตามการรักษาในกลุ่มคนไข้ไวรัสตับอักเสบบี ที่มี HBeAg negative ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Interferon และเป็นปัจจัยหนึ่งในการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา[2,3] และการตรวจประเมินพังผืดของตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีด้วยเครื่อง fibroscan พบว่ามีความสอดคล้องกับผลการตรวจทางพยาธิวิทยาในการประเมินพังผืดในเนื้อตับและเป็นการตรวจที่มีความเสี่ยงต่ำกว่ามาก[4] นอกจากนี้ยังมีการตรวจเลือดที่บ่งถึงระดับพังผืดเนื้อตับในคนไข้กลุ่มนี้ได้เช่น Hyaluronic acid ซึ่งเป็นสารที่สร้างจากสเตลเลตเซลล์ในตับโดยระดับที่ตรวจพบบ่งถึงการเกิดพังผืดในตับ และ Procollagen type III amino-terminal peptide (PIIINP) ซึ่งเป็นสารที่สร้างจาก fibroblasts ในตับโดยบ่งถึงการสร้างพังผืดในตับและสะท้อนถึงพยาธิสภาพของตับ[5]

การศึกษาประเมินเปรียบเทียบผลการตรวจผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีในระยะต่างๆของโรค โดยได้มีการศึกษาเปรียบเทียบระดับ HBsAg titer และ HBV Viral load ในระยะต่างๆของโรคไวรัสตับอักเสบบีในคนเอเชียพบว่ามียกระดับที่แตกต่างกันในแต่ละระยะของโรค ซึ่งแสดงถึงความแตกต่างในการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในแต่ละระยะของโรค[6]

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีหลายปัจจัยที่มีผลให้เกิดพังผืดในตับมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยได้แก่ปัจจัยพื้นฐานของผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยอายุมาก เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิด

ภาวะพังผืดในตับมากขึ้นเนื่องจากระยะเวลาในการเป็นโรคนาน นอกจากนี้ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมได้แก่การดื่มสุรา การได้รับสารพิษเช่น aflatoxin การสูบบุหรี่ ต่างเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดภาวะตับแข็งมากขึ้น[7] ในผู้ป่วยกลุ่มนี้การมีการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี, hepatitis D virus (HDV) หรือ human immunodeficiency virus (HIV) ทำให้เกิดภาวะพังผืดในตับมากขึ้น[8] สายพันธุ์ของไวรัสมีผลต่อการดำเนินโรค ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ และการตอบสนองต่อการรักษาโดยพบว่าไวรัสตับอักเสบบี genotype C มีผลต่อพยาธิของตับและการดำเนินโรคที่มากกว่า[9] นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาในคนไข้เอเชียถึงปัจจัยทางเชื้อไวรัสพบว่าปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ตรวจพบเป็นปัจจัยที่บ่งชี้ถึงโอกาสในการเกิดภาวะตับแข็งและเกิดมะเร็งตับในอนาคตอย่างชัดเจน[10,11] (ดังแสดงในภาพที่ 3)



ภาพที่ 3 แสดงปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการเกิดพังผืดในตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

ระดับ serum fibrosis markers ได้แก่ hyaluronic acid (HA), N-terminal peptide of procollagen type 3, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) and YKL-40 นอกจากนี้มีความสัมพันธ์กับภาวะพังผืดในตับแล้วยังหลักฐานแสดงความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคของในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี[12]

นอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มี HBeAg negative ที่ตรวจพบปริมาณไวรัสที่มากสัมพันธ์กับการตรวจพบพยาธิสภาพของตับที่มีพังผืดในระดับสูงมากกว่า ซึ่งแสดงถึงว่าปัจจัยทางด้านไวรัสเป็นปัจจัยหนึ่งในการพยากรณ์ภาวะพังผืดในเนื้อตับ[13]

ความเป็นมาของ HBsAg โดยสรุป ในปี ค.ศ.1965 ได้มีการตรวจพบ HBsAg ครั้งแรกโดย Blumberg และคณะ<sup>1</sup> โดยพบ Australian (Au) antigen ที่เกี่ยวข้องกับกาเกิดตับอักเสบบีเฉียบพลัน ในภายหลังสิ่งที่ตรวจพบนั้นก็คือ HBsAg นั่นเอง Dr. Baruch Blumberg ได้รับรางวัล Nobel สาขาวิทยาศาสตร์การแพทย์ในปี ค.ศ.1976 HBsAg ตรวจพบได้ที่เปลือกนอกของไวรัสที่สมบูรณ์ (Dane particle) และส่วนประกอบที่ไม่สมบูรณ์ของไวรัสซึ่งมี 2 รูปแบบ ได้แก่แบบแท่ง (filamentous particle) และแบบกลม (spherical particles) โดย HBsAg ที่ตรวจพบบริเวณผิวของอนุภาคเหล่านี้มี 3 ขนาด ได้แก่ small, middle และ large โดยเป็นโปรตีนที่สร้างจาก preS1, preS2 และ S gene[14] การที่ไวรัสมีการอนุภาคส่วนเกินนั้นเชื่อว่ามีผลทำให้การกำจัดเชื้อโดยภูมิคุ้มกันของร่างกายเป็นไปได้ยากมากขึ้น

HBsAg สร้างจากเซลล์ตับที่ติดเชื้อ โดยกลไกการสร้างมีสามส่วนคือการสร้างที่เกิดจากเชื้อไวรัสผ่าน cccDNA ผ่าน HBsAg pathway ประกอบเป็นอนุภาค HBsAg ที่ Endoplasmic reticulum(ER) และ Golgi complex โดยใช้ประกอบเป็นผิวของตัวไวรัสและส่วนเกินของ HBsAg จะถูกปล่อยออกนอกเซลล์ตับโดยมีบางส่วนยังคงค้างอยู่ที่ Endoplasmic reticulum โดยส่วนเกินของ HBsAg ที่เหลืออยู่ทำให้เห็นลักษณะ ground-glass appearance ของเซลล์ตับจากการตรวจทางพยาธิวิทยาและการสร้างผ่าน Integration pathway โดยมีการรวมของสารพันธุกรรมของไวรัสเข้ากับเซลล์ตับของผู้ติดเชื้อและสร้างผ่านเซลล์ตับที่ติดเชื้อเอง(ดังแสดงในภาพที่ 4)[6]

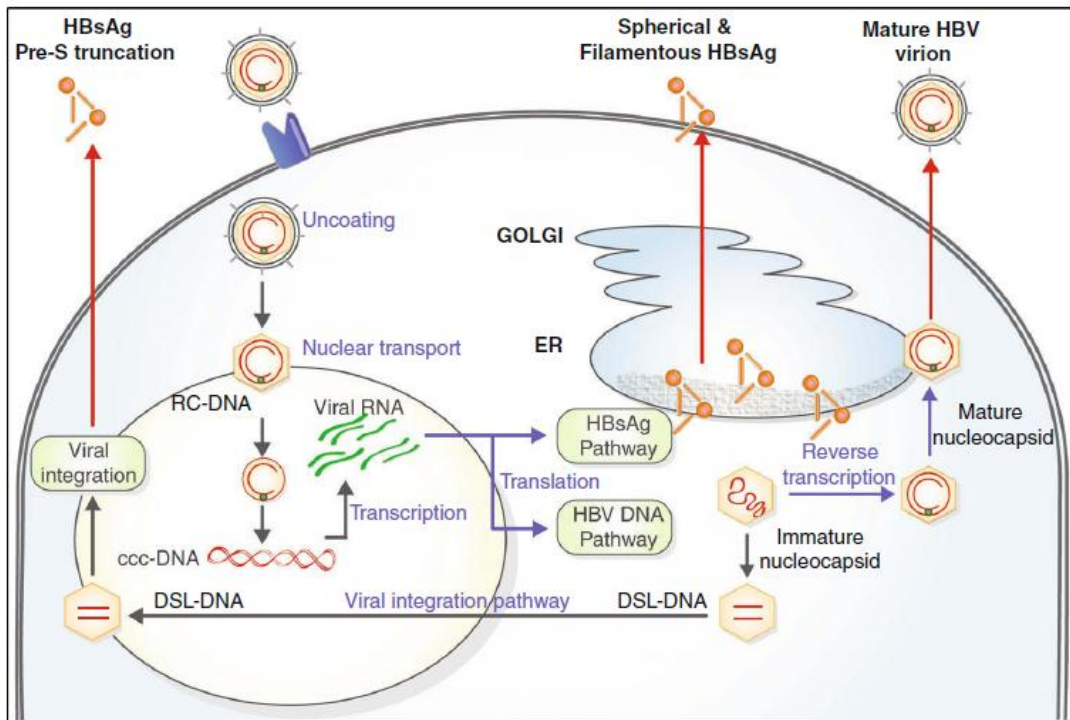


Fig. 5. The two separate pathways of HBsAg and HBVDNA production. RC-DNA, relaxed circular DNA; DSL DNA, double-stranded linear DNA; cccDNA, covalently closed circular DNA; mRNA, HBsAg, hepatitis B surface antigen.

ภาพที่ 4 แสดงกลไกการสร้างไวรัสและการสร้าง HBsAg โดยผ่านทาง HBsAg pathway, Integration pathway และ viral pathway [6]

การตรวจ HBsAg นั้นสามารถทำได้หลายวิธีโดยวิธีการตรวจหลักได้แก่ Radioimmunoassay (RIA) และ enzyme immunoassay (EIA) โดยการตรวจในอดีตที่ผ่านมาอันเนื่องมาจากการแปลผลในเชิงคุณภาพ ในปัจจุบันมีการตรวจวัดระดับ HBsAg titer ที่เป็นมาตรฐานเปรียบเทียบกันได้ระหว่างห้องปฏิบัติการ โดยมีเครื่องมือที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ The Architect HBsAg QT (Abbott Diagnostic) ซึ่งสามารถตรวจ HBsAg ได้ตั้งแต่ระดับ 0.2 ng/mL โดยการตรวจวัดประเมินจากค่าการเรืองแสงทางเคมี และแปลงหน่วยเป็น IU/mL โดยค่าที่ตรวจจะอยู่ใน 0.05-250.0 IU/mL โดยหากปริมาณมากกว่า 250 IU/mL นี้จะต้องทำการเจือจางเพื่อประเมินค่าที่ถูกต้อง และ Elecsys HBsAg II (Roche Diagnostics) โดยการตรวจโดยที่กล่าวมา มีความสอดคล้องกันในผลการตรวจและไม่มี ความแตกต่างกันในไวรัสตับอักเสบบีในแต่ละสายพันธุ์ [15]

ในปัจจุบันการประเมินการแบ่งตัวของไวรัสหลักคือการวัดปริมาณไวรัสซึ่งมีประโยชน์ในการประเมินระยะของโรคก่อนการรักษาและเป็นสิ่งสำคัญในการใช้ติดตามหลังจากเริ่มการรักษาและประเมินการดีของไวรัส แต่การลดลงของไวรัสเพียงอย่างเดียวยังไม่สามารถที่จะทำนายการหายหลังจากเริ่มการรักษาได้ การตรวจระดับแอนติเจนเช่น HBsAg อาจบอกถึง activity ของไวรัสในแง่มุมมองอื่นนอกเหนือไปจากปริมาณไวรัสที่ตรวจกันในปัจจุบัน ระดับของ HBsAg ที่วัดได้เป็นผลที่เกิดจากความสมดุลย์ของเชื้อไวรัสและภูมิคุ้มกันของร่างกายในผู้ป่วยแต่ละราย โดยบ่งถึงการสร้างจาก mRNA มากกว่าที่จะเป็นการ replication ของไวรัส

ได้มีการศึกษาถึงระดับ HBsAg ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีระยะต่างๆ พบว่าระดับ HBsAg สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม HBeAg negative และ ระดับ HBsAg สูงกว่าในระยะ IT เมื่อเปรียบเทียบกับ IC และ ENH สูงกว่า LR แสดงให้เห็นว่าระยะของโรคมีระดับ HBsAg ที่แตกต่างกัน[6]

การศึกษาในปัจจุบันพบว่าระดับ HBsAg titer มีความเกี่ยวข้องกับระดับ Intrahepatic cccDNA ซึ่งบ่งถึงการแบ่งตัวของไวรัส และเกี่ยวข้องกับระดับ Serum HBV DNA และ Total HBV DNA ในชั้นเนื้อตับโดยความสัมพันธ์นี้พบชัดเจนกว่าในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่มี HBeAg positive[14] ยังไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับ HBsAg titer และพังผืดของตับในระยะต่างๆของโรคในปัจจุบัน

## บทที่ 3

### วิธีการดำเนินการ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยผู้ป่วยที่ตรวจเลือดพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

Cross-sectional analytical study

#### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยที่ตรวจเลือดพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

#### 3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

- ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี คือ ผู้ป่วยที่มีผลการตรวจเลือดพบ HBsAg เป็นบวกในเลือด
- ระยะของโรคไวรัสตับอักเสบบี คือ ระยะของโรคแบ่งโดย ALT levels, hepatitis B e antigen (HBeAg), and HBL viral load โดยมี 4 ระยะได้แก่ immune-tolerant (IT), immune-clearance (IC), non/low-replicative (LR), and hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH).
- โรคตับเรื้อรังจากสุรา คือผู้ที่ดื่มสุราโดยเฉลี่ยมากกว่า 20 กรัม/วันในผู้หญิงและมากกว่า 40 กรัม/วันในผู้ชาย เป็นเวลามากกว่า 10 ปี



### 3.4 เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

- มีผล serology ยืนยันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสหรือยาอินเตอร์เฟอรอน
- ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วยความสมัครใจ

### 3.5 เกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่การติดเชื้ออื่นร่วมได้แก่ไวรัสตับอักเสบบี, HIV
- ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลัน
- ผู้ป่วยมีโรคตับเรื้อรังจากสุรา
- ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เช่น โรคไตวายเรื้อรัง โรคตับจากสาเหตุอื่นๆ
- ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมให้เข้าร่วมงานวิจัย

### 3.6 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

การวิจัยนี้มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร 2 ตัวแปรในแต่ละกลุ่มของประชากร ในการวัดระดับความสัมพันธ์จะใช้ค่าที่เรียกว่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (Coefficient of Correlation) ใช้สัญลักษณ์  $r$  สามารถคำนวณขนาดตัวอย่างได้จากสูตร

$$N = \left( \frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{Z_{(r)}} \right)^2 + 3$$

ซึ่งสูตรนี้ใช้กับการคำนวณหาขนาดตัวอย่างบนพื้นฐานของการทดสอบสมมติฐาน เพื่อให้ได้ขนาดตัวอย่างที่พอจะสามารถสรุปได้ว่าค่า  $r$  ต่างจาก 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่

$N$  = ขนาดตัวอย่าง

$\alpha$  และ  $\beta$  =  $\alpha$  error และ  $\beta$  error

$r$  = correlation coefficient

$$Z_{(r)} = 0.5 \ln \left( \frac{1+r}{1-r} \right)$$

เนื่องจากไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ HBsAg titer กับ fibrotic markers ต่างๆ ในการศึกษานี้ได้กำหนดค่า  $r=0.5$ ,  $\alpha=0.05$  และ power = 0.8 ซึ่งแทนค่าในสูตรดังกล่าวคำนวณได้ค่า  $n=29$  ในแต่ละกลุ่ม

### 3.7 การดำเนินการวิจัย (Intervention)

หลังจากที่ได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยในการเข้าร่วมงานวิจัยแล้ว ผู้วิจัยจะทำการเก็บข้อมูลประวัติตรวจร่างกายและเจาะเลือดตรวจปริมาณ 10 ลูกบาศก์เซนติเมตร โดยมีรายละเอียดดังนี้

#### 1) ประวัติ

- อายุ
- เพศ
- ระยะเวลาการติดเชื้อ
- ประวัติโรคตับในครอบครัว
- โรคประจำตัวอื่นๆ เช่น โรคเบาหวาน ภาวะไขมันในเลือดสูง
- ประวัติการดื่มสุรา โดยประเมินถึงชนิด ปริมาณ ความถี่

#### 2) ตรวจร่างกาย

- ตรวจร่างกายหารอยโรคของโรคตับเรื้อรัง

#### 4) การเก็บตัวอย่างเลือด

- ตรวจ Blood chemistry : AST, ALT, ALP, Alb, Glb
- ตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยาทั่วไป : HBsAg, HBeAg, Anti-HBe, Anti-

HCV, Anti-HIV

#### 5) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการจะได้รับการตรวจเพิ่มเติมดังนี้

-ตรวจความยืดหยุ่นเพื่อประเมินพังพืดของตับด้วยเครื่อง FibroScan®  
(ดังแสดงในภาพที่ 5)

-ตรวจวัดปริมาณ HBsAg titer, HBeAg titer , HBV DNA level  
โดย HBsAg titer and HBeAg titer จะทำการตรวจด้วยวิธี  
ELISA(Architic, Abbott Laboratories, North Chicago, Ill), HBV DNA Viral  
load จะทำการตรวจด้วย real-time PCR



ภาพที่ 5 แสดงการตรวจตรวจความยืดหยุ่นเพื่อประเมินพังพืดของตับด้วยเครื่อง  
FibroScan®

### 3.8 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการตรวจและบันทึกข้อมูลใน Case  
report form จากนั้นบันทึกข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์ เพื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย  
โปรแกรม SPSS version 17 ในขั้นตอนต่อไป

### 3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

- การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณ ในผู้ป่วย 2 กลุ่ม ใช้ unpaired t-test ในผู้ป่วย 3 กลุ่ม ใช้ one-way ANOVA ในกรณีที่มีการกระจายเป็น normal distribution

- ในกรณีที่มีการกระจายไม่เป็น normal distribution ในผู้ป่วย 2 กลุ่ม ใช้ Mann-Whitney U test ในผู้ป่วย 3 กลุ่ม ใช้ Kruskal-Wallis

- การเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของข้อมูลใช้ Pearson's correlation ในข้อมูล 2 ตัวแปร หากการแจกแจงข้อมูลไม่เป็นปกติใช้ Spearman rank correlation

- ระดับความเชื่อมั่น (Confidence interval) ที่ใช้ในการวิจัย ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อ  $P \text{ value} < 0.05$

- วิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้โปรแกรม SPSS version 17

### 3.10 ปัญหาทางจริยธรรม

- การศึกษานี้จะทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มารับการรักษาและมีข้อบ่งชี้ในการตรวจอยู่แล้ว และการศึกษาเพิ่มเติมเป็นการทำโดยสมัครใจโดยไม่มีค่าใช้จ่ายใดๆ

- การศึกษาดังกล่าวจะดำเนินการเมื่อผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการศึกษาวิจัยในมนุษย์แล้ว

### 3.11 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

- การศึกษานี้เป็น cross sectional study ระยะเวลาต่างๆของโรคจะมีจำนวนไม่สมดุลกัน

### 3.12 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการวิจัย (Expected Benefits and Application)

-ทราบถึงความความสัมพันธ์ของ HBsAg titers, HBV DNA levels กับระดับ fibrotic marker และพังผืดของตับ ในระยะต่างๆของโรคไวรัสตับอักเสบบี

- นำมาซึ่งองค์ความรู้ใหม่เกี่ยวกับระดับ fibrotic marker และพังผืดของตับในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระยะต่างๆของโรค

- เป็นข้อมูลที่สำคัญที่น่าจะมีประโยชน์ในการประเมินผู้ป่วยและนำไปใช้ในการติดตามการรักษาดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีในอนาคต

### 3.13 อุปสรรคที่ผู้วิจัยคาดว่าจะเกิดขึ้นในขณะดำเนินการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

-อาจเก็บข้อมูลและสิ่งส่งตรวจไม่ครบถ้วน มาตรการแก้ไข มีระบบในการเก็บข้อมูลและตรวจในคราวเดียวกัน

### 3.14 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration & Time schedule)

ระยะเวลาที่ใช้ในการทำวิจัย 1 ปี

กิจกรรม	มค	กพ	มีค	เมย	พค	มิย	กค	สค	กย	ตค	พย	ธค
ก.ขั้นเตรียมการ	X	X	X									
ข.ขั้นปฏิบัติงาน			X	X	X	X						
ค.ขั้นวิเคราะห์ข้อมูล						X	X	X				
ง.ขั้นการพิมพ์รายงาน									X	X	X	X

**3.15 งบประมาณ (Budget)**

1.ค่าการตรวจ fibroscan	ราคา	150,000	บาท
2.ค่าการตรวจ Serum antigen	ราคา	30,000	บาท
3.ค่าการตรวจทางไวรัสวิทยา	ราคา	120,000	บาท
4.ค่าการตรวจ Serum fibrotic markers	ราคา	90,000	บาท
5.ค่าเอกสารและการดำเนินการในการทำวิจัย	ราคา	10,000	บาท
	รวม	400,000	บาท

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

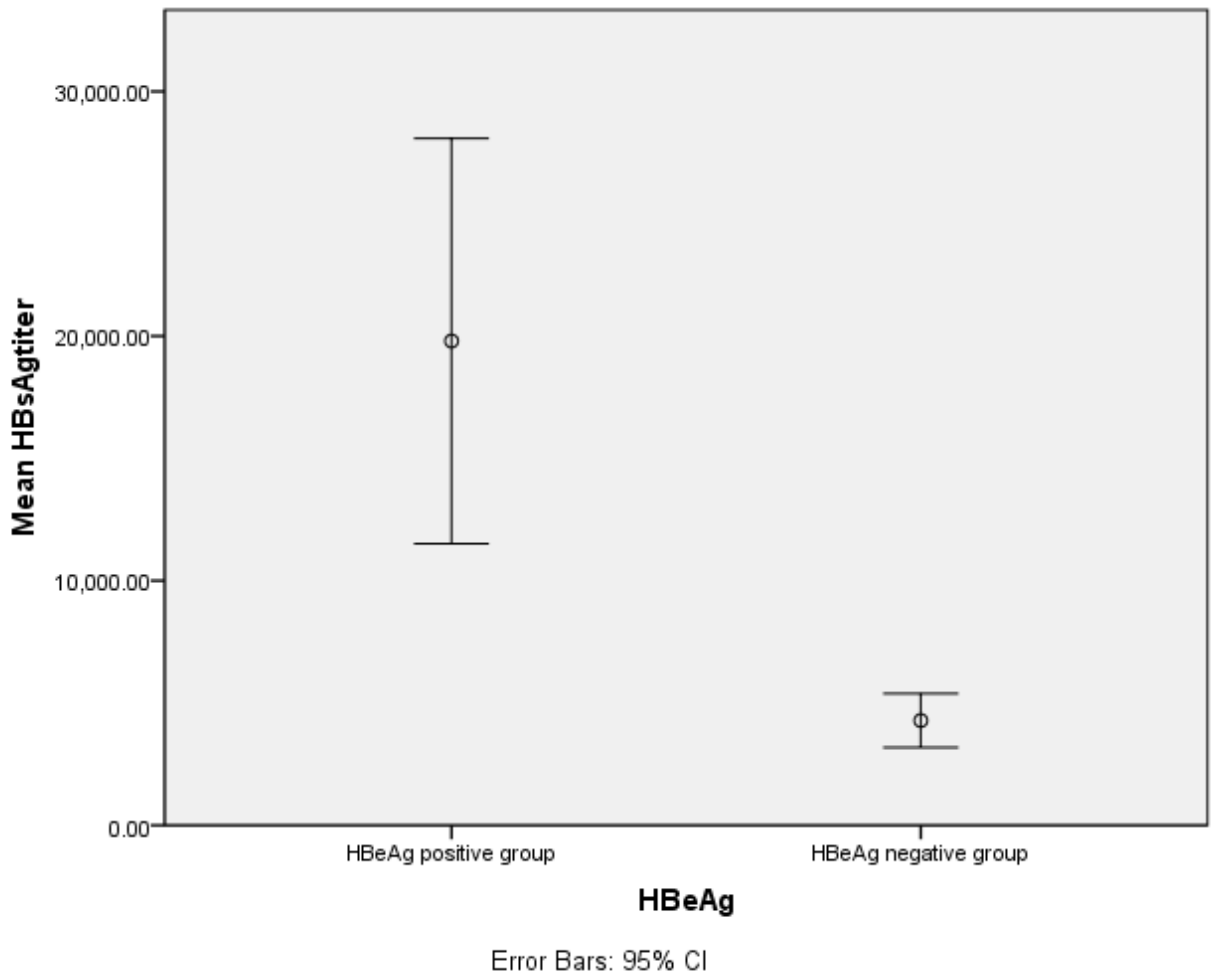
ผลการศึกษามีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 176 รายแบ่งเป็นกลุ่มที่มี ผู้ป่วย กลุ่ม HBeAg positive 29 ราย และ กลุ่ม HBeAg negative 147 ราย โดยในกลุ่มที่มีกลุ่ม HBeAg negative เมื่อจำแนกระยะของโรคออกตามระยะพบว่า มีผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR) จำนวน 69 ราย และ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH) จำนวน 78 ราย พบว่าค่ากลางของอายุผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มคือ 29, 48 และ 42.5 ปี ตามลำดับซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม เพศชาย 68%, 48% และ 78% ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยระดับ ALT 96.38U/L, 23.84U/L และ 61U/L ตามลำดับ(ดัง แสดงในตารางที่ 1)

	HBeAg positive (n=29)	Low- replicative (LR) (n=69)	HBeAg negative hepatitis (ENH) (n=78)	P value
Median Age(yrs)	29	48	42.5	<0.01
Male Gender(%)	20(68)	34(49)	59(76)	<0.01
ALT(U/L)	96.38	23.84	61.05	<0.01
HBV DNA(IU/ml)	84,068,000	559	5,823,600	<0.01
Liver stiffness(kPa)	7.04	5.28	7.43	<0.01
HBsAg titer(IU/ml)	19797	3689	4806	<0.01
Significant Inflamation(n=74)(%)	15/26(58)	-	21/48(43.75)	0.252
Significant fibrosis(n=75)(%)	9/25(36)	-	26/50(52)	0.19

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม

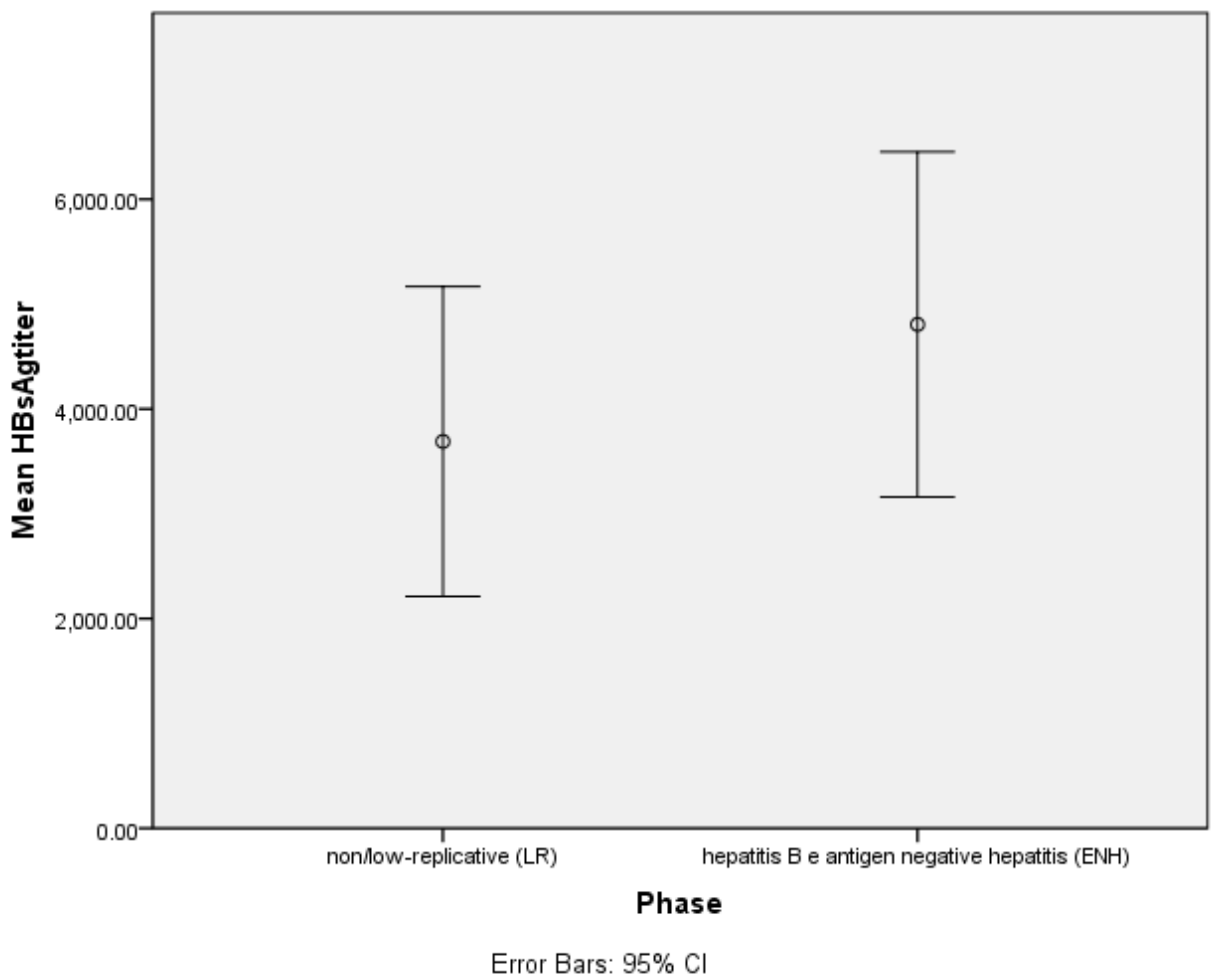


ระดับ HBsAg ในผู้ป่วย HBeAg positive สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg negative อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าเฉลี่ย 19797 IU/ml ในกลุ่มที่ HBeAg positive เปรียบเทียบกับ 4282 IU/ml ในกลุ่มที่ HBeAg negative โดยค่า  $p < 0.01$  (ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1)



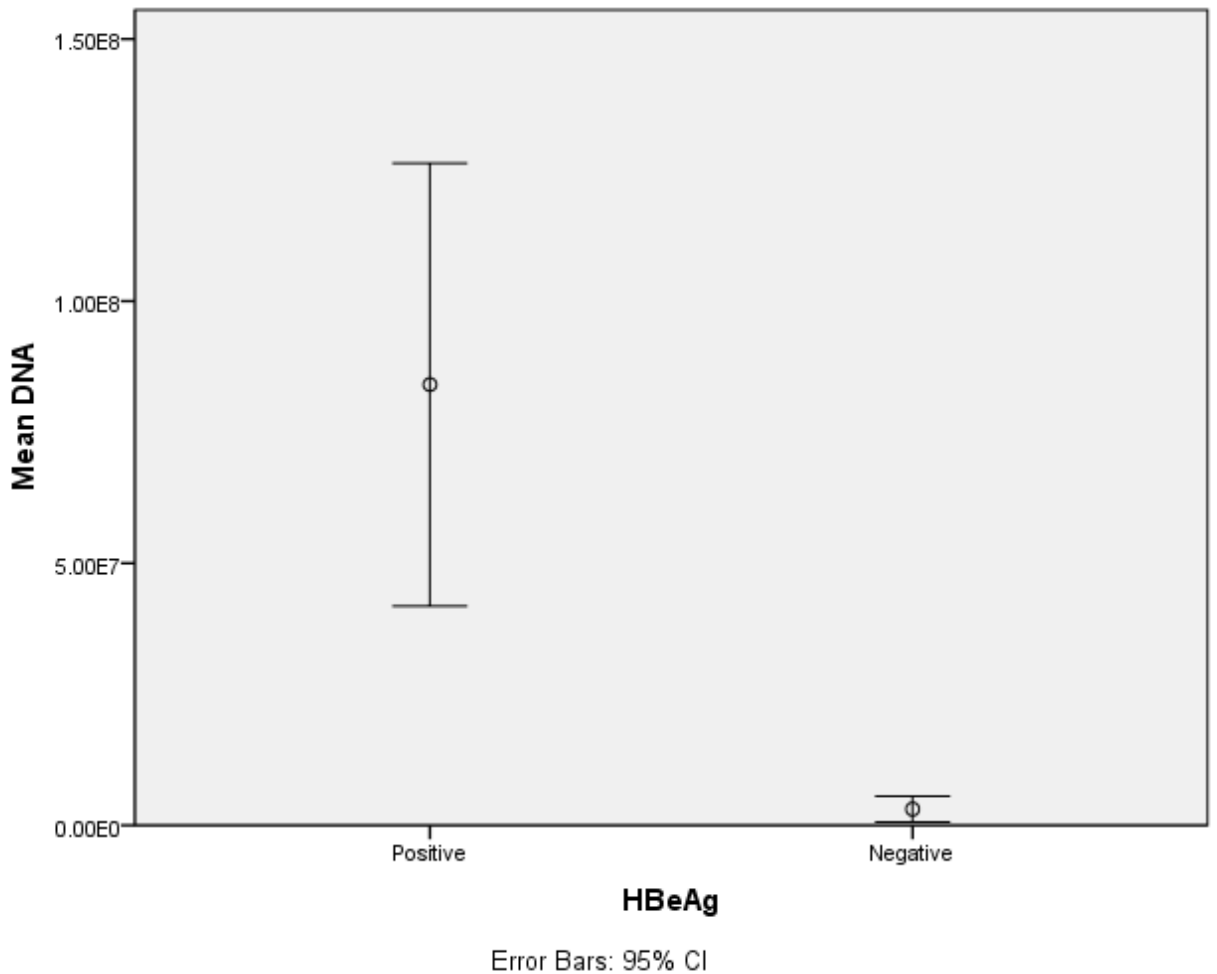
แผนภูมิที่ 1 เปรียบเทียบระดับ HBsAg ในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive และ HBeAg negative

ระดับ HBsAg ในผู้ป่วย HBeAg negative เมื่อจำแนกระยะของโรคออกตามระยะพบว่าผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR) มีค่าเฉลี่ยระดับ HBsAg 3689.53 IU/ml เปรียบเทียบกับผู้ป่วยระยะ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH) พบค่าเฉลี่ยระดับ HBsAg 4805.81 IU/ml โดยยังไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติค่า  $p=0.32$  (ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2)



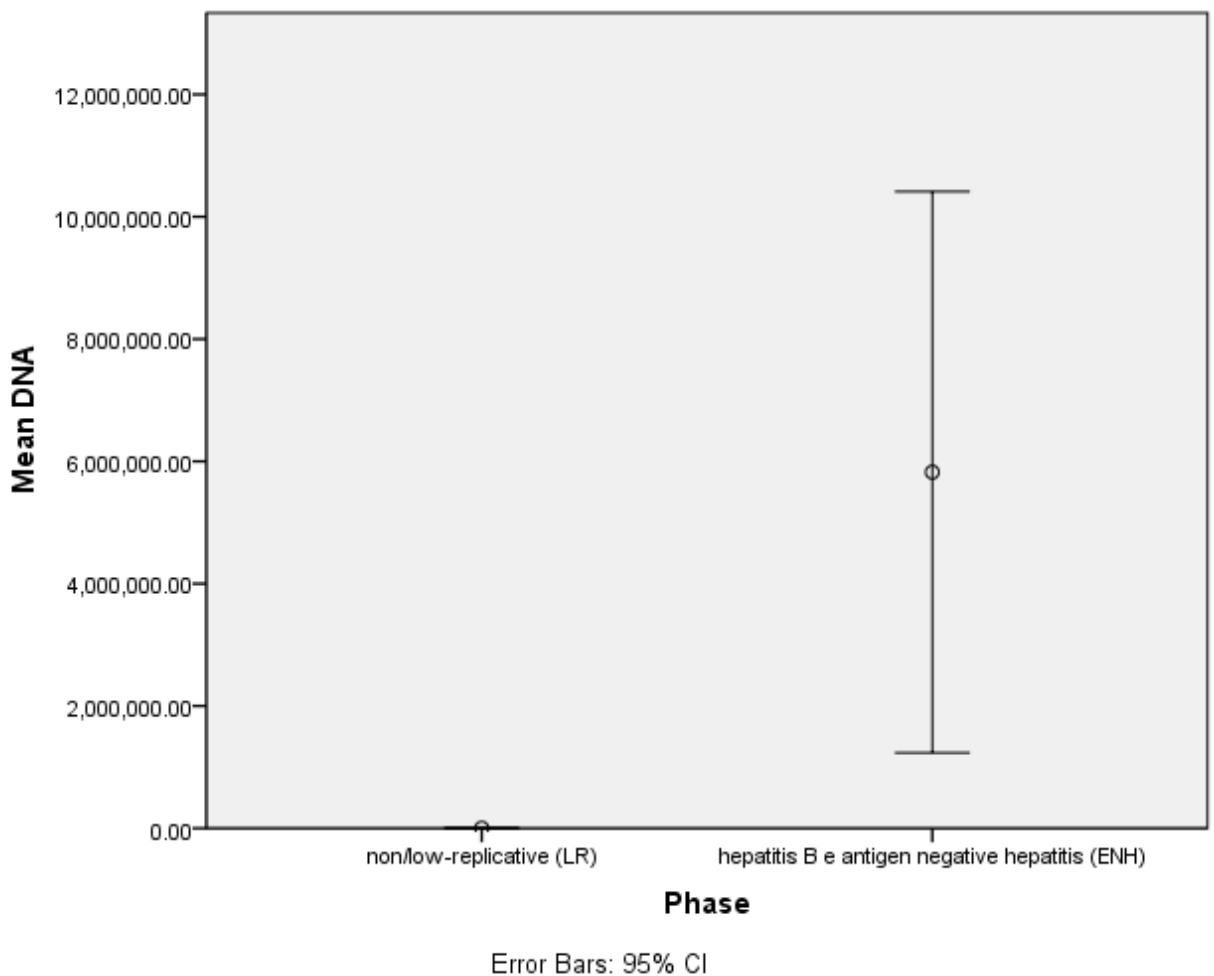
แผนภูมิที่ 2 เปรียบเทียบระดับ HBsAg ในกลุ่มผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยระยะ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH)

ระดับ HBV DNA level ในผู้ป่วย HBeAg positive สูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg negative อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าเฉลี่ย 84,068,472 IU/ml ในกลุ่มที่ HBeAg positive เปรียบเทียบกับ 3,090,361 IU/ml ในกลุ่มที่ HBeAg negative โดยพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยค่า  $p < 0.01$  (ดังแสดงในแผนภูมิที่ 3)



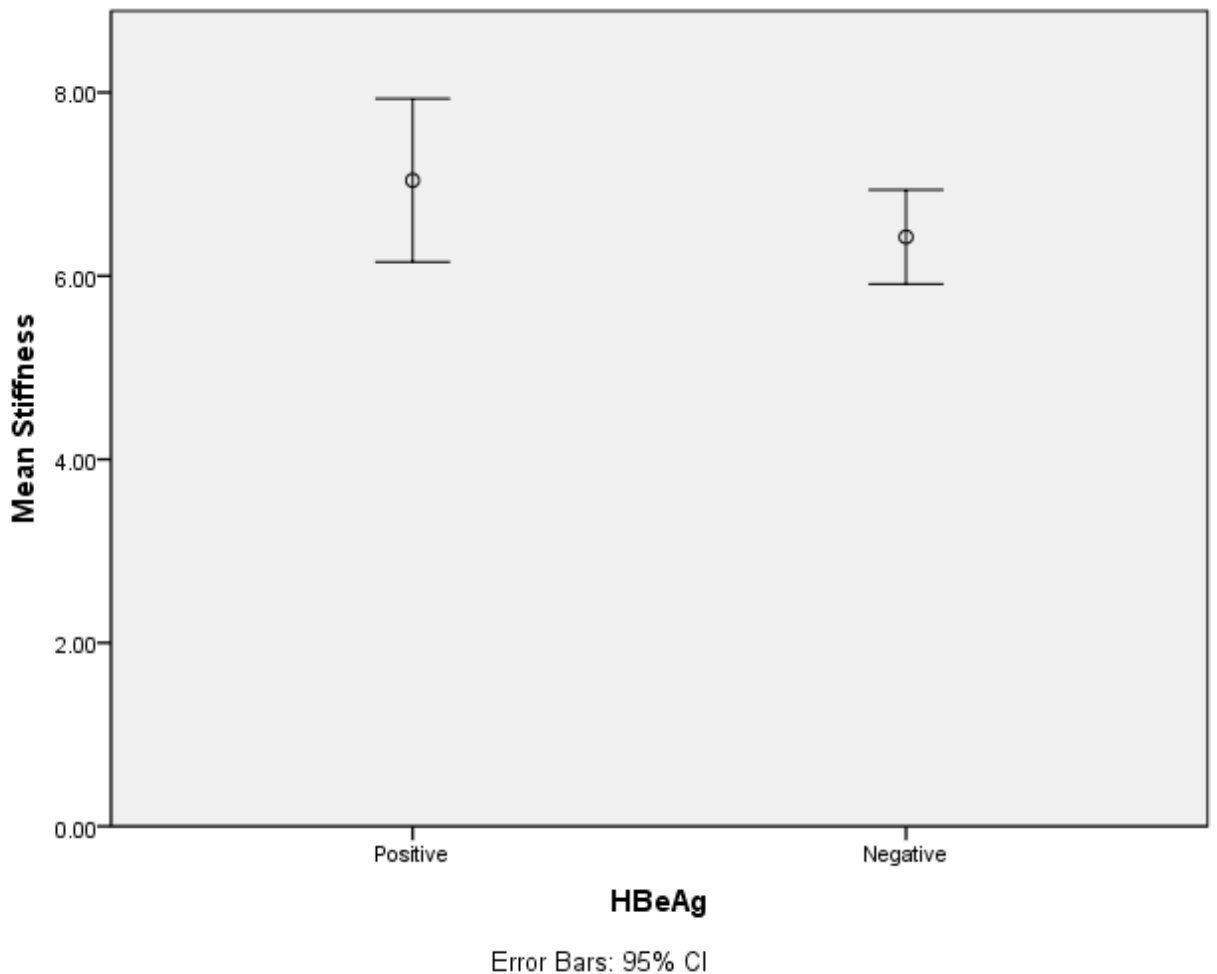
แผนภูมิที่ 3 เปรียบเทียบระดับ HBV DNA level ในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive และ HBeAg negative

ระดับ HBV DNA ในผู้ป่วย HBeAg negative เมื่อจำแนกระยะของโรคออกตามระยะพบว่าผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR) มีค่าเฉลี่ยระดับ HBV DNA 559 IU/ml เปรียบเทียบกับผู้ป่วยระยะ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH) พบค่าเฉลี่ยระดับ HBV DNA 5,823,646 IU/ml โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติค่า  $p < 0.01$  (ดังแสดงในแผนภูมิที่ 4)



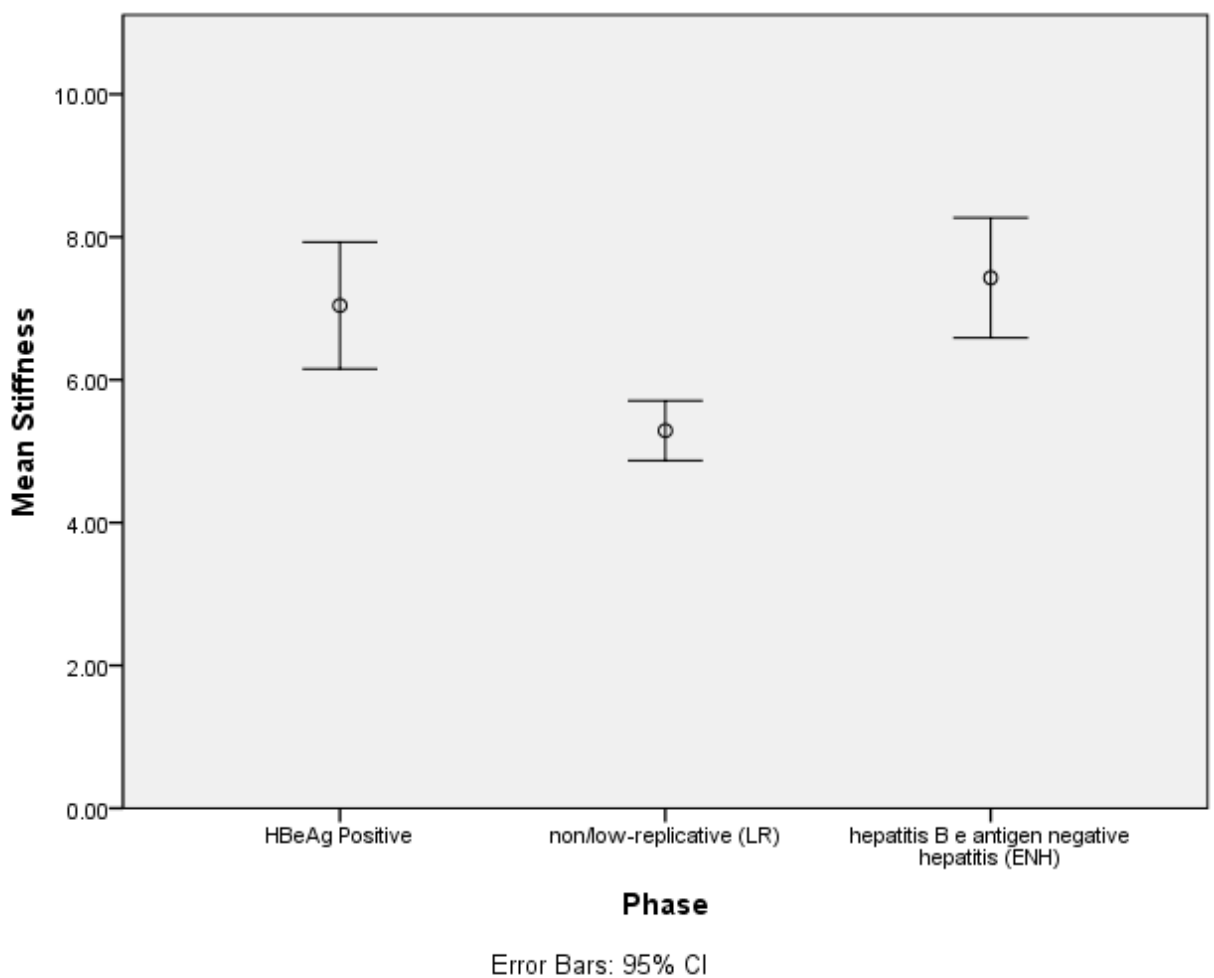
แผนภูมิที่ 4 เปรียบเทียบระดับ HBV DNA level ในกลุ่มผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยระยะ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH)

ระดับพังผืดของตับจากการประเมินโดย fibroscan พบว่าในผู้ป่วยกลุ่ม HBeAg positive ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่ม HBeAg negative อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าเฉลี่ย 7.04 kPa ในกลุ่มที่ HBeAg positive เปรียบเทียบกับ 6.42 kPa ในกลุ่มที่ HBeAg negative โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยค่า  $p < 0.01$  (ดังแสดงในแผนภูมิที่ 5)



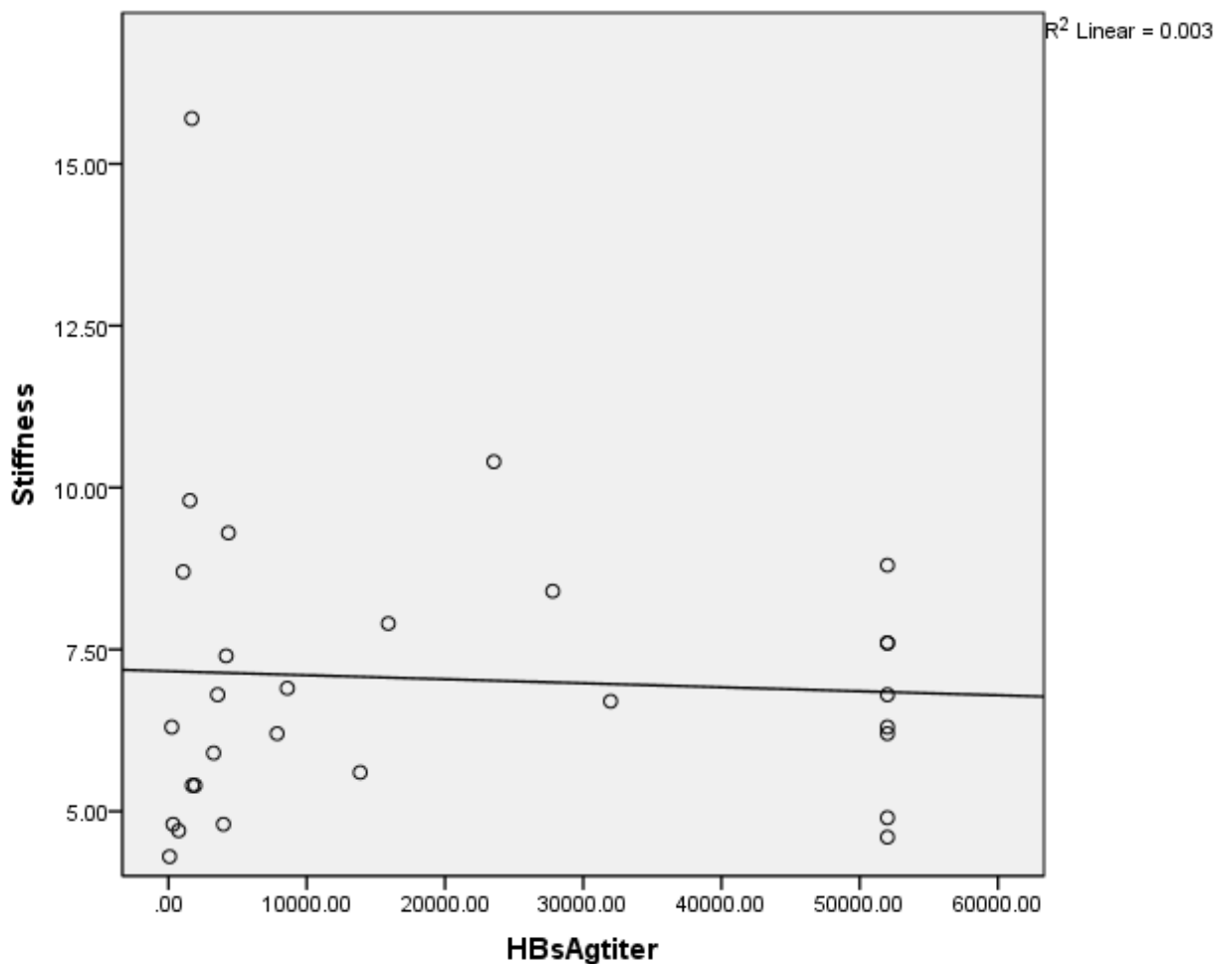
แผนภูมิที่ 5 เปรียบเทียบระดับพังผืดของตับจากการประเมินโดย fibroscan ในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive และ HBeAg negative

ระดับพังผืดของตับจากการประเมินโดย fibroscan ในผู้ป่วย HBeAg negative เมื่อจำแนกระยะของโรคออกตามระยะพบว่าผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR) มีค่าเฉลี่ย 5.29 kPa เปรียบเทียบกับผู้ป่วยระยะ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH) ซึ่งพบค่าเฉลี่ยระดับ 7.43 kPa และ ผู้ป่วยระยะ HBeAg positive ซึ่งพบค่าเฉลี่ยระดับ 7.04 kPa พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติค่า  $p < 0.01$  (ดังแสดงในแผนภูมิที่ 6)

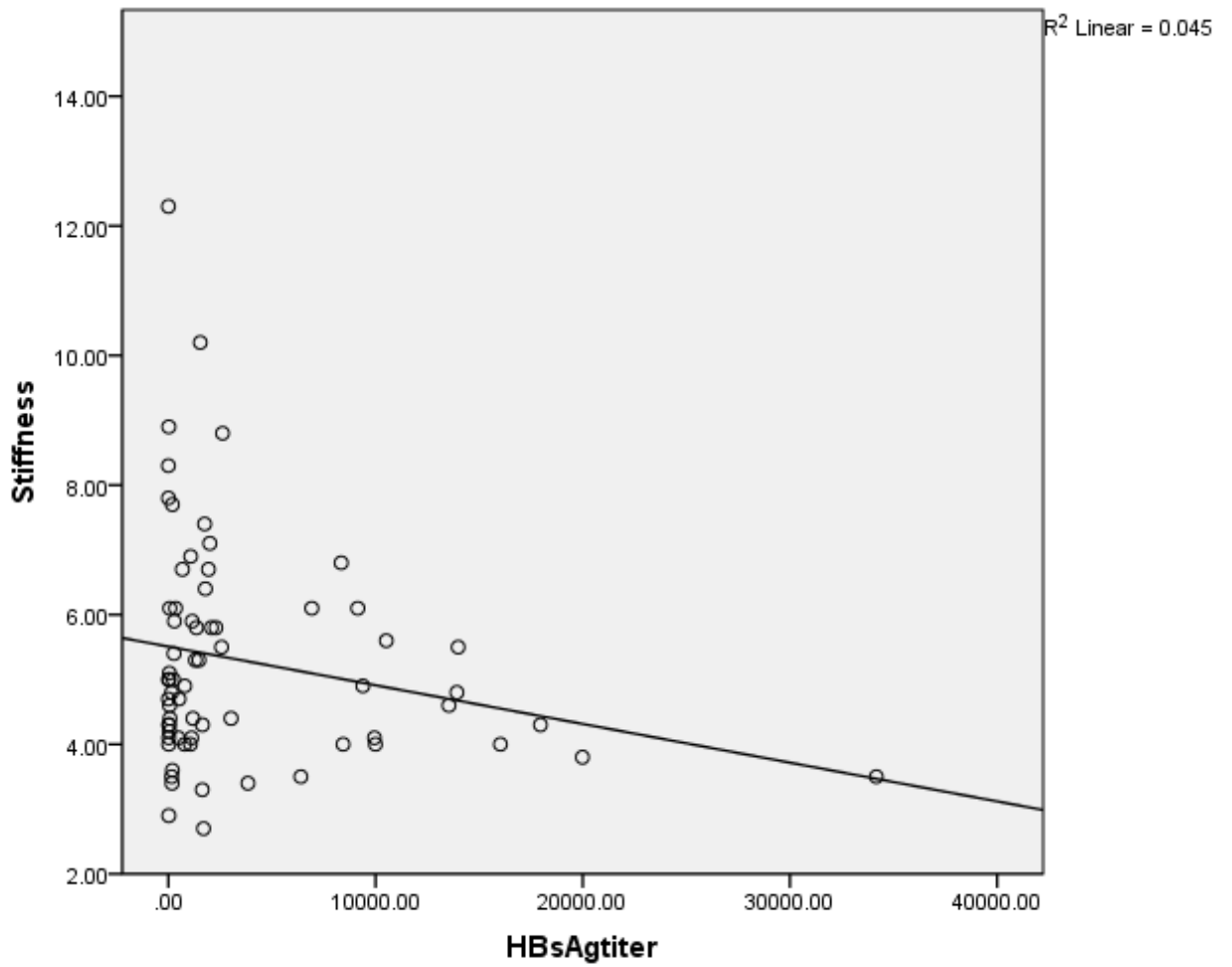


แผนภูมิที่ 6 เปรียบเทียบระดับพังผืดของตับจำแนกตามระยะของโรค

จากการศึกษาไม่พบว่าระดับ HBsAg มีความสัมพันธ์กับระดับพังผืดของตับจากการประเมินโดย fibroscan ทั้งในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive และ HBeAg negative ทั้งระยะ non/low-replicative (LR) และ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH) โดยพบค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ 0.174, -0.101 และ -0.047 โดยมีค่านัยสำคัญทางสถิติ  $p=0.38$ ,  $p=0.41$  และ  $p=0.68$  ตามลำดับ (ดังแสดงในแผนภูมิที่ 7-9)

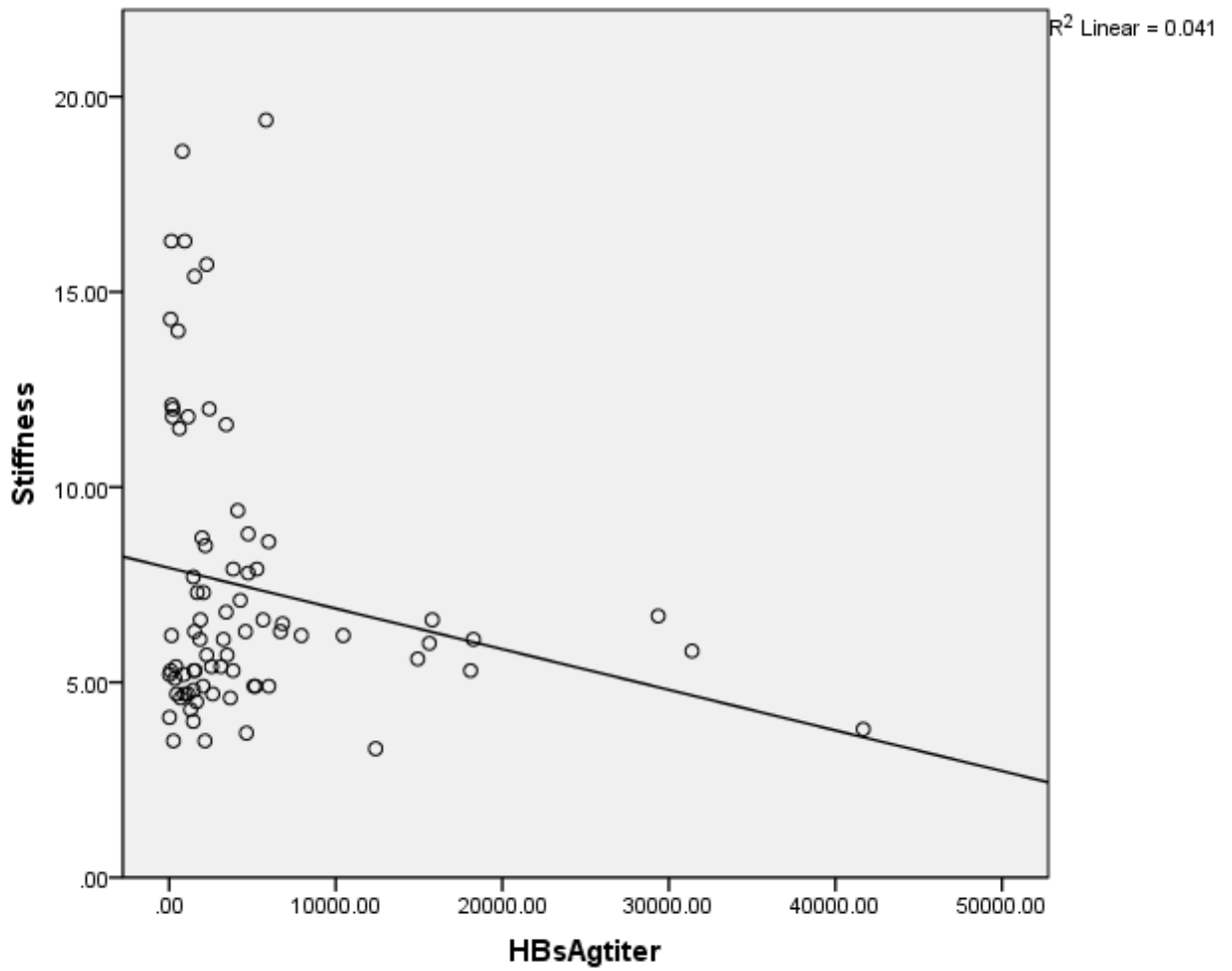


แผนภูมิที่ 7 แสดงระดับความความสัมพันธ์ของ HBsAg กับระดับพังผืดของตับจากการประเมินโดย fibroscan กลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive



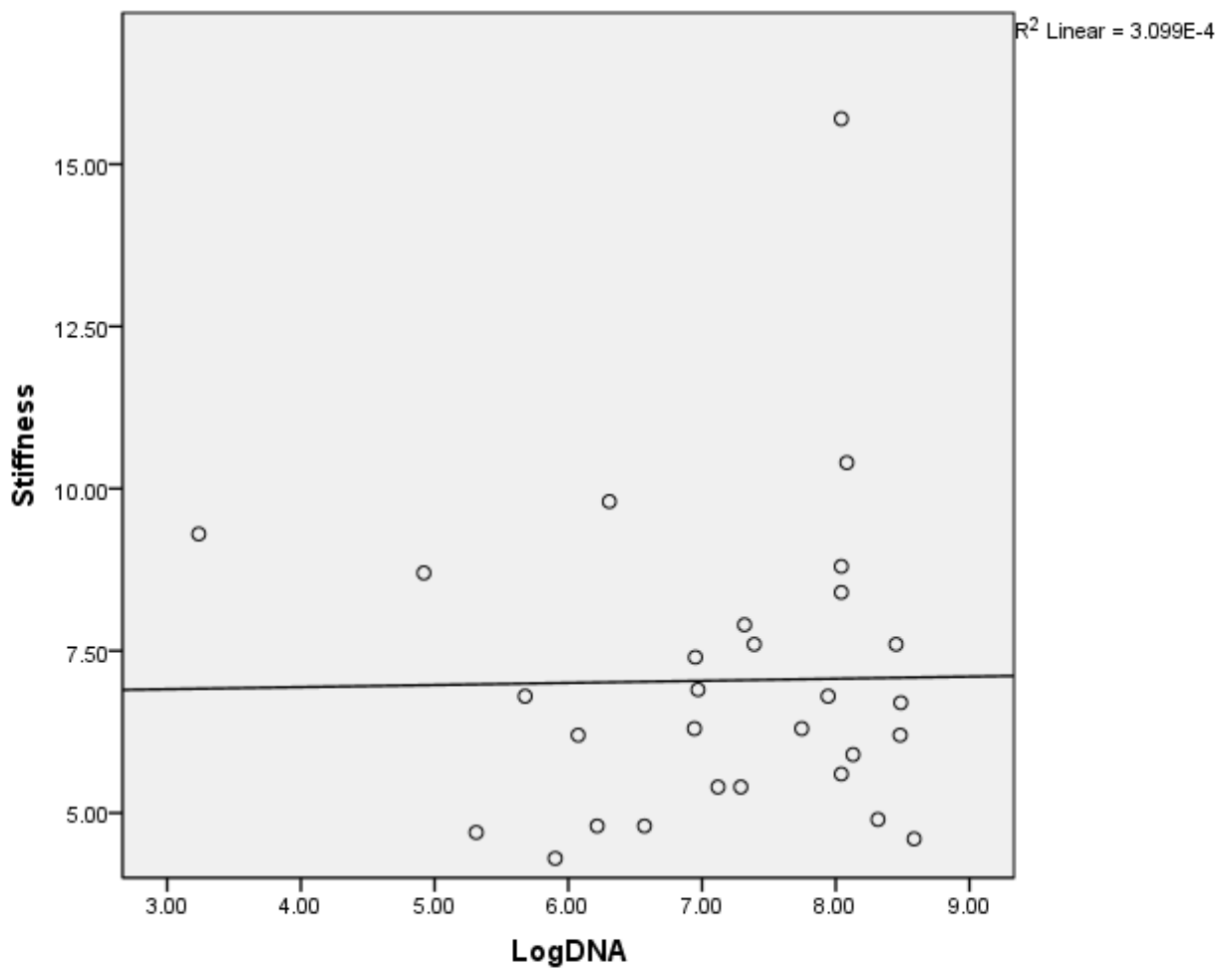
แผนภูมิที่ 8 แสดงระดับความความสัมพันธ์ของ HBsAg กับระดับพังืดของตับจากการ  
ประเมินโดย fibroscan กลุ่มผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR)



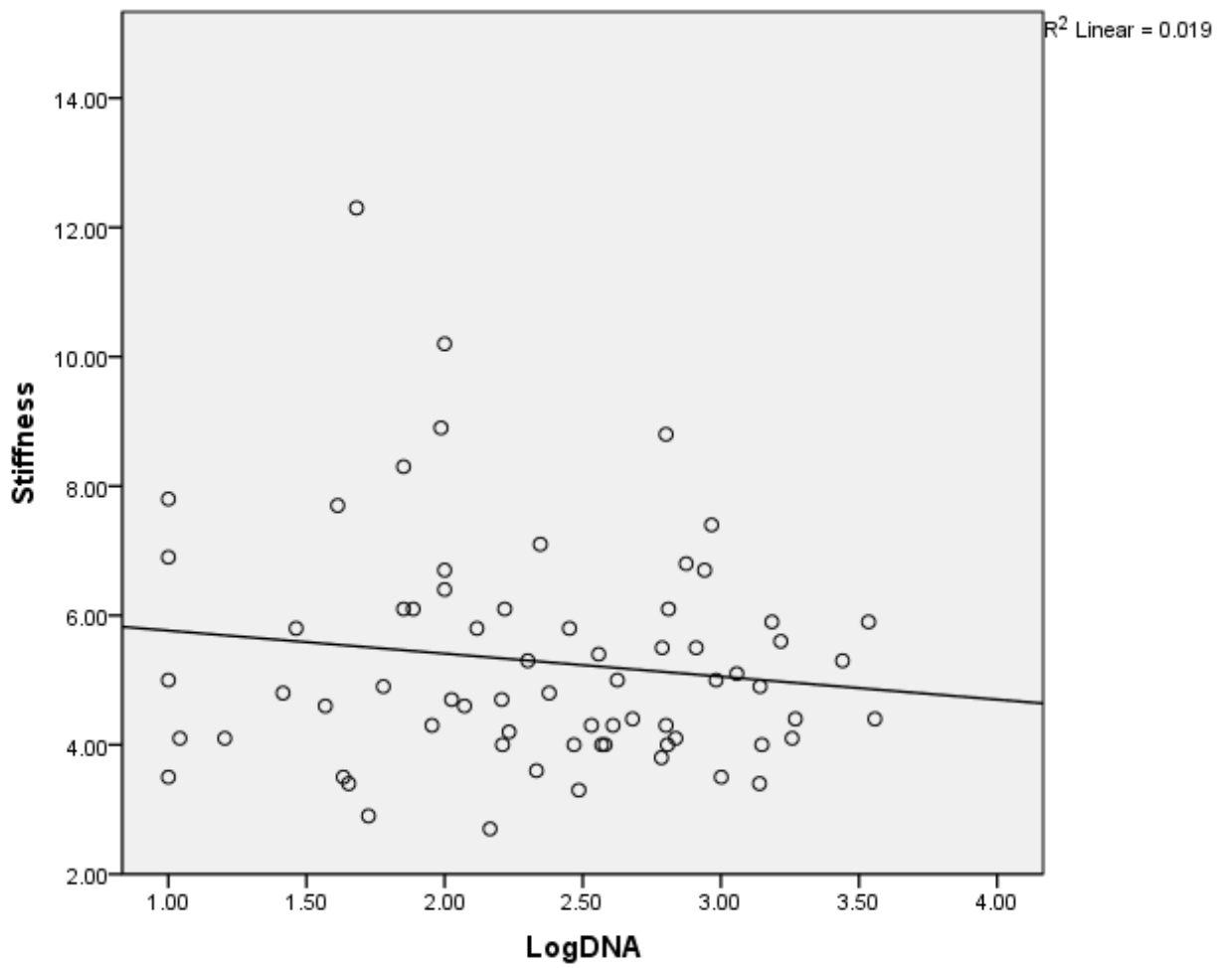


แผนภูมิที่ 9 แสดงระดับความความสัมพันธ์ของ HBsAg กับระดับพังผืดของตับจากการประเมินโดย fibroscan กลุ่มผู้ป่วยระยะ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH)

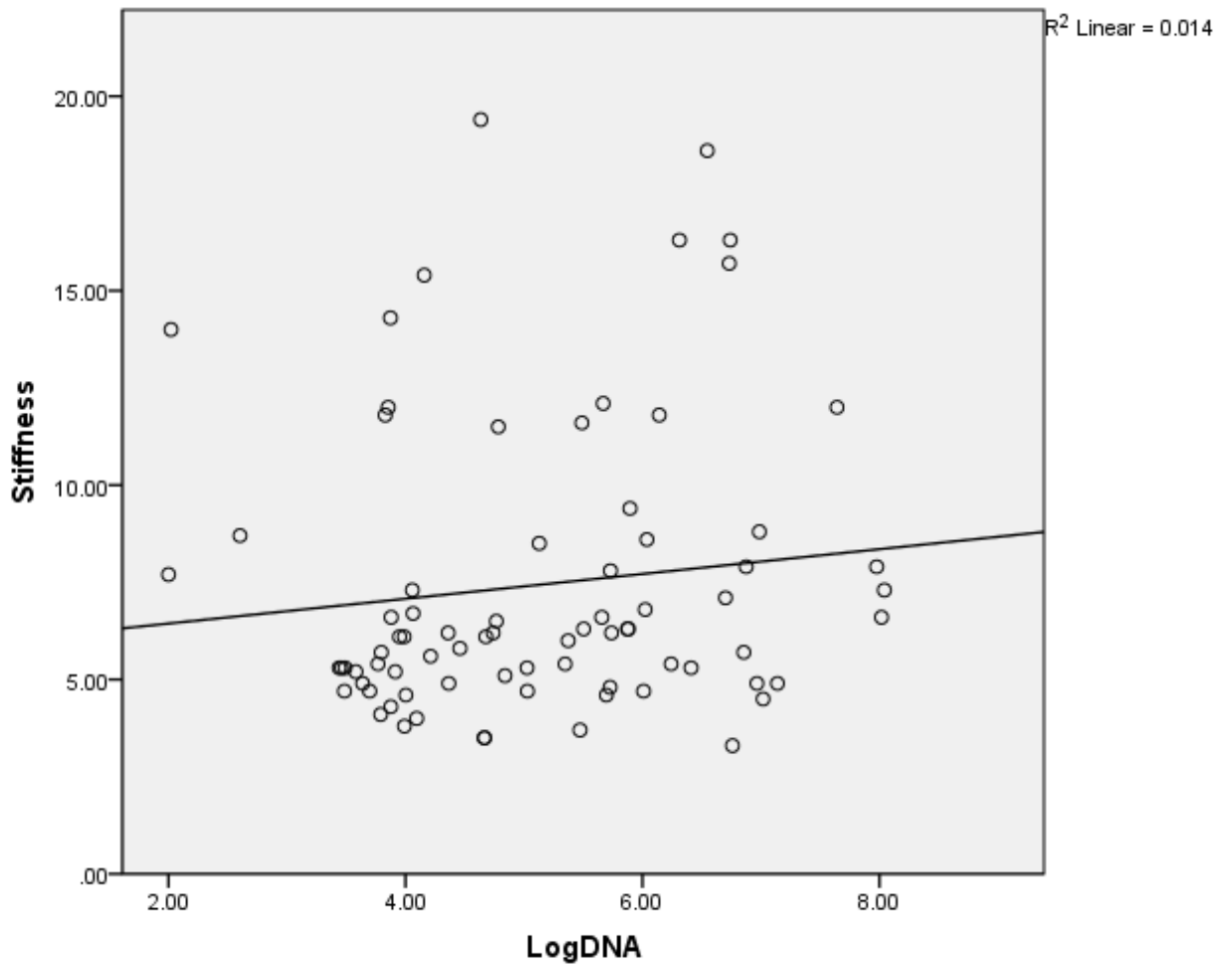
ผลการศึกษาไม่พบว่าระดับ HBV DNA มีความสัมพันธ์กับระดับพังผืดของตับ จากการประเมินโดย fibroscan เช่นเดียวกัน โดยในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive, non/low-replicative (LR) และ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH) พบค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ 0.025, -0.077 และ 0.194 โดยมีค่านัยสำคัญทางสถิติ  $p=0.896$ ,  $p=0.5270$  และ  $p=0.089$  ตามลำดับ (ดังแสดงในแผนภูมิที่ 10-12)



แผนภูมิที่ 10 แสดงระดับความความสัมพันธ์ของ HBV DNA กับระดับพังผืดของตับจากการประเมินโดย fibroscan กลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive

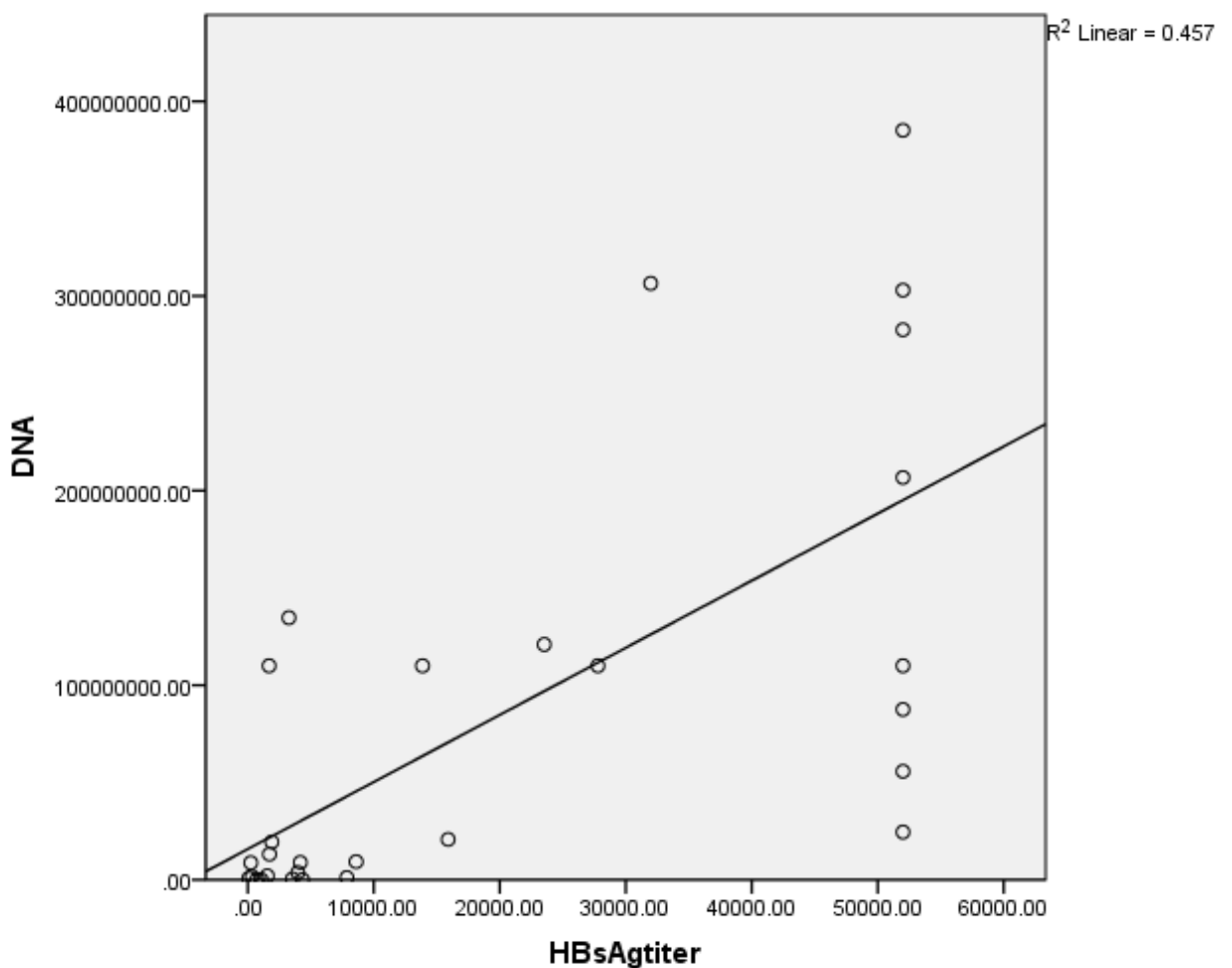


แผนภูมิที่ 11 แสดงระดับความความสัมพันธ์ของ HBV DNA กับระดับพังผืดของตับจากการประเมินโดย fibroscan กลุ่มผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR)

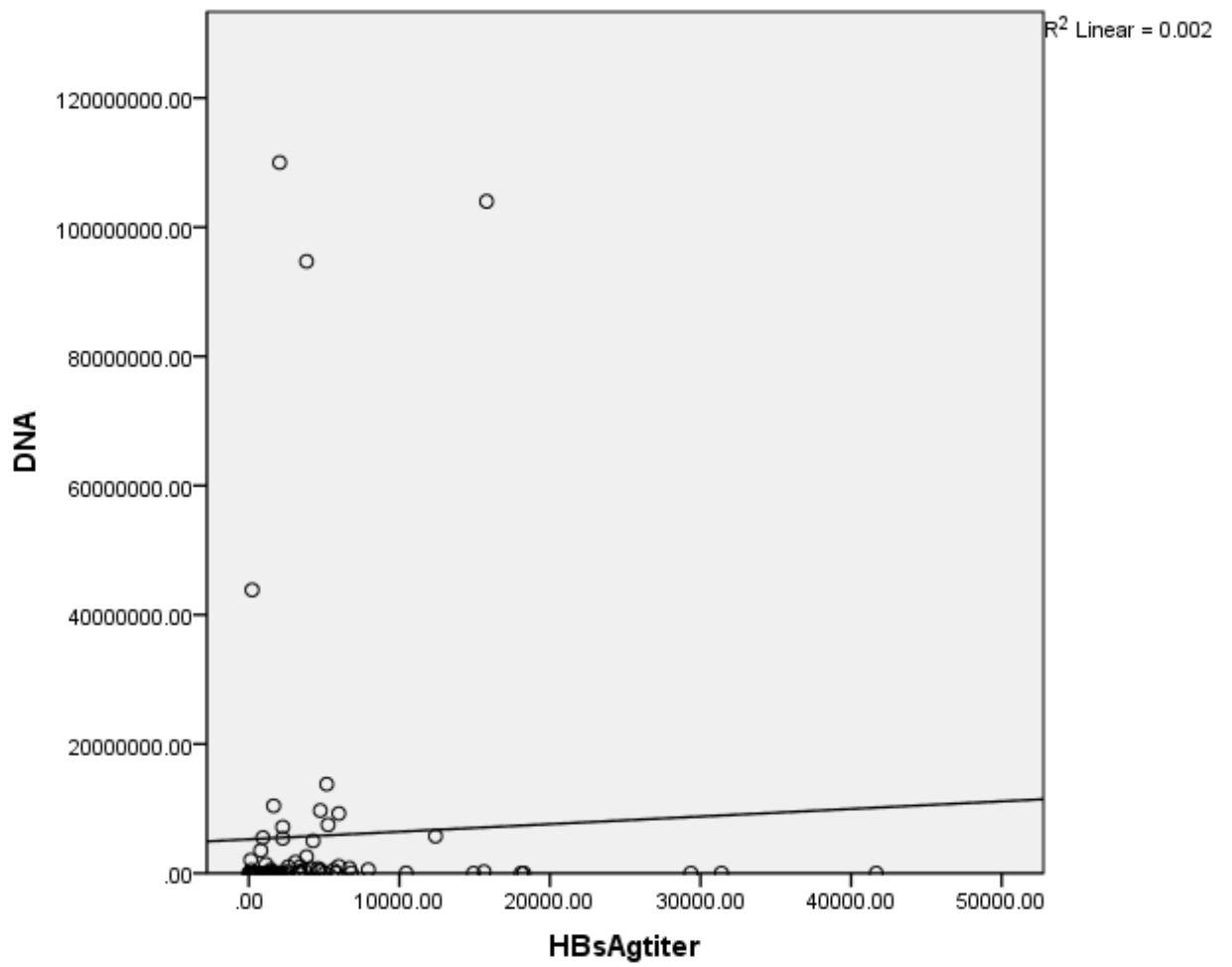


แผนภูมิที่ 12 แสดงระดับความความสัมพันธ์ของ HBsAg กับระดับพังผืดของตับจากการประเมินโดย fibroscan กลุ่มผู้ป่วยระยะ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH)

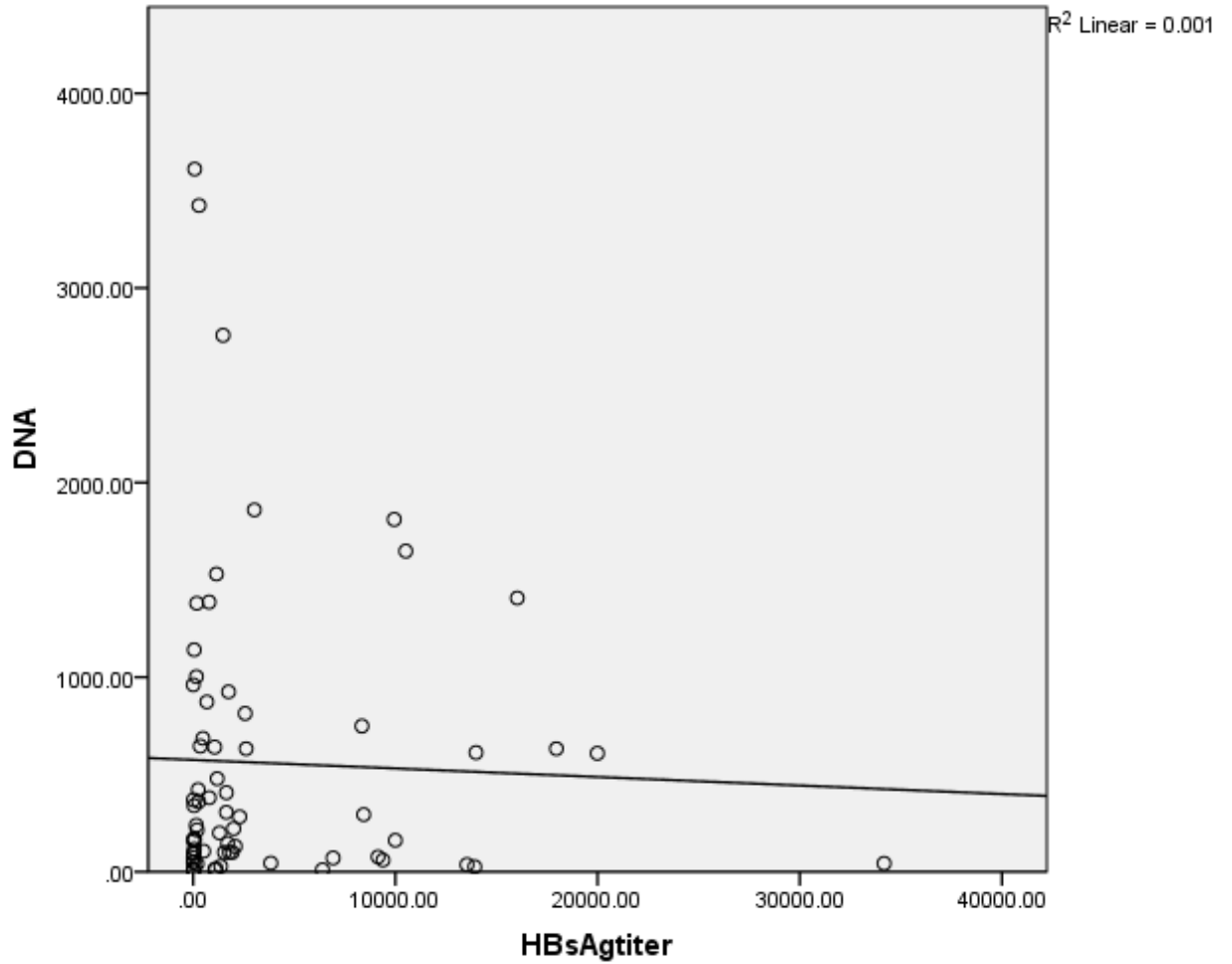
จากการศึกษาพบว่าระดับ HBsAg มีความสัมพันธ์กับระดับ HBV DNA ในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive และ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH) โดยไม่พบความสัมพันธ์ในผู้ป่วย ระยะ non/low-replicative (LR) โดยพบค่าสัมประสิทธิ์ความสัมพันธ์ 0.698, 0.287, 0.092 โดยมีค่านัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.01$ ,  $p = 0.11$  และ  $p = 0.45$  ตามลำดับ (ดังแสดงในแผนภูมิที่ 13-15)



แผนภูมิที่ 13 แสดงระดับความความสัมพันธ์ของระดับ HBsAg กับระดับ HBV DNA ในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive



แผนภูมิที่ 14 แสดงระดับความความสัมพันธ์ของระดับ HBsAg กับระดับ HBV DNA ในกลุ่มผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR)



แผนภูมิที่ 15 แสดงระดับความความสัมพันธ์ของระดับ HBsAg กับระดับ HBV DNA ในกลุ่มผู้ป่วยระยะ hepatitis B e antigen negative hepatitis (ENH)

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

จากผลการศึกษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี HBeAg positive นอกจากที่พบระดับ HBV VL สูงกว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มี HBeAg negative แล้วยังพบว่าระดับ HBsAg ยังสูงกว่าอีกด้วย สอดคล้องกับข้อมูลพื้นฐานที่กลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive มีการสร้างไวรัสที่มากกว่า โดยในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg negative พบว่าระดับ HBsAg ต่ำกว่าในกลุ่มผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วย HBeAg negative hepatitis (ENH) โดยความแตกต่างที่พบยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อวิเคราะห์ระดับพังผืดที่ประเมินจากการตรวจ fibroscan พบว่ามีระดับต่ำที่สุดในผู้ป่วยระยะ non/low-replicative (LR) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive และ ผู้ป่วย HBeAg negative hepatitis (ENH) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการดำเนินโรคที่รุนแรงมากกว่า

จากผลการศึกษาไม่พบว่าระดับ HBsAg และระดับ HBV DNA สัมพันธ์กับระดับพังผืดในตับโดยการประเมินโดย fibroscan ในแต่ละระยะของโรค

จากผลการศึกษาพบความสัมพันธ์ของระดับ HBsAg กับระดับ HBV DNA ในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg positive โดยความสัมพันธ์นี้สอดคล้องกับกลไกการสร้างไวรัสและการศึกษาที่ผ่านมา

#### อภิปรายผลการวิจัย

ไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัญหาที่สำคัญในประเทศไทย เป็นสาเหตุของตับอักเสบบีเฉียบพลัน ตับอักเสบบีเรื้อรัง จนถึงภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีคือการตรวจ HBsAg โดยที่ผ่านมากการตรวจจะแปลผลในเชิงคุณภาพคือเป็นบวกและเป็นลบ ปัจจุบันมีการตรวจวัด HBsAg ในเชิงปริมาณที่เป็นมาตรฐานโดยมีหน่วยเป็น IU/ml ทำให้สามารถศึกษาเปรียบเทียบระดับ HBsAg ในผู้ป่วยแต่ละรายได้



จากข้อมูลการศึกษาพบว่าระดับระดับ HBsAg มีความแตกต่างกันในแต่ละระยะของโรคโดยระดับ HBsAg สูงกว่าในระยะที่ HBeAg positive เมื่อเปรียบเทียบกับ HBeAg negative โดยอาจบ่งถึงกลไกการสร้างไวรัสที่แตกต่างกันในผู้ป่วย

จากผลการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับ HBsAg กับระดับพังผืดที่วัดได้ในแต่ละระยะนั้น ยังไม่สามารถสรุปได้ถึงความเป็นเหตุเป็นผลกันเพราะระดับพังผืดที่ตรวจพบนั้นอาจเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงในระยะยาวและระดับ HBsAg ที่วัดได้ในปัจจุบันอาจไม่สะท้อนถึงระดับ HBsAg ที่ผ่านมาในอดีต

### **ข้อจำกัดของงานวิจัย**

งานวิจัยฉบับนี้เป็นการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของระดับ HBsAg และระดับพังผืดของตับในช่วงระยะเวลาใดระยะเวลาหนึ่ง จึงยังอาจไม่เห็นผลของความสัมพันธ์ในระยะยาวของตัวแปรที่นำมาศึกษาได้

### **ข้อเสนอแนะ**

การศึกษาวิจัยในขั้นต่อไปน่าจะมีการติดตามการเปลี่ยนแปลงถึงภาวะของตับในระยะยาว เพื่อประเมินปัจจัยว่าระดับ HBsAg ที่ระดับสูงมีผลต่อภาวะพังผืดของตับในระยะยาวหรือไม่

## รายการอ้างอิง

- [1] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. **J Hepatol** 50 (2009): 227-242.
- [2] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. **Hepatology** 49 (2009): 1141–1150.
- [3] Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. **Hepatology** 49 (2009): 1151–1157.
- [4] Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, et al. Transient elastography for patients with chronic hepatitis B and C virus infection: Non-invasive, quantitative assessment of liver fibrosis. **Hepatol Res** 37(2007): 1002-10.
- [5] Montazeri G, Estakhri A, Mohamadnejad M, Nouri N, Montazeri F, Mohammadkani A, Derakhshan MH, Zamani F, Samiee S, Malekzadeh R. Serum hyaluronate as a non-invasive marker of hepatic fibrosis and inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B. **BMC Gastroenterol**. 12(2005 Oct): 5-32.
- [6] Tin Nguyen, Alexander J.V. Thompson, Scott Bowden, Catherine Croagh, Sally Bell, Paul V. Desmond, Miriam Levy, Stephen A. Locarnini<sup>1</sup>. Hepatitis B surface antigen levels during the natural history of chronic hepatitis B: A perspective on Asia. **J Hepatol** 52(2010): 508–513.
- [7] Chen ZM, Liu BQ, Boreham J, Wu YP, Chen JS, Peto R. Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs 17,000 cirrhosis deaths. **Int J Cancer** 107(2003): 106-112.


- [8] Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. **Hepatology** 43(2006): S173-S181.
- [9] Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. **Hepatology**. 37(2003): 19-26.
- [10] Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al: Predicting liver cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. **Gastroenterology** 130(2006): 678-86.
- [11] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. **JAMA** 295(2006): 65-73.
- [12] Fontana RJ, Dienstag JL, Bonkovsky HL, Sterling RK, Naishadham D, Goodman ZD, Lok AS, Wright EC, Su GL; the HALT-C Trial Group. Serum fibrosis markers are associated with liver disease progression in non-responder patients with chronic hepatitis C. **Gut**. (2010 Jul) 30.
- [13] Croagh CM, Bell SJ, Slavin J, Kong YX, Chen RY, Locarnini S, Desmond PV. Increasing hepatitis B viral load is associated with risk of significant liver fibrosis in HBeAg-negative but not HBeAg-positive chronic hepatitis B. **Liver Int**. 30(2010): 1115-22.
- [14] Ueda K, Tsurimoto T, Matsubara K. Three envelope proteins of hepatitis B virus: large S, middle S, and major S proteins needed for the formation of Dane particles. **J Virol**. 65(1991 Jul): 3521-9.
- [15] Wursthorn K, Jaroszewicz J, Zacher BJ, Darnedde M, Raupach R, Mederacke I, et al. Correlation between the Elecsys HBsAg II assay and the Architect assay for the quantification of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in the serum. **J Clin Virol**. 50(2011 Apr): 292-6.
- [16] Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, Ayres A, Jackson K, Littlejohn M, Slavin J, Bowden S, Gane EJ, Abbott W, Lau GK, Lewin SR, Visvanathan K, Desmond PV, Locarnini SA. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis

B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. **Hepatology**. 51(2010): 1933-44.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

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

การวิจัยเรื่อง      การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับแอนติเจน ปริมาณ ไวรัส และ พังคีดของตับใน  
ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระยะต่างๆของโรค

วันที่ให้คำยินยอม    วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว..... ที่อยู่  
.....ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสาร  
ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมใน โครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อม  
ด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับ  
การอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจ  
เกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการ  
ซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้นจน  
ข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการ  
รักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอก  
เลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอม  
จากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน  
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลผลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้  
จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษา  
นี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้า  
ร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัว  
ข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการ  
ให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

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

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม  
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ตามนามข้างต้น ได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย  
(.....)ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน  
(.....)ชื่อพยาน ตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....



ภาคผนวก ข  
แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล			
เรื่อง การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับแอนติเจน ปริมาณไวรัส และพังผืดของตับในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระยะต่างๆของโรค			
เลขที่รหัสข้อมูล .....			
ข้อมูลทั่วไป		ผลการตรวจเพิ่มเติม	
อายุ ..... ปี	Blood chemistry	Immunology	
เพศ <input type="checkbox"/> 1. ชาย	TB	HBsAg	
<input type="checkbox"/> 2. หญิง	DB	HBeAg	
โรคประจำตัว	Alb	Anti-HBe	
<input type="checkbox"/> 1 มีระบุ.....	Glb	Anti-HCV	
<input type="checkbox"/> 2 ไม่มี	AST	Anti-HIV	
ระยะเวลาการติดเชื้อ	ALT	HBsAg titer	
<input type="checkbox"/> 1 ทราบ ระบุ.....	ALP	HBeAg titer	
<input type="checkbox"/> 2 ไม่ทราบแน่ชัด/ตั้งแต่เกิด	Virology	Serum fibrotic markers	
การดื่มสุรา	HBV DNA	Hyarulonics	
<input type="checkbox"/> 1 ไม่ดื่ม	..... IU/ml	.....IU/ml	
<input type="checkbox"/> 2 ดื่ม [1] มาก [2] ปานกลาง [3] น้อย	HBV Genotype	Procollagen type 3 (PIIIP)	
	.....	.....IU/ml	
ประวัติโรคตับในครอบครัว	HBV mutation	Fibroscan	
<input type="checkbox"/> 1 มีระบุ .....	.....	Liver stiffness	
<input type="checkbox"/> 2 ไม่มี	HDVco-infection	..... Kpa	
	.....		
	Pathologic report		
ตรวจร่างกาย	ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา		
<input type="checkbox"/> 1 ปกติ	<input type="checkbox"/> 1 ไม่มี		
<input type="checkbox"/> 2 ผิดปกติ	<input type="checkbox"/> 2 มีระบุ .....		
ระบุ.....			
<input type="checkbox"/> BW.....kg			
<input type="checkbox"/> HT.....cm			

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	นพ.กิตติยศ ภู่วรรณ
วันเดือนปีเกิด	10 มีนาคม พ.ศ. 2526 จังหวัดกรุงเทพมหานคร
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ. 2543-2548	แพทยศาสตร์ศึกษา (เกียรตินิยมอันดับ1) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2550-2552	วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์
พ.ศ. 2553-2554	ปัจจุบันกำลังฝึกอบรมหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร ที่หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปริญญาและประกาศนียบัตร	
พ.ศ. 2548	แพทยศาสตร์ศึกษา (เกียรตินิยมอันดับ1) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2553	วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์