

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาหาความชุกและปัจจัยทำนายของระดับพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญซึ่งประเมินโดยวิธี Transient elastography ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป

พุทธ เมืองไพศาล, พ.บ., อธิภัทร ออประยูร, พ.บ., จารุวรรณ จรรยาสวัสดิ์, พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

Received: June 7, 2021 Revised: July 8, 2021 Accepted: September 10, 2021

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจะนำไปสู่การอักเสบของตับเรื้อรังซึ่งทำให้เกิดพังผืดในตับ ซึ่งจะส่งผลให้เกิดภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีคำแนะนำให้มีการค้นหาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีพังผืดของตับของระดับที่มีนัยสำคัญเพื่อรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้เร็วขึ้น การวัดระดับพังผืดตับโดยวิธี Transient elastography เป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับ ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีคำแนะนำให้มีการตรวจระดับพังผืดตับโดยวิธี Transient elastography โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป แต่ข้อมูลเกี่ยวกับความชุกและปัจจัยทำนายของระดับพังผืดของตับ ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ในประเทศไทยนั้นยังไม่มีการศึกษา

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาหาความชุกและปัจจัยทำนายของระดับพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญซึ่งประเมินโดยวิธี Transient elastography ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ที่มาเข้ารับการรักษาตรวจระดับพังผืดของตับโดยวิธี Transient elastography ที่หน่วยตรวจด้วยเครื่องมือพิเศษ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า ในช่วงตั้งแต่มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงสิงหาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 150 คน โดยเก็บข้อมูลเกี่ยวกับประชากรศาสตร์ ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ข้อมูลที่เกี่ยวกับไวรัสตับอักเสบบี และผลการตรวจระดับพังผืดของตับโดยวิธี Transient elastography มาใช้ในการวิเคราะห์ ใช้ระดับพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 7 Kilopascal

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปี ที่ได้รับการตรวจพังผืดตับโดยวิธี Transient elastography มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ 71 ราย (ร้อยละ 47.3) ในกลุ่มที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับเพศชาย HBeAg เป็นผลบวก Anti-HBe เป็นผลลบ ปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเลือดที่มากกว่าหรือเท่ากับ 20,000 IU/mL และกลุ่ม Active disease นอกจากนี้ยังพบว่า กลุ่มที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญมีค่าเฉลี่ยของเกล็ดเลือด กับ Albumin ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีค่าเฉลี่ยของ INR, Globulin, Bilirubin, AST, ALT, ALP และค่ามัธยฐานของปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเลือดสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนปัจจัยทำนายของการมีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ ได้แก่ ค่าเกล็ดเลือดน้อยกว่า 150,000/mm³ (OR 7.35, 95%CI 1.64-33.0, $p=0.01$) และ INR มากกว่า 1.1 (OR 5.77, 95%CI 1.53-21.78, $p=0.01$)

สรุป: ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปี ในการศึกษาที่มีความชุกของการมีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญร้อยละ 47.3 โดยมีปัจจัยทำนายของการมีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ ได้แก่ ค่าเกล็ดเลือดน้อยกว่า 150,000/mm³ และ INR มากกว่า 1.1 ซึ่งผู้ป่วยที่มีปัจจัยทำนายเหล่านั้นควรได้รับการตรวจประเมินพังผืดของตับเพื่อใช้ในการติดตามและการเริ่มการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

คำสำคัญ: ไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง, พังผืดของตับ, อายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป, ความชุก, ปัจจัยทำนาย

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence and Predicting Factors of Significant Liver Fibrosis Evaluated by Transient Elastography in Patients with Chronic Hepatitis B Aged 40 Years or More

Puth Muangpaisarn, M.D., Theerapat Orprayoon, M.D., Jaruwan Chanyaswad, M.D.

Department of Internal Medicine, Prapokklao Hospital, Chanthaburi Province

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic hepatitis B ensues chronic liver inflammation resulting in liver fibrosis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Detection of the early stages of liver fibrosis by non-invasive methods; such as, transient elastography is the key recommendation under the current guidelines, especially in patients aged 40 years or more. However, the prevalence and predicting factors of significant liver fibrosis in Thai patients aged 40 years or more have not yet been studied.

OBJECTIVES: To study the prevalence and predicting factors of significant liver fibrosis evaluated by transient elastography in patients with chronic hepatitis B aged 40 years or more.

METHODS: This cross-sectional study consisted of 150 patients with chronic hepatitis B aged 40 years or more who were evaluated with liver fibrosis by transient elastography at the Special Investigation Unit, Department of Internal Medicine, Phrapokklao Hospital, Chanthaburi Province, Thailand during January 2017-August 2020. The demographic data, laboratory data, hepatitis B profile data, as well as results from transient elastography were collected for analysis. Significant liver fibrosis was determined as ≥ 7 Kilopascal.

RESULTS: The results showed that 47.3% of patients with chronic hepatitis B aged 40 years or more who had been evaluated by transient elastography had the prevalence of significant liver fibrosis. Significant liver fibrosis had a statistically significant association with sex, positive HBeAg, negative anti-HBe, serum HBV-DNA $\geq 20,000$ IU/mL, and the active disease group. In comparison to non-significant liver fibrosis, the group with significant liver fibrosis had a statistically significant lower mean of the platelet and albumin level and a higher mean of INR, Globulin, Bilirubin, AST, ALT, and ALP, as well as higher median of serum HBV-DNA. Additionally, the multivariate logistic regression analysis showed the platelets $< 150,000/\text{mm}^3$ (OR 7.35; 95%CI 1.64-33.0; $p=0.01$) and INR > 1.1 (OR 5.77; 95%CI 1.53-21.78; $p=0.01$) were predicting factors for significant liver fibrosis.

CONCLUSION: The prevalence of significant liver fibrosis evaluated by transient elastography in patients with chronic hepatitis B aged 40 years or more was nearly half of the total number of patients. The predicting factors for significant liver fibrosis were platelets $< 150,000/\text{mm}^3$ and INR > 1.1 . Patients with these predictors should be evaluated for liver fibrosis by transient elastography for an optimal follow-up or initiation of treatment.

KEYWORDS: chronic hepatitis B, liver fibrosis, aged 40 years or more, prevalence, predicting factors

บทนำ

โรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับโลกและประเทศไทย โดยพบความชุกของโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทั่วโลก เท่ากับร้อยละ 3.61¹ ส่วนในประเทศไทย จากการศึกษากทางระบาดวิทยาจากกลุ่มตัวอย่าง 4 ภาค เมื่อปี พ.ศ. 2557 พบความชุกร้อยละ 2.2² การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่ได้รับการดูแลรักษา จะนำไปสู่การอักเสบของตับเรื้อรังซึ่งทำให้เกิดพังผืดในตับ และถ้ามีการเกิดพังผืดเป็นเวลานานจะส่งผลให้เกิดภาวะตับแข็งและมะเร็งตับซึ่งเพิ่มอัตราการเสียชีวิต ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยในระยะก่อนที่จะเป็นตับแข็งจะทำให้การรักษาได้ผลลัพธ์ที่ดีขึ้นรวมทั้งคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยก็จะดีขึ้นด้วย ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีคำแนะนำให้มีการค้นหาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีพังผืดตับของระดับที่มีนัยสำคัญ เพื่อรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้เร็วขึ้น³⁻⁵ ในสมัยปัจจุบัน การประเมินระดับพังผืดตับสามารถทำได้หลายวิธี แต่วิธีที่ได้รับความนิยมและเชื่อถือคือ การวัดระดับพังผืดตับโดยวิธี Transient elastography⁶ ซึ่งปลอดภัย ง่ายและรวดเร็วและมีข้อมูลการศึกษารองรับมาก ดังนั้นแนวทางการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในปัจจุบัน³⁻⁵ จึงแนะนำให้มีการตรวจระดับพังผืดตับโดยวิธี Transient elastography ในผู้ป่วยที่ค่า Alanine transferase (ALT) ในเลือดไม่เกิน 2 เท่า โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีข้อมูลว่าพบพังผืดของตับมากขึ้นโดยที่บางคนอาจตรวจค่า Alanine transferase (ALT) ในเลือดปกติได้⁷ แต่ข้อมูลเกี่ยวกับความชุกและปัจจัยทำนายของระดับพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญซึ่งประเมินโดยวิธี Transient elastography ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ในประเทศไทยนั้นยังไม่มีการศึกษา ซึ่งถ้ามีข้อมูลในส่วนนี้ จะส่งผลให้ทราบถึงปัญหาของไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมากขึ้น รวมทั้งสามารถนำข้อมูลไปใช้ในการคัดกรองผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ที่ทางโรงพยาบาลชุมชนหรือโรงพยาบาลระดับจังหวัดควรส่งตัวมาตรวจระดับพังผืดของตับโดยวิธี Transient elastography เพื่อพิจารณาเรื่องการรักษาต่อไป

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาความชุกและปัจจัยทำนายของระดับพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญซึ่ง

ประเมินโดยวิธี Transient elastography ในผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบตัดขวาง (cross-sectional study) โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ที่มาเข้ารับการรักษาระดับพังผืดของตับโดยวิธี Transient elastography ที่หน่วยตรวจด้วยเครื่องมือพิเศษ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า ในช่วงตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงสิงหาคม พ.ศ. 2563 โดยการศึกษาได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการ พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จังหวัดจันทบุรี/เขตสุขภาพที่ 6 เอกสารรับรองเลขที่ CTIREC 038

การวัดระดับพังผืดของตับโดยวิธี Transient elastography ในการศึกษาได้ใช้เครื่องมือ FibroscanTM รุ่น 402 ของบริษัท Echogen จำกัด ประเทศฝรั่งเศส ส่วนการวัดระดับไวรัสตับอักเสบบีในเลือด (serum HBV DNA) วัดด้วยวิธี Cobas-Taqman® ของบริษัท Roche จำกัด ซึ่งมีพิสัยในการวัดอยู่ที่ 20-170,000,000 IU/mL นิยามเชิงปฏิบัติการในการศึกษานี้

1. หน่วยที่ใช้แสดงระดับพังผืดของตับโดยวิธี Transient elastography คือ Kilopascal (kPa)
2. ระดับพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ (significant liver fibrosis)^{4,8} คือ มากกว่าหรือเท่ากับ 7 kPa และระดับพังผืดของตับที่ถือว่าเป็นตับแข็ง คือ มากกว่าหรือเท่ากับ 14 kPa
3. กลุ่มของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในการศึกษานี้จะแบ่งออกเป็น 3 ระยะคือ 1) กลุ่ม Active หมายถึง ระยะที่มีระดับไวรัสตับอักเสบบีในเลือดตั้งแต่ 2,000 IU/ml และค่า ALT ในเลือดมีค่าตั้งแต่ 2 เท่าขึ้นไปของค่าปกติ 2) กลุ่ม Indeterminate หมายถึง ระยะที่มีระดับไวรัสตับอักเสบบีในเลือดตั้งแต่ 2,000 IU/ml และค่า ALT ในเลือดไม่เกิน 2 เท่าของค่าปกติ 3) กลุ่ม Inactive ระยะที่มีระดับไวรัสตับอักเสบบีในเลือดน้อยกว่า 2,000 IU/ml และ ค่า ALT ในเลือดไม่เกินค่าปกติ
4. ค่าปกติของ ALT ในเลือด คือไม่เกิน 35 U/L

5. ภาวะน้ำหนักเกิน (overweight) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย มากกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัม ต่อตารางเมตร

เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างเข้า (inclusion criteria)

ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ที่ไม่มีประวัติหรืออาการแสดงที่เข้าได้กับ Decompensated cirrhosis คือ ท้องมาน (ascites), Hepatic encephalopathy, หลอดเลือดชดใน หลอดอาหารหรือกระเพาะอาหาร (esophageal or gastric varices) ได้รับการตรวจระดับพังผืดของตับโดยวิธี Transient elastography ก่อนหรือภายใน 1 เดือน ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสในกรณีที่ผู้ป่วยรายนั้นมีข้อบ่งชี้ในการเริ่มยาต้านไวรัส ได้รับการตรวจจากแพทย์ผู้ได้รับใบรับรองจากบริษัทผู้ผลิตว่าผ่านการอบรมการวัดได้ตามมาตรฐาน และมีการวัดระดับพังผืดของตับที่ถูกต้องและเชื่อถือได้ หมายถึง การวัดระดับพังผืดของตับโดยวิธี Transient elastography ที่จะต้องเข้าเกณฑ์ทั้ง 3 ข้อดังนี้ 1) จำนวนที่กดวัดสำเร็จอย่างน้อย 10 ครั้ง 2) Success rate (คำนวณจากจำนวนการกดวัดสำเร็จ/จำนวนที่กดทั้งหมด $\times 100$) เกินร้อยละ 60 3) Interquartile range (IQR)/median (Med) แสดงถึงความผันแปรของผลการวัดน้อยกว่าร้อยละ 30 (คำนวณจากผลต่างระหว่างค่าเปอร์เซนไทล์ที่ 75 และ 25÷ค่ามัธยฐานของค่าระดับพังผืดตับ)

เกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างออก (exclusion criteria)

ผู้ป่วยที่มีโรคเมร็งตับหรือเมร็งตับท่อน้ำดีร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีภาวะที่มีผลต่อการวัดระดับพังผืดตับโดยวิธี Transient elastography คือ ค่า ALT ในเลือดมากกว่าค่าปกติเกิน 5 เท่า ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะท้องมาน (ascites) โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการล้างไตทางหลอดเลือดห่างจากตอนที่วัดระดับพังผืดตับมากกว่า 24 ชั่วโมง ภาวะน้ำตาลคั่ง ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ และผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสนอกเหนือจากเกณฑ์การคัดกลุ่มตัวอย่างเข้า

ขนาดของตัวอย่างคำนวณจากการใช้สูตรคำนวณขนาดของตัวอย่างในการหาความชุก คือ $n = [Z^2 \alpha p(1-p)]/e^2$ โดยกำหนดให้ $\alpha = 0.05$ โดย p อ้างอิงจากการศึกษาของ Sirinawasatien และคณะ⁹ ซึ่งรายงาน

ว่าความชุกของระดับพังผืดในตับที่มีนัยสำคัญขึ้นไปเท่ากับร้อยละ 25.7, $e = 0.05$ จะคำนวณ $n = 150$ ดังนั้นจะใช้ขนาดตัวอย่างทั้งหมด 150 ราย

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลตัวแปรชนิดแสดงกลุ่ม (categorical variables) จะถูกวิเคราะห์และนำเสนอในรูปแบบสัดส่วน ร้อยละ และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วย Chi square ข้อมูลตัวแปรชนิดแสดงปริมาณ (continuous variables) จะถูกวิเคราะห์และนำเสนอในรูปแบบค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มด้วย t-test ยกเว้นปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเลือดจะนำเสนอด้วยค่ามัธยฐาน และเปรียบเทียบด้วย Mann-Whitney U test การวิเคราะห์ปัจจัยทำนายของระดับพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญจะใช้ Univariable logistic regression analysis และนำปัจจัยทำนายที่มีค่า $p < 0.25$ มาเข้าสู่วิเคราะห์ด้วย Multivariable logistic regression analysis โดยทุกการวิเคราะห์ทางสถิติจะใช้ค่า $p < 0.05$ เพื่อแสดงว่ามีความสำคัญทางสถิติ การวิเคราะห์ทางสถิติในการศึกษานี้จะใช้โปรแกรม SPSS software version 19

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป มีจำนวน 150 คน ผู้ป่วยได้รับการตรวจพังผืดตับโดยวิธี Transient elastography พบว่า มีค่าพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ (significant fibrosis) 71 ราย (ร้อยละ 47.3) โดยพบว่า มีตับแข็งแล้ว 27 ราย (ร้อยละ 18.0) โดยค่าเฉลี่ยของค่าพังผืดของตับในกลุ่มที่มีระดับพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญเท่ากับ 16.3 ± 11.5 kPa และค่าเฉลี่ยของค่าพังผืดของตับในกลุ่มที่มีระดับพังผืดของตับที่ไม่มีนัยสำคัญเท่ากับ 5.5 ± 1.2 kPa ($p < 0.001$) โดยค่าเฉลี่ยของ Success rate ของทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 97.4 ± 6.2 เทียบกับร้อยละ 96.51 ± 7.0 , $p = 0.42$) และค่าเฉลี่ยของ IQR/med ของทั้งสองกลุ่ม (ร้อยละ 14.8 ± 6.8 เทียบกับร้อยละ 13.1 ± 6.1 , $p = 0.13$) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยข้อมูลด้านประชากรศาสตร์ของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (ตารางที่ 1) แบ่งเป็นเพศชาย 73 คน (ร้อยละ 48.7) และเพศหญิง 77 คน (ร้อยละ 51.3)

มีอายุเฉลี่ย 52.6 ± 9.1 ปี โดยช่วงอายุที่มีจำนวนมากที่สุดคือ ช่วงอายุ 40-59 ปี (ร้อยละ 75.3) พบมีภาวะ น้ำหนักเกินร่วมด้วย 46 คน (ร้อยละ 30.7) และมีโรคตับอื่นร่วมด้วย 34 คน (ร้อยละ 22.7) โดยพบโรคไขมันเกาะตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver disease) เป็นโรคตับร่วมที่พบมากที่สุดคือ 18 คน (ร้อยละ 12.0) รองลงคือโรคตับจากแอลกอฮอล์ 12 คน (ร้อยละ 8.0) และโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง 4 คน (ร้อยละ 2.7) โดยแต่ละกลุ่มโรคตับรวมจะพบการมีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญร้อยละ 38.9, 91.7 และ 75.0 ตามลำดับ ส่วนโรคร่วมอื่นๆ ที่พบได้มากที่สุด คือ โรคไขมันในเลือดสูงพบ 35 คน (ร้อยละ 23.3) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญและกลุ่มที่ไม่มีพังผืดของตับอย่างมีนัยสำคัญพบว่า เพศมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการมีระดับพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ ($p=0.01$)

ข้อมูลของการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป (ตารางที่ 2) ซึ่งจากตารางพบว่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ กลุ่มที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญจะมีค่าเกล็ดเลือดและค่า Albumin ในเลือดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีค่า INR, Globulin, Total bilirubin, Direct bilirubin, Aspartate transferase (AST), Alanine transferase (ALT), Alkaline phosphatase (ALP) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (ตารางที่ 2) โดยพบว่า จากผู้ป่วยทั้งหมด 150 คน พบผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นผลบวก 23 คน (ร้อยละ 15.3) มี Anti-HBe เป็นผลลบ 15 คน (ร้อยละ 10.0) โดยสถานะของ HBeAg และ Anti-HBe มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ ($p=0.02$ และ

$p=0.03$ ตามลำดับ) ปริมาณเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเลือด (serum HBV-DNA level) มีค่าอยู่ในช่วงน้อยกว่า 20 IU/mL จนถึงมากกว่า 170,000,000 IU/mL โดยเมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของจำนวนเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเลือดของทั้งสองกลุ่ม พบว่า ในกลุ่มที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญมีค่ามัธยฐานสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.01$) โดยผู้ป่วยที่มี HBeAg เป็นผลบวกมีจำนวนเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเลือดมากกว่า 2,000 IU/mL ทั้งหมด ซึ่งเมื่อแบ่งตามระดับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเลือดพบว่า จำนวนเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเลือดที่มีจำนวนมากกว่า หรือเท่ากับ 20,000 IU/mL มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ ($p=0.001$)

เมื่อแบ่งผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทั้งหมดตามกลุ่มของโรค สามารถแบ่งได้ดังนี้ กลุ่ม Active พบได้ 19 คน (ร้อยละ 12.7) กลุ่ม Indeterminate พบได้ 58 คน (ร้อยละ 38.7) และกลุ่ม Inactive พบได้ 73 คน (ร้อยละ 48.7) ซึ่งระยะของโรคมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ ($p=0.01$)

เมื่อหาปัจจัยทำนายต่อการพบพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญด้วยวิธี Univariable logistic regression analysis พบว่า เพศชาย ค่าเกล็ดเลือด $<150,000/\text{mm}^3$, $\text{INR}>1.1$, $\text{Albumin} \leq 4.0 \text{ g/dL}$, $\text{ALT}>35 \text{ U/L}$, HBeAg เป็นผลบวก, Anti-HBe เป็นผลลบ HBV-DNA ในเลือดมากกว่า 20,000 IU/mL และระยะ active มีผลต่อการพบการมีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ (ตารางที่ 3) และเมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี Multivariable logistic regression analysis พบว่า มีเพียง ค่าเกล็ดเลือด $<150,000/\text{mm}^3$ และ $\text{INR}>1.1$ ที่มีผลต่อการเป็นปัจจัยทำนายที่จะพบพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 1 ข้อมูลด้านประชากรศาสตร์ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป จำนวน 150 คน

Demographic data	Total (n=150)	Significant fibrosis (n=71)	Non-significant fibrosis (n=79)	p-value
อายุ (ปี), mean±SD	52.6±9.1	53.9±9.6	51.4±8.5	0.09
ช่วงอายุ (%), ปี				0.19
40-59	113 (75.3)	50 (70.4)	63 (79.7)	
60-79	37 (24.7)	21 (29.6)	16 (20.3)	
เพศ (%)				0.01
ชาย	73 (48.7)	43 (60.6)	30 (38.0)	
หญิง	77 (51.3)	28 (39.4)	49 (62.0)	
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²), mean±SD	23.3±3.1	23.3±3.4	23.3±2.9	0.98
ภาวะน้ำหนักเกิน (%)	46 (30.7)	24 (33.8)	22 (27.8)	0.43
โรคตับร่วมอื่นๆ				0.55
ไม่มี	116 (77.3)	50 (70.4)	66 (83.5)	
มีอย่างน้อย 1 โรค	34 (22.7)	21 (29.6)	13 (16.5)	
โรคร่วมอื่นๆ				0.85
โรคไขมันในเลือดสูง	35 (23.3)	16 (22.5)	19 (24.1)	
โรคความดันโลหิตสูง	24 (16.0)	12 (16.9)	12 (15.2)	0.83
โรคเบาหวาน	4 (2.7)	3 (4.2)	1 (1.9)	0.35
โรคไตวายเรื้อรัง	7 (4.7)	4 (5.6)	3 (3.8)	0.60

ตารางที่ 2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป จำนวน 150 คน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ, mean±SD	Total (n=150)	Significant fibrosis (n=71)	Non-significant fibrosis (n=79)	p-value
Hemoglobin (g/dL)	13.2±1.6	13.2±1.9	13.2±1.3	0.98
WBC (/mm ³)	6,426±1,940	6,412±2,195	6,438±1,694	0.94
Platelet (x10 ³ /mm ³)	211±97	184±121	235±58	<0.001
Creatinine (mg/dL)	1.1±1.0	1.2±1.2	1.0±0.6	0.25
INR	1.05±0.14	1.1±0.2	1.0±0.1	<0.001
Albumin (g/dL)	4.3±0.5	4.2±0.6	4.5±0.3	<0.001
Globulin (g/dL)	3.3±0.6	3.5±0.7	3.1±0.5	<0.001
Total bilirubin (mg/dL)	0.69±0.33	0.79±0.39	0.57±0.23	<0.001
Direct bilirubin (mg/dL)	0.27±0.17	0.33±0.21	0.22±0.09	<0.001
ALP (U/L)	79±25	85±30	74±18	0.01
AST (U/L)	35±24	47±29	25±10	<0.001
ALT (U/L)	35±27	46±33	26±15	<0.001
Positive HBeAg (%)	23 (15.3)	16 (22.5)	7 (8.9)	0.02
Negative Anti-HBe (%)	15 (10.0)	11 (15.5)	4 (5.1)	0.03
Serum HBV-DNA (IU/mL)	1,870	18,200	769	0.01
(Median, IQR)	(134, 265,000)	(915, 766,000)	(86, 8,359)	
HBV-DNA ≥2,000 IU/mL (%)	77 (51.3)	41 (57.7)	36 (45.6)	0.14
HBV-DNA ≥20,000 IU/mL (%)	53 (35.3)	35 (49.3)	18 (22.8)	0.001
Subgroup				
Active group	19 (12.7)	15 (21.1)	4 (5.0)	0.01
Indeterminate group	58 (38.7)	26 (36.6)	32 (40.5)	
Inactive group	73 (48.6)	30 (42.3)	43 (54.5)	

ตารางที่ 3 ปัจจัยทำนายของการมีพังผืดของตับอย่างมีนัยสำคัญ โดยวิธี Univariable logistic regression analysis ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป จำนวน 150 คน

ปัจจัยทำนาย	Significant fibrosis (%)	Non-significant fibrosis (%)	Odds Ratio (95% CI)	p-value
เพศชาย	43/73 (58.9)	30/73 (41.1)	2.51 (1.30-4.84)	0.01
เพศหญิง	28/77 (36.4)	49/77 (63.6)	1	
อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป	21/37 (56.8)	16/37 (43.2)	1.65 (0.78-3.50)	0.30
อายุน้อยกว่า 60 ปี	50/113 (44.2)	63/113 (55.8)	1	
มีภาวะน้ำหนักเกินร่วมด้วย	24/46 (52.2)	22/46 (47.8)	1.32 (0.66-2.65)	0.43
ไม่มีภาวะน้ำหนักเกินร่วมด้วย	47/104 (45.2)	57/104 (54.8)	1	
มีโรคตับร่วมอย่างน้อย 1 โรค	21/34 (61.8)	13/34 (38.2)	2.13 (0.97-4.67)	0.06
ไม่มีโรคตับอื่นร่วม	50/116 (43.1)	66/116 (56.9)	1	
Platelet<150,000/mm ³	30/33 (90.9)	3/33 (9.1)	18.54 (5.33-64.45)	<0.001
Platelet≥150,000/mm ³	41/117 (35.0)	76/117 (65.0)	1	
INR>1.1	31/35 (88.6)	4/35 (11.4)	14.53 (4.79-44.08)	<0.001
INR≤1.1	40/115 (34.8)	75/115 (65.2)	1	
Albumin≤4.0 g/dL	25/31 (80.6)	6/31 (19.4)	6.61 (2.52-17.35)	<0.001
Albumin>4.0 g/dL	46/119 (38.7)	73/119 (61.3)	1	
Total bilirubin>1.0 mg/dL	12/15 (80.0)	3/15 (20.0)	5.15 (1.39-19.10)	0.01
Total bilirubin≤1.0 mg/dL	59/135 (43.7)	76/135 (56.3)	1	
ALT>35 U/L	37/52 (71.2)	15/52 (28.8)	4.64 (2.24-9.64)	<0.001
ALT≤35 U/L	34/98 (34.7)	64/98 (65.3)	1	
AST/ALT≥1	40/80 (50.0)	40/80 (50.0)	1.26 (0.66-2.40)	0.49
AST/ALT<1	31/70 (44.3)	39/70 (55.7)	1	
HBeAg เป็นผลบวก	16/23 (69.6)	7/23 (30.4)	2.99 (1.51-7.78)	0.02
HBeAg เป็นผลลบ	55/127 (43.3)	72/127 (56.7)	1	
Anti-HBeAg เป็นผลลบ	11/15 (73.3)	4/15 (26.7)	3.43 (1.04-11.34)	0.04
Anti-HBeAg เป็นผลบวก	60/135 (44.4)	75/135 (55.6)	1	
HBV-DNA ≥2,000 IU/mL	41/77 (53.2)	36/77 (46.8)	1.63 (0.86-3.16)	0.14
HBV-DNA <2,000 IU/mL	30/73 (41.1)	43/77 (58.9)	1	
HBV-DNA ≥20,000 IU/mL	35/53 (66.0)	18/53 (34.0)	3.30 (1.63-6.65)	<0.001
HBV-DNA <20,000 IU/mL	36/97 (37.1)	61/97 (62.9)	1	
Active group	15/19 (78.9)	4/19 (21.1)	5.38 (1.62-17.80)	0.01
Indeterminate group	26/58 (44.8)	32/58 (55.2)	1.17 (0.58-2.34)	0.67
Inactive group	30/73 (41.1)	43/73 (58.9)	1	

ตารางที่ 4 ปัจจัยทำนายของการมีพังผืดของตับอย่างมีนัยสำคัญ โดยวิธี Multivariable logistic regression analysis ของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป จำนวน 150 คน

ปัจจัยทำนาย	Adjusted odds ratio (95% CI)	p-value
เพศชาย	1.42 (0.55-3.69)	0.47
มีโรคตับร่วมอย่างน้อย 1 โรค	1.48 (0.47-4.63)	0.50
Platelet<150,000/mm ³	7.69 (1.70-35.7)	0.01
INR>1.1	5.77 (1.53-21.78)	0.01
Albumin≤4.0 g/dL	1.56 (0.39-6.29)	0.53
ALT>35 U/L	2.76 (0.84-9.09)	0.10
Total bilirubin >1 mg/dL	2.32 (0.41-13.01)	0.34
HBeAg เป็นผลบวก	2.13 (0.27-16.70)	0.47
Anti-HBeAg เป็นผลลบ	1.24 (0.11-13.39)	0.86
HBV-DNA ≥20,000 IU/mL	1.57 (0.34-7.24)	0.57
Active group	1.35 (0.20-8.95)	0.76

เมื่อศึกษาในกลุ่ม Indeterminate (HBV-DNA $\geq$ 2,000 IU/mL และ ALT 1-2 เท่าของค่าปกติ) ซึ่งเป็น กลุ่มที่ยังไม่เข้าเกณฑ์ในการเริ่มยาด้านไวรัสจำนวน 58 คน พบว่า มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ 26 คน (ร้อยละ 44.8) เมื่อทำการวิเคราะห์พบว่า สถานะของ HBeAg มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ ($p=0.02$) และจำนวนเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเลือดที่มีจำนวนมากกว่าหรือเท่ากับ 20,000 IU/mL ก็ยังมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ ($p=0.04$)

ส่วนในกลุ่ม Inactive (HBV-DNA $<2,000$ IU/mL และ ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ) ซึ่งเป็นกลุ่มที่ยังไม่เข้าเกณฑ์ในการเริ่มยาด้านไวรัสเช่นกันรวมจำนวน 73 คน พบว่า มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ 30 คน (ร้อยละ 41.1) เมื่อทำการวิเคราะห์พบว่า มีเพียงการที่มีโรคตับอื่นๆ ร่วมอย่างน้อย 1 โรค มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ ($p=0.02$)

อภิปรายผล

จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่วัดระดับพังผืดของตับโดยวิธี Transient elastography ตรวจพบว่า มีระดับพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญถึงร้อยละ 47.3 ซึ่งมีความชุกมากกว่าการศึกษาในอดีต ทั้งที่ศึกษาในประเทศไทยและต่างประเทศ⁹⁻¹¹ ซึ่งเกิดจากการศึกษาในเลือกผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มเสี่ยงที่จะมีระดับพังผืดของตับสูงอยู่แล้ว ซึ่งก็คืออายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป แสดงให้เห็นว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ควรได้รับการประเมินระดับของพังผืดของตับทุกราย เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยที่มีระดับพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ ไม่ได้รับการรักษาหรือการติดตาม ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดตับแข็งหรือมะเร็งตับในอนาคตได้ เมื่อวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย ที่ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการเริ่มการรักษาชัดเจน ถ้าพิจารณาแต่เพียงระดับ HBV-DNA ในเลือดและค่า ALT ได้แก่กลุ่ม Indeterminate ซึ่งในกลุ่มนี้ตามแนวทางการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ³⁻⁵ ต่างแนะนำให้ใช้ระดับพังผืดของตับมาช่วยในการตัดสินใจการเริ่มต้นการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง ซึ่งการศึกษานี้พบว่า ในกลุ่ม Indeterminate มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญถึงร้อยละ 44.8 ซึ่งจะเห็นว่าถ้าผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ได้วัดระดับพังผืดของตับ ผู้ป่วยก็จะไม่ได้เริ่มการ

รักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยทั้งหมด และเมื่อพิจารณาในกลุ่ม Inactive ซึ่งยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการเริ่มยารักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเช่นกัน และไม่ควรพบระดับของพังผืดของตับที่มาก กลับพบว่า ตรวจพบพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญถึงร้อยละ 41.1 ซึ่งอาจวิเคราะห์ได้ว่าการที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญในกลุ่มนั้นอาจเกิดจาก 2 สาเหตุคือ 1) มีโรคตับอักเสบบีเรื้อรังอื่นๆ ร่วมด้วยซึ่งส่งผลให้เกิดการอักเสบของตับเรื้อรังและเกิดพังผืดของตับตามมา ซึ่งจากข้อมูลในการศึกษานี้จะพบว่า ในกลุ่ม Inactive นั้นการที่มีโรคตับอื่นๆ ร่วมอย่างน้อย 1 โรค มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ หรือ 2) แสดงว่าก่อนหน้านี ผู้ป่วยไม่ได้อยู่ในระยะ Inactive (หรือ low replication) ทำให้เกิดการอักเสบของตับเรื้อรังและเกิดพังผืดของตับตามมา ซึ่งเป็นลักษณะธรรมชาติของโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอยู่แล้วที่จะมีการเปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลา (dynamic disease) ดังนั้นในกลุ่ม Inactive ที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ ควรต้องมีการตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาโรคตับอื่นๆ ที่อาจร่วมด้วย หรือควรมีการติดตามใกล้ชิดว่าผู้ป่วยจะมีการเปลี่ยนแปลงระยะของโรคในอนาคตหรือไม่ เพื่อที่จะได้ให้มีการรักษาเมื่อเข้าข้อบ่งชี้ในการรักษาได้

จากการศึกษานี้พบว่า ในกลุ่มที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับเพศ โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ซึ่งเป็นไปตามข้อมูลในอดีตที่เพศชายจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดตับแข็งและมะเร็งตับเมื่อเทียบกับเพศหญิง ในส่วนของการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า กลุ่มที่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญจะมีค่าเกล็ดเลือดและค่า Albumin ในเลือดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีค่า INR, Globulin, Total bilirubin, Direct bilirubin, Aspartate transferase (AST), Alanine transferase (ALT), Alkaline phosphatase (ALP) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่ง Albumin ที่ต่ำ, Globulin ที่สูง, เกล็ดเลือดที่ต่ำ และ INR ที่สูง ก็เป็นตัวชี้วัดของการมีพังผืดของตับที่สูงหรือตับแข็งอยู่แล้ว และการที่พบค่า ALT และ AST สูงกว่าอีกกลุ่มก็สนับสนุนว่าการอักเสบของตับเรื้อรังส่งผลให้เกิดพังผืดของตับ ในส่วนของการเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพบว่า การที่มี HBeAg เป็นผลบวกและปริมาณไวรัส

ตับอักเสบบีในเลือดที่สูงมีความสัมพันธ์กับการมีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ ซึ่งเป็นไปตามข้อมูลในอดีต^{5,12}

เมื่อทำการวิเคราะห์ด้วย Multivariable logistic regression analysis พบว่า มีเพียง ค่าเกล็ดเลือด $<150,000/\text{mm}^3$ และ $\text{INR} > 1.1$ ที่มีผลต่อการเป็นปัจจัยทำนายที่จะพบพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ ซึ่งอาจจะนำข้อมูลดังกล่าวมาศึกษาต่อ เพื่อใช้เป็นเครื่องมือในการคัดกรองผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ควรได้รับการตรวจพังผืดของตับด้วยวิธี Transient elastography เพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจในการรักษาหรือติดตามผู้ป่วย

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือการเป็นการศึกษาแบบตัดขวาง ทำให้ไม่สามารถตอบคำถามได้ว่าในแต่ละกลุ่มทั้งกลุ่มที่มีและไม่มีพังผืดของตับที่มีนัยสำคัญ จะมีการเปลี่ยนแปลงของพังผืดในอนาคตอย่างไร หรือจะมีการพยากรณ์โรคเป็นอย่างไร ซึ่งคงจะต้องมีการศึกษาแบบไปข้างหน้าเพิ่มเติม รวมทั้งการประเมินพังผืดของตับด้วยวิธี Transient elastography ยังไม่ใช่วิธีที่เป็น Gold standard ในการประเมินพังผืดของตับ ซึ่งวิธีที่เป็นมาตรฐานคือ การตรวจชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) แต่อย่างไรก็ตามการตรวจวิธีนี้เป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงและภาวะแทรกซ้อน¹³ จึงไม่แนะนำให้ทำในปัจจุบันถ้าไม่มีข้อบ่งชี้อื่นๆ การตรวจด้วย Transient elastography จึงถูกนำมาใช้ทดแทนในการตรวจวัดระดับพังผืดของตับอย่างแพร่หลาย

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณนางสาวจรรักษ์ มงคลธรรม หัวหน้าหน่วยตรวจเครื่องมือพิเศษ แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า สำหรับการสนับสนุนการเก็บข้อมูล และ ดร.ยศพล เหลืองโสมนภา ภาควิชาการพยาบาลผู้ใหญ่และผู้สูงอายุ วิทยาลัยพยาบาลพระปกเกล้า สำหรับคำปรึกษาทางสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10:1-98.
2. Yimnoi P, Posuwan N, Wanlapakorn N, Tangkijvanich P, Theamboonlers A, Vongpunsawat S, et al. A molecular epidemiological study of the hepatitis B virus in Thailand after 22 years of universal immunization. *J Med Virol* 2016;88:664-73.
3. European Association for the Study of the Liver.

Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.

4. Thai Association for the Study of the Liver. Thailand practice guideline for management of chronic hepatitis B and C 2015. Nonthaburi: Parbpim; 2015.
5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-99.
6. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48:835-47.
7. Chu CM, Liaw YF. Chronic hepatitis B virus infection acquired in childhood: special emphasis on prognostic and therapeutic implication of delayed HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat* 2007;14:147-52.
8. Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W, et al. Transient elastography for significant liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: A meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2018 [cited 2021 Apr 21];2018:3406789. Available from <https://downloads.hindawi.com/journals/cjgh/2018/3406789.pdf>
9. Sirinawasatien A, Techasirioangkun T, Thongsri S. Prevalence and determinants of significant liver fibrosis by vibration-controlled transient elastography in Thai chronic hepatitis B patients. *Int J Hepatol [Internet]*. 2018 [cited 2021 Apr 21];2018:4310102. Available from <https://downloads.hindawi.com/journals/ijh/2018/4310102.pdf>
10. Cristina SJL, Marta CM, Mercedes GS, Almudena PM, Álvaro HM, Luis VSJ, et al. Characterization and evaluation of liver fibrosis grade in patients with chronic hepatitis B virus infection and normal transaminases. *Clin Mol Hepatol* 2018;24:384-91.
11. Wong RJ, Le A, Nguyen MT, Trinh HN, Huynh A, Ly MT, et al. Significant hepatic fibrosis among treatment-naive chronic hepatitis B virus with increased hepatitis B virus DNA and normal alanine aminotransferase. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:146-8.
12. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
13. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-44.