การใช้ HBeAg ในการทำนายระดับไวรัสตับอักเสบบีในเลือดมารดาตั้งครรภ์ เพื่อประกอบการตัดสินใจให้ยาป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ลูก

Can HBeAg be used to predict high viral load in pregnant woman with hepatitis B viral infection in order to guide for antiviral prophylaxis?

เอื้อพงศ์ ลิมปพนาสิทธิ,พบ.
Uaepong Limpapanasit, MD

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาว่าการตรวจพบ HBeAg เป็นบวก มีความสัมพันธ์กับ HBV viral load ที่สูงกว่า 200,000 IU/mL หรือไม่ เพื่อที่จะนำมาใช้ทดแทนการตรวจ HBV viral load ในมารดาขณะตั้งครรภ์

ระเบียบวิธีวิจัย : Cross-sectional analytical study ศึกษามารดาที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลมหาสารคามระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2559 ถึง 31 มีนาคม 2562 จำนวน 115 ราย วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง HBeAg เป็นบวกและ HBV viral load ที่สูงกว่า 200,000 IU/mL ใช้สถิติ multivariable logistic regression วัดออกมาในรูปของ odds ratio และ 95% confidence intervals

ผลการศึกษา : มารดาที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีผ่านเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าสู่การวิจัย 115 ราย มารดาที่ HBeAg เป็นบวกทั้งหมด 41 ราย ตรวจพบ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL จำนวน 38 ราย (ร้อยละ 92.7) ส่วนมารดาที่ HBeAg เป็นลบทั้งหมด 74 ราย ตรวจพบ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 5.4) เมื่อวิเคราะห์โดยใช้สถิติ multivariable logistic regression พบว่า HBeAg เป็นบวกมีความสัมพันธ์กับ HBV viral load ที่สูงกว่า 200,000 IU/mL อย่างมีนัยสำคัญ มีค่า odds ratio เท่ากับ 2,464.22 เท่า (95% CI = 100.99 – 62,109.76, p-value < 0.001)

สรุป : HBeAg เป็นบวกมีความสัมพันธ์กับ HBV viral load ที่สูงกว่า 200,000 IU/mL อย่างมีนัยสำคัญ การใช้ HBeAg ทดแทน HBV viral load ในการตัดสินใจให้ยาป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ลูกจะช่วยประหยัดงบประมาณทางสาธารณสุข

คำสำคัญ : ไวรัสตับอักเสบบี, เอชบีอีแอนติเจน, ระดับไวรัสตับอักเสบบีในเลือด, ป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ลูก

นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาสารคาม
Department of Medicine, Mahasarakham Hospital, Thailand

ABSTRACT

Objective : To study the correlation between positive HBeAg detection and high HBV viral load (≥200,000 IU/mL) in order to substitute for expensive HBV viral load.

Methods : 115 pregnant women infected with hepatitis B virus who followed up at antenatal care at Mahasarakham Hospital between November 1, 2016 to March 31, 2019 were included. This cross-sectional analytic study analyzed the relationship between positive HBeAg and high HBV viral load (≥200,000 IU/mL), using multivariable logistic regression to calculate odds ratio and 95% confidence interval.

Results : From total 115 hepatitis B virus infected mothers, 41 had positive HBeAg and 74 had negative HBeAg. 38/41 (92.7%) of HBeAg-positive mothers and 4/74 (5.4%) of HBeAg-negative mothers had high HBV viral load (≥200,000 IU/mL). Multivariable logistic regression analysis found a significant correlation between positive HbeAg and high HBV viral load (≥200,000 IU/mL) with odds ratio of 2464.22 (95% CI = 100.99 - 62109.76, p-value <0.001).

Conclusions : Positive HBeAg significantly correlates with high HBV viral load (≥200,000 IU/mL). Using HBeAg to replace HBV viral load in decision to prescribe antiviral drugs for prevention of perinatal hepatitis B virus transmission can save public health budgets.

Keywords : Hepatitis B virus, HBeAg, HBV viral load, prevention of perinatal hepatitis B virus transmission

ความสำคัญของปัญหา

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B virus, HBV) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทั่วโลกอยู่ที่ประมาณ 3.61% และในประเทศไทยอยู่ที่ประมาณ 6.42%[1] พบว่าประชากรโลกประมาณ 240 ล้านคนมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง และประมาณ 25% ของประชากรกลุ่มดังกล่าวจะเกิดโรคตับแข็งและมะเร็งตับตามมา ส่งผลให้เกิดการเสียชีวิตทั่วโลกถึงปีละ 780,000 คน[2] การติดเชื้อจากมารดาสู่ลูกเป็นสาเหตุอันดับต้นๆ ในกลุ่มประเทศที่มีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสูง ซึ่งการที่ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีตั้งแต่วัยทารกยังมีความเสี่ยงสูงในการเกิดการติดเชื้อแบบเรื้อรัง (ประมาณ 90%) เมื่อเทียบกับการติดเชื้อในวัยอื่น[3] ไวรัสตับอักเสบบีเป็นไวรัสใน Hepadnaviridae family ประกอบด้วยสาย doublestranded DNA ที่ความยาวประมาณ 3,200 คู่เบส เมื่อไวรัสตับอักเสบบีเข้าสู่เซลล์ตับจะมีการปล่อยสาย DNA ที่เรียกว่า covalently closed circular DNA (cccDNA) เข้าไปอยู่ในนิวเคลียสของเซลล์ตับ และจะมีการสร้างไวรัสขึ้นใหม่จากสาย DNA ดังกล่าว การคงอยู่ของสาย cccDNA ในนิวเคลียสของเซลล์ตับทำให้เกิดการติดเชื้อแบบเรื้อรัง เนื่องจากสาย cccDNA ในนิวเคลียสจะรอดพ้นจากการถูกทำลายโดยภูมิคุ้มกัน การติดเชื้อสามารถติดต่อได้ 3 ทาง ทางแรกคือการติดเชื้อจากมารดาสู่ลูก ทางที่สองคือทางเพศสัมพันธ์ และทางที่สามคือการใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน การรับเลือดที่บริจาค รวมทั้งการฟอกไต ผลจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีขึ้นอยู่กับการแบ่งตัวของไวรัสและการทำงานของภูมิคุ้มกัน อาการที่แสดงออกมาจะแตกต่างกันไปตามอายุที่ติดเชื้อ ในเด็กส่วนใหญ่จะไม่แสดงอาการ ในขณะที่ผู้ใหญ่ประมาณ 30% จะเกิดอาการของตับอักเสบ และ 1% จะเกิดอาการตับอักเสบรุนแรง นอกจากนี้การติดเชื้อแบบเรื้อรังก็ขึ้นกับอายุที่ติดเชื้อ คือ ประมาณ 90-95% ของทารกแรกเกิด 20-30% ของเด็ก 1-5 ปี และ น้อยกว่า 5% ของผู้ใหญ่จะเกิดการติดเชื้อแบบเรื้อรัง [8] การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีโดยปกติจะ

แบ่งเป็น 4 ช่วง ได้แก่ immune tolerance, immune clearance, inactive carrier state และ reactivation โดย immune tolerance จะพบกรณีได้รับเชื้อจากมารดาสู่ลูกหรือได้รับเชื้อตั้งแต่วัยเด็กทารกซึ่งภูมิคุ้มกันของร่างกายยังไม่แข็งแรง ประกอบด้วยการตรวจเจอระดับไวรัสตับอักเสบบีในเลือด (HBV viral load) สูง และ Hepatitis B e-antigen (HBeAg) เป็นบวก แต่ตรวจไม่พบการอักเสบของตับ ช่วงที่สองคือ immune active จะเกิดตามหลังประมาณหลายสิบปีในตอนที่ผู้ป่วยเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ซึ่งภูมิคุมกันแข็งแรงขึ้น ประกอบด้วยการตรวจเจอ HBV viral load สูง HBeAg เป็นบวก ร่วมกับตรวจพบการอักเสบของตับ ซึ่งอาจใช้เวลาหลายปี หลังจากนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเข้าสู่ช่วงที่สามคือ inactive carrier state ประกอบด้วยตรวจเจอ HBV viral load ต่ำ HBeAg เป็นลบ และไม่พบการอักเสบของตับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะอยู่ในช่วงนี้ไปตลอดชีวิต แต่บางรายจะเข้าสู่ช่วงที่สี่คือ reactivation ประกอบด้วยการกลับมาตรวจพบ HBV viral load สูงร่วมกับมีการอักเสบของตับอีกครั้ง แต่ HBeAg ยังคงเป็นลบ สาย cccDNA ของไวรัสประกอบไปด้วย gene 4 ส่วน ได้แก่ core gene, surface gene, X gene และ polymerase gene โดย HBeAg เป็นโปรตีนที่สร้างมาจาก gene ของไวรัสส่วนที่เรียกว่า core gene โดยปกติจะตรวจเจอ HBeAg ในเลือดในช่วงแรกหลังจากติดเชื้อและหายไปเมื่อเข้าสู่ inactive carrier state[9] องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ทำการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี และฉีดอิมมูโนโกลบูลินต่อไวรัสตับอักเสบบีเข้ากล้ามแก่ทารกแรกเกิดทุกรายที่เกิดจากมารดาที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีภายใน 12 ชั่วโมงหลังคลอด[4] อย่างไรก็ตามถึงแม้จะมีการป้องกันดังกล่าวก็ยังพบการติดเชื้อจากมารดาสู่ลูกได้ 10-15% ในมารดาตั้งครรภ์ที่มีระดับ HBV viral load สูง[5] Zou H และคณะทำการศึกษาพบว่ามารดาที่เกิดความล้มเหลวในการป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ลูกโดยการให้วัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินต่อไวรัสตับอักเสบบีทุกรายมีระดับ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL (6 log copies/mL) และพบว่าทุกรายตรวจเจอ HBeAg ในเลือดเป็นบวก[10] ปัจจุบัน American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) จึงได้แนะนำแนวทางในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ลูกเมื่อปี พ.ศ. 2561 โดยให้มารดาที่มีระดับ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL ทานยาต้านไวรัส ได้แก่ tenofovir หรือ telbivudine เริ่มต้นที่อายุครรภ์ 28-32 สัปดาห์ไปจนถึงหลังคลอด 4 สัปดาห์ ร่วมไปกับการฉีดวัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินให้แก่ลูก[6] มีหลายการศึกษาพบว่ามารดาที่ตรวจพบ HBeAg ในเลือดเป็นบวกสัมพันธ์กับระดับ HBV viral load ที่สูงมากกว่ามารดาที่ HBeAg เป็นลบ Fujiko M และคณะทำการศึกษาในมารดาตั้งครรภ์พบว่า HBV viral load ในกลุ่มที่ HBeAg เป็นบวก มีระดับสูงกว่าในกลุ่มที่ HBeAg เป็นลบ อย่างมีนัยสำคัญ (ค่าเฉลี่ย 7.43 log และ 1.55 log IU/ ml ตามลำดับ)[7, 11] แต่ยังไม่มีงานวิจัยใดที่ศึกษาว่าการตรวจพบ HBeAg ในเลือดมารดาที่เป็นบวก จะสามารถใช้ทำนายระดับ HBV viral load ที่สูงมากกว่า 200,000 IU/mL ตามแนวทางของ AASLD ได้หรือไม่ เนื่องจากการตรวจระดับ HBV viral load มีราคาสูงและไม่สามารถตรวจได้ทุกโรงพยาบาล ถ้าการตรวจพบ HBeAg เป็นบวกสามารถใช้บอกว่าระดับ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL ได้อย่างแม่นยำ ก็จะสามารถใช้ทดแทนการตรวจระดับ HBV viral load ในการตัดสินใจให้มารดาทานยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ลูก ทำให้ประหยัดงบประมาณในการส่งตรวจและสามารถนำงบประมาณไปพัฒนาด้านอื่นได้เนื่องจากการตรวจ HBeAg มีราคาถูกกว่ามาก

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาว่าการตรวจพบ HBeAg เป็นบวกสามารถใช้ทำนายว่าระดับ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL ได้หรือไม่

2. เพื่อศึกษาถึงปัจจัยอื่นที่อาจใช้ทำนายโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีระดับ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mLได้แก่ ค่า aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) ที่ผิดปกติ

วิธีดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ Cross-sectional analytical study ผ่านการรับรองโดยคณะกรรมการ

จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลมหาสารคาม คัดเลือกมารดาตั้งครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากการตรวจเลือดคัดกรองพบ Hepatitis B surface antigen (HBsAg; น้ำยา Architect, Abbott) เป็นบวก ซึ่งมาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลมหาสารคามระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2559 ถึง 31 มีนาคม 2562 โดยมีเกณฑ์ในการเลือกประชากรที่จะทำการศึกษาคือ (1) มารดาตั้งครรภ์ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป (2) ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยการตรวจ HBsAg ให้ผลบวก (3) ไม่เคยได้รับการรักษาไวรัสตับอักเสบบีมาก่อน (4) ได้รับการตรวจ HBeAg (น้ำยา Architect, Abbott), HBV viral load (น้ำยา Cobas Taqman, Roche), AST และ ALT (น้ำยา Cobas C501, Roche) ครบถ้วน ส่วนคุณสมบัติของประชากรที่ไม่เข้ากับโครงการวิจัย (exclusion criteria) ได้แก่ (1) เป็นโรคตับอักเสบจากสาเหตุอื่น โรคตับแข็ง หรือมะเร็งตับ (2) กำลังใช้ยาหรือสมุนไพรที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบ (3) ผู้ป่วยติดสุราหรือยาเสพติด เวชระเบียนมารดาที่ผ่านเกณฑ์จะถูกทบทวนเพื่อเก็บข้อมูลพื้นฐาน และรวบรวมผลการตรวจ HBeAg, HBV viral load, AST และ ALT เพื่อนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์

การศึกษานี้มุ่งเน้นที่จะศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง HBeAg และ HBV viral load ในมารดาตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นเป้าหมายหลัก (Primary outcome) โดยอยู่ภายใต้แนวคิดที่ว่ามารดาที่พบ HBeAg เป็นบวกมักจะมีระดับ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL ซึ่งเป็นเกณฑ์ในการตัดสินใจให้มารดารับประทานยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ลูก ส่วนมารดาที่พบ HbeAg เป็นลบมักจะมีระดับ HBV viral load ต่ำกว่า 200,000 IU/mL ซึ่งไม่เข้าเกณฑ์ในการรับระทานยาต้านไวรัส ส่วนเป้าหมายรอง (Secondary outcome)เป็นการศึกษาถึงปัจจัยอื่นได้แก่ ค่า AST, ALT ที่สูงกว่าค่าปกติ (ค่าปกติของค่า AST, ALT ของรพ.มหาสารคามเท่ากับ 0-32 U/L และ 0-41 U/L ตามลำดับ) ว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ HBV viral load ที่สูงกว่า 200,000 IU/mL หรือไม่ ดังนั้นตัวแปรต้นของการศึกษานี้คือการเป็นบวกหรือลบของ HBe Ag และค่า AST, ALT ที่สูงกว่าค่าปกติ ส่วนตัวแปรตามคือระดับ HBV viral load ที่สูงกว่าหรือต่ำกว่า 200,000 IU/mL

การคำนวนขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้เพื่อตอบคำถามหลักว่า HBeAg เป็นบวกสัมพันธ์กับระดับ HBV viral load ที่สูงกว่า 200,000 IU/mL หรือไม่ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ายังไม่มีการศึกษาที่ตอบคำถามดังกล่าว จึงใช้ข้อมูลของมารดาตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซึ่งมาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลมหาสารคามระหว่างวันที่ 1 พ.ย. 2559 ถึงวันที่ 1 มิ.ย. 2560 จำนวน 30 ราย นำมาคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อหาความสัมพันธ์ที่ถูกวัดออกมาในรูปของ odds ratio (OR) กรณีที่เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง โดยใช้โปรแกรม Epi Info version 7.2.2.6 ด้วยสูตร

$$n/\text{กลุ่ม} = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2\, p(1 - p)}{(p1 - p_2)^2}$$

p_1 = อัตราการตรวจพบ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL ในมารดาตั้งครรภ์ที่ HBeAg เป็นบวก เท่ากับ 0.923*

p_2 = อัตราการตรวจพบ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL ในมารดาตั้งครรภ์ที่ HBeAg เป็นลบ เท่ากับ 0.059*

$p = (p1+p2)/2$

α = ระดับนัยสำคัญ = 0.05

β = อำนาจการทดสอบ = 0.90

n = 8 รายต่อหนึ่งกลุ่ม รวมสองกลุ่มเท่ากับ 16 ราย

* จากข้อมูลของมารดาตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซึ่งมาฝากครรภ์ที่รพ.มหาสารคามระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2559 ถึงวันที่ 1 มิถุนายน 2560 จำนวน 30 ราย

กรณีที่ 2 เพื่อตอบคำถามว่าในมารดาตั้งครรภ์ ระดับ AST, ALT ที่สูงกว่าปกติมีความสัมพันธ์กับระดับ HBV viral load ที่สูงกว่า 200,000 IU/mL ด้วยหรือไม่ จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ายังไม่มีการศึกษาที่ตอบคำถามดังกล่าว จึงใช้ข้อมูลของมารดาตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซึ่งมารับการตรวจที่โรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2559 ถึงวันที่ 1 มิถุนายน 2560 จำนวน 30 ราย นำมาคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อหาความสัมพันธ์ของตัวแปรอิสระ 2 ตัวแปร คือ HBeAg และระดับ AST, ALT ที่สูงกว่าค่าปกติ กับตัวแปรตาม คือ ระดับ HBV viral load

ซึ่งวัดออกมาในรูปของ odds ratio (OR) โดยใช้สถิติ multivariable logistic regression โดยใช้สูตร[12]

N = 10k/p

k = จำนวนตัวแปรอิสระ = 2

p = สัดส่วนมารดาตั้งครรภ์ที่ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL ต่อมารดาตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ HBV ทั้งหมด เท่ากับ 14/30 = 0.467*

N = (10 x 2)/0.467 = 43 ราย

* จากข้อมูลของมารดาตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซึ่งมารับการตรวจที่โรงพยาบาลมหาสารคาม ระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2559 ถึงวันที่ 1 มิถุนายน 2560 จำนวน 30 ราย

ดังนั้นรวม 2 กรณีแล้วต้องใช้ขนาดตัวอย่างทั้งหมดอย่างน้อย 43 ราย

ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่าง HbeAg เป็นบวก และระดับ HBV viral load ที่สูงกว่า 200,000 IU/mL ซึ่งเป็นการทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่เป็น categorical data ที่ตัวอย่างในแต่ละกลุ่มเป็นอิสระต่อกัน กรณีตาราง 2x2 โดยใช้ chi-square test หรือ Fisher's exact test ในการวิเคราะห์ และประมาณค่าขนาดของความสัมพันธ์โดยใช้ odds ratio (OR) และ 95% confidence intervals (CI) หาความสัมพันธ์ของตัวแปรอิสระ 2 ตัวแปร คือ HBeAg และค่า AST, ALT ที่สูงกว่าค่าปกติ กับตัวแปรตาม คือ ระดับ HBV viral load โดยใช้สถิติ multivariable logistic regression วัดออกมาในรูปของ odds ratio และ 95% confidence intervals ตัวแปรที่เป็น continuous data เช่น จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มอายุ อายุครรภ์ ใช้ t-test ในการเปรียบเทียบ ตัวแปรที่เป็น categorical data เช่น โรคประจำตัว ประวัติโรคตับในครอบครัว ใช้ chi-square test หรือ Fisher's exact test ในการเปรียบเทียบ โดยใช้โปรแกรมในการวิเคราะห์ทางสถิติ

ผลการวิจัย

จากการทบทวนเวชระเบียนมารดาที่มาฝากครรภ์ที่โรงพยาบาลมหาสารคามระหว่างวันที่ 1 พฤศจิกายน 2559 ถึง 31 มีนาคม 2562 พบว่ามีมารดาที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทั้งหมด 121 ราย ผ่านเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าสู่การวิจัย 115 ราย แบ่งเป็นมารดาที่ HBeAg เป็นบวก 41 ราย (35.7%) HBeAg เป็นลบ 74 ราย (64.3%) คุณลักษณะพื้นฐานเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ HBeAg เป็นบวก กับกลุ่มที่ HBeAg เป็นลบ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นอายุของมารดา (ตาราง 1)

ตาราง 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตาม HBeAg

	HBeAg +ve (n = 41)	HBeAg -ve (n = 74)	p-value
Age, mean	27.20	31.89	<0.001
Gestational age, mean	20.00	17.89	0.07
Abnormal ALT, n (%)	6 (14.6)	4 (5.4)	0.16
Family history of cirrhosis or HCC, n (%)	1 (2.4)	7 (9.5)	0.256
Underlying disease			
- VHD, n (%)	1	0	-
- Thalassemia, n (%)	1	1	-
- Asthma, n (%)	1	0	-
- DM, n (%)	0	1	-
- None, n (%)	38(92.7)	72(97.3)	0.346

จากมารดาที่มี HBeAg เป็นบวกทั้งหมด 41 ราย ตรวจพบ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL จำนวน 38 ราย (ร้อยละ 92.7) ส่วนมารดาที่ HBeAg เป็นลบทั้งหมด 74 ราย ตรวจพบ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 5.4) เมื่อทดสอบความสัมพันธ์โดยใช้ chi-square test พบว่าการตรวจพบ HBeAg เป็นบวกมีความสัมพันธ์กับการมีระดับ HBV viral load ที่สูงกว่า 200,000 IU/mL อย่างมีนัยสำคัญ (p-value < 0.001) (ตาราง 2) เมื่อประมาณค่าขนาดความสัมพันธ์แบบ univariate analysis ของการตรวจพบ HBeAg เป็นบวกในการทำนายว่า HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL พบว่ามี odds ratio เท่ากับ 221.67 เท่า (95% CI 47.13-1,042.46, p-value < 0.001) (ตาราง 3)

ตาราง 2 ความสัมพันธ์ระหว่าง HBeAg และ HBV viral load

	HBV viral load ≥ 200,000 IU/mL	HBV viral load < 200000 IU/mL	p-value
HBeAg +ve	38	3	< 0.001
HBeAg -ve	4	70	

จากการศึกษาพบว่า ในมารดาที่ HBeAg เป็นลบ และ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL ทั้งหมด 4 ราย มี 3 รายที่ค่า AST, ALT สูงกว่าปกติร่วมด้วย ในขณะที่ในมารดาที่ HBeAg เป็นลบและ HBV viral load ต่ำกว่า 200,000 IU/mL เกือบทั้งหมดมีค่า AST, ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ มีเพียง 1 รายเท่านั้นที่มีค่า AST, ALT สูงกว่าปกติ จึงเป็นที่มาของการหาความสัมพันธ์ของค่า AST, ALT ที่สูงกว่าค่าปกติว่ามีความเกี่ยวข้องกับการที่ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL หรือไม่ เมื่อประมาณค่าขนาดความสัมพันธ์แบบ univariate analysis ของค่า AST, ALT ที่สูงกว่าค่าปกติ กับ HBV viral load ที่สูงกว่า 200,000 IU/mL พบว่ามี odds ratio เท่ากับ 19.63 เท่า (95% CI 2.39 - 161.43, p-value 0.006) ส่วนปัจจัยอื่นที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ HBV viral load จากการวิเคราะห์แบบ univariate analysis คือ อายุของมารดา โดยมี odds ratio เท่ากับ 0.92 เท่า (95% CI 0.86 – 0.99, p-value 0.02) ส่วนอายุครรภ์ และประวัติโรคตับในครอบครัวไม่มีผลต่อระดับ HBV viral load

เมื่อวิเคราะห์โดยวิธี multivariable logistic regression เพื่อตัดอิทธิพลของปัจจัยอื่น พบว่า HBeAg เป็นบวกและค่า AST, ALT ที่สูงกว่าค่าปกติต่างก็เป็นตัวแปรอิสระที่มีความสัมพันธ์กับระดับ HBV viral load ที่สูงกว่า 200,000 IU/mL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า odds ratio เท่ากับ 2,464.22 และ 116.32 เท่าตามลำดับ โดยที่อายุของมารดา อายุครรภ์ และประวัติโรคตับในครอบครัวไม่มีผลต่อระดับ HBV viral load (ตาราง 3)

ตาราง 3 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆกับระดับ HBV viral load ที่สูงกว่า 200000 IU/mL

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
Age	0.92 (0.86 – 0.99)	0.02	1.17 (0.96 – 1.42)	0.11
Gestational age	1.06 (0.99 - 1.13)	0.07	-	-
HBeAg +ve	221.67 (47.13 -1042.46)	< 0.001	2464.22 (100.99 – 62109.76)	<0.001
Abnormal ALT	19.63 (2.39 – 161.43)	0.006	116.32 (5.24 – 2584.94)	0.003
Family history of cirrhosis or HCC	0.96 (0.22 – 4.22)	0.952	-	-

เมื่อคำนวณ sensitivity, specificity, positive predictive value และ negative predictive value ในการใช้ HBeAg เป็นบวก เพื่อทำนายว่า HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL มีค่าเท่ากับ 90.48%, 95.89%, 92.69% และ 94.59% ตามลำดับ ส่วนการใช้ AST, ALT ที่สูงกว่าค่าปกติในการทำนายว่า HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL มีค่า sensitivity, specificity, positive predictive value และ negative predictive value เท่ากับ 21.42%, 98.63%, 90.00% และ 68.57% ตามลำดับ

สรุป อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

การป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากมารดาสู่ลูก โดยให้มารดาที่มี HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL ทานยาต้านไวรัส ได้แก่ tenofovir หรือ telbivudine เริ่มต้นที่อายุครรภ์ 28-32 สัปดาห์ไปจนถึงหลังคลอด 4 สัปดาห์ ร่วมไปกับการฉีดวัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินให้แก่ลูก ยังเป็นวิธีที่ดีที่สุด และถูกแนะนำในแนวทางเวชปฏิบัติในระดับนานาชาติ แต่การตรวจระดับ HBV viral load ในเลือดมารดามีราคาสูงและไม่สามารถตรวจได้ทุกโรงพยาบาล มีการศึกษาพบว่ามารดาที่ตรวจพบ HBeAg เป็นบวกจะมีHBV viral load สูงกว่ามารดาที่ HBeAg เป็นลบ7, 11 แต่ยังไม่มีงานวิจัยที่ศึกษาว่าการตรวจพบ HBeAg เป็นบวกในเลือดมารดาตั้งครรภ์ สามารถใช้ในการทำนายว่า HBV viral load จะสูงมากกว่า 200,000 IU/mL ได้หรือไม่ ถ้าการตรวจพบ HBeAg เป็นบวกสามารถใช้บอกว่า HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL ได้อย่างแม่นยำ ก็จะสามารถใช้ทำนายว่าแทนการตรวจระดับ HBV viral load ในการตัดสินใจให้มารดาทานยาต้านไวรัส

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่ามารดาที่ HBeAg เป็นบวกมีความสัมพันธ์กับการตรวจพบ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีระดับ odds ratio จากการวิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate เท่ากับ 221.67 และ 2464.22 เท่าตามลำดับ รวมทั้งมีค่า sensitivity, specificity, positive predictive value และ negative predictive value สูงมากกว่า 90% ทุกค่า ทำให้สามารถใช้ HBeAg ทำนายการที่ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL ได้อย่างแม่นยำ ปัจจัยต่อมาที่มีความสัมพันธ์กับการตรวจพบ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL โดยไม่เกี่ยวข้องกับ HBeAg คือ ค่า AST, ALT ที่สูงกว่าค่าปกติ พบว่ามีระดับ odds ratio จากการวิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate เท่ากับ 19.63 และ 116.32 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตามลำดับ แต่มีเฉพาะ specificity และ positive predictive value เท่านั้นที่มีค่ามากกว่า 90% ในงานวิจัยนี้ยังพบว่ามารดาที่ HBeAg เป็นบวกมีอายุน้อยกว่ามารดาที่ HBeAg เป็นลบอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอายุของมารดาอาจจะเป็นปัจจัยร่วมที่มีผลต่อระดับไวรัสในเลือดมารดาด้วยหรือไม่ จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอายุมารดากับการตรวจพบ HBV viral load ที่สูงกว่า 200,000 IU/mL แบบ univariate พบว่าอายุมารดามี odds ratio เท่ากับ 0.92 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หมายความว่าอายุมารดา

ยิ่งน้อยจะยิ่งมีความสัมพันธ์กับ HBV viral load ที่สูงกว่า 200,000 IU/mL แต่จากการวิเคราะห์แบบ multivariate กลับพบว่า odds ratio 1.17 เท่าโดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ หมายความว่าอายุมารดาไม่ได้มีผลต่อ HBV viral load จริง

โดยสรุปในทางปฏิบัติเราสามารถใช้การตรวจ HBeAg ทดแทนการตรวจ HBV viral load ได้ โดยถ้าพบว่ามารดามี HBeAg เป็นบวก เราก็สามารถตัดสินใจให้มารดาทานยาต้านไวรัสระหว่างตั้งครรภ์ได้เลย เนื่องจาก HBeAg เป็นบวกมีความสัมพันธ์กับการตรวจพบ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL อย่างมาก แต่ถ้าระดับ HBeAg เป็นลบ อาจจะต้องมาพิจารณาปัจจัยเสี่ยงอื่นที่สัมพันธ์กับการมี HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL ซึ่งจากงานวิจัยนี้คือ AST, ALT ที่สูงกว่าค่าปกติ โดยถ้าตรวจเลือดมารดาพบ AST, ALT สูงกว่าค่าปกติ ก็พิจารณาตรวจ HBV viral load เพื่อยืนยันและพิจารณาให้ยาต้านไวรัสเมื่อ HBV viral load สูงกว่า 200,000 IU/mL แต่ถ้า AST, ALT ปกติ ก็ไม่จำเป็นต้องตรวจ HBV viral load และไม่มีความจำเป็นต้องให้ยาต้านไวรัส

เอกสารอ้างอิง

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet. 2015;386(10003):1546-55.
2. 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.
3. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Cressey TR, et al. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a phase III, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of a short course of tenofovir disoproxil fumarate in women with hepatitis B virus e-antigen. BMC Infect Dis. 2016;16:393.
4. WHO. Prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Guidelines. WHO;2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf
5. Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2011;55(6):1215-21.
6. Terrault NA, Lok ASF, MaMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67(4):1560-1599.
7. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. J Hepatol. 2013;59(1):24-30.
8. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet. 2014;384(9959):2053-63.
9. Jennifer TW and Robert P. Hepatitis B. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseae, 10th edition. 2016;1309-31

10. Zou H, Chen Y, Duan Z, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. J Viral Hepat. 2012;19(2):e18-25.
11. Fujiko M, Chalid MT, Turyadi, et al. Chronic hepatitis B in pregnant women: is hepatitis B surface antigen quantification useful for viral load prediction? Int J Infect Dis. 2015;41:83-9.
12. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. J Clin Epidemiol. 1996;49(12):1373-9