

Hepatitis E and Laboratory Diagnosis

Sunida Vandelaer*

*Immunology Unit, Department of Microbiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital,
Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand*

Abstract

Hepatitis E is an important global public health problem of enterically transmitted hepatitis. There are an estimated 20 million HEV infections worldwide, leading to an estimated 3.3 million symptomatic cases of hepatitis E. Transmission of HEV occurs mainly by the fecal-oral route. There are four major genotypes of HEV. HEV genotypes 1 and 2 are mainly restricted to humans, whereas genotypes 3 and 4 are zoonotic transmission. The common laboratory testing for HEV infection includes IgM and IgG anti-HEV antibodies, as well as HEV RNA and HEV antigens detection. This article reviews the information on basic knowledge of HEV, epidemiology, transmissions, pathogenesis, treatment, preventions and the laboratory diagnosis of HEV infection.

Keywords: Hepatitis E virus, Laboratory diagnosis

*Corresponding author E-mail address: sunida_80@hotmail.com, jibkuakarn@gmail.com

Received: December 22, 2017

Revised: July 26, 2018

Accepted: October 22, 2018

ไวรัสตับอักเสบอี และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

สุนิดา วานเดอลาร์*

หน่วยภูมิคุ้มกันวิทยา ฝ่ายจุลชีววิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร

บทคัดย่อ

โรคตับอักเสบอีเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลกจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดที่ติดต่อได้โดยการรับประทานอาหารและดื่มน้ำที่ปนเปื้อนเชื้อเป็นหลัก มีการคาดการณ์การติดเชื้อของไวรัสตับอักเสบอีทั่วโลกประมาณ 20 ล้านคนต่อปี และ 3.3 ล้านคนแสดงอาการโรคตับอักเสบ ไวรัสตับอักเสบอีที่สำคัญมี 4 จีโนไทป์ โดยจีโนไทป์ 1 และ 2 ก่อให้เกิดโรคในมนุษย์ ในขณะที่จีโนไทป์ 3 และ 4 ก่อให้เกิดโรคในสัตว์และติดต่อสู่มนุษย์ได้ การทดสอบในห้องปฏิบัติการทั่วไปสำหรับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอี ได้แก่ การตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อ HEV ชนิด IgM และ IgG การตรวจหาจีโนม (HEV RNA) และตรวจหาแอนติเจน (HEV antigen) บทความนี้เป็นการทบทวนความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับไวรัสตับอักเสบอี ระบาดวิทยา การติดต่อของโรค กลไกการเกิดโรค และการตรวจวินิจฉัยไวรัสตับอักเสบอีในห้องปฏิบัติการ รวมถึงการรักษาและการป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบอี

คำสำคัญ: ไวรัสตับอักเสบอี การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

*ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address: sunida_80@hotmail.com, jibkuakarn@gmail.com

รับบทความ: 22 ธันวาคม 2560

แก้ไขบทความ: 26 กรกฎาคม 2561

รับตีพิมพ์บทความ: 22 ตุลาคม 2561

บทนำ

โรคตับอักเสบอี หรือ ตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบอี (hepatitis E หรือ viral hepatitis E) เป็นโรคตับอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบอี (hepatitis E virus; HEV) ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลก HEV ติดต่อทางการกินเชื้อที่ปนเปื้อนในอาหาร จากอุจจาระคนและสัตว์ (fecal-oral route) การติดเชื้อของไวรัสตับอักเสบอีทั่วโลกคาดการณ์ไว้ประมาณ 20 ล้านคนต่อปี และ 3.3 ล้านคนแสดงอาการโรคตับอักเสบ องค์การอนามัยโลกประเมินว่ามีผู้เสียชีวิตจากโรคตับอักเสบอีประมาณ 44,000 ราย ในปี พ.ศ. 2558 (อัตราการเสียชีวิตจากไวรัสตับอักเสบคิดเป็นร้อยละ 3.3)⁽¹⁾

ตั้งแต่การค้นพบไวรัสตับอักเสบเอ (HAV) และไวรัสตับอักเสบบี (HBV) ในปี พ.ศ. 2513 ต่อมาพบว่าโรคตับอักเสบจากไวรัสตับอักเสบที่ไม่เกี่ยวข้องกับ HAV และ HBV (non-A, non-B hepatitis) โดยการติดต่อทางเลือด ส่วนใหญ่จะเกี่ยวกับไวรัสตับอักเสบซี (HCV) แต่ถ้าเป็นการติดต่อทางการกินซึ่งพบมีการระบาดครั้งแรกใน พ.ศ. 2521-2522 ในแคว้นเมียร์และประเทศอินเดีย ก็คือไวรัสตับอักเสบอี (hepatitis E)⁽²⁾

Hepatitis E พบรายงานครั้งแรกในปี พ.ศ. 2526 โดย Balayan และคณะ⁽³⁾ สามารถพิสูจน์ว่าเป็นเชื้อก่อโรคโดยให้อาสาสมัครรับประทานสารสกัดจากอุจจาระผู้ป่วยที่สันนิษฐานว่ามีการติดเชื้อตับ

อักเสบชนิดที่ไม่ใช่ชนิดเอและบี โดยตรวจพบอนุภาคคล้ายไวรัสในอุจจาระของอาสาสมัครดังกล่าว และยืนยันได้ด้วยวิธี immune electron microscopy ส่วนอนุภาคไวรัสได้รับการโคลนนิ่งในปี พ.ศ. 2533 และการตรวจพิสูจน์ได้ทางน้ำเหลืองวิทยา ในปี พ.ศ. 2534⁽⁴⁾

คุณสมบัติของเชื้อไวรัสตับอักเสบอี

Hepatitis E virus จัดอยู่ในจีนัส *Hepevirus* แฟมิลี *Hepeviridae* เป็นไวรัสชนิด RNA แบบสายเดี่ยว (single strand) สายบวก (positive-sense) ขนาด 7.5 กิโลเบส อนุภาคเป็นแบบ icosahedral ขนาด 32-34 นาโนเมตร (nm) จีโนม ประกอบด้วยสายสั้น 5' และ 3' untranslated regions มี 7-methylguanosine cap ที่ปลาย 5' และ polyadenylated ที่ปลาย 3' และมี 3 open reading frames (ORF) คือ ORF1-3 โดย ORF1 ถอดรหัสการสร้างโปรตีนที่ไม่ใช่โครงสร้าง (nonstructural polyprotein) ซึ่งต้องใช้ในการเพิ่มจำนวนและสร้างโปรตีนโครงสร้าง รวมทั้ง methyltransferase, RNA helicase, papain-like protease และ RNA-dependent RNA polymerase ORF2 ถอดรหัสการสร้างโปรตีนแคปซิด (capsid) และ ORF3 ถอดรหัสการสร้าง small protein ซึ่งช่วยในการปล่อยไวรัสออกจากเซลล์ที่ติดเชื้อ (Fig. 1)

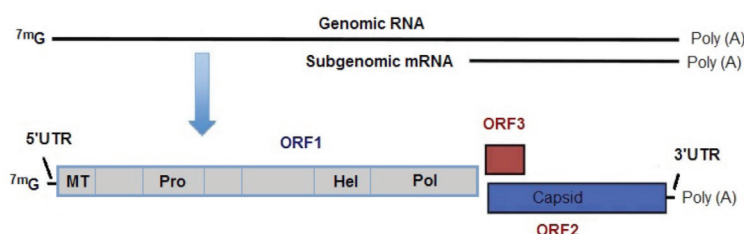


Fig. 1 Hepatitis E virus genome.⁽²⁾ ORF: open reading frame; UTR: untranslated region; MT: methyltransferase; Pro: papain-like protease; Hel: RNA Helicase; Pol: RNA-dependent RNA polymerase.

ไวรัสตับอักเสบบีมีหลายจีโนไทป์ (genotype) และสายพันธุ์ย่อย (subtype)⁽⁵⁾ สายพันธุ์ที่ก่อโรคในมนุษย์ คือ HEV genotype 1, 2, 3 และ 4 โดยที่ HEV genotype 1 ก่อโรคในคน พบบ่อยที่สุดในเอเชียและแอฟริกา และทำให้เกิดการระบาดได้สูง การก่อโรคไม่รุนแรง มักก่อการติดเชื้อเป็นแบบเฉียบพลัน HEV genotype 2 ก่อโรคในคนพบบ่อยในเม็กซิโกและแอฟริกา เช่น ประเทศไนจีเรียและประเทศชาด เป็นสายพันธุ์ก่อให้เกิดการติดเชื้อแบบเฉียบพลัน HEV genotype 3 พบก่อโรคในคนและสัตว์ ทั้งในประเทศที่พัฒนาแล้วและประเทศที่กำลังพัฒนา คนสามารถได้รับเชื้อสายพันธุ์นี้จากสัตว์ และมีรายงานการพัฒนาของโรคจากเฉียบพลันไปเป็นโรคเรื้อรังได้ โดยเฉพาะในคนที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น ผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะและต้องทานยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันไม่สมบูรณ์ (immune-compromised host) HEV genotype 4 ก่อโรคได้น้อย พบได้ทั้งในประเทศที่กำลังพัฒนาและในประเทศที่พัฒนาแล้ว มักติดต่อผ่านทางอาหาร และติดต่อมาจากสัตว์ได้ แต่ยังไม่มียารักษาโรคจากโรคเฉียบพลันไปเป็นโรคเรื้อรังหรือตับแข็ง⁽⁴⁾

ระบาดวิทยาของไวรัสตับอักเสบบี

จากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่า อัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในประชากรโลกพบร้อยละ 1-15 ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในวัยผู้ใหญ่ อายุระหว่าง 15-40 ปี (ร้อยละ 3-30) และพบได้น้อยในวัยเด็ก (ร้อยละ 0.2-10)⁽⁶⁾ ในประเทศไทย สำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข รายงานผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีชนิดบี พ.ศ. 2549-2558 มีค่ามัธยฐานอัตราป่วย 0.05 ต่อประชากรแสนคน พบอัตราป่วยสูงสุดปี พ.ศ. 2556 อัตราป่วยสูง 2.75 เท่าของปี พ.ศ. 2549 ในปี พ.ศ. 2558 มีรายงานผู้ป่วย 46 ราย อัตราป่วย 0.07 ต่อประชากรแสนคน กลุ่มอายุ 0-4 ปี

มีอัตราป่วยสูงสุด 0.24 ต่อประชากรแสนคน รองลงมา คือ กลุ่มอายุ 55-64 ปี (0.09) และ 65 ปีขึ้นไป (0.08)⁽⁷⁾ และมีรายงานการศึกษาผู้ป่วยตับอักเสบบีเฉียบพลันที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลศิริราช และโรงพยาบาลรามธิบดี จำนวน 614 ราย ในปี พ.ศ. 2551, 2552 และ 2554 พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ร้อยละ 4-5 และเป็น HEV genotype 3 ซึ่งเชื่อว่าเป็นสายพันธุ์ที่ติดต่อมาจากสุกร (swine HEV strains)⁽⁸⁾ ในปี พ.ศ. 2543 พบว่า HEV seroprevalence ในชาวเขาเผ่าม้งในจังหวัดเชียงใหม่ เท่ากับร้อยละ 6.5⁽⁹⁾ และในปี พ.ศ. 2552 พบว่า HEV seroprevalence ในนักศึกษาวิทยาลัยพยาบาลกองทัพบกในกรุงเทพมหานคร เท่ากับร้อยละ 11.5⁽¹⁰⁾

การติดต่อของไวรัสตับอักเสบบี⁽¹¹⁾

ไวรัสตับอักเสบบี สามารถติดต่อได้หลายทาง HEV genotype 1 และ HEV genotype 2 ติดต่อกันในคน ในขณะที่ HEV genotype 3 และ HEV genotype 4 ติดต่อจากสัตว์มาสู่คน (zoonosis) เช่น สุกร หมูป่าและกวาง การแพร่กระจายของ HEV ทั่วโลกมีรูปแบบทางระบาดวิทยาที่แตกต่างกัน ขึ้นกับนิเวศวิทยาและปัจจัยทางเศรษฐกิจและสังคม ในประเทศที่กำลังพัฒนา การติดต่อจะเกิดจากการปนเปื้อนเชื้อทางน้ำดื่มและอาหาร (waterborne และ foodborne transmission) และจากคนสู่คน (person-to-person contact) โดยการสัมผัสอุจจาระที่มีเชื้อมาปนเปื้อนน้ำและอาหาร นอกจากนี้หญิงตั้งครรภ์ที่ติด HEV อาจแพร่เชื้อจากมารดาไปยังทารก (vertical transmission) ทำให้หญิงตั้งครรภ์มีอัตราการแท้งสูงและอาจทำให้ทารกเสียชีวิตได้ ส่วนการติดต่อทางอื่นๆ เช่น การติดต่อทางสัตว์สู่คน (zoonotic transmission) ขึ้นกับภูมิภาคและสายพันธุ์ของไวรัส โดยมนุษย์ติดเชื้อจากสัตว์ เช่น หมู หมูป่า กวาง จากการกินเนื้อสัตว์ปรุงไม่สุก การสัมผัสสัตว์หรือ

มุลสัตว์ หรือมุลสัตว์ปนเปื้อนสู่สิ่งแวดล้อม สิ้นค้าเกษตร หรืออาหารทะเล นอกจากนี้ ยังมีรายงานพบการติดต่อของ HEV จากการได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือดในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันไม่สมบูรณ์ (immunocompromised host)

กลไกการเกิดโรค (Pathogenesis)

ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอาจมีอาการหรือไม่มีอาการก็ได้ อาการที่พบเช่นเดียวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดอื่น ๆ อาจมีอาการไม่รุนแรง จนถึงมีอาการตับอักเสบนรุนแรง (fulminant hepatitis) จนเกิดภาวะตับวาย และเสียชีวิตได้ ระยะฟักตัวของโรคพบได้ตั้งแต่ 2 สัปดาห์ถึง 2 เดือน (โดยเฉลี่ย 40 วัน) ไวรัสในเลือด (viremia) พบได้ชั่วคราวเป็นส่วนใหญ่ และหายไปเมื่อผู้ป่วยมีอาการทางคลินิก โดยเฉลี่ยประมาณ 5 วัน เชื้อไวรัสจะถูกขับออกมาในอุจจาระตามด้วยอาการดีซ่าน (ตัวเหลือง ตาเหลือง) หลังจากนั้น อาการของผู้ป่วยจะค่อย ๆ ฟื้นตัวดีขึ้นตามลำดับ จนกลับเป็นปกติในระยะเวลาทั้งหมดประมาณ 2-3 สัปดาห์นับจากเริ่มมีอาการ⁽⁴⁾

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีส่วนใหญ่พบมากในชายวัยกลางคนและผู้สูงอายุ พบอาการตับอักเสบนรุนแรง (fulminant hepatitis) ร้อยละ 1-4 ซึ่งสูงกว่า

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอื่น ๆ หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HEV มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดตับอักเสบบีอย่างรุนแรง อัตราการเสียชีวิตของผู้ติดเชื้ออาจพบได้ถึงร้อยละ 25 ในพื้นที่บางแห่ง เช่น ภาคเหนือและภาคกลางของอินเดียและปากีสถาน อาการตับอักเสบนรุนแรงในหญิงตั้งครรภ์ น่าจะเกิดจากฮอโมนเอสโตรเจนและโปรเจสเตอโรนในขณะตั้งครรภ์ และบทบาทของระบบภูมิคุ้มกันของหญิงตั้งครรภ์เอง⁽⁴⁾

ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเฉียบพลัน จะตรวจพบ antibody จำเพาะทั้งชนิด IgM, IgG และ IgA (anti-HEV IgM, anti-HEV IgG และ anti-HEV IgA) โดย anti-HEV IgM จะสามารถตรวจพบภายใน 3-4 วันหลังจากมีอาการดีซ่าน (jaundice) และจะคงอยู่นานประมาณ 5 เดือน anti-HEV IgG จะสามารถตรวจพบหลังจากพบ anti-HEV IgM ไม่นานและอยู่ในร่างกายได้นานกว่า anti-HEV IgM มีรายงานว่าสามารถอยู่ได้นานถึง 14-20 เดือน ดังนั้น anti-HEV IgM จะเป็นตัวบ่งชี้ว่า ผู้ป่วยกำลังติดเชื้อ HEV ส่วน anti-HEV IgG จะเป็นตัวบ่งชี้ว่า ผู้ป่วยกำลังติดเชื้อหรือติดเชื้อมานานแล้วก็ได้ (Table 1) anti-HEV IgA ตรวจพบในช่วงที่ผู้ป่วยติดเชื้อ HEV ชนิดเฉียบพลันได้ การตรวจ anti-HEV IgA ร่วมกันกับ anti-HEV IgM จะเป็นตัวบ่งชี้การติดเชื้อชนิด

Table 1 Virological markers in the Hepatitis E infected patients

Interpretation	Anti HEV IgG	Anti HEV IgM	HEV RNA
• acute HEV infection	-	+	+
• current HEV infection*	+	+	+
• past infection of HEV	+	-	-
• no HEV infection	-	-	-

* In case of chronic HEV infection, the presence of HEV RNA in blood or stool could be present in that patient at least 6 months

เขียนพลาซึมได้ดีกว่าการตรวจพบ anti-HEV IgM เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามในผู้ติดเชื้อ genotype 3 อาจตรวจไม่พบ anti-HEV IgA นอกจากนี้ยังตรวจพบเชื้อ HEV ในอุจจาระของผู้ป่วยติดเชื้อ HEV ชนิดเขียนพลาซึม⁽¹⁾ (Fig. 2)

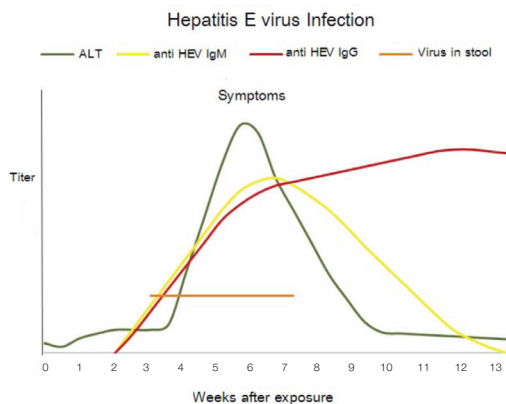


Fig. 2 Pattern of HEV markers in acute hepatitis E infection⁽¹⁴⁾

ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีชนิดเรื้อรัง ซึ่งหมายถึงผู้ตรวจพบ HEV RNA ในเลือดนานกว่า 6 เดือนขึ้นไป พบได้ในผู้ที่มีระบบภูมิคุ้มกันไม่สมบูรณ์ ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะซึ่งได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องจาก human immunodeficiency virus ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับ anticancer chemotherapy เป็นต้น

การตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีทางห้องปฏิบัติการ⁽¹²⁾

การตรวจหาตัวเชื้อโดยตรง (Direct method)

การตรวจหาอนุภาค HEV ในอุจจาระผู้ป่วยหรือสัตว์ทดลองที่ติดเชื้อ สามารถตรวจหาอนุภาคเชื้อด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (electron microscopy, EM) โดยอาศัยหลักการ immune EM วิธีทำ

คร่าวๆ โดยนำอุจจาระมาผสมกับซีรัมของผู้ป่วยที่เพิ่งหายจากการติดเชื้อ HEV หรือซีรัมจากสัตว์ทดลองที่ได้รับเชื้อ ซึ่งมีระดับแอนติบอดีต่อ HEV สูง แอนติบอดีจะไปจับกับอนุภาค HEV เกิดการจับกลุ่ม (agglutination) ทำให้สามารถมองเห็นอนุภาคเชื้อได้ง่าย เทคนิคนี้มีประโยชน์ในการศึกษาพยาธิสภาพของการเกิดโรคและการศึกษาการเกิดโรคในสัตว์ทดลอง แต่วิธีนี้มีความไวต่ำ มีความยุ่งยากในการทดสอบและต้องใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน ไม่เหมาะที่จะใช้ในห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยโรค

การตรวจหา viral genome ในเลือดหรืออุจจาระ เป็นการตรวจหา HEV RNA โดยวิธี reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) และ loop-mediated isothermal amplification วิธีนี้มีความไวสูง เป็นวิธีหนึ่งที่สนับสนุนการวินิจฉัยในขณะที่มีเชื้ออยู่ และในปัจจุบันใช้เพื่อแยกการติดเชื้อเรื้อรังได้ แต่มีข้อจำกัด คือราคาแพง ต้องใช้เครื่องมือและห้องปฏิบัติการเฉพาะเพื่อป้องกันการปนเปื้อนจากการทำการทดสอบ

การตรวจหาโปรตีนของ HEV (HEV Ag) ในซีรัม โดยใช้หลักการ sandwich enzyme immunoassay (EIA) โดยเคลือบ plate ด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดีจำเพาะ (anti-HEV) ต่อส่วน capsid protein (ORF2) ถ้าในซีรัมมี HEV Ag ก็จะจับกันเป็น HEV Ag-Ab เมื่อเติมแอนติบอดีตัวที่สอง (anti-HEV) ซึ่งติดฉลากด้วย enzyme-streptavidin (conjugated antibody) ที่ใส่เข้าไป จะเกิดปฏิกิริยากับ substrate ขึ้น วิธีนี้จะมีข้อจำกัดเนื่องจากสามารถตรวจวัดได้เฉพาะในช่วงที่มี HEV แอนติเจนในกระแสเลือด แต่ในช่วงที่เกิด seroconversion ของ anti-HEV อาจตรวจไม่พบ (HEV Ag บวกร้อยละ 45 ในผู้ป่วยที่มี anti HEV IgM มีผลบวกเพียงอย่างเดียว) จึงไม่นิยมทำในห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยโรค

การตรวจหาโปรตีนของ HEV (HEV Ag) ในเซลล์ตับ ด้วยหลักการ immunofluorescence โดยการใช้ immunofluorescent probe ที่ติดฉลากด้วย HEV Ab ระดับสูงซึ่งเตรียมจากซีรัมของผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อแล้ว อย่างไรก็ตามวิธีการนี้ต้องทำ liver biopsy จึงไม่เหมาะสำหรับการวินิจฉัย

การตรวจหาแอนติบอดีจำเพาะ (Indirect method)

การตรวจหา HEV antibodies (anti-HEV) เป็นการตรวจหาแอนติบอดีจำเพาะ ชนิด IgG, IgM และ IgA แอนติเจนที่ใช้เป็นโปรตีนต่อ viral capsid protein (ORF2) และอาจใช้ small protein (ORF3) เป็นแอนติเจนร่วมด้วย การตรวจหาแอนติบอดี HEV Ab ได้เริ่มพัฒนามาตั้งแต่การตรวจโดยวิธี Immune electron microscopy, fluorescence blocking antibody assay และ Western blotting แต่วิธีดังกล่าวสามารถประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้น้อย เนื่องจากมีความยุ่งยากในการทดสอบและต้องใช้แรงงานคนมาก ปัจจุบันที่นิยมใช้คือวิธี indirect enzyme immunoassay (indirect EIA) เพราะ

วิธีนี้มีความไวและความจำเพาะสูง ขั้นตอนการปฏิบัติไม่ยากและสามารถใช้ทดสอบได้ทีละหลายตัวอย่างตรวจ

หลักการทดสอบของ indirect EIA คือ เคลือบ HEV Ag ไว้ที่ solid phase (microtiter plate) ถ้าในซีรัมของผู้ป่วยมีแอนติบอดีจำเพาะ anti-HEV จะจับกับ HEV Ag บน solid phase เกิดเป็น antigen-antibody complex เมื่อเติมแอนติบอดีตัวที่สอง (polyclonal specific anti-human globulin antibodies ที่ติดฉลากด้วย enzyme หรือเรียกว่า conjugated antibody) conjugated Ab จะไปจับกับ antigen-antibody complex เมื่อเติม substrate/chromogen ลงไป จะถูกย่อยด้วยเอนไซม์ ทำให้เกิดสี ซึ่งเป็นสัดส่วนกับจำนวน anti HEV ที่มีอยู่ในซีรัม วิธีนี้สามารถตรวจวัด anti-HEV ได้ใน isotype ของ immunoglobulin ต่างๆ ตามต้องการ เช่น IgM, IgG หรือ IgA ขึ้นกับ isotype ของ conjugated anti-human globulin antibody ที่เราใส่เข้าไป (Fig. 3) ชุดทดสอบของการตรวจที่ใช้ตรวจหา anti-HEV แสดงไว้ใน Table 2

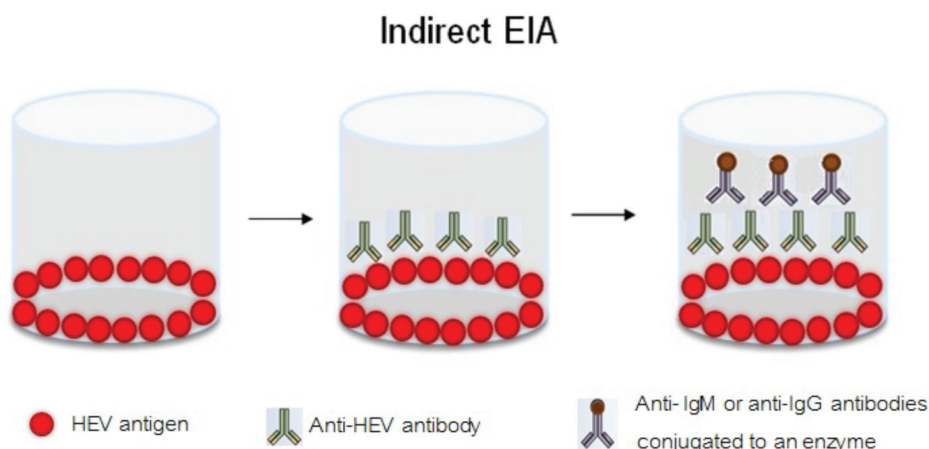


Fig. 3 Indirect enzyme immunoassay for the detection of anti-HEV antibodies⁽¹²⁾

Table 2 Commercial enzyme immunoassays to detect anti-HEV for *in vitro* diagnostics with sensitivity and specificity⁽¹⁵⁾

Assay	Antigen/antibody coating	Antibody detected	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Wantai	IgM: micro-wells are pre-coated with anti- μ chain	IgM	99.7	99.6
	IgG: recombinant HEV antigens	IgG	93.2	97.8
Mikrogen	recombinant HEV-ORF2 from genotypes 1 and 3	IgM	92	95.6
		IgG	92	99
Euroimmun	recombinant antigens of HEV from genotypes 1 and 3	IgM	24	100
		IgG	42	99
MP Diagnostics	IgG kit: three recombinant HEV antigens, IgM kit: highly conserved conformational epitope derived from ORF3	IgM	72	93
		IgG	73.3	65.3
		MP rapid test	61.9	92.3
		MP total	76.2	72
DSI	recombinant ORF2 and ORF3 peptides from genotypes 1, 2 and 3	IgM	63	99
		IgG	72	99
DiaPro	four synthetic peptides with conservative epitopes of ORF2 and ORF3 from genotypes 1, 2, 3 and 4	IgM	81	98
		IgG	98	96
Axiom	recombinant carboxy terminal of ORF2 from genotype 1	IgM	29	99
		IgG	95	98
Adaltis EIAgen	synthetic immunodominant determinants encoded by ORF2 and ORF3	IgM	97.7	100
		IgG	81.8	89.5
Fortress Diagnostics	IgM: micro-wells are pre-coated with anti- μ chain	IgM	99.5	99.6
	IgG: HEV recombinant antigen	total antibodies	95	97

วิธีการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสbohทางห้องปฏิบัติการ สรุปใน Table 3

Table 3 Purpose of HEV markers for diagnosis⁽¹³⁾

Test	Method	Uses	Comments
Anti HEV-IgM	ELISA ICT (for POCT)	acute infection	assays vary in performance, issue of genotype applicability, poor performance in immune disorders, cross-reactive with other viral infections
Anti HEV-IgG	ELISA ICT (for POCT)	seroprevalence acute infection natural protection vaccine efficacy	assays vary in performance
HEV RNA	NAT	acute infection confirm chronicity anti-viral response donor screening	vemia short-lasting, in-house assays vary in performance, advantage immune disorders
HEV antigen	EIA	acute infection	antigen short-lasting 81% concordance with HEV RNA

HEV: hepatitis E virus; ELISA: enzyme link immunosorbent assay; ICT: immunochromatographic test;
POCT: point of care test; NAT: nucleic acid test; EIA: enzyme immunoassay.

การรักษาและการป้องกันโรคไวรัสตับอักเสboh

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสbohชนิดเฉียบพลันสามารถหายจากโรคเองได้ ไม่มีวิธีการรักษาที่เฉพาะเจาะจง สำหรับผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสbohชนิดเรื้อรังก็จะรักษาด้วย pegylated interferon alpha-2a/alpha-2b หรือยาต้านไวรัส ribavirin⁽²⁾

ส่วนการป้องกันโรคไวรัสตับอักเสboh การพัฒนาการสุขาภิบาลเป็นสิ่งสำคัญที่สุด โดยการระมัดระวังความสะอาดของน้ำดื่มและอาหารอย่างสม่ำเสมอ รับประทานอาหารที่ปรุงสุก ล้างผัก ผลไม้ให้สะอาดก่อนรับประทาน รวมถึงการรักษาสุขอนามัยส่วนบุคคล เป็นต้น

สำหรับวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสbohในปัจจุบัน ได้แก่ HEV-239 จำหน่ายภายใต้ชื่อ Hecolin เตรียมในประเทศจีน โดยเตรียมจากเชื้อไวรัส HEV genotype 1 (สายพันธุ์ในประเทศจีน) ในส่วนแคปซิดที่ express ใน *E.coli* โดยวัคซีนที่ใช้ได้มีการทดลองและอนุญาตให้จำหน่ายในประเทศจีนแล้ว วัคซีนนี้มีประสิทธิภาพในการป้องกันไวรัสตับอักเสbohได้ถึง 4 ปีในอาสาสมัครได้ร้อยละ 86.8 และวัคซีนนี้มีประสิทธิภาพในการป้องกัน HEV genotype 1 และมีภูมิคุ้มกันข้ามสายพันธุ์ไปยัง genotype 4 ในพื้นที่ที่ได้ศึกษา ส่วนประสิทธิภาพในการป้องกัน genotype อื่นๆ ยังคงไม่ทราบแน่ชัด วัคซีนมี

ประโยชน์สำหรับนักท่องเที่ยวที่เดินทางไปยังแหล่งระบาด หญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะซึ่งได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่องจาก human immunodeficiency virus ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับ anticancer chemotherapy เป็นต้น⁽¹³⁾

เอกสารอ้างอิง

- World Health Organization: Hepatitis E: updated 2017 [Internet] 2017. [cited 2017 Oct 15]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>.
- Aggarwal R, Jameel S. Hepatitis E. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2011; 54: 2218-26.
- Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, *et al*. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983; 20: 23-31.
- Pérez-Gracia MT, García M, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Current knowledge on hepatitis E. *J Clin Transl Hepatol* 2015; 3: 117-26.
- Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2006; 16: 5-36.
- Louisirirotchanakul S. Hepatitis viruses. In: Puthavathana P, editor. Ubon S, Louisirirotchanakul S, Boonnak K, Lerdsamran H, Tassaneetrithep B, co-editors. *Virology*. 2nd ed. Bangkok: Akson Samai Printing House; 2016; 43-48.
- Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control, Ministry of Public Health. Hepatitis, Annual epidemiological surveillance report 2015 [Internet]. [cited 2017 Nov 27]. Available from: www.boe.moph.go.th/Annual/AESR2015/aesr2558/Part%201/07/hepatitis.pdf.
- Siripanyaphinyo U, Boon-Long J, Louisirirotchanakul S, *et al*. Occurrence of hepatitis E virus infection in acute hepatitis in Thailand. *J Med Virol* 2014; 86: 1730-5.
- Louisirirotchanakul 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.
- Pilakasiri C, Gibbons RV, Jarman RG, Supyapoung S, Myint KSA. Hepatitis antibody profile of Royal Thai Army nursing students. *Trop Med Int Health* 2009; 14: 609-11.
- Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Transmission of hepatitis E virus in developing countries. *Viruses* 2016; 8: 253-72.
- Aggarwal R. Diagnosis of hepatitis E. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 24-33.
- Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7030-45.

14. El Sayed Zaki M, El Razek MM, El Razek HM. Maternal-fetal hepatitis E transmission: Is it underestimated? *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 117-23.
15. Al-Sadeq DW, Majdalawieh AF, Mesleh AG, Abdalla OM, Nasrallah GK. Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. *J Med Microbiol* 2018; 67: 466-80.