

นิพนธ์ต้นฉบับ

ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบซีในกระแสเลือด ค่าเอ็นไซม์ตับ ALT กับพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อตับ ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง

พิพัฒน์ ศรีธนาบุตร¹ และ ธีรพันธ์ สรรพจิต²

¹ภาควิชาพยาธิวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ²แผนกทางเดินอาหาร กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ การดำเนินโรคของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังแต่ละคนมีความแตกต่างกันมาก ตั้งแต่ไม่มีอาการ จนถึงตับแข็งและมะเร็งตับ liver biopsy เป็นวิธีมาตรฐานในการประเมินผู้ป่วย แต่ก็มีข้อเสียมาก จึงได้พยายามหาวิธีการต่างๆ เพื่อเป็นวิธีทางอ้อมในการประเมินสภาพการอักเสบและปริมาณพังผืดในตับ **วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับซีรัม HCV viral load และ ซีรัม ALT กับความรุนแรงของการอักเสบของตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง **วิธีการศึกษา** เป็นการศึกษาย้อนหลังจากผลเลือดของผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังรายใหม่ของแผนกทางเดินอาหาร กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2552 ถึง เมษายน พ.ศ. 2555 เปรียบเทียบกับผล liver biopsy แล้วจึงนำไปหาความสัมพันธ์ **ผลการศึกษา** ได้จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาทำการทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างผลการตรวจ liver biopsy กับ ค่า HCV viral load และ ผลการตรวจ liver biopsy กับค่า ALT แล้ว พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 **วิจารณ์และสรุป** จากผลการศึกษาพบว่า ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับ ไม่มีความสัมพันธ์กับ HCV viral load และค่า ALT

Key Words: ● ไวรัสตับอักเสบ ซี ● ไวรัสตับอักเสบ ซี เรื้อรัง

เวชสารแพทย์ทหารบก 2556;66:3-8.

บทนำ

ไวรัสตับอักเสบซี เป็น RNA virus ชนิดหนึ่ง ซึ่งเป็นต้นเหตุที่สำคัญหนึ่งของโรคตับอักเสบเรื้อรัง โรคตับอักเสบจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีสามารถทำให้เกิดภาวะตับอักเสบทั้งชนิดเฉียบพลันและชนิดเรื้อรัง ตลอดจนเกิดผลแทรกซ้อนที่รุนแรง คือ ภาวะตับแข็งและเป็นมะเร็งตับ ความรุนแรงของเชื้อไวรัสชนิดนี้คือ ก่อให้เกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรังมากกว่าเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดอื่น และยังไม่มียาต้านไวรัสสำหรับป้องกันเหมือนไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบซีติดต่อกันทางเลือด เช่น ทางเพศสัมพันธ์ที่ขาดการป้องกัน หรือการใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน แต่ก็มีผู้ป่วยบางรายได้รับเชื้อโดยไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน อัตราการติดเชื้อในประเทศไทยพบได้ร้อยละ 1-2 ของคนที่มาบริจาคเลือด

การวินิจฉัยโรค โดยการตรวจเลือดหา anti HCV antibody ซึ่งจะเริ่มตรวจพบหลังได้รับเชื้อประมาณสามเดือน การที่ตรวจเลือด

พบ anti HCV antibody เพียงแต่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยเคยได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบซีมาแล้วเท่านั้น แต่ไม่ได้บอกว่าจะยังมีการติดเชื้ออยู่หรือไม่ หรือเป็นเพียงภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นโดยที่เชื้อไวรัสตับอักเสบซีได้ถูกร่างกายกำจัดออกไปจนหมดแล้ว ดังนั้นจึงต้องมีการตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบซีโดยตรงโดยวิธี polymerase chain reaction (PCR) ซึ่งวิธีนี้นอกจากจะตรวจว่ามีเชื้อไวรัสตับอักเสบซีในเลือดหรือไม่แล้ว ยังสามารถบอกถึงปริมาณเชื้อ (viral load) ในเลือดได้ด้วย แม้ว่าการตรวจ HCV viral load จะสามารถบอกถึงปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบซีในเลือด แต่ยังไม่ทราบถึงสภาพตับของคนไข้ว่าเกิดการอักเสบมากแค่ไหน ดังนั้นจึงต้องทำ liver biopsy เพื่อตรวจดูสภาพตับทางพยาธิวิทยาว่า สภาพตับมีการอักเสบมากแค่ไหน เซลล์ตับมีการตายจำนวนเท่าไร และเนื้อตับเกิดพังผืดขนาดไหน ซึ่งการเกิดพังผืดก็คือระยะเริ่มต้นของภาวะตับแข็ง

การดำเนินโรคของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังแต่ละคนมีความแตกต่างกันมาก พบว่าถ้าไม่ได้รับการรักษา จะมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 เกิดภาวะตับแข็งภายใน 20 ปี และอีกประมาณร้อยละ 30 เกิดภาวะตับแข็งภายใน 30 ปี ส่วนผู้ป่วยที่เหลือจะมีการดำเนิน

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 6 ธันวาคม 2555 ได้ตีพิมพ์เมื่อ 8 มกราคม 2556

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.อ.พิพัฒน์ ศรีธนาบุตร ภาควิชาพยาธิวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

โรคที่ซ้ำมากจนไม่เกิดภาวะตับแข็งเลยตลอดชีวิต

การรักษาผู้ป่วยมักใช้ยาสองชนิดคือ Pegylated interferon และ ribavirin ซึ่งมีราคาค่อนข้างสูง การรักษามีผลข้างเคียงมากพอสมควร และยังได้ผลการรักษาที่ไม่ค่อยดีนัก คือมีอัตราการหายเพียงร้อยละ 40-80 เท่านั้น จากการดำเนินโรคที่ค่อนข้างช้าและการรักษาที่ยังได้ผลไม่บ่อยนัก จึงทำให้มีการคัดแยกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะตับแข็งน้อย เพื่อใช้วิธีการติดตามผู้ป่วยอย่างสม่ำเสมอ โดยยังไม่ต้องให้การรักษาในระยะแรก และค้นหาผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะตับแข็งสูง เพื่อให้การรักษาอย่างเต็มที่

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่ต้องได้รับการรักษาคือผู้ที่มีความเสี่ยงต่อภาวะตับแข็งสูง โดย National Institutes of Health (NIH) ได้แนะนำให้ทำการรักษาในกลุ่มเสี่ยงดังต่อไปนี้¹⁵

1. ผู้ป่วยที่มีค่าเอ็นไซม์ตับ ALT สูงตลอดเวลา
2. ผู้ป่วยที่มีระดับ HCV viral load สูง
3. มีภาวะพังผืดในตับ (liver fibrosis) จากการตรวจ liver biopsy
4. พบว่าตับมีการอักเสบปานกลางจากการตรวจ liver biopsy

จะเห็นว่า liver biopsy มีความสำคัญในการประเมินผู้ป่วยเพื่อรับการรักษา โดยดูจากระดับการอักเสบและการเกิดพังผืดในตับ แม้ว่า liver biopsy จะมีประโยชน์มากก็ตาม ก็มีข้อด้อยที่สำคัญดังนี้คือ

1. เป็นหัตถการที่รุนแรง สร้างความเครียดและความเจ็บปวดต่อผู้ป่วย
2. เสี่ยงต่อภาวะเลือดออกและเสียชีวิต แม้จะเกิดขึ้นน้อยประมาณร้อยละ 0.03 โดยเฉพาะในผู้ที่มีภาวะตับวายหรือภาวะเลือดออกง่ายกว่าปกติ
3. มีค่าใช้จ่ายสูง เนื่องจากผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาล

เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาของการทำ liver biopsy ดังกล่าวข้างต้น จึงได้พยายามหาวิธีการต่างๆ เพื่อเป็นวิธีทางอ้อมในการประเมินสภาพการอักเสบและปริมาณพังผืดในตับ เช่น FibroTest และ ActiTest ซึ่งใช้วิธีตรวจดูสารชีวเคมีต่างๆ ในเลือดที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับ แล้วนำมาใช้สูตรคำนวณเพื่อทำนายภาวะพังผืดและการอักเสบของตับ ซึ่งเป็นวิธีทางอ้อม และไม่สามารถสรุปว่าภาวะพังผืดและการอักเสบของตับที่ตรวจพบมาจากเชื้อไวรัสตับอักเสบซีหรือสาเหตุอื่น และวิธีการดังกล่าวก็ยังไม่เป็นที่

ยอมรับอย่างเป็นทางการ จากเหตุผลดังกล่าวข้างต้น จึงได้มีการทำวิจัยหลายการวิจัย เพื่อศึกษาว่า ปริมาณ HCV viral load ของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในตับหรือไม่ เพื่อว่าเราจะจะสามารถใช้ค่าปริมาณ HCV viral load และค่าเอ็นไซม์ตับ ALT ในการสะท้อนถึงพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในตับแทนที่จะต้องหาข้อมูลนี้โดยการทำการ liver biopsy โดยตรง

จากการศึกษาที่ผ่านมา Adinolfi LE และคณะได้ทำการศึกษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังจำนวน 298 คน พบว่า ระดับซีรัม HCV RNA (viral load) จะแปรผันโดยตรงกับระดับเอ็นไซม์ตับ (ALT) และสามารถสะท้อนถึงความรุนแรงของการอักเสบและการเกิดพังผืดภายในตับได้โดยตรง โดยไม่ขึ้นกับอายุ เพศ HCV genotype และภาวะไขมันหรือธาตุเหล็กสะสมในตับ² แต่ในการศึกษาอื่นต่อมา ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างเอ็นไซม์ตับกับความเปลี่ยนแปลงของพยาธิสภาพในตับ พบว่า ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังแม้ว่าจะมีเอ็นไซม์ตับในระดับปกติก็ตาม สามารถตรวจพบการอักเสบของตับในระดับต่างๆ ได้มากกว่าร้อยละ 80 แสดงว่าระดับเอ็นไซม์ตับที่ปกติไม่สามารถสะท้อนถึงความรุนแรงของพยาธิสภาพในตับ^{1,4-7} มีหลายวิจัยที่ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบซีในชิ้นเนื้อตับของผู้ป่วย กับระดับซีรัม ALT และซีรัม HCV RNA (viral load) ได้ผลสรุปว่า ปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบซีที่พบในชิ้นเนื้อตับของผู้ป่วยไม่มีความสัมพันธ์กับระดับซีรัม ALT และซีรัม HCV RNA (viral load)^{3,11,13} มีหลายวิจัยที่ได้ศึกษาการอักเสบของตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีที่มีระดับซีรัม ALT และซีรัม HCV RNA ต่างๆ กัน พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ของตัวแปรเหล่านี้^{8-10,12,14}

จากการวิจัยที่ผ่านมา จะเห็นว่า ความสัมพันธ์ระหว่างซีรัม HCV viral load และซีรัม ALT กับความรุนแรงของการอักเสบและการเกิดพังผืดภายในตับยังไม่แน่ชัด ยังได้ผลสรุปที่ไม่ตรงกัน ดังนั้น จึงได้ทำการวิจัยขึ้นเพื่อยืนยันความสัมพันธ์ดังกล่าว การตรวจซีรัม HCV viral load เป็นขั้นตอนปฏิบัติในการประเมินผู้ป่วยตามปกติ ดังนั้น ถ้าสามารถพิสูจน์ได้ว่า ระดับซีรัม HCV viral load สามารถสะท้อนถึงความรุนแรงของพยาธิสภาพในตับได้ จะทำให้ลดการทำ liver biopsy ที่ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อสุขภาพผู้ป่วยลงได้

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับซีรัม HCV viral load* และซีรัม ALT** กับความรุนแรงของการอักเสบของตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

วิธีการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้เพื่อเปรียบเทียบผลของระดับซีรัม HCV RNA ว่ามีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการอักเสบของตับจากผลการทำ liver biopsy หรือไม่ ซึ่งการคำนวณหาขนาดกลุ่มตัวอย่างกระทำโดยดูจากการศึกษาของ Luigi E. Adinolfi และคณะ² พบว่าระดับซีรัม HCV RNA มีความสัมพันธ์ (r) กับ liver injury เท่ากับ 0.51 จะได้ $z_{(r)} = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+0.51}{1-0.51} \right) = 0.56$ กำหนดให้เป็นการทดสอบสมมติฐานแบบสองทาง $\alpha = 0.05$ จะได้ $z_{\alpha/2} = 1.96$ ให้ power = 0.90 จะได้ $z_{\beta} = 1.28$

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha} + Z_{\beta}}{Z_{(r)}} \right)^2 + 3 = \left(\frac{1.96 + 1.28}{0.56} \right)^2 + 3 = 37$$

ดังนั้น ในการศึกษาครั้งนี้ควรใช้กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 37 ราย จากสถิติการรับผู้ป่วย chronic HCV infection รายใหม่ของแผนกทางเดินอาหาร กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า จะได้ผู้ป่วยใหม่ประมาณปีละ 20 ราย การทำวิจัยนี้เป็นการทำการวิจัยย้อนหลัง ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2552 ถึง เมษายน พ.ศ. 2555 น่าจะได้ผู้ป่วยปริมาณเพียงพอต่อการทำการวิจัย การเลือกกลุ่มตัวอย่างเพื่อทำการวิจัยได้กำหนด Inclusion criteria และ Exclusion criteria ดังนี้

Inclusion criteria

1. ผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป
2. มีข้อมูลยืนยันว่า ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมานานกว่า 6 เดือน เช่น ผล anti HCV เป็นบวกนานมากกว่า 6 เดือน หรือตรวจพบ HCV viral load นานกว่า 6 เดือน
3. มีผลการตรวจระดับซีรัม HCV viral load
4. ระยะเวลาระหว่างการตรวจระดับซีรัม HCV viral load และการเจาะชิ้นเนื้อตับห่างกันไม่เกิน 3 เดือน และมีการส่งชิ้นเนื้อตับมารับการวินิจฉัยที่สถาบันพยาธิวิทยา ศูนย์อำนวยการแพทย์พระมงกุฎเกล้า

Exclusion criteria

1. ผู้ป่วย HIV positive
2. ผู้ป่วย HBsAg positive
3. ผู้ป่วยเป็นมะเร็งทุกชนิด
4. ผู้ป่วยรับประทานยาที่มีผลทำให้เกิดตับอักเสบ เช่น NSAIDs, metrotrexate, amiodarone
5. ผู้ป่วยรับประทานยากดภูมิคุ้มกัน เช่น steroid, azathioprine, cyclophosphamide
6. ผู้ป่วยเป็นโรคไตวายเรื้อรัง
7. ระยะห่างระหว่างการตรวจระดับซีรัม HCV viral load และการเจาะชิ้นเนื้อตับเกินกว่า 3 เดือน
8. ไม่มีการส่งชิ้นเนื้อตับมาตรวจที่สถาบันพยาธิวิทยา ศูนย์อำนวยการแพทย์พระมงกุฎเกล้า

จากการตรวจค้นเวชระเบียนของผู้ป่วยของแผนกทางเดินอาหาร โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เพื่อคัดแยกผู้ป่วยตาม inclusion criteria และ exclusion criteria ข้างต้น ปรากฏว่าได้จำนวนผู้ป่วยเพียง 20 ราย จึงได้นำสไลด์ liver biopsy ของผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งเคยได้รับการอ่านรายงานผลความรุนแรงของการอักเสบเป็นระดับคะแนนโดยใช้ Knodell HAI score จากพยาธิแพทย์ กองพยาธิวิทยา สถาบันพยาธิวิทยา มาก่อนแล้ว มาอ่านทบทวนความรุนแรงของการอักเสบใหม่โดยผู้วิจัย และทบทวนเปรียบเทียบอีกครั้งในรายที่ผลการวินิจฉัยไม่ตรงกัน เพื่อให้ได้ผลระดับความรุนแรงที่ใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากที่สุด เมื่อได้ผลการตรวจทั้งหมดแล้ว จึงนำไปหาความสัมพันธ์ โดยใช้ Spearman's Rank Correlation Test

ผลการศึกษา

จากการสืบค้นผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีย้อนหลังของแผนกทางเดินอาหาร โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2552 จนถึง เมษายน พ.ศ. 2555 พบผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเข้าตาม criteria ได้จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 20 ราย นำข้อมูล HCV viral load, ค่า ALT และผล liver biopsy ที่ได้ทบทวนใหม่ทั้งหมด แสดงดังตารางที่ 1

เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาทำการทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างผลการตรวจทางพยาธิวิทยา (liver biopsy) กับค่า HCV viral load และ

* ซีรัม HCV viral load ตรวจที่ห้อง DNA กองพยาธิวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า แบบ Real time PCR ด้วยเครื่อง Cobas Taqman 48 ของบริษัท Roche

** ซีรัม ALT ตรวจที่ห้องปฏิบัติการ กองพยาธิวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยากับค่า ALT โดยใช้ Spearman's Rank Correlation Test จะได้ผลดังตารางที่ 2 ซึ่งพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 (p-value = 0.237 และ 0.548 ตามลำดับ)

เมื่อนำข้อมูลระยะเวลาระหว่างการตรวจ HCV viral load

และ liver biopsy มาหาความสัมพันธ์ตามตารางที่ 3 จะพบว่าระยะห่างระหว่างการตรวจ HCV viral load และ liver biopsy ที่ 0-2 เดือน ผลที่ได้รับไม่มีความสัมพันธ์กัน แต่ที่ระยะห่างของการตรวจที่ 2-3 เดือน ค่าทั้งสองนี้มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ (p-value = 0.023, r = 0.875)

ตารางที่ 1 ตารางเปรียบเทียบผล HCV viral load, ผล ALT กับผล liver biopsy ของผู้ป่วยทั้งหมด

ผู้ป่วยรายที่	ผล HCV viral load (million IU/ML)	ผล ALT (U/L)	ผล liver biopsy (Knodell HAI score)	interval [†] (วัน)
1	32	28	6	77
2	0.466	153	7	54
3	7.06	81	5	19
4	0	45	2	4
5	8.18	35	2	32
6	21.7	92	9	2
7	1.02	43	3	61
8	15	45	6	85
9	10.7	174	8	48
10	24.6	341	2	12
11	0	30	6	52
12	2.07	116	5	28
13	0.124	93	5	2
14	0	1106	1	73
15	6.34	48	5	33
16	28.5	851	8	61
17	0	101	6	21
18	0.000395	159	6	14
19	5.97	41	4	63
20	15.2	104	3	55

[†] ระยะเวลาระหว่างการตรวจ HCV viral load และ liver biopsy

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างผล liver biopsy กับ ค่า HCV viral load และ ผล liver biopsy กับค่า ALT โดยใช้ Spearman's Rank Correlation Test

		ALT	HCV viral load	Liver biopsy
ALT	Pearson Correlation	1	0.148	-0.143
	Sig. (2-tailed)		0.535	0.548
	N	20	20	20
HCV viral load	Pearson Correlation	0.148	1	0.277
	Sig. (2-tailed)	0.535		0.237
	N	20	20	20
liver biopsy	Pearson Correlation	-0.143	0.277	1
	Sig. (2-tailed)	0.548	0.237	
	N	20	20	20

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาของการตรวจ HCV viral load และ liver biopsy

	ระยะเวลาระหว่างตรวจ HCV viral load และ liver biopsy					
	0-1 month		1-2 month		2-3 month	
	r	p-value	r	p-value	r	p-value
HCV viral load	0.079	0.852	-0.420	0.407	0.875	0.023

วิจารณ์

จากการศึกษาที่ผ่านมา Adinolfi LE และคณะได้ทำการศึกษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจำนวน 298 คน พบว่า ระดับซีรัม HCV RNA (viral load) จะแปรผันโดยตรงกับระดับเอ็นไซม์ตับ (ALT) และสามารถสะท้อนถึงความรุนแรงของการอักเสบและการเกิดพังผืดภายในตับได้โดยตรง โดยไม่ขึ้นกับอายุ เพศ HCV genotype และภาวะไขมันหรือธาตุเหล็กสะสมในตับ² การศึกษาครั้งนี้เพื่อต้องการยืนยันผลดังกล่าว โดยทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างผลการตรวจทางพยาธิวิทยากับค่า HCV viral load และผลการตรวจทางพยาธิวิทยากับค่า ALT เพื่อคาดหวังว่าจะสามารถใช้ค่า HCV viral load กับ ค่า ALT ในการทำนายความรุนแรงของพยาธิสภาพในตับ แทนการทำ Liver biopsy โดยตรง เพื่อลดการทำ Liver biopsy ซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อคนไข้ได้ แต่จากผลการศึกษาพบว่า ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อตับไม่มีความสัมพันธ์กับ HCV viral load และค่า ALT ซึ่งสาเหตุที่ได้ผลไม่ตรงกับการวิจัยก่อนหน้านี้ อาจเนื่องมาจากขนาดตัวอย่างของการศึกษาครั้งนี้มีจำนวนน้อยเกินไป (การทำ HCV viral load ของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เพิ่งเริ่มทำตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2552 และจำนวนผู้ป่วยที่อยู่ใน criteria ที่จะทำการศึกษามีไม่มากเท่ากับขนาดตัวอย่างที่ต้องการจากการคำนวณ) หรือว่า ผลการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการทั้งสามนี้อาจไม่มีความสัมพันธ์กันดังการศึกษาบางการศึกษา^{1,3,7,11,13} ส่วนการศึกษาว่าระยะห่างระหว่างการตรวจ HCV viral load และ liver biopsy มีผลต่อความสัมพันธ์ของค่าทั้งสองนี้หรือไม่ ผลปรากฏว่า ระยะเวลาของการตรวจทั้งสองใกล้เคียงกันที่ 0-2 เดือน ค่าทั้งสองไม่มีความสัมพันธ์กัน แต่กลับมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญที่ระยะห่าง 3 เดือน ซึ่งขัดแย้งกับความรูสึกทั่วไป ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมักมีอาการกำเริบเป็นครั้งคราว ทำให้ยิ่งระยะเวลาที่ห่างออกไป คนไข้คนเดียวกันอาจมีความรุนแรงของการติดเชื้อที่แตกต่างกัน และจำนวนคนไข้ที่น้อยเกินไปในแต่ละช่วงเวลา การแปลผลจึงอาจมีความคลาดเคลื่อนได้

สรุป

ความสัมพันธ์ระหว่าง HCV viral load และค่า ALT กับความรุนแรงของการอักเสบในตับในคนไข้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังยังมีความเห็นไม่ตรงกันในระหว่างผู้ทำการวิจัย การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า ค่าทั้งสามนี้ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ยังมีจุดบกพร่องอีกหลายส่วน เช่น ขนาดตัวอย่างจำนวนน้อยเกินไป ระยะเวลาระหว่างการตรวจ HCV viral load, ALT และ liver biopsy ของคนไข้แต่ละคนไม่เท่ากัน ซึ่งอาจเป็นสาเหตุให้ผลการศึกษาครั้งนี้เกิดความคลาดเคลื่อนได้ ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมโดยเก็บข้อมูลให้มากกว่านี้ หรือทำเป็นการศึกษาแบบ prospective study ซึ่งสามารถควบคุมตัวแปรต่างๆ ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Akbar HO. Significance of normal liver enzymes in patients with hepatitis C virus. *Saudi J Gastroenterol* 2002;16:9-13.
2. Adinolfi LE, Utili R, Andreana A, Tripodi MF, Marracino M, Gambardella M, Giordano M, Ruggiero G. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2001;46:1677-83.
3. Thanaa El-SayedHelal, Mahmoud Ismail Hassan, Munir Ali El-Ganzuri, Ahmed MostafaAhmed and SaharEzzelarab. In situ distribution of hepatitis C virus (HCV) RNA in the liver: Relationship to histopathology and Serum HCV-RNA levels. *International Journal of Medicine and Medical Sciences* 2009;1:57-63.
4. Stanley AJ, Haydon GH, Piris J, Jarvis LM, Hayes PC. Assessment of liver histology in patients with hepatitis C and normal transaminase levels. *Eur J GastroenterolHepatol* 1996;8:869-72.
5. Healey CJ, chapman RWG, Fleming KA. Liver Histology in Hepatitis C Infection: A comparison between patients with persistently normal or abnormal transaminase. *Gut* 1995;37:274-8.
6. Kodama T, Tamaki T, Katabami S, Katamuma A, Yamashita K, et al. Histological findings in asymptomatic hepatitis C virus carriers. *J Gastroentero Hepatol* 1993;8:403-5.

7. Naito M, Hayashi N, Hagiwara H, Hiramatsu N, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T. Serum hepatitis C virus RNA quantity and histological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels. *Hepatology* 1994;19:871-5.
8. Haber MM, West AB, Haber AD, Reuben A. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1250-7.
9. McCormick SE, Goodman ZD, Maydonovitch CL, Sjogren MH. Evaluation of liver histology, ALT elevation and HCV RNA titre in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1516-22.
10. DW Reedy, AT Loo, RA Levine. Serum HCV-RNA, ALT levels and AST/ALT ratio do not predict severity of liver disease in chronic hepatitis C virus infection. *American Association for the Study of Liver Diseases. 1996; Annual Meeting.*
11. Gerber MA. Pathobiology of hepatitis C. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1995;79:162-70.
12. Pradat P, Alberti A, Poynard T. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: A European collaborative study. *Hepatology* 2002;36:973-7.
13. McGuinness PH, et al. Intrahepatic hepatitis C RNA levels do not correlate with degree of liver injury in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:676-87.
14. Puoti C, et al. Serum HCV RNA titer does not predict the severity of liver damage in HCV carriers with normal aminotransferase levels. *Liver* 1999;19:104-9.
15. Suresha Rajaguru, Mary D Nettleman, Jay W Marks. *Hepatitis C* [cited 2011 may 10]. Available from http://www.medicinenet.com/hepatitis_c/page6.htm

The Relationship of Serum Hepatitis C Viral Load, ALT, and Liver Histopathology in Patients with Chronic HCV Infection

Pipat Sritanabutr¹ and Theeranun Sanpajit²

¹Department of Pathology, Phramongkutklao College of Medicine; ²Gastroenterology Unit, Department of Internal Medicine,

Phramongkutklao Hospital

Introduction: Each individual patient with chronic hepatitis C virus (HCV) infection has various clinical outcomes. The severity of disease is definitely evaluated by the liver biopsy. However, non-invasive assessment is currently used for evaluation of these patients. Therefore, the aim of this study was to determine the correlation of serologic and virologic tests with the histopathological changes in liver biopsy in patients with chronic HCV infection.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted at the Gastrointestinal Unit, Division of Internal Medicine, Phramongkutklao Hospital. The results of serum hepatitis C viral load and alanine aminotransferase (ALT) were compared with histopathological findings on the corresponding liver biopsy derived from 20 new cases diagnosed as chronic HCV infection from January 2009 to April 2012. **Results:** At the 95% confidence interval, patients with chronic HCV infection revealed that the serum levels of hepatitis C viral load and ALT were not significantly related to the microscopic appearance of the corresponding liver tissue. **Conclusion:** In chronic HCV infection, the serum viral load and ALT level were not correlated with the histopathological changes in the liver.

Key Words: ● Hepatitis C virus ● Chronic HCV

RTA Med J 2013;66:3-8.