

## ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้มี HBsAg ที่โรงพยาบาลนครปฐม

สิทธิพงษ์ ผลิตกุลสิทธิ์

### บทคัดย่อ

เชื้อไวรัสตับอักเสบบี เป็น RNA defective virus แกนกลางประกอบด้วยเดลต้า แอนติเจน ล้อมรอบด้วย HBsAg ซึ่งช่วยในการจำลองตัวของเชื้อไวรัส ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้ จะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีด้วย อาจเป็นการติดเชื้อแบบ coinfection หรือ superinfection และเมื่อหายจากการติดเชื้อ HBV ก็จะหายจากการติดเชื้อ HDV ด้วย การสร้างแอนติบอดีตอบสนองต่อการติดเชื้อ HDV มีทั้ง anti-HDV IgM (ติดเชื้อแบบเฉียบพลัน) และ anti-HDV IgG (ติดเชื้อแบบเรื้อรัง) ได้ศึกษาความชุกของการติดเชื้อ HDV ในผู้มี HBsAg ศึกษา serological pattern ของการติดเชื้อ HBV ร่วมกับ HDV และศึกษาการตรวจ anti-HDV โดยวิธี ELISA เพื่อเป็นข้อมูลให้แพทย์ ใช้ในการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อ HBV ที่ติดเชื้อ HDV ร่วมด้วย ศึกษาจากตัวอย่างซีรัมผู้ป่วยที่มี HBsAg ซึ่งมารับการรักษาที่โรงพยาบาลนครปฐมจำนวน 243 ราย แยกเป็นเพศชาย 125 ราย และ เพศหญิง 118 ราย อายุระหว่าง 16 - 79 ปี เมื่อตรวจหาความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยวิธี ELISA พบร้อยละ 7.82 แยกเป็น anti-HDV IgM พบร้อยละ 7.00 anti-HDV Total พบร้อยละ 1.23 และพบ anti-HDV IgM ร่วมกับ Anti-HDV Total ร้อยละ 0.41 ผลการตรวจหาความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้มี HBsAg ในกรณีที่เกิดการตรวจเป็นบวก เมื่อนำมาหาความสัมพันธ์กับผลการตรวจ HBV markers อื่นๆ เช่น anti-HBs, anti-HBc IgM และ anti-HBc total ของตัวอย่างรายเดียวกันจะได้ serological pattern 4 pattern เป็นแบบ acute co-infection ที่พบเฉพาะ anti-HDV IgM ร้อยละ 10.53 ติดเชื้อแบบ acute superinfection ที่พบเฉพาะ anti-HDV IgM ร้อยละ 73.68 ติดเชื้อแบบ acute superinfection ที่พบทั้ง anti-HDV IgM และ anti-HDV total ร้อยละ 5.26 และติดเชื้อร่วมกันแบบ chronic superinfection ร้อยละ 10.53 เมื่อเปรียบเทียบความชุกของการติดเชื้อ HDV แบบเฉียบพลัน และการติดเชื้อ HDV แบบเรื้อรัง พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ผลการตรวจหาความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้มี HBsAg เมื่อแยกตามกลุ่มเพศ พบในเพศชายร้อยละ 68.42 และเพศหญิงร้อยละ 31.58 ซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) ผลการตรวจหาความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้มี HBsAg เมื่อแยกตามกลุ่มอายุ พบ anti-HDV IgM ให้ผลบวกในกลุ่มอายุ 15 - 24 ปี, 25 - 34 ปี, 35 - 44 ปี และ 45 ปีขึ้นไป ร้อยละ 1.72, 10.53, 10.64 และ 6.17 ตามลำดับ และ พบ anti-HDV Total เฉพาะในกลุ่มอายุ 45 ปี ขึ้นไป ร้อยละ 3.70 ซึ่งผลการตรวจหาความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้มี HBsAg เมื่อแยกตามกลุ่มอายุพบว่าไม่แตกต่างกัน ( $P > 0.05$ )

**คำสำคัญ :** ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบี ความชุก นครปฐม

ห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกันวิทยาคลินิก กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลนครปฐม

## The prevalence of HDV infection in HBsAg positive patients at Nakhonpathom hospital

Sithipoj Phalitkusoltuch

### Abstract

Hepatitis D virus (Hepatitis Delta virus, HDV) is a RNA defective virus. It composes of a core that is present the delta antigen and can replicate in hepatocyte but it requires hepatitis B surface antigen for propagation. Therefore, its structure is RNA as a core encapsulated with HBsAg. HDV can propagate in the presence of hepatitis B virus infection. HDV infection that occurs simultaneously with HBV infection is known as co-infection and HDV infection occurred after HBV infection is known as superinfection. Hepatitis D virus infection occurs in HBV infection is diagnosed by the presence of anti-HDV IgM (acute infection) and anti-HDV IgG (chronic infection). The objective of this study is to detect anti-HDV IgM and anti-HDV total in HBsAg positive patients that have the detail of HBV markers to determine the prevalence of co-infection and superinfection between HBV-HDV using ELISA technique. Information on HBV-HDV infection will be useful for physician to effectively treat the HBV patients who have co-infection or superinfection with HDV. The result will also improve and provide data for searching of new markers to complete diagnosis of the disease. Study was done on 243 HBVAg positive subjects including 125 male and 118 female patients with ages ranging from 16 - 79 years old who were attended at Nakhonpathom hospital. Records of other HBV markers of these 243 samples such as anti-HBs, anti-HBc IgM and anti-HBc total were collected to distinguish HBV acute infection or HBV chronic infection. The prevalence of HDV infection was found to be 7.82 % including 7.0% IgM class, 1.23 % total Ab class and 0.41 % both classes. The prevalence of co-infection and superinfection between HBV-HDV were found in 4 serological patterns which were acute co-infection (anti-HDV IgM only in acute HBV infection) 10.53%, acute superinfection (anti-HDV IgM only in chronic HBV infection) 73.68 %, acute superinfection (both anti-HDV IgM and Total Ab in chronic HBV infection) 5.26% and chronic superinfection (anti-HDV Total in chronic HBV infection) 10.53 %. Significant difference on the prevalence rates of acute HDV infection and chronic HDV infection was observed ( $P < 0.05$ ). The prevalence of HDV infection were found to be 68.42 % in male subjects and 31.58 % in female subjects ( $P > 0.05$ ). The prevalence of HDV infection with the anti-HDV IgM were found to be 1.72 %, 10.53 %, 10.64 % and 6.17 % for age groups between 15-24, 25-34, 35-44 and over 45 years, respectively. The anti-HDV Total Ab were only found in the group of subjects with age over 45 years at 10.53 %. The prevalence of HDV infection in these age groups were not difference ( $P > 0.05$ )

**Key words:** Hepatitis, Hepatitis B virus, Hepatitis D virus, Prevalence, Nakornpathom

Department of Clinical Pathology, Nakhonpathom Hospital

## บทนำ

โรคไวรัสตับอักเสบบีเป็นโรคติดต่อติดเชื้อ ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศ โรคไวรัสตับอักเสบบีที่พบบ่อยชนิดหนึ่งเกิดจากไวรัสตับอักเสบบีซึ่งอาจจะพบทั้งในแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้นมีสิ่งหนึ่งที่ต้องระวัง คือ การติดเชื้อร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบดี โดยเชื้อไวรัสตับอักเสบดีต้องอาศัยพึ่งพาเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในการเพิ่มจำนวน โดยผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีและบีร่วมกัน มักจะมีการดำเนินโรคที่เร็วและรุนแรงกว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพียงอย่างเดียว เช่น ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 60 - 70 จะเกิดโรคตับแข็งซึ่งเป็นอัตราที่สูงกว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างเดียวหรือไวรัสตับอักเสบบีอย่างเดียวถึง 3 เท่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมีการดำเนินโรคไม่ติและมักจะเสียชีวิตจากโรคตับ<sup>(1)</sup>

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดี คล้ายกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งมักเป็นการติดต่อทางเลือด และการติดเชื้อนี้จะเกิดขึ้นในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีก่อนแล้ว หรือติดเชื้อพร้อมกันเท่านั้น เพราะเชื้อนี้ต้องอาศัย HBsAg ซึ่งเป็นเปลือกปกคลุมในการเพิ่มจำนวนและการเข้าสู่เซลล์ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดี เกิดได้ 2 แบบ คือ co-infection เป็นการติดเชื้อทั้งสองชนิดในขณะเดียวกันในการติดเชื้อแบบนี้สามารถตรวจพบได้ทั้ง HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, HDV Ag, HDV RNA, anti-HDV IgM และ anti-HDV IgG ในระยะที่มีการติดเชื้อ และมีระดับเอนไซม์ ALT สูงขึ้นช่วงระยะเวลาหนึ่ง และแบบ superinfection เป็นการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีในผู้ป่วยที่เป็นพาหะเรื้อรังของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอยู่ก่อนแล้ว การติดเชื้อชนิดนี้แบ่งออกได้อีก 2 แบบ คือ การติดเชื้อแบบเฉียบพลัน (acute superinfection) ซึ่งสามารถตรวจพบ HBsAg, anti-HDV IgG, anti-HBc IgG ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ส่วน HDV Ag, HDV RNA, anti-HDV IgM และระดับ ALT จะสูงขึ้นชั่วระยะเวลาหนึ่งแล้วหายไป และการติดเชื้อแบบเรื้อรัง (chronic superinfection) สามารถตรวจพบ HBsAg, HDV RNA, anti-HDV IgM, anti-

HDV IgG และระดับเอนไซม์ ALT จะขึ้นสูงและคงอยู่เป็นระยะเวลานาน<sup>(2-6)</sup>

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบรุนแรง (fulminant) จะพบใน HDV มากกว่าในไวรัสตับอักเสบบีชนิดอื่น ยกเว้นไวรัสตับอักเสบบี อี ในหญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยจะมีอาการที่เห็นเด่นชัด คือ ซึมลงเนื่องจากตับไม่ทำงาน (hepatic encephalopathy) ซึ่งจะทำให้บุคลิกเปลี่ยนไปนอนไม่หลับ สับสนและไม่มีสมาธิ อาการรุนแรงมากผู้ป่วยจะมีพฤติกรรมผิดปกติ ง่วงเหงา และไม่รู้สึกรู้ส (coma) อาการ jaundice อาจพบได้บ้าง และระดับ ALT และ AST จะลดต่ำลง เนื่องจากการตายของเซลล์ตับ อัตราการตายเนื่องจากไวรัสตับอักเสบบีแบบ fulminant นี้สูงถึงร้อยละ 80 ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีและบีร่วมกันนี้อาจเป็นโรคระยะเริ่มต้นได้ แต่เชื้อไวรัสตับอักเสบดีน่าจะมีความบอบช้ำโดยตรงไม่มากนักในการก่อโรคระยะเริ่มต้น ที่น่าจะเป็นผลจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมากกว่า

ปัจจุบันยังไม่มียาที่สามารถรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีได้ผลดี ได้มีความพยายามใช้ antiviral drug และ interferon ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ HDV ทั้งแบบ acute และ chronic แต่ผลยังไม่เป็นที่พอใจ มีผู้ทดลองใช้ trisodium phosphonoformate ซึ่งเป็น DNA polymerase inhibitor ของเชื้อไวรัส HBV ปรากฏว่าได้ผลดีในผู้ป่วยที่เป็น HDV-HBV coinfection แต่กลไกการทำงานไม่ทราบแน่ชัด แม้การรักษาโรคติดเชื้อ HDV ยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน แต่การติดเชื้อ HBV ร่วมกับ HDV ทำให้เกิดอาการแบบรุนแรงและเร็วกว่าการติดเชื้อ HBV อย่างเดียว จึงควรได้รับการดูแลรักษา มากกว่าการรักษาการติดเชื้อ HBV เพียงอย่างเดียว

การวินิจฉัยโรคไวรัสตับอักเสบบีทางห้องปฏิบัติการทำได้โดยตรวจหาแอนติบอดีหรือ RNA ของ HDV ในซีรัม หรืออาจตรวจหา HDVAg ในตับ แต่ในทางคลินิกไม่ตรวจหา HDVAg ในซีรัม แอนติบอดีต่อ HDV หรือ anti-HDV ชนิดที่เป็น IgM หรือรวม IgG ด้วย สามารถตรวจด้วยเทคนิค EIA หรือ RIA โดยใช้ recombinant HDVAg จากการ clone ในแบคทีเรียหรือใน hepatoma cell line ส่วน HDV RNA ตรวจโดยใช้ dot blot หรือ

Northern blot hybridization หรือใช้ reverse transcriptase ตามด้วย PCR

Serological pattern ที่พบหลังการติดเชื้อ HDV สามารถตรวจพบ HBsAg, anti-HBc Total ส่วน anti-HBs ตรวจไม่พบ โดยการติดเชื้อแบบ acute coinfection ตรวจพบ anti-HBcIgM, anti-HDV IgM และ anti-HDV Total ด้วย ในกรณีที่หายจากการติดเชื้อแบบ coinfection จะตรวจไม่พบ HBsAg, anti-HBc IgM และ anti-HDV IgM ส่วน anti-HDV Total ตรวจพบในระยะแรกๆ ต่อมาจะตรวจไม่พบ และตรวจพบ anti-HBs และ anti-HBc Total ด้วย ส่วนการติดเชื้อแบบ superinfection จะตรวจไม่พบ anti-HBc IgM โดยแบ่งออกได้อีก 2 แบบ คือแบบ acute superinfection ตรวจพบ anti-HDV IgM และ anti-HDV Total ด้วย และแบบ chronic superinfection ตรวจพบ anti-HDV Total ด้วย<sup>(2)</sup> เมื่อพาหะของ HBV ติดเชื้อ HDV ซึ่งมักเกิดอาการรุนแรง จะพบ anti-HDV ในระดับสูงอยู่นานหรืออาจถึงตลอดชีวิต และอาจพบ HDV ไปหยุดยั้งการเพิ่มจำนวนของ HBV ด้วย จึงอาจตรวจไม่พบ HBsAg ในผู้ป่วยบางราย ดังนั้น เพื่อป้องกันการกลับสนจึงควรตรวจ anti-HBc ควบคู่ไปกับ anti-HDV<sup>(2,3)</sup>

การตรวจหาสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัสตับอักเสบดี เป็นการยืนยันภาวะการติดเชื้อได้ โดยใช้วิธีการเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมด้วยหลักการ Polymerase Chain Reaction (PCR) สำหรับเชื้อไวรัสตับอักเสบดีเป็นไวรัสที่มีสารพันธุกรรมเป็นชนิด RNA ใช้หลักการ RT PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) ในการเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรม สามารถมองเห็น RNA ที่เพิ่มจำนวนแล้วได้โดยการทำ agarose gel electrophoresis แล้วย้อมดูโดยใช้สารเรืองแสง ultraviolet<sup>(7)</sup>

จากการศึกษาของ นัยนา วัฒนศรี พบไวรัสตับอักเสบดี 2 ราย จากพาหะไวรัสตับอักเสบบี 68 ราย หรือร้อยละ 2.9 โดยศึกษาในประชากรแรงงานพม่าที่เข้ามาทำงานที่จังหวัดระนอง ในปี พ.ศ. 2541<sup>(8)</sup> การศึกษาของ สุดา ลุยศิริโรจนกุล พบไวรัสตับอักเสบดีร้อยละ 0.7

(n = 150) โดยศึกษาจากประชากรชาวม้ง ในภาคเหนือของประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2545<sup>(9)</sup> และการศึกษาของ Theamboonlers A ตรวจเฉพาะ anti-HDV Total ในประชากรกลุ่มผู้ติดยาเสพติดโดยการฉีดเข้าเส้นเลือดพบร้อยละ 21.8 (n = 55)<sup>(10)</sup> จะเห็นได้ว่ายังมีการศึกษาเกี่ยวกับความชุกของไวรัสตับอักเสบดีค่อนข้างน้อยเมื่อดูสถิติการตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยทั่วไป ของห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกันวิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลนครปฐม ย้อนหลัง 3 ปี (ปีงบประมาณ 2547- 2549) พบผู้มี HBsAg สูงถึงร้อยละ 11.92 โดยมีบางส่วนมีอาการของโรคตับอักเสบดีขั้นรุนแรง และมะเร็งตับ เป็นต้น โดยผู้ป่วยเหล่านี้ไม่ได้รับการตรวจหาว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีหรือไม่ เนื่องจากการตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบดียังไม่มีบริการตรวจในโรงพยาบาลต่างๆ ไป แต่ต้องส่งตรวจยังโรงพยาบาลที่สังกัดคณะแพทย ศาสตร์ หรือกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดี ในผู้มี HBsAg ที่โรงพยาบาลนครปฐม เพื่อศึกษาความชุกของการติดเชื้อ HDV ในผู้มี HBsAg ศึกษา serological pattern ของการติดเชื้อ HBV ร่วมกับ HDV และศึกษาการตรวจ anti-HDV โดยวิธี ELISA เพื่อเป็นข้อมูลให้แพทย์ ใช้ในการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อ HBV ที่ติดเชื้อ HDV ร่วมด้วย และเป็นแนวทางในการพัฒนางานของห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกันวิทยา ต่อไป

## วัสดุและวิธีการศึกษา

เก็บตัวอย่างซีรัมของผู้มี HBsAg ซึ่งมารับการรักษาหรือมารับการตรวจเลือดที่โรงพยาบาลนครปฐม ตั้งแต่เดือนกันยายน 2550 - มกราคม 2551 รวม 243 ราย พร้อมเก็บข้อมูลของผู้ป่วยและผลการตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV markers) โดยเก็บตัวอย่างซีรัมในตู้เย็นอุณหภูมิ - 20 องศาเซลเซียส จนกว่าจะครบตามจำนวนที่ต้องการตรวจหา รอยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดี ชนิด IgM (anti-HDV IgM) โดยใช้ น้ำยา HDV IgM - capture enzyme immunoassay

(ELISA)<sup>(11)</sup> และ ตรวจหาร่องรอยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ชนิด Total (anti-HDV Total) ใช้น้ำยา HDV Ab competitive enzyme immunoassay<sup>(12)</sup> ซึ่งเป็นการตรวจโดยใช้หลักการ ELISA ของ DIA PRO Diagnostic Bioprobes Srl ประเทศอิตาลี ตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg), ภูมิต้านทานไวรัสตับอักเสบบี (anti-HBs), แอนติบอดีต่อส่วนแกนกลางไวรัสตับอักเสบบี ชนิด IgM และ total (anti-HBc IgM & anti-HBc total) โดยวิธี microparticle enzyme immunoassay (MEIA) ด้วยเครื่องอัตโนมัติ AxSYM ของบริษัท แอ็บบอต ลาบอตอริส (ประเทศไทย) จำกัด<sup>(13,16)</sup> วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ ค่าสัดส่วนร้อยละ และ Chi - Square test

## ผลการศึกษา

จากการศึกษาความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในผู้มี HBsAg ที่มารับการรักษาหรือตรวจเลือดที่โรงพยาบาลนครปฐม ระหว่างเดือนกันยายน 2550 - มกราคม 2551 ปรากฏผลดังต่อไปนี้

### ประชากรที่ศึกษา

ประชากรเป็นผู้ป่วยหรือผู้ให้บริการของโรงพยาบาลนครปฐม จำนวน 243 ราย เป็นเพศชาย 125 ราย เพศ

หญิง 118 ราย แยกเป็นกลุ่มอายุ 1 -14 ปี, 15 - 24 ปี, 25 - 34 ปี, 35 - 44 ปี และ 45 ปี ขึ้นไป จำนวน 0, 58, 57, 47 และ 81 ราย ตามลำดับ อายุน้อยที่สุด 16 ปี และอายุมากที่สุด 79 ปี

### ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

จากตัวอย่างซีรัมที่มี HBsAg จำนวน 243 ราย เมื่อตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยวิธี ELISA พบ 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.82 แยกเป็น anti-HDV IgM ให้ผลบวกจำนวน 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.0 และ พบ Anti-HDV Total ให้ผลบวกจำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.2 โดยพบ anti-HDV IgM และ anti-HDV Total ให้ผลบวกร่วมกัน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.4 ดังแสดงใน ตารางที่ 1 เมื่อแยกตามกลุ่มเพศพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในเพศชาย 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 68.4 และเพศหญิง 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.6 แยกเป็น anti-HDV IgM พบในเพศชาย 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 64.7 และเพศหญิง 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.3 และพบ anti-HDV Total ในเพศชาย 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.7 และเพศหญิง 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.3

ตารางที่ 1 แสดงผลของการตรวจหาร่องรอยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แยกตามชนิดของ antibody

| Anti-HDV IgM | Anti-HDV Total | จำนวนราย |
|--------------|----------------|----------|
| +            | -              | 16       |
| -            | +              | 2        |
| +            | +              | 1        |
| รวม          |                | 19       |

ผลการตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีในผู้มี HBsAg เมื่อแยกตามกลุ่มอายุ จากตัวอย่างซีรัม 243 ราย พบ anti-HDV IgM ให้ผลบวกในกลุ่มอายุ 1 - 14 ปี, 15 - 24 ปี, 25 - 34 ปี 35 - 44 ปี และ 45

ปีขึ้นไป จำนวน 0, 1, 6, 5 และ 5 ราย ตามลำดับ หรือ ร้อยละ 0, 1.7, 10.5, 10.6 และ 6.2 ตามลำดับและ พบ anti-HDV Total เฉพาะในกลุ่มอายุ 45 ปี ขึ้นไป จำนวน 3 ราย หรือร้อยละ 3.70 ดัง ตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** แสดงผลบวกของการตรวจหาร่องรอยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีในผู้มี HBsAg แยกตามกลุ่มอายุ

| อายุ (ปี) | ผลบวกของ Anti-HDV                 |                                     |
|-----------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|           | IgM - ผลบวก / ทั้งหมด<br>(ร้อยละ) | Total – ผลบวก / ทั้งหมด<br>(ร้อยละ) |
| 1 - 14    | 0 / 0<br>(0)                      | 0 / 0<br>(0)                        |
| 15 - 24   | 1 / 58<br>(1.7)                   | 0 / 58<br>(0)                       |
| 25 - 34   | 6 / 57<br>(10.5)                  | 0 / 57<br>(0)                       |
| 35 - 44   | 5 / 47<br>(10.6)                  | 0 / 47<br>(0)                       |
| 45 ขึ้นไป | 5 / 81<br>(6.2)                   | 3 / 81<br>(3.7)                     |

ผลการตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีในผู้มี HBsAg ในกรณีที่ผลการตรวจเป็นบวก เมื่อนำมาหาความสัมพันธ์กับผลการตรวจ HBV markers ของ ตัวอย่างรายเดียวกันจะได้ serological pattern 4 pattern เป็นแบบ acute co-infection 2 ราย หรือ ร้อยละ 10.5 โดยพบเฉพาะ anti-HDV IgM แต่ยังไม่ พบ anti-HDV Total ติดเชื้อแบบ acute super-

infection ที่พบ anti-HDV IgM ชนิดเดียว แต่ยังไม่ พบ anti-HDV Total 14 ราย หรือร้อยละ 73.7 ติดเชื้อ แบบ acute superinfection ที่พบทั้ง anti-HDV IgM และ anti-HDV total 1 ราย หรือ ร้อยละ 5.3 และติดเชื้อร่วมกันแบบ chronic superinfection 2 ราย หรือร้อยละ 10.5 ดัง ตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดง serological pattern จากการตรวจหา HBV markers และร่องรอยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

| HBsAg | Anti-HBs | Anti-HBc |       | Anti-HDV |       | จำนวนราย (ร้อยละ) | การแปลผลการติดเชื้อ HDV |
|-------|----------|----------|-------|----------|-------|-------------------|-------------------------|
|       |          | IgM      | Total | IgM      | Total |                   |                         |
| +     | -        | +        | +     | +        | -     | 2 (10.5)          | Acute co-infection      |
| +     | -        | -        | +     | +        | -     | 14 (73.7)         | Acute superinfection    |
| +     | -        | -        | +     | +        | +     | 1 (5.3)           | Acute superinfection    |
| +     | -        | -        | +     | -        | +     | 2 (10.5)          | Chronic superinfection  |

### วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

จากตัวอย่างซีรัมผู้มี HBsAg จำนวน 243 ราย ที่นำมาศึกษาครั้งนี้พบว่าเมื่ออายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไปแสดงถึงนโยบายในการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีให้กับเด็กทารกแรกเกิดทุกคนของกระทรวงสาธารณสุข ซึ่งเริ่มตั้งแต่ พ.ศ. 2535 ได้ผลดี ซึ่งคาดว่าในอนาคตอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะลดลงไปเรื่อยๆ จากการศึกษาครั้งนี้พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร้อยละ 7.8 เป็น anti-HDV IgM ร้อยละ 7.0 และ anti-HDV Total ร้อยละ 1.23 ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาของ นัยนา วัฒนศรี และคณะ ซึ่งตรวจเฉพาะ anti-HDV Total ในแรงงาน พม่า จ. ระนอง พบร้อยละ 2.9 (n = 68) และน้อยกว่าการศึกษาของ Theamboonlers A ที่ตรวจเฉพาะ anti-HDV Total ในประชากรกลุ่มผู้ติดยาเสพติดโดยการฉีดเข้าเส้นเลือด พบร้อยละ 21.8 (n = 55) แต่มากกว่าการศึกษาของ สุดา ลุยศิริโรจนกุล ซึ่งตรวจเฉพาะ anti-HDV Total ในประชากรชาวม้ง ทางภาคเหนือ พบร้อยละ 0.7 (n = 150) จะเห็นได้ว่าการตรวจ anti-HDV Total ยังพบได้ค่อนข้างน้อย ยกเว้นในกลุ่มผู้ติดยาเสพติดโดยการฉีดเข้าทางเส้นเลือด ในขณะที่การตรวจ anti-HDV IgM จากการศึกษาครั้งนี้ พบมากถึงร้อยละ 7 เมื่อเทียบอัตราส่วนการตรวจพบ anti-HDV IgM : anti-HDV Total ได้เท่ากับ 5.67 : 1 ซึ่งค่อนข้างสูง แต่เนื่องจากการตรวจ anti-HDV IgM ยังไม่มีใครศึกษามาก่อน จึงไม่มีข้อมูลมาเปรียบเทียบกับการศึกษาครั้งนี้

จากผลการศึกษาครั้งนี้พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เมื่อแยกตามกลุ่มอายุพบว่า anti-HDV IgM ส่วนใหญ่พบในกลุ่มอายุมากกว่า 25 ปีขึ้นไปโดยพบถึง 16 ราย หรือร้อยละ 94.1 และพบ anti-HDV Total ให้ผลบวก เฉพาะในกลุ่มอายุ 45 ปีขึ้นไป โดยเป็นการติดเชื้อร่วมกับ HBV แบบ co-infection ร้อยละ 10.5 และ แบบ superinfection ร้อยละ 89.5 แสดงว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นพาหะเรื้อรังของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอยู่ก่อนแล้ว ต่อมาจึงติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซ้ำอีก ทำให้การดำเนินของโรคเป็นไปอย่างรุนแรง เนื่องจากเซลล์ตับมีการสร้าง HBsAg พร้อมอยู่แล้ว เมื่อเอนไซม์ของไวรัสตับอักเสบบีเพิ่มจำนวนจึงสร้างไวรัสได้ทันที โดยเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและบีร่วมกัน จะทำให้การดำเนินโรคที่เร็ว รุนแรง และมีอาการของตับอักเสบบีมากกว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพียงอย่างเดียว นอกจากนั้นการติดเชื้อร่วมกันนี้ยังทำให้มีโอกาสเกิดตับแข็งมากกว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างเดียวถึง 3 เท่า ดังนั้นผู้เป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบีและผู้มี HBsAg ในเลือดควรได้รับการตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการปรับแผนการดูแลรักษาต่อไป

การศึกษาครั้งนี้ได้ตรวจโดยใช้วิธี microplate ELISA โดยการนำซีรัมที่ให้ผลการตรวจหาร่องรอยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นบวกมาทำการตรวจซ้ำอีกครั้ง พบว่าจากการนำซีรัมที่ anti-HDV IgM ให้ผลบวก จำนวน

23 รายมาตรวจซ้ำแล้วให้ผลเป็นบวกเหมือนเดิม 17 ราย เกิดผลบวกปลอม 6 ราย หรือร้อยละ 26.1 ในขณะที่น่าใช้ anti-HDV Total ให้ผลบวก จำนวน 3 ราย มาทำการตรวจซ้ำปรากฏว่าได้ผลบวกทั้ง 3 ราย ดังนั้นน้ำยาที่ใช้ในการตรวจ anti-HDV IgM ครั้งนี้อาจมีปัญหาในการปนเปื้อนในขั้นตอนการล้าง plate โดยเฉพาะหลุมที่ต่อจากรายที่ให้ผลบวกมักจะบวกตามไปด้วย (carry over) หรืออาจเกิดจากขั้นตอนการ incubate ที่อาจมีอุณหภูมิมากกว่า 37 องศาเซลเซียส ซึ่งปัญหาเหล่านี้ไม่เกิดกับการตรวจ anti-HDV Total เนื่องจากการตรวจด้วยหลักการ competitive ELISA ดังนั้นการตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีด้วยวิธี microplate ELISA โดยเฉพาะ anti-HDV IgM เมื่อได้ผลเป็นบวกควรทำการตรวจซ้ำก่อนรายงานผล หรือทำการตรวจยืนยัน ด้วยวิธีหรือ markers อื่น ๆ เช่น ตรวจ HDV antigen หรือ HDV RNA เป็นต้น

ผลการศึกษาดังกล่าวซึ่งมีจำนวน 243 รายพบ ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีร้อยละ 7.82 โดยพบ anti-HDV IgM ร้อยละ 7 พบ anti-HDV Total ร้อยละ 1.23 และพบทั้ง anti-HDV IgM และ anti-HDV Total ร้อยละ 0.41 เมื่อแยกตามกลุ่มเพศพบว่าอัตราส่วนการพบ anti-HDV IgM ระหว่างเพศชาย : เพศหญิง เท่ากับ 1.83 : 1 (ร้อยละ 64.7 : ร้อยละ 35.3) และอัตราส่วนการพบ anti-HDV Total ระหว่างเพศชาย : เพศหญิง เท่ากับ 2 : 1 (ร้อยละ 66.7 : ร้อยละ 33.3) ซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ )

ผลการตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีในผู้มี HBsAg เมื่อแยกตามกลุ่มอายุ จากตัวอย่างซึ่งมี 243 ราย พบ anti-HDV IgM ให้ผลบวกในกลุ่มอายุ 15 - 24 ปี, 25 - 34 ปี, 35 - 44 ปี และ 45 ปีขึ้นไป ร้อยละ 1.7, 10.5, 10.6 และ 6.2 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) และ พบ anti-HDV Total เฉพาะในกลุ่มอายุ 45 ปี ขึ้นไป ร้อยละ 3.7 ผลการตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบดีในผู้มี HBsAg เมื่อนำมาหาความสัมพันธ์กับผลการตรวจ HBV markers ของตัวอย่างซึ่งมีรายเดียวกัน ซึ่ง

ประกอบไปด้วย HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgM anti-HBc Total, antiHDV IgM และ anti-HDV Total จะได้ serological pattern 4 แบบ สอดคล้องกับ serological pattern ที่พบบ่อยหลังการติดเชื้อ HBV-HDV ตามที่ WHO ระบุไว้เมื่อปี ค. ศ. 1994 ยกเว้นในกรณีที่ผล HBsAg เป็นลบ เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ใช้เฉพาะซีรัมที่มี HBsAg เท่านั้น จาก serological pattern ที่ได้จากการศึกษาสามารถแปลผลได้ว่าเป็นการติดเชื้อร่วมกันแบบ acute co-infection ร้อยละ 10.5 โดยพบเฉพาะ anti-HDV IgM แต่ยังไม่พบ anti-HDV Total เนื่องจากเป็นระยะแรกของการติดเชื้อ ติดเชื้อร่วมกันแบบ acute superinfection ร้อยละ 73.7 โดยพบ anti-HDV IgM ชนิดเดียว แต่ยังไม่พบ anti-HDV Total เนื่องจากเป็นระยะแรกของการติดเชื้อ เช่นกัน ติดเชื้อร่วมกันแบบ acute superinfection ที่พบทั้ง anti-HDV IgM และ anti-HDV total ร้อยละ 5.3 และติดเชื้อร่วมกันแบบ chronic superinfection ร้อยละ 10.5 เมื่อเปรียบเทียบความชุกของการติดเชื้อ HDV แบบเฉียบพลัน และการติดเชื้อ HDV แบบเรื้อรัง พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลนครปฐม ที่อนุญาตงบประมาณที่ใช้ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ นพ. ชัยพนธ์ สวัสดิ์วลลภ อายุรแพทย์ และ พญ. สุรัญญา บรรจงภาค กุมารแพทย์ โรงพยาบาลนครปฐม ที่ให้คำแนะนำและความรู้เกี่ยวกับโรคไวรัสตับอักเสบดี บริษัท แอ็บบอต ลาบอตอริส (ประเทศไทย) จำกัด บริษัท กรุง เทพอาร์โอเอ แล็บ จำกัด และบริษัท วินัส เทคโนโลยี จำกัด ที่ให้การสนับสนุนน้ำยาตรวจบางส่วน เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกัน วิทยาคคลินิก โรงพยาบาล นครปฐม ที่ช่วยเก็บตัวอย่างซีรัมและผู้ป่วยที่บริจาค ตัวอย่างซีรัมเพื่อใช้ในการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. สุรางค์ ตันตวินิช. เชื้อไวรัสตับอักเสบดี. ใน : สิริฤกษ์ ทรงศิวิไล (บรรณาธิการ) ตับอักเสจากไวรัส. คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล. พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพฯ : บางกอกบลู๊ค. 2543; 135 - 43.
2. ชโลบล อยู่สุข. ไวรัสตับอักเสบดี. ใน : พิไลพันธ์ พุฒินะ (บรรณาธิการ) ไวรัสวิทยา. มหาวิทยาลัยมหิดล. พิมพ์ครั้งที่ 2 กรุงเทพฯ : สำนักพิมพ์อักษรสมัย. 2540; 13.18 - 13.22 .
3. สุรางค์ ตันตวินิช, วรัญญา แสงเพชรส่อง. ไวรัสตับอักเสบดี. ใน: พิไลพันธ์ พุฒินะ, ชโลบล อยู่สุข (บรรณาธิการ) ไวรัสตับอักเสบดี. มหาวิทยาลัยมหิดล. พิมพ์ครั้งที่ 1 กรุงเทพฯ : สำนักพิมพ์อักษรสมัย 2536; 8.1 - 8.7.
4. พิไลพันธ์ พุฒินะ. ไวรัสก่อโรคตับอักเสบดี. ใน : พิไลพันธ์ พุฒินะ (บรรณาธิการ) ไวรัสวิทยา ฉบับพื้นฐาน. กรุงเทพฯ : อักษรสยามการพิมพ์ 2534; 103 - 4 .
5. จันทพงษ์ วะสี, ประเสริฐ ทองเจริญ. ไวรัสตับอักเสบดีในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรสมัย 2526; 28.
6. Rizzetto M, Crivelli O. The hepatitis delta virus. In : Crivelli O (ed) Progress in hepatitis research: Hepatitis B Virus (HBV) Hepatitis C Virus (HCV) Hepatitis Delta Virus (HDV). Sorin Biomedica S.P.A., September. 1991; 31 - 47.
7. จุฑามาศ ศิริปาณี. การตรวจวินิจฉัยไวรัสตับอักเสบดี. ในจดหมายข่าวสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข ปีที่ 1 ฉบับที่ 2 กันยายน - ตุลาคม 2547.
8. นัยนา วัฒนศรี, สมศักดิ์ วัฒนศรี, พัทธรัตน์ ตันตวิรานนท์, อัจฉริยา บือทอง, ศิริวรรณ มั่งเที่ยงตรง, นภา ปฐมโยธิน. ไวรัสตับอักเสบดีในประชากรแรงงานพม่า จังหวัดระนอง พ. ศ. 2540 - 2541. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2541; 7: 440 -5.
9. Louisiroatchanakul S, Myint KS, Srimee B, et al. The Prevalence of viral hepatitis among the Hmong people of northern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2002; 33: 837-44.
10. Theamboonlers A, Hansurabhanon T, Verachai V, Poovorawan Y. Hepatitis D virus infection in Thailand : HDV genotyping by RT-PCR, RFLP and direct sequencing. Infection 2002; 30: 140 - 4.
11. DIA. PRO Diagnostic Bioprobes Srl. HDV IgM - Capture Enzyme Immunoassay leaflet. Milano - Italy. 2003.
12. DIA. PRO Diagnostic Bioprobes Srl. HDV Ab - Competitive Enzyme Immunoassay leaflet. Milano - Italy. 2003.
13. ABBOTT Diagnostics Division. AxSym HBsAg (V2)-Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) leaflet. Germany. November 2002.
14. ABBOTT Diagnostics Division. AxSym AUSAB-Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) leaflet. Germany. November 2002.
15. ABBOTT Diagnostics Division. AxSym CORE - Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) leaflet. Germany. November 2002.
16. ABBOTT Diagnostics Division. AxSym CORE-M-Microparticle Enzym Immunoassay (MEIA) leaflet. Germany. November 2002.