

การเปรียบเทียบการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีน ไรรัสต์ดับอักเสบบีในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา
ต้านไวรัส ในกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรเทียบกับกลุ่ม
ที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

นายพิทักษ์ เฉลิมพรเทวัญ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
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.

A COMPARISON OF IMMUNOLOGICAL RESPONSE TO HEPATITIS B VACCINATION
IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH VIROLOGICAL RESPONSE TO HIGHLY ACTIVE
ANTIRETROVIRAL THERAPY BETWEEN CD4 COUNT OF MORE THAN 200 TO 350
VERSUS CD4 COUNT MORE THAN 350 CELLS/ CU.MM.

Mr. Pitaks Detporntewan

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

การเปรียบเทียบการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีน
ไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยาต้าน
ไวรัส ในกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 มากกว่า 200
เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรเทียบกับกลุ่มที่มีเม็ดเลือด
ขาวชนิดซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์
มิลลิเมตร

โดย

นายพิทักษ์ เดชพรเทวัญ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ ชุษณา สวนกระต่าย

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วน
หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ โสภณ นภากาศ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ ชุษณา สวนกระต่าย)

..... กรรมการ

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ วงษ์ทิม)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วรพจน์ ตันตสิริวัฒน์)

พิทักษ์ เดชพรเทวัญ : การเปรียบเทียบการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัส ในกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรเทียบกับกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร. (A COMPARISON OF IMMUNOLOGICAL RESPONSE TO HEPATITIS B VACCINATION IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH VIROLOGICAL RESPONSE TO HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY BETWEEN CD4 COUNT OF MORE THAN 200 TO 350 VERSUS CD4 COUNT MORE THAN 350 CELLS/ CU.MM.) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ศ.ดร.ชัชญา สวนกระต่าย, 77 หน้า.

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีพบว่ามีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยในอัตราที่สูง และมีอัตราการตายจากโรคตับสูงถึง 8 เท่า ไวรัสตับอักเสบบีสามารถป้องกันได้ด้วยการฉีดวัคซีน ปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีของประเทศให้คำแนะนำการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี อย่างไรก็ตาม คำแนะนำไม่ได้กล่าวไว้อย่างชัดเจนเกี่ยวกับ ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ที่เหมาะสมกับการฉีดวัคซีน เพื่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ดีที่สุด

วิธีการ การศึกษาเชิงทดลองแบบศึกษาไปข้างหน้า ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนพฤษภาคม 2555 ถึงเดือนเมษายน 2556 เพื่อศึกษาความแตกต่างการตอบสนองของภูมิคุ้มกันจากวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร กับกลุ่มที่มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร โดยใช้ Engerix B ขนาด 20 ไมโครกรัม 3 ครั้ง เดือนที่ 0, 1 และ 6 ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี คือ ที่เวลา 1 เดือนหลังฉีดวัคซีนครบ ตรวจ anti-HBs มากกว่าหรือเท่ากับ 10 IU/l

ผลการศึกษา ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 83 คน มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ก่อนการฉีดวัคซีนเฉลี่ย 469.7 ± 232.5 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ภายหลังการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีครบ 3 เข็ม มีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนรวม 73.5% ในจำนวนนี้มีระดับ anti-HBs มากกว่า 1,000 IU/l คิดเป็น 39.8% ผู้ป่วย 48 คนที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เฉลี่ย 595.4 ± 233.5 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีการตอบสนองต่อวัคซีน 38 คน (79.2%) และผู้ป่วย 35 คนที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เฉลี่ย 297.3 ± 45.7 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรมีการตอบสนองต่อวัคซีน 23 คน (65.7%) แตกต่างกัน 13.5% แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ข้อมูลภายหลังการฉีดวัคซีนครบ ผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร 52 คน (80%) มีการตอบสนองต่อวัคซีน เทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรมีการตอบสนองต่อวัคซีน 9 คน (50%) แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.016$) ในกลุ่มย่อยผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรที่มีการตอบสนองต่อวัคซีนจำนวน 23 คน ผู้ป่วย 14 คน (60.9%) มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เพิ่มขึ้นมากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนจำนวน 12 คน ผู้ป่วย 8 คน (66.7%) ยังคงมีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 น้อยกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เนื่องจากเป็นการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อยที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อย ทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.12$)

สรุป การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าครั้งแรก เพื่อเปรียบเทียบอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสและมีปริมาณไวรัสสู้น้อยกว่า 40 copies/ml กลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนดีกว่าเล็กน้อย ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีภูมิคุ้มกันไวรัสตับอักเสบบี ควรได้รับการฉีดวัคซีนทุกคนเมื่อมีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และในผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรควรฉีดวัคซีน เมื่อผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะมีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ไปถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร อาจได้อัตราการตอบสนองต่อวัคซีนมากขึ้น

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิติศ.....

สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา.....2555.....

5474143030 : MAJOR MEDICINE (INFECTIOUS DISEASE)

KEYWORDS : HEPATITIS B / HIV / VACCINE / CD4

PITAKS DETPORNTAWAN : A COMPARISON OF IMMUNOLOGICAL RESPONSE TO HEPATITIS B VACCINATION IN HIV-INFECTED PATIENTS WITH VIROLOGICAL RESPONSE TO HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY BETWEEN CD4 COUNT OF MORE THAN 200 TO 350 VERSUS CD4 COUNT MORE THAN 350 CELLS/CU.MM. ADVISOR : PROF. CHUSANA SUANDKRATAY, Ph.D., 77 pp.

There was a high prevalence of chronic hepatitis B co-infection among HIV-infected patients. These patients also had approximately 8-fold higher in liver-related mortality than those who did not have hepatitis B co-infection. Hepatitis B infection is a preventable disease. Many treatment guidelines for HIV-infected patients recommended hepatitis B immunization in every HIV-infected person who has immunological response to anti-retroviral therapy, but did not mention which CD4 level will show the best immune response to hepatitis B vaccine.

Methods From May 2012 to April 2013, in King Chulalongkorn Memorial Hospital, we conducted a prospective non-randomized study to compare immune response in HIV-infected patients with virological response to highly active antiretroviral therapy between CD4 count of more than 200 to 350 versus CD4 count more than 350 cell/cu.mm. Three doses of hepatitis B vaccine were given at 0, 1, and 6 months. Immunological response to hepatitis B vaccine was defined by anti-HBs level more than 10 IU/l at 1 month after completion of vaccination.

Results Of 83 HIV-infected patients with mean CD4 count 469.7±232.5 cells/cu.mm had 73.5% overall response rate to hepatitis B vaccination. There were 33 patients (39.8%) whose anti-HBs reach more than 1,000 IU/l in this group. Of 48 patients who had CD4 count 595.4±233.5 cells/cu.mm, 38 patients (79.2%) had anti-HBs more than 10 IU/l regarded as vaccine responder. Of 35 patients who had CD4 count 297.3±45.7 cells/cu.mm, 23 patients (65.7%) were vaccine responder. There was no statistical significance among these groups (P=0.21). At the time of completion of vaccination, of 65 patients (80%) who had CD4 cell counts of more than 200 to 350 cells/ cu.mm, 52 (80%) had anti-HBs more than 10 IU. Of 18 patients who had CD4 cell counts more than 350 cells/ cu.mm, 9 (50%) were hepatitis B responders. Both groups were different with statistical significant (P=0.016). In subgroup analysis of patients who had CD4 cell counts of more than 200 to 350 cells/ cu.mm and had response to hepatitis B vaccine, 14 of 30 (60.9%) had gained CD4 cell counts to more than 350 cells/ cu.mm. And of 12 patients, 8 (66.7%) who had no response to vaccine, still had CD4 cell counts of less than 350 cells/ cu.mm.

Conclusion To our knowledge, this is the first prospective study comparing immunological response to hepatitis B vaccination among HIV-infected patients between CD4 lower and higher than 350 cells/cu.mm. Even though there was no statistical significance, the better immune response seems to be in the higher CD4 group. This study supports data that suggest giving hepatitis B vaccine to patients who had CD4 more than 200 cells/ cu.mm. Among patients who had CD4 cell counts of more than 200 to 350 cells/ cu.mm, hepatitis B vaccine response rate might be better in patients whose CD4 cell counts trend to increase up to more than 350 cells/ cu.mm.

Department : Medicine Student's Signature

Field of Study : Medicine Advisor's Signature

Academic Year : 2012

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี จากความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจาก ศาสตราจารย์ ดอกเตอร์นายแพทย์ ชุขณา สนวนกระต่าย ที่ได้ให้คำแนะนำในการทำวิจัยและการแก้ปัญหาต่าง ๆ ระหว่างการทำวิจัย รวมทั้งได้รับความร่วมมือจากบุคคลเหล่านี้

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วรพจน์ ตันตศิณีวัฒน์ ช่วยเรื่องการส่งผู้ป่วยมาเข้าร่วม การวิจัยจากโรงพยาบาลชลประทาน

แพทย์หญิง อัญชลี อวิหิงสานนท์ ช่วยเรื่องการส่งผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยจากศูนย์วิจัย โรคเอดส์ สภากาชาดไทย

แพทย์หญิง สุพรรณิ จิรจรรยาเวช ช่วยเรื่องการส่งผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยจาก โรงพยาบาลตากสิน

พ.ต.ต. นายแพทย์ จิรายุ วิสูตรานุกูล ช่วยเรื่องการส่งผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยจาก โรงพยาบาลตำรวจ

แพทย์หญิง อภิญญา พึ่งจิตต์ประไพ ช่วยเรื่องการส่งผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยจาก โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์

คุณรัชฎา วัฒนะโสภณ และ คุณธิดารัตน์ กุประสิทธิ์รัตน์ พยาบาลวิชาชีพ ช่วยเรื่อง การเก็บข้อมูลพื้นฐานต่าง ๆ ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

เจ้าหน้าที่พยาบาลคลินิกผู้ป่วยนอก ช่วยเรื่องการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี และการนัดผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา ให้ความร่วมมือในการศึกษา ทำให้ผู้วิจัยสามารถทำการวิจัย สำเร็จลุล่วงและได้รับประโยชน์จากการศึกษานี้ เพื่อนำไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยเอชไอวีต่อไปในอนาคต

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	1
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	2
1.5 ปัญหาทางจริยธรรม.....	2
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย.....	3
บทที่ 2 การปรีทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	4
2.1 ไวรัสเอชไอวีและภูมิคุ้มกันวิทยา.....	4
2.2 ไวรัสตับอักเสบบีและภูมิคุ้มกันวิทยา.....	5
2.3 การติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี.....	7
2.4 วัคซีนไวรัสตับอักเสบบี.....	8
2.5 ปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี.....	9
2.6 ผลกระทบไวรัสเอชไอวีต่อการตอบสนองภูมิคุ้มกันวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี.....	13
2.7 ผลกระทบของวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีต่อการติดเชื้อเอชไอวี.....	20
บทที่ 3 วิธีการดำเนินการวิจัย.....	43
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	43
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	43
3.3 การให้นิยามเชิงปฏิบัติการในการวิจัย.....	44
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	44

3.5	ขั้นตอนการทำวิจัย.....	45
3.6	การรวบรวมข้อมูล.....	46
3.7	การวิเคราะห์ข้อมูล.....	46
บทที่ 4	ผลการวิจัย.....	47
4.1	ข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา.....	47
4.2	ผลการศึกษาด้านการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวิทยา.....	48
4.3	ผลการศึกษาเรื่องระดับเม็ดเลือดขาวชนิด 4 ที่เหมาะสมกับการตอบสนองต่อวัคซีน ไวรัสตับอักเสบบี.....	49
4.4	ผลการศึกษาเรื่องปัจจัยที่ทำให้เกิดความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองกับกลุ่ม ที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี.....	50
บทที่ 5	อภิปรายผลการวิจัย.....	61
5.1	อภิปรายผลการวิจัยด้านข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	61
5.2	อภิปรายผลการวิจัยด้านการตอบสนองต่อวัคซีน.....	62
5.3	ข้อจำกัดของการวิจัย.....	64
5.4	ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัยและการนำไปใช้.....	64
5.5	การศึกษาในอนาคต.....	65
	รายการอ้างอิง.....	66
	ภาคผนวก.....	72
	ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	77

สารบัญญัตราสาร

	หน้า
ตารางที่ 2.1 กลไกการตอบสนองของร่างกายภายหลังการติดเชื้อเอชไอวี.....	21
ตารางที่ 2.2 ไวรัสตับอักเสบบีแบ่งตาม subtype และการกระจายตัวในทวีปต่าง ๆ ของโลก	22
ตารางที่ 2.3 คำนิยามและเกณฑ์การวินิจฉัยไวรัสตับอักเสบบี.....	23
ตารางที่ 2.4 การแปลผลแอนติเจนและแอนติบอดีของไวรัสตับอักเสบบี.....	24
ตารางที่ 2.5 อัตราการเสียชีวิตด้วยโรคตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับไวรัสเอชไอวีเทียบกับคนปกติและผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเพียงชนิดเดียว.....	24
ตารางที่ 2.6 วัคซีนไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับการจดทะเบียนให้ใช้ในผู้ใหญ่.....	25
ตารางที่ 2.7 ปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่ทำให้ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี.....	25
ตารางที่ 2.8 ปัจจัยด้านอายุและน้ำหนักต่อการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี(1).....	26
ตารางที่ 2.9 ปัจจัยด้านอายุและน้ำหนักต่อการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี(2).....	27
ตารางที่ 2.10 ปัจจัยเรื่อง HLA-DRB1 ที่มีผลต่อการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี... ..	27
ตารางที่ 2.11 อัตราการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติชนิดต่าง ๆ.....	28
ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยก่อนการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี.....	52
ตารางที่ 4.2 ข้อมูลแสดงขาด้านไวรัสของผู้ป่วยก่อนการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี.....	53
ตารางที่ 4.3 การตอบสนองของภูมิคุ้มกัน ระดับ anti-HBs แบ่งตามระดับเม็ดเลือดขาวก่อนการฉีดวัคซีน.....	54
ตารางที่ 4.4 การตอบสนองของภูมิคุ้มกัน ระดับ anti-HBs แบ่งตามระดับเม็ดเลือดขาวภายหลังฉีดวัคซีนครบ.....	54
ตารางที่ 4.5 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองของภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี.....	55
ตารางที่ 4.6 ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ภายหลังการฉีดวัคซีน ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร.....	56

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 2.1 ความชุกของไวรัสเฮชไอวีตาม subtype และการกระจายในทวีปต่าง ๆ ทั่วโลก	29
รูปที่ 2.2 องค์ประกอบของไวรัสเฮชไอวีและวงจรชีวิตในเซลล์มนุษย์	30
รูปที่ 2.3 กลไกการติดเชื้อไวรัสเฮชไอวีในเยื่อบุอวัยวะเพศหญิงและชาย	31
รูปที่ 2.4 ปฏิกริยาตอบสนองระหว่าง T _C cell, T _H cell และ antigen-presenting cell	32
รูปที่ 2.5 การดำเนินโรครายหลังการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลัน	32
รูปที่ 2.6 ความชุกของโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในทวีปต่าง ๆ	33
รูปที่ 2.7 องค์ประกอบของไวรัสตับอักเสบบีและวงจรชีวิตในเซลล์ตับ	33
รูปที่ 2.8 ธรรมชาติการดำเนินโรคของโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง	34
รูปที่ 2.9 การสร้างแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบีแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง	35
รูปที่ 2.10 กราฟแสดงอัตราการลดปริมาณไวรัสตับอักเสบบี (viral clearance) ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เทียบกับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับเฮชไอวี	35
รูปที่ 2.11 กราฟแสดงอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เทียบกับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับไวรัสเฮชไอวี	36
รูปที่ 2.12 กล้องแสดงตารางการนัดหมายเพื่อฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี	36
รูปที่ 2.13 กราฟแสดงการลดลงของระดับ anti-HBs หลังการฉีดวัคซีน 3 เข็มในคนปกติ	37
รูปที่ 2.14 กราฟแสดงการตอบสนองของวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในคนปกติเทียบตามอายุ	38
รูปที่ 2.15 กราฟแสดงสัดส่วนของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีระดับ anti-HBs มากกว่าหรือเท่ากับ 10 IU ต่อมิลลิลิตร ภายหลังการฉีดวัคซีน recombinant 20 ไมโครกรัม, วัคซีน recombinant 40 ไมโครกรัม และวัคซีน plasma-derived 40 ไมโครกรัม	38
รูปที่ 2.16 กลไกการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดวัคซีน	39
รูปที่ 2.17 ไวรัสเฮชไอวีกับการเปลี่ยนแปลงของ B-cell (1)	40
รูปที่ 2.18 ไวรัสเฮชไอวีกับการเปลี่ยนแปลงของ B-cell (2)	40
รูปที่ 2.19 ระดับ Hepatitis B-specific memory B-cell (HBMBC) ภายหลังการฉีดวัคซีน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม high responder กับกลุ่ม low responder	41
รูปที่ 2.20 กราฟแท่งแสดงอัตราการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเฮชไอวีที่ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เทียบระหว่างกลุ่มที่ตรวจพบและไม่พบไวรัสเฮชไอวีในเลือด	41

รูปที่ 2.21 กราฟแสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับภูมิคุ้มกัน ไวรัสตับอักเสบบี anti-HBs มากกว่าหรือเท่ากับ 10 IU/มิลลิลิตร ภายหลังการฉีดวัคซีน Engerix B 20 ไมโครกรัม, 40 ไมโครกรัม และวัคซีนรวม Twinrix.....	42
รูปที่ 2.22 กราฟแสดงปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดของผู้ป่วย 5 คนที่มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณไวรัสในเลือดระหว่างการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี.....	42
รูปที่ 4.1 แผนภาพการนำผู้ป่วยเข้าการศึกษา.....	57
รูปที่ 4.2 เส้นโค้ง ROC ของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ก่อนและหลังการฉีดวัคซีนในการพยากรณ์การตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี.....	58
รูปที่ 4.3 แนวโน้มของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี.....	59
รูปที่ 4.4 แนวโน้มของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี.....	60

คำอธิบายสัญลักษณ์คำย่อ

AIDS	=	Acquired immune deficiency syndrome
Anti-HBc	=	Hepatitis B core antibody
Anti-HBs	=	Hepatitis B surface antibody
AZT	=	zidovudine
BMI	=	body mass index
Cr	=	Creatinine
DHHS	=	Department of Health and Human Services
HAART	=	highly active antiretroviral therapy
HBV	=	Hepatitis B virus
HBcAg	=	Hepatitis B core antigen
HBeAg	=	Hepatitis B e antigen
HBMBC	=	Hepatitis B-specific memory B-cell
HBsAg	=	Hepatitis B surface antigen
HIV	=	Human Immunodeficiency Virus
HLA	=	human leukocyte antigen
PBMC	=	peripheral blood mononuclear cells
RCT	=	randomized controlled trial
RT	=	reverse transcriptase enzyme

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ไวรัสเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus, HIV) ถือเป็นโรคติดเชื้อที่เป็นปัญหาสำคัญของสาธารณสุขของประเทศไทยและระดับโลก ตั้งแต่ปีค.ศ. 1987 ได้มีการนำ zidovudine (AZT) ยาต้านไวรัสเอชไอวีตัวแรกมาใช้รักษาเป็นครั้งแรก จนกระทั่งปีค.ศ. 1996 เริ่มใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวี 3 ตัวขึ้นไป (highly active antiretroviral therapy, HAART) ในการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวี ทำให้ระดับภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีเพิ่มขึ้น ผ่านทางการเพิ่มขึ้นของระดับเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 T-cell lymphocytes เป็นเหตุให้ผลการรักษาดีมาก และสามารถลดอัตราการป่วยและอัตราการเสียชีวิตได้อย่างชัดเจน (1-3) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีพบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยในอัตราที่สูง เนื่องจากช่องทางการติดเชื้อของไวรัสทั้ง 2 ชนิดคล้ายกัน โดยผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกันของไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีจะมีอัตราการตายจากโรคตับสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมถึง 8 เท่า (4, 5) ซึ่งไวรัสตับอักเสบบี เป็นโรคที่สามารถป้องกันได้ด้วยการฉีดวัคซีน ปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวี (guidelines) ของ Department of Health and Human Services (DHHS) ของประเทศสหรัฐอเมริกา รวมถึงของประเทศไทย ก็ได้มีคำแนะนำให้ฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี คือมีผล HBsAg Anti-HBs และ Anti-HBc ให้ผลลบ อย่างไรก็ตามคำแนะนำการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีไม่ได้กล่าวไว้อย่างแน่ชัดว่า ควรจะฉีดวัคซีนเมื่อผู้ป่วยมีระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 อยู่ที่ระดับเท่าใด จึงจะเหมาะสมต่อการกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันของร่างกาย (6, 7)

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก

ระดับ Anti-HBs ภายหลังการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสและมีระดับเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มากกว่ากลุ่มที่มีระดับเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรหรือไม่

คำถามรอง

กลุ่มที่มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี กับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีน มีปัจจัยใดบ้างที่เป็นเหตุให้เกิดความแตกต่างกัน

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาความแตกต่างการตอบสนองของภูมิคุ้มกันจากวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร กับกลุ่มที่มีระดับมากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรและตรวจไม่พบไวรัสเอชไอวีระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัส คือ HIV viral load <40 copies/ml
2. เพื่อหาเวลาที่เหมาะสมสำหรับการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี
3. เพื่อศึกษาความแตกต่างของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่างกลุ่มที่มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี กับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีน

1.4 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส HAART โดยมีระดับ CD4 มากกว่าหรือเท่ากับ 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ตรวจไม่พบไวรัสเอชไอวี HIV viral load <40 copies/ml และตรวจเลือดไม่มีภูมิคุ้มกันไวรัสตับอักเสบบีโดยมี HBsAg ให้ผลลบ Anti-HBc ให้ผลลบ และ Anti-HBs ให้ผลลบ โดยเจาะเลือดตรวจระดับ Anti-HBs ตรวจเลือดผู้เข้าร่วมการวิจัยก่อนฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี เมื่อพบผู้ป่วยครั้งแรก ดังนี้ HBsAg Anti-HBs Anti-HBc 1 หลอด ปริมาตรเลือด 5 มิลลิลิตร CD4 1 หลอด ปริมาตรเลือด 3 มิลลิลิตร และ HIV viral load 1 หลอด ปริมาตรเลือด 6 มิลลิลิตร รวม 14 มิลลิลิตร ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาวิจัย แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ผู้ป่วยจะได้รับการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีที่เดือนที่ 0 1 และ 6 ครบตามเกณฑ์ ตรวจเลือดผู้เข้าร่วมการวิจัยที่ 1 เดือนภายหลังฉีดวัคซีนครบตามเกณฑ์ (เดือนที่ 7) ดังนี้ Anti-HBs 1 หลอด ปริมาตรเลือด 5 มิลลิลิตร และเปรียบเทียบระดับ Anti-HBs ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มโดยนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติ

1.5 ปัญหาทางจริยธรรม

1. หลักความเคารพในบุคคล (respect for person) โดยการขอความยินยอมจากผู้ป่วยเพื่อเข้าร่วมในการวิจัย เหตุผลในการขอยกเว้นขอความยินยอม โดยผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของผู้ป่วย โดยไม่มี identifier ในแบบบันทึกข้อมูลที่จะระบุถึงตัวผู้ป่วย
2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/non-maleficence) การศึกษานี้มีประโยชน์ในการทำให้วินิจฉัยโรคได้อย่างรวดเร็วและถูกต้อง เพื่อประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมและทันท่วงที โดยผู้ป่วยอาจจะได้รับความเสี่ยงเล็กน้อย เช่นความเสี่ยงในด้านความไม่สะดวกใจในการเก็บอุจจาระตรวจ ซึ่งผู้ป่วยสามารถแจ้งแก่ผู้วิจัย และขอถอนตัวจากงานวิจัยได้
3. หลักความยุติธรรม (justice) การศึกษานี้มีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษาอย่างชัดเจน

1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. เพื่อศึกษาความแตกต่างการตอบสนองของภูมิคุ้มกันจากวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร กับกลุ่มที่มีระดับมากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร
2. นำไปประยุกต์ใช้สำหรับ แนวทางการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี ในเวลาที่เหมาะสม คุ่มค่า และเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยสูงสุด

บทที่ 2

การปรีทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 ไวรัสเอชไอวีและภูมิคุ้มกันวิทยา

ไวรัสเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus, HIV) เป็นไวรัสที่มีสายพันธุกรรมเป็น RNA (RNA virus) จัดอยู่ใน Family Retroviridae การศึกษาในระดับสายพันธุ์ phylogenetic tree พบว่าไวรัสเอชไอวีมีความใกล้เคียงกับ Simian Immunodeficiency Virus (SIVcpz) และมีหลักฐานเชื่อว่าไวรัสอาจติดต่อมาสู่มนุษย์ ผ่านทางลิงชิมแปนซี (*Pantroglodytes*) โดยไวรัสเอชไอวีแบ่งเป็น 2 ชนิดคือ HIV-1 ซึ่งพบการระบาดพบไปทั่วโลก และ HIV-2 พบในบางประเทศของแอฟริกาตะวันตก ไวรัส HIV-1 ยังสามารถแบ่งย่อยได้อีกหลายสายพันธุ์ (clades, subtypes) ได้แก่ subtype A, C พบส่วนใหญ่ในทวีปแอฟริกา subtype B พบที่อเมริกา ยุโรป ออสเตรเลีย subtype B, C พบที่อินเดียและจีน subtype CRF01_AE พบในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้รวมถึงประเทศไทยด้วย (รูปที่ 2.1) (8-10)

โครงสร้างและองค์ประกอบของไวรัสเอชไอวี (รูปที่ 2.2) (9) ได้แก่ envelope ที่ได้มาจากเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส รวมทั้งโปรตีน gp41 และ gp120 ที่สร้างโดยไวรัสเอง เมื่อไวรัสติดเข้าสู่เซลล์ของมนุษย์แล้วจะมีเอนไซม์ reverse transcriptase (RT) เปลี่ยนสายพันธุกรรม RNA เป็น DNA และมีเอนไซม์ histone deacetylase ทำให้ไวรัสสามารถแทรกตัวอยู่ใน DNA และหลบซ่อนอยู่ในเซลล์ของมนุษย์ได้เช่นเดียวกับไวรัสที่มี DNA เป็นสายพันธุกรรม (DNA virus) (9, 11) กลไกสำคัญที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคเอดส์ (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) เมื่อไวรัสเอชไอวีเข้าสู่ร่างกายมนุษย์ ไวรัสจะถูกจับโดยเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด macrophage และเซลล์กลุ่ม antigen-presenting cell ได้แก่ dendritic cell (รูปที่ 2.3) (12) ผ่านการนำเสนอแอนติเจน (antigen) บนผิวเซลล์ไปยังเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดทีลิมโฟไซต์ (T-cell lymphocyte, T-cell) ทั้งชนิดซีดี 4 และซีดี 8 (CD8 T-cell lymphocyte) เซลล์เม็ดเลือดขาว T-cell มีบทบาทสำคัญในการเกิดปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อแบบได้รับมาภายหลัง (adaptive immunity) เมื่อได้รับการนำเสนอแอนติเจนจาก antigen-presenting cell ส่วนหนึ่งจะมีการพัฒนาไปเป็น T cytotoxic (T_c) cell อีกส่วนจะเปลี่ยนแปลงไปเป็น T helper cell 2 ชนิด ชนิดที่ 1 (T_H1 cell) จะหลั่งสาร cytokine กลับไปกระตุ้นการทำงานของ T_c cell และ macrophage ทำให้เกิดกลไกการตอบสนองชนิด cell-mediated immune response มีหน้าที่ช่วยเร่งการทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อหรือมีพยาธิสภาพ (รูปที่ 2.4) (13) T helper cell ชนิดที่ 2 (T_H2 cell) จะกระตุ้นการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดบีลิมโฟไซต์ (B-cell

lymphocyte, B-cell) ทำให้เกิดการตอบสนองชนิด humoral mediated immune response ผ่านทางการสร้าง immunoglobulin (Ig) ทำหน้าที่เป็นแอนติบอดี (antibody) ต่อแอนติเจนหรือเชื้อโรคต่าง ๆ รวมทั้งการสร้างแอนติบอดีภายหลังการฉีดวัคซีนด้วย (12-15) เมื่อไวรัสเอชไอวีเข้าสู่ร่างกาย จะมีกลไกต่าง ๆ ของร่างกายในการตอบสนองต่อไวรัสเอชไอวี และทำให้เกิดการแพร่กระจายไวรัสและการดำเนินของโรค (ตารางที่ 2.1) (13) พยาธิกำเนิดหลักในการเกิดโรคเอดส์คือ การตอบสนองภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด (innate immunity) ของร่างกายไม่สามารถจะกำจัดไวรัสได้หมด การสร้างแอนติบอดีที่จำเพาะต่อ gp120 ของไวรัสเอชไอวีที่สามารถทำลายไวรัสได้ (neutralizing antibodies) จะถูกสร้างขึ้นภายหลังการติดเชื้ออย่างน้อย 3 เดือน (12, 16) นอกจากนี้ ไวรัสยังมีแหล่งเพาะเชื้อและซ่อนตัว (reservoir) อยู่ในเซลล์ต่าง ๆ ได้แก่ ต่อมน้ำเหลืองและเม็ดเลือดขาว โดยเฉพาะเม็ดเลือดขาวชนิด 4 ที่อยู่ในระยะพักตัว (resting CD4+ T-cell) ปัจจัยต่าง ๆ ดังกล่าวทำให้ไวรัสเอชไอวีสามารถหลบซ่อนจากระบบภูมิคุ้มกันต่าง ๆ ของร่างกาย ในขณะที่เดียวกันไวรัสก็สามารถแบ่งตัวเพื่อแพร่กระจายไปสู่เม็ดเลือดขาวเซลล์ต่อไปได้ ทำให้เซลล์ถูกทำลายและมีปริมาณในร่างกายลดลง จะทำให้เกิดการลดลงของภูมิคุ้มกันร่างกาย รวมถึงความผิดปกติของการเกิดปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนต่าง ๆ อีกด้วย (17, 18)

2.2 ไวรัสตับอักเสบบีและภูมิคุ้มกันวิทยา

ไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B Virus, HBV) จัดอยู่ใน family Hepadnaviridae เป็นไวรัสที่มีโครงสร้างพันธุกรรม DNA เมื่อผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ประมาณ 95% ของผู้ป่วยจะสร้างแอนติบอดีที่เป็นภูมิคุ้มกันควบคุมเชื้อไวรัสได้ อีกประมาณ 5% ของผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมไวรัสได้และกลายเป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (chronic hepatitis B) พบว่ามีผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังถึง 350 ถึง 400 ล้านคนทั่วโลก และเป็นสาเหตุอันดับต้น ๆ ของโรคตับเรื้อรังและภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับ โดยผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคไปเป็นตับแข็ง ตับวายเรื้อรัง และกลายเป็นมะเร็งตับพบได้ถึง 15% - 40% ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (รูปที่ 2.5) (19-21) ความชุกของโรคไวรัสตับอักเสบบีอยู่ที่ประมาณ 0.1% - 20% แตกต่างกันขึ้นอยู่กับประเทศและส่วนต่าง ๆ ของโลก (รูปที่ 2.6) (19) ปัจจุบันไวรัสแบ่งได้เป็น 8 ชนิด (genotype) A ถึง H โดย genotype A พบมากที่สุด 35% รองลงมาคือ genotype C 31% genotype B 22% genotype D 10% และ genotype E ถึง H พบ 2% (22) และมีความชุกแตกต่างกันในและละทวีปโดย genotype A พบมากที่ยุโรปและสหรัฐอเมริกา genotype B และ C พบมากในเอเชีย genotype D พบมากที่อินเดีย ตะวันออกกลาง และประเทศแถบทะเลเมดิเตอร์เรเนียน (23) จากการศึกษาในประเทศต่าง ๆ ทั้งในอเมริกา ยุโรป และเอเชีย

พบว่า genotype A และ B มีโอกาสหายจากการรักษาได้มากกว่า และมีโอกาสเกิดโรคระยะเรื้อรังน้อยกว่า genotype C และ D (ตารางที่ 2.2) (21, 24, 25)

องค์ประกอบที่สำคัญของไวรัสคือสายพันธุกรรม DNA มีลักษณะเป็น circular double-stranded DNA และมีส่วนของ single-stranded portion เมื่อแปลรหัสพันธุกรรมจะได้เป็นโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของไวรัสเช่น hepatitis B surface antigen (HBsAg) เป็นโปรตีนของไวรัสที่อยู่บน envelope ของไวรัส hepatitis B core antigen (HBcAg) และ hepatitis B e antigen (HBeAg) เป็นโปรตีนองค์ประกอบของส่วน nucleocapsid หรือโครงสร้างภายในของไวรัส เซลล์เป้าหมายของไวรัสตับอักเสบบีคือเซลล์ตับ (hepatocytes) เมื่อไวรัสเข้าสู่เซลล์ตับ ส่วนของ nucleocapsid ของไวรัสจะเข้าไปอยู่ในนิวเคลียสของเซลล์ตับ DNA ของไวรัสจะเปลี่ยนแปลงรูปร่างเป็น DNA วงกลมที่ครบวง (covalently closed circular DNA, cccDNA) และสามารถเข้าไปรวมอยู่กับ DNA ของเซลล์ตับด้วย หลังจากนั้นไวรัสจะสร้าง RNA เพื่อแปลรหัสพันธุกรรมเป็นโปรตีนองค์ประกอบของไวรัส และออกจากเซลล์เพื่อไปติดยังเซลล์อื่นต่อไป (รูปที่ 2.7) (26, 27) เมื่อร่างกายติดเชื้อไวรัส จะตรวจพบ HBsAg โปรตีนบน envelope ของไวรัส แต่เม็ดเลือดขาวจะตรวจพบ HBcAg บน nucleocapsid ก่อนเพราะเป็นโปรตีนที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีมาก (immunogen) จะกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวบีลิมโฟไซท์สร้างแอนติบอดีต่อ core antigen คือ anti-HBc แต่ไม่ได้เป็นแอนติบอดีที่สามารถกำจัดไวรัสได้ (neutralizing antibody) จะเกิดอาการของไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลัน มีค่าเอนไซม์ตับที่สูงขึ้นจากไวรัสทำให้เกิดการอักเสบและทำลายของเซลล์ตับโดยเม็ดเลือดขาวทีลิมโฟไซท์ T_C cell หลังจากนั้นร่างกายเกิดปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน สร้างแอนติบอดี anti-HBs ซึ่งเป็น neutralizing antibody และสามารถควบคุมไวรัสได้ จนกระทั่งตรวจไม่พบ HBsAg ในเลือด ตรงข้ามกับผู้ป่วยที่ ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่สามารถสร้าง anti-HBs มากำจัดไวรัสได้หมด ก็ยังคงตรวจพบ HBsAg ตรวจไม่พบ anti-HBs และดำเนินโรคต่อไปเป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง แอนติเจนและแอนติบอดีที่สำคัญอีก 2 ชนิดคือ HBeAg ซึ่งเป็นโปรตีนบน nucleocapsid ที่ใช้บอกถึงความสามารถในการเพิ่มจำนวนของไวรัส และ anti-HBe ซึ่งเป็น neutralizing antibody จะใช้ประโยชน์ในการติดตามการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (รูปที่ 2.8, รูปที่ 2.9) (20, 23, 27) เกณฑ์การวินิจฉัยและนิยามต่าง ๆ ของไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจะใช้หลักการตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยา เพื่อตรวจหาแอนติเจนของไวรัสตับอักเสบบีและแอนติบอดีต่อองค์ประกอบต่าง ๆ ของไวรัสดังที่กล่าวข้างต้น (ตารางที่ 2.3 และ 2.4) (28, 29) ยกตัวอย่าง ในคนทั่วไปที่ตรวจเลือดไม่พบ HBsAg anti-HBc และ anti-HBs คือคนที่ไม่เคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมาก่อน และไม่

เคยฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี หรือ เคยฉีดวัคซีนแล้วแต่ระดับ anti-HBs ลดลงไปตามกาลเวลา หรือ ร่างกายไม่ตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีน เป็นต้น

2.3 การติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี

เนื่องจากไวรัสเอชไอวี และไวรัสตับอักเสบบี มีช่องทางการติดต่อในรูปแบบเดียวกันคือ ทางเลือด เพศสัมพันธ์ และการติดต่อจากแม่สู่ลูก ในหลายการศึกษา พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย 6% - 13% โดยพบมากในประเทศที่มีการระบาดของไวรัสทั้ง 2 ชนิด เช่นประเทศในแอฟริกา จีน และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ในประเทศตะวันตกพบว่าผู้ป่วยเอชไอวีจะมีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมากกว่าคนปกติถึง 10 เท่า โดยผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสทั้ง 2 ชนิดร่วมกัน จะมีโอกาสเกิดภาวะการทำลายตับที่สูงกว่า มีโอกาสเกิดการอักเสบของตับซึ่งผลข้างเคียงจากยาต้านไวรัส มีการดำเนินโรคที่รุนแรง ภาวะแทรกซ้อน อัตราความพิการ และอัตราตายที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อร่วมกัน (21, 28, 30)

Housset และคณะ ได้ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี 146 คนเพื่อดูปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีมีความรุนแรงของโรคตับมากขึ้น ในจำนวนนี้พบผู้ป่วยเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี 35 คนของ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างเดียว จะสามารถลดปริมาณไวรัสตับอักเสบบี (viral clearance) ได้เร็วกว่า และมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย (รูปที่ 2.10, 2.11) (31) Thio และคณะ ได้เก็บข้อมูลทำการศึกษาย้อนหลังขนาดใหญ่ ในผู้ป่วยชายรักร่วมเพศที่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 5,293 คน ในยุคที่มีการใช้ยาต้านไวรัส (post-HAART era) พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการตายจากโรคตับในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย คือมี HBsAg ให้ผลบวก คิดเป็น 14.2 ต่อ 1,000 คนต่อปี เทียบกับผู้ป่วยเอชไอวีที่ไม่มีไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยคือ 1.7 ต่อ 1,000 คนต่อปี (ตารางที่ 2.5) และเมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นกลุ่มย่อยตามจำนวนเม็ดเลือดขาวซีดี 4 กลุ่มมากกว่า 250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร กลุ่ม 100 – 250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และกลุ่มที่ซีดี 4 น้อยกว่า 100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร พบว่าแต่ละกลุ่มจะมีอัตราการเสียชีวิตเป็น 6.6 เท่า 8.8 เท่าและ 10.6 เท่า เมื่อเทียบกับคนที่ไม่ได้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ดังนั้น ยิ่งจำนวนเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ลดลง ยิ่งเพิ่มอัตราตายจากไวรัสตับอักเสบบีมากขึ้นด้วย (5) เนื่องจากโรคไวรัสตับอักเสบบีเป็นโรคที่สามารถป้องกันได้ด้วยการฉีดวัคซีน ดังนั้นผู้ป่วยเอชไอวีเพียงอย่างเดียวที่ไม่มีภูมิคุ้มกันไวรัสตับอักเสบบีคือตรวจเลือดไม่พบ HBsAg anti-HBs และ anti-HBc น่าจะได้ประโยชน์จากการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี เพื่อป้องกันการติดเชื้อและภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับที่สัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบบี

2.4 วัคซีนไวรัสตับอักเสบบี

วัคซีนไวรัสตับอักเสบบี มีองค์ประกอบที่สำคัญคือ HBsAg เป็นโปรตีนบน envelope ของไวรัสซึ่งสามารถกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันร่างกายสร้าง anti-HBs เป็น protective antibody ดังที่กล่าวข้างต้นได้ ในอดีต HBsAg ได้มาจากการสกัดบริสุทธิ์ส่วนของโปรตีนไวรัสขนาด 22 นาโนเมตรในน้ำเหลือง (plasma) ของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ซึ่งจะทำให้ผู้ได้รับวัคซีนมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสชนิดอื่น ๆ ได้ ปัจจุบัน HBsAg ได้จากเทคโนโลยี recombinant DNA ในยีสต์เซลล์ (*Saccharomyces cerevisiae* yeast) แล้วนำมาสกัดบริสุทธิ์โดยวิธีทางชีวเคมีและชีวฟิสิกส์ วัคซีนที่ใช้ในผู้ใหญ่ในปัจจุบันมีแบบชนิดไวรัสเดี่ยว และแบบไวรัสรวมกับไวรัสตับอักเสบบี วัคซีนที่ได้รับการจดทะเบียนให้ใช้ได้กับผู้ใหญ่มีดังนี้ Recombivax HB® (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey) ขนาดที่ใช้ 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร Engerix-B® (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) 20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ Twinrix® (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) ซึ่งเป็นวัคซีนรวมไวรัสตับอักเสบบีและบี ขนาดที่ใช้ 20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร (ตารางที่ 2.6) (29, 32) มีการศึกษาต่าง ๆ มากมายเพื่อพัฒนาการฉีดวัคซีนให้มีประสิทธิภาพ การฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันไวรัสได้ดีที่สุด และพบว่าวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีแบบต่าง ๆ นั้นมีประสิทธิภาพโดยรวมของการกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ไม่แตกต่างกันมากนัก (33-35) วัคซีนรวมชนิดอื่น ๆ Comvax® (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey) ประกอบด้วย recombinant HBsAg *Haemophilus influenzae* type b และ *Neisseria meningitidis* outer membrane protein complex และ Pediarix® (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) ประกอบด้วย recombinant HBsAg diphtheria tetanus toxoids acellular pertussis adsorbed (DTaP) และ inactivated poliovirus (IPV) ได้รับการจดทะเบียนให้ใช้ในเด็กเท่านั้น (29)

คำแนะนำในการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี โดยทั่วไปจะฉีดวัคซีนทั้งหมด 3 เข็มคือเดือนที่ 0 เดือนที่ 1 และเข็มสุดท้ายกระตุ้นอีกครั้งที่เดือนที่ 6 หลังจากนั้น 1 เดือน (เดือนที่ 7) วิธีการฉีดวัคซีนวิธีอื่นที่ฉีดเร็วขึ้นยอมรับได้คือ เข็มที่ 1 และเข็มที่ 3 ห่างกันอย่างน้อย 16 สัปดาห์ (รูปที่ 2.12) (29, 36) จะเจาะเลือดตรวจวัดการตอบสนองต่อการต่อวัคซีนโดยดูจากค่าแอนติบอดี anti-HBs โดยถือว่าระดับ anti-HBs ต้องมากกว่าหรือเท่ากับ 10 IU ต่อลิตร จึงจะสามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้ (37) ในผู้ใหญ่ที่อายุต่ำกว่า 40 ปีที่มีสุขภาพปกติ มีการศึกษาเพื่อดูการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีพบว่า 30% - 50% สามารถสร้างภูมิคุ้มกันไวรัสได้ระดับภายหลังการฉีดวัคซีนเข็มแรก 75% สามารถสร้างภูมิคุ้มกันไวรัสภายหลังฉีดเข็มที่ 2 และหลังฉีดครบ 3 เข็ม จะตอบสนองต่อวัคซีนได้มากกว่า 90% แต่เมื่อระดับของ anti-

HBs อยู่ในระดับป้องกันคือมากกว่าเท่ากับ 10 IU ต่อลิตร จะมีประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในคนทั่วไปได้ 100% (32)

อย่างไรก็ตาม มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีที่แตกต่างกันในแต่ละคน มีปัจจัยต่าง ๆ ที่มีความสัมพันธ์ที่ทำให้ตอบสนองต่อวัคซีนน้อยลงเช่น ชนิดของวัคซีน อายุ เพศ เชื้อชาติ พันธุกรรม ความอ้วน การสูบบุหรี่ รวมทั้งผู้ป่วยโรคเรื้อรังและภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิดต่าง ๆ รวมถึงผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี พบว่าปัจจัยเหล่านี้จะทำให้มีการตอบสนองของวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีลดลงได้น้อยลง (ตารางที่ 2.7) (29, 33, 38)

2.5 ปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี

2.5.1 การลดลงของภูมิคุ้มกันตามกาลเวลาภายหลังการฉีดวัคซีน

ภายหลังการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีครบ 3 เข็มในคนทั่วไป เมื่อเวลาผ่านไปจะพบว่าระดับ anti-HBs จะลดลงไปเรื่อย ๆ Hadler และคณะ ทำการศึกษาเพื่อดูการคงอยู่ของภูมิคุ้มกันไวรัสตับอักเสบบี หลังจากมีการตอบสนองดีต่อวัคซีนโดยตรวจเลือดวัดได้ระดับ anti-HBs มากกว่าหรือเท่ากับ 10 sample ratio unit (SRU) ต่อลิตร โดยทำการศึกษาในกลุ่มประชากรชายรักร่วมเพศที่สุขภาพปกติ 773 คน ในจำนวนนี้มีผู้ที่ตอบสนองดีต่อการฉีดวัคซีน 635 คน คิดเป็น 82% เมื่อติดตามคนกลุ่มนี้ต่อไป 5 ปี พบว่า มีผู้ที่ตรวจไม่พบ anti-HBs คิดเป็น 15% ของผู้ที่เคยตอบสนองต่อวัคซีนทั้งหมด และผู้ที่มีระดับ anti-HBs ลดลงต่ำกว่า 10 SRU ต่อลิตรมีถึง 27% และมีเพียง 14% จากทั้งหมดที่สามารถรักษาระดับ anti-HBs ได้มากกว่า 100 SRU ต่อลิตร (รูปที่ 2.13) (37) เมื่อศึกษาแบ่งเป็นกลุ่มย่อย 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่มีระดับ anti-HBs แรกเริ่ม 10 – 49 SRU ต่อลิตร กลุ่มที่ระดับ anti-HBs แรกเริ่ม 50 – 100 SRU ต่อลิตร และกลุ่มที่ anti-HBs มากกว่า 100 SRU ต่อลิตร จะพบว่า มีเพียง 46 % ของกลุ่มคนที่มีระดับ anti-HBs แรกเริ่มน้อยคือ 10 - 49 SRU ต่อลิตรที่ยังมีระดับ anti-HBs มากกว่า 10 SRU ต่อลิตร เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 3 ที่มี anti-HBs แรกเริ่มมากกว่า 100 SRU ต่อลิตร 97% ของทั้งหมดยังคงมีระดับ anti-HBs ที่ป้องกันโรคได้ การศึกษานี้สรุปได้ว่า ในคนปกติสุขภาพแข็งแรงที่เคยมีภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี มีระดับ anti-HBs ที่สามารถป้องกันโรคได้ เมื่อเวลาผ่านไป 5 ปี คนที่ยังคงมีระดับ anti-HBs ที่สามารถป้องกันการติดเชื้อ อาจลดลงเหลือน้อยกว่า 60% ของทั้งหมด และการลดลงของระดับ anti-HBs มีความสัมพันธ์กับระดับ anti-HBs แรกเริ่มภายหลังการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีครบ

2.5.2 ชนิดของวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี

ดังที่กล่าวไปข้างต้น วัคซีนไวรัสตับอักเสบบีชนิดเดียวที่มีที่ได้รับการจดทะเบียนมี 2 ชนิดคือ Recombivax HB® (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey) และ Engerix-B® (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) หลายการศึกษาเพื่อดูประสิทธิภาพโดยรวมของวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในคนปกติเพื่อหาปัจจัยที่มีผลกระทบต่อ การตอบสนองต่อวัคซีน เมื่อวิเคราะห์เป็นกลุ่มย่อยเทียบวัคซีนทั้ง 2 ชนิด พบว่าในกลุ่มคนที่อายุน้อยกว่า 40 ปี วัคซีนทั้ง 2 ชนิดให้ข้อมูลในด้านประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน แต่ Engerix B ดูเหมือนว่าจะมีประสิทธิภาพดีกว่า Recombivax HB ในกลุ่มคนสูงอายุ (ตารางที่ 2.8) (35, 39) มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial (RCT) ของ Treadwell และคณะ ทำการศึกษาเปรียบเทียบวัคซีนทั้ง 2 ชนิดในกลุ่มคนสุขภาพแข็งแรง 460 คนพบว่า กลุ่มที่ได้รับ Engerix B 20 ไมโครกรัมมีระดับ anti-HBs ขึ้นเฉลี่ย 840 IU ต่อลิตร เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ Recombivax HB 10 ไมโครกรัมจะมีระดับ anti-HBs ขึ้นเฉลี่ย 340 IU ต่อลิตร แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบเรื่องประสิทธิภาพของภูมิคุ้มกันในการป้องกันโรค คือ anti-HBs มากกว่า 10 IU ต่อลิตรขึ้นไป จะพบว่าวัคซีนทั้ง 2 ชนิดมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ สรุปได้ว่า วัคซีนทั้ง 2 ชนิดมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันมากนัก แต่ Engerix B น่าจะมีความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (immunogenicity) ต่อไวรัสตับอักเสบบีได้ดีกว่า Recombivax HB (40)

2.5.3 อายุ

เมื่ออายุมากขึ้นระบบการทำงานของภูมิคุ้มกันร่างกายย่อมลดลงไปตามอายุ หลายการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มคนที่อายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป สังเกตพบว่าจะตอบสนองต่อไวรัสได้ไม่ดีเท่ากับกลุ่มคนที่อายุน้อย Roome และคณะ ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี Recombivax HB ในบุคลากรทางการแพทย์ในรัฐ Connecticut จำนวน 528 คน มีบุคลากรทางการแพทย์ที่สุขภาพทั่วไปแข็งแรงดี ไม่ตอบสนองต่อวัคซีน 11.6% เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อดูว่าปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่อการตอบสนองต่อวัคซีน พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มคนที่อายุน้อยกว่า 30 ปี กลุ่มคนอายุ 40 – 49 ปี มีค่าอัตราเสี่ยง (odd ratio, OD) ที่จะไม่ตอบสนองต่อวัคซีนคิดเป็น 5.4 เท่า กลุ่มคนอายุ 50 – 59 ปี และกลุ่มอายุมากกว่า 60 ปี มีค่าอัตราเสี่ยงที่จะไม่ตอบสนองคิดเป็น 8.2 เท่า และ 25.2 เท่า ตามลำดับ (ตารางที่ 2.9) (41) Wood และคณะได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี Recombivax HB ในบุคลากรทางการแพทย์ในรัฐ Minnesota จำนวน 595 คน ก็พบเช่นเดียวกันว่า กลุ่มคน

อายุ 55 ปี และ 65 ปี จะมีอัตราเสี่ยงที่จะไม่ตอบสนองต่อวัคซีนคิดเป็น 3.3 เท่าและ 4.4 เท่าตามลำดับ เมื่อเทียบกับคนอายุ 25 ปี อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้วัคซีน Engerix B คนที่อายุ 55 ปีและ 65 ปี มีอัตราเสี่ยงเพียง 1.4 เท่าและ 1.6 เท่าตามลำดับ (ตารางที่ 2.8) (39) รวมทั้งการศึกษานาคนาใหญ่ของ Averhoff และคณะ ทำการฉีดวัคซีนให้กับบุคลากรทางการแพทย์ 2,213 คน ก็พบว่า กลุ่มที่มีอายุมากกว่า 40 ปีมีอัตราเสี่ยงไม่ตอบสนองต่อวัคซีน 2.2 เท่าเทียบกับคนอายุน้อยกว่า 40 ปี โดยผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี อาจมีอัตราการสร้างภูมิคุ้มกันต่อไวรัสได้น้อยกว่า 75% (รูปที่ 2.14) (35)

2.5.4 เพศ

ในการศึกษาเพื่อดูการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี เมื่อดูในแง่ของข้อมูลด้านประชากรของกลุ่มผู้ป่วย (demographic data) พบว่ายังมีข้อมูลที่แตกต่างกัน บางการศึกษาพบว่าเพศชายกับเพศหญิงมีการตอบสนองต่อวัคซีนได้ไม่แตกต่างกัน (41) บางการศึกษาพบว่าเพศชายจะมีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนได้น้อยกว่าเพศหญิง (35, 39)

2.5.5 การสูบบุหรี่

เช่นเดียวกับปัจจัยเรื่องเพศของผู้ป่วย การสูบบุหรี่ก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่บางการศึกษาพบว่า ในกลุ่มคนที่ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี จะมีคนที่มีประวัติของการสูบบุหรี่มากกว่ากลุ่มที่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน (35, 39, 41) ในการศึกษาของ Wood และคณะ ก็ยังพบว่าประวัติการสูบบุหรี่จะมีผลต่อการตอบสนองภูมิคุ้มกันของวัคซีน Recombivax HB แต่ไม่มีผลต่อกลุ่มที่ได้รับวัคซีน Engerix B (39) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลเหล่านี้เป็นเพียงข้อมูลด้านประชากรของการศึกษา ยังไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ที่แท้จริงของการสูบบุหรี่กับการตอบสนองภูมิคุ้มกันของวัคซีน

2.5.6 ความอ้วน

การศึกษาของ Roome และคณะ พบว่ากลุ่มคนที่มีน้ำหนักมาตรฐาน (body mass index, BMI) มากกว่า 35 กิโลกรัมต่อตารางเมตร จะมีอัตราเสี่ยง (odd ratio) ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี 15.1 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีน้ำหนักมาตรฐานน้อยกว่า 35 กิโลกรัมต่อตารางเมตร Wood และคณะก็พบว่า กลุ่มที่มีน้ำหนักมาตรฐาน 35 และ 45 กิโลกรัมต่อตารางเมตร มีอัตราเสี่ยงไม่ตอบสนองต่อวัคซีนคิดเป็น 5.5 เท่า และ 8.8 เท่าเมื่อเทียบกับน้ำหนักมาตรฐาน 22 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (ตารางที่ 2.8 และ 2.9) โดยเหตุผลเชื่อว่ากลุ่มคนอ้วนน้ำหนักเกิน จะมีชั้นไขมันที่หนากว่าคนปกติ ทำให้มีปัญหาในการ

บริหารวัคซีนทางกล้ามเนื้อ ซึ่งเป็นทางที่จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีที่สุด จึงน่าจะทำให้คนอ้วนฉีดไม่เข้ากล้ามเนื้อทำให้ได้รับผลการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันได้ไม่ดีเท่าคนปกติ (39, 41)

2.5.7 เชื้อชาติและปัจจัยทางพันธุกรรม

Hsu และคณะ ได้ทำการศึกษาในเด็กจำนวน 1,812 คนในประเทศไต้หวัน พบว่าเด็กที่มีเชื้อสายเป็นชาวอาบอริจิน มีการตอบสนองต่อของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีได้น้อยกว่าเด็กเชื้อสายจีนฮั่น (42) Craven และคณะ ทำการศึกษาการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในบุคลากรทางการแพทย์จำนวน 659 คน ในจำนวนนี้มี 28 คนที่ระดับภูมิคุ้มกันไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน โดยได้ทำการศึกษาตรวจ Human Leukocyte Antigen (HLA) ในคนกลุ่มนี้พบว่า HLA-DR7 จำนวน 9 คนคิดเป็น 45% และมี HLA-DR3 จำนวน 8 คนคิดเป็น 40% ซึ่งถือว่ามากกว่าความคาดหวังที่จะพบในประชากรทั่วไปเพียง 23% (43) การศึกษาล่าสุดเกี่ยวกับ HLA มีผลต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีของ Li และคณะ ก็พบ HLA-DRB1 อีกหลายชนิดที่มีความสัมพันธ์ต่อการไม่ตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีน เช่น DRB1*03 และ DRB1*0701 (ตารางที่ 2.10) (44)

2.5.8 ผู้ป่วยโรคเรื้อรัง ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง และการติดเชื้อเอชไอวี

ประสิทธิภาพของวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีเมื่อฉีดให้กับคนปกติ อาจตอบสนองสร้างภูมิคุ้มกันได้เพียง 80% – 95% ขึ้นอยู่กับปัจจัยต่าง ๆ เช่น อายุ เชื้อชาติ พันธุกรรม ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น ในผู้ป่วยที่ป่วยด้วยโรคเรื้อรังชนิดต่าง ๆ ก็มีการศึกษาพบว่า ระดับของภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี ภายหลังจากฉีดวัคซีน อาจลดลงได้น้อยกว่า 50% เมื่อเทียบกับการฉีดวัคซีนในคนที่สุขภาพแข็งแรง (ตารางที่ 2.11) (33)

Van Thiel และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังที่กำลังรอการปลูกถ่ายตับ ทั้งชนิด cholestatic liver disease, parenchymal liver disease, metabolic liver disease รวมทั้งผู้ที่เป็นมะเร็งตับจำนวน 144 คน ฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี Hepatovax ขนาด 20 ไมโครกรัม เข้ากล้ามเนื้อ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังจากสาเหตุต่าง ๆ มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนเพียง 44% - 54% เทียบกับในคนปกติมีการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกัน 93% ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.004$) (45) Van Thiel ได้ทำการศึกษาต่อในกลุ่มผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังอีก 132 คนพบว่าเพียง 47% ของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี โดยเมื่อศึกษาดูพันธุกรรม HLA ของกลุ่มผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อวัคซีน

พบว่า HLA ของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังจึงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน (46)

Crosnier และคณะ ทำการศึกษาผู้ป่วยฟอกไตจำนวน 138 คนพบว่าเพียง 60% ของผู้ป่วยมีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (47) Seaworth และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีค่าครีเอตินิน (creatinine, Cr) มากกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จำนวน 61 คน ฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยใช้วัคซีนที่ได้จากพลาสมา (plasma-derived vaccine) 40 ไมโครกรัม หรือ recombinant วัคซีนขนาด 20 ไมโครกรัม หรือ 40 ไมโครกรัมพบว่า กลุ่มที่ได้วัคซีน plasma-derived มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ดีที่สุด 70% รองลงมาคือกลุ่มที่ได้วัคซีน recombinant 40 ไมโครกรัม 60% และกลุ่มวัคซีน recombinant 20 ไมโครกรัม ตอบสนองเพียง 40% (รูปที่ 2.15) จากการศึกษาดังกล่าวนี้ทำให้พบว่า ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังจะมีการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีที่ลดลง และการเพิ่มขนาดของวัคซีนเป็น 2 เท่า จะช่วยให้การตอบสนองต่อวัคซีนดีขึ้น (48)

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดซึ่งมีผลต่อเซลล์เม็ดเลือดขาวและระบบภูมิคุ้มกันนั้น ก็มีการศึกษาว่า มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีที่ลดลงเช่นเดียวกัน Weitberg และคณะ ทำการศึกษาฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยมะเร็งที่กำลังได้รับยาเคมีบำบัดพบว่าเพียง 73% ของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน (49) และในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องจากการติดเชื้อเอชไอวีในช่วงก่อนที่จะมีการใช้ยาต้านไวรัส (highly active antiretroviral therapy, HAART) พบว่ามีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีลดลงอย่างมากเพียง 24% - 43% เท่านั้น (33)

2.5.9 การติดเชื้ออื่น ๆ

พบว่า การติดเชื้อไวรัสอื่น ๆ บางชนิดเช่น ไวรัส cytomegalovirus (CMV) ไวรัสหัด (measles) จะมีผลกระทบต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย รวมทั้งการติดเชื้อพยาธิหลายชนิด Schistosoma mansoni Acanthocheilonema viteae ทำให้เม็ดเลือดขาวทีลิมโฟไซต์ชนิดต่าง ๆ ทั้ง T helper 2 และ regulatory T cell มีการทำงานเปลี่ยนแปลงไปได้ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงผลกระทบของการติดเชื้อต่าง ๆ ดังกล่าวกับการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (50)

2.6 ผลกระทบของไวรัสเอชไอวีต่อการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี

2.6.1 วัคซีนกับภูมิคุ้มกันวิทยา

ประสิทธิภาพของวัคซีนชนิดต่าง ๆ โดยทั่วไปจะขึ้นอยู่กับการทำงานของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดบี (B lymphocyte, B-cell) ในการสร้างแอนติบอดีที่เฉพาะเจาะจงกับเชื้อหรือแอนติเจนที่ได้มาผ่านทางกรณีวัคซีน โดยกลไกการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายในการตอบสนองภายหลังการฉีดวัคซีนเริ่มต้นจาก แอนติเจนที่ได้จากวัคซีน จับที่ Fc portion ของ immunoglobulin บนผิวเซลล์ของ B-cell อาศัยความช่วยเหลือจากเม็ดเลือดขาว T-cell ที่เฉพาะเจาะจงกับแอนติเจนนั้น (antigen-specific T-cells) ซึ่ง T-cell นี้ได้รับการส่งสัญญาณมาจาก antigen-presenting cells เช่น dendritic cell ที่จับกินแอนติเจนจากวัคซีนแล้วนำแอนติเจนนั้นไปเสนอต่อ T-cell อีกทอดหนึ่ง หลังจากนั้น antigen-specific T-cell จะส่งสัญญาณไปกระตุ้นให้ B-cell แบ่งตัวเพิ่มและเปลี่ยนแปลงไปเป็นเม็ดเลือดขาวที่สร้างแอนติบอดี (antibody-secreting plasma cells) และ memory B-cell ต่อไป (รูปที่ 2.16) ทำให้ร่างกายสามารถจดจำแอนติเจนของเชื้อโรคและสามารถสร้างแอนติบอดีต่อเชื้อโรคนั้นได้ในอนาคตที่ได้รับเชื่อนั้นเข้าสู่ร่างกาย (51)

2.6.2 ไวรัสเอชไอวีกับการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี

มีคำอธิบายที่เชื่อว่าไวรัสเอชไอวีทำให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันลดลงคือ การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี นอกจากจะทำให้ CD4+ และ CD8+ T-cell มีจำนวนลดลงดังที่กล่าวไว้ข้างต้นแล้ว เอชไอวียังมีผลกระทบต่อ B-cell คือ ส่งสัญญาณกระตุ้นให้ B-cell เกิดการตายจากภายใน (apoptosis) ทำให้จำนวน B-cell ลดลง และกระตุ้นให้ naïve B-cell มีการเปลี่ยนแปลงไปเป็น activated B-cell แต่ในสถานะที่มีไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือดอยู่ตลอดเวลา จะทำให้ activated B-cell นั้นมีการแสดงออกของ CD21+ บนผิวเซลล์ลดลง (CD21^{low} activated mature B-cell) ทำให้เมื่อได้รับการกระตุ้นจากแอนติเจนจากเชื้อโรคหรือจากวัคซีน ทำให้กลายเป็น plasma cell ที่มีอายุสั้นกว่าปกติ (short-lived plasma cell) ทำให้การสร้างแอนติบอดีได้เพียงไม่นาน (รูปที่ 2.17) (52) และความสามารถในการจดจำแอนติเจนก็ได้ลดลงด้วย ในทางกลับกัน เมื่อไวรัสเอชไอวีได้รับการรักษาไม่พบไวรัสในกระแสเลือด B-cell ก็จะแสดงออกของ CD21+ บนผิวเซลล์มากขึ้น (CD21^{high} activated mature B-cell) และเปลี่ยนไปเป็น plasma cell ที่อายุยืน (long-lived plasma cell) (รูปที่ 2.18) (52)

Mehta และคณะ ได้ทำการศึกษาโดยการตรวจหา memory B-cell ที่จำเพาะต่อไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B-specific memory B-cell, HBMB) ภายหลังการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีให้กับ กลุ่มคนสุขภาพปกติ 15 คน และกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี 12 คน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยเอชไอวี ภายหลังการฉีดวัคซีน 3 เจ็ม จะมีระดับของ HBMB เฉลี่ย 6.5 spot forming cells ต่อ 1,000 PBMC (peripheral blood mononuclear

cells) ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มคนสุขภาพปกติจะมีระดับของ HBMBc เฉลี่ย 24 spot forming cells ต่อ 1,000 PBMC เมื่อแยกเป็นกลุ่มที่ตอบสนองต่อวัคซีนมาก (high responders) และกลุ่มที่ตอบสนองต่อวัคซีนน้อย (low responders) ก็พบว่า กลุ่ม low responders จะมี HBMBc ต่ำกว่ากลุ่ม high responders ต่อวัคซีน (รูปที่ 2.19) (53) สนับสนุนทฤษฎีไวรัสเอชไอวีทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาว B-cell เกิด apoptosis ทำให้จำนวนทั้งหมดลดลง memory B-cell ก็ลดจำนวนลงด้วย นอกจากนี้ มีข้อมูลกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีหลายรายของ Biggar และคณะ ติดตามผู้ป่วยเอชไอวีที่มีภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนจำนวน 13 คนไปเรื่อย ๆ ภายหลังการฉีดวัคซีนครบ 3 เข็ม พบว่ามีผู้ป่วย 6 คน คิดเป็น 43% ที่มีระดับ anti-HBs ลดลงไปจนถึงระดับต่ำกว่า 10 IU ต่อลิตรภายในเวลาเพียง 1 ปี (54) สนับสนุนทฤษฎีที่ว่า ไวรัสเอชไอวีทำให้เกิดการสร้าง plasma cell ที่มีอายุสั้น ได้มากกว่า plasma cell ที่มีอายุยาวดังที่กล่าวไว้ข้างต้น จากทฤษฎีและการศึกษาต่าง ๆ ที่กล่าวมา น่าเชื่อได้ว่า ปริมาณไวรัสเอชไอวีเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีลดลง เมื่อเทียบกับคนที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีหรือคนที่สามารถควบคุมเชื้อเอชไอวีได้

2.6.3 การฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอชไอวีในช่วงก่อนมียาต้านไวรัส (pre-HAART era)

อดีตในช่วงแรกที่เริ่มพบผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีนั้น มีการศึกษาเรื่องปัจจัยเสี่ยง (cohort study) มากมายเกี่ยวกับเอชไอวี ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบีซี และการฉีดวัคซีนต่าง ๆ มักพบว่าผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีนั้น จะมีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีน้อยกว่าคนทั่วไปที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี การศึกษาย้อนหลังขนาดใหญ่ของ Landrum และคณะ ได้นำข้อมูลมาจากรฐานข้อมูลผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีของศูนย์การแพทย์ทางทหารทั่วสหรัฐอเมริกา ที่มีอัตราการติดตามการรักษา 11,632 คนต่อปี พบว่าผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 441 คนที่ได้รับการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีก่อนการติดเชื้อเอชไอวี จะมีการตอบสนองได้ดีภายหลังการฉีดวัคซีน 80% เทียบกับกลุ่มที่ฉีดวัคซีนเข็มแรกก่อนติดเชื้อ เข็มสุดท้ายฉีดหลังติดเชื้อไวรัสเอชไอวี จะมีการตอบสนองต่อวัคซีน 66% และในกลุ่มที่ฉีดวัคซีนภายหลังจากติดเชื้อไวรัสเอชไอวีแล้ว มีการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนลดเหลือเพียง 41% ดังนั้น การฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีจะตอบสนองดีที่สุดคือเมื่อฉีดวัคซีนก่อนการติดเชื้อเอชไอวี และอนุมานได้ว่า ไวรัสเอชไอวีน่าจะมีผลทำให้การตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนได้น้อยลงเมื่อเทียบกับในคนปกติ (55)

Bruguera และคณะได้ทำการศึกษาโดยฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีชนิด recombinant ให้กับผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 21 คน พบว่ามีผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อวัคซีนเพียง 5 คน คิดเป็น 23.8% โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 700 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการ

ฉีดวัคซีน 32% มีอาการแสดงของภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือโรคเอดส์ (56) การศึกษาของ Keet และคณะ ก็พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีจะมีการตอบสนองต่อวัคซีนโดยมีระดับ anti-HBs ที่ 3 เดือนภายหลังการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีเพียง 28% เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีมีการตอบสนองต่อวัคซีน 88% โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (57) Collier และคณะ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ขนาด 20 ไมโครกรัม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ในกลุ่มผู้ป่วยชายรักร่วมเพศที่ติดเชื้อเอชไอวี เปรียบเทียบกับคนปกติ พบว่า อัตราการตอบสนองต่อวัคซีนที่มีระดับภูมิคุ้มกัน anti-HBs ในระดับสูง ภายหลังการฉีดวัคซีนครบ 3 เข็มตามเกณฑ์ มีเพียง 56.3% โดยมีความแตกต่างเทียบกับกลุ่มคนปกติ 91.2% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (58)

2.6.4 การฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอชไอวีในช่วงหลังมียาต้านไวรัส (post-HAART era)

ภายหลังที่มีการใช้ยาต้านไวรัส HAART ซึ่งสามารถรักษาและควบคุมไวรัสเอชไอวีได้อย่างมีประสิทธิภาพนั้น Landrum และคณะ (59) ได้วิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมจากฐานข้อมูลทางการแพทย์ของโรงพยาบาลทหารดังกล่าวไว้ข้างต้น โดยศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี มาวิเคราะห์ พบว่าการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีตั้งแต่ 3 เข็มขึ้นไปในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี มีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนเพียง 35% และพบว่าการฉีดวัคซีนไม่ได้ช่วยลดอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในภายหลัง โดยมี hazard ratio เท่ากับ 0.96 (95% CI 0.56–1.64) แต่ในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มย่อยที่มีระดับ anti-HBs มากกว่าหรือเท่ากับ 10 IU ต่อลิตร จะช่วยลดอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้ โดยมี hazard ratio เท่ากับ 0.51 (95% CI 0.3–1.0, $p = 0.05$) เมื่อวิเคราะห์สถิติแบบ univariate พบว่าปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีคือ ปริมาณไวรัสเอชไอวี (HIV viral load) และวิเคราะห์สถิติแบบ multivariate พบว่าปัจจัยที่จะช่วยลดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีคือการได้รับยาต้านไวรัสแบบ HAART โดยมี hazard ratio เท่ากับ 0.46 (95% CI 0.3–0.8, $p < 0.01$) การศึกษานี้ไม่ได้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ ต่อการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี และไม่มีข้อมูลชนิดของวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีที่นำมาฉีดให้ผู้ป่วย Landrum และคณะ (60) จึงได้ทำการศึกษาวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีโดยใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลเดียวกัน ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ยังคงมีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เฉลี่ย 490 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (interquartile range IQR 350-655) พบว่าปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนได้ดีคือ การได้รับยาต้านไวรัส HAART และมีปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดน้อยกว่า 400 copies ต่อมิลลิลิตร ยังมีการศึกษาย้อนหลังขนาดเล็กอีกหลายการศึกษา Kim และคณะ (61) ใช้วัคซีน Engerix B 20 ไมโครกรัม พบว่าผู้ป่วย

เอชไอวีมีการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนเพียง 44% Bailey และคณะ (62) ทำการศึกษาย้อนหลัง 7 ปี ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับวัคซีนทั้ง Engerix B และ Recombivax HB ขนาด 20 ไมโครกรัม พบว่ามีการตอบสนองภูมิคุ้มกันเพียง 47.2% โดยทั้งสองการศึกษาได้วิเคราะห์แบบ multivariate พบว่าปริมาณไวรัสเอชไอวีเป็นปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีลดลงเช่นเดียวกัน นอกจากนี้ ในการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective trial) ของ Cruciani และคณะในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 65 คน โดยให้วัคซีนไวรัสตับอักเสบบีขนาดสูง 40 ไมโครกรัม พบว่าปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนลดลงคือ การมีปริมาณไวรัสมากกว่า 1,000 copies ต่อมิลลิลิตร (63)

จากข้อมูลต่าง ๆ ข้างต้นสามารถสรุปได้ว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส HAART และสามารถควบคุมไวรัสได้ โดยมีปริมาณไวรัสเอชไอวีลดลง เป็นปัจจัยสำคัญปัจจัยต่อการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี สาเหตุจากผลกระทบของไวรัสเอชไอวีต่อการทำงานของเม็ดเลือดขาว บีลิมโฟไซต์ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับการสร้าง immunoglobulin ต่อวัคซีน

2.6.5 ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 กับการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี

จากการศึกษาแบบย้อนหลังของ Kim และคณะดังที่กล่าวข้างต้น นอกจากปัจจัยเรื่องปริมาณไวรัสเอชไอวีที่ทำให้มีผลต่อการตอบสนองภูมิคุ้มกันวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีแล้ว พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสสามารถกดไวรัสเอชไอวีได้ แต่ถ้ามีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 น้อยกว่า 200 จะทำให้มีการตอบสนองต่อวัคซีนลดลงเหลือเพียง 25% - 50% เท่านั้น ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ที่น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เป็นอีกปัจจัยที่สำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเอชไอวีตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนน้อยลง โดยมี odd ratio 7.24 (95% CI, 1.91–27.41, $P < 0.004$) (รูปที่ 2.20) (61) การศึกษาแบบ prospective trial ของ Pasricha และคณะ ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่ได้รับยาต้านไวรัสจำนวน 40 คน กลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน 27 คน ทุกคนมีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่าหรือเท่ากับ 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน 13 คน พบว่า 47% ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ต่ำกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (64) ประสิทธิ์ อังกูรไกรวิชญ์ และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีในประเทศไทย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส 88% กลุ่มผู้ป่วยที่มีการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีมีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เฉลี่ย 397 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนมีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เฉลี่ย 307 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เมื่อนำมาวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองภูมิคุ้มกันวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีได้ดีกว่าคือ อายุน้อย และระดับเม็ดเลือดขาว

ซิติ 4 ที่สูง (65) Veiga และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัส 100% จำนวน 47 คนมาฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี พบว่า กลุ่มผู้ป่วย 30 คนที่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนมีระดับเม็ดเลือดขาวซิติ 4 เฉลี่ย 452 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วย 17 คนที่ไม่ตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีนมีระดับเม็ดเลือดขาวซิติ 4 เฉลี่ย 359 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.034$) (66) ทั้ง 3 การศึกษาข้างต้นนี้ ไม่ได้ควบคุมปัจจัยด้านปริมาณไวรัสเอชไอวีซึ่งอาจมีผลต่อการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนลดลงได้ แต่ปริมาณไวรัสเอชไอวีของทั้ง 2 กลุ่มในแต่ละการศึกษานั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาแบบ randomized controlled trial ของ Fonseca และคณะ เพื่อศึกษาการตอบสนองภูมิคุ้มกันวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีขนาดมาตรฐาน 20 ไมโครกรัม เปรียบเทียบกับขนาด 40 ไมโครกรัม ในจำนวนผู้ป่วยที่ได้ฉีดวัคซีนขนาดมาตรฐาน 94 คน กลุ่มที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซิติ 4 ต่ำกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรมีการตอบสนองต่อวัคซีน 26.3% เทียบกับกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวซิติ 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรมีการตอบสนองต่อวัคซีน 39.3% และในจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดวัคซีนขนาด 40 ไมโครกรัม 98 คน กลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวซิติ 4 ต่ำกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรก็มีการตอบสนองต่อวัคซีน 23.8% น้อยกว่ากลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวซิติ 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร 64.8% เช่นเดียวกัน นอกจากนี้ การวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติม พบว่าปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดมากกว่า 10,000 copies ต่อมิลลิลิตร เป็นปัจจัยที่สำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนลดลง (67) อีกการศึกษาของ Flynn และคณะ (68) ศึกษาการตอบสนองภูมิคุ้มกันวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีขนาดมาตรฐาน 20 ไมโครกรัม เปรียบเทียบกับขนาด 40 ไมโครกรัม และวัคซีนชนิดรวมไวรัสตับอักเสบบีและบี Twinrix ในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีอายุเฉลี่ย 20 ปี ผู้ป่วยมีระดับเม็ดเลือดขาวซิติ 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร 70% และผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวซิติ 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร 20% โดยที่ 57% ของผู้ป่วยมีปริมาณเชื้อเอชไอวี 400 ถึง 100,000 copiesต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อวัคซีนได้น้อยลง คือระดับเม็ดเลือดขาวซิติ 4 ที่น้อยและปริมาณไวรัสเอชไอวีที่สูงขึ้นในเลือด

จากการศึกษาข้างต้น ทำให้ทราบว่า ผลกระทบของไวรัสเอชไอวีต่อการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี เกิดจากปัจจัยหลัก 2 ประการคือ ปริมาณไวรัสในเลือด และระดับเม็ดเลือดขาวซิติ 4 อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาใดที่ควบคุมตัวแปรใดตัวแปรหนึ่งเพื่อศึกษาผลกระทบที่แท้จริงของอีกตัวแปรหนึ่งอย่างชัดเจน โดยการศึกษาแบบ prospective trial ของเลลานี ไพฑูรย์พงษ์ และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสและมีปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดน้อยกว่า 40 copies ต่อ

มิลลิเมตร กลุ่มผู้ป่วย 20 คนที่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีมีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ก่อนฉีดวัคซีนเฉลี่ย 351.4 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนจำนวน 8 คนที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ก่อนฉีดวัคซีนเฉลี่ย 280 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และเมื่อแบ่งกลุ่มย่อยพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรมีการตอบสนองต่อวัคซีน 75% และกลุ่มที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรมีการตอบสนองต่อวัคซีนถึง 90% (69)

2.6.6 การเพิ่มขนาดการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี

ข้อมูลจากการศึกษาทั้งแบบ retrospective, prospective รวมทั้ง randomized study ต่าง ๆ จะเห็นได้ว่าการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีให้กับผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ในกลุ่มต่าง ๆ นั้น จะมีผลการตอบสนองได้น้อยกว่ากลุ่มคนที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี เช่นเดียวกันกับกลุ่มผู้ป่วยโรคเรื้อรังชนิดต่าง ๆ เช่นโรคไตวายเรื้อรัง ตลอดจนโรคที่ต้องได้รับยากดภูมิหรือยาเคมีบำบัด ที่มีหลักฐานว่า การเพิ่มขนาดของวัคซีนจะช่วยให้มีการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนได้ดีมากขึ้น โดย Cruciani และคณะ (63) ได้ทำการศึกษาแบบ prospective trial ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 65 คน โดยใช้วัคซีนไวรัสตับอักเสบบีขนาดสูง 40 ไมโครกรัม พบว่ามีอัตราการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนเข็มแรก 60% และภายหลังการฉีดกระตุ้นครบ 3 เข็ม มีอัตราการตอบสนอง 89.2% แต่ภายหลังการฉีด 1 ปี จะมีอัตราส่วนผู้ที่ยังคงมีระดับ anti-HBs อยู่ในระดับป้องกันโรคได้เพียง 63% และที่ 2 ปี จะลดลงเหลือเพียง 32.7%

Cornejo-Juarez และคณะ ทำการศึกษา randomized controlled trial โดยใช้วัคซีน Recombivax HB ขนาดมาตรฐาน 10 ไมโครกรัมเปรียบเทียบกับขนาด 4 เท่าคือ 40 ไมโครกรัม ฉีดให้ผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 72 คน พบว่า อัตราส่วนการตอบสนองต่อวัคซีนในกลุ่มที่ฉีดวัคซีนขนาดมาตรฐานเท่ากับ 61.5% และอัตราส่วนการตอบสนองต่อวัคซีนในกลุ่มที่ฉีดวัคซีนขนาด 4 เท่าของมาตรฐานเท่ากับ 60% โดยไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (70) การศึกษา randomized controlled trial ของ Flynn และคณะ ดังที่กล่าวก่อนหน้านี้ได้แบ่งผู้ป่วย 371 คนเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มฉีดวัคซีน Engerix B 20 ไมโครกรัม มีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนเพียง 60.4% น้อยกว่ากลุ่มที่ฉีด 40 ไมโครกรัม ตอบสนองวัคซีน 73.2% และกลุ่มที่ฉีด Twinrix ซึ่งประกอบด้วยวัคซีนรวมไวรัสตับอักเสบบี ร่วมกับ Engerix B ขนาด 20 ไมโครกรัม ตอบสนอง 75.4% เมื่อเปรียบเทียบการฉีดวัคซีนขนาดมาตรฐานกับขนาด 40 ไมโครกรัม พบว่ามีการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อวัคซีน

ได้น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 2.21) (68) รวมทั้งการศึกษาของ Fonseca และคณะ (67) ก็ให้ผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน

อย่างไรก็ตาม การศึกษาเปรียบเทียบขนาดวัคซีนขนาด 2 เท่าของขนาดมาตรฐานทั้งหมดข้างต้นนี้ ยังไม่ได้ควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลกระทบต่อการตอบสนองต่อวัคซีนคือ ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 และปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือด รวมทั้งการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนขนาดมาตรฐาน ก็ไม่ได้ควบคุมปัจจัยเหล่านี้เช่นเดียวกัน

2.7 ผลกระทบของวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีต่อการติดเชื้อเอชไอวี

มีการศึกษาการฉีดวัคซีนชนิดต่าง ๆ ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีแล้วพบว่า ภายหลังจากฉีดวัคซีน อาจมีปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดเพิ่มขึ้นได้ ตัวอย่างเช่น Stanley และคณะ ได้ทำการศึกษาผลกระทบของการฉีดวัคซีนขนาดทะยักขนาด 0.5 มิลลิลิตร ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวี-1 ที่ไม่แสดงอาการจำนวน 13 คน เปรียบเทียบกับคนปกติจำนวน 10 คน พบว่า ผู้ป่วยเอชไอวีทั้งหมด มีระดับไวรัสเอชไอวีในพลาสมาเพิ่มขึ้นชั่วคราวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เฉลี่ยภายใน 13 วันหลังการฉีดวัคซีนขนาดทะยัก และพบว่าผู้ป่วย 11 คน มีการเพิ่มขึ้นของไวรัสในเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองด้วย (71) การศึกษาผลกระทบของวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีต่อปริมาณไวรัสเอชไอวีของ Rey และคณะ ทำการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัส มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เฉลี่ย 470 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร โดยติดตามปริมาณไวรัสเอชไอวีเป็นระยะตลอดเวลาการฉีดวัคซีน พบว่า มีผู้ป่วย 5 คนที่มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณไวรัสเอชไอวีในช่วงเวลาระหว่างการฉีดวัคซีน ผู้ป่วย 3 คน มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดเพียงชั่วคราว ผู้ป่วยอีก 2 คนพบว่ามีเพิ่มขึ้นของปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดอย่างถาวร คนหนึ่งได้รับยาต้านไวรัสเพียง 2 ชนิดซึ่งทำให้มีแนวโน้มที่จะทำให้เกิดภาวะเชื้อดื้อยาได้ และอีกคนหนึ่งได้รับยาต้านไวรัส saquinavir ที่มีปัญหาในเรื่องการดูดซึม (poor oral bioavailability) อาจเป็นเหตุให้เกิดภาวะเชื้อดื้อยาได้เช่นกัน (รูปที่ 2.22) (72) จากหลักฐานข้อมูลการศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน อาจสรุปได้ว่า วัคซีนไวรัสตับอักเสบบีน่าจะมีผลทำให้ปริมาณไวรัสเอชไอวีเพิ่มขึ้นชั่วคราวได้ และปริมาณลดลงได้เองถ้าได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสอย่างสม่ำเสมอ

ตารางที่ 2.1 กลไกการตอบสนองของร่างกายภายหลังการติดเชื้อเอชไอวี (13)

Host Factors	Effects on HIV Transmission and Disease Progression
Cell-mediated immunity	
Cytotoxic T cells	Eliminate virions and virus-infected cells; play prominent role in initial control of viremia, slowing of disease progression, and perhaps prevention of infection
T-helper cell response	Preservation of this response may be vital to preservation of cytotoxic T lymphocyte response, and its importance provides theoretic rationale for early treatment
Humoral immunity	Role in prevention and control of disease progression is unclear
Local factors	
STDs and cytokine milieu	May upregulate HIV replication
Mucosal cytotoxic T lymphocytes and antibodies	Role in prevention of transmission and disease progression is unclear
Dendritic cells	Facilitate HIV infection of T cells by capturing and transporting HIV to lymph nodes and activating T cells
Chemokine receptors	
CCR5-Δ32	Homozygosity for this deletion is associated with decreased susceptibility to R5 virus infection; heterozygosity is associated with delayed progression to disease
CCR2-V64I	Heterozygosity is associated with delayed progression to disease
CCR5 promoter polymorphisms	Several genetic polymorphisms that may affect transmission or disease progression have been identified—for example, 59029-G homozygosity is associated with slower progression, and 59356-T homozygosity is associated with increased perinatal transmission
Chemokines	
SDF-1 3'α	Homozygosity may be associated with delayed progression to disease
Cytokines	Complex interplay of stimulatory and inhibitory cytokines affects HIV replication
Other soluble factors	Inhibit HIV replication in a noncytotoxic manner
Other genetic factors	
HLA alleles	Certain alleles are associated with differing susceptibilities to infection and rates of disease progression

ตารางที่ 2.2 ไวรัสตับอักเสบบีแบ่งตาม subtype และการกระจายตัวในทวีปต่าง ๆ ของโลก (21)

Genotypes	Distribution	Comments
A	North America Europe India, Africa	More sensitive to interferon
B	East Asia	Select pre-core mutants frequently
C	East Asia North America	Faster progression to liver cirrhosis Higher incidence of hepatocellular carcinoma
D	South Europe	Select pre-core mutants frequently
E	Russia West and South Africa	Less sensitive to interferon
F	South and Central America	
G	Alaska	
H	USA and France South America	

ตารางที่ 2.3 คำนิยามและเกณฑ์การวินิจฉัยไวรัสตับอักเสบบี (28)

Definitions

Chronic hepatitis B – Chronic necroinflammatory disease of the liver caused by persistent infection with hepatitis B virus. Chronic hepatitis B can be subdivided into HBeAg positive and HBeAg negative chronic hepatitis B.

Inactive HBsAg carrier state – Persistent HBV infection of the liver without significant, ongoing necroinflammatory disease.

Resolved hepatitis B – Previous HBV infection without further virologic, biochemical or histological evidence of active virus infection or disease.

Acute exacerbation or flare of hepatitis B – Intermittent elevations of aminotransferase activity to more than 10 times the upper limit of normal and more than twice the baseline value.

Reactivation of hepatitis B – Reappearance of active necroinflammatory disease of the liver in a person known to have the inactive HBsAg carrier state or resolved hepatitis B.

HBeAg clearance – Loss of HBeAg in a person who was previously HBeAg positive.

HBeAg seroconversion – Loss of HBeAg and detection of anti-HBe in a person who was previously HBeAg positive and anti-HBe negative.

HBeAg reversion – Reappearance of HBeAg in a person who was previously HBeAg negative, anti-HBe positive.

Diagnostic criteria

Chronic hepatitis B

1. HBsAg-positive >6 months
2. Serum HBV DNA >20,000 IU/mL (10^5 copies/mL), lower values 2,000-20,000 IU/mL (10^4 - 10^5 copies/mL) are often seen in HBeAg-negative chronic hepatitis B
3. Persistent or intermittent elevation in ALT/AST levels
4. Liver biopsy showing chronic hepatitis with moderate or severe necroinflammation

Inactive HBsAg carrier state

1. HBsAg-positive >6 months
2. HBeAg-, anti-HBe+
3. Serum HBV DNA <2,000 IU/mL
4. Persistently normal ALT/AST levels
5. Liver biopsy confirms absence of significant hepatitis

Resolved hepatitis B

1. Previous known history of acute or chronic hepatitis B or the presence of anti-HBc \pm anti-HBs
 2. HBsAg–
 3. Undetectable serum HBV DNA*
 4. Normal ALT levels
-

*Very low levels may be detectable using sensitive PCR assays.

ตารางที่ 2.4 การแปลผลแอนติเจนและแอนติบอดีของไวรัสตับอักเสบบี (29)

HBsAg*	Serologic marker			Interpretation
	Total anti-HBc†	IgM [‡] anti-HBc	Anti-HBs‡	
-**	-	-	-	Never infected
+††§	-	-	-	Early acute infection; transient (up to 18 days) after vaccination
+	+	+	-	Acute infection
-	+	+	+ or -	Acute resolving infection
-	+	-	+	Recovered from past infection and immune
+	+	-	-	Chronic infection
-	+	-	-	False-positive (i.e., susceptible); past infection; "low-level" chronic infection;¶ or passive transfer of anti-HBc to infant born to HBsAg-positive mother
-	-	-	+	Immune if concentration is ≥ 10 mIU/mL after vaccine series completion;*** passive transfer after hepatitis B immune globulin administration

* Hepatitis B surface antigen.

† Antibody to hepatitis B core antigen.

‡ Immunoglobulin M.

‡ Antibody to HBsAg.

** Negative test result.

†† Positive test result.

§§ To ensure that an HBsAg-positive test result is not a false-positive, samples with reactive HBsAg results should be tested with a licensed neutralizing confirmatory test if recommended in the manufacturer's package insert.

¶¶ Persons positive only for anti-HBc are unlikely to be infectious except under unusual circumstances in which they are the source for direct percutaneous exposure of susceptible recipients to large quantities of virus (e.g., blood transfusion or organ transplant).

*** Milli-international units per milliliter.

ตารางที่ 2.5 อัตราการเสียชีวิตด้วยโรคตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับไวรัสเอชไอวีเทียบกับคนปกติและผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเพียงชนิดเดียว (5)

HIV-1	HBsAg	Person years	Deaths from liver disease (n)	Liver mortality per 1000 person years	p
-	-	31 366	0	0.0	Reference
-	+	1318	1	0.8	0.04
+	-	20 605	35	1.7	<0.0001
+	+	1834	26	14.2	<0.0001
Overall		55 123	62	1.1	..

ตารางที่ 2.6 วัคซีนไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับการจดทะเบียนให้ใช้ในผู้ใหญ่ (29)

Group	Single-antigen vaccine				Combination vaccine	
	Recombinax HB®*		Engerix-B®†		Twinrix®‡§	
	Dose (µg)¶	Vol. (mL)	Dose (µg)¶	Vol. (mL)	Dose (µg)¶	Vol. (mL)
Adults (aged ≥20 years)	10	1.0	20	1.0	20	1.0
Hemodialysis patients and other immunocompromised persons aged ≥20 yrs	40**	1.0	40††	2.0	NA§§	NA

* Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey.

† GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium.

‡ Combined hepatitis A and hepatitis B vaccine, recommended for persons aged ≥18 years who are at increased risk for both hepatitis B virus and hepatitis A virus infections.

§ Recombinant hepatitis B surface antigen protein dose.

** Dialysis formulation administered on a 3-dose schedule at 0, 1, and 6 months.

†† Two 1.0-mL doses administered in 1 or 2 injections on a 4-dose schedule at 0, 1, 2, and 6 months.

§§ Not applicable.

ตารางที่ 2.7 ปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ที่ทำให้ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (35)

Risk factor	Number	Nonresponse to vaccination ^a		Relative risk	95% CI
		No.	(%)		
Gender					
Female	1,335	141	(10.6)	Ref	
Male	416	72	(17.3)	1.6	(1.3,2.1)
Obese					
No	1,207	121	(10.0)	Ref	
Yes	523	84	(16.1)	1.6	(1.2,2.0)
Positive smoking status					
No	1,220	117	(9.6)	Ref	
Yes	524	95	(18.1)	1.9	(1.5,2.4)
Age (years)					
<40	827	62	(7.5)	Ref	
≥40	927	150	(16.2)	2.2	(1.2,2.0)
Presence of a chronic disease					
No	1,528	159	(10.4)	Ref	
Yes	237	54	(22.7)	2.2	(1.7,2.9)

^aAnti-HBs <10 mIU/ml after three doses of hepatitis B vaccine.

ตารางที่ 2.8 ปัจจัยด้านอายุและน้ำหนักต่อการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (1) (39)

Risk Factor†	Recombvax HB Recipients (n=426)		Engerix-B Recipients (N=169)	
	RR (95% CI)	P	RR (95% CI)	P
Male gender	1.4 (0.7-3.0)	.32	4.5 (1.1-17.5)	.03
Positive smoking status	3.5 (1.8-6.7)	.0002	0.8 (0.1-4.2)	.75
Age, y (compared with age 25 y as baseline)		.01		.71
35	1.4 (1.1-1.9)		1.1 (0.6-2.1)	
45	2.1 (1.2-3.8)		1.3 (0.4-4.4)	
55	3.0 (1.3-7.4)		1.4 (0.2-9.4)	
65	4.4 (1.4-14.3)		1.6 (0.1-19.8)	
Body mass index (compared with 22 as baseline)		.0002		.58
25	1.3 (1.1-1.6)		1.1 (0.8-1.6)	
30	2.1 (1.4-3.2)		1.3 (0.5-3.6)	
35	3.4 (1.8-6.6)		1.6 (0.3-8.0)	
40	5.5 (2.2-13.7)		1.9 (0.2-17.9)	
45	8.8 (2.8-28.4)		2.3 (0.1-40.0)	

*Only includes workers who received their third dose of vaccine 5 to 6.9 months after their first dose. RR indicates relative risk; and CI, confidence interval.

†Multiple logistic regression was used to examine the independent contribution of each potential risk factor.

ตารางที่ 2.9 ปัจจัยด้านอายุและน้ำหนักการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (2) (41)

Variable	Adjusted OR (95% CI)*	P
Age group, y		.00001
<30	1.0	
30-39	1.9 (0.5-7.9)	
40-49	5.4 (1.5-19.3)	
50-60	8.2 (2.1-31.8)	
>60	25.2 (5.3-120.6)	
Smoking		.0002
Never smoked	1.0	
Ever smoked	3.2 (1.7-6.1)	
Body mass index		.001
<25	1.0	
25-29	0.9 (0.4-2.3)	
30-35	1.1 (0.4-2.8)	
>35	15.1 (3.2-71.9)	

*Adjusted odds ratio (OR) of having a characteristic among persons with inadequate antibody response to hepatitis B surface antigen compared with reference group (OR, 1.00). CI indicates confidence interval.

ตารางที่ 2.10 ปัจจัยเรื่อง HLA-DRB1 ที่มีผลต่อการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (44)

Individual factors (covariates)	n	Parameters from univariate analyses ^a				Reduced multivariable model ^a			
		$\beta \pm SE$	P	pOR	95% CI	$\beta \pm SE$	P	pOR	95% CI
<200 CD4+ T cells/ μ L ^b	27	-2.69 \pm 0.48	<0.0001	0.07	0.03-0.18	-2.95 \pm 0.50	<0.0001	0.06	0.02-0.14
200-450 CD4+ T cells/ μ L ^b	96	-1.01 \pm 0.26	<0.001	0.36	0.22-0.61	-1.03 \pm 0.27	<0.001	0.36	0.21-0.61
Individual HLA variants ^c									
DRB1*03	58	-0.58 \pm 0.28	0.039	0.56	0.32-0.97	-0.67 \pm 0.31	0.029	0.51	0.28-0.93
DRB1*04	44	-0.61 \pm 0.31	0.054	0.55	0.35-1.01	NA		NA	
DRB1*0701	56	-0.40 \pm 0.28	0.159	0.67	0.38-1.17	-0.68 \pm 0.31	0.026	0.50	0.28-0.92
DRB1*0804	18	1.40 \pm 0.48	0.003	4.06	1.59-10.34	1.44 \pm 0.51	0.005	4.23	1.55-11.58
DRB1*15 ^d	55	0.49 \pm 0.29	0.092	1.62	0.93-2.85	NA		NA	

^a Univariate analyses correspond to tests for trend across three patient groups (HR, MR, and NR), while multivariable model highlights all independent factors (with further statistical adjustments for potential confounding by age, ethnicity, and sex). NA not applicable (adjusted $P > 0.050$)

^b As measured at baseline (time of enrollment). Patients with >450 CD4+ T cell counts/ μ L serve as the reference group

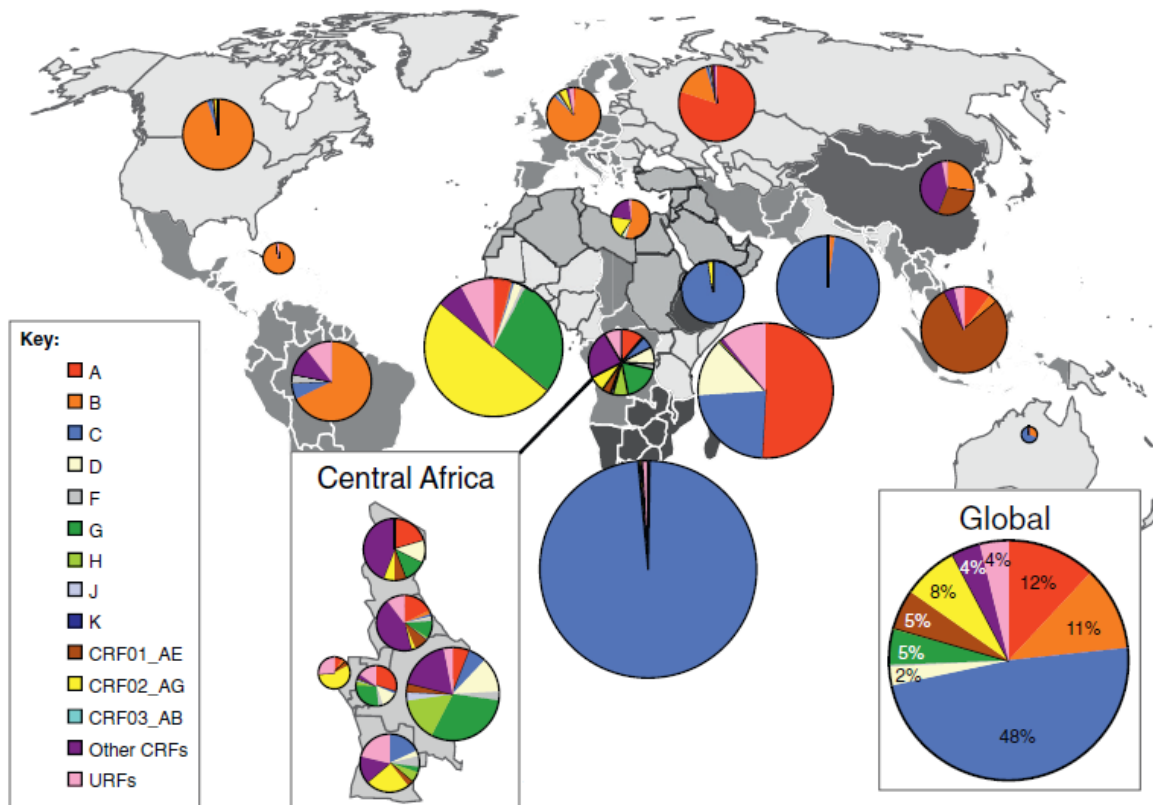
^c Other variants are dismissed by univariate and multivariable analyses

^d In these 55 patients, DRB1*15-DQB1*06 is the only haplotype involving DRB1*15

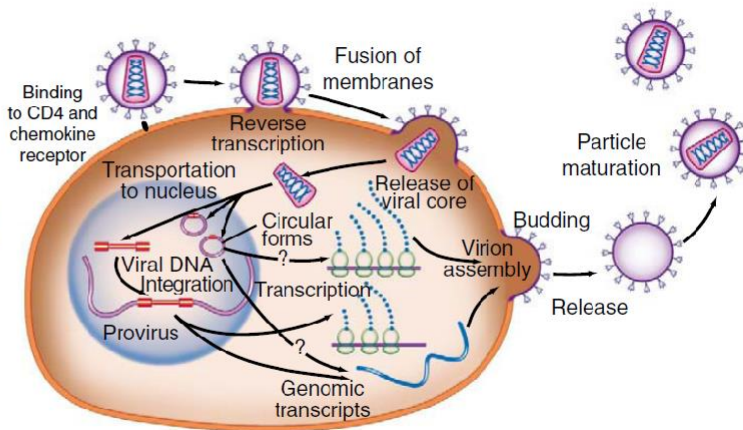
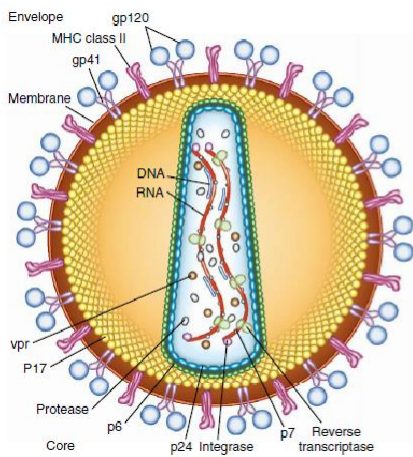
ตารางที่ 2.11 อัตราการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติชนิดต่าง ๆ
(33)

Group	Response rate ^a (%)
Alcoholism	43–82
End-stage liver disease	44–54
End-stage kidney failure on hemodialysis	50–88
HIV infection	24–43
Children with cancer on chemotherapy	67
Adults with cancer on chemotherapy	73
Advanced age	46

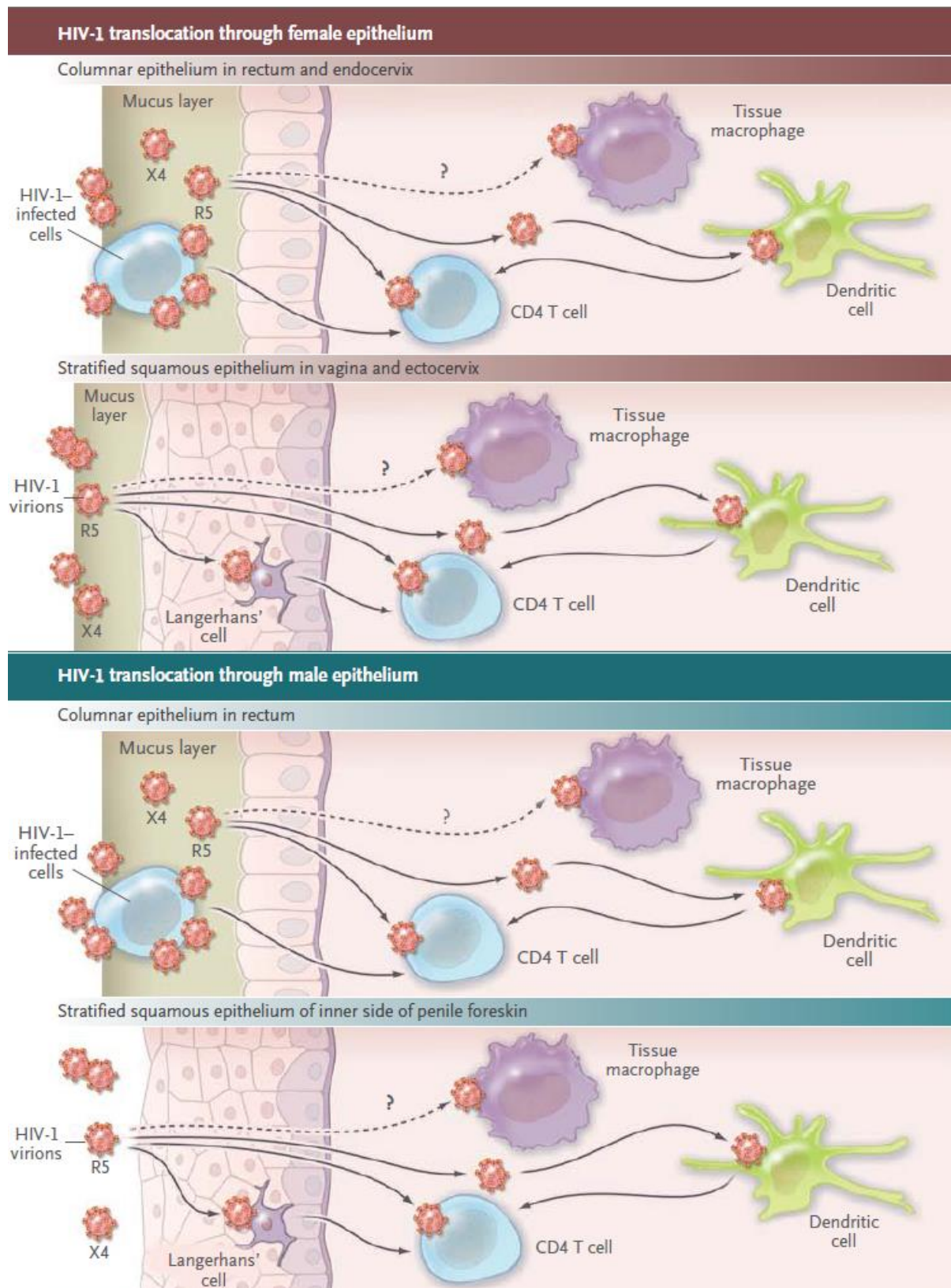
รูปที่ 2.1 ความชุกของไวรัสเอชไอวีตาม subtype และการกระจายในทวีปต่าง ๆ ทั่วโลก (8)



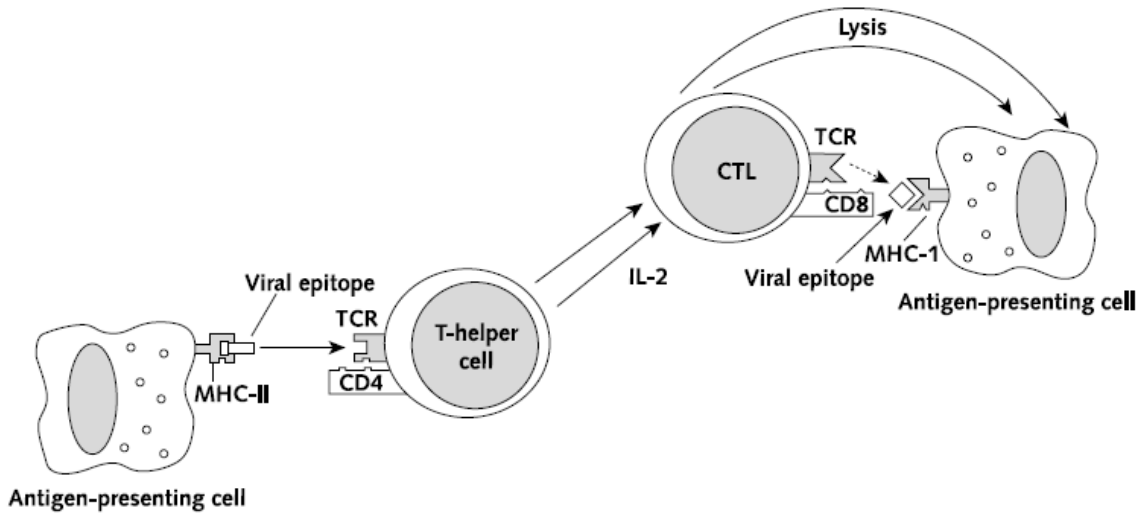
รูปที่ 2.2 องค์ประกอบของไวรัสเอชไอวีและวงจรชีวิตในเซลล์มนุษย์ (9)



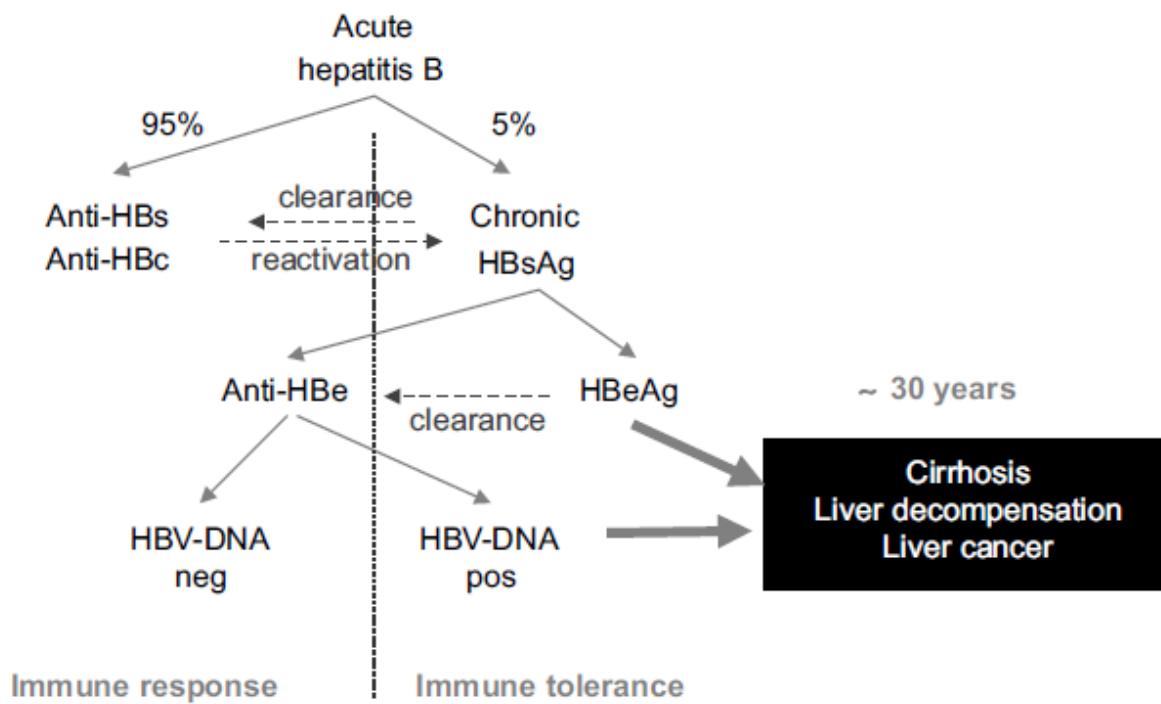
รูปที่ 2.3 กลไกการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีในเยื่ออวัยวะเพศหญิงและชาย (12)



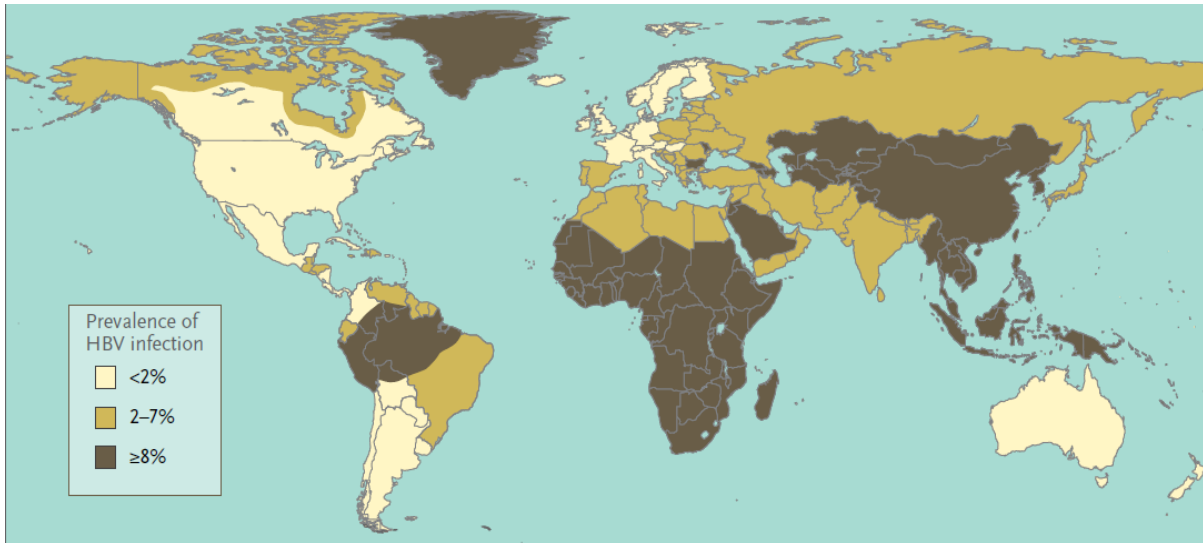
รูปที่ 2.4 ปฏิกริยาตอบสนองระหว่าง T_C cell, T_H cell และ antigen-presenting cell (13)



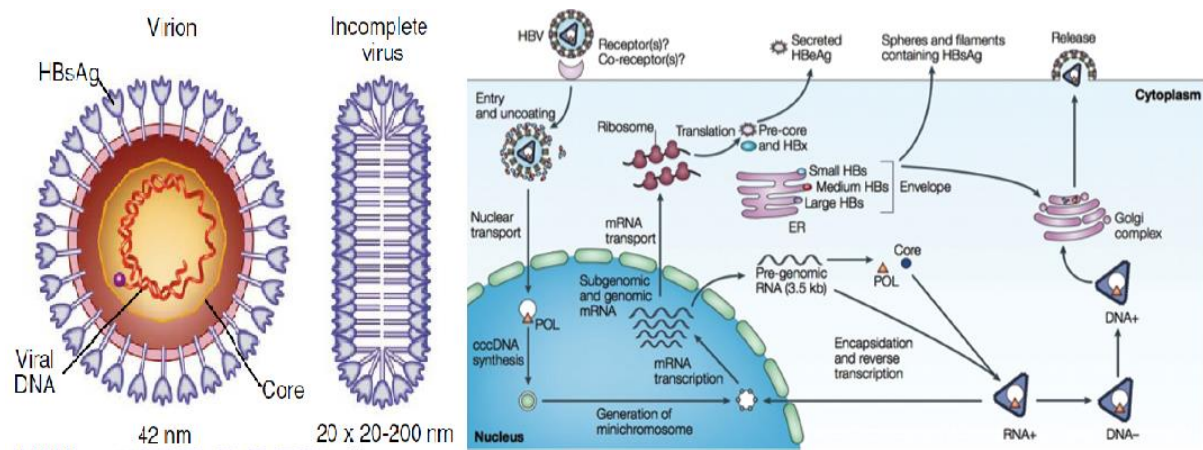
รูปที่ 2.5 การดำเนินโรคลงหลังการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลัน (21)



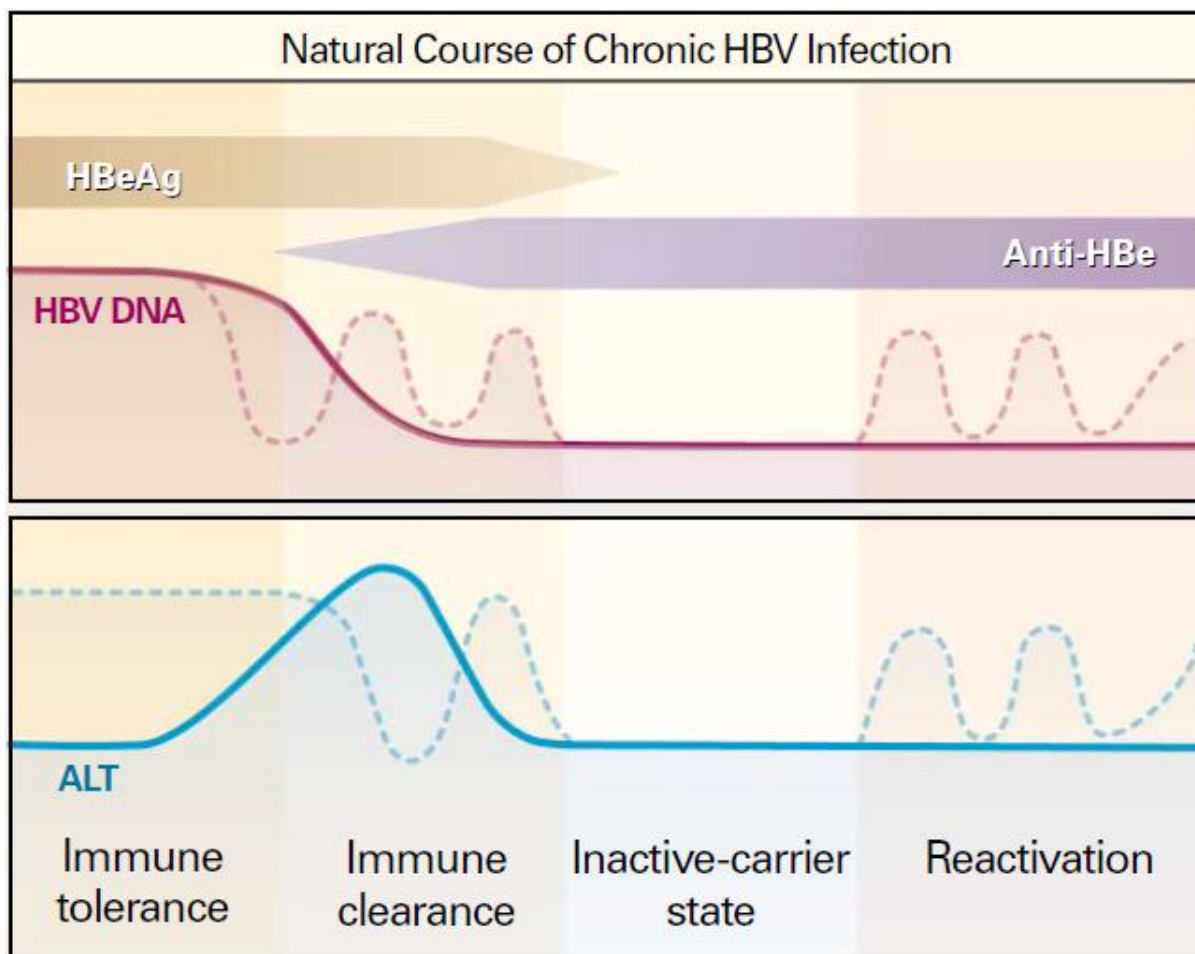
รูปที่ 2.6 ความชุกของโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในทวีปต่าง ๆ (19)



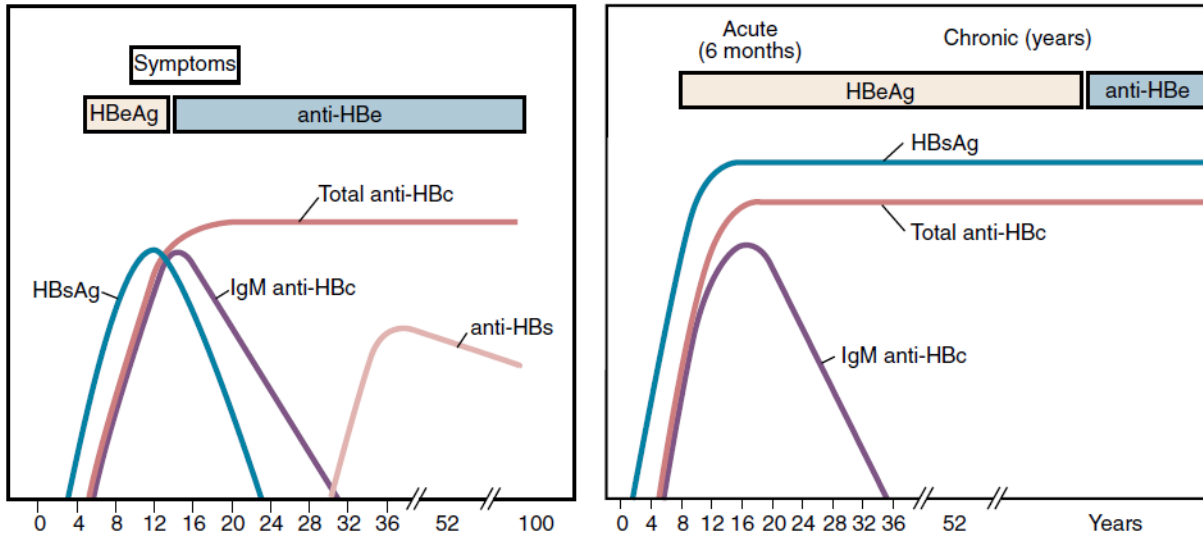
รูปที่ 2.7 องค์ประกอบของไวรัสตับอักเสบบีและวงจรชีวิตในเซลล์ตับ (26, 27)



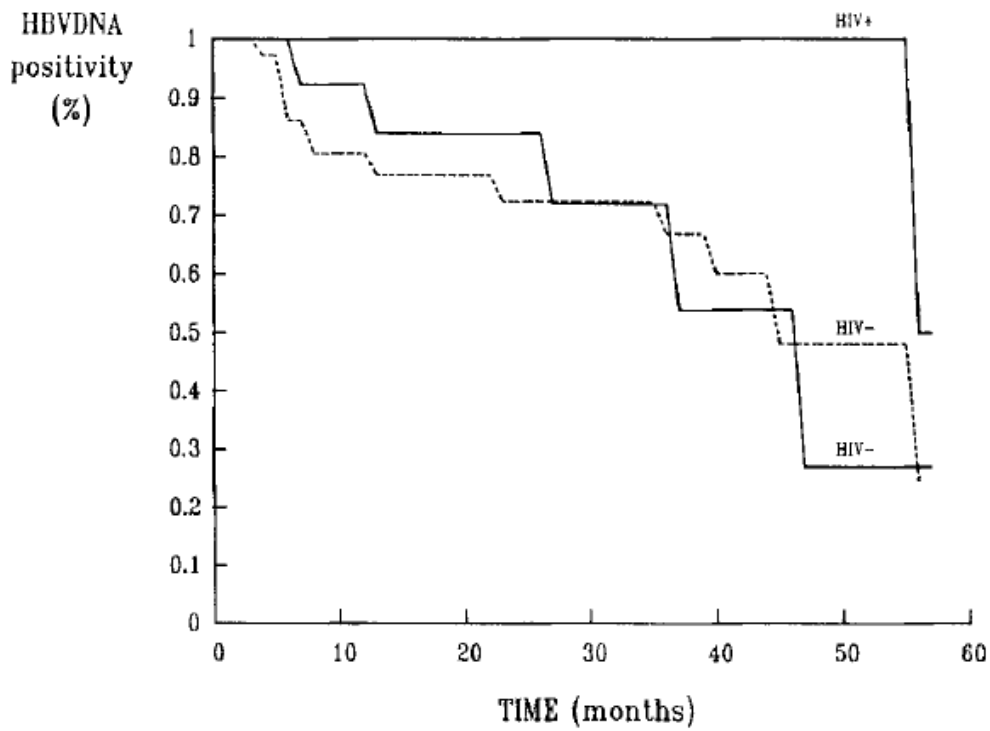
รูปที่ 2.8 ธรรมชาติการดำเนินโรคของโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (20)



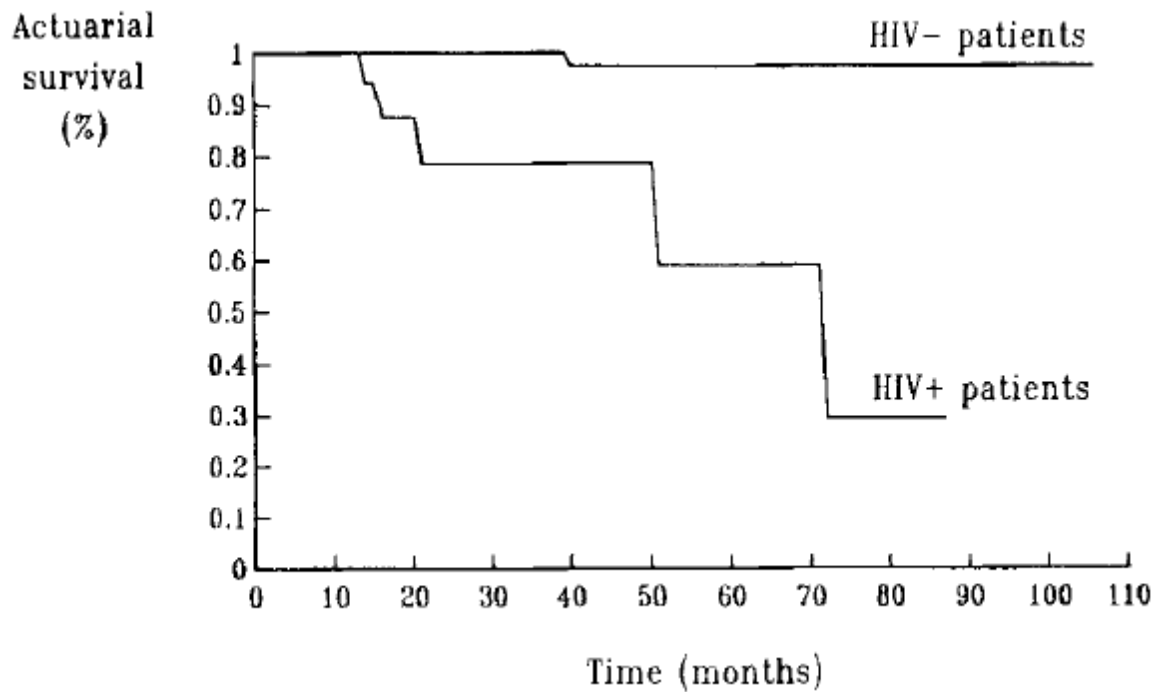
รูปที่ 2.9 ธรรมชาติของการเกิดแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบีแบบเฉียบพลัน (ซ้าย) และแบบเรื้อรัง (ขวา) (ขวา) (27)



รูปที่ 2.10 กราฟแสดงอัตราการลดปริมาณไวรัสตับอักเสบบี (viral clearance) ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เทียบกับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับเอชไอวี (31)



รูปที่ 2.11 กราฟแสดงอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เทียบกับผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ร่วมกับไวรัสเอชไอวี (31)



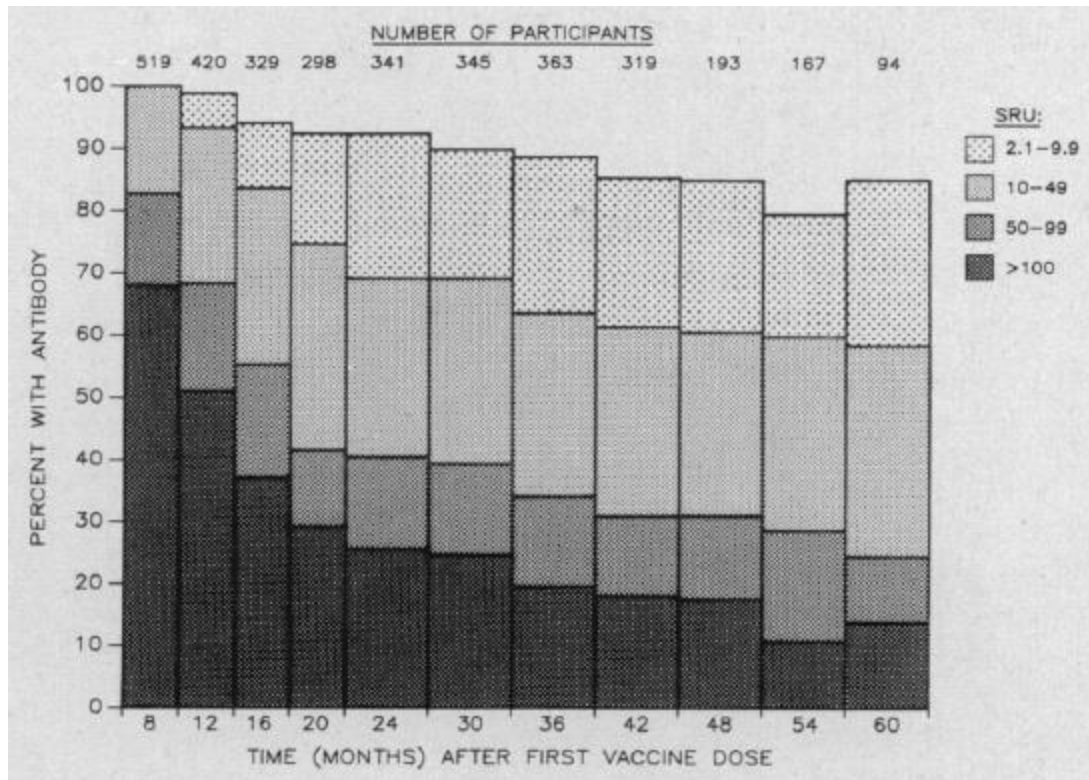
รูปที่ 2.12 กล่องแสดงตารางการนัดหมายเพื่อฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (29)

0, 1, and 6 months
 0, 1, and 4 months
 0, 2, and 4 months
 0, 1, 2, and 12 months[†]

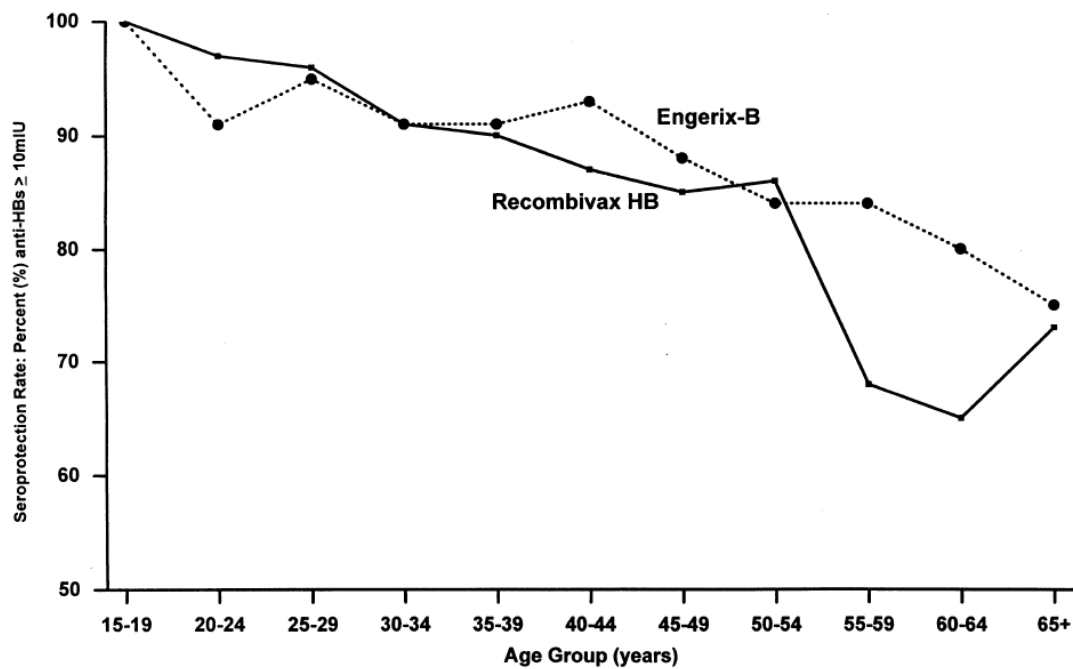
* All schedules are applicable to single-antigen hepatitis B vaccines; Twinrix[®] (combined hepatitis A and hepatitis B vaccine) may be administered at 0, 1, and 6 months.

[†] A 4-dose schedule of Engerix-B[®] is licensed for all age groups.

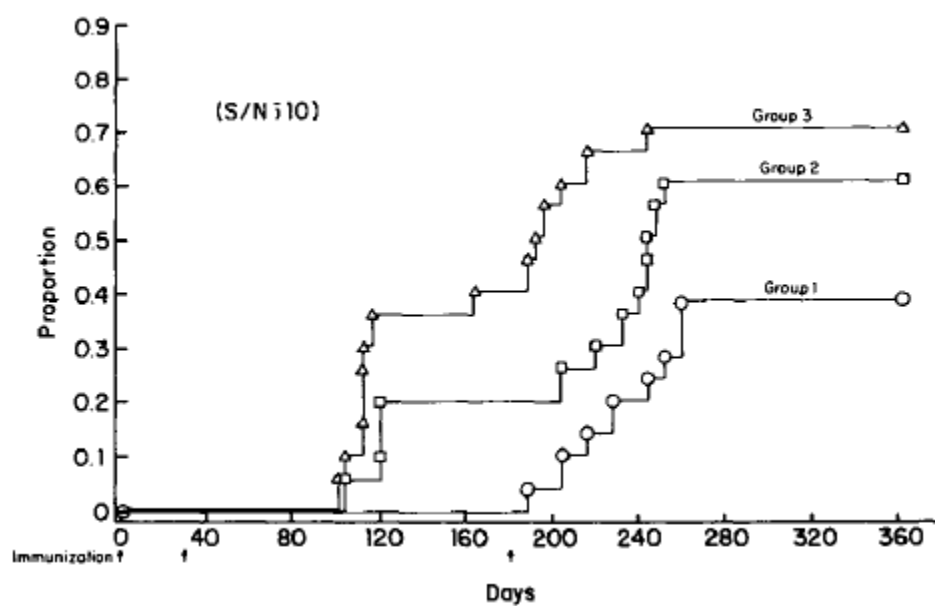
รูปที่ 2.13 กราฟแสดงการลดลงของระดับ anti-HBs ภายหลังจากฉีดวัคซีนครบ 3 เข็มในคนปกติ (37)



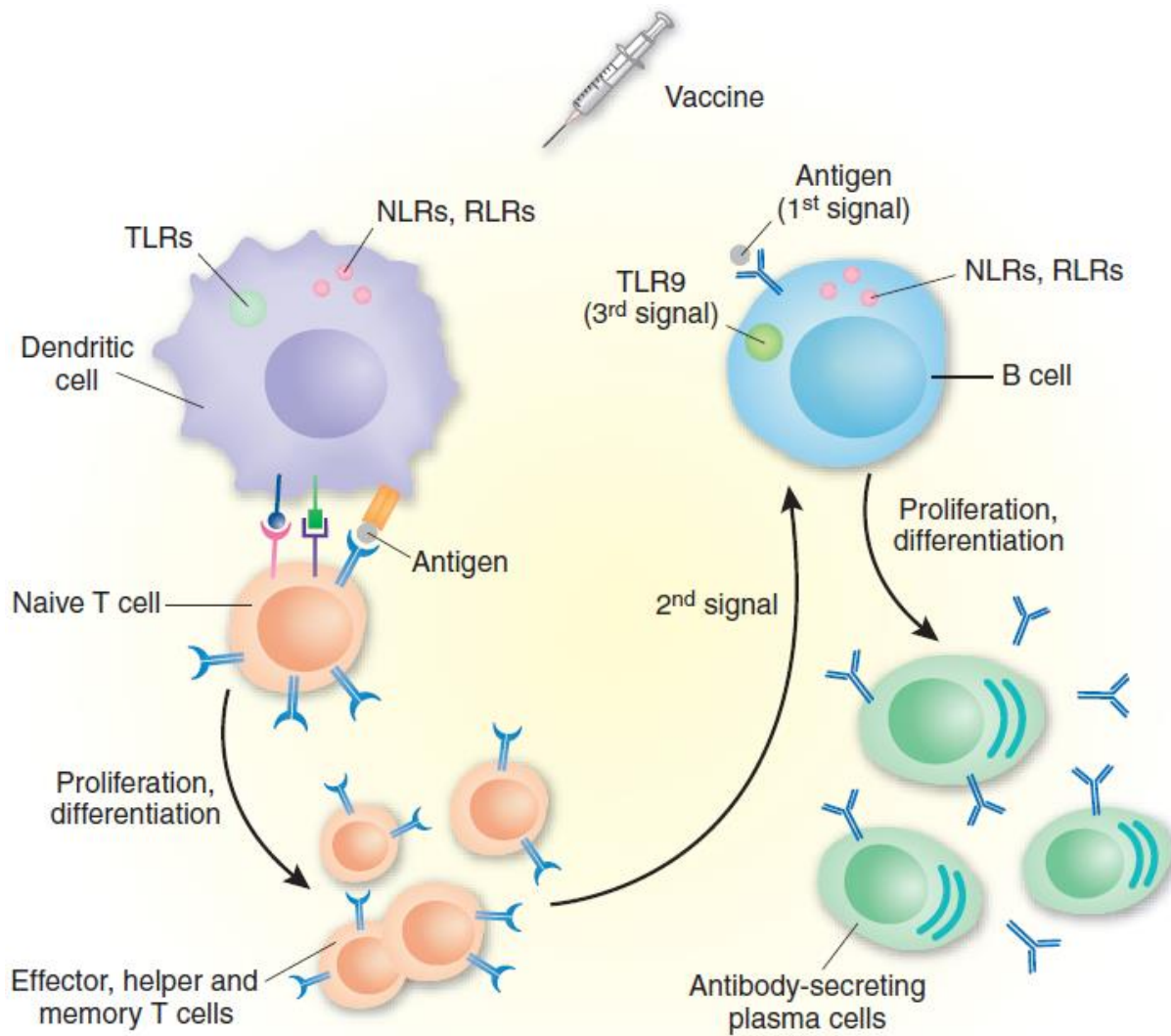
รูปที่ 2.14 กราฟแสดงการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในคนปกติเปรียบเทียบตามอายุ (35)



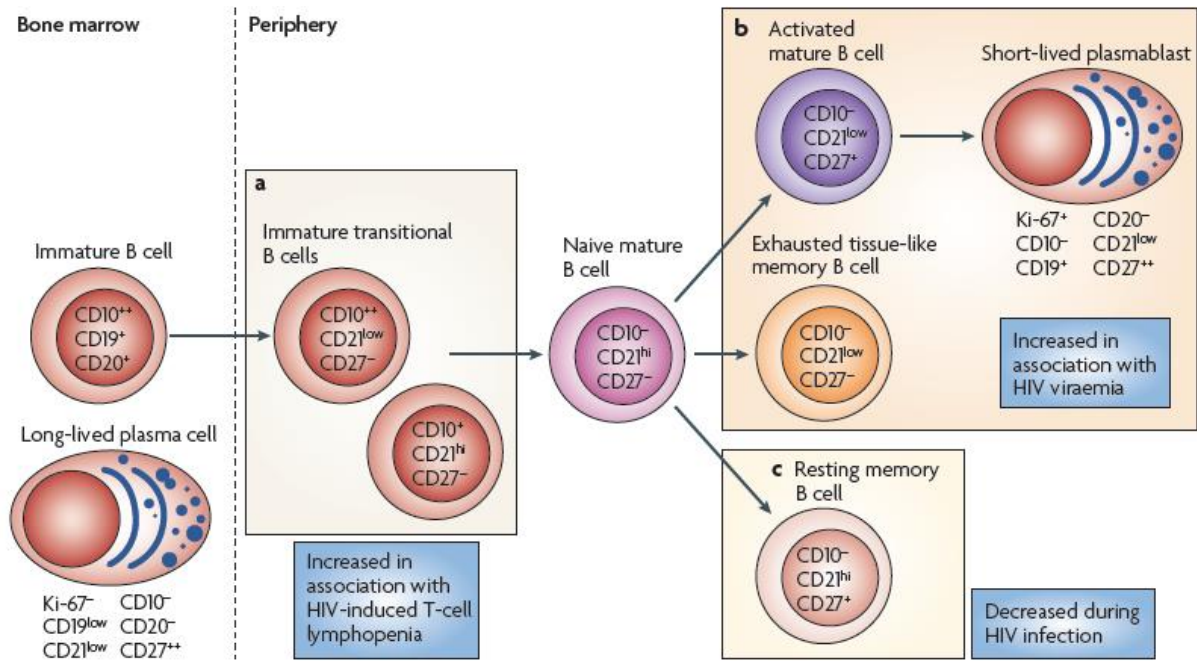
รูปที่ 2.15 กราฟแสดงสัดส่วนของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีระดับ anti-HBs มากกว่าหรือเท่ากับ 10 IU ต่อมิลลิลิตร ภายหลังจากฉีดวัคซีน recombinant 20 ไมโครกรัม (กลุ่ม 1), วัคซีน recombinant 40 ไมโครกรัม (กลุ่ม 2) และวัคซีน plasma-derived 40 ไมโครกรัม (กลุ่ม 3) (48)



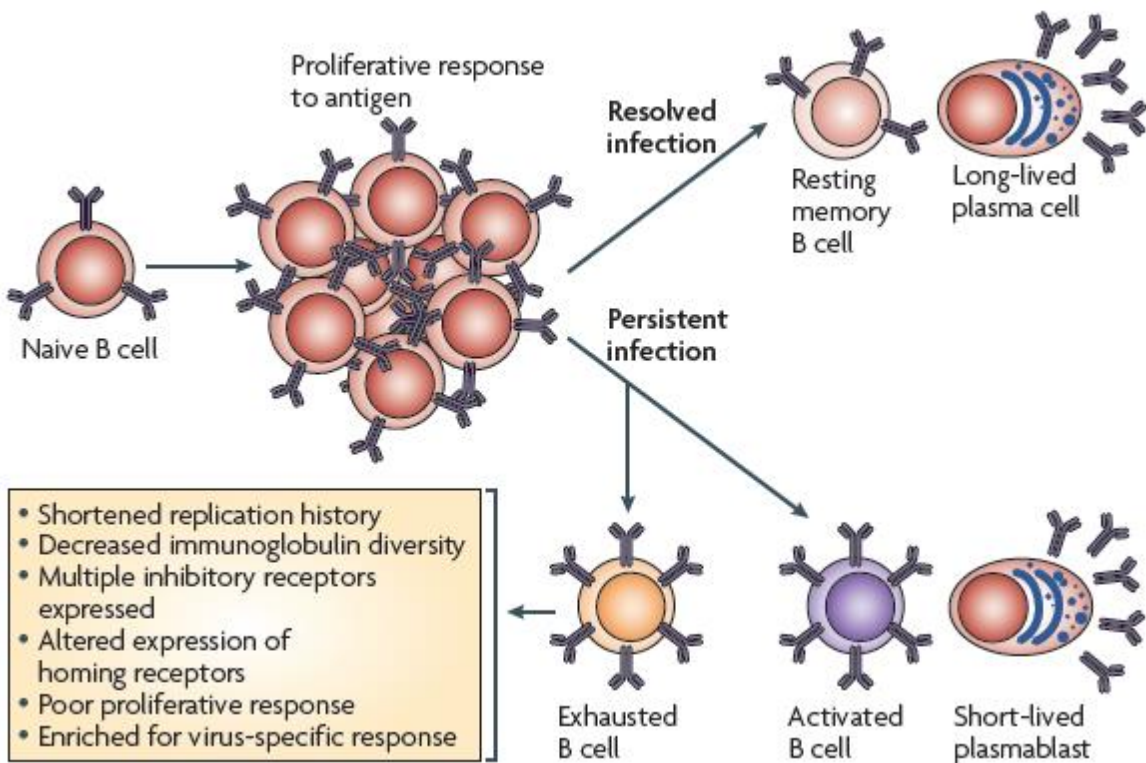
รูปที่ 2.16 กลไกการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดวัคซีน (51)



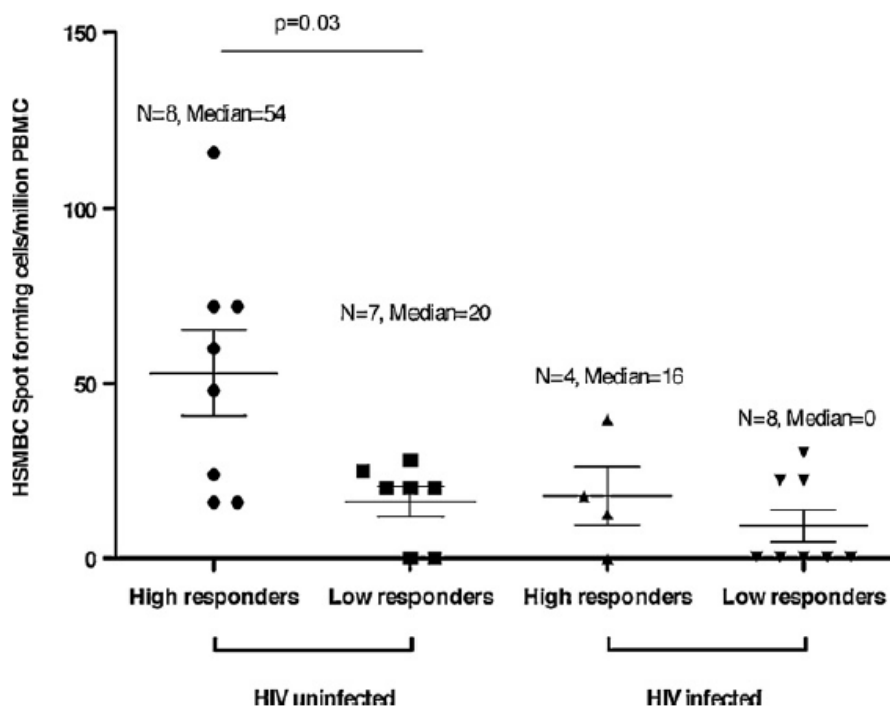
รูปที่ 2.17 ไวรัสเอชไอวีกับการเปลี่ยนแปลงของ B-cell (1) (52)



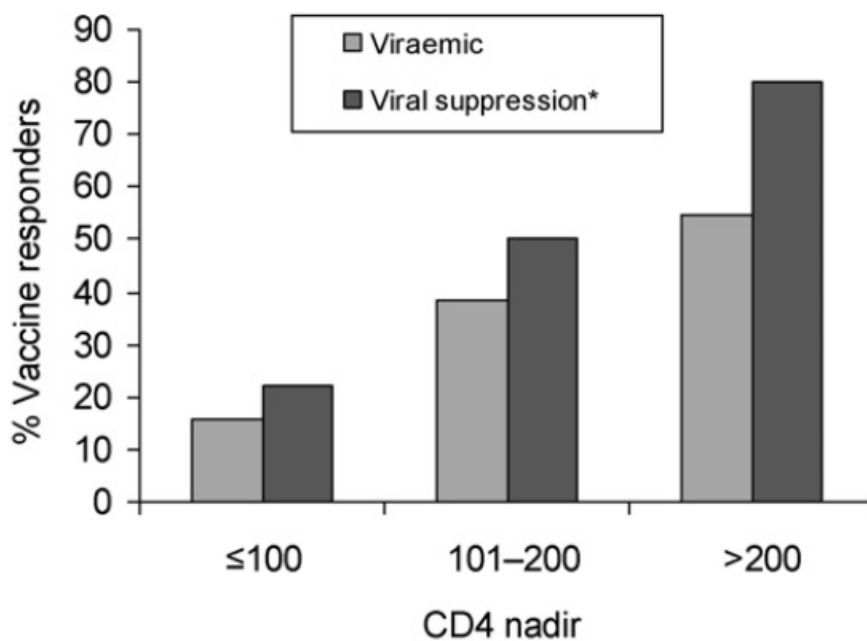
รูปที่ 2.18 ไวรัสเอชไอวีกับการเปลี่ยนแปลงของ B-cell (2) (52)



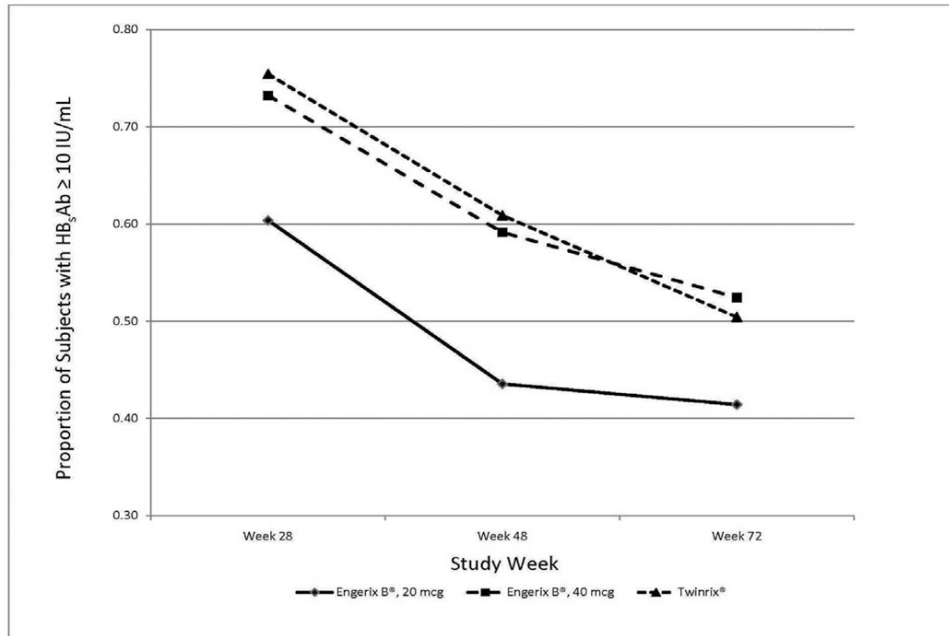
รูปที่ 2.19 ระดับ Hepatitis B-specific memory B-cell (HBMBC) ภายหลังจากฉีดวัคซีนเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม high responder กับกลุ่ม low responder (53)



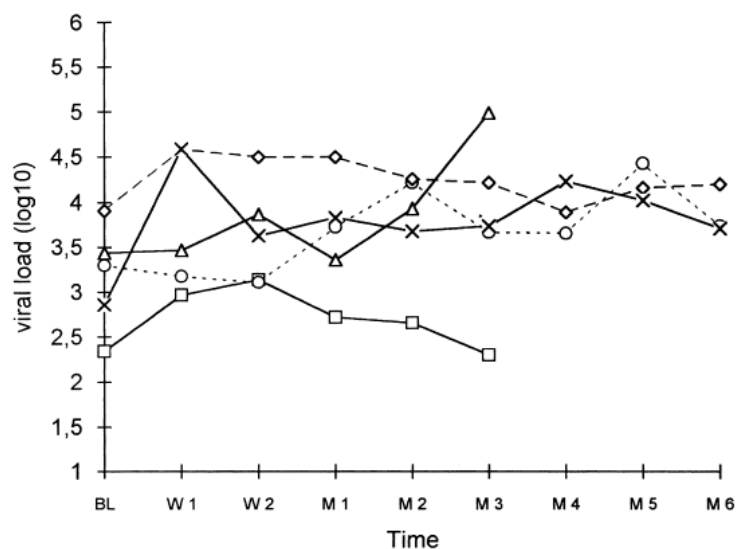
รูปที่ 2.20 กราฟแท่งแสดงอัตราการตอบสนองภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอชไอวีที่ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ต่าง ๆ เทียบระหว่างกลุ่มที่ตรวจพบและไม่พบไวรัสเอชไอวีในเลือด (61)



รูปที่ 2.21 กราฟแสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับภูมิคุ้มกันไวรัสตับอักเสบบี anti-HBs มากกว่าหรือเท่ากับ 10 IU/มิลลิลิตร ภายหลังจากการฉีดวัคซีน Engerix B 20 ไมโครกรัม, 40 ไมโครกรัม และวัคซีนรวม Twinrix (68)



รูปที่ 2.22 กราฟแสดงปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดของผู้ป่วย 5 คนที่มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณไวรัสในเลือดระหว่างการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (72)



บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษาเชิงทดลองแบบศึกษาไปข้างหน้า (prospective study)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

3.2.1 ประชากรและตัวอย่าง (population and sample)

ประชากรเป้าหมาย (population) คือ ผู้ป่วยเอชไอวีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

ประชากรที่จะทำการเก็บตัวอย่าง (population to be sampled) และกลุ่มตัวอย่าง (sample) คือผู้ป่วยเอชไอวีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยโรคยาต้านไวรัส และไม่มีภูมิคุ้มกันโรคไวรัสตับอักเสบบี ในช่วงเวลาตั้งแต่เดือนเมษายน พ.ศ. 2555 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2556 โดยมีกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษาและตัดออกจากการศึกษา ดังนี้

3.2.2 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยชายหรือหญิงที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส HAART โดยมีระดับ CD4 มากกว่าหรือเท่ากับ 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และตรวจไม่พบไวรัสเอชไอวี HIV viral load น้อยกว่า 40 copies/ml
3. ผู้ป่วยไม่มีภูมิคุ้มกันไวรัสตับอักเสบบี โดยมี HBsAg ให้ผลลบ anti-HBc ให้ผลลบ และ anti-HBs ให้ผลลบ

3.2.3 กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ไม่สมัครใจยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย
2. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

3. ผู้ป่วยที่เคยได้รับวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีมาก่อน

3.2.4 เกณฑ์ในการถอนออกจากการศึกษา (withdrawal criteria)

ผู้ป่วยที่ตรวจพบไวรัสเอชไอวีระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัส คือ HIV viral load มากกว่า 40 copies/ml

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการในการวิจัย

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ตอบสนองดีจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัส คือ

1. ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส (HAART)
2. ผู้ป่วยตรวจไม่พบไวรัสเอชไอวีระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัส คือ HIV viral load <40 copies/ml

ผู้ป่วยที่มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี คือ ผู้ป่วยจะถูกเจาะตรวจระดับ anti-HBs ที่เวลา 1 เดือนภายหลังการฉีดวัคซีนที่ 0 1 และ 6 เดือนครบตามเกณฑ์ ได้ระดับ anti-HBs มากกว่าหรือเท่ากับ 10 IU/l

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากรายงานเดิม การตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 และ 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (กลุ่มที่ 1) เท่ากับ 60% และการตอบสนองในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (กลุ่มที่ 2) เท่ากับ 90% ตามลำดับ (69) โดยคำนวณขนาดตัวอย่างจากโปรแกรม Power and Sample Size version 3.0.43 โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 ($\alpha = 0.05$) และอำนาจการทดสอบที่ 0.9 ($\beta = 0.10$) ใช้สูตรคำนวณดังนี้

$$N/\text{group} = \frac{[2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)]}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$\text{กำหนด } \alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.10$$

$$Z_{\alpha/2} = Z_{0.05/2} = 1.96 \text{ (two tail)}$$

$$Z_{\beta} = Z_{0.2} = 0.84$$

$$p_1 = \text{อัตราการตอบสนองในกลุ่มเม็ดเลือดขาวซีดี 4 กลุ่มที่ 1} = 0.60$$

$$p_2 = \text{อัตราการตอบสนองในกลุ่มเม็ดเลือดขาวซีดี 4 กลุ่มที่ 2} = 0.90$$

$$P = (p_1 + p_2) / 2 = (0.60 + 0.90) / 2 = 0.75$$

แทนค่า

$$\begin{aligned} N/\text{group} &= [2 (1.96 + 1.28)^2 \times (0.75) (1 - 0.75)] / (0.9 - 0.6)^2 \\ &= 43.7 \end{aligned}$$

ได้จำนวนผู้ป่วยแต่ละกลุ่มเท่ากับ 43 คน จะได้ขนาดตัวอย่างเป็น 86 คน

3.5 ขั้นตอนการทำวิจัย

1. รวบรวมผู้ป่วยเข้าการวิจัยตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา
2. ซักประวัติและตรวจร่างกายผู้เข้าร่วมการวิจัย เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัย
3. ตรวจสอบเลือดผู้เข้าร่วมการวิจัยก่อนฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี เมื่อพบผู้ป่วยครั้งแรก ดังนี้
HBsAg anti-HBs anti-HBc 1 หลอด ปริมาตรเลือด 5 มิลลิลิตร CD4 1 หลอด ปริมาตรเลือด 3 มิลลิลิตร และ HIV viral load 1 หลอด ปริมาตรเลือด 6 มิลลิลิตร รวม 14 มิลลิลิตร
4. ฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีที่เดือนที่ 0 1 และ 6 ครบตามเกณฑ์
5. ตรวจสอบเลือดผู้เข้าร่วมการวิจัยที่เดือนที่ 6 ดังนี้ CD4 1 หลอด ปริมาตรเลือด 3 มิลลิลิตร และ HIV viral load 1 หลอด ปริมาตรเลือด 6 มิลลิลิตร รวม 9 มิลลิลิตร
6. ตรวจสอบเลือดผู้เข้าร่วมการวิจัยที่ 1 เดือนภายหลังฉีดวัคซีนครบตามเกณฑ์ (เดือนที่ 7) ดังนี้ Anti-HBs 1 หลอด ปริมาตรเลือด 5 มิลลิลิตร
7. Anti-HBs ใช้วิธีตรวจแบบ electrochemiluminescence immunoassay (Elecsys† 1010/2010/MODULAR ANALYTICS E170, Roche Molecular diagnostics, Basel, Switzerland) เม็ดเลือดขาวซีดี 4 ใช้วิธีการตรวจโดย flow cytometry และ HIV viral load ใช้เครื่องตรวจวัดปริมาณ RNA ของไวรัส AMPLICOR HIV-1 MONITOR Assay version 1.5 (Roche Molecular Diagnostics, Basel, Switzerland)

8. เก็บข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกดังภาคผนวกที่ 1
9. นำแบบบันทึกข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติ

3.6 การรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยโรคติดเชื้อที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกอายุรกรรมทั่วไป แผนกโรคติดเชื้อ แผนกภูมิคุ้มกัน และแผนกเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม ผู้วิจัยทำการบันทึกข้อมูลด้วยตนเองไว้ในแบบบันทึกข้อมูล โดยใช้แบบบันทึกดังภาคผนวกที่ 1

การเก็บข้อมูล baseline เป็นการเก็บข้อมูลก่อนเริ่มการศึกษา และที่เดือนที่ 7 ภายหลังจากฉีดวัคซีนครบตามเกณฑ์ และเจาะเลือดตรวจระดับ Anti-HBs

การควบคุมและตรวจสอบคุณภาพของข้อมูลทำโดย double checking data

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลที่ได้จะถูกรวบรวมและวิเคราะห์ โดยทดสอบทางสถิติโดยใช้โปรแกรม IBM SPSS version 20
2. ข้อมูลเชิงปริมาณ สรุปข้อมูลในรูปของ ค่าเฉลี่ย หรือ ค่ามัธยฐาน (mean+SD หรือ median และ interquartile range) แปลผลโดยใช้ Chi-square and Fisher's exact tests
3. ข้อมูลเชิงคุณภาพ สรุปข้อมูลในรูปของ สัดส่วน หรือ ร้อยละ (Proportion หรือ percentile) แปลผลโดยใช้ Unpaired Student's t-test

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา

4.1.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (ตารางที่ 4.1)

การศึกษาเชิงทดลองแบบศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่คัดกรองเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 94 คน มีผู้ป่วยถูกคัดออกจากการศึกษาจำนวน 7 คน เป็นผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ตั้งแต่ 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร จำนวน 3 คน และเป็นผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร จำนวน 4 คน เนื่องจากไม่สามารถติดต่อผู้ป่วยได้ และไม่ได้มาเริ่มรับวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีเข็มแรก ในจำนวนผู้ป่วย 87 คน มีผู้ป่วยที่มาตรวจติดตามและฉีดวัคซีนครบตามเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 83 คน คิดเป็น 94.3% ผู้ป่วย 2 คนในกลุ่มเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ตั้งแต่ 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ไม่ได้มาฉีดวัคซีนเข็มที่ 3 ส่วนผู้ป่วยกลุ่มเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรไม่ได้มาฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 จำนวน 1 คน และไม่ได้ฉีดเข็มที่ 3 จำนวน 2 คน ในจำนวนผู้ป่วยที่มาตรวจติดตามและฉีดวัคซีนครบตามเกณฑ์ แบ่งเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรจำนวน 35 คน คิดเป็น 42.2% และกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรจำนวน 48 คน คิดเป็น 57.8%

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ผู้ป่วยทั้งหมดมีอายุเฉลี่ย 39.8 ปี (ระหว่าง 19 ถึง 76 ปี) เป็นเพศชาย 38 คน คิดเป็น 45.8% และผู้หญิง 45 คน คิดเป็น 54.2% น้ำหนักตัวเฉลี่ย 59.4 ± 11.1 กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ย 162.9 ± 8.6 เซนติเมตร และเมื่อแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มตามระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ดังตารางที่ 1 พบว่าข้อมูลด้านลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

4.1.2 ข้อมูลเกี่ยวกับการติดเชื้อเอชไอวีและยาต้านไวรัส

ระยะของการติดเชื้อเอชไอวีแรกเริ่มของผู้ป่วยแบ่งผู้ป่วยเป็นระยะต่าง ๆ ตาม CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ของสหรัฐอเมริกาได้เป็น categories A จำนวน 32 คน คิดเป็น 38.6% categories B 23 คน คิดเป็น 27.7% และ categories C 28 คน คิดเป็น 33.7% ค่าเฉลี่ยเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ในผู้ป่วยทั้งหมด 469.7 ± 232.5 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (ระหว่าง 207 ถึง 1,839 เซลล์ต่อลูกบาศก์

มิลลิเมตร) ผู้ป่วย 28 คน (33.7%) เคยมีประวัติการติดเชื้อโรคฉวยโอกาส โดยพบว่าเคยเป็นวัณโรคมากที่สุด 12 คน (42.8%) รองลงมาคือการติดเชื้อราคริปโตคอกคัส 8 คน (9.6%) และเชื้อรานิวโมซิสติส 6 คน (7.2%) ยาต้านไวรัสที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุดในกลุ่มยา NRTIs (nucleoside reverse transcriptase inhibitors) คือ tenofovir ใช้ในผู้ป่วย 64 คน คิดเป็น 77.1% ยากลุ่ม NNRTIs (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) ที่ได้รับมากที่สุดคือ efavirenz ใช้ในผู้ป่วย 60 คน (72.3%) ระยะเวลามัธยฐานของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส 49 วัน ระยะเวลาสั้นที่สุด 7 เดือน และนานที่สุด 191 เดือน โดยกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส 34 เดือน (IQR 12.5 – 55.5) เป็นระยะเวลาที่สั้นกว่ากลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรคือ 77.5 เดือน (IQR 32.5 – 122.5) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.003$) (ตารางที่ 4.2) ผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าในการศึกษานี้กินยาต้านไวรัสสม่ำเสมอและสามารถควบคุมปริมาณไวรัสได้น้อยกว่า 40 copies ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา เมื่อแบ่งข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มตามระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ก่อนการฉีดวัคซีน ดังตารางที่ 4.1 พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่มทั้งในด้านเพศ อายุ ระยะโรคเอชไอวี ประวัติการเคยติดเชื้อโรคฉวยโอกาส ไวรัสตับอักเสบบี สตรียาต้านไวรัส และระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรมาตรฐาน

4.2 ผลการศึกษาด้านการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวิทยา

4.2.1 อัตราการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ในกลุ่มผู้ป่วย 2 กลุ่มที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 แตกต่างกันก่อนการฉีดวัคซีน

ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดพบว่าการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีภายหลังการฉีดวัคซีนครบ 3 เข็มจำนวน 61 คนในผู้ป่วยทั้งหมด 83 คน คิดเป็น 73.5% ผู้ป่วยที่มีระดับ anti-HBs ระหว่างมากกว่า 10 ถึง 1,000 IU/l จำนวน 28 คน คิดเป็น 33.7% และผู้ป่วยที่มีระดับ anti-HBs สูงมากกว่า 1,000 IU ต่อลิตร จำนวน 33 คน คิดเป็น 39.8 % (ตารางที่ 4.3) ในผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรจำนวน 35 คน มีผู้ป่วยที่มีระดับ anti-HBs มากกว่า 10 IU ต่อลิตร คือเป็นกลุ่ม Responder จำนวน 23 คน คิดเป็น 65.7% และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรจำนวน 48 คน มีผู้ป่วยที่มีระดับ anti-HBs มากกว่า 10 IU ต่อลิตร มีจำนวน 38 คน คิดเป็น 79.2% แต่เมื่อเปรียบเทียบกันพบว่า อัตราการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีของทั้ง 2 กลุ่มนั้น ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.21$)

4.2.2 อัตราการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ในกลุ่มผู้ป่วย 2 กลุ่มที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 แตกต่างกันภายหลังการฉีดวัคซีน

เมื่อข้อมูลไปวิเคราะห์เพิ่มเติม โดยดูระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ที่เวลาภายหลังการฉีดวัคซีนครบ (ตารางที่ 4.4) พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรมีจำนวน 65 คน โดยผู้ป่วยที่สามารถตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีคือ มีระดับ anti-HBs มากกว่า 10 IU ต่อลิตร รวม 52 คน คิดเป็น 80% โดยผู้ป่วย 29 คน (55.8%) มีระดับ anti-HBs มากกว่า 1,000 IU/l ส่วนกลุ่มที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรจำนวน 18 คน มีจำนวนคนที่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนทั้งหมด 9 คน คิดเป็น 50% โดยผู้ป่วยที่มีระดับ anti-HBs มากกว่า 1,000 IU/l มีจำนวน 4 คน คิดเป็น 44.4% และเมื่อเปรียบเทียบกันระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.016$)

4.3 ผลการศึกษาเรื่องระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ที่เหมาะสมกับการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (รูปที่ 4.2)

อัตราการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ในกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนั้น เมื่อแบ่งตามระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ก่อนการฉีดวัคซีน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ แต่เมื่อแบ่งตามระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ภายหลังการฉีดวัคซีนจะพบว่า ในกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ตั้งแต่ 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีน้อยกว่ากลุ่มที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร 30% และมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อดูว่าระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระดับใดที่เหมาะสม และเป็นจุดตัดในการพยากรณ์การตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี โดยใช้เส้นโค้ง ROC (Receiver Operating Characteristic) จากข้อมูลการศึกษานี้ พบว่าเส้นโค้ง ROC ของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ก่อนและภายหลังการฉีดวัคซีนนั้น ไม่มีจุดตัดที่จะให้ความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ที่ดีที่สุดในการพยากรณ์การตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี โดยพื้นที่ใต้โค้ง ROC ของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ก่อนฉีดวัคซีนเท่ากับ 0.601 และพื้นที่ใต้โค้ง ROC ของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ภายหลังฉีดวัคซีนเท่ากับ 0.641 (รูปที่ 4.2)

4.4 ผลการศึกษาเรื่องปัจจัยที่ทำให้เกิดความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี

4.4.1 ความแตกต่างของปัจจัยต่าง ๆ ระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองต่อวัคซีนและกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (ตารางที่ 4.5)

ข้อมูลข้างต้นจากการศึกษานี้ พบอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีรวม 61 คน คิดเป็น 73.5% กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนมีจำนวน 22 คน คิดเป็น 26.5% ปัจจัยที่การศึกษาต่าง ๆ ก่อนหน้าทีกล่าวว่ามีผลต่อการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ เพศ อายุ ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 รวมทั้งปัจจัยบางอย่างที่อาจมีผลต่อการตอบสนองต่อวัคซีนเช่น ระยะเวลาการได้รับยาต้านไวรัส การติดเชื้อฉวยโอกาสในอดีต เมื่อนำปัจจัยดังกล่าวนี้ มาเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มที่มีระดับ anti-HBs มากกว่า 10 IU/l คือมีการตอบสนองต่อวัคซีน (responder) เทียบกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีน (non-responder) พบว่าปัจจัยต่าง ๆ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4.6) โดยเมื่อวิเคราะห์ความถดถอยโลจิสติกแบบ Binary logistic regression เพื่อดูความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ กับการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ก็พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ ต่อการตอบสนองต่อวัคซีนเช่นเดียวกัน

4.4.2 ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (ตารางที่ 4.5)

ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เป็นปัจจัยที่ดูเหมือนจะแตกต่างกันมากที่สุดคือ ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 หลังฉีดวัคซีนครบในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนมีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 หลังฉีดวัคซีนครบเฉลี่ย 441.3 ± 162.9 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ส่วนกลุ่มที่มีตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนมีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เฉลี่ย 549.2 ± 258.0 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร อย่างไรก็ตาม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.071$)

4.4.3 การเปลี่ยนแปลงของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (ตารางที่ 4.5)

ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 จะมีความผันแปรขึ้นลงได้จากหลายปัจจัย ได้แก่ การเพิ่มขึ้นจากการได้รับยาต้านไวรัส การเพิ่มขึ้นหรือลดลงของระดับเม็ดเลือดขาวรวมจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น การติดเชื้อแบคทีเรียไวรัส ภาวะเครียด การขาดสารอาหาร เป็นต้น ในการศึกษาี้ ผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ภายหลังจากฉีดวัคซีนมีจำนวน 56 คน คิดเป็น 67.3% โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน 61

คน มี 41 คน (67.2%) ที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 และในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีน 22 คน มี 15 คน (68.2%) ที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 โดยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=1.0$)

นอกจากนี้ ภายหลังจากจบการศึกษา ผู้วิจัยได้ทำการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติม (post hoc analysis) ติดตามเก็บข้อมูลระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ของผู้ป่วยย้อนหลัง 6 เดือนก่อนเข้าการศึกษา แล้วนำมาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของการเพิ่มขึ้นของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 กับการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (รูปที่ 4.3 และ รูปที่ 4.4) พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน เป็นผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ในแนวโน้มเพิ่มขึ้น 62.5% เทียบกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีน มีผู้ป่วยที่มีแนวโน้มระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เพิ่มขึ้น 81.2% โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ($P=0.22$)

4.4.4 การเปลี่ยนแปลงของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรที่มีการตอบสนองต่อวัคซีน (ตารางที่ 4.6)

จากการวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มย่อยผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรที่มีการตอบสนองต่อวัคซีน จำนวน 23 คน พบว่า ภายหลังฉีดวัคซีนครบ มีผู้ป่วยจำนวน 14 คน คิดเป็น 60.9% ที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เพิ่มขึ้นมากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนจำนวน 12 คน พบว่า ผู้ป่วย 8 คน คิดเป็น 66.7% ที่ยังคงมีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 น้อยกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ในกลุ่มย่อยที่มีจำนวนผู้ป่วยน้อย ทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.12$)

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยก่อนการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี

ลักษณะผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4	ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4	P Value
	200-350 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร (N = 35)	มากกว่า 350 เซลล์ต่อ ลูกบาศก์มิลลิเมตร (N = 48)	
เพศ			0.58
ชาย - จำนวน (%)	16 (45.7)	22 (45.8)	
หญิง - จำนวน (%)	19 (54.3)	26 (54.2)	
อายุเฉลี่ย - ปี (\pm SD)	38.7 \pm 8.6	40.7 \pm 11.3	0.25
น้ำหนักเฉลี่ย - กก. (\pm SD)	58.6 \pm 11.0	60.0 \pm 11.2	0.71
ส่วนสูงเฉลี่ย - ซม. (\pm SD)	163.1 \pm 8.5	162.7 \pm 8.8	0.72
ระยะของการติดเชื้อเอชไอวี (CDC)			0.66
Categories A	12 (34.3)	20 (41.7)	
Categories B	11 (31.4)	12 (25)	
Categories C	12 (34.2)	16 (33.3)	
ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4			
ค่าเฉลี่ย - cells/cu.mm (\pm SD)	297.3 \pm 45.7	595.4 \pm 233.5	0.003
เปอร์เซ็นต์ - % (\pm SD)	17.5 \pm 6.7	27.2 \pm 7.8	0.14
ปริมาณไวรัสเอชไอวี < 40 copies/ml	35 (100)	48 (100)	1.0
โรคติดเชื้อฉวยโอกาสในอดีต			0.91
ไม่เคย - จำนวน (%)	23 (65.7)	32 (66.7)	
วัณโรค - จำนวน (%)	4 (11.4)	8 (16.7)	
เชื้อราคริปโตคอกคัส - จำนวน (%)	4 (11.4)	4 (8.3)	
เชื้อรา Pneumocystis - จำนวน (%)	4 (11.4)	2 (4.2)	
ไวรัส CMV - จำนวน (%)	0 (0)	1 (2.1)	
Kaposi sarcoma - จำนวน (%)	0 (0)	1 (2.1)	
Anti-HCV ผลบวก - จำนวน (%)	1 (2.9)	1 (2.1)	0.67
เอนไซม์ตับก่อนฉีดวัคซีน			
SGOT - IU/l (\pm SD)	28.6 \pm 12.0	28.2 \pm 11.4)	0.63
SGPT - IU/l (\pm SD)	27.2 \pm 15.5	30.9 \pm 13.5	0.89

ตารางที่ 4.2 ข้อมูลแสดงขนาดยาต้านไวรัสของผู้ป่วยก่อนการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี

ยาต้านไวรัส	ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4	ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4	P Value
	200-350 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร (N = 35)	มากกว่า 350 เซลล์ต่อ ลูกบาศก์มิลลิเมตร (N = 48)	
ยาต้านไวรัส NRTIs*			0.95
TDF-based* - จำนวน (%)	27 (77.1)	37 (77.1)	
d4T-based* - จำนวน (%)	2 (5.7)	3 (6.2)	
AZT-based* - จำนวน (%)	5 (14.3)	7 (14.6)	
อื่น ๆ - จำนวน (%)	1 (2.9)	1 (2.1)	
ยาต้านไวรัส NNRTIs*			0.59
EFV-based* - จำนวน (%)	26 (74.3)	34 (70.8)	
NVP-based* - จำนวน (%)	5 (14.3)	6 (12.5)	
ยาต้านไวรัส PIs* - จำนวน (%)	4 (11.4)	8 (16.7)	0.59
ระยะเวลาได้ยาต้านไวรัส - เดือน (IQR)	34 (12.5 – 55.5)	77.5 (32.5 – 122.5)	0.003

*AZT = zidovudine, d4T = stavudine, EFV = efavirenz, NNRTIs = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs = nucleoside reverse transcriptase inhibitors NVP = nevirapine, PIs = protease inhibitors, TDF = tenofovir

ตารางที่ 4.3 การตอบสนองของภูมิคุ้มกัน ระดับ anti-HBs แบ่งตามระดับเม็ดเลือดขาวก่อนการฉีดวัคซีน

Anti-HBs titer (IU/l)	ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4	ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4	P Value
	200-350 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร (N = 35)	มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร (N = 48)	
Non-responders* - No. (%)	12 (34.3)	10 (20.8)	0.21
Responders - No. (%)	23 (65.7)	38 (79.2)	0.38
ระดับ 10 - 1,000 - จำนวน (%)	11 (47.8)	17 (44.7)	
ระดับ >1,000 - จำนวน (%)	12 (52.2)	21 (55.3)	

*Anti-HBs < 10 IU/l ถือว่าเป็น non-responder

ตารางที่ 4.4 การตอบสนองของภูมิคุ้มกัน ระดับ anti-HBs แบ่งตามระดับเม็ดเลือดขาวภายหลังฉีดวัคซีนครบ

Anti-HBs titer (IU/l)	ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4	ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4	P Value
	200-350 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร (N = 18)	มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร (N = 65)	
Non-responders* - No. (%)	9 (50)	13 (20)	0.016
Responders - No. (%)	9 (50)	52 (80)	0.03
ระดับ 10 - 1,000 - จำนวน (%)	5 (55.6)	23 (44.2)	
ระดับ >1,000 - จำนวน (%)	4 (44.4)	29 (55.8)	

*Anti-HBs < 10 IU/l ถือว่าเป็น non-responder

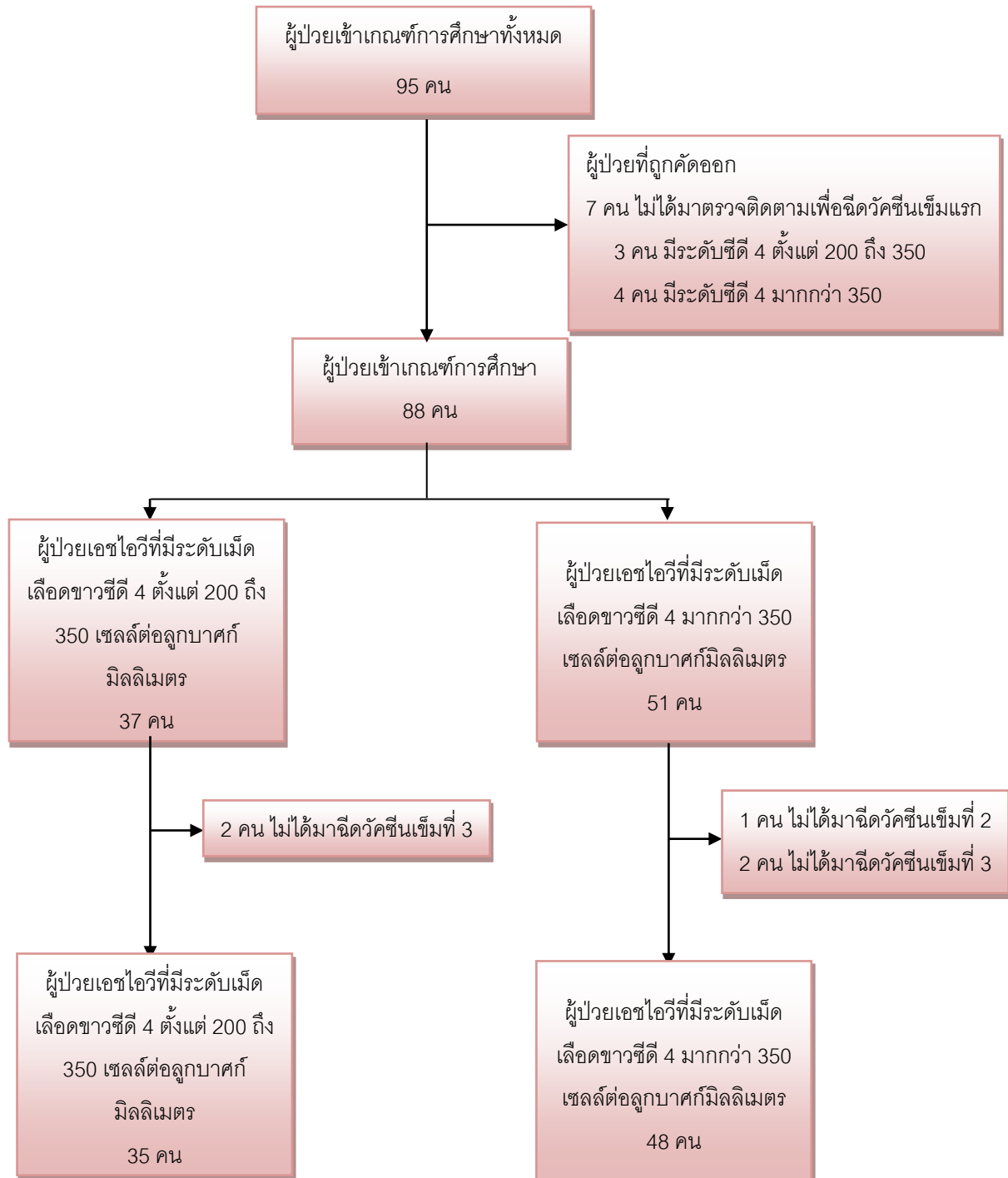
ตารางที่ 4.5 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองของภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี

	ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ การฉีดวัคซีน (N = 22)	ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อ การฉีดวัคซีน (N = 61)	P Value
เพศชาย - จำนวน (%)	12 (54.5)	26 (42.6)	0.45
อายุเฉลี่ย - ปี (\pm SD)	39.0 \pm 9.5	40.2 \pm 10.6	0.65
ระดับเม็ดเลือดขาวชนิด 4 ก่อนฉีดวัคซีน			
ค่าเฉลี่ย - cells/cu.mm (\pm SD)	409.9 \pm 163.0	491.3 \pm 250.6	0.16
เปอร์เซ็นต์ - % (\pm SD)	20.9 \pm 9.2	23.9 \pm 8.5	0.17
ระดับเม็ดเลือดขาวชนิด 4 หลังฉีดวัคซีน			
ครบ			
ค่าเฉลี่ย - cells/cu.mm (\pm SD)	441.3 \pm 162.9	549.2 \pm 258.0	0.07
เปอร์เซ็นต์ - % (\pm SD)	22.2 \pm 8.1	25.1 \pm 8.2	0.17
การเปลี่ยนแปลงของชนิด 4	31.4 \pm 70.9	57.9 \pm 134.4	0.38
การติดเชื้อฉวยโอกาสในอดีต - จำนวน (%)	6 (27.3)	22 (36.1)	0.36
ระยะเวลาได้ยาค้ำไวรัส - เดือน (IQR)	33.5 (7 - 60)	64 (26.5 - 101.5)	0.09

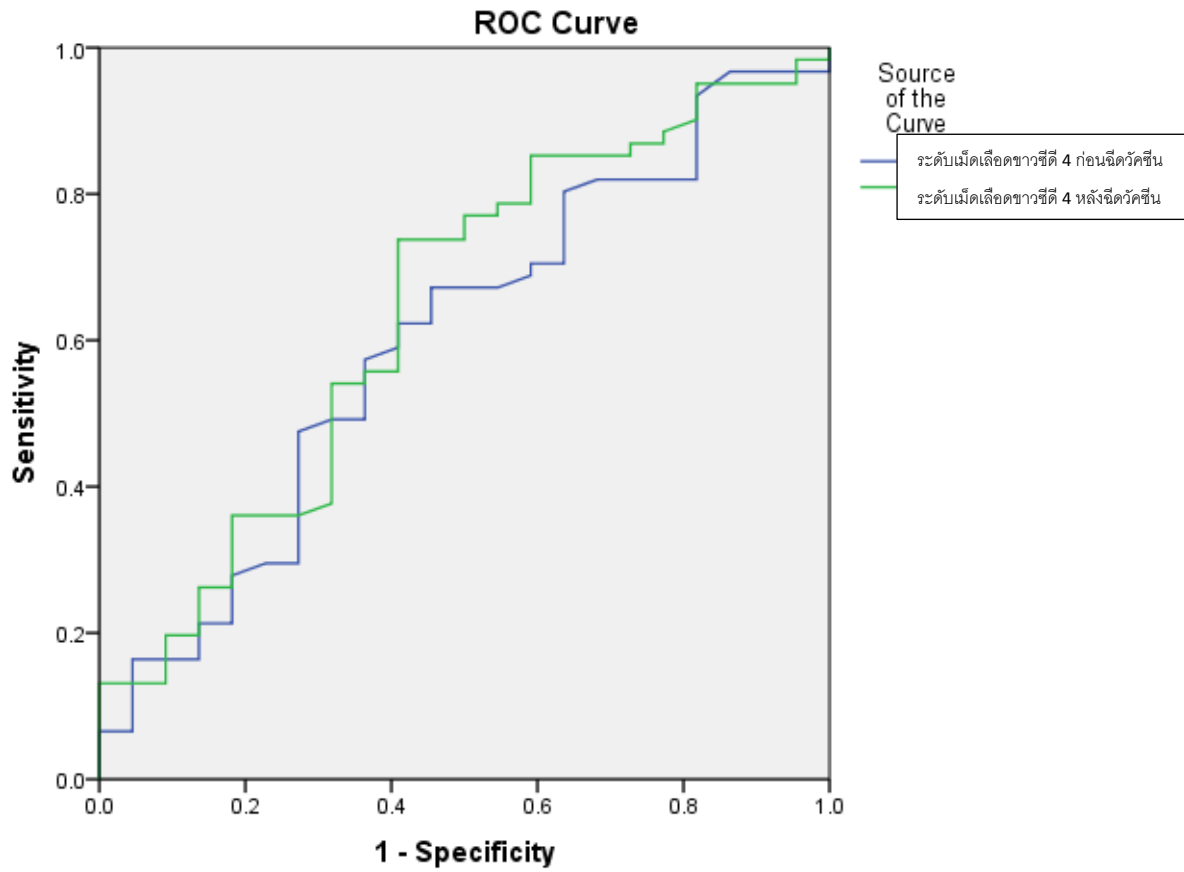
ตารางที่ 4.6 ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ภายหลังการฉีดวัคซีน ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

ลักษณะผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่ไม่ ตอบสนองต่อการฉีด วัคซีน (N = 12)	ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการฉีด วัคซีน (N = 23)
ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ภายหลังฉีดวัคซีน 200- 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร - จำนวน (%)	8 (66.7)	26 (39.1)
ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ภายหลังฉีดวัคซีน มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร - จำนวน (%)	4 (33.3)	14 (60.9)

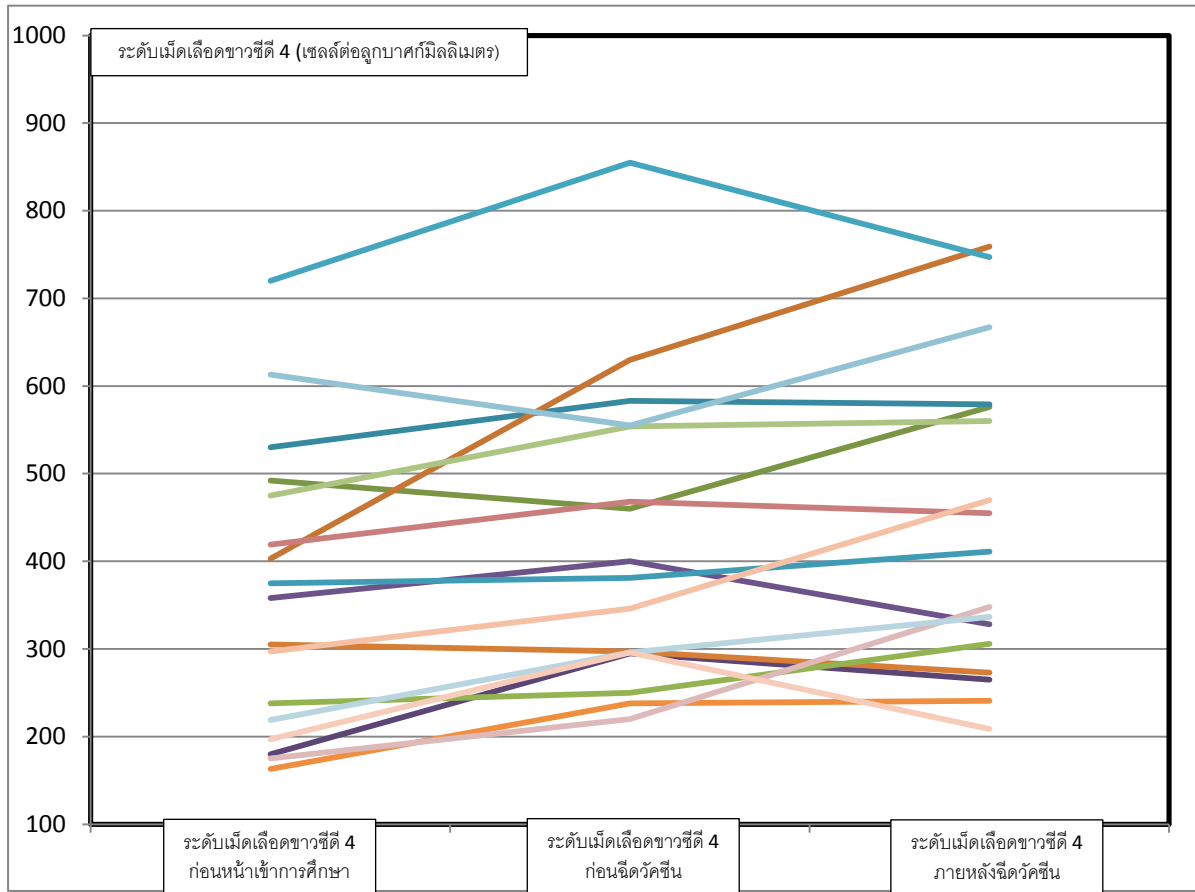
รูปที่ 4.1 แผนภาพการนำผู้ป่วยเข้าการศึกษา



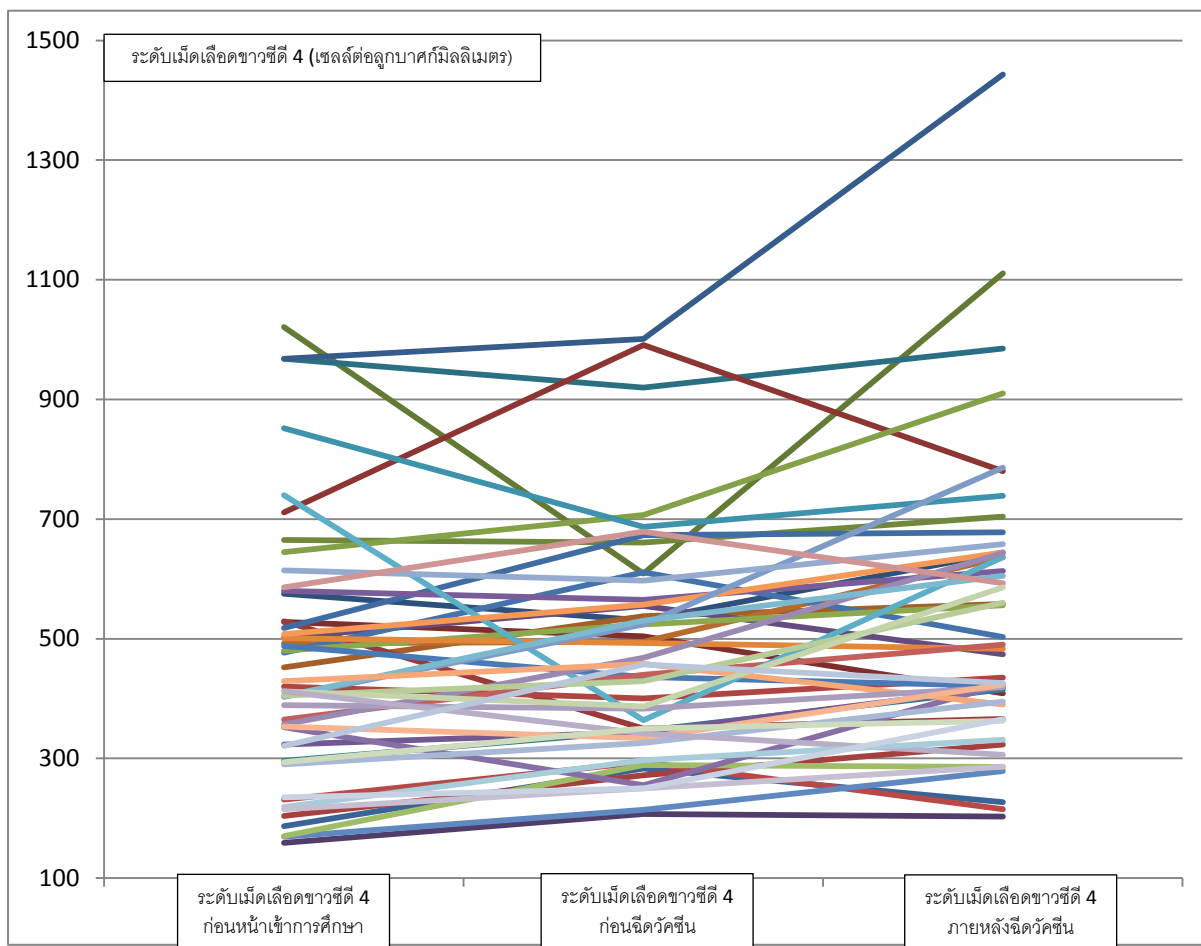
รูปที่ 4.2 เส้นโค้ง ROC ของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ก่อนและหลังการฉีดวัคซีนในการพยากรณ์การตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี



รูปที่ 4.3 แนวโน้มของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไวรัส ตั้บอักเสบบี (non-responder)



รูปที่ 4.4 แนวโน้มของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี (responder)



อภิปรายผลการวิจัย

5.1 อภิปรายผลการวิจัยด้านข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ในด้านข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่เข้ามาในการศึกษานี้ เป็นผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัสอย่างสม่ำเสมอ และตอบสนองต่อยาต้านไวรัส สามารถควบคุมปริมาณไวรัสได้น้อยกว่า 40 copies/ml ตลอดการศึกษา กลุ่มผู้ป่วยจึงเป็นผู้ป่วยที่สุขภาพทั่วไปแข็งแรงดี อายุเฉลี่ยอยู่ในวัยกลางคนคือ 39 ปี โดยมีข้อมูลด้านประชากรศาสตร์ทั้ง อายุ เพศ น้ำหนัก และส่วนสูงที่ใกล้เคียงกัน เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วย 2 กลุ่มที่นำไปวิเคราะห์เปรียบเทียบกันในการศึกษานี้ คือกลุ่มที่มีระดับเม็ดเลือดขาวระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และกลุ่มที่มีระดับเม็ดเลือดขาวมากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เมื่อแบ่งผู้ป่วยเอชไอวีออกเป็นระยะตามเกณฑ์ของ CDC โดย categories A คือกลุ่มที่ไม่แสดงอาการ จนถึง categories C คือกลุ่มที่แสดงอาการของโรคเอดส์ชัดเจน รวมทั้งประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาสเช่น วัณโรค และเชื้อราชนิดต่าง ๆ ซึ่งการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้การตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีไม่ดีเท่ากลุ่มคนปกติ (33, 50) ในการศึกษานี้พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่มรวมทั้งไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อวัคซีนด้วย เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองเทียบกับกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีน อาจเนื่องมาจาก การวินิจฉัยระยะของการติดเชื้อเอชไอวี เป็นการวินิจฉัยในครั้งแรก ซึ่งยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส แต่ในกลุ่มผู้ป่วยของการศึกษานี้ เป็นกลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสมานานแล้วและควบคุมไวรัสได้ นั่นคือการควบคุมตัวแปรด้านโรคติดเชื้ออื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อการตอบสนองต่อวัคซีนได้

ข้อมูลด้านยาต้านไวรัสในการศึกษาก่อนหน้าของเลลานี ไพฑูรย์พงษ์ และคณะ (69) เพื่อดูปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อวัคซีนมีการใช้ยาต้านไวรัส efavirenz มากกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีน แต่ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีจำนวนน้อยเพียง 28 คน ตรงข้ามกับในการศึกษานี้ มีขนาดผู้ป่วยเข้าศึกษาจำนวนมากกว่า เมื่อแบ่งเป็นกลุ่มย่อยตามระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 และกลุ่มย่อยแบ่งตามการตอบสนองต่อวัคซีน ผู้ป่วยประมาณ 70% ของแต่ละกลุ่มได้รับยา efavirenz โดยไม่แตกต่างกันทางสถิติ

เนื่องจากผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่ในประเทศไทย มักจะมารักษาเมื่อแสดงอาการของโรคเอดส์และมีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ที่ต่ำมาก ระยะเวลาที่ได้รับยาต้านไวรัสในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ที่สูงกว่า ย่อมได้รับยาต้านไวรัสยาวนานกว่ากลุ่มที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ต่ำกว่าเช่นเดียวกับการศึกษานี้ แต่เมื่อแบ่งกลุ่มตามการตอบสนองต่อวัคซีน ไม่แตกต่างกันทางสถิติ

5.2 อภิปรายผลการวิจัยด้านการตอบสนองต่อวัคซีน

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมีโอกาสติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้ง่ายเพราะไวรัสทั้ง 2 ชนิดมีการแพร่เชื้อแบบเดียวกัน การป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีโดยการฉีดวัคซีนถือเป็นกุญแจสำคัญในการป้องกันการเกิดโรค และภาวะแทรกซ้อนของโรคตับจากไวรัสตับอักเสบบีได้ดีที่สุด โดยหลายการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีนั้น มีการตอบสนองได้น้อยกว่ากลุ่มคนปกติ การศึกษาแบบย้อนหลังในระหว่างที่มีการรักษาด้วยยาต้านไวรัสชนิด HAART หลายการศึกษาพบว่า ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ที่ต่ำและปริมาณไวรัสในเลือดที่สูงเป็นปัจจัยหลัก ๆ ที่สำคัญที่มีผลกระทบต่อ การตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (60, 61, 65) การศึกษาแบบย้อนหลังของ Kim และคณะพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีเพียง 25-50% น้อยกว่ากลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าปริมาณไวรัสเอชไอวีเป็นอีกปัจจัยที่มีผลกระทบต่อ การตอบสนองต่อวัคซีน (61)

ในการศึกษาแบบไปข้างหน้าเพื่อดูการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี และปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อวัคซีน Parischa และคณะ (64) ทำการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวี 27 คน พบว่าในจำนวนผู้ป่วย 13 คนที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี มีถึง 47% ที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และอีกการศึกษาแบบ randomized controlled trial ของ Flynn และคณะ (68) ที่ทำการศึกษาการเพิ่มขนาดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี เทียบกับขนาดวัคซีนมาตรฐาน พบว่ามีเพียง 20% ของผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4 น้อยกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรที่ตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีอัตราการตอบสนองถึง 70% อย่างไรก็ตาม การศึกษาก่อนหน้านี้ ไม่ได้ควบคุมตัวแปรที่สำคัญคือปริมาณไวรัสที่มีผลกระทบต่อ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้

ข้อแตกต่างที่สำคัญในการศึกษานี้ เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบไปข้างหน้า เพื่อเปรียบเทียบผลของการตอบสนองของภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสอย่างสม่ำเสมอ และมีปริมาณไวรัสน้อยกว่า 40 copies ต่อมิลลิลิตร เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าการศึกษาแรก ที่มีการควบคุมปัจจัยในด้านไวรัสเอชไอวีซึ่งมีผลกระทบต่อ การตอบสนองต่อวัคซีน โดยศึกษาเปรียบเทียบการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยที่มีระดับซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร โดยพบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีอัตราการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนคือ กลุ่มที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรจะตอบสนองน้อยกว่าคือ 65.7% เทียบกับกลุ่มที่เม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรที่มีอัตราการตอบสนอง 79.2% ต่างกัน 13.5% แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.38$)

เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ภายหลังฉีดวัคซีนครบ ระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อวัคซีน จะพบความแตกต่างกัน 30% และมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เฉลี่ย 297.3 ± 45.7 คือประมาณ 300 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ซึ่งอยู่ในค่าค่อนข้างสูง และระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เป็นค่าที่ไม่คงที่มีการขึ้นลงเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา และผันแปรตามปัจจัยหลายอย่าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการได้รับยาต้านไวรัสทำให้มีระดับที่เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เมื่อเวลาผ่านไป 6 เดือน ภายหลังการศึกษาย่อมมีกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เพิ่มขึ้นมากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ทำให้ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มีความแตกต่างกันในระหว่าง 2 กลุ่ม

ข้อมูลดังกล่าว ทำให้เกิดคำถามว่า การที่ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ที่เพิ่มขึ้น คือการที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาต้านไวรัส ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ อาจเป็นปัจจัยที่มีผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนที่ดีขึ้น จากการวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษานี้ พบว่า ระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี มีจำนวนผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ประมาณ 67% ใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูลเรื่องการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีกับผลกระทบต่อระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ในผู้ป่วยเอชไอวีว่า มีความสัมพันธ์กันหรือไม่ และการเริ่มต้นการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ไม่สามารถรู้ได้ว่า ผู้ป่วยแต่ละคนจะมีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงจนกระทั่งจบการศึกษา

ผู้วิจัยจึงได้เก็บวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมภายหลังจบการศึกษา เพื่อดูความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ในกลุ่มผู้ป่วยก่อนหน้าเข้าการศึกษา ว่ามีผลกระทบหรือมีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีหรือไม่ โดยพบว่าระหว่างกลุ่มที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อวัคซีน มีจำนวนผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ไม่แตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่มเช่นเดียวกับผลที่ได้จากการศึกษา

5.3 ข้อจำกัดของการวิจัย

การศึกษาแบบไปข้างหน้าแบบ non-randomized prospective study ผู้วิจัยทั้งหมดรู้ข้อมูลเรื่องระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ของผู้ป่วยทั้งหมด อาจทำให้มีอคติในเลือกผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา การวิเคราะห์ข้อมูลต่าง ๆ รวมทั้งอคติในการติดตามผู้ป่วยให้มาฉีดวัคซีน ทำให้มีผลต่อการวิเคราะห์ข้อมูล ทำให้มีความแตกต่างของอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนของกลุ่มผู้ป่วย 2 กลุ่มไม่มีนัยสำคัญทางสถิติได้ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ขาดการติดต่อ หรือไม่ได้มาฉีดวัคซีน มีจำนวนใกล้เคียงกันทั้ง 2 กลุ่ม

เนื่องด้วยระยะเวลาในการศึกษาที่จำกัด ทำให้ได้ผู้ป่วยกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ได้เพียง 35 คน จากการคำนวณขนาดตัวอย่าง 43 คน คิดเป็น 81.3% น่าจะมีผลกระทบต่อความสำคัญทางสถิติต่าง ๆ และทำให้ไม่เห็นความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่มได้

5.4 ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัยและการนำไปใช้

การศึกษานี้ให้ผลที่สนับสนุนการศึกษาก่อนหน้านี้ต่าง ๆ ทั้งแบบย้อนหลังและแบบไปข้างหน้าที่ระดับเม็ดเลือดขาวสูงกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร จะมีอัตราการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีที่สูงกว่ากลุ่มที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ต่ำกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ประมาณ 13.5% แม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีค่าเฉลี่ยของเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ประมาณ 300 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร จำนวน 23 คน (65.7%) ที่ตอบสนองต่อการฉีดวัคซีน โดยผู้ป่วยในกลุ่มนี้จำนวน 14 คน (60.9%) ที่มีการตอบสนองต่อวัคซีน และมีการเปลี่ยนแปลงของระดับซีดี 4 ภายหลังการฉีดวัคซีนเพิ่มขึ้นเป็นมากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร แม้ว่า การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของการเพิ่มขึ้นของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 กับอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนจะไม่แตกต่างกันทางสถิติ แต่อาจอนุมานได้ว่า ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีภูมิคุ้มกันไวรัสตับอักเสบบี ควรได้รับการฉีดวัคซีนทุกคนที่มีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อ

ลูกบาศก์มิลลิเมตร และผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรควรรีดวัคซีนเมื่อผู้ป่วยมีแนวโน้มที่จะมีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวชนิด 4 ไปถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร อาจได้อัตราการตอบสนองต่อวัคซีนมากขึ้น

5.5 การศึกษาในอนาคต

5.5.1 การศึกษาในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ ที่เก็บข้อมูลการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี เมื่อนัดวัคซีนในผู้ป่วยที่ระดับเม็ดเลือดขาวชนิด 4 ที่แตกต่างกัน ทำการวิเคราะห์ผ่านเส้นโค้ง ROC เพื่อหาจุดตัดที่เหมาะสมที่สุดของระดับเม็ดเลือดขาวชนิด 4 ที่พยากรณ์การตอบสนองต่อวัคซีนได้

5.5.2 การศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่ม (prospective randomized study) และมีระยะเวลาทำการศึกษามากขึ้น อาจเห็นความแตกต่างของกลุ่มผู้ป่วย 2 กลุ่มได้ และอาจต้องมีจำนวนผู้ป่วยเข้าการศึกษาที่เพิ่มมากขึ้นด้วย

5.5.3 การศึกษาไปข้างหน้าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวชนิด 4 ระหว่าง 200 ถึง 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาวชนิด 4 กับอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบี

รายการอ้างอิง

1. Hogg RS, O'Shaughnessy MV, Gataric N, Yip B, Craib K, Schechter MT, et al. Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals. **Lancet**. 1997;349:1294.
2. Lederman MM. Immune restoration and CD4+ T-cell function with antiretroviral therapies. **AIDS**. 2001;15 Suppl 2:S11-5.
3. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. **Ann Intern Med**. 2001;135:17-26.
4. Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD, Fleming PL. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. **J Infect Dis**. 2003;188:571-7.
5. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr., Phair J, Visscher B, Munoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). **Lancet**. 2002;360:1921-6.
6. DHHS. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. **Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents**. [updated Feb 12, 2013].
7. Sungkanuparph S, Techasathit W, Utaipiboon C, Chasombat S, Bhakeecheep S, Leechawengwongs M, et al. Thai national guidelines for antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults and adolescents 2010. **Asian Biomedicine**. 2010;4:515-28.
8. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. **Trends Mol Med**. 2012;18:182-92.
9. Reitz M, Jr., Gallo R. Human Immunodeficiency Viruses. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases**. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2323-35.
10. Stebbing J, Gazzard B, Douek DC. Where does HIV live? **N Engl J Med**. 2004;350:1872-80.
11. Jiang G, Espeseth A, Hazuda DJ, Margolis DM. c-Myc and Sp1 contribute to proviral latency by recruiting histone deacetylase 1 to the human immunodeficiency virus type 1 promoter. **J Virol**. 2007;81:10914-23.
12. Cohen MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. **N Engl J Med**. 2011;364:1943-54.

13. Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease. Part 1: cellular and humoral immune responses. **Ann Intern Med.** 2001;134:761-76.
14. Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. **Annu Rev Immunol.** 1996;14:233-58.
15. O'Shea JJ, Ma A, Lipsky P. Cytokines and autoimmunity. **Nat Rev Immunol.** 2002;2:37-45.
16. Wei X, Decker JM, Wang S, Hui H, Kappes JC, Wu X, et al. Antibody neutralization and escape by HIV-1. **Nature.** 2003;422:307-12.
17. Chun TW, Fauci AS. HIV reservoirs: pathogenesis and obstacles to viral eradication and cure. **AIDS.** 2012;26:1261-8.
18. Chun TW, Finzi D, Margolick J, Chadwick K, Schwartz D, Siliciano RF. In vivo fate of HIV-1-infected T cells: quantitative analysis of the transition to stable latency. **Nat Med.** 1995;1:1284-90.
19. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. **N Engl J Med.** 2008;359:1486-500.
20. Lok AS. Chronic hepatitis B. **N Engl J Med.** 2002;346:1682-3.
21. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. **AIDS.** 2005;19:221-40.
22. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. **Gastroenterology.** 2003;125:444-51.
23. Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B virus infection. **Lancet.** 2009;373:582-92.
24. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. **Gastroenterology.** 2002;122:1756-62.
25. Erhardt A, Blondin D, Hauck K, Sagir A, Kohnle T, Heintges T, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. **Gut.** 2005;54:1009-13.
26. Bhattacharya D, Thio CL. Review of hepatitis B therapeutics. **Clin Infect Dis.** 2010;51:1201-8.
27. Koziel M, Thio CL. Hepatitis B virus and Hepatitis Delta virus. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, editors. **Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed.** Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2059-86.
28. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. **Hepatology.** 2009;50:661-2.
29. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States:

recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. **MMWR Recomm Rep.** 2006;55:1-33; quiz CE1-4.

30. Thomas DL, Cannon RO, Shapiro CN, Hook EW, 3rd, Alter MJ, Quinn TC. Hepatitis C, hepatitis B, and human immunodeficiency virus infections among non-intravenous drug-using patients attending clinics for sexually transmitted diseases. **J Infect Dis.** 1994;169:990-5.

31. Housset C, Pol S, Carnot F, Dubois F, Nalpas B, Housset B, et al. Interactions between human immunodeficiency virus-1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. **Hepatology.** 1992;15:578-83.

32. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). **MMWR Recomm Rep.** 1991;40:1-25.

33. Pirofski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. **Clin Microbiol Rev.** 1998;11:1-26.

34. Ukena T, Esber H, Bessette R, Parks T, Crocker B, Shaw FE, Jr. Site of injection and response to hepatitis B vaccine. **N Engl J Med.** 1985;313:579-80.

35. Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H. Immunogenicity of hepatitis B Vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. **Am J Prev Med.** 1998;15:1-8.

36. Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. **Clin Infect Dis.** 2011;53:68-75.

37. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. **N Engl J Med.** 1986;315:209-14.

38. Andre FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. **Am J Med.** 1989;87:14S-20S.

39. Wood RC, MacDonald KL, White KE, Hedberg CW, Hanson M, Osterholm MT. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. **JAMA.** 1993;270:2935-9.

40. Treadwell TL, Keeffe EB, Lake J, Read A, Friedman LS, Goldman IS, et al. Immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines in older individuals. **Am J Med.** 1993;95:584-8.

41. Roome AJ, Walsh SJ, Cartter ML, Hadler JL. Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. **JAMA**. 1993;270:2931-4.
42. Hsu LC, Lin SR, Hsu HM, Chao WH, Hsieh JT, Wang MC, et al. Ethnic differences in immune responses to hepatitis B vaccine. **Am J Epidemiol**. 1996;143:718-24.
43. Craven DE, Awdeh ZL, Kunches LM, Yunis EJ, Dienstag JL, Werner BG, et al. Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. Results of revaccination and genetic typings. **Ann Intern Med**. 1986;105:356-60.
44. Li Y, Ni R, Song W, Shao W, Shrestha S, Ahmad S, et al. Clear and independent associations of several HLA-DRB1 alleles with differential antibody responses to hepatitis B vaccination in youth. **Hum Genet**. 2009;126:685-96.
45. Van Thiel DH, el-Ashmawy L, Love K, Gavalier JS, Starzl TE. Response to hepatitis B vaccination by liver transplant candidates. **Dig Dis Sci**. 1992;37:1245-9.
46. Van Thiel DH, Gavalier JS. Response to HBV vaccination in patients with severe liver disease. Absence of an HLA effect. **Dig Dis Sci**. 1992;37:1447-51.
47. Crosnier J, Jungers P, Courouce AM, Laplanche A, Benhamou E, Degos F, et al. Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in french haemodialysis units: II, Haemodialysis patients. **Lancet**. 1981;1:797-800.
48. Seaworth B, Drucker J, Starling J, Drucker R, Stevens C, Hamilton J. Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis. **J Infect Dis**. 1988;157:332-7.
49. Weitberg AB, Weitzman SA, Watkins E, Hinkle C, O'Rourke S, Dienstag JL. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in oncology patients receiving chemotherapy. **J Clin Oncol**. 1985;3:718-22.
50. de Bruyn G. Cofactors that may influence vaccine responses. **Curr Opin HIV AIDS**. 2010;5:404-8.
51. Krieg AM. Toll-free vaccines? **Nat Biotechnol**. 2007;25:303-5.
52. Moir S, Fauci AS. B cells in HIV infection and disease. **Nat Rev Immunol**. 2009;9:235-45.
53. Mehta N, Cunningham CK, Flynn P, Pepe J, Obaro S, Kapogiannis BG, et al. Impaired generation of hepatitis B virus-specific memory B cells in HIV infected individuals following vaccination. **Vaccine**. 2010;28:3672-8.
54. Biggar RJ, Goedert JJ, Hoofnagle J. Accelerated loss of antibody to hepatitis B surface antigen among immunodeficient homosexual men infected with HIV. **N Engl J Med**. 1987;316:630-1.

55. Landrum ML, Hullsiek KH, Chun HM, Crum-Cianflone NF, Ganesan A, Weintrob AC, et al. The timing of hepatitis B virus (HBV) immunization relative to human immunodeficiency virus (HIV) diagnosis and the risk of HBV infection following HIV diagnosis. **Am J Epidemiol.** 2011;173:84-93.
56. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. **J Clin Gastroenterol.** 1992;14:27-30.
57. Keet IP, van Doornum G, Safary A, Coutinho RA. Insufficient response to hepatitis B vaccination in HIV-positive homosexual men. **AIDS.** 1992;6:509-10.
58. Collier AC, Corey L, Murphy VL, Handsfield HH. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. **Ann Intern Med.** 1988;109:101-5.
59. Landrum ML, Hullsiek KH, Ganesan A, Weintrob AC, Crum-Cianflone NF, Barthel RV, et al. Hepatitis B vaccination and risk of hepatitis B infection in HIV-infected individuals. **AIDS.** 2010;24:545-55.
60. Landrum ML, Huppler Hullsiek K, Ganesan A, Weintrob AC, Crum-Cianflone NF, Barthel RV, et al. Hepatitis B vaccine responses in a large U.S. military cohort of HIV-infected individuals: another benefit of HAART in those with preserved CD4 count. **Vaccine.** 2009;27:4731-8.
61. Kim HN, Harrington RD, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Independent clinical predictors of impaired response to hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. **Int J STD AIDS.** 2008;19:600-4.
62. Bailey CL, Smith V, Sands M. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults. **Int J Infect Dis.** 2008;12:e77-83.
63. Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Lanza A, Gomma M, Nardi S, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine with high dose and increasing number of injections in HIV infected adult patients. **Vaccine.** 2009;27:17-22.
64. Pasricha N, Datta U, Chawla Y, Singh S, Arora SK, Sud A, et al. Immune responses in patients with HIV infection after vaccination with recombinant Hepatitis B virus vaccine. **BMC Infect Dis.** 2006;6:65.
65. Ungulkraiwit P, Jongjirawisan Y, Atamasirikul K, Sungkanuparph S. Factors for predicting successful immune response to hepatitis B vaccination in HIV-1 infected patients. **Southeast Asian J Trop Med Public Health.** 2007;38:680-5.
66. Veiga AP, Casseb J, Duarte AJ. Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA+ (naive) and CD45RO+ (memory) subsets in HIV-1-infected subjects. **Vaccine.** 2006;24:7124-8.

67. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. **Vaccine**. 2005;23:2902-8.
68. Flynn PM, Cunningham CK, Rudy B, Wilson CM, Kapogiannis B, Worrell C, et al. Hepatitis B vaccination in HIV-infected youth: a randomized trial of three regimens. **J Acquir Immune Defic Syndr**. 2011;56:325-32.
69. Paitoonpong L, Suankratay C. Immunological response to hepatitis B vaccination in patients with AIDS and virological response to highly active antiretroviral therapy. **Scand J Infect Dis**. 2008;40:54-8.
70. Cornejo-Juarez P, Volkow-Fernandez P, Escobedo-Lopez K, Vilar-Compte D, Ruiz-Palacios G, Soto-Ramirez LE. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. **AIDS Res Ther**. 2006;3:9.
71. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, Gantt K, Hedayati S, Mannix M, et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. **N Engl J Med**. 1996;334:1222-30.
72. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. **Vaccine**. 2000;18:1161-5.

ภาคผนวก

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การเปรียบเทียบการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัส
ในกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรเทียบกับกลุ่มที่มีเม็ดเลือดขาว
ชนิดซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

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

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ที่
อยู่.....ได้อ่าน
รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และข้าพเจ้า
ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วย
เอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบาย
จากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการ
วิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลา
และโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่
ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการ
รักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย โดยจะไม่ได้รับการชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการ
เข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจาก
ข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงาน
คณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไป
เพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำ
ยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วม
โครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการใช้สิทธิ์ในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

Case Record Form

A comparison of immunological response to hepatitis B vaccination in HIV-infected patients with CD4 of more than 200 cells/mm³ and more than 350 cells/mm³ and virological response to highly active antiretroviral therapy

1. Patient number _____
 2. Gender male female
 3. Year of birth _____ Age _____ years
 4. Weight _____ kg Height _____ cm
- HIV status before vaccination**
5. HIV staging – CDC classification
 categories A Categories B Categories C
 6. History of opportunistic infection
 - (1) Mycobacterial infection
 TB MAC Others _____
 - (2) Disseminated fungal infection
 Cryptococcosis Histoplasmosis Penicilliosis
 - (3) Pneumocystis infection
 - (4) CNS toxoplasmosis
 - (5) CMV diseases
 Retinitis Pneumonia Others _____
 - (6) Neoplasm –related HIV infection
 NHL _____ SMT CA cervix Others _____
 - (7) Other (specify) _____
 7. CD4+ _____ cell/ul _____ %
 8. HIV RNA Viral load _____ copies/ml _____ logC/ml
- Before vaccination**
9. Anti-HCV Positive Negative Unknown
 10. HBV
 - (1) AntiHBc Positive Negative
 - (2) AntiHBs Positive Negative
 - (3) HBsAg Positive Negative
- HAART regimen**
11. First regimen
 - (1) NRTI:

<input type="checkbox"/> AZT+3TC	<input type="checkbox"/> TDF/FTC	<input type="checkbox"/> TDF+3TC
<input type="checkbox"/> ABV+3TC	<input type="checkbox"/> d4T+3TC	<input type="checkbox"/> Other _____
 - (2) NNRTI:

<input type="checkbox"/> EFV	<input type="checkbox"/> NVP
------------------------------	------------------------------
 - (3) PI:

<input type="checkbox"/> Lopinavir/r	<input type="checkbox"/> Darunavir/r	<input type="checkbox"/> Indinavir
<input type="checkbox"/> Indinavir/r	<input type="checkbox"/> Atazanavir/r	<input type="checkbox"/> Other _____
 12. Second regimen
 - (1) NRTI:

<input type="checkbox"/> AZT+3TC	<input type="checkbox"/> TDF/FTC	<input type="checkbox"/> TDF+3TC
----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------

ABV+3TC d4T+3TC Other___

(2) NNRTI:

EFV NVP

(3) PI:

Lopinavir/r Darunavir/r Indinavir

Indinavir/r Atazanavir/r Other__

13. Duration of HAART _____ months

14. History of HBV vaccine

Non-responder Never Unknown

15. Liver function test

(1) SGOT _____

(2) SGPT _____

(3) ALP _____

(4) TB _____

(5) DB _____

After HBV vaccine status

16. Anti-HBs at 30 days after last dose of HBV vaccine _____ IU/L

17. HBsAg Positive Negative Unknown

18. Anti-HBc Positive Negative Unknown

19. Anti-HCV Positive Negative Unknown

20. CD4+ _____ cell/ul _____ %

21. HIV RNA Viral load _____ copies/ml _____ logC/ml

22. Liver function test

(1) SGOT _____

(2) SGPT _____

(3) ALP _____

(4) TB _____

(5) DB _____

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	นพ. พัทธ์เดชพรเทวัญ	
วันเดือนปีเกิด	27 พฤษภาคม พ.ศ. 2526	จังหวัดกรุงเทพมหานคร
ประวัติการศึกษาและการทำงาน		
	นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2544-2549
	แพทย์ใช้ทุนอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จันทบุรี	2550-2553
	แพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	2554-ปัจจุบัน
ปริญญาและประกาศนียบัตร		
	แพทยศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับสอง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2550
	วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	2554
สมาชิกสมาคมวิชาชีพ		
	สมาชิกแพทยสภา	2550-ปัจจุบัน
	สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย	2554-ปัจจุบัน
	สมาชิกสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย	2554-ปัจจุบัน