นิพนธ์ต้นฉบับ | Original Article

ความชุกของการเกิดความไม่สอดคล้องกันในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวิทยาและไวรัสวิทยาในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัส ในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ นครสวรรค์

Prevalence of discordant immunological and virological responses in patients with AIDS under antiretroviral therapy in Sawanpracharak Hospital, Nakhonsawan

*ประทุมรัตน์ สุขเลิศแล้ว, วท.บ.(เทคนิคการแพทย์)**
Pratoomrat Suklertlaew, B.Sc. (Medical Technology)**
**กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ 60000*
**Department of Medical Technology, Sawanpracharak Hospital, Sawanpracharak, Thailand 60000*
**Corresponding author. E-mail address Jawjaw471@yahoo.com*

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล : ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี โดยทั่วไปจะทำให้เชื้อเอชไอวีในเลือดลดลงและทำให้เซลล์ซีดีสี่เพิ่มขึ้น แต่มีผู้ป่วยบางคนที่ได้รับยาต้านไวรัสแล้วมีการตอบสนองแบบไม่สอดคล้องกัน โดยมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดต่ำลงกว่าระดับที่สามารถตรวจวัดได้ แต่ปริมาณเซลล์ซีดีสี่ไม่เพิ่มขึ้น ขณะที่ผู้ป่วยบางคนมีการตอบสนองแบบอื่น คือมีเซลล์ซีดีสี่เพิ่มขึ้นทั้งๆ ที่มีไวรัสจำนวนมากในกระแสเลือด

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาความชุกของการเกิดความไม่สอดคล้องกันในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวิทยาและไวรัสวิทยาในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัส

สถานที่ศึกษา : เอชไอวีคลินิก กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ นครสวรรค์

รูปแบบศึกษา : ศึกษาเชิงพรรณนาย้อนหลัง

วิธีการศึกษา : รวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกที่ติดเชื้อเอชไอวีระหว่างวันที่ 1 มกราคม–31 ธันวาคม 2558 ทำการวิเคราะห์โดยกำหนดเกณฑ์การตอบสนองดังนี้ คือมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันถ้าจำนวนซีดีสี่ในเลือดมากกว่า 350 เซลล์ต่อไมโครลิตรและการมีไวรัสถูกกดเมื่อเชื้อไวรัสเอชไอวีมีปริมาณน้อยกว่า 50 คู่ต่อมิลลิลิตรหรืออยู่ในระดับน้อยกว่าการตรวจสอบได้ ภายหลังจากให้ยาไปแล้ว 6 เดือน ข้อมูลจะถูกนำเสนอออกมาเป็น 3 กลุ่ม

ของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวิทยาและไวรัสวิทยา ดังนี้ กลุ่มการตอบสนองแบบสอดคล้อง, กลุ่มการไม่ตอบสนองแบบสอดคล้อง และกลุ่มการตอบสนองแบบไม่สอดคล้องกัน โดยนำเสนอในรูปจำนวนความถี่และจำนวนเปอร์เซ็นต์

ผลการศึกษา : จำนวนผู้ป่วยเอดส์ทั้งหมด 3,933 คน เป็นเพศชาย 2,096 คน พบการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวิทยาและไวรัสวิทยาแบบสอดคล้องโดยรวม ร้อยละ 73.7 แบบไม่สอดคล้อง ร้อยละ 26.3 โดยแยกเป็นการตอบสนองเฉพาะทางไวรัสอย่างเดียว ร้อยละ 24 และเฉพาะทางภูมิคุ้มกันวิทยาอย่างเดียว ร้อยละ 2.3 เปอร์เซ็นต์การตอบสนองแบบไม่สอดคล้องนี้ พบในผู้ชายร้อยละ 32.1 สูงกว่าผู้หญิงร้อยละ 19.5

สรุป : จากการศึกษาที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ พบว่าผู้ป่วยเอดส์ภายหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีเป็นเวลา 6 เดือนมีความชุกของการตอบสนองแบบไม่สอดคล้องกันทางภูมิคุ้มกันวิทยาและไวรัสวิทยาเท่ากับร้อยละ 26.3 โดยความไม่สอดคล้องกันนี้พบได้ในผู้ป่วยชายมากกว่าผู้ป่วยหญิง

คำสำคัญ : ยาต้านไวรัสเอชไอวี ซีดีสี่ ปริมาณไวรัสการตอบสนองไม่สอดคล้องทางภูมิคุ้มกันวิทยาและไวรัสวิทยา

วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์ 2560, 32(2):79-89

ABSTRACT

Background : The initiation of antiretroviral therapy (ART) generally leads to a rapid reduction in HIV-1 RNA plasma level and increase in peripheral CD4 cell counts. However, some patient experienced discordant response between undetectable HIV-1 RNA plasma level and the blunted CD4 cell count response. Some patients presented a different pattern of discordant response of sustained CD4 cell count response despite of persistent viremia.

Objective : To determine the prevalence of discordant immunological and virological responses in patients with AIDS receiving ART.

Setting : HIV clinic, department of medicine, Sawanpracharak hospital, Nakhonsawan province.

Study design : Retrospective description study.

Method : Data were obtained by reviewing of patient records registered at HIV clinic from January 1st 2015 to December 31st 2015. Immunological response defined as a CD4 cell count > 350 cells/ µl and viral suppression was defined as viral load level < 50 copies/ ml or undetectable after six months of ART commencement. Research data were presented into 3 groups of immunovirologic responders including concordant responders, concordant non-responders and discordant responders. Descriptive statistic was presented with frequency and percentage.

Result : Total of 3,933 patients, there were 2,096 male patients. There was 73.7% of patient experienced favorable concordant response while 26.3% represented the discordant response. Among those of discordant response, 24% had virological response only and 2.3% had immunological response only. The percentage of discordant response in male group (32.1%) was higher than the female group (19.5%).

Conclusion : At Sawanpracharak hospital, the prevalence of discordant immunovirological responses in AIDS patients after six months of ART treatment was 26.3%. The discordant responses were higher in male than those of female patient.

Key words : Antiretroviral therapy (ART), CD4, Viral load, Discordantimmunovirological response.

Med J Srisaket Surin Buriram Hosp 2017;32(2):79-89

บทนำ

ปัญหาโรคเอดส์ยังเป็นสิ่งที่ท้าทายในโลก ตั้งแต่ถูกค้นพบเมื่อปี พ.ศ. 2526 ข้อมูลปี พ.ศ. 2558 พบว่ามีคนติดเชื้อเอชไอวีประมาณ 36.7 ล้านคน และเสียชีวิตแล้ว 1.1 ล้านคน[1] ประเทศไทยปี พ.ศ. 2559 มีรายงานผู้ติดเชื้อ 427,332 คน และเสียชีวิตแล้ว 15,776 คน[2] ปัจจุบันยังไม่มีวิธีที่ใช้รักษาโรคเอดส์ให้หายขาดได้ แต่การค้นพบยาต้านไวรัสถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยเอดส์ ทำให้ลดการเจ็บป่วยจากการติดเชื้อฉวยโอกาส (Opportunistic infection) ประวิงเวลาตายและช่วยให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีชีวิตรอดได้หลายปีหลังวินิจฉัยว่าเป็นโรคเอดส์แล้ว[3,4] ทั้งนี้เป็นผลมาจากความสามารถของยาในการกด

ไวรัสเอชไอวีในเลือดให้อยู่ในระดับต่ำและทำให้มีการสร้างภูมิคุ้มกันกลับคืนมา (Immune reconstitution) โดยมีผลให้มีการเพิ่มขึ้นของเซลล์ซีดีสี่ (CD4) ดังนั้นการตรวจดูการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวิทยาและทางไวรัสวิทยา จัดเป็นเครื่องมือสำคัญในการประเมินผลลัพธ์ของการรักษา การเปลี่ยนสูตรยาและการจัดการผู้ป่วย[5] อย่างไรก็ดีมันเป็นการยากที่บอกถึงการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่เป็นอุดมคติและการกำหนดให้ได้ว่าภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นใหม่ควรเป็นอย่างไร มีการศึกษามากมายในวารสารต่างๆ ที่ใช้เงื่อนไขแตกต่างกันไป เช่น ใช้ปริมาณเซลล์ซีดีสี่ (CD4) ที่นับได้ (ซึ่งอาจอยู่ในช่วงปกติหรือใช้ค่าปริมาณซีดีสี่ที่เพิ่มขึ้น) หรือกำหนดระยะเวลาที่ต้องใช้ในการทำให้มีภูมิคุ้มกันกลับคืนมา แม้ว่าความจริงจะขึ้นอยู่กับการกำหนดคำจำกัดความของการตอบสนองต่อการรักษาที่ได้ผลหรือที่ล้มเหลว ความชุกของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวิทยาและทางไวรัสวิทยาไม่สอดคล้องกันในคนไข้ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมีค่าอยู่ระหว่าง 8-41% (ตารางที่ 1) จะเห็นได้ว่าความถี่ของการตอบสนองที่ไม่สอดคล้องทางภูมิคุ้มกันวิทยาและทางไวรัสวิทยาในคนไข้ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีจะแตกต่างกันมากในศูนย์ดูแลผู้ป่วยทั่วโลก อย่างไรก็ตามในประเทศไทยมีรายงานเกี่ยวกับเรื่องนี้น้อยมาก ทั้งๆ ที่มีผู้ป่วยติดเชื้อและได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีเป็นจำนวนมาก มีเพียงรายงานจากเชียงใหม่เท่านั้น[6] เนื่องจากความไม่สอดคล้องทางภูมิคุ้มกันวิทยาและทางไวรัสวิทยาจะมีบทบาทสำคัญในการทำนายผลลัพธ์ของการเจ็บป่วย (clinical outcome)[7] จึงเป็นเรื่องสำคัญที่จะต้องศึกษาความชุกนี้ในคลินิกสำหรับผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

ตารางที่ 1 แสดงผลการศึกษาที่รายงานจากที่ต่างๆ ในเรื่องความชุกของการตอบสนองที่ไม่สอดคล้องทางภูมิคุ้มกันกับไวรัสวิทยาในสภาวะเงื่อนไขจำนวน CD4 ต่างๆ และระยะเวลาที่จะตรวจดูภูมิคุ้มกัน

ผู้เขียน	จำนวน CD4 ที่จำเป็นสำหรับบอกภูมิคุ้มกัน	ระยะเวลาที่ให้ ART เพื่อดูว่ามีภูมิคุ้มกัน	ความชุกการตอบสนองไม่สอดคล้อง (ร้อยละ)
Renaud et al 1999[8]	เพิ่มขึ้น 50	2 เดือน	8.0
Moore et al 2005[9]	เพิ่มขึ้น 50	3-9 เดือน	15.4
Tan et al 2008[10]	เพิ่มขึ้น 50	3-9 เดือน	8.7
Piketty et al 1998[11]	เพิ่มขึ้น 50	5.5 เดือน (มัธยฐาน)	10.5
Grabar et al 2000[12]	เพิ่มขึ้น 50	6 เดือน	17.3
Tuboi et al 2007[13]	เพิ่มขึ้น 50	6 เดือน	19.0
Gutierrex et al 2008[14]	เพิ่มขึ้น 50	6 เดือน	16.6
Florence et al 2003[15]	เพิ่มขึ้น 50-75	7-12 เดือน	29.0
Barreiro et al 1999[16]	เพิ่มขึ้น 60	6 เดือน	26.9
Gilson et al 2010[17]	เพิ่มขึ้น 100	6-10 เดือน (8 เดือน)	32.1
		10-14 เดือน (12 เดือน)	24.2
Piketty et al 2001[18]	เพิ่มขึ้น 100	12 เดือน	9.0
Nicastri et al 2005[19]	เพิ่มขึ้น 100	12 เดือน	15.7
Falster et al2009[20]	เพิ่มขึ้น 350	9-24 เดือน	28
Kelley et al 2009[21]	เพิ่มขึ้น 500	4 ปี	41.0

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความชุกของการเกิดความไม่สอดคล้องกันในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวิทยาและไวรัสวิทยาในคนไข้เอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัส

วิธีการศึกษา

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลการตรวจที่งานภูมิคุ้มกันวิทยาคลินิก โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2558 จำนวน 4,331 ราย เก็บจากผู้ติดเชื้อเฉพาะที่มีการตรวจ HIV1-viral load (VL) และตรวจ CD4 ในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

การตรวจ CD4 ใช้หลักการ Flow cytometry เครื่อง Beckman Coulter รุ่น FC500[22] และการตรวจ HIV1-VL ใช้หลักการ Real time PCR เครื่อง Abbott RT 2000[23]

การคำนวณความชุกด้านภูมิคุ้มกันกับปริมาณไวรัส ตามเงื่อนไขที่กำหนดที่ไม่สอดคล้องกันคำนวณเป็นเปอร์เซ็นต์ โดยหารด้วยจำนวน

ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีที่รับยามาแล้ว 6 เดือน โดยแยกเป็นผู้ป่วยทั้งทั้งหมด และแยกผู้ป่วยชายและหญิงโดยมีสมการการคำนวณ ดังนี้

$$\% \text{ ความชุกของผู้ป่วยที่ไม่สอดคล้อง} = \frac{\text{จำนวนผู้ป่วยที่ไม่สอดคล้อง}}{\text{จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา ART ทั้งหมด}} \times 100$$

เกณฑ์กำหนดที่ใช้

เกณฑ์กำหนดที่ใช้ในการศึกษา	
ความสอดคล้อง	<50 copies/ml และ CD4 ≥ 350 cells/mm.
ความไม่สอดคล้อง	>50 copies/ml และ CD4 ≥ 350 cells/mm.หรือ <50 copies/ml และ CD4 ≤ 350 cells/mm.

ผลการศึกษา

การศึกษาเปรียบเทียบในชายและหญิง พบว่าความถี่ของการตอบสนองที่ไม่สอดคล้องทางภูมิคุ้มกันกับทางไวรัสวิทยาในชายมากกว่าหญิง (ร้อยละ 17.1 และ ร้อยละ 9.1)

โดยในการศึกษาครั้งนี้ พบความชุกของความไม่สอดคล้องการตอบสนองทางด้านภูมิคุ้มกันกับด้านไวรัสวิทยาในผู้ป่วยเอดส์ทั้งหมดที่ศึกษาเท่ากับ ร้อยละ 26.3 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงความชุกของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (CD4 Count) และไวรัสวิทยา (Viral load) ต่อ ART กลุ่มต่างๆ ในผู้ป่วยเอดส์ทั้งหมด ผู้ป่วยชายและผู้ป่วยหญิง

กลุ่ม(Group)	แบบ(Type)	ชาย(ร้อยละ)	หญิง(ร้อยละ)	รวม(ร้อยละ)
1. Concordant responders	VL+/CD4+	1,249 (59.5)	1,346 (73.2)	2,595 (65.9)
2. Concordant non-responders	VL-/CD4-	173 (8.2)	132 (7.2)	305 (7.8)
รวม	1,422 (67.7)	1,478 (80.3)	2,900 (73.7)	
3. Discordant responders				
- Immunologic responders	VL-/CD4+	51 (2.4)	38 (2.0)	89 (2.3)
- Immunologic non-responders	VL+/CD4-	623(29.7)	321(17.4)	944(24)
รวม		674(32.1)	359(19.5)	1,033(26.3)
รวมทั้งหมด		**2,096(100)**	**1,837(100)**	**3,933(100)**

หมายเหตุ VL+ = Viral load < 50 copies/ml.
VL- = Viral load > 50 copies/ml.
CD4+ = CD4 count > 350 cells/µl.
CD4- = CD4 count < 350 cells/µl.

วิจารณ์

ในการศึกษาครั้งนี้ เป็นการศึกษาความชุกของความไม่สอดคล้องการตอบสนองทางด้านภูมิคุ้มกันวิทยาและด้านไวรัสวิทยาในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาต่านไวรัสเอชไอวีมาระยะเวลา 6 เดือน ในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จังหวัดนครสวรรค์ ซึ่งผลการศึกษาพบว่ามีค่าสูงกว่าการศึกษาที่จังหวัดเชียงใหม่ (ร้อยละ22.1)[6] แต่ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Falster (ร้อยละ28)[20] อย่างไรก็ตามความชุกของความไม่สอดคล้องการตอบสนองทางด้านภูมิคุ้มกันวิทยาและด้านไวรัสวิทยานี้มีความแตกต่างจากการศึกษาที่อื่นๆ อีกหลายแห่ง (ตารางที่ 1) ความแตกต่างของการไม่สอดคล้องนี้ น่าจะเป็นผลจากการกำหนดเกณฑ์ความไม่สอดคล้อง การตอบสนองที่เกี่ยวกับค่า CD4 และระยะเวลาที่ประเมินหลังให้ยาต้านไวรัส (ART)

ความไม่แน่นอนหลายอย่างมีผลต่อการตอบสนองที่ไม่สอดคล้องทางภูมิคุ้มกันและทางไวรัสวิทยาหลายอย่างสัมพันธ์กับการที่ไม่มีรูปแบบจำเพาะ สำหรับการตอบสนองภูมิคุ้มกันที่คาดหวังและข้อจำกัดที่กำหนดให้ การนับ CD4 เป็นตัวบ่งบอกถึงการสร้างภูมิคุ้มกันกลับคืนมาที่ใช้กันอยู่มีข้อสรุปที่แตกต่างกันมากมายเกี่ยวกับความสัมพันธ์กับองค์ประกอบเสี่ยงที่เป็นไปได้ เช่น การมีอายุมากตอนเริ่มให้ยา ART[24] ค่า CD4 ตอนเริ่มต้นต่ำ[15] ค่า CD4 ตอนเริ่มต้นสูง[26] ART regimen[9] ความแตกต่างของปริมาณไวรัสตอนเริ่ม[8] การมีสภาวะร่วม[12,25] และแม้กระทั่งประเภทของการสัมผัส HIV[1]

นอกจากนั้นยังมีความไม่สอดคล้องของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันวิทยากับไวรัสวิทยาที่เป็นแบบแตกต่างกันมากก็คือเรื่องผลต่อผู้ป่วยเปรียบเทียบกับคนที่มีการสร้างภูมิคุ้มกันคืนมาอย่างสมบูรณ์ บางการศึกษาพบความแตกต่างในการกำหนดการเจ็บป่วยและการตายในหมู่ผู้ป่วยที่ตอบสนองแบบไม่สอดคล้องทางภูมิคุ้มกันวิทยากับไวรัสวิทยา[13] ขณะที่อื่นไม่พบ

กลไกที่เกี่ยวข้องในเรื่องความล้มเหลวในการสร้างภูมิคุ้มกันกลับมายังไม่ชัดเจน ขณะที่บางงานวิจัยตั้งสมมุติฐานว่าอาจเป็นผลต่อเนื่องจากการทำงานของต่อมไทมัสบกพร่อง[28] หลายคนคิดว่าอาจมีองค์ประกอบทางพันธุกรรมร่วม Sachdeva และเพื่อน[25] รายงานความสามารถจำกัดในการสร้าง α–interferon ในคนไข้ที่ได้ Protease inhibitors with Ritonavir (PIR) การเกิด down regulation ของ interleukin-7 พบว่าเกิดร่วมกับการตอบสนองไม่สอดคล้องทางภูมิคุ้มกันวิทยากับไวรัสวิทยา และการเพิ่มขึ้นของค่า CD4 พบในคนไข้ที่ทดลองให้ interleukin-7 ในระยะ I/IIa study[27] ควรมีการศึกษาต่อเพื่อทำให้ชัดเจนว่ามีองค์ประกอบอื่นๆ ที่มามีส่วนในการทำให้เกิดการตอบสนองแบบไม่สอดคล้องทางด้านภูมิคุ้มกันวิทยากับทางไวรัสวิทยา ในการศึกษานี้ต้องไม่เพียงเอาเรื่องด้านสังคมประชากร ด้านคลินิก ด้านการตรวจทางห้องปฏิบัติการ แต่ต้องรวมเรื่องของรูปแบบคุณภาพและปริมาณของตัวแปรทางด้านภูมิคุ้มกัน ยังต้องมีความพยายามที่จะต้องปรับมาตรฐานของเทอมและนิยามที่ใช้ในเรื่องการตอบสนองแบบไม่สอดคล้องทางภูมิคุ้มกันกับไวรัสวิทยา ซึ่งจะทำให้การนำเรื่องที่รายงานในวารสารนานาชาติ สามารถนำมาเปรียบเทียบได้อย่างมีประสิทธิภาพ

อย่างไรก็ดีในการเข้าใจการตอบสนองแบบไม่สอดคล้องทางภูมิคุ้มกันและผลกระทบต่อผลลัพธ์และการรักษาโรคเอดส์ คือการหาความถี่ในที่ต่างๆ ซึ่งการศึกษาครั้งนี้น่าจะเป็นการปูทางสำหรับการวิเคราะห์เปรียบเทียบที่จะนำไปสู่กลยุทธ์ที่นำมาเพื่อทำให้เกิดอาการตอบสนองไม่พึงประสงค์น้อยที่สุดในการรักษาผู้ป่วยเอดส์แต่ละคน

สรุป

ความชุกของการตอบสนองแบบไม่สอดคล้องกันทางภูมิคุ้มกันวิทยาและไวรัสวิทยาในการศึกษาครั้งนี้เท่ากับ 26.3% ถึงแม้จะใช้ข้อกำหนดที่แตกต่างกัน ค่าที่ได้ก็อยู่ในช่วงที่ได้รวบรวมจากที่อื่นๆ ทั่วโลก (ระหว่าง 8-41%) ความแตกต่างนี้ก็อธิบายได้จากการใช้เงื่อนไขที่ใช้บ่งบอกของการตอบสนองแบบไม่สอดคล้องนั่นเอง น่าจะมีการศึกษาต่อ เพื่อหาองค์ประกอบต่างๆ ที่สันนิษฐานว่ามีส่วนในการเกิดความไม่สอดคล้องทางภูมิคุ้มกันวิทยาและไวรัสวิทยา

เอกสารอ้างอิง

1. UNAIDS. Fact sheet-Latest statistics on the status of the AIDS epidermics. [online] 2016 [2017 May 20]. Available from:URL:http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_ FactSheet_en.pdf.
2. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. สถานการณ์เอชไอวีและเอดส์ประเทศไทย พ.ศ. 2559. รายงานวันเอดส์โลก 2559: 3.
3. May MT, Ingle SM, Costagliola D, Justice AC, de Wolf F, Cavassini M. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet 2008; 48:293-9.
4. The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognosis of HIV-1 infects patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. AIDS 2007; 21:1185-97.
5. Kumar RS. Immunovirological discordance in HIV. Medicine update 2012; 22: 89-93.
6. ศักดิ์ชัย เดชตรัยรัตน์. Discordant responses in patients being treated in Chiangmai. รายงานการประชุมวิชาการเอดส์และโฟไซโทรเมทรี ประจำปี พ.ศ.2551; 14: 11.
7. Nicastri E, Chiesi A, Angeletti C, Sarmati I, Palmisano L, Geraci A, et al. Clinical outcome after 4 year follow-up of HIV-sero positive subjects with incomplete virologic or immunologic response to HAART. J Med Virol 2005; 76 :153-60.
8. Renaud M, Katlama C, Mallet A, Calvez V, Carcelan G, Tubiana R, et al. Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease inhibi-

tor-containing antiretroviral regimen. AIDS. 1999; 13:669-76.

9. Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, et al. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;40: 441-6.
10. Tan R, Westfall AO,Willig JH, Mugavero MJ, Saag MS, Kaslow RA, et al. Clinical outcome of HIV-infected antiretroviral-naive patients with discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr.2008; 47:553-8.
11. Piketty C, Castiel P, Belec L, Batisse D, Mohamed AS, Gilquin J, et al. Discrepant responses to triple combination antiretroviral therapy in advanced HIV disease. AIDS. 1998; 12: 745-50.
12. Grabar S, Le Moing V, Goujard C, Leport C, Kazatchkine MD, Castagliola D, et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. Ann Intern Med. 2000; 133: 401-10.
13. Tuboi SH, Brinkhof MWG, Egger M, Stone RA, Braitstein P, Nash D, et al. Discordant responses to potent antiretroviral treatment in previously naïve HIV-1 infected adults initiating treatment in resource-contrained countries. The antiretroviral therapy in low-income countries (ART-LINC) collaboration J Acquir Immune Defic Syndr. 2007; 45: 52-9.
14. Gutierrez F, Padilla S, Masia M, Iribarren JA, Moreno S, Viciana P, et al. Patients characteristics and clinical implications of suboptimal CD4 T-cell gains after 1 year of successful antiretroviral therapy. Curr HIV Res 2008; 6: 100-7.
15. Florence E, Lundgren J, Dreezen C, Fisher M, Kirk O, Blaxhult A, et al. Factors associated with a reduced CD4 lymphocyte count response to HAART despite full viral suppression in the Euro SIDA study. HIV Med. 2003; 4: 255-62.
16. Barreiro PM, Dona MC, Castilla J, Soriano V. Patterns of response(CD4 cell count and viral load) at 6 months in HIV infect patients on highly active antiretroviral therapy. AIDS. 1999; 13: 525-6.
17. Gilson R, Man S-L, Copas A, Rider A, Forsyth S, Hill T, et al. Discordant response on stating highly active

antiretroviral therapy: suboptimal CD4 increase despite early viral suppression in the UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) study. HIV Med 2010; 11: 152-60.

18. Piketty C, Weiss L, Thomas F, Mohamed AS, Belec L, Kazatchkines MD. Longterm clinical outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with discordant immunologic and viralogic response to a protease inhibitor containing regimen. J infects Dis. 2001; 183: 25.
19. Nicastri E, Angeletti C, Palmisano L, Sarmati, Chiesi A, Geraci A, et al. Gender differences in clinical progression of HIV-1 infected individuals during long term highly active antiretroviral therapy. AIDS: 2005; 19: 577-83.
20. Falster K, Petoumenos K, Chuah J, Mijch A, Mullhall B, Kelly M, et al. Poor baseline immune function predicts an incomplete immune response to combination antiretroviral treatment despite sustained viral suppression. J Acquir Immune defic Syndr.2009; 50: 307-13.
21. Kelley CF, Kitchen CMR, Hunt PW, Rodriguez B, Hecht FM, Kitahata M, et al. Incomplete peripheral CD4+ cell count restoration in HIV-infected patients receiving long term antiretroviral therapy .Clin Infect Dis. 2008; 47: 1093-101.
22. PCL Hospitality Co., Ltd. CD4 counts by Flow cytometry FC 500 Beckman Coulter Inc CA 92821 (Monograph on the Internet). USA; 2004 [Cited 2016 May 15]. Available form: http://www.rpciflow.org/pdfs/manuals/fc500/FC500%20Instruction%20Manual.pdf.
23. Abbott Laboratories Ltd. Abbott Real Time HIV-1. Abbott Molecular Inc. IL 60018 (Monograph on the Internet). USA; 2012 [Cited 2016 June 10]. Available form:https://www.molecular.abbott/sal/en-us/staticAssets/realtime-hiv-1-package-insert.pdf.
24. Grabar S, Lousignian I, Sobel A, Le Bras P, Gasmault J, Enel P, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. AIDS: 2004; 18: 2029-2038.
25. Sachdeva N, Asthania V, Brewer Th, Garcia D, Asthana D, Impaired restoration of plasmacytoid dendritic cells in HIV-1 infected patients with poor CD4 T cell reconstitution is associated with decrease in capacity to produce IFN-alpha but not proinflammatory cytokines, J Immunol 2008: 181: 2887-97.

26. Khanna N, Opravil M, Furrer H, Cavassini M, Vernazza P, Bernaconi E, et al. CD4+ T cell count recovery in HIV type 1- infected patients is independent of class of antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2008; 47: 1093-101.
27. Levy Y, Lacabaratz C, Weiss L, Viard JD, Goujard C, Levievre JD, et al. Enhanced T cell recovery in HIV-1 infected adults through IL-7 treatment. J Clin Invest 2009; 119: 997-1007.
28. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Messey JM, Haynes BF, et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. Nature 1998; 396(6712): 690-695.