

การใช้ระบบคะแนนบาร์ดร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นในตับหรือการตรวจวัดระดับ
กรดไฮยาลูโรนิกในเลือดเพื่อใช้วินิจฉัยภาวะพังผืดรุนแรงจากพยาธิสภาพในตับของ
ผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ

นางสาวธนัสณี สุนทรหมโนกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2554

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

COMBINATION OF BARD SCORING SYSTEM AND TRANSIENT
ELASTOGRAPHY OR SERUM HYALURONIC ACID FOR DIAGNOSIS OF
ADVANCED FIBROSIS IN PATIENTS WITH NAFLD

Miss Tanassanee Soontornmanokul

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2011

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การใช้ระบบคะแนนบาร์ด่วมกับการวัดความยืดหยุ่นใน ตับหรือการตรวจวัดระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดเพื่อใช้ วินิจฉัยภาวะ พังผืดรุนแรงจากพยาธิสภาพในตับของ ผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ
โดย	นางสาวธันสนี สุนทรมนิกุล
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมบัติ ตีประเสริฐสุข
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็น
ส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์โสภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุชัย สุเทพารักษ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมบัติ ตีประเสริฐสุข)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วีรพันธุ์ ไชวิฑูรกิจ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.ปรัชญา คงทวีเลิศ)

ธนส์นี สุนทรหมโนกุล: การใช้ระบบคะแนนบาร์ดร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นในตับ หรือ การตรวจวัดระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดเพื่อใช้วินิจฉัยภาวะพังผืดรุนแรงจากพยาธิสภาพในตับของผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ (COMBINATION OF BARD SCORING SYSTEM AND TRANSIENT ELASTOGRAPHY OR SERUM HYALURONIC ACID FOR DIAGNOSIS OF ADVANCED FIBROSIS IN PATIENTS WITH NAFLD) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. นพ. สมบัติ ตีระประเสริฐสุข, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ. นพ. ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์, 50 หน้า

ความสำคัญและที่มาของปัญหางานวิจัย โรคไขมันเกาะตับเป็นหนึ่งในสาเหตุหลักของโรคตับอักเสบเรื้อรังและสามารถทำให้เกิดตับแข็งได้ ภาวะพังผืดรุนแรงในตับเป็นปัจจัยหลักที่ทำให้ทำนายโอกาสเกิดตับแข็งนี้ ปัจจุบันต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยพังผืดในตับซึ่งอาจมีภาวะแทรกซ้อนจากการทำหัตถการ จึงเป็นที่มาของการหาเครื่องมือการตรวจพังผืดในตับที่สามารถใช้แทนการเจาะตับได้แก่ BARD SCORE ค่าความยืดหยุ่นของตับและค่ากรดไฮยาลูโรนิก

วัตถุประสงค์ของการวิจัย ศึกษาความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำของการใช้ BARD scoring system ร่วมกับ Fibroscan™ หรือการวัดระดับ serum Hyaluronic acid ในผู้ป่วย NAFLD เทียบกับการเจาะตับที่เป็นวิธีตรวจมาตรฐาน (Gold standard)

ระเบียบวิธีการวิจัย ผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับที่ได้รับการวินิจฉัยจากการตรวจเลือดดูการทำงานของตับและการตรวจทางรังสีวิทยาที่เข้าได้กับภาวะไขมันเกาะตับจะได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง คำนวณดัชนีมวลกายและ BARD SCORE (BMI >28=1 คะแนน, อัตราส่วนAST/ALT >0.8=2 คะแนน, ภาวะเบาหวาน=1 คะแนน) จากนั้นจะได้รับการตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับด้วย Fibroscan™ ภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเจาะตับ และเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับกรดไฮยาลูโรนิกในวันที่ได้รับการเจาะตับ จากนั้นนำค่าที่ได้มาเปรียบเทียบกับผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับ

ผลการวิจัย ผู้ป่วย 39 รายที่เข้าร่วมการศึกษา ไม่พบว่ามีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากการเจาะตับเกิดขึ้นระหว่างการศึกษา และพบว่าระดับผลตรวจ Fibroscan™ ในกลุ่มที่มีพังผืดในตับรุนแรงมีความแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่มีพังผืดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6.6 ± 1.4 vs 10.0 ± 3.5 kPa; $p=0.04$) โดยอายุที่มากกว่าและ NAS score ที่มากกว่าเป็นปัจจัยที่ทำนายการเกิดภาวะพังผืดรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญที่ 1.2 เท่า และ 5.2 เท่าตามลำดับ และพบว่า ค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือดที่มากกว่า 76 ng/ml มีความไว ความจำเพาะ PPV NPV และความแม่นยำ ร้อยละ 91.3, 60, 84, 66.7 และ 77.5 ตามลำดับ ในการทำนายภาวะพังผืดรุนแรงในตับระดับ F2 ขึ้นไป ส่วนค่าความยืดหยุ่นในตับที่มีค่ามากกว่า 6.5 kPa ขึ้นไป จะมีความไว ความจำเพาะ PPV, NPV และความแม่นยำ ร้อยละ 87, 50, 87, 50 และ 79.3 ตามลำดับ ในการทำนายภาวะพังผืดรุนแรงในตับระดับ F2 ขึ้นไป

สรุป BARD score ตั้งแต่ 2-4 คะแนน ร่วมกับ การวัดค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือดที่มากกว่า 76 ng/ml หรือค่า TE ที่มากกว่า 6.5 kPa จะเป็นเครื่องมือตรวจที่มีความไวสูง ในการหาภาวะพังผืดรุนแรงในโรคไขมันเกาะตับระดับ F2 ขึ้นไปได้ดี เมื่อเทียบกับวิธีการเจาะตับที่เป็นวิธีมาตรฐาน

ภาควิชา อัญมศาสตร์.....ลายมือชื่อ.....

สาขาวิชา อัญมศาสตร์.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา 2554

5374635430: MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: NAFLD/NASH/BARD SCORING SYSTEM/SERUM HYALURONIC ACID/FIBROSCAN™ (TRANSIENT ELASTOGRAPHY)

TANASSANEE SOTORNMANOKUL: COMBINATION OF BARD SCORING SYSTEM AND TRANSIENT ELASTOGRAPHY OR SERUM HYALURONIC ACID FOR DIAGNOSIS OF ADVANCED FIBROSIS IN PATIENTS WITH NAFLD. ADVISOR: ASSOC.PROF. SOMBAT TREEPRASERTSUK,M.D., THESIS COADVISOR: ASS.PROF.PIYAWAT KOMOLMIT,M.D.,50 pp.

Background Liver fibrosis is the main prognostic factor of liver injury in Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and liver biopsy is the gold standard method to assess the severity of fibrosis. Currently, BARD scoring system is an easy tool for predicting liver fibrosis based on available clinical data. Additionally, serum hyaluronic acid (HA) and transient elastography (TE) have also been shown as promising non-invasive tools in detecting severe fibrosis among patients with NAFLD.

Objective to determine whether the combination of BARD score and serum HA or TE can reliably predict the severity of liver fibrosis in Thai NAFLD patients

Methods A prospective study was conducted in 39 patients with histologically proven NAFLD in King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH), Thailand during July 2010 and February 2012. Demographic data, metabolic profile, and BARD score¹(BMI >28kg/m²=1 point, AST/ALT ratio of ≥ 0.8 =2 points, DM=1 point) were collected. Liver fibrosis was graded according to Brunt scoring system by one experienced pathologist. Serum hyaluronic acid (HA) level on the same day of liver biopsy was measured by ELISA-based method (S.M.Chemical Supplies Co.,Ltd, Thailand). Transient elastography with FibroScan™ (Echosens, Paris, France) within 4 weeks prior to liver biopsy was performed. The study protocol was approved by the Ethics Committee of our institution.

Results Nearly half (43.6%) of our patients were female with the mean age at 45.2±14.0 year. Twenty patients (51.3%) had ≥ 3 components of metabolic syndrome. According to the histological result, 26 patients (66.7%) had severe liver fibrosis (F2-4). Multivariate logistic analysis showed that higher NAS score and older age were significant predictors of severe liver fibrosis in NAFLD patients with OR 5.2 and 1.2, respectively ($p < 0.05$). The prediction levels expressed by area under the ROC curve (AUC) of serum HA and TE for severe liver fibrosis in NAFLD were 0.81 and 0.83 Using the serum HA cut-off value of 76 ng/ml predicting severe liver fibrosis in patients with NAFLD, the sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy were 91.3%, 60%, 84%, 66.7%, and 77.5%, respectively. Using the cut-off value of 6.5 kPa, we found that the sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of TE for detecting severe liver fibrosis in NAFLD were 87%, 50%, 87%, 50% and 79.3%, respectively. Using the combination of BARD score and serum HA or TE, liver biopsy could be avoided in at least 50% of our patients.

Conclusion A combination of BARD score and serum hyaluronic acid or transient elastography is a promising tool with very high positive predictive value (84.6%) for predicting severe liver fibrosis in NAFLD patients.

Department: Medicine..... Student's Signature.....

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

Academic Year: 2011

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีด้วยความช่วยเหลือของ รศ.นพ. สมบัติ ตีระประเสริฐสุสุข ที่ให้คำแนะนำและคำปรึกษาในการทำวิจัย ขอขอบคุณ รศ.ดร.ปรัชญา คงทวีเลิศ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ที่ให้คำปรึกษาและความอนุเคราะห์ในการตรวจระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือด ขอขอบคุณ รศ.พญ.นฤมล วิเศษโสภาส ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่ให้คำแนะนำในการตรวจพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่หน่วยปฏิบัติการวิจัยหน่วยโรคตับช่วยอำนวยความสะดวกและเรื่องการเก็บตัวอย่างเลือดและ การตรวจ Fibroscan™

ขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี

สุดท้ายขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา และน้องสาวที่เป็นกำลังใจที่สำคัญ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญภาพ.....	ฎ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐาน.....	2
1.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	2
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	3
1.7. ปัญหาทางจริยธรรม.....	3
1.8. ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
1.9. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	4
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	5
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	12
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	12
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	12
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	12
3.4 เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา.....	12
3.5 เกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษา.....	13
3.6 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	13
3.7 การดำเนินการวิจัย.....	14
3.8 การรวบรวมข้อมูล.....	16

	หน้า
3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	16
3.10. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	17
3.11. อุปสรรคที่เกิดขึ้นระหว่างการศึกษาและมาตรการในการแก้ไข.....	17
3.12.การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน.....	17
3.13. งบประมาณรายจ่าย.....	17
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	19
บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	35
รายการอ้างอิง.....	38
ภาคผนวก.....	42
ภาคผนวก ก.....	43
ภาคผนวก ข.....	45
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	50

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 Brunt grading system for NASH.....	6
ตารางที่ 2 Brunt staging system for NASH.....	6
ตารางที่ 3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพังผืดในตับรุนแรง.....	8
ตารางที่ 4 ค่าความยืดหยุ่นของตับกับพยาธิสภาพของเนื้อตับในส่วนพังผืด.....	10
ตารางที่ 5 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับในกลุ่มที่ตับไม่มีหรือมีพังผืดน้อยและ กลุ่มที่มีพังผืดในตับรุนแรง.....	19
ตารางที่ 6 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือด และค่าความยืดหยุ่น ในตับ ของผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับในกลุ่มที่ตับไม่มีหรือมีพังผืดน้อยและกลุ่มที่มีพังผืดในตับ รุนแรง.....	21
ตารางที่ 7 ปัจจัยที่มีผลต่อระดับความรุนแรงของพังผืดในเนื้อตับ.....	22
ตารางที่ 8 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนรุนแรง (Morbid obesity) เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะอ้วนรุนแรง.....	22
ตารางที่ 9 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือดของผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ ในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนรุนแรง (Morbid obesity) เทียบกับกลุ่มที่ไม่มี.....	23
ตารางที่ 10 ความรุนแรงของตับอักเสบจากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับ.....	23
ตารางที่ 11 ความรุนแรงของตับอักเสบจากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับจำแนกตาม กลุ่มที่มีและไม่มีภาวะผิดปกติของระดับน้ำตาลในเลือด.....	24
ตารางที่ 12 การหาค่า Cut-off ของค่าความยืดหยุ่นในตับจาก Fibroscan™ เพื่อตรวจหาพังผืด รุนแรงตั้งแต่ระดับ F2 และ F3 ในผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ.....	30
ตารางที่ 13 การหาค่า Cut-off ของค่าความยืดหยุ่นในตับจากค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือดเพื่อ ตรวจหาพังผืดรุนแรงตั้งแต่ระดับ F2 และ F3 ในผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ.....	30
ตารางที่ 14 ความสัมพันธ์ระหว่างคะแนน BARD ค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือดและความรุนแรงของ พังผืดในตับในผู้ป่วย NAFLD	31
ตารางที่ 15 ความสัมพันธ์ระหว่างคะแนน BARD ค่าความยืดหยุ่นของเนื้อตับและความรุนแรงของ พังผืดในตับในผู้ป่วย NAFLD.....	31
ตารางที่ 16 ความสัมพันธ์ระหว่าง ค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือด ค่าความยืดหยุ่นของเนื้อตับและ ความรุนแรงของพังผืดในตับในผู้ป่วย NAFLD.....	32

ตารางที่ 17 ความสัมพันธ์ระหว่างค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือด ค่าความยืดหยุ่นของเนื้อตับ
และความรุนแรงของพังผืดในตับในผู้ป่วย NAFLD ที่คะแนน BARD 2-4.....32

ตารางที่ 18 ความสัมพันธ์ระหว่างค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือดและ/หรือค่าความยืดหยุ่นในตับที่
มากกว่าค่า cut-off กับระดับความรุนแรงของพังผืดในตับ.....33

ตารางที่ 19 ความสัมพันธ์ระหว่างค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือดและ/หรือค่าความยืดหยุ่น
ในตับที่มากกว่าค่า cut-off กับระดับความรุนแรงของพังผืดในตับในผู้ป่วย NAFLD
ที่คะแนน BARD 2-4.....33

ตารางที่ 20 ค่าความไว ความจำเพาะ Positive predictive value และ negative predictive value
ของระบบคะแนน BARD ค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือด ค่าความยืดหยุ่นในตับจาก
Fibroscan™ เพื่อตรวจหาพังผืดรุนแรงตั้งแต่ระดับ F2-4 ในผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ
..... 34

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1: แผนภูมิแท่งแสดงค่าเฉลี่ยกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดในผู้ป่วยไขมันเกาะตับแยกตามระดับความรุนแรงของพังผืดในตับ	26
แผนภูมิที่ 2: แผนภูมิแท่งแสดงค่าเฉลี่ยความยืดหยุ่นของตับจากการตรวจ Fibroscan™ ในผู้ป่วยไขมันเกาะตับแยกตามระดับความรุนแรงของพังผืดในตับ.....	27
แผนภูมิที่ 3: แผนภูมิเส้นแสดงความสัมพันธ์ของค่าความยืดหยุ่นของตับจากการตรวจ Fibroscan™ และค่าระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดในผู้ป่วยไขมันเกาะตับ.....	28

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่1: ROC curve ของระบบคะแนน BARD score, ระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือด และ การตรวจวัดค่าความยืดหยุ่นในตับด้วย Fibroscan™ เพื่อใช้ตรวจหาความรุนแรง ของพังผืดในเนื้อตับ.....	29
--	----

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis
HA	Hyaluronic acid
TE	Transient elastography
LFT	Liver function test
AST	Aspartate alanine transaminase
ALT	Alanine transaminase
IFG	Impaired fasting plasma glucose
DM	Diabetes mellitus
NAS SCORE	Necroinflammatory activity score
BMI	Body mass index

บทที่ 1

บทนำ

1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ปัญหาโรคไขมันสะสมในตับหรือ non-alcoholic fatty liver disease จัดเป็นโรคที่พบได้บ่อย โดยเฉพาะในสหรัฐอเมริกา ซึ่งจากข้อมูลที่มีการสำรวจพบว่ามีความชุกของโรคนี้สูงถึงร้อยละ 20-30[1] แม้แต่ประเทศจีน เกาหลีและญี่ปุ่นก็พบว่ามีความชุกของโรคนี้เพิ่มขึ้นเช่นกัน[2] กลุ่มนี้จะมีการดำเนินโรคอย่างช้าๆ ไม่ค่อยมีการเปลี่ยนแปลงที่รุนแรงหรือแฉ่ง ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีจำนวนร้อยละ 6-13 ของประชากรทั่วไป ที่มีตับอักเสบร่วมกับการมีไขมันสะสมในตับ กลุ่มนี้จะมีการดำเนินโรคเป็นตับแข็งได้สูงถึงร้อยละ 9-20 และเกิดมีภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับตับแข็งได้มากถึงร้อยละ 40-60 ในช่วง 5-7 ปี[3] ซึ่งภาวะพังผืดในตับ (liver fibrosis) จัดเป็นหนึ่งในเครื่องมือที่สำคัญที่สุดในการพยากรณ์โรค เนื่องจากการมีพังผืดในตับเป็นเครื่องหมายที่บ่งชี้ถึงความรุนแรงของโรคที่มากกว่า[4]

ปัจจุบันการเจาะตับเพื่อให้ได้วินิจฉัยและประเมินความรุนแรงของโรคไขมันเกาะตับจัดเป็นมาตรฐานการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ [5] แต่มีปัญหาคือ การให้ผู้ป่วยตัดสินใจยอมรับการเจาะตับ เนื่องจากผู้ป่วยมักกังวลถึงผลแทรกซ้อนซึ่งเกิดได้ร้อยละ 0.5-6.5 โดยรายที่รุนแรงเกิดได้ประมาณ 1:1,000 ถึง 3:10,000 ขึ้นกับความชำนาญของผู้ทำ [6] ทำให้มีความจำเป็นที่จะพัฒนาวิธีการตรวจหาพังผืดโดยไม่ต้องเจาะตับอยู่หลายวิธี (Non invasive assessment of fibrosis) ไม่ว่าจะเป็นการตรวจสารเคมีที่เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (Biomarkers) ที่ยังไม่พบว่าสามารถใช้ทดแทนการเจาะตับได้เพียงพออย่างเดียว การตรวจภาพรังสีวิทยาซึ่งแม้ว่าจะมีการพัฒนาการตรวจทางคลื่นแม่เหล็ก (Magnetic resonance spectroscopy) แต่ก็ยังไม่สามารถใช้ได้อย่างทั่วถึงร่วมกับค่าใช้จ่ายที่สูงทำให้ไม่เหมาะที่จะใช้ในประชากรหมู่มาก ส่วนการตรวจทางรังสีวิทยาวิธีอื่นยังไม่มี ความไวมากพอที่จะตรวจหาพังผืดรุนแรงในตับ [7]

ดังนั้น การศึกษาเพื่อหาเครื่องมือ ที่ใช้แยกความรุนแรงของภาวะพังผืดในผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับ โดยไม่ต้องเจาะตับน่าจะเป็นสิ่งที่เป็นประโยชน์มากในการพยากรณ์โรคและวางแผนการรักษาโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในตับที่รุนแรงซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่เป็นมาตรฐานและการติดตามโรคก็ทำได้เพียงเจาะตับซ้ำ ในปัจจุบันมีการศึกษาเรื่องนี้อย่างกว้างขวางในต่างประเทศโดยเฉพาะประเทศสหรัฐอเมริกา เกาหลี จีน ญี่ปุ่น อย่างไรก็ตามการศึกษาเรื่อง

ดังกล่าวในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ยังมีไม่มากประกอบกับภาวะไขมันเกาะตับจัดเป็นโรคที่มีความแตกต่างทางด้านเชื้อชาติ[8] ทำให้เป็นที่มาของการศึกษานี้

1.2. คำถามการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question) การใช้ระบบคะแนนบาร์ดร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นในตับหรือการตรวจวัดระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดสามารถใช้เป็นวิธีวินิจฉัยความรุนแรงของพังผืดในตับของผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับได้ดีเมื่อเทียบกับการเจาะตับที่เป็นวิธีตรวจมาตรฐาน

คำถามรอง (Secondary research question) การหาความสัมพันธ์ของการวัดความยืดหยุ่นในตับและระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดในผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ

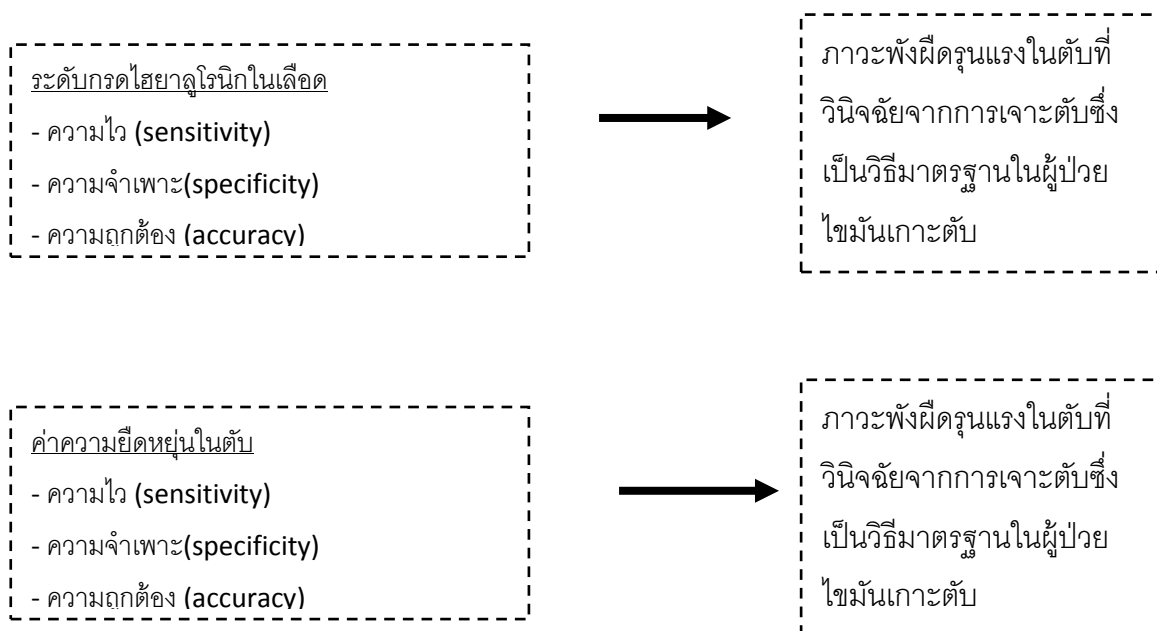
1.3. วัตถุประสงค์การวิจัย (Objectives)

เพื่อศึกษาความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำของการวัดความยืดหยุ่นในตับร่วมกับการตรวจวัดระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดในผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับเทียบกับการเจาะตับที่เป็นวิธีตรวจมาตรฐาน (Gold standard)

1.4. สมมติฐาน (Hypothesis)

การวัดความยืดหยุ่นในตับหรือการตรวจวัดระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดจะมีความไว ความจำเพาะ และความถูกต้องในการบอกถึงความรุนแรงของพังผืดในตับของผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับได้ดีเมื่อเทียบกับจากการเจาะตับที่เป็นวิธีมาตรฐาน

1.5. กรอบความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



1.6. วิธีการดำเนินวิจัยโดยย่อ

1. ตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรัง เพื่อแยกผู้ป่วยตับอักเสบจากสาเหตุอื่นออกจากการศึกษาโดยการซักประวัติการใช้แอลกอฮอล์ต่อวัน ประวัติการใช้ยาอื่นๆ (ยกเว้นยาลดระดับไขมันในเลือด) ตรวจเลือดหาภาวะไวรัสตับอักเสบบีและซี (HBsAg, AntiHCV) ภาวะตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันต่อต้านเนื้อเยื่อตัวเอง (Autoimmune hepatitis)
2. ซักประวัติ ตรวจร่างกาย วัดระดับดัชนีมวลกาย น้ำหนัก ส่วนสูง โรคร่วม โรคประจำตัว การศึกษาที่ได้รับ ตรวจสอบยาที่รับประทานอยู่ ประวัติครอบครัวเกี่ยวกับโรคไวรัสตับอักเสบ มะเร็งตับ และบันทึกข้อมูล
3. เจาะเลือดตรวจระดับการทำงานของตับ complete blood count, prothrombin time, fasting serum hyaluronic acid, fasting plasma glucose, lipid profile, serum uric acid, LFT, HbA1c โดยจะเจาะเลือดนอกเหนือจากการเจาะตามการรักษาปกติ 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา)
4. ตรวจอัลตราซาวนด์ (Ultrasonography) ช่องท้องด้านบน
5. เจาะเนื้อตับและส่งตรวจทางพยาธิวิทยาที่ภาควิชาพยาธิวิทยาโดยส่งชิ้นเนื้อใส่สารละลายฟอร์มาลินอย่างน้อย 1 ชิ้น ตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องมือ Fibroscan™ ภายใน 4 สัปดาห์ก่อนการเจาะตับ
6. นำค่าที่ได้มาคำนวณหาความไว ความจำเพาะค่าความยืดหยุ่นในตับหรือระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดของผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับ เทียบกับผลตรวจทางพยาธิวิทยา
7. นำผลที่ได้ไปทดสอบความเที่ยงตรง (Validity test)

1.7. ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

- การได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (Informed consent)
- การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการเจาะตับเพื่อการวินิจฉัยและบอกพยากรณ์โรค โดยการเจาะตับเป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงสูง โดยหลังจากทำหัตถการจะมีการเฝ้าสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดตลอดจนแนะนำการปฏิบัติตัวให้ผู้ป่วยตามมาตรฐานคู่มือที่ให้ผู้ป่วย
- การศึกษานี้ทำให้ผู้ป่วยถูกเจาะเลือดเพิ่มจากการตรวจตามมาตรฐานของผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) จำนวน 1 ครั้ง เพื่อนำไปตรวจวัดระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือด อาจได้รับความเจ็บ รอยขีดข่วนหากเกิดขึ้นก็จะได้รับการรักษาจากรพ. จุฬาฯ ต่อไป
- หากมีภาวะแทรกซ้อนจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้วิจัยหลักได้แก่ พญ.ธนสนี สุนทรหมโนกุล และ รศ.นพ.สมบัติ ตีระประเสริฐสุข จะเป็นผู้รับผิดชอบ และดำเนินการรักษาผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ต่อไป

- การศึกษานี้ได้ส่งให้คณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อขอความเห็นชอบก่อน
- ข้อมูลที่ได้จากการศึกษารวมทั้งประวัติของผู้ป่วยจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับ โดยคำนึงถึงสิทธิผู้ป่วยเป็นสำคัญ และการนำเสนอผลการศึกษา จะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมดไม่ได้นำเสนอข้อมูลรายบุคคล
- ผลเลือดและผลตรวจทางพยาธิวิทยา จะถูกเก็บเป็นข้อมูลตัวเลข (number) ภายหลังจาก re-identify แล้ว

1.8. ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitations)

1. การเจาะเลือดเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยาแม้เป็นวิธีมาตรฐานที่ใช้วินิจฉัยโรคไขมันสะสมในตับ แต่ก็เป็น การตรวจเนื้อเยื่อตับเพียงส่วนเดียวเท่านั้น ทำให้อาจมีความคลาดเคลื่อนได้บ้าง อย่างไรก็ตามในปัจจุบันถือว่าวิธีดังกล่าวเป็นวิธีมาตรฐาน (Gold standard) ในการวินิจฉัยภาวะไขมันเกาะตับ
2. การอ่านผลทางพยาธิวิทยาที่แม่นยำส่วนหนึ่งขึ้นกับปริมาณเนื้อตับที่มากพอ ซึ่งหากเนื้อตับที่เจาะมา มีขนาดน้อยเกินไป ก็อาจเกิดความคลาดเคลื่อนในการวินิจฉัยได้ ดังนั้นเนื้อตับที่จะนำมาใช้วิเคราะห์ให้ใช้จะมีความยาวตั้งแต่ 1 เซนติเมตรขึ้นไป
3. การตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับอาจมีความคลาดเคลื่อนมากกว่าปกติในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร แต่ไม่จำเป็นต้องตัดผู้ป่วยกลุ่มนี้ออกจากการศึกษาเนื่องจากส่วนใหญ่ของผู้ป่วยในกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะกลุ่มอาการทางเมตาบอลิก และโรคไขมันสะสมในตับ ซึ่งจัดว่าเป็นกลุ่มประชากรเป้าหมายของการศึกษานี้

1.9. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ทราบความไว ความจำเพาะ ความแม่นยำของการตรวจระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือด และค่าความยืดหยุ่นในตับในผู้ป่วยไขมันเกาะตับ ที่มีคะแนนบาร์ดตั้งแต่ 2 ถึง 4 คะแนน
2. ทราบจำนวนผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับที่อาจหลีกเลี่ยงการเจาะตับได้

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในปัจจุบันการหาข้อมูลสนับสนุนจาก Pubmed (15 พ.ย. 2553) โดยใช้คำสำคัญดังนี้

- “Nafld non invasive marker” พบบทความที่เกี่ยวข้อง 29 เรื่อง
- “Nafld transient elastography” พบบทความที่เกี่ยวข้อง 14 เรื่อง
- “Nafld hyaluronic acid” พบบทความที่เกี่ยวข้อง 23 เรื่อง
- “Nash fibrosis marker” พบบทความที่เกี่ยวข้อง 108 เรื่อง จึงขออธิบายวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องดังนี้

โรคไขมันสะสมในตับ (Non alcoholic fatty liver disease-NAFLD) คือโรคตับที่เกิดจากการสะสมของไขมันโดยเฉพาะไตรกลีเซอไรด์มากกว่าเกณฑ์ปกติภายในเซลล์ตับในผู้ป่วยที่ดื่มแอลกอฮอล์ไม่เกิน 70 กรัมต่อสัปดาห์ในเพศหญิง และไม่เกิน 140 กรัมต่อสัปดาห์ในเพศชาย [9] โรคไขมันสะสมในตับ จัดเป็นปัญหาที่มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นมากในปัจจุบัน โดยอาจเป็นสาเหตุอันดับต้นๆของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติจากการตรวจเลือดเพื่อวัดการทำงานของตับที่ไม่มีสาเหตุที่แน่ชัด ซึ่งในผู้ป่วยที่มีการอักเสบของตับร่วมกับไขมันสะสมในตับพบว่าร้อยละ 15-20 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะตับแข็ง [1] และอาจเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนของโรคตับแข็งรวมถึงมะเร็งตับในที่สุด

ปัจจุบันการเจาะตับเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยและติดตามพยาธิสภาพในตับของผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่เนื่องจากมีผลแทรกซ้อนซึ่งเกิดได้ร้อยละ 0.5-6.5 โดยรายที่รุนแรงเกิดได้ประมาณ 3:10,000 ถึง 1:1,000 ขึ้นกับความชำนาญของผู้ทำ [6] อีกทั้งชิ้นเนื้อที่ได้มีขนาดเป็น 1 ใน 50,000 ของตับทำให้อาจมีความคลาดเคลื่อนตลอดจนการอ่านทางพยาธิวิทยาที่พยาธิแพทย์แต่ละท่านอาจมีความเห็นที่แตกต่างกัน จึงทำให้มีความพยายามที่จะพัฒนาเครื่องมือที่สามารถบอกถึงพยาธิสภาพ ความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับได้ โดยไม่ต้องอาศัยการเจาะตับ

การวินิจฉัยภาวะพังผืดในตับทางพยาธิวิทยาสามารถทำได้โดยอาศัย ระบบให้คะแนนของ Brunt และคณะ โดย Necroinflammatory activity score (NAS score) จะมีค่าตั้งแต่ 0-8 คะแนน กล่าวคือ steatosis 0-3 คะแนน Ballooning 0-2 คะแนน และ Inflammation 0-3 คะแนน [10, 11]

ตารางที่ 1 Brunt grading system for NASH

Grade	Steatosis	Ballooning	Inflammation
Mild (grade 1)	1-2 (up to 66%)	Minimal	L= 1-2; P=0-1
Moderate (grade 2)	2-3	Present	L= 1; P=1-2
Severe (grade 3)	2-3	Marked	L= 3; P=1-2

ตารางที่ 2 Brunt staging system for NASH

Stage	Zone 3 perisinusoidal fibrosis	Periportal fibrosis	Bridging fibrosis	Cirrhosis
F1	Focal or extensive	0	0	0
F2	As above	Focal or extensive	0	0
F3	±	±	+	0
F4	±	±	Extensive	0

หมายเหตุ Steatosis: grade 1 \leq 33%; grade 2 = 33-66%; grade 3 \geq 66%

Ballooning: zone location noted

Lobular Inflammation (L): 0 = none; 1 = < 2 foci/20 x field; 2 = 2-4/20 x field;

3 = > 4/20 x field

Portal inflammation (P): 0 = none; 1 = mild; 2 = moderate; 3 = marked

โดยถือว่าพังผืดในระดับ F3 และ F4 เป็นระดับที่มีความรุนแรง และ เป็นกลุ่มที่มีโอกาสกลายเป็นตับแข็ง และ เกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะดังกล่าวได้มากกว่ากลุ่มที่มีพยาธิสภาพในระดับที่รุนแรงน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

พยาธิกำเนิดของโรคไขมันสะสมในตับ NAFLD มีความสัมพันธ์โดยตรงกับภาวะดื้ออินซูลิน (Insulin resistance) และกลุ่มโรคทางเมตาบอลิก (Metabolic syndrome) โดยจากการศึกษาในผู้ป่วย NAFLD ที่ไม่มีภาวะเบาหวาน 304 ราย พบกลุ่มโรคทางเมตาบอลิกร่วมด้วยร้อยละ 36 โดยพบว่าความชุกในรายที่น้ำหนักเกินอยู่ที่ร้อยละ 29 และร้อยละ 67 ในผู้ที่อ้วน เปรียบเทียบกับร้อยละ 18 ในผู้ที่มีน้ำหนักปกติ[12] ปัจจุบันเชื่อว่าพยาธิกำเนิดของโรคนี้เกิดในรูปแบบ multi-hit hypothesis[13] โดยเริ่มต้นจากการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนอินซูลินภายในเนื้อเยื่อต่างๆไม่มีประสิทธิภาพ ทำให้มีการปลดปล่อยกรดไขมันอิสระจากเนื้อเยื่อไขมันเข้าสู่กระแสเลือดในปริมาณที่มากขึ้น ภาวะดังกล่าวยังมีผลยับยั้งขบวนการย่อยสลายไขมันภายในเซลล์ตับ ส่งเสริมให้มีการสร้างไขมันในเนื้อตับ นำไปสู่การสะสมของไขมันเพิ่มมากขึ้นในเซลล์ตับ[14] นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย NAFLD มีระดับ adiponectin ลดลงภายในร่างกายส่งผลให้การควบคุมขบวนการสร้างกลูโคส (gluconeogenesis) และสร้างไขมัน (lipogenesis) ภายในตับเสียสมดุล ในผู้ป่วยบางรายอาจมีปัจจัยบางอย่างที่ช่วยส่งเสริมให้เกิดการอักเสบของเนื้อตับในบริเวณที่มีไขมันสะสมอยู่ จนทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตับและพังผืดสะสมในตับ ซึ่งนิยามลักษณะทางพยาธิดังกล่าวว่า Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) ถ้าการอักเสบดำเนินอย่างรวดเร็วก็จะทำให้เกิดภาวะตับแข็งและมีภาวะแทรกซ้อนในที่สุด จึงมีความพยายามที่จะค้นหาผู้ป่วยที่ดำเนินโรคเข้าสู่ระยะ NASH เพื่อให้การรักษาจำเพาะบางอย่าง ที่นอกเหนือจากการควบคุมอาหารและออกกำลังกายอย่างเคร่งครัดเพื่อป้องกันการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะตับแข็ง

การศึกษาที่ผ่านมาในต่างประเทศเกี่ยวกับวิธีการวินิจฉัยภาวะพังผืดรุนแรงใน NAFLD มีหลายวิธี ได้แก่ ระบบการให้คะแนน (Scoring system) โดยอาศัยลักษณะทางคลินิก การตรวจหาสารเคมีบางชนิดที่มีบทบาทสำคัญต่อพยาธิกำเนิดของโรค ตลอดจนการใช้เครื่องมือตรวจความยืดหยุ่นของตับและการตรวจทางรังสีวิทยาเพื่อวินิจฉัยภาวะนี้

ระบบการให้คะแนน (Scoring system) ที่มีการศึกษาโดยการวิเคราะห์ชนิด multivariate ว่าสามารถแยกภาวะพังผืดที่รุนแรงได้แก่ ระบบการให้คะแนนบาร์ด (BARD scoring system)[15] และระบบการให้คะแนน NAFLD Fibrosis (NAFLD Fibrosis Score) แต่เนื่องจากระบบคะแนนบาร์ดมีความสะดวกในการคิดคะแนน สามารถใช้ได้จริง มีความแม่นยำใกล้เคียงกับระบบ NAFLD Fibrosis[16] ซึ่งมีความยุ่งยากมากกว่าในการคำนวณ ทำให้เราเลือกใช้ระบบนี้ในการศึกษาของเรา โดยจะให้คะแนน 1 คะแนนถ้าผู้ป่วยมี BMI ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 28 กก./ตารางเมตร และวินิจฉัยเป็นเบาหวาน และ 2 คะแนนสำหรับอัตราส่วนของ AST/ALT ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 0.8 โดยคะแนน

จะอยู่ระหว่าง 0-4 คะแนน ผู้ที่ได้คะแนนมากกว่า 2 คะแนนขึ้นไปถือว่าเป็นบวกคือมีความสัมพันธ์กับภาวะพังผืดในตับที่รุนแรงระดับ F3-F4 (OR = 17; 95%CI 9.2-31.9) [15] แม้ว่าการศึกษาดังกล่าวจะทำในชาวตะวันตกที่มีค่ามัธยฐานของค่าดัชนีมวลกาย 33 กก./ตารางเมตร เมื่อนำมาใช้ในชาวญี่ปุ่นที่มีค่ามัธยฐานของค่าดัชนีมวลกาย 26 กก./ตารางเมตรก็ยังคงมีความแม่นยำพอสมควร (AUROC 0.73; 95%CI 2.2-10.8) โดยค่า PPV ร้อยละ 59 และ NPV ร้อยละ 77 [17]

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพังผืดในตับรุนแรง (multivariate logistic regression) [15]

	β	OR (95%CI)
ผู้ป่วย 545 ราย		
อัตราส่วน AST/ALT (0.8)	2.1	8.2 (5.2 – 12.9)
โรคเบาหวาน	1.0	2.8 (1.8 - 4.3)
ดัชนีมวลกาย $\geq 28 \text{ kg/m}^2$	0.9	2.6 (1.2 - 5.5)

มีการศึกษาเกี่ยวกับการตรวจหาสารที่เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (Biomarkers) ที่มีบทบาทในพยาธิกำเนิดของโรคไขมันสะสมในตับเพื่อหวังจะนำมาใช้เพื่อแยกภาวะ NASH ออกจาก NAFLD โดยสารดังกล่าวควรจะเป็นสารที่มีความแม่นยำ มีความจำเพาะสูง สามารถใช้วินิจฉัยและติดตามการรักษาได้ไม่ต่างจากวิธีมาตรฐาน ราคาไม่แพง สามารถเข้าถึงได้ จากการศึกษาที่ผ่านมาในต่างประเทศ มีความพยายามที่จะพัฒนาสารดังกล่าวขึ้นโดยพบว่าชนิดที่มีความแม่นยำ และใช้บอกความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับได้แก่ ไฮโดรเคอราติน 18 (cytokeratin-18) [18, 19, 20] และกรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid) [21] แต่เนื่องจากไฮโดรเคอราติน 18 ยังไม่สามารถพัฒนาชุดทดสอบได้เองในประเทศไทยทำให้เป็นข้อจำกัดในการใช้แพร่หลายในขณะนี้ อีกทั้งราคาของชุดทดสอบที่สูง ทำให้เราเลือกใช้ค่ากรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid) ในการศึกษาเนื่องจากเป็นการทดสอบที่เข้าถึงได้และก่อนหน้านี้ได้มีการพัฒนาชุดทดสอบได้เองในประเทศไทย โดยรศ.ดร.ปรัชญา คงทวีเลิศ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยเป็นการศึกษาระดับ กรดไฮยาลูโรนิกในเลือดในผู้ป่วยที่มีภาวะพังผืดในตับจากสาเหตุใดๆ 128 ราย เทียบกับกลุ่มควบคุม 60 ราย รายละเอียดดังตาราง

กรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid) หรือ ไฮยาลูโรแนน (Hyaluronan) เป็นสารประกอบโพลีแซคคาไรด์ที่อยู่นอกเซลล์ โดยส่วนใหญ่ถูกสร้างมาจากเซลล์ hepatic stellate เซลล์กลุ่ม

ไม่โอไฟโบรบลาสท์ และจะถูกย่อยสลายอย่างรวดเร็ว โดยเซลล์บุหลอดเลือดในตับ ภาวะที่มีพังผืดในตับจะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือด การนำสารนี้มาศึกษาในโรคไขมันสะสมในตับเริ่มเมื่อประมาณ ปี พ.ศ. 2548 โดย Sakugawa และคณะ [21] ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย NAFLD 122 รายที่ประเทศญี่ปุ่น พบว่าระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดมีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับ ($r = 0.553$ ($P < 0.001$) ตามลำดับ) โดยมีความแม่นยำดังตาราง [21, 22]

Study	N (Pts.)	Population	Mean ALT (IU/L)	HA cutoff for severe fibrosis (ng/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
1.Japan[21]	122	biopsy-proven NAFLD	116.3±67.9	≥43	65.7	90.5	92	61.3
2.Italy[22]	100	consecutive children and adolescents	---	≥1200 ≥2100	65.69 81.63	84.12 60.26	90 40	53 91
3.Thailand[23]	128	Chronic hepatitis (CHB, CHC, Cirrhosis)	84.8±112	≥354	82.4	78.2	49	95

การวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับ (Liver Stiffness Measurement หรือ Transient Elastography) ด้วยเครื่อง FibroScan™ จัดเป็นอีกหนึ่งวิธีที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางเพื่อนำมาใช้บอกถึงความรุนแรงของภาวะพังผืดในตับโดยไม่ต้องเจาะตับ มีการรายงานครั้งแรกในปี พ.ศ.2546 โดย Sandrin และคณะ[24] โดยอาศัยหลักการส่งคลื่นความถี่ระดับ 50 เฮิรตซ์ ผ่านบริเวณตำแหน่งที่ใช้ในการเจาะตับคือด้านซี่ข้าง (mid axillary line) ตัดกับแนวลิ้นปี่ (xiphoid) โดยให้ผู้ป่วยนอนหงายเหยียดแขนขาขึ้นมากที่สุด โดยคลื่นดังกล่าวจะวัดความยืดหยุ่นของตับในระดับที่ลึกลงไปจากผิวหนัง 1-2.5 นิ้ว ขนาดเนื้อตับที่วัด 1x4 ตารางเซนติเมตร ซึ่งมีปริมาตรที่มากกว่าการเจาะตับ 100 เท่า ค่าปกติของผู้ที่มีสุขภาพดีเฉลี่ยประมาณ 5.5 ± 1.6 กิโลปาสคาล (kilopascal-kPa)

การแปลผลการวัดความยืดหยุ่นในตับด้วยเครื่องมือ FibroScan™ นั้นมีหลักการดังนี้

1. จำนวนครั้งที่ได้ผลชัดเจนต้องมากกว่า 10 ครั้ง
 2. แต่ละครั้งที่ทำการตรวจต้องมีผลสำเร็จจากการตรวจอย่างน้อยร้อยละ 60 ขึ้นไป
 3. การกระจาย (Interquartile range) ของค่าที่วัดได้โดยดูจากค่ากลาง หรือค่ามัธยฐาน (Median) ต้องไม่เกินร้อยละ 30
- โดยต้องมีครบทั้ง 3 ขั้นตอนจึงถือว่าการตรวจที่เชื่อถือได้

จากการศึกษาโดย Wong และคณะ [25] ในผู้ป่วย NAFLD 246 ราย จากประเทศฝรั่งเศส และฮ่องกงที่มีค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 28 กก./ตารางเมตร พบว่าค่าความยืดหยุ่นของตับที่มากกว่า 5.8 kPa จะสอดคล้องกับพยาธิสภาพในตับระดับ F2 ดังตารางที่ 3 [25]

ตารางที่ 4 ตารางแสดงค่าความยืดหยุ่นของตับกับพยาธิสภาพของเนื้อตับในส่วนพังผืด (Accuracy of Transient Elastography)

Stage	AUROC	Cutoff (kPa)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
≥F2	0.84 (0.79-0.90)	5.8	91.1	50.3	56.1	89.0	1.8	0.18
		7.0	79.2	75.9	69.6	84.0	3.3	0.27
		9.0	52.5	91.7	81.5	73.5	6.3	0.52
≥F3	0.93 (0.89-0.96)	7.9	91.1	75.3	52.0	96.6	3.7	0.12
		8.7	83.9	83.2	59.5	94.6	5.0	0.19
		9.6	75.0	91.6	72.4	92.6	8.9	0.27
≥F4	0.95 (0.91-0.99)	10.3	92.0	87.8	46.0	99.0	7.5	0.091
		10.3	92.0	87.8	46.0	99.0	7.5	0.091
		11.5	76.0	91.0	48.7	97.1	8.4	0.26

จึงทำให้มีการเสนอใช้ค่าที่น้อยกว่า 5.8 kPa บ่งชี้ว่าน่าจะเป็นกลุ่มที่ไม่มีพังผืดรุนแรง และ 9.0 kPa บ่งชี้ว่าน่าจะมีพังผืดรุนแรง (≥ F2) พบว่าอัตราการล้มเหลวจากการตรวจความยืดหยุ่นใน

ดับ พบได้ร้อยละ 2.4-9.4 [26] โดยมีสาเหตุมาจากการตรวจในผู้ที่มีค่าดัชนีมวลกายที่มากกว่า 28 หรือ 30 กก./ตารางเมตร หรือประสบการณ์ของผู้ตรวจที่มีน้อยกว่า 500 ครั้ง นอกจากนี้อาจพบผลบวกวงได้ในผู้ที่มีตับอักเสบเฉียบพลัน

จากข้อมูลที่กล่าวมาทั้งหมด จะเห็นว่าการตรวจต่างๆที่มีความพยายามนำมาใช้ทดแทนการเจาะตับจะมีความจำเพาะเจาะจงที่ค่อนข้างมากเมื่อเทียบกับความไวในการทดสอบ อีกทั้งมีข้อดีข้อเสียที่แตกต่างกัน และการตรวจส่วนใหญ่เป็นการตรวจที่ยังไม่แพร่หลายมากนักในประเทศไทย ทำให้เป็นที่น่าศึกษาวิจัยว่า หากเราพัฒนาแนวทางการทดสอบเพื่อวินิจฉัยความรุนแรงของพังผืดในการเจาะตับโดยอาศัยวิธีที่กล่าวมาข้างต้นร่วมกัน อาจทำให้เพิ่มความไวในการวินิจฉัย โดยเลือกชุดทดสอบที่ผลิตได้เองหรือมีใช้แล้วในประเทศไทย จะทำให้มีโอกาสใช้ได้อย่างแพร่หลายมากขึ้น

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1. รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการศึกษาวิธีการตรวจวินิจฉัยโรค (Diagnostic study)

3.2. ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันสะสมในตับทุกราย

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

ประชากรเป้าหมายทุกคนที่ยินดีเข้าร่วมโครงการหลังจากได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว (Consecutive sampling) โดยผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทั้งแบบผู้ป่วยใน และผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยโดยจะเริ่มเก็บข้อมูลหลังจากได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยจนถึงเดือน ธันวาคม 2554

3.3. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definitions)

- โรคไขมันสะสมในตับ คือ ภาวะที่มีไขมันสะสมในตับมากกว่าร้อยละ 5 จากการตรวจตับทางพยาธิวิทยาโดยไม่พบสาเหตุอื่น ได้แก่ แอลกอฮอล์ หรือยาบางชนิด เช่น สเตียรอยด์
- ความรุนแรงของภาวะพังผืดในโรคไขมันสะสมในตับ คือ ภาวะพังผืดระดับ F2-4 ที่พบจากลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับ ตามระบบ Brunt Staging system for NASH
- ผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวาน ได้แก่ ผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานตามเกณฑ์วินิจฉัยของ American Diabetes Association [27] หรือได้รับการรักษาด้วยยาอินซูลินระดับน้ำตาลหรืออินซูลิน

3.4. เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปทั้งหญิง และชาย
- ผู้ป่วยที่ตรวจพบมีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ แอสปาร์เตท ทรานสอะมิเนส (AST) และ/หรือ อะลานีน ทรานสอะมิเนส (ALT) อย่างน้อย 2 ครั้งในช่วง 6 เดือน
- ผู้ป่วยที่มีหลักฐานจากการตรวจทางรังสีวิทยา เช่น อัลตราซาวนด์ หรือ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ของท้องเข้าได้กับภาวะไขมันเกาะตับ

3.5. เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าการศึกษาแม้ได้อธิบายแล้ว
2. ผู้ป่วยที่มีโรคอันเป็นข้อห้ามในการเจาะตับและตัดชิ้นเนื้อตับ เช่น การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ตับแข็ง หรือมีน้ำในช่องท้อง
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบจากสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ แอลกอฮอล์ ไวรัสตับอักเสบบี ซี ตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันตนเอง เนื้อเยื่อตนเอง ตับอักเสบจากยา (ยกเว้นยากลุ่มลดไขมัน) เป็นต้น
4. ผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิก หรือการตรวจทางรังสีวิทยาที่เข้าได้กับภาวะตับแข็ง
5. ผู้ป่วยที่พบว่า มีลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ภาวะไขมันสะสมในตับ

3.6. การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากสูตร n = Z² α P(1-P)/d²

n = จำนวนตัวอย่างในกลุ่มไขมันสะสมในตับ

Z_α = Z_{0.05} = 1.96 (two tail) ที่ความเชื่อมั่นร้อยละ 95

d = acceptable error between 2 volumes จากการศึกษที่ผ่านมา คือ ร้อยละ 10

P = ค่าความคาดหวังความไวของความยืดหยุ่นในตับ ที่มากกว่า 7.0 kPa ในผู้ป่วย NAFLD เท่ากับร้อยละ 79.2 [25] หรือ ค่าความคาดหวังความไวของค่ากรดไฮยาลูโรนิคในเลือดของผู้ป่วย NAFLD เท่ากับร้อยละ 82.8 [23]

n (liver biopsy positive) = (1.96)²(0.82) (0.10)/(0.10)²= 31.5~ 31 ราย

เพราะฉะนั้น จำนวนผู้ป่วยที่ต้องเข้าร่วมการศึกษาเป็น 31/0.69 = 44 ราย

(ค่า 0.69 คือ ค่า Positive predictive value ของการทำนายพังผืดในตับในผู้ป่วยไขมันเกาะตับ คะแนนบาร์ดตั้งแต่ 2 ถึง 4 คะแนนโดยมาจากตารางที่ 4 (AUROC 0.73; 95%CI 2.2-10.8) [17]

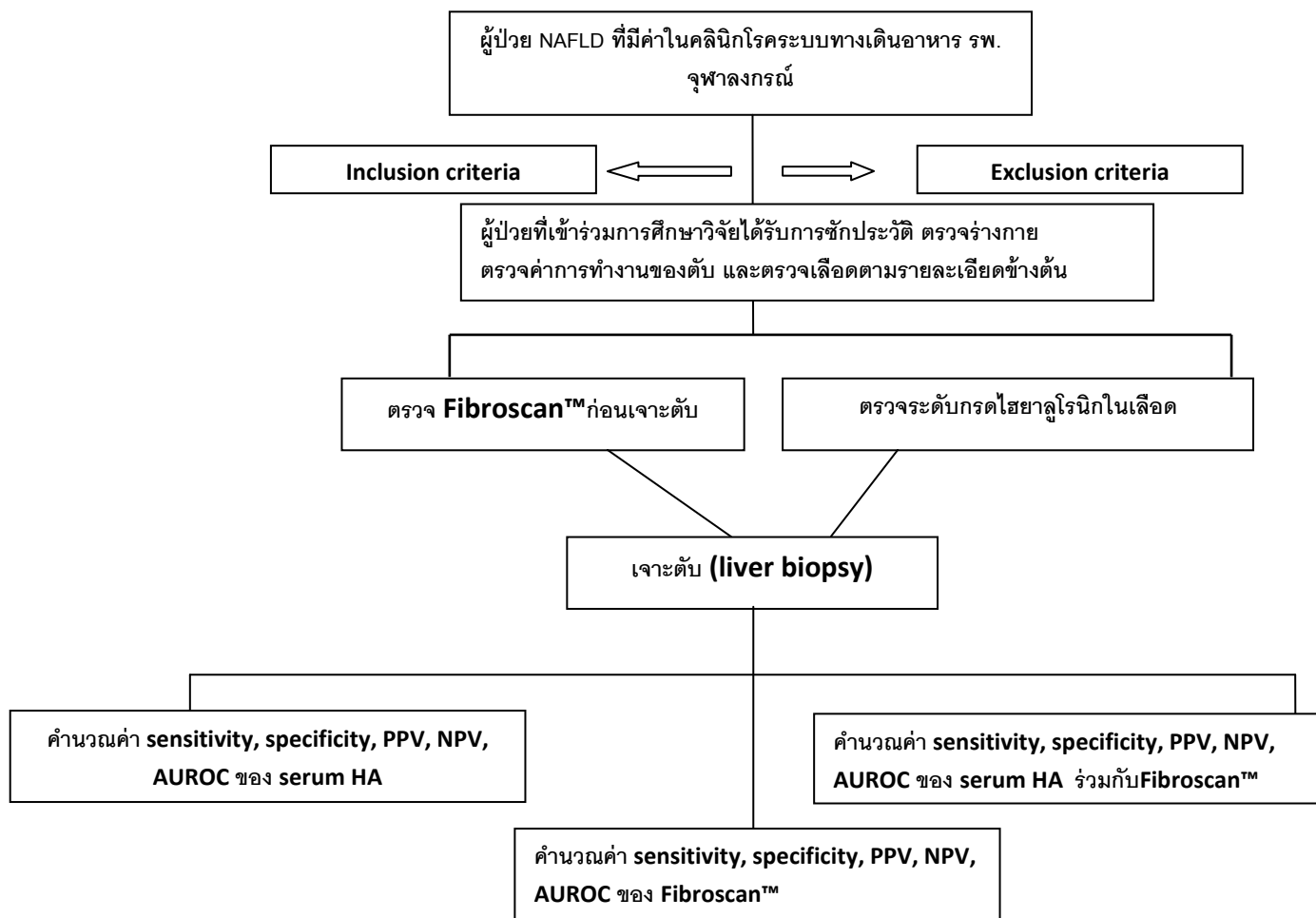
การประเมินคะแนนบาร์ด (BARD scoring system)

การให้คะแนนบาร์ด (BARD scoring system)[15]

- | | |
|---|---------------|
| BMI ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 28 กก./ตารางเมตร | คะแนน 1 คะแนน |
| ได้รับวินิจฉัยเป็นเบาหวาน | คะแนน 1 คะแนน |
| อัตราส่วนของAST/ALT ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 0.8 | คะแนน 2 คะแนน |
- โดยคะแนนจะอยู่ระหว่าง 0-4 คะแนน ผู้ที่ได้คะแนนมากกว่า 2 คะแนนขึ้นไปถือว่าเป็นบวกคือมีความสัมพันธ์กับภาวะพังผืดในตับที่รุนแรง (F3-F4)(OR = 17; 95%CI 9.2-31.9)[15]

3.7. การดำเนินการวิจัย

1. ตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรังเพื่อแยกผู้ป่วยตับอักเสบจากสาเหตุอื่นออกจากการศึกษา โดยการซักประวัติ การใช้แอลกอฮอล์ต่อวัน ประวัติการใช้ยาอื่นๆ (ยกเว้นยาลดระดับไขมันในเลือด) ตรวจเลือดหาภาวะไวรัสตับอักเสบบีและซี (HBsAg, AntiHCV) ภาวะตับอักเสบจากภูมิคุ้มกันต่อต้านเนื้อเยื่อตัวเอง (Autoimmune hepatitis)
2. ซักประวัติ ตรวจร่างกาย วัดระดับดัชนีมวลกาย ความยาวเส้นรอบคอ โรคร่วม โรคประจำตัว การศึกษาที่ได้รับ ตรวจสอบยาที่รับประทานอยู่ ประวัติครอบครัวเกี่ยวกับโรคไวรัสตับอักเสบบี และบันทึกข้อมูล
3. เจาะเลือดตรวจระดับการทำงานของตับ complete blood count, prothrombin time, serum Hyaluronic acid, fasting plasma glucose, lipid profile, serum uric acid, C-reactive protein, LFT, GGT, HbA1c โดยจะเจาะเลือดนอกเหนือจากการเจาะตามการรักษาปกติ 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา)
4. ตรวจอัลตราซาวนด์ (Ultrasonography) ช่องท้องด้านบน
5. เจาะเนื้อตับและส่งตรวจทางพยาธิวิทยาที่ภาควิชาพยาธิวิทยา โดยส่งชิ้นเนื้อใส่สารละลายฟอर्मาลินอย่างน้อย 1 ชิ้น ตรวจวัดความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่องมือ Fibroscan™ ภายใน 4 สัปดาห์ก่อนการเจาะตับ
6. นำค่าที่ได้มาคำนวณหาความไว ความจำเพาะค่าความยืดหยุ่นในตับ หรือระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดของผู้ป่วยโรคไขมันสะสมในตับ เทียบกับผลตรวจทางพยาธิวิทยา
7. นำผลที่ได้ไปทดสอบความเที่ยงตรง (Validity test)



การวัดระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือด

ผู้ที่ยินยอมเข้าการศึกษาจะถูกเจาะเลือด 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) จำนวน 1 ครั้ง ในเช้าวันที่นัดมาทำการเจาะตับ ซึ่งจะอดอาหารประมาณ 6 ชั่วโมง และเข้ามาอนเตรียมตัวในรพ. ก่อนหน้า 1 คืน หลังจากเจาะเลือดแล้วจะปั่นแยกซีรัมเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียส ก่อนที่จะนำมาผ่านการตรวจด้วยวิธี Competitive Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) based method โดยใช้ hyaluronic acid binding protein เป็นตัวทำปฏิกิริยากับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดผู้ป่วย โดยทำการตรวจโดยนักวิทยาศาสตร์ (technician) ที่มีความชำนาญในการตรวจ จะทำการตรวจวิเคราะห์ที่ รพ. จุฬาลงกรณ์ โดยใช้ชุดตรวจที่พัฒนาจาก รศ. ดร. ปรัชญา คงทวีเลิศ และจะประเมินค่า cut-off ของระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดในผู้ป่วยไขมันเกาะตับจาก ROC curve

การตรวจชิ้นเนื้อตับทางพยาธิวิทยา

วิธีการเก็บและนำส่ง

หลังจากทำการเจาะตับผ่านทางผิวหนังจะได้ชิ้นเนื้อตับอย่างน้อย 1 ชิ้นที่จะนำส่งในภาชนะที่มีสารละลายฟอร์มาลินไปยังภาควิชาพยาธิวิทยา โดยจะใช้เนื้อตับที่มีความยาวตั้งแต่ 1 เซนติเมตรขึ้นไป เพื่อผ่านกระบวนการตัดและย้อมชิ้นเนื้อด้วยสี Hematoxylin & Eosin และ Masson trichrome stain แล้วส่งไปอ่าน โดยพยาธิแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญ 1 คน (รศ.พญ.นฤมล วิเศษโสภาส) การอ่านและแปลผลของตับใช้ระบบระบบให้คะแนนของ Bruntและคณะ [11]

3.8. การรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมด ประวัติ การตรวจร่างกาย ผลเลือดต่างๆ ผลตรวจทางพยาธิวิทยา ผลตรวจความยืดหยุ่นของตับจะได้รับการบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูล ดึงเอกสารแนบโดยผู้วิจัยเป็นผู้รวบรวม

3.9. การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1. ผู้ป่วย 2 กลุ่มโดยแบ่งตามพยาธิวิทยาของตับที่เป็นวิธีวินิจฉัยตามมาตรฐาน

คือ -กลุ่มที่มีภาวะไขมันสะสมในตับโดยที่ไม่มีพังผืดในตับหรือมีพังผืดในตับไม่รุนแรง (<F2)

-กลุ่มที่มีภาวะไขมันสะสมในตับโดยที่มีพังผืดในตับรุนแรงระดับ F2 [11] ขึ้นไป

2. ค่าสถิติที่ใช้ได้แก่ ความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity), positive predictive value, negative predictive value, ความแม่นยำ (accuracy)

3. ค่าความเชื่อมั่นที่ 95% ของความไวและความจำเพาะคำนวณได้จาก

$$\text{Sensitivity} \pm 1.96 \text{ SEM}$$

$$\text{SEM} = \text{Standard error of the mean}$$

$$= p(1-p)/n$$

เมื่อ p คือ sensitivity; n คือ ขนาดตัวอย่าง

4. ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ ลักษณะทางประชากรจะนำเสนอในรูปแบบตาราง แผนภูมิแท่ง หรือแผนภูมิวงกลม โดยจะแสดงเป็นค่าร้อยละ หรือความถี่ การหาปัจจัยทางประชากรของภาวะพังผืดรุนแรงในตับ จะใช้สถิติไคสแควร์ (Chi-square) หรือ Fisher's exact test ส่วนการหาความสัมพันธ์ของข้อมูลเชิงปริมาณ จะใช้สหสัมพันธ์เพียร์สัน (Pearson correlation coefficient) หรือ สหสัมพันธ์ลำดับที่สเปียร์แมน (Spearman's rank correlation)

5. ข้อมูลเชิงปริมาณ จะนำเสนอในรูปแบบค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และทำการวิเคราะห์โดยใช้การทดสอบแบบ independent t-test หรือ Mann-Whitney U test

3.10. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ทราบความไว ความจำเพาะ ความแม่นยำ ของการตรวจระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือด และค่าความยืดหยุ่นในตบในผู้ป่วยไขมันเกาะตบ ที่มีคะแนนบาร์ดตั้งแต่ 2 ถึง 4 คะแนน
2. ทราบจำนวนผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตบที่อาจหลีกเลี่ยงการเจาะตบได้

3.11. อุปสรรคที่เกิดขึ้นระหว่างการวิจัย และ มาตรการในการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problem)

1. การวัดความยืดหยุ่นในตบที่ไม่สามารถทำได้ พร้อมกับการตรวจทางพยาธิวิทยา อาจทำให้เกิดความแตกต่างกันได้ แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากความรุนแรงของภาวะพังผืดที่พบในโรคไขมันสะสมในตบไม่ได้เปลี่ยนแปลงเร็วมาก จึงทำให้สามารถใช้ผลดังกล่าวได้
2. ผู้ป่วยบางรายที่มีดัชนีมวลกายมาก ไม่สามารถทำการตรวจความยืดหยุ่นในตบ เนื่องจากเครื่องตรวจไม่สามารถวัดค่าได้
3. การวัดระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือด อาจมีผลบวกลวงจากภาวะพังผืดในตบจากสาเหตุอื่นๆ ได้

3.12. การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time schedule)

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

3.13. งบประมาณรายจ่าย (Budget)

ค่าตรวจวัด Fibroscan™ ครั้งละ 1,500 บาท	45,000 บาท
ค่าตรวจวัดระดับ serum HA ครั้งละ 500 บาท	19,500 บาท
ค่าชุดเจาะตบ ชุดละ 1,500 บาท	58,500 บาท

ค่าเดินทางและค่าตอบแทนผู้ป่วย	19,500 บาท
รวม	<u>142,500 บาท</u>

บทที่ 4

ผลการวิจัย

การศึกษานี้ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ (Non alcoholic fatty liver disease) ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงเวลาตั้งแต่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2553 ถึง 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2555 มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 39 ราย

ผู้ป่วย 39 ราย เป็นผู้ป่วยชาวไทย ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไขมันเกาะตับ ที่คลินิกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยทุกรายตรวจพบ มีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ แอสปาร์เตททรานสอะมิเนส (AST) และ/หรือ อะลานีน ทรานสอะมิเนส (ALT) อย่างน้อย 2 ครั้งในช่วง 6 เดือน ร่วมกับมีหลักฐานการตรวจทางรังสีวิทยา เช่น อัลตราซาวนด์ หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้องเข้าได้กับภาวะไขมันเกาะตับ ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 45.2 ± 14.0 ปี เป็นเพศหญิง 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 46.2 เพศชาย 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 53.8 เป็นผู้ป่วยโรคอ้วนขั้นรุนแรง (Morbid obesity) กล่าวคือ มีดัชนีมวลกายมากกว่า 40 กิโลกรัม/ตารางเมตร 7 ราย หรือ ร้อยละ 17.9 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ ดังแสดงในตารางที่ 5

4.1 ข้อมูลพื้นฐาน

ตารางที่ 5: แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับในกลุ่มที่ตับไม่มีหรือมีพังผืดน้อยและกลุ่มที่มีพังผืดในตับรุนแรง

Variables [number (%) or mean \pm S.D.]	Total cases (n=39)	No/mild fibrosis (F0-1) (n=13)	Severe fibrosis (F2-4) (n=26)	p-value
Gender (%female)	18(46.2%)	3(7.7%)	15(38.5%)	0.04
Age (years)	45.5 \pm 14.3	36.7 \pm 14.1	49.7 \pm 11.8	0.01

ตารางที่ 5 (ต่อ): แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับในกลุ่มที่ตับไม่มีหรือมีพังผืดน้อย และกลุ่มที่มีพังผืดในตับรุนแรง

BMI (kg/m ²)	33.6±1.2	42.1±15.3	29.4±5.6	0.02
BMI (kg/m ²) (Morbid obese pts. were excluded)	28.4±4.7	27.9±6.1	28.6±4.4	0.74
Subjects with metabolic syndrome, n(%)	20(51.3%)	6(15.4%)	14(35.9%)	0.50
Subjects with morbid obesity, n(%)	7(17.9%)	6(15.4%)	1(2.6%)	<0.01
Subjects with IFG/DM	28(71.8%)	5/2 (17.9%)	12/9 (53.8%)	0.04
BARD score, n(%)				
0	2(5.1%)	1(2.6%)	1(2.6%)	
1	14(35.9%)	7(17.9%)	7(17.9%)	
2	5(12.8%)	2(5.1%)	3(7.7%)	
3	16(41.0%)	3(7.7%)	13(33.3%)	
4	2(5.1%)	0(0%)	2(5.1%)	
≥2	23(58.9%)	5(12.8%)	18(46.2%)	0.06
BARD score	2.1±1.1	1.6±0.9	2.4±1.1	0.05
FIB-4*	1.2±0.6	0.9±0.6	1.3±0.6	0.08
APRI*	0.9±0.5	0.7±0.5	1.0±0.5	0.09

FIB-4[28]= age* AST (IU/l)/platelet count (*10⁹/litre)*√ALT(IU/l); APRI[28]= AST (IU/l)/(UNL)/platelet count (*10⁹/litre)*100

ตารางที่ 6: แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือด และค่าความยืดหยุ่นในตับของผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับในกลุ่มที่ตับไม่มีหรือมีพังผืดน้อยและกลุ่มที่มีพังผืดในตับรุนแรง

Variables [number (%) or mean \pm S.D.]	Total cases (n=39)	No/mild fibrosis (F0-1) (n=13)	Severe fibrosis (F2- 4) (n=26)	p-value
AST (IU/L)	50.5 \pm 24.0	38.2 \pm 22.4	53.2 \pm 22.2	0.08
ALT(IU/L)	72.6 \pm 39.9	59.5 \pm 42.4	76.1 \pm 37.6	0.30
AST/ALT ratio	0.8 \pm 0.3	0.8 \pm 0.4	0.8 \pm 0.3	0.97
FPG (mg/dl)	120.4 \pm 41.6	103.6 \pm 20.6	132.6 \pm 46.7	0.02
Serum Hyaluronic acid (ng/ml)	167.8 \pm 171.4	90.4 \pm 121.0	198.0 \pm 180.0	0.06
Fibroscan (kPa)	9.4 \pm 3.4	6.6 \pm 1.4	10.0 \pm 3.5	0.04
NAS SCORE	4.4 \pm 1.9	2.9 \pm 1.7	5.3 \pm 1.2	<0.01

จากตารางที่ 5 และ 6 พบว่า อายุ คะแนน BARD ระดับน้ำตาลในเลือด ค่า NAS SCORE และค่าความยืดหยุ่นในตับจากการวัด Fibroscan™ ในกลุ่มที่มีพังผืดในตับรุนแรงมีค่ามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ส่วนระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดของทั้ง 2 กลุ่มไม่พบว่ามีแตกต่างกัน นอกจากนี้พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดที่เข้าได้กับภาวะเบาหวานหรือ IFG ในกลุ่มพังผืดรุนแรงมีจำนวนมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.04$)

สำหรับดัชนีมวลกายนั้นหากแยกคิดในกลุ่มที่ไม่มีภาวะอ้วนรุนแรงจะพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของดัชนีมวลกายในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม

จากตารางที่ 5 และ 6 ได้มีการทำ Multivariate logistic analysis เพื่อหาปัจจัยที่สามารถทำนายภาวะพังผืดรุนแรงในตับได้ผลดังตารางที่ 6

ตารางที่ 7: แสดงปัจจัยที่มีผลต่อระดับความรุนแรงของพังผืดในเนื้อตับ

Variable	Odd Ratio	95%CI	p-value
Age (year)	1.2	1.0-1.5	0.05
NAS SCORE	5.2	1.2-23.2	0.03

*Multivariate analysis

จากตารางที่ 5 และ 6 พบว่าอายุ และ NAS SCORE เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพังผืดรุนแรงในตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมี odd ratios เป็น 1.2 และ 5.2 เท่าตามลำดับ

ตารางที่ 8: แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนรุนแรง (Morbid obesity) เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะอ้วนรุนแรง

Variables [number (%) or mean \pm S.D.]	Others (n=32)	Morbid obesity (n=7)	p-value
Gender (%female)	17(43.6%)	2(5.1%)	0.37
Age (years)	48.7 \pm 13.0	31.0 \pm 10.5	<0.01
BMI (kg/m ²)	29.4 \pm 5.4	55.7 \pm 7.5	<0.01
Subjects with severe fibrosis, n(%)	25(64.1%)	1(2.6%)	<0.01
Subjects with IFG/DM	2/0(5.1%)	15/9(61.5%)	0.06
BARD score	1.6 \pm 0.9	2.4 \pm 1.1	0.90

ตารางที่ 9: แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือด ของผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับในกลุ่มที่มีภาวะอ้วนรุนแรง (Morbid obesity) เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะอ้วนรุนแรง

Variables [number (%) or mean \pm S.D.]	Others (n=32)	Morbid obesity (n=7)	p-value
AST (IU/L)	54.2 \pm 23.4	24.9 \pm 6.0	<0.01
ALT(IU/L)	79.9 \pm 37.8	29.1 \pm 9.2	<0.01
AST/ALT ratio	0.7 \pm 0.3	1.0 \pm 0.5	0.12
Albumin	4.5 \pm 0.4	4.2 \pm 0.2	0.02
FPG (mg/dl)	127.9 \pm 42.9	92.9 \pm 8.5	<0.01
Serum Hyaluronic acid (ng/ml)	199.3 \pm 178.5	51.0 \pm 44.9	<0.01
NAS SCORE	4.8 \pm 1.6	2.3 \pm 1.6	<0.01

4.2.ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับ

ตารางที่ 10: แสดงความรุนแรงของตับอักเสบจากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับ

Variables	Total cases (n=39)	No/mild fibrosis (F0-1) (n=13)	Severe fibrosis (F2-4) (n=26)	p-value
Liver length (cm.) (1-5cm)	2.2 \pm 1.0	1.6 \pm 0.6 (1-2.7cm)	2.2 \pm 1.0 (1-5cm)	
NAS SCORE	4.4 \pm 1.9	2.9 \pm 1.7	5.3 \pm 1.2	<0.01

ตารางที่ 10(ต่อ): แสดงความรุนแรงของตับอักเสบจากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับ

Ballooning				
-minimal	23(58.9%)	11(28.2%)	12(30.8%)	
-present	15(38.5%)	2(5.1%)	13(33.3%)	
-marked	1(2.6%)	0	1(2.6%)	
Steatosis				
-Up to 33%	17(43.6%)	10(25.6%)	7(17.9%)	
-33 to 66%	7(17.9%)	1(2.6%)	6(15.4%)	
-more than 66%	15(38.5%)	2(5.1%)	13(33.3%)	
Inflammation				
-mild	2(5.1%)	2(5.1%)	0	
-moderate	26(65%)	11(28.2%)	15(38.5%)	
-severe	11(27.5%)	0	11(28.2%)	
Fibrosis				
F0	2 (5.1%)	2 (5.1%)	0	
F1	11 (27.5%)	11 (27.5%)	0	
F2	21 (53.8%)	0	21 (53.8%)	
F 3	5 (12.8%)	0	5 (12.8%)	
F4	0 (0%)	0	0	

ตารางที่ 11: แสดงความรุนแรงของตับอักเสบจากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับจำแนกตามกลุ่มที่มีและไม่มีคามผิดปกติของระดับน้ำตาลในเลือด

Variables	Total cases (n=39)	Subjects without IFG/DM (n=13)	Subjects with IFG/DM (n=26)	p-value
Liver length (cm.)	2.2±1.0	1.9±1.0.6	2.4±1.1	
NAS SCORE	4.4±1.9	3.7±2.2	4.7±1.6	<0.01

ตารางที่ 11(ต่อ): แสดงความรุนแรงของตับอักเสบจากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับ
จำแนกตามกลุ่มที่มีและไม่มีภาวะผิดปกติของระดับน้ำตาลในเลือด

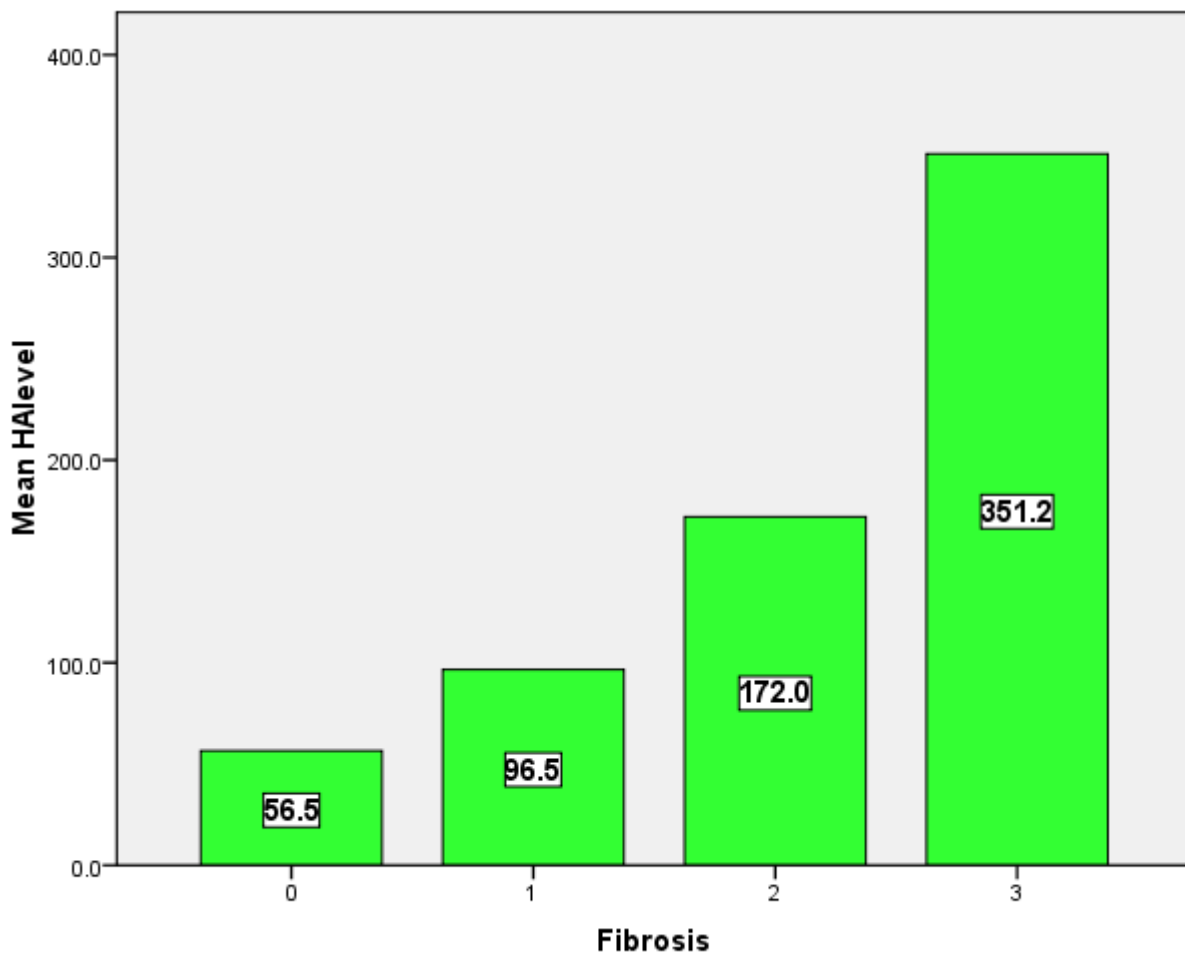
Ballooning				
-minimal	23(58.9%)	10(25.6%)	13(33.3%)	
-present	15(38.5%)	3(7.7%)	12(30.8%)	
-marked	1(2.6%)	0	1(2.6%)	
Steatosis				
-Up to 33%	17(43.6%)	7(17.9%)	10(25.6%)	
-33 to 66%	7(17.9%)	2(5.1%)	5(12.8%)	
-more than 66%	15(38.5%)	4(10.3%)	11(28.2%)	
Inflammation				
-mild	2(5.1%)	1(2.6%)	1(2.6%)	
-moderate	26(65%)	9(23.1%)	17(43.6%)	
-severe	11(27.5%)	3(7.7%)	8(20.5%)	
Fibrosis				
F0	2 (5.1%)	1 (2.6%)	1(2.6%)	
F1	11 (27.5%)	6 (15.4%)	5(12.8%)	
F2	21 (53.8%)	5(12.8%)	16 (41.0%)	
F 3	5 (12.8%)	1(2.6%)	4(10.3%)	
F4	0 (0%)	0	0	
≥F2	26(66.7%)	6(15.4%)	20(51.3%)	0.06

จากตารางที่ 9 เห็นว่าผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวานหรือ IFG จะมีความรุนแรงของการอักเสบในเนื้อตับจาก NAS SCORE มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (3.7 ± 2.2 vs 4.7 ± 1.6 ; $p < 0.01$)

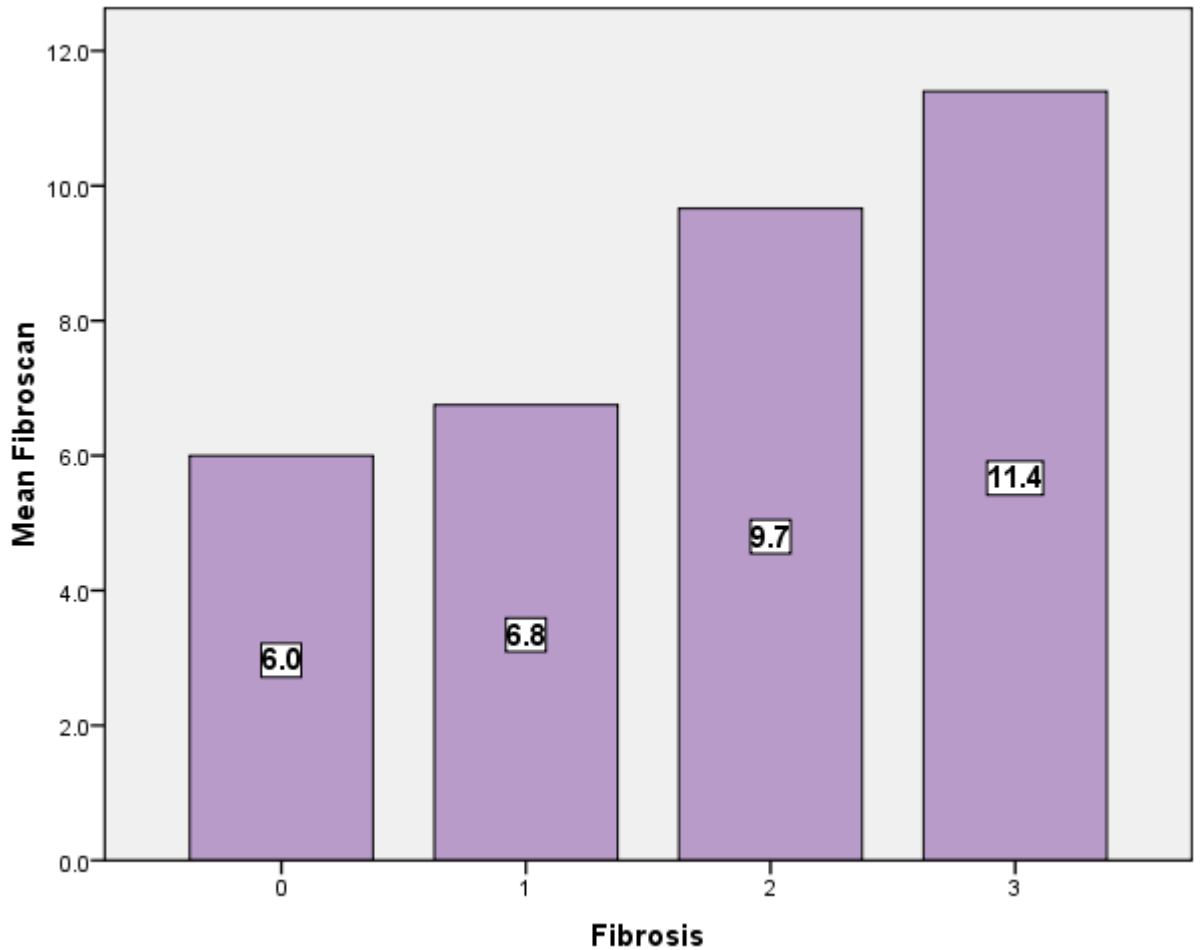
4.3. การตรวจวัดระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือด และการตรวจค่าความยืดหยุ่นในตับโดย

Fibroscan™

แผนภูมิที่ 1: แผนภูมิแท่งแสดงค่าเฉลี่ยกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดในผู้ป่วยไขมันเกาะตับแยกตามระดับความรุนแรงของพังผืดในตับ

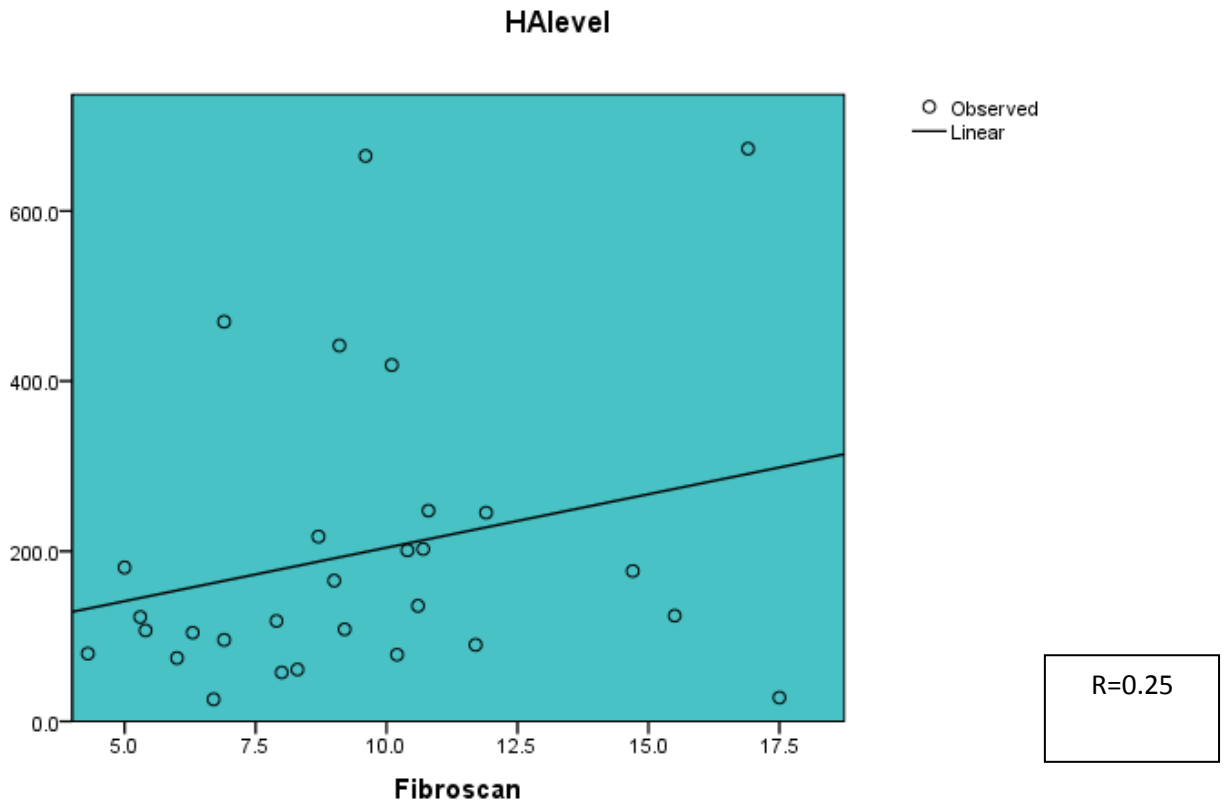


แผนภูมิที่ 2: แผนภูมิแท่งแสดงค่าเฉลี่ยความยืดหยุ่นของตับจากการตรวจ Fibroscan™ ในผู้ป่วยไขมันเกาะตับแยกตามระดับความรุนแรงของพังผืดในตับ



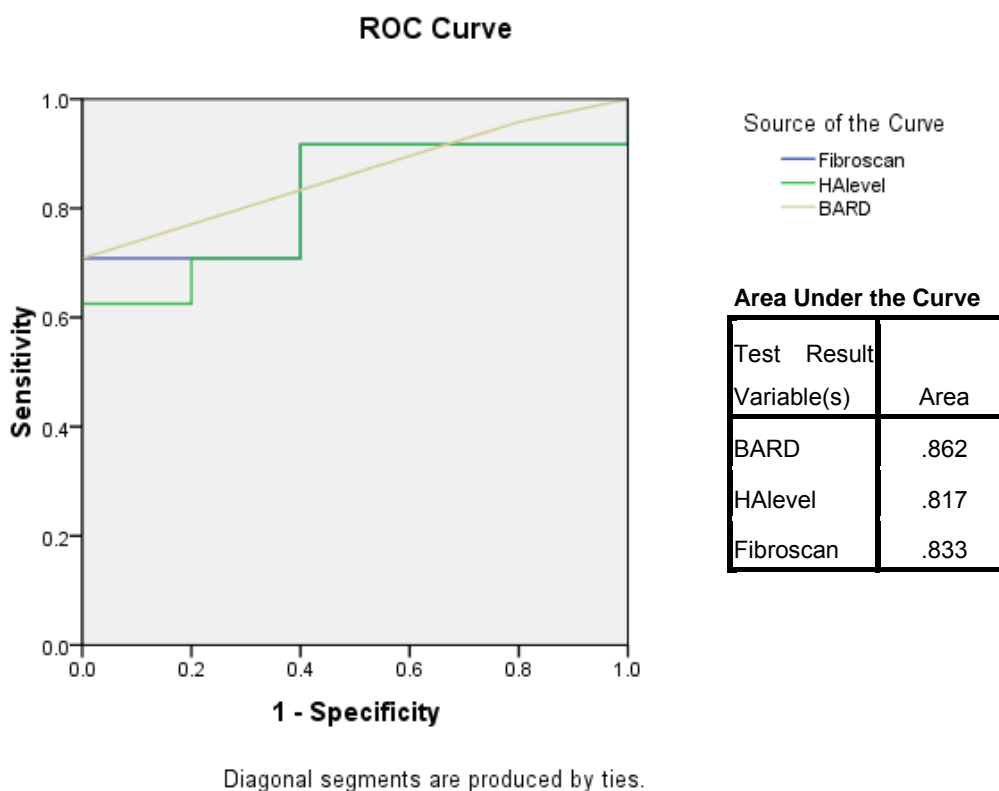
จากแผนภูมิที่ 1 และ 2 จะเห็นได้ว่า ค่าเฉลี่ยของค่า Fibroscan™ และ ค่าระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดในผู้ป่วยไขมันเกาะตับมีค่าสูงมากขึ้นตามระดับความรุนแรงของพังผืดในตับ โดยจากตารางที่ 6 พบว่าค่า Fibroscan™ ของกลุ่มที่พังผืดรุนแรงระดับ F2-4 มีค่ามากกว่ากลุ่มที่มีพังผืดระดับ F0-1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6.6 vs 10.0 kPa, $p = 0.04$)

แผนภูมิที่ 3: แผนภูมิเส้นแสดงความสัมพันธ์ของค่าความยืดหยุ่นของตับจากการตรวจ Fibroscan™ และค่าระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดในผู้ป่วยไขมันเกาะตับ



แต่เมื่อเราวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างค่าระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือด และ ค่าความยืดหยุ่นในตับจาก Fibroscan™ พบว่ามีค่าความสัมพันธ์กันเพียงเล็กน้อยคือ $r = 0.25$ เท่านั้น ซึ่งอาจเป็นคำอธิบายที่เราต้องตรวจทั้งค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือด และค่า Fibroscan™ ในผู้ป่วยไขมันเกาะตับเพื่อประเมินความรุนแรงของพังผืดในตับ และเมื่อนำค่าที่วัดได้มาสร้างกราฟ ROC โดยเปรียบเทียบกับความรุนแรงของพังผืดในเนื้อตับที่ได้จากการตรวจทางพยาธิวิทยาเพื่อหาค่า cut-off เพื่อตรวจหาพังผืดในตับที่มีความรุนแรงตั้งแต่ระดับ F2 ขึ้นไปจะได้ผลดังภาพที่ 1

ภาพที่1: ROC curve ของระบบคะแนน BARD score, ระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือด และการตรวจวัดค่าความยืดหยุ่นในตับด้วย Fibroscan™ เพื่อใช้ตรวจหาความรุนแรงของพังผืดในเนื้อตับ



จาก ROC curve ด้านบนจะเห็นว่า ระบบคะแนน BARD score เป็นระบบที่ใช้ทำนายความรุนแรงของพังผืดในตับได้ดี โดยมี AUROC 0.86 และในการศึกษานี้ พบว่าหากใช้ค่าระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดตั้งแต่ 76 นก./มล.ขึ้นไป เพื่อจะหาผู้ป่วยไขมันเกาะตับที่มีพังผืดในตับรุนแรง (F2-4) พบว่า มีความไวร้อยละ 91.3 ความจำเพาะร้อยละ 60 Positive predictive value (PPV) ร้อยละ 84 Negative predictive value (NPV) ร้อยละ 66.7 และความแม่นยำ ร้อยละ 77.5 โดยมีพื้นที่ใต้ ROC 0.81

ส่วนการใช้ค่าความยืดหยุ่นในตับที่ได้จากการตรวจ Fibroscan™ ตั้งแต่ 6.5 กิโลปาสคาล (kPa) ขึ้นไป เพื่อจะหาผู้ป่วยไขมันเกาะตับที่มีพังผืดในตับรุนแรง (F2-4) พบว่า มีความไวร้อยละ 87

ความจำเพาะร้อยละ 50 Positive predictive value (PPV) ร้อยละ 87 Negative predictive value (NPV) ร้อยละ 50 และความแม่นยำ ร้อยละ 79.3 โดยมีพื้นที่ใต้ ROC 0.83

ตารางที่ 12: การหาค่า Cut-off ของค่าความยืดหยุ่นในตับจาก Fibroscan™ เพื่อตรวจหาพังผืดรุนแรงตั้งแต่ระดับ F2 และ F3 ในผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ

Stage	AUROC	Cutoff (kPa)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
≥F2	0.83 (0.68-0.99)	6.5	87.0	50.0	87.0	50.0
		8.2	70	80	66.7	35.7
≥F3	0.72 (0.52-0.92)	9.1	100	58.3	22.7	94.7
		9.4	80.0	62.5	22.7	94.7

ตารางที่ 13: การหาค่า Cut-off ของค่าความยืดหยุ่นในตับจากค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือด เพื่อตรวจหาพังผืดรุนแรงตั้งแต่ระดับ F2 และ F3 ในผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ

Stage	AUROC	Cutoff (ng/ml)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
≥F2	0.82 (0.65-0.98)	76	91.3	60.0	84.0	66.7
		110	59.3	78.6	84.2	50
≥F3	0.73 (0.41-1.04)	200	66.7	80.0	36.4	93.3
		245	50	85.7	37.5	90.9

4.4. การคำนวณค่าความไว ความจำเพาะ Positive predictive value และ negative predictive value

ตารางที่ 14: แสดงความสัมพันธ์ระหว่างคะแนน BARD ค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือดและความรุนแรงของพังผืดในตับในผู้ป่วย NAFLD (n=39 ราย)

	No/mild fibrosis (F0-1)(n,%)	Severe fibrosis (F2-4)(n, %)
BARD < 2 and serum HA < 76 ng/ml	5(12.8%)	1 (2.6%)
BARD < 2 and serum HA \geq 76 ng/ml	3(7.7%)	7 (17.9%)
BARD \geq 2 and serum HA < 76 ng/ml	4(10.3%)	3 (7.7%)
BARD \geq 2 and serum HA \geq 76 ng/ml	1 (2.6%)	15 (38.5%)

ตารางที่ 15: แสดงความสัมพันธ์ระหว่างคะแนน BARD ค่าความยืดหยุ่นของเนื้อตับและความรุนแรงของพังผืดในตับในผู้ป่วย NAFLD (n=30 ราย)

	No/mild fibrosis (F0-1)(n,%)	Severe fibrosis (F2-4)(n, %)
BARD < 2 and Fibroscan < 6.5 kPa	3 (10%)	2 (6.7%)
BARD \geq 2 and Fibroscan < 6.5 kPa	0(0%)	1(3.3%)
BARD < 2 and Fibroscan \geq 6.5 kPa	2 (6.7%)	5 (16.7%)
BARD \geq 2 and Fibroscan \geq 6.5 kPa	0 (0%)	17 (56.7%)

ตารางที่ 16: แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือด ค่าความยืดหยุ่นของเนื้อตับ และความรุนแรงของพังผืดในตับในผู้ป่วย NAFLD (n=30 ราย)

	No/mild fibrosis (F0-1)(n,%)	Severe fibrosis (F2-4)(n, %)
serum HA < 76 ng/ml and Fibroscan < 6.5 kPa	1 (3.3%)	0 (0%)
serum HA ≥76 ng/ml and Fibroscan < 6.5 kPa	2(6.7%)	3(10%)
serum HA < 76 ng/ml and Fibroscan ≥ 6.5 kPa	2 (6.7%)	3(10%)
serum HA ≥ 76 ng/ml and Fibroscan ≥ 6.5 kPa	0 (0%)	19 (63.3%)

ตารางที่ 17: แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือด ค่าความยืดหยุ่นของเนื้อตับ และความรุนแรงของพังผืดในตับในผู้ป่วย NAFLD ที่คะแนน BARD 2-4 (n=17 ราย)

	No/mild fibrosis (F0-1)(n,%)	Severe fibrosis (F2-4)(n, %)
serum HA < 76 ng/ml and Fibroscan < 6.5 kPa	0(0%)	0 (0%)
serum HA ≥ 76 ng/ml and Fibroscan < 6.5 kPa	0(0%)	1(5.9%)
serum HA < 76 ng/ml and Fibroscan ≥ 6.5 kPa	0 (0%)	2(11.8%)
serum HA ≥ 76 ng/ml and Fibroscan ≥ 6.5 kPa	0 (0%)	14 (82.4%)

ตารางที่ 18: แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือดและ/หรือค่าความยืดหยุ่นในตับ
ที่มากกว่าค่า cut-off กับระดับความรุนแรงของพังผืดในตับ

	No/mild fibrosis (F0-1) (n,%)	Severe fibrosis (F2-4) (n, %)	Total
serum HA \geq 76 ng/ml (exclusive) or Fibroscan \geq 6.5 kPa	4	6	10
serum HA \geq 76 ng/ml and Fibroscan \geq 6.5 kPa	0	19	19
Total	4	25	29

ตารางที่ 19: แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือด และ/หรือค่าความยืดหยุ่นในตับ
ที่มากกว่าค่า cut-off กับระดับความรุนแรงของพังผืดในตับ ในผู้ป่วย NAFLD ที่คะแนน BARD 2-4

	No/mild fibrosis (F0-1) (n,%)	Severe fibrosis (F2-4) (n, %)	Total
serum HA \geq 76 ng/ml or Fibroscan \geq 6.5 kPa	0	3	3
serum HA \geq 76 ng/ml and Fibroscan \geq 6.5 kPa	0	14	14
Total	0	17	17

ตารางที่ 20: ค่าความไว ความจำเพาะ Positive predictive value และ negative predictive value ของการใช้ระบบคะแนน BARD และ/หรือค่ากรดไฮยาโลโรนิกในเลือดและ/หรือค่าความยืดหยุ่นในตับจาก Fibroscan™ เพื่อตรวจหาพังผืดรุนแรงตั้งแต่ระดับ F2-4 ในผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
BARD score and/or serum HA	96.2%	38.5%	75.7%	83.3%
BARD score and/or Fibroscan™	92%	60%	92%	60%
Serum HA and/or Fibroscan™	100%	20%	86.2%	100%
BARD score and/or serum HA and/or Fibroscan™	100%	Limited case	100%	Limited case

จากตารางที่ 20 พบว่าการใช้ BARD score ร่วมกับการวัดระดับกรดไฮยาโลโรนิกในเลือดจะมีความไวและ NPV ในการทำนายพังผืดรุนแรงในตับตั้งแต่ระดับ F2-4 ในผู้ป่วย NAFLD สูงกว่าการใช้ BARD score ร่วมกับการวัด Fibroscan™ และหากใช้การวัด Fibroscan™ ร่วมกับการวัดระดับกรดไฮยาโลโรนิกในเลือดจะเป็นเครื่องมือที่มี NPV สูงที่สุดคือร้อยละ 100 อย่างไรก็ตามพบว่ามีผลลบลง 5 ใน 24 รายคิดเป็นร้อยละ 20.83

จากผลการศึกษาดังกล่าวพบว่าหากเราใช้ระบบคะแนน BARD ร่วมกับค่ากรดไฮยาโลโรนิกในเลือดเพื่อทำนายพังผืดรุนแรงในตับตั้งแต่ระดับ F2-4 ในผู้ป่วยไขมันเกาะตับ อาจทำให้เราลดการเจาะตับในผู้ป่วยได้ร้อยละ 50 และเป็นร้อยละ 60 หากใช้ระบบคะแนน BARD ร่วมกับค่าความยืดหยุ่นในตับ และหากใช้ค่า BARD Score 2-4 คะแนน และ/หรือ ค่ากรดไฮยาโลโรนิกในเลือด และ/หรือ ค่า Fibroscan™ ที่สูงผิดปกติ แล้วพบว่า ผู้ป่วยทุกรายในการศึกษานี้จะมีพังผืดในตับรุนแรงตั้งแต่ F2 ขึ้นไปทั้งสิ้น อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยมีจำนวนจำกัดคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอนะ

จากผลการศึกษานี้พบว่าการใช้ระบบคะแนน BARD ที่มี ค่าตั้งแต่ 2-4 ร่วมกับ การวัดระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดที่มีค่าตั้งแต่ 76 นาโนกรัม/มล. มีค่าความไว ความจำเพาะ PPV และ NPV ในการทำนายภาวะพังผืดรุนแรงตั้งแต่ระดับ F2-4 ในผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับเป็นร้อยละ 96.2, 38.5, 75.7 และ 83.3 ตามลำดับ ส่วนการใช้ระบบคะแนน BARD ที่มีค่าตั้งแต่ 2-4 ร่วมกับค่าความยืดหยุ่นในตับจากเครื่อง Fibroscan™ ที่มีค่าตั้งแต่ 6.5 กิโลปาสคาล (kPa) มีค่าความไว ความจำเพาะ PPV และ NPV เป็นร้อยละ 92, 60, 92 และ 60 ตามลำดับ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการใช้ระบบคะแนน BARD score ที่มีค่า 2-4 คะแนน ร่วมกับค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือด ที่มีค่าตั้งแต่ 76 นาโนกรัม/มล.หรือค่าความยืดหยุ่นในตับจากเครื่อง Fibroscan™ ที่มีค่าตั้งแต่ 6.5 กิโลปาสคาล (kPa) สามารถทำนายภาวะพังผืดรุนแรงตั้งแต่ระดับ F2-4 ในผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับได้ดีเมื่อเทียบกับ การตรวจเนื้อตับทางพยาธิวิทยาซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน (Gold standard)

นอกจากนี้พบว่าหากใช้ระบบคะแนน BARD ร่วมกับการวัดกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดเพื่อทำนายพังผืดรุนแรงในตับตั้งแต่ระดับ F2-4 ในผู้ป่วยไขมันเกาะตับ ทำให้เราลดการเจาะตับในผู้ป่วยได้ร้อยละ 50 และร้อยละ 60 ในกรณีที่ใช้ระบบคะแนน BARD ร่วมกับค่าความยืดหยุ่นในตับและหากใช้ทั้งระบบคะแนน BARD ที่มาก ร่วมกับ serum HA และ ค่า Fibroscan™ ที่สูงผิดปกติ แล้วพบว่าผู้ป่วยทุกรายในการศึกษานี้จะมีพังผืดในตับรุนแรงตั้งแต่ F2 ขึ้นไปทั้งสิ้น อย่างไรก็ตาม เนื่องจากผู้ป่วยมีจำนวนจำกัดคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ในการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่อายุมาก และ NAS SCORE ที่สูงกว่าเท่านั้นที่มีผลต่อการเกิดพังผืดที่รุนแรงในตับซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ [15] ในต่างประเทศที่พบว่าดัชนีมวลกายที่มากจะมีผลต่อความรุนแรงของพังผืดในตับด้วยด้วย ทั้งนี้เนื่องจากในการศึกษาของเราที่มีผู้ป่วย 7 รายหรือ คิดเป็นร้อยละ 17.9 ที่มีดัชนีมวลกายเข้าได้กับภาวะอ้วนที่รุนแรง (Morbid obesity) ซึ่งจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวที่ผ่านมาไม่พบว่าดัชนีมวลกายมีผลต่อการเกิดพังผืดรุนแรงในตับ [29, 30, 31]

ในการศึกษานี้ เราเลือกใช้การตรวจวัดค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือด เพื่อแสดงถึงระดับความรุนแรงของพังผืดในตับในผู้ป่วย NAFLD เนื่องจากเคยมีการศึกษาทั้งในประเทศ และ ต่างประเทศ [21, 22, 23] ที่แสดงให้เห็นว่าระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือด มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของพังผืดในตับ โดยที่ก่อนหน้านี้ การตรวจดังกล่าวมีใช้เฉพาะในงานวิจัย ยังไม่เคยมีการนำมาใช้จริงในเวชปฏิบัติ เนื่องจาก ชุดทดสอบที่ต้องสั่งจากต่างประเทศ ทำให้มีต้นทุนที่ค่อนข้างสูง แต่ปัจจุบันมีชุดทดสอบที่พัฒนาขึ้นเองในประเทศ โดยอาศัยหลักการที่เป็น ELISA based method ทำให้มีโอกาสที่จะนำมาใช้ได้จริง โดยมีค่าปกติจากการศึกษาต่างๆที่ประมาณ 10-100 ng/ml [32, 33] โดยไม่พบว่ามี diurnal variation ในการตรวจ แต่มีค่าสูงขึ้นแปรผันตามอายุที่มากขึ้น โดยมีอัตราการเพิ่มขึ้นประมาณ 0.5 ng/ml ต่ออายุที่เพิ่มขึ้น 1 ปี [33] นอกจากนี้พบว่ามีการเพิ่มขึ้นได้เล็กน้อยหลังรับประทานอาหาร [32, 34] หรือ หลังออกกำลังกายทันที [35] ซึ่งจะทำให้ lymphatic circulation ไหลเวียนเพิ่มขึ้น ทำให้ตรวจวัดระดับกรด hyaluronic ในเลือดได้เพิ่มขึ้น นอกจากนี้อาจพบผลบวกหลงได้ ในผู้ป่วยที่มีโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Connective tissue diseases) และ ภาวะพังผืดในตับจากโรคตับเรื้อรังอื่นๆ อย่างไรก็ตาม ไม่พบมีผู้ป่วยลักษณะดังกล่าวในการศึกษาของเรา

ในการศึกษานี้ มีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถทำการตรวจความยืดหยุ่นในตับ ด้วยเครื่อง Fibroscan™ เพียง 30 ราย เนื่องจากข้อจำกัดของเครื่องมือที่ไม่สามารถตรวจวัดในผู้ป่วยที่มีภาวะอ้วนรุนแรง หรือผู้ป่วยบางรายที่มีไขมันบริเวณรอบเอวมาก อย่างไรก็ตามพบว่าค่าความไวความจำเพาะ ในการทำนายภาวะพังผืดรุนแรงในผู้ป่วยไขมันเกาะตับ ของการตรวจด้วยเครื่อง Fibroscan™ ร่วมกับคะแนน BARD ยังคงมีค่าสูงเป็นร้อยละ 92 และร้อยละ 60 ตามลำดับ ซึ่งคงต้องการการทดสอบความแม่นยำในผู้ป่วยเพิ่มเติมต่อไป เช่นเดียวกันกับการใช้ระบบคะแนน BARD ร่วมกับการตรวจ Fibroscan™ และระดับกรดไฮยาลูโรนิกในเลือดแม้จะมีความไวมากถึงร้อยละ 100 แต่ก็มีค่าจำเพาะที่ต่ำ อีกทั้งจำนวนผู้ป่วยก็มีเพียง 17 รายทำให้ยังไม่สามารถสรุปผลการศึกษาที่แน่นอนได้ อย่างไรก็ตามหากผลการตรวจทั้ง 3 เครื่องมือให้ผลเป็นลบก็มีแนวโน้มว่าจะไม่มีภาวะพังผืดรุนแรงในเนื้อตับในผู้ป่วยไขมันเกาะตับ เช่นเดียวกับถ้าผลการตรวจทั้ง 3 เครื่องมือเป็นบวกก็น่าจะบ่งชี้ว่ามีพังผืดในตับรุนแรงระดับ F2 ขึ้นไป

มีผู้ป่วยร้อยละ 5-6 ที่พบว่าการวัดค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือดร่วมกับระบบคะแนน BARD หรือ การตรวจ Fibroscan™ ไม่สอดคล้องกับผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับ ซึ่งคงต้องเฝ้าติดตามผู้ป่วยในระยะยาวต่อไป เพราะแม้ว่าปัจจุบันการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับจะเป็นการตรวจมาตรฐานของพังผืดในตับ แต่เป็นที่ทราบกันดีว่าเนื้อตับที่ได้เป็นเพียง 1 ใน 50,000 ของเนื้อ

ตับทั้งหมด ซึ่งอาจมีความคลาดเคลื่อนในการวินิจฉัยได้โดยเฉพาะในกรณีที่ได้ขึ้นเนื้อไม่มาก หรือเครื่อง Fibroscan™ อาจให้ค่าสูงกว่าปกติในกรณีที่ค่า AST หรือ ALT มีค่าสูง [36, 37]

จากการศึกษานี้จะเห็นได้ว่าการใช้ระบบคะแนน BARD ร่วมกับ ค่ากรดไฮยาลูโรนิกในเลือด หรือการวัดความยืดหยุ่นในตับด้วย Fibroscan™ เป็นเครื่องมือที่สามารถนำมาใช้ทำนายพังผืดในเนื้อตับในผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับได้ดีเมื่อเทียบกับการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อตับที่เป็นวิธีมาตรฐานในปัจจุบัน ทำให้ลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงที่อาจเกิดจากการเจาะตับได้ และทำให้มีเครื่องมือที่สามารถตรวจติดตามการดำเนินโรคในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งจะนำไปสู่การพัฒนา และการรักษาในอนาคตต่อไป

รายการอ้างอิง

1. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. **Dig Dis Sci.** 2010 Mar;55(3):560-78.
2. Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, Saibara T, Lau GK, Sollano JD. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines. **J Gastroenterol Hepatol.** 2007 Jun;22(6):778-87.
3. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. **Hepatology.** 2010 May;51(5):1820-32.
4. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. **Mayo Clin Proc.** 1980 Jul;55(7):434-8.
5. Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. **J Hepatol.** 2005;42 Suppl(1):S2-12.
6. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. **N Engl J Med.** 2001 Feb 15;344(7):495-500.
7. Schwenzler NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. **J Hepatol.** 2009 Sep;51(3):433-45.
8. Weston SR, Leyden W, Murphy R, Bass NM, Bell BP, Manos MM, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. **Hepatology.** 2005 Feb;41(2):372-9.
9. Sanyal AJ, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Stravitz RT, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of the metabolic syndrome. **Am J Gastroenterol.** 2003 Sep;98(9):2064-71.
10. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology.** 2005 Jun;41(6):1313-21.

11. Tiniakos DG. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. **Eur J Gastroenterol Hepatol**. 2010 Jun;22(6):643-50.
12. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. **Hepatology**. 2003 Apr;37(4):917-23.
13. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines. **Curr Mol Med**. 2009 Apr;9(3):299-314.
14. Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. **J Clin Endocrinol Metab**. 2006 Dec;91(12):4753-61.
15. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. **Gut**. 2008 Oct;57(10):1441-7.
16. Ruffillo G, Fassio E, Alvarez E, Landeira G, Longo C, Dominguez N, et al. Comparison of NAFLD fibrosis score and BARD score in predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. **J Hepatol**. 2010 Aug 22.
17. Fujii H, Enomoto M, Fukushima W, Tamori A, Sakaguchi H, Kawada N. Applicability of BARD score to Japanese patients with NAFLD. **Gut**. 2009 Nov;58(11):1566-7; author reply 7.
18. Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**. 2006 Jul;44(1):27-33.
19. Yilmaz Y, Dolar E, Ulukaya E, Akgoz S, Keskin M, Kiyici M, et al. Soluble forms of extracellular cytokeratin 18 may differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis. **World J Gastroenterol**. 2007 Feb 14;13(6):837-44.
20. Tsutsui M, Tanaka N, Kawakubo M, Sheena Y, Horiuchi A, Komatsu M, et al. Serum fragmented cytokeratin 18 levels reflect the histologic activity score of nonalcoholic fatty liver disease more accurately than serum alanine aminotransferase levels. **J Clin Gastroenterol**. 2010 Jul;44(6):440-7.

21. Sakugawa H, Nakayoshi T, Kobashigawa K, Yamashiro T, Maeshiro T, Miyagi S, et al. Clinical usefulness of biochemical markers of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2005 Jan 14;11(2):255-9.
22. Nobili V, Alisi A, Torre G, De Vito R, Pietrobattista A, Morino G, et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res*. 2010 Oct;156(4):229-34.
23. Tangkijvanich P, Kongtawelert P, Pothacharoen P, Mahachai V, Suwangool P, Poovorawan Y. Serum hyaluronan: a marker of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2003 Jun;21(2):115-20.
24. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Dec;29(12):1705-13.
25. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):454-62.
26. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008 May;48(5):835-47.
27. Karve A, Hayward RA. Prevalence, Diagnosis, and Treatment of Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance in Non-diabetic American Adults. *Diabetes Care*. 2010 Aug 19.
28. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010 Sep;59(9):1265-9.
29. Solga SF, Clark JM, Alkhuraishi AR, Torbenson M, Tabesh A, Schweitzer M, et al. Race and comorbid factors predict nonalcoholic fatty liver disease histopathology in severely obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2005 Jan-Feb;1(1):6-11.
30. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2005 Mar;15(3):310-5.

31. Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, Rabl C, Posselt AM, Ciofica R, et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. **Hepatology**. 2008 Jun;47(6):1916-23.
32. Fraser JR, Gibson PR. Mechanisms by which food intake elevates circulating levels of hyaluronan in humans. **J Intern Med**. 2005 Nov;258(5):460-6.
33. Sharif M, George E, Shepstone L, Knudson W, Thonar EJ, Cushnaghan J, et al. Serum hyaluronic acid level as a predictor of disease progression in osteoarthritis of the knee. **Arthritis Rheum**. 1995 Jun;38(6):760-7.
34. Idobe Y, Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, Kawasaki H. Post-prandial serum hyaluronan concentration in patients with chronic liver disease. **Intern Med**. 1998 Jul;37(7):568-75.
35. Hinghofer-Szalkay HG, Mekonen W, Rossler A, Schwabegger G, Lamprecht M, Hofmann P. Post-exercise decrease of plasma hyaluronan: increased clearance or diminished production? **Physiol Res**. 2002;51(2):139-44.
36. Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. **J Viral Hepat**. 2009 Jan;16(1):36-44.
37. Chen XB, Zhu X, Chen LY, Chen EQ, Tang H. [Accuracy of FibroScan for the diagnosis of liver fibrosis influenced by serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis B]. **Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi**. 2011 Apr;19(4):286-90.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

การวิจัยเรื่อง การใช้ระบบคะแนนบาร์ดร่วมกับการวัดความยืดหยุ่นในตับหรือ การตรวจวัดระดับกรด

ไฮยาลูโรนิกเพื่อใช้วินิจฉัยภาวะพังผืดรุนแรงจากพยาธิสภาพในตับของผู้ป่วยโรคไขมันเกาะตับ

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

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....

และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และวันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มี การเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและใน คอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้ง การใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

- Hypertension : 0= No, 1 = Yes
Specify anti-HT.....
- Use anti-HT for other indications: 0= No, 1 = for CAD,
 2 Yes for CHF without previous diagnosis of HT
- Abdominal pain/discomfort: 0= No, 1 = Yes
- Fatigue: 0= No, 1 = Yes
- Smoking: 0= No, 1 = Yes, Ex-smoker, 2 = Yes, current smoker
- Obesity by WC or BMI 0= No, 1 = Yes
- History of previous Ischemic Heart Disease: 0= No, 1 = Yes
- History of Cerebrovascular Disease: 0= No, 1 = Yes
- History of Chronic renal failure: 0= No, 1 = Yes
- History of Previous/current malignancy: 0= No, 1 = Yes
if Yes specify.....

3. Laboratory Data at time of diagnosis

- Total Bilirubin . mg/dl
- Direct Bilirubin . mg/dL
- AST U/L
- ALT U/L
- ALP; Alkaline Phosphatase U/L
- GGT; Gamma glutamyl tranferase U/L
- Albumin . g/dL.
- Globulin level g/dl
- Prothrombin time . sec
- Fasting plasma glucose mg/dL
- Uric acid mg/dL
- Total Cholesterol mg/dL

- Triglyceride _____ mg/dL
- HDL cholesterol _____ mg/dL
- HbA1C _____ %

4. Laboratory Data for liver fibrosis / CAD risk assessment at baseline

- Hyaluronic acid _____ ng/ml
- CRP; C-reactive protein _____ mg/l
- Fibroscan result _____ kPa
- BARD score _____
- NAS Score (liver histopathology) _____
- Framingham risk score.....
- % CHD risk.....

5. Liver Imaging data done by

- 1= US, 2=CT, 3=MRI
- 4=Others.....

Results.....

Note:

6. Follow-up data

Time	Diagnosis	3 month	6month	9month	12 mo.
Date					
Weight (kg)					
BMI (kg/m ²)					
TB(mg/dl)					
DB(mg/dl)					
AST (IU/L)					
ALT (IU/L)					
ALP (IU/L)					
GGT(IU/L)					
Albumin (g/dL)					
Globulin (g/dl)					
PT (sec)					
FPG (mg/dL)					
Uric a (mg/dL)					
TC (mg/dL)					
Triglyceride (mg/dL)					
HDL-C (mg/dL)					
Hyaluronic (ng/ml)					
HbA1C(%)					
CRP (mg/l)					
Fibroscan (kPa)					
BARD score					
NAS Score					

7.Clinical Outcomes

- 7.1. Liver complication 0= No, 1 = Yes
- Compensated cirrhosis Date_____
 - Decompensated cirrhosis Date_____
 - Hepatocellular carcinoma Date_____
 - SBP Date_____
 - Esophageal variceal bleeding Date_____
- 7.2. Atherosclerotic related problem 0= No, 1 = Yes
- Coronary artery disease Date_____
 - Cerebrovascular accident Date_____
 - New onset DM Date_____
- 7.3. Death 0= No, 1 = Yes
- Cause of death
- Date_____

บันทึกข้อมูลโดย

.....

(พญ. ธานี สุนทรมนกุล)

.....

(รศ.นพ.สมบัติ ตรีประเสริฐสุข)

วันที่.....

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	พญ. ธนัสนี สุนทรมนโนกุล
วันเดือนปีเกิด	1 เมษายน 2524 จังหวัดกรุงเทพมหานคร
ประวัติการศึกษา	
พ.ศ. 2541-2546	แพทยศาสตร์ศึกษา (เกียรตินิยมอันดับ 1) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2550-2552	วุฒิปัตถแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์
พ.ศ. 2553-2554	ปัจจุบันกำลังฝึกอบรมหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาอายุรศาสตร์ โรคระบบทางเดินอาหาร ที่หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปริญญาและประกาศนียบัตร
พ.ศ. 2546	แพทยศาสตร์ศึกษา (เกียรตินิยมอันดับ 1) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2552	วุฒิปัตถแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์