# Patterns of Hepatitis B Viral Serodiagnostic Results in Thai People Born Before and After the Expanded Programme on Immunization

Piya Wongchampa[1*], Arkom Chaiwongkot[2] and Rangsima Reantragoon[2]

[1]*Department of Microbiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand*
[2]*Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*

## Abstract

**Hepatitis B virus (HBV) infection is the major cause of chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Testing of HBV serological markers including HBsAg, anti-HBs and anti-HBc in blood samples, leads to the accurate diagnosis of HBV infection. Various serological profiles of HBV infection are clinically significant and depend on the stage of HBV infection. This retrospective study aimed to investigate the prevalence of various HBV serological profiles in Thai people tested in King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH) between August 2021 and July 2022. Collective sample results of 5,054 individuals were assessed, and subjects were divided into two groups based on the Expanded Programme on Immunization (EPI) implemented in 1992, both born before and after the EPI. The prevalence of HBV infection was 5.35% in all subjects, while the prevalence of subjects born before and after EPI were 6.37% and 0.56%, respectively, ($p < 0.001$). The various HBV serological profiles found in the present study were total HBV exposure (35.92%), resolved HBV infection (24.47%), HBV vaccine immunity (26.86%) and susceptible individuals (37.22%). When comparing subjects born after the EPI programme to those born before, the prevalence of total HBV exposure and resolved HBV infection profiles were significantly lower ($p < 0.001$), but the prevalence of HBV vaccine immunity and susceptible individual profiles were significantly higher ($p < 0.001$). Additionally, atypical HBV serological profiles were also found, with one subject showing isolated HBsAg positivity, 309 subjects showing isolated anti-HBc positivity and 22 subjects showing both HBsAg and anti-HBs positivity. According to the present study, the prevalence of HBV infection in the Thai population declined significantly after the implementation of the EPI programme.**

***Corresponding author E-mail address:** hat_anya@hotmail.com
Received: 5 November 2023 Revised: 13 December 2023 Accepted: 14 December 2023

#in52-2 28/06/67.indd 64 2/8/2567 BE 10:56

**However, atypical serological profiles were also discovered, raising interpretation concerns for physicians and medical technologists.**

**Keywords:** HBV serological marker, Atypical serological profile, Isolated anti-HBc, Born before and after EPI

#in52-2 28/06/67.indd 65 2/8/2567 BE 10:56

# รูปแบบผลตรวจไวรัสตับอักเสบบีทางภูมิคุ้มกันวิทยาในคนไทยที่เกิดก่อนและหลังนโยบายฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี

ปิยะ วงศ์จำปา[1*] อาคม ไชยวงศ์คต[2] และ รังสิมา เหรียญตระกูล[2]

*[1]ฝ่ายจุลชีววิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานคร*
*[2]ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร*

## บทคัดย่อ

**การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B virus, HBV) เป็นสาเหตุสำคัญของการติดเชื้อตับอักเสบเรื้อรัง ตับแข็ง และมะเร็งตับ ทั้งนี้การตรวจหา HBsAg, anti-HBs และ anti-HBc ในเลือดร่วมกันจะช่วยให้สามารถวินิจฉัยการติดเชื้อได้อย่างถูกต้อง โดยลักษณะที่พบจะแตกต่างกันไปตามการดำเนินโรคและมีความสำคัญทางคลินิก การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังหาอัตราการตรวจพบและรูปแบบของ HBsAg, anti-HBs และ anti-HBc ในคนไทยที่มารับบริการที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2564 ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2565 จำนวน 5,054 ราย แบ่งเป็นกลุ่มผู้เกิดก่อนและหลังนโยบาย Expanded Programme on Immunization (EPI) ของประเทศไทยที่เริ่มฉีดวัคซีนป้องกัน HBV แก่ทารกแรกคลอดทุกรายตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 ผลการศึกษามีอัตราการพบเชื้อร้อยละ 5.35 เป็นผู้เกิดก่อนและหลัง EPI ร้อยละ 6.37 และ 0.56 ตามลำดับ ($p < 0.001$) สำหรับรูปแบบที่ตรวจพบมีดังนี้ ผู้เคยสัมผัสเชื้อร้อยละ 35.92 ผู้หายจากการติดเชื้อร้อยละ 24.47 ผู้มีภูมิคุ้มกันจากการฉีดวัคซีนร้อยละ 26.86 และผู้ตรวจไม่พบทั้ง 3 markers ร้อยละ 37.22 โดยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้เกิดก่อนและหลัง EPI อัตราพบผู้เคยสัมผัสเชื้อและหายจากการติดเชื้อในผู้เกิดหลัง EPI มีค่าต่ำกว่าผู้เกิดก่อนอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) แต่อัตราพบผู้มีภูมิคุ้มกันจากวัคซีนและผู้ตรวจไม่พบทั้ง 3 markers ในผู้เกิดหลัง EPI มีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) นอกจากนี้ยังพบผลตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยาที่ไม่เป็นไปตามปกติ ได้แก่ ตรวจพบเฉพาะ HBsAg จำนวน 1 ราย ตรวจพบเฉพาะ anti-HBc จำนวน 309 ราย และตรวจพบ HBsAg และ anti-HBs พร้อมกันจำนวน 22 ราย ผลการศึกษานี้ทำให้ทราบว่าความชุกของการติดเชื้อในคนไทยลดลงอย่างมากหลังนโยบาย EPI ขณะเดียวกันก็ยังพบผลตรวจที่ไม่เป็นไปตามปกติได้ ซึ่งแพทย์และบุคลากรทางห้องปฏิบัติการควรให้ความระมัดระวังในการแปลผล**

**คำสำคัญ:** การตรวจไวรัสตับอักเสบบีทางภูมิคุ้มกันวิทยา ผลตรวจไวรัสตับอักเสบบีทางภูมิคุ้มกันวิทยาที่ไม่ปกติ ตรวจพบเฉพาะ anti-HBc เกิดก่อนและหลัง EPI

---

***ผู้รับผิดชอบบทความ E-mail address:** hat_anya@hotmail.com
รับบทความ: 5 พฤศจิกายน 2566 แก้ไขบทความ: 13 ธันวาคม 2566 รับตีพิมพ์บทความ: 14 ธันวาคม 2566

#in52-2 28/06/67.indd 66 2/8/2567 BE 10:56

## บทนำ

ไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B virus, HBV) ก่อให้เกิดปัญหาทางสาธารณสุขทั่วโลก คาดว่าในปี พ.ศ. 2562 มีผู้ติดเชื้อ HBV แบบเรื้อรังประมาณ 296 ล้านคน หรือร้อยละ 3.8 ของประชากรโลก[1] โดยประมาณครึ่งหนึ่งอยู่ในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิก[2] สำหรับประเทศไทยในอดีตมีความชุกของเชื้อ HBV อยู่ที่ร้อยละ 6-8[3] แต่หลังจากมีนโยบายฉีดวัคซีนป้องกัน HBV ให้แก่ทารกแรกคลอดทุกราย (Expanded Programme on Immunization, EPI) ทำให้ความชุกของเชื้อ HBV ในคนไทยที่เกิดหลังปี พ.ศ. 2535 ลดลงเหลือเพียงร้อยละ 1.26 (อยู่ในช่วง 0.32-2.72 ที่ความเชื่อมั่นร้อยละ 95)[4]

HBV เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะการติดเชื้อเรื้อรัง ตามมาด้วยโรคตับแข็ง (cirrhosis) และมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) โดยกว่าร้อยละ 60 ของคนไทยที่เป็นมะเร็งตับเกิดจากการติดเชื้อ HBV[5] และคนไทยที่ติดเชื้อ HBV แบบเรื้อรังมีความเสี่ยงเป็นมะเร็งตับสูงกว่าคนไทยปกติถึง 20 เท่า[4] เนื่องจากมะเร็งตับมีการดำเนินโรคเร็ว ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตในเวลาอันสั้น[6] ดังนั้นการวินิจฉัยการติดเชื้อ HBV ที่มีประสิทธิภาพจึงมีความสำคัญต่อการค้นหาผู้ติดเชื้อเพื่อนำเข้าสู่การรักษาและป้องกันไม่ให้ลุกลามจนเป็นมะเร็งตับต่อไป อีกทั้งยังเป็นการป้องกันการแพร่เชื้อไปสู่ผู้อื่น

การวินิจฉัยการติดเชื้อ HBV ในปัจจุบันใช้วิธีตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยา (serological assays) ซึ่งเป็นการตรวจหาแอนติเจนหรือแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้อในเลือดดังแสดงใน Table 1[7] โดยการตรวจหา hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B surface antibody (anti-HBs) และ hepatitis B core antibody (anti-HBc) พร้อมกันทั้ง 3 markers จะช่วยให้วินิจฉัยการติดเชื้อได้อย่างถูกต้องครอบคลุมทุกระยะ[7, 8] ทั้งนี้ในบางกรณีอาจตรวจ hepatitis B e antigen (HBeAg) และ hepatitis B e antibody (anti-HBe) ร่วมด้วยเพื่อให้สามารถแปลผลได้ชัดเจนยิ่งขึ้น รวมทั้งอาจต้องตรวจทางอณูไวรัสวิทยา (molecular virological assays) เพื่อหาสารพันธุกรรมของเชื้อ (HBV DNA) ในเลือดหรือเนื้อเยื่อตับร่วมด้วยเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัย โดยเฉพาะในผู้ที่เพิ่งติดเชื้อและผู้ติดเชื้อแบบเรื้อรังระยะที่ตรวจไม่พบ HBsAg ในเลือด (occult HBV infection)[9]

สำหรับการตรวจพบ HBV markers ในเลือด ตามปกติหลังติดเชื้อจะพบ HBV DNA ได้เป็นลำดับแรก ก่อนพบ HBsAg แล้วจึงพบ HBeAg ในระยะเวลาถัดมา ซึ่งจะตรวจพบทั้ง 3 markers นี้ได้ใน 6-10 สัปดาห์หลังติดเชื้อ[7] หลังจากนั้นจึงพบ anti-HBc IgM และ anti-HBc IgG ตามมาในเวลาใกล้เคียงกัน การตรวจพบ HBsAg บ่งชี้ว่ากำลังมีการติดเชื้ออยู่ แบ่งเป็นการติดเชื้อแบบเฉียบพลัน (acute HBV infection) และการติดเชื้อแบบเรื้อรัง (chronic HBV infection) จากการตรวจพบ HBsAg น้อยกว่าและมากกว่า 6 เดือนตามลำดับ โดยในผู้ที่หายจากการติดเชื้อเฉียบพลันจะมีระดับ HBeAg ลดลงก่อนจะพบ anti-HBe ขึ้นมาแทนที่ และท้ายที่สุดจะตรวจพบ anti-HBs ได้ใน 6 สัปดาห์ถึง 6 เดือนหลัง HBsAg หมดไปจากเลือด[10] ดังนั้นในผู้ที่หายจากการติดเชื้อจึงตรวจพบ anti-HBc ร่วมกับ anti-HBs ซึ่งต่างจากผู้ที่มีภูมิคุ้มกันจากการฉีดวัคซีนที่จะตรวจพบเฉพาะ anti-HBs เท่านั้น ส่วนในผู้ติดเชื้อแบบเรื้อรังจะตรวจพบ HBsAg ร่วมกับพบ anti-HBc โดยตรวจไม่พบ anti-HBs ทั้งนี้อาจตรวจพบร่วมกับ HBeAg หรือ anti-HBe ก็ได้ขึ้นกับการดำเนินโรค ทั้งนี้การตรวจพบรูปแบบ HBV markers ในเลือดจะมีลักษณะแตกต่างกัน[7, 11, 12]

นอกจากนี้ ยังสามารถตรวจพบ HBV markers รูปแบบที่ไม่เป็นไปตามปกติ (atypical profiles) ได้จากหลายปัจจัย ได้แก่ คุณลักษณะของเชื้อ ภูมิคุ้มกันของผู้ติดเชื้อ คุณภาพของชุดตรวจ รวมทั้งความผิดพลาดในขั้นตอนการตรวจ[7, 10, 12, 13] โดย atypical serological profiles ที่พบบ่อยและมีความสำคัญ ได้แก่ การตรวจพบ anti-HBc เพียงอย่างเดียว (isolated anti-HBc) และการตรวจพบ HBsAg และ anti-HBs พร้อมกัน (presence of both HBsAg and anti-HBs) แม้ atypical serological profiles จะพบได้ไม่บ่อยแต่มีความสำคัญทางคลินิก เนื่องจากอาจทำให้แปลผลและวินิจฉัยผิดพลาดได้ การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาข้อมูลอัตราการตรวจพบและรูปแบบลักษณะของ HBsAg, anti-HBs และ anti-HBc ที่พบในคนไทย และเปรียบเทียบรูปแบบผลตรวจระหว่างกลุ่มคนไทยที่เกิดก่อนและหลัง EPI เพื่อประโยชน์ต่อการวินิจฉัยการติดเชื้อ HBV และระบาดวิทยาที่จะเกิดขึ้นในอนาคต

**Table 1** Serological markers of HBV infection, definition and diagnostic use.[7]

| Markers | Definition and diagnostic use |
|---|---|
| HBsAg | General marker of ongoing HBV infection |
| | First serological marker to appear |
| | Persistence for more than 6 months suggests chronic HBV infection |
| | HBsAg level used to monitor efficacy of interferon therapy |
| Anti-HBs | Neutralizing or protective antibody |
| | Recovery and immunity to HBV infection (present with anti-HBc) |
| | HBV immunization (anti-HBs positive alone) |
| Anti-HBc IgM | The first antibody detectable in acute HBV infection |
| | Marker of a recent HBV infection and usually disappears within 6 months |
| | 10-20% of chronic hepatitis B with flares also positive for this marker |
| Anti-HBc IgG | Not a neutralizing antibody |
| or Total Anti-HBc | The presence indicates an exposure to HBV |
| | Isolated anti-HBc IgG may indicate occult HBV infection |
| HBeAg | Active replication of HBV infectivity and high risk of transmission |
| Anti-HBe | Less active HBV replication |
| | Decrease of HBV infectivity and remission of disease |
| | Precore/basic core promoter mutations in HBV genome |

#in52-2 28/06/67.indd 68 2/8/2567 BE 10:56

## วัสดุและวิธีการ

### รูปแบบการวิจัยและกลุ่มตัวอย่าง

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังแบบตัดขวาง (retrospective cross-sectional cohort study) โดยเก็บข้อมูลผลตรวจ HBsAg, anti-HBs และ total anti-HBc ของผู้รับบริการในหน่วยงานต่าง ๆ ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2564 ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2565 ทั้งนี้จะเก็บข้อมูลผลตรวจ HBV viral load เพิ่มเติมในรายที่ตรวจพบเฉพาะ total anti-HBc หรือตรวจพบ HBsAg และ anti-HBs พร้อมกัน

เกณฑ์คัดข้อมูลเข้า (inclusion criteria) ได้แก่ (1) เป็นคนไทย เพศชายและเพศหญิง (2) เจาะเลือดส่งตรวจ ณ ช่วงเวลาที่ศึกษา และ (3) ส่งตรวจ HBsAg, anti-HBs และ total anti-HBc พร้อมกันในตัวอย่างเลือดเดียวกัน ส่วนเกณฑ์คัดข้อมูลออก (exclusion criteria) ได้แก่ (1) ไม่ใช่คนไทย (2) มีอายุน้อยกว่า 18 เดือน[14] เพื่อป้องกันไม่ให้ anti-HBs IgG และ anti-HBc IgG จากแม่มารบกวนผลการศึกษา และ (3) มีข้อมูลเพศ อายุ ปีเกิด ไม่ครบถ้วน

ทั้งนี้ได้รับอนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เลขที่ IRB 704/65

### วิธีตรวจที่ใช้ในการศึกษา

#### HBV serological assays

การตรวจ HBsAg, anti-HBs และ total anti-HBc ในการศึกษานี้ ใช้ชุดตรวจสำเร็จรูปที่ตรวจด้วยเครื่องอัตโนมัติ cobas e801 (Elecsys, Roche Diagnostics, Germany) ใช้หลักการ electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) การตรวจ HBsAg เป็นวิธี sandwich ECLIA โดยวัดการเรืองแสงที่เกิดขึ้นเมื่อสิ้นสุดปฏิกิริยาแล้วคำนวณ cutoff index (COI) มีเกณฑ์ตัดสิน COI น้อยกว่า 0.90 ถือเป็นผลลบ แต่ถ้า COI มากกว่าหรือเท่ากับ 0.90 จะปั่นตัวอย่างเลือดซ้ำและตรวจซ้ำ ถ้าผลตรวจซ้ำได้ COI น้อยกว่า 0.90 จะรายงานผลลบ แต่ถ้าผลตรวจซ้ำได้ COI มากกว่าหรือเท่ากับ 0.90 เช่นเดิมจะตรวจยืนยันด้วย neutralization test (Elecsys HBsAg II Auto Confirm, Roche Diagnostics, Germany) ก่อนจะสรุปผลบวกหรือลบ

สำหรับการตรวจ total anti-HBc เป็นวิธี competitive ECLIA จึงใช้เกณฑ์ตัดสิน COI มากกว่า 1.00 ถือเป็นผลลบ แต่ถ้า COI น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1.00 ถือเป็นผลบวก ส่วนการตรวจ anti-HBs เป็นการตรวจเชิงปริมาณที่มีการเทียบค่าการเรืองแสงของตัวอย่างเลือดกับสารมาตรฐาน รายงานผลในหน่วย IU/L โดยมีช่วงค่าที่วัดได้ (measuring range) เท่ากับ 2-1,000 IU/L ทั้งนี้ระดับ anti-HBs น้อยกว่า 10 IU/L ถือเป็นผลลบ[7]

#### Molecular virological assay

การตรวจ HBV viral load ในการศึกษานี้ ใช้หลักการ nucleic acid amplification โดยทุกขั้นตอนใช้ชุดตรวจสำเร็จรูปที่ทำด้วยระบบตรวจอัตโนมัติ cobas 5800 (Roche Molecular Systems, USA) ประกอบด้วยขั้นตอน (1) สกัดและแยก HBV DNA จากพลาสมา (2) เพิ่มปริมาณ HBV DNA ด้วยวิธี real-time polymerase chain reaction (real-time PCR) ใช้ตัวติดตามเป็น TaqMan hydrolysis probes และ (3) ตรวจวัดปริมาณ HBV DNA และรายงานผลในหน่วย IU/mL โดยปริมาณต่ำสุดที่วัดได้ (lower limit of quantitation, LLoQ) เท่ากับ 10 IU/mL

**การวิเคราะห์ข้อมูล**

บรรยายลักษณะข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ โดยข้อมูลกลุ่มทดสอบสมมติฐานด้วย Chi-square test ส่วนข้อมูลต่อเนื่องทดสอบ normality ด้วย Kolmogorov-Smirnov test และทดสอบสมมติฐานด้วย Mann-Whitney U test กำหนดระดับนัยสำคัญที่ $p$ value < 0.05 การวิจัยนี้วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม GraphPad Prism version 10.0.3

## ผลการศึกษา

ในจำนวนผู้รับบริการทั้งหมด 5,064 ราย ซึ่งเป็นเพศชาย 2,357 ราย (ร้อยละ 46.54) และเพศหญิง 2,707 ราย (ร้อยละ 53.46) มีอายุเฉลี่ย 49.28 ± 17.97 ปี พบว่าเป็นผู้เกิดก่อน EPI (เกิดก่อน พ.ศ. 2535) จำนวน 4,178 ราย (ร้อยละ 82.50) และเกิดหลัง EPI (เกิดตั้งแต่ พ.ศ. 2535 เป็นต้นไป) จำนวน 886 ราย (ร้อยละ 17.50) (Table 2)

ทั้งนี้ตรวจพบ HBsAg (HBsAg+) ทั้งหมดร้อยละ 5.35 (271/5,064) โดยพบในเพศชายร้อยละ 6.66 (157/2,357) และเพศหญิงร้อยละ 4.21 (114/2,707) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p$ = 0.001) สำหรับในผู้เกิดก่อน EPI พบร้อยละ 6.37 (266/4,178) และเกิดหลัง EPI ร้อยละ 0.56 (5/886) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p$ < 0.001) (Table 2)

ส่วนการตรวจพบ HBsAg จำแนกตามช่วงอายุ (ช่วงละ 10 ปี) พบได้สูงสุดร้อยละ 7.29 (69/947) ในกลุ่มอายุ 61-70 ปี รองลงมาคือ ร้อยละ 6.81 (71/1,043) และร้อยละ 6.47 (46/711) ในกลุ่มอายุ 51-60 ปี และ 31-40 ปี ตามลำดับ โดยในกลุ่มอายุ 21-30 ปี ซึ่งรวมผู้เกิดในช่วงกำลังเริ่มต้น EPI เข้าไปด้วยยังพบสูงร้อยละ 0.99 (5/503) ส่วนในกลุ่มที่อายุน้อยกว่า 21 ปีพบรวมกันต่ำเพียงร้อยละ 0.24 (1/415) (Fig. 1)

เมื่อวิเคราะห์รูปแบบผลตรวจ HBsAg, anti-HBs และ anti-HBc แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม (Table 3) คือ

I) กลุ่มที่ตรวจไม่พบ markers ใดเลย (susceptible individuals) (HBsAg-/anti-HBs-/anti-HBc-) ร้อยละ 37.22 (1,885/5,064) โดยในผู้เกิดหลัง EPI พบสูงกว่าผู้เกิดก่อน EPI อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 62.98 และ 31.76 ตามลำดับ, $p$ < 0.001)

II) กลุ่มที่มีภูมิคุ้มกันจากวัคซีน (immune due to HBV vaccination) (HBsAg-/anti-HBs+/anti-HBc-) ร้อยละ 26.86 (1,360/5,064) โดยพบในผู้เกิดหลัง EPI สูงกว่าผู้เกิดก่อน EPI อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 33.52 และ 25.44 ตามลำดับ, $p$ < 0.001)

III ) กลุ่มที่เคยสัมผัสเชื้อ (HBV exposure) (anti-HBc+ หรือ HBsAg+/anti-HBc-) ร้อยละ 35.92 (1,819/5,064) โดยพบในผู้เกิดก่อน EPI สูงกว่าผู้เกิดหลัง EPI อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 42.80 และ 3.50 ตามลำดับ, $p$ < 0.001) ทั้งนี้ยังได้วิเคราะห์แยกย่อยอีกเป็น 2 กลุ่ม คือ

**กลุ่มที่ 1** ผลตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยารูปแบบปกติ (typical serological profiles) ได้แก่ ผู้กำลังติดเชื้อ (acute or chronic HBV infection) (HBsAg+/anti-HBs-/anti-HBc+) ร้อยละ 4.89 (248/5,064) โดยพบในผู้เกิดก่อน EPI สูงกว่าผู้เกิดหลัง EPI อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 5.82 และ 0.56 ตามลำดับ, $p$ < 0.001) และผู้หายจากการติดเชื้อ (resolved HBV infection) (HBsAg-/anti-HBs+/anti-HBc+) ร้อยละ 24.47 (1,239/5,064)

#in52-2 28/06/67.indd 70 2/8/2567 BE 10:56

โดยพบในผู้เกิดก่อน EPI สูงกว่าผู้เกิดหลัง EPI อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 29.13 และ 2.48 ตามลำดับ, $p < 0.001$)

**กลุ่มที่ 2** ผลตรวจทางภูมิคุ้มกันวิทยาที่ไม่เป็นไปตามปกติ (atypical serological profiles) ได้แก่ กลุ่มที่ตรวจพบเฉพาะ anti-HBc (isolated anti-HBc) (HBsAg-/anti-HBs-/anti-HBc+) ร้อยละ 6.10 (309/5,064) โดยพบในผู้เกิดก่อน EPI สูงกว่าผู้เกิดหลัง EPI อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 7.30 และ 0.45, $p < 0.001$) กลุ่มที่ตรวจพบทั้ง HBsAg และ anti-HBs พร้อมกัน (presence of both HBsAg and anti-HBs) (HBsAg+/anti-HBs+) ร้อยละ 0.43 (22/5,064) ซึ่งเป็นผู้เกิดก่อน EPI ทั้งหมด ($p = 0.0304$) และกลุ่มที่ตรวจพบเฉพาะ HBsAg (isolated HBsAg) มีจำนวน 1 ราย โดยเป็นผู้ที่เกิดก่อน EPI

จากการติดตามกลุ่มที่ตรวจพบเฉพาะ anti-HBc ที่มีประวัติส่งตรวจ HBV viral load จำนวน 47 ราย โดยมี 45 รายตรวจไม่พบ HBV DNA (target not detected) หรือได้ผลน้อยกว่า 10 IU/mL และมี 2 รายที่ตรวจพบ HBV DNA ได้ในระดับต่ำเพียง 34 IU/mL (ไม่ได้แสดงรายละเอียดผลตรวจ) ในขณะที่กลุ่มที่ตรวจพบทั้ง HBsAg และ anti-HBs มีประวัติส่งตรวจ HBV viral load จำนวน 14 ราย (Table 4) โดยตรวจพบ HBV DNA ในระดับสูง 121-2.96×$10^6$ IU/mL จำนวน 10 ราย และตรวจพบ HBV DNA ในระดับน้อยกว่า 100 IU/mL จำนวน 2 ราย ยกเว้นตัวอย่างหมายเลข 6 และ 18 จำนวน 2 รายที่ตรวจไม่พบ HBV DNA ส่วนผู้ที่ตรวจพบเฉพาะ HBsAg จำนวน 1 ราย เป็นผู้ที่เพิ่งติดเชื้อตรวจพบ HBV DNA ในปริมาณสูงถึง 3.53×$10^7$

**Table 2** Demographic characteristics of the study population and prevalence of HBsAg positive.

| Variables | Recruited patients | | Prevalence of HBsAg positive | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | *n* | % | *n* | % | *p* value |
| Total | 5,064 | 100.00% | 271 | 5.35% (271/5,064) | |
| Gender | | | | | |
| Male | 2,357 | 46.54% (2,357/5,064) | 157 | 6.66% (157/2,357) | 0.001[a] |
| Female | 2,707 | 53.46% (2,707/5,064) | 114 | 4.21% (114/2,707) | |
| Age (years) | | | | | |
| Mean ± SD | 49.28 ± 17.97 | | 54.58 ± 13.35 | | < 0.001[b] |
| Birth, cohort | | | | | |
| Before EPI[c] | 4,178 | 82.50% (4,178/5,064) | 266 | 6.37% (266/4,178) | < 0.001[a] |
| After EPI | 886 | 17.50% (886/5,064) | 5 | 0.56% (5/886) | |

[a]Statistically significant *p*-value < 0.05 by Chi-square test

[b]Statistically significant *p*-value < 0.05 by Mann-Whitney U test

[c]The Thailand's Expanded Programme on Immunization (EPI), including hepatitis B vaccine, in 1992

#in52-2 28/06/67.indd 71 2/8/2567 BE 10:56

#fn52-2 28/06/67.indd 72



**Table 3** HBV serological marker patterns of the two birth cohorts based on subjects born before and after implementation of the Thailand's Expanded Programme on Immunization (EPI) in 1992.

| HBV serological marker patterns | HBV serological marker results | | | Percentage of HBV serological marker patterns (n) | | | *p* value[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | HBsAg[a] | Anti-HBs[b] | Total Anti-HBc | Total (n = 5,064) | Born before EPI (n = 4,178) | Born after EPI (n = 886) | |
| I. Susceptible individuals | – | – | – | 37.22 (1,885) | 31.76 (1,327) | 62.98 (558) | < 0.001 |
| II. Immune due to HBV vaccination | – | + | – | 26.86 (1,360) | 25.44 (1,063) | 33.52 (297) | < 0.001 |
| III. Total HBV exposure | | | | 35.92 (1,819) | 42.80 (1,788) | 3.50 (31) | < 0.001 |
| a. Typical HBV serological profiles | | | | | | | |
| - Acute or chronic HBV infection | + | – | + | 4.89 (248) | 5.82 (243) | 0.56 (5) | < 0.001 |
| - Resolved HBV infection | – | + | + | 24.47 (1,239) | 29.13 (1,217) | 2.48 (22) | < 0.001 |
| b. Atypical HBV serological profiles | | | | | | | |
| - Isolated HBsAg | + | – | – | 0.02 (1) | 0.02 (1) | 0.00 (0) | 0.6451 |
| - Isolated Anti-HBc | – | – | + | 6.10 (309) | 7.30 (305) | 0.45 (4) | < 0.001 |
| - Presence of both HBsAg and Anti-HBs | + | + | + | 0.43 (22) | 0.53 (22) | 0.00 (0) | 0.0304 |

Abbreviation: (+), positive (–), negative

[a]HBsAg positive results confirmed by neutralization test

[b]Anti-HBs < 10 IU/L was considered negative

[c]Statistically significant *p*-value < 0.05 by Chi-square test



2/8/2567 BE 10:56

**Table 4** Characteristics of isolated HBsAg positive and both HBsAg/Anti-HBs positive sera.

| No. | Gender | Age (years) | HBV serological marker results | | | HBV viral load (IU/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | HBsAg (COI)[a,b] | Anti HBc (COI)[c] | Anti HBs (IU/L)[d] | |
| **Isolated HBsAg** | | | | | | |
| 1 | Male | 83 | + (321) | – (1.92) | – (< 2.00) | $3.53\times10^{7}$ |
| **Presence of both HBsAg and Anti-HBs** | | | | | | |
| *Anti-HBs > 100 IU/L* | | | | | | |
| 2 | Male | 48 | + (2,282) | + (0.01) | + (212) | $1.29\times10^{6}$ |
| 3 | Male | 62 | + (1,520) | + (0.01) | + (251) | $8.57\times10^{4}$ |
| 4 | Female | 44 | + (1,180) | + (0.01) | + (146) | ND |
| 5 | Male | 69 | + (499) | + (0.01) | + (667) | $8.19\times10^{5}$ |
| 6 | Male | 39 | + (4.65) | + (0.01) | + (227) | <10 |
| 7 | Female | 67 | + (1.40) | + (0.01) | + (272) | 56 |
| *Anti-HBs 20-100 IU/L* | | | | | | |
| 8 | Male | 62 | + (2,476) | + (0.01) | + (68.6) | ND |
| 9 | Male | 59 | + (1,948) | + (0.01) | + (21.9) | $1.53\times10^{6}$ |
| 10 | Female | 57 | + (949) | + (0.01) | + (25.3) | ND |
| 11 | Male | 41 | + (587) | + (0.01) | + (37.3) | $6.51\times10^{4}$ |
| 12 | Male | 43 | + (402) | + (0.01) | + (21.6) | $9.88\times10^{2}$ |
| 13 | Male | 73 | + (5.66) | + (0.01) | + (32.2) | ND |
| *Anti-HBs < 20 IU/L* | | | | | | |
| 14 | Female | 67 | + (2,938) | + (0.01) | + (15.4) | $1.21\times10^{2}$ |
| 15 | Female | 53 | + (2,397) | + (0.01) | + (14.3) | $7.68\times10^{3}$ |
| 16 | Male | 64 | + (2,234) | + (0.01) | + (12.6) | $2.96\times10^{6}$ |
| 17 | Female | 62 | + (2,202) | + (0.01) | + (16.3) | ND |
| 18 | Male | 73 | + (1,645) | + (0.01) | + (10.9) | <10 |
| 19 | Female | 49 | + (1,168) | + (0.01) | + (10.9) | ND |
| 20 | Female | 64 | + (16.9) | + (0.01) | + (10.7) | $1.62\times10^{2}$ |
| 21 | Male | 68 | + (2.46) | + (0.01) | + (10.2) | 22 |

#in52-2 28/06/67.indd 73 2/8/2567 BE 10:56

**Table 4** Characteristics of isolated HBsAg positive and both HBsAg/Anti-HBs positive sera. (Cont.)

| No. | Gender | Age (years) | HBV serological marker results | | | HBV viral load (IU/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | HBsAg (COI)[a,b] | Anti HBc (COI)[c] | Anti HBs (IU/L)[d] | |
| *Anti-HBs < 20 IU/L* | | | | | | |
| 22 | Male | 48 | + (1.32) | + (0.01) | + (10.6) | ND |
| 23 | Male | 64 | + (1.25) | + (0.01) | + (18.6) | ND |

Abbreviation: (+), positive (–), negative ND, Not done

[a]Cutoff index (COI) for HBsAg < 0.90 was considered negative (sandwich immunoassay)

[b]HBsAg positive results confirmed by neutralization test

[c]Cutoff index (COI) for anti-HBc > 1.00 was considered negative (competitive immunoassay)

[d]Anti-HBs < 10 IU/L was considered negative

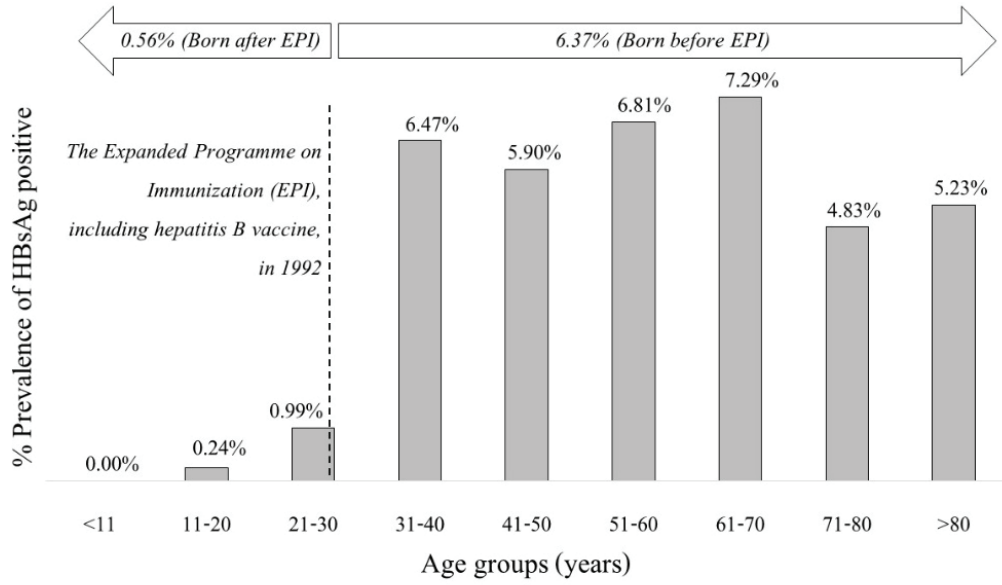



**Fig. 1** The prevalence of HBsAg positive stratified by age in 2022.

## วิจารณ์

แม้ว่าการศึกษานี้จะทำในกลุ่มผู้รับบริการของโรงพยาบาล ซึ่งอาจไม่ได้แสดงข้อมูลที่แท้จริงของกลุ่มประชากรไทยที่มีสุขภาพดี แต่การศึกษานี้พบอัตราการติดเชื้อ HBV (HBsAg seroprevalence) ในประชากรที่ศึกษาเท่ากับร้อยละ 5.35 ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบเท่ากับร้อยละ 5.20[4] และพบว่าอัตราการติดเชื้อในเพศชายสูงกว่าเพศหญิง ($p$ = 0.001) สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า[15] ทั้งนี้เนื่องจากเพศชายและเพศหญิงมีลักษณะการดำเนินชีวิตและฮอร์โมนที่ต่างกัน[16, 17]

นอกจากนั้น การศึกษานี้ยังพบว่าผู้เกิดก่อน EPI มีอัตราการติดเชื้อร้อยละ 6.37 ใกล้เคียงกับอัตราการติดเชื้อก่อนมีนโยบาย EPI[3] โดยลดลงอย่างมากในผู้เกิดหลัง EPI เหลือเพียงร้อยละ 0.56 ($p < 0.001$) และใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้าที่รายงานอัตราการติดเชื้อของคนไทยที่เกิดหลัง EPI เท่ากับร้อยละ 0.55[18, 19] อย่างไรก็ตามมีข้อสังเกตว่าอัตราการติดเชื้อในผู้เกิดก่อน EPI ช่วงอายุมากกว่า 80 ปี 71-80 ปี 61-70 ปี 51-60 ปี 41-50 ปี และ 31-40 ปี ในการศึกษานี้มีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อยเท่านั้น (ร้อยละ 5.23, 4.83, 7.29, 6.81, 5.90 และ 6.47 ตามลำดับ) โดยไม่ได้ลดระดับลงไล่ตามช่วงอายุเหมือนผลการทบทวนวรรณกรรมก่อนหน้า[4] ขณะที่อัตราการติดเชื้อในผู้เกิดหลัง EPI ช่วงอายุ 21-30 ปี 11-20 ปี และน้อยกว่า 11 ปีจะค่อย ๆ ลดระดับลง (ร้อยละ 0.99, 0.24 และ 0.00 ตามลำดับ) โดยในกลุ่มอายุ 21-30 ปี (เกิด พ.ศ. 2535-2544) ที่ยังพบอัตราการติดเชื้อสูงร้อยละ 0.99 เนื่องจากเกิดในช่วงเริ่มต้น EPI ที่ยังมีการฉีดวัคซีนป้องกัน HBV ไม่ครอบคลุมโดยเฉพาะในเขตชนบท[20] แต่หลังจากนั้นจำนวนผู้ได้รับวัคซีนก็เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนครอบคลุมมากกว่าร้อยละ 99 ของเด็กไทยทั้งหมด[18] ดังจะเห็นได้ในการศึกษานี้ที่กลุ่มผู้มีอายุน้อยกว่า 21 ปีมีอัตราติดเชื้อลดลงเหลือเพียงร้อยละ 0.24

เมื่อพิจารณาผลตรวจ HBsAg, anti-HBs และ anti-HBc ร่วมกัน พบว่ามีอัตราการสัมผัสเชื้อสูงกว่าอัตราการติดเชื้อถึง 6.71 เท่า (35.92 vs 5.35) แสดงถึงความสำคัญของการตรวจ anti-HBc ร่วมกับ HBsAg เพื่อให้สามารถวินิจฉัยผู้ติดเชื้อได้ครอบคลุมทุกกลุ่ม ในการศึกษานี้พบผู้เคยสัมผัสเชื้อร้อยละ 35.92 และผู้หายจากการติดเชื้อร้อยละ 24.47 โดยผลการศึกษาในคนไทยก่อนหน้านี้จะแตกต่างกันไป[21, 22] อาจเพราะศึกษาในกลุ่มประชากรและช่วงเวลาต่างกัน และใช้น้ำยาตรวจที่มีความไวและความจำเพาะต่างกัน ทั้งนี้พบว่ามีผู้เคยสัมผัสเชื้อและผู้หายจากการติดเชื้อที่เกิดก่อน EPI ร้อยละ 42.80 และ 29.13 ตามลำดับ โดยลดลงอย่างมากในผู้เกิดหลัง EPI เหลือเพียงร้อยละ 3.50 และ 2.48 ตามลำดับ ($p < 0.001$ และ $< 0.001$ ตามลำดับ) ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวยืนยันความสำเร็จของนโยบาย EPI ของประเทศไทยตามที่เคยมีผู้ศึกษามาก่อนหน้านี้แล้ว[3, 18, 19, 21]

การศึกษานี้พบรูปแบบผลที่แสดงถึงการมีภูมิคุ้มกันจากวัคซีนร้อยละ 26.86 โดยมีข้อสังเกตว่าในผู้เกิดหลัง EPI พบต่ำเพียงร้อยละ 33.52 ส่วนผู้ที่ตรวจไม่พบ markers ตัวใดตัวหนึ่งมีร้อยละ 37.22 โดยเป็นผู้เกิดหลัง EPI สูงถึงร้อยละ 62.98 ทั้งนี้การตรวจไม่พบ anti-HBs ในผู้เกิดหลัง EPI ซึ่งส่วนใหญ่ได้รับวัคซีนป้องกัน HBV แล้วตั้งแต่แรกคลอด[18] อธิบายได้ว่าผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกัน HBV จะตอบสนองด้วยการสร้าง anti-HBs ร้อยละ 90-95 จากผู้ได้รับวัคซีนทั้งหมด[23] โดยบางรายอาจสร้าง anti-HBs ในระดับต่ำกว่า 100 IU/L (low-responder) และบางรายจะตรวจไม่พบ anti-HBs แม้จะฉีดวัคซีนครบ 3 เข็ม

แล้ว (non-responder) ทั้งนี้ในรายที่สร้าง anti-HBs ตอบสนองต่อวัคซีน เมื่อเวลาผ่านไประดับ anti-HBs จะลดลงจนตรวจไม่พบ โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับวัคซีนในวัยเด็กที่จะมีระดับ anti-HBs ลดลงค่อนข้างเร็ว[24] จากการศึกษาในเด็กไทยที่ได้รับวัคซีนป้องกัน HBV ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าหลังได้รับวัคซีนผ่านไป 10 ปี ผู้ที่มีระดับ anti-HBs สูงกว่า 10 IU/L เหลือเพียงร้อยละ 60[25] ในกรณีนี้ถ้ากระตุ้นด้วยการฉีดวัคซีนป้องกัน HBV ซ้ำร่างกายจะตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบ anamnestic response ทำให้ระดับ anti-HBs ในเลือดสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว[26, 27] เรียกวิธีนี้ว่า diagnostic vaccine booster[28]

การตรวจพบเฉพาะ anti-HBc อย่างเดียวในการศึกษานี้พบร้อยละ 6.10 โดยเป็นผู้เกิดก่อน EPI ร้อยละ 7.30 และเกิดหลัง EPI ลดลงเหลือเพียงร้อยละ 0.45 ($p < 0.001$) ซึ่งอัตราการตรวจพบ anti-HBc อย่างเดียวจะแตกต่างกันไปในการศึกษาก่อนหน้าที่ทำในคนไทย[21, 22, 29, 30] ซึ่งพบร้อยละ 1-31 ขึ้นกับความชุกของการติดเชื้อในแต่ละพื้นที่[28] สาเหตุที่ตรวจพบเฉพาะ anti-HBc อย่างเดียวเกิดจาก (1) อยู่ในช่วง window period ของการติดเชื้อแบบเฉียบพลันที่ระดับ HBsAg และ anti-HBs ค่อนข้างต่ำ รวมทั้งอาจมี HBsAg-anti-HBs immune complex ในระยะที่กำลังมี HBsAg seroconversion จึงตรวจไม่พบ HBsAg และ anti-HBs[31] (2) หายจากการติดเชื้อแบบเฉียบพลันมาเป็นเวลานาน โดยมีระดับ anti-HBs ลดลงจนตรวจไม่พบ (3) ติดเชื้อกลายพันธุ์ทำให้น้ำยาตรวจ HBsAg บางชนิดไม่สามารถตรวจจับได้[32] (4) ติดเชื้อแบบเรื้อรังมาเป็นเวลานานและมีระดับ HBsAg ลดลงต่ำจนตรวจไม่พบ แต่ยังสามารถตรวจพบ HBV DNA ระดับต่ำในเลือดหรือเนื้อเยื่อตับ (occult HBV infection)[9] (5) ติดเชื้อ HBV ร่วมกับไวรัสตับอักเสบซีหรือดี (HCV/HDV co-infection) ทำให้เชื้อ HBV ถูกยับยั้งการเพิ่มจำนวนและลดการสร้าง HBsAg จนตรวจไม่พบในเลือด[9] และ (6) ผลบวกปลอมของ anti-HBc ในกรณีนี้ถ้าทำ diagnostic vaccine booster จะตอบสนองแบบ primary immune response โดยระดับ anti-HBs ในเลือดจะค่อย ๆ สูงขึ้น กลุ่มที่ตรวจพบเฉพาะ anti-HBc อย่างเดียวที่มีผลตรวจ HBV viral load ในการศึกษานี้ส่วนใหญ่ตรวจไม่พบ HBV DNA ในเลือด (target not detected) ด้วยน้ำยาตรวจที่มีความไวต่ำสุดที่วัดได้ 10 IU/mL ทั้งนี้น้ำยาตรวจ HBV DNA นี้ไม่ได้พัฒนามาเพื่อใช้ในการวินิจฉัย รวมทั้งมีความไวต่ำกว่าน้ำยาตรวจ HBV DNA ที่ใช้ในงานธนาคารเลือด จึงอาจไม่สามารถตรวจจับ HBV DNA ระดับต่ำที่พบใน occult HBV infection ได้[33] และเนื่องจากการศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังไม่สามารถนำตัวอย่างมาตรวจยืนยันด้วยวิธีอื่นได้ จึงไม่อาจสรุปได้อย่างแน่ชัดว่าผลตรวจพบเฉพาะ anti-HBc อย่างเดียวในการศึกษานี้เกิดจากสาเหตุใด

สำหรับการตรวจพบทั้ง HBsAg และ anti-HBs พร้อมกันในการศึกษานี้พบจำนวน 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.43 โดยเป็นผู้เกิดก่อน EPI และตรวจพบร่วมกับ anti-HBc ทั้งหมด จากการศึกษาในคนไทยของวรนุช จงศรีสวัสดิ์ และคณะ ตรวจพบ HBsAg และ anti-HBs พร้อมกันร้อยละ 0.21[34] สาเหตุที่ตรวจพบ HBsAg และ anti-HBs พร้อมกันเกิดจาก (1) อยู่ในระยะที่กำลังจะหายจากการติดเชื้อแบบเฉียบพลัน โดยมีระดับ HBsAg ลดลงต่ำแต่ยังตรวจได้ ขณะที่เริ่มตรวจพบ anti-HBs ได้ในระดับต่ำ (2) เคยได้รับวัคซีนป้องกัน HBV มาก่อน แต่ต่อมาติดเชื้อ HBV กลายพันธุ์ในส่วน 'a' determinant หรือบริเวณใกล้เคียง S gene ทำให้ anti-HBs ที่ตอบสนองจากวัคซีนไม่สามารถป้องกัน

#in52-2 28/06/67.indd 76 2/8/2567 BE 10:56

การติดเชื้อ HBV กลายพันธุ์ได้[35, 36] (3) ผู้ติดเชื้อแบบเรื้อรังที่สัมผัสเลือดบ่อย ๆ เช่น ผู้ป่วยฟอกไต มีโอกาสได้รับเชื้อ HBV สายพันธุ์อื่น (heterologous antigenic determinant) จึงมีการสร้าง anti-HBs ต่อสายพันธุ์ใหม่ โดยที่ยังตรวจพบ HBsAg ของสายพันธุ์เดิม และ (4) ผลบวกปลอมของ HBsAg หรือ anti-HBs ซึ่งในการศึกษานี้ผลบวกของ HBsAg ทุกรายได้รับการยืนยันด้วย neutralization test แล้ว อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่ได้นำตัวอย่างไปตรวจยืนยันลำดับยีน (sequencing) ของ HBV ต่อจึงยังไม่อาจสรุปผลได้อย่างแน่ชัด

## สรุป

การตรวจ HBsAg, anti-HBs และ anti-HBc ร่วมกันจะทำให้เห็นรูปแบบผลตรวจลักษณะแตกต่างกัน โดยเฉพาะรูปแบบที่ไม่เป็นไปตามปกติที่มีความสำคัญทางคลินิก ได้แก่ การตรวจพบ HBsAg และ anti-HBs พร้อมกัน และการตรวจพบเฉพาะ anti-HBc ทั้งนี้การตรวจทั้ง 3 markers พร้อมกันจะช่วยให้แปลผลได้ชัดเจนขึ้น รวมทั้งช่วยให้ค้นหาผู้ติดเชื้อแบบเรื้อรังบางรายที่ตรวจไม่พบ HBsAg ในเลือดได้ครอบคลุมกว่าการตรวจ HBsAg เพียงอย่างเดียว ทั้งนี้เพื่อนำผู้ติดเชื้อเข้าสู่กระบวนการดูแลรักษาที่เหมาะสม ป้องกันไม่ให้เป็นตับแข็งและมะเร็งตับ รวมทั้งป้องกันการแพร่เชื้อสู่ผู้อื่นต่อไป

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่อนุญาตให้ทำวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และขอขอบพระคุณภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และฝ่ายจุลชีววิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่อนุเคราะห์ข้อมูล วัสดุอุปกรณ์ และองค์ความรู้ที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัย

## เอกสารอ้างอิง

1. Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2023; 20: 524-37.
2. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, *et al*. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int 2016; 10: 1-98.
3. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sintusek P, *et al*. Towards the elimination of viral hepatitis in Thailand by the year 2030. J Virus Erad 2020; 6: 100003.
4. Leroi C, Adam P, Khamduang W, *et al*. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection in Thailand: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2016; 51: 36-43.
5. Tangkijvanich P, Hirsch P, Theamboonlers A, *et al*. Association of hepatitis viruses with hepatocellular carcinoma in Thailand. J Gastroenterol 1999; 34: 227-33.
6. Pawarode A, Tangkijvanich P, Voravud N. Outcomes of primary hepatocellular carcinoma treatment: an 8-year experience with 368 patients in Thailand. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15: 860-4.
7. Kao JH. Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2008; 2: 553-62.

#in52-2 28/06/67.indd 77 2/8/2567 BE 10:56

8. Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. Ann Transl Med 2016; 4: 338.
9. Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, *et al.* Occult hepatitis B virus infection. J Hepatol 2007; 46: 160-70.
10. Pondé RA. Atypical serological profiles in hepatitis B virus infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013; 32: 461-76.
11. Weber B. Recent developments in the diagnosis and monitoring of HBV infection and role of the genetic variability of the S gene. Expert Rev Mol Diagn 2005; 5: 75-91.
12. Servoss JC, Friedman LS. Serologic and molecular diagnosis of hepatitis B virus. Clin Liver Dis 2004; 8: 267-81.
13. Bowden S. Serological and molecular diagnosis. Semin Liver Dis 2006; 26: 97-103.
14. Niewiesk S. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. Front Immunol 2014; 5: 446.
15. Baig S. Gender disparity in infections of hepatitis B virus. J Coll Physicians Surg Pak 2009; 19: 598-600.
16. Brown R, Goulder P, Matthews PC. Sexual dimorphism in chronic hepatitis B virus (HBV) Infection: evidence to inform elimination efforts. Wellcome Open Res 2022; 7: 32.
17. Wang SH, Chen PJ, Yeh SH. Gender disparity in chronic hepatitis B: mechanisms of sex hormones. J Gastroenterol Hepatol 2015; 30: 1237-45.
18. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sa-Nguanmoo P, *et al.* The success of a universal hepatitis B immunization program as part of Thailand's EPI after 22 years' implementation. PLoS One 2016; 11: e0150499.
19. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Vimolket T, *et al.* Impact of hepatitis B immunisation as part of the EPI. Vaccine 2000; 19: 943-9.
20. Jutavijittum P, Jiviriyawat Y, Yousukh A, *et al.* Evaluation of a hepatitis B vaccination program in Chiang Mai, Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005; 36: 207-12.
21. Chongsrisawat V, Yoocharoen P, Theamboonlers A, *et al.* Hepatitis B seroprevalence in Thailand: 12 years after hepatitis B vaccine integration into the national expanded programme on immunization. Trop Med Int Health 2006; 11: 1496-502.
22. Luksamijarulkul P, Watagulsin P, Sujirarat D. Hepatitis B virus seroprevalence and risk assessment among personnel of a governmental hospital in Bangkok. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001; 32: 459-65.

#in52-2 28/06/67.indd 78 2/8/2567 BE 10:56

23. Di Lello FA, Martínez AP, Flichman DM. Insights into induction of the immune response by the hepatitis B vaccine. World J Gastroenterol 2022; 28: 4249-62.
24. Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, *et al.* Determinants of long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 307-13.
25. Poovorawan Y, Hutagalung Y, Chongsrisawat V, *et al.* Long-term antibody persistence in children primed and boosted with a DTPw-HBV vaccine at 2, 4, 6, 18, months of age. Vaccine 2008; 26: 1535-40.
26. Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, *et al.* Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 30-year follow-up study and response to a booster dose. J Infect Dis 2016; 214: 16-22.
27. Wang ZZ, Gao YH, Lu W, *et al.* Long-term persistence in protection and response to a hepatitis B vaccine booster among adolescents immunized in infancy in the western region of China. Hum Vaccin Immunother 2017; 13: 909-15.
28. Pondé RA, Cardoso DD, Ferro MO. The underlying mechanisms for the 'anti-HBc alone' serological profile. Arch Virol 2010; 155: 149-58.
29. Yimnoi P, Posuwan N, Vutithanachot V, *et al.* Evidence of HBV infection and isolated anti-HBc positivity in the population who were born before and after universal hepatitis B immunization for newborn in Thailand. Thai Pediatr J 2015; 54: 111-6.
30. Louisirirotchanakul S, Oota S, Khuponsarb K, *et al.* Occult hepatitis B virus infection in Thai blood donors. Transfusion 2011; 51: 1532-40.
31. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Current topics in hepatitis B. J Infect 2000; 41: 130-6.
32. Louisirirotchanakul S, Kanoksinsombat C, Theamboonlert A, *et al.* Mutation of the "a" determinant of HBsAg with discordant HBsAg diagnostic kits. Viral Immunol 2004; 17: 440-4.
33. Candotti D, Assennato SM, Laperche S, *et al.* Multiple HBV transfusion transmissions from undetected occult infections: revising the minimal infectious dose. Gut 2019; 68: 313-21.
34. Chongsrisawat V, Thawornsuk N, Theamboonlers A, *et al.* Hepatitis B virus DNA in unusual serological profiles of hepatitis B surface antigen-positive sera. Viral Immunol 2006; 19: 623-9.

#in52-2 28/06/67.indd 79 2/8/2567 BE 10:56

35. Kfoury Baz EM, Zheng J, Mazuruk K, *et al*. Characterization of a novel hepatitis B virus mutant: demonstration of mutation-induced hepatitis B virus surface antigen group specific "a" determinant conformation change and its application in diagnostic assays. Transfus Med 2001; 11: 355-62.

36. Weber B, Berger A. Molecular detection of hepatitis B virus: recent developments. J Lab Med 2005; 29: 33-43.