



ผลกระทบจากความหลากหลายของอินเทอร์เน็ตเฟียร์รอนเกมมาอินดิวิชเบิล
โปรตีนทนต่อโรคตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

โดย

นายอภิคุณ ตุนก่อ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
เทคนิคการแพทย์มหาบัณฑิต
คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ปีการศึกษา 2560
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ผลกระทบจากความหลากหลายของอินเทอร์เน็ตเฟียร์ออนไลน์วีซีบี
โปรตีนแทนต่อโรคตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

โดย

นายอภิคุณ ตุนก่อ

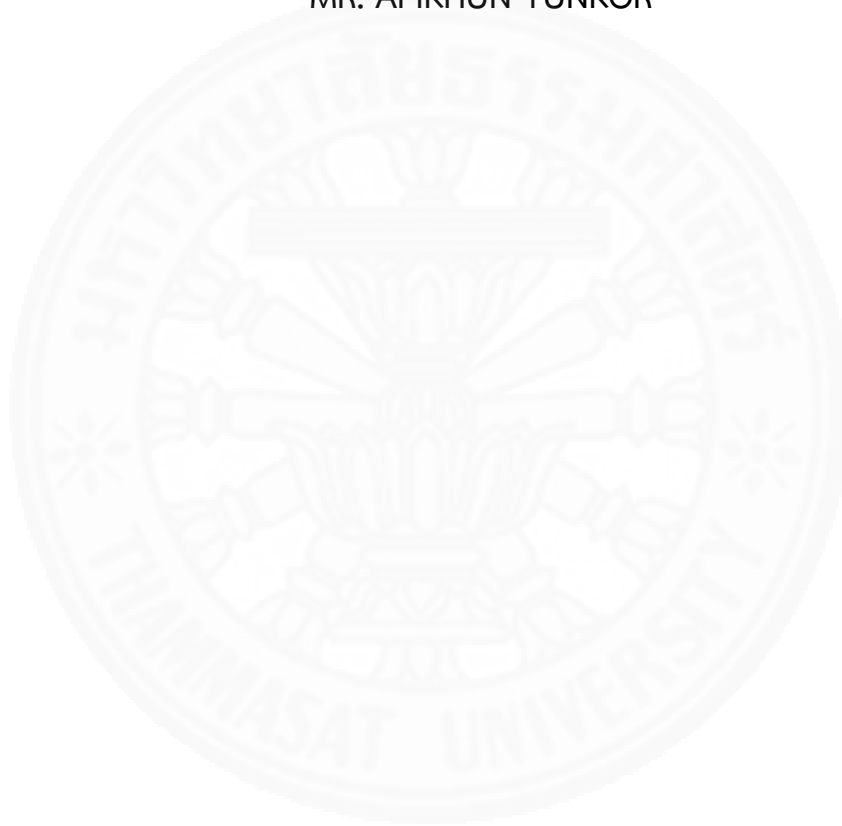


วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
เทคนิคการแพทย์มหาบัณฑิต
คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ปีการศึกษา 2560
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

EFFECT OF INTERFERON GAMMA INDUCIBLE PROTEIN 10
GENE POLYMORPHISMS ON LIVER DISEASE IN HIV-INFECTED THAIS

BY

MR. APIKHUN TUNKOR



A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS
FOR THE DEGREE OF THE MASTER OF MEDICAL TECHNOLOGY

FACULTY OF ALLIED HEALTH SCIENCES

THAMMASAT UNIVERSITY

ACADEMIC YEAR 2017

COPYRIGHT OF THAMMASAT UNIVERSITY

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

คณะสหเวชศาสตร์

วิทยานิพนธ์

ของ

นายอภิคุณ ตุนก่อ

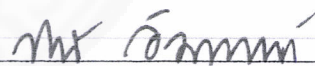
เรื่อง

ผลกระทบจากความหลากหลายของยีนอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาอินติวซีเบิล
โปรตีนเทนต์โรคตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

ได้รับการตรวจสอบและอนุมัติ ให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
เทคนิคการแพทย์มหาบัณฑิต

เมื่อ วันที่ 5 เมษายน พ.ศ. 2561

ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์



(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ปาลณี อัมรานนท์)

กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก



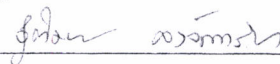
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. จรีภรณ์ เอกวัฒน์ชัย)

กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม



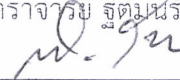
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ไช่มุกด์ ช่างศรี)

กรรมการสอบวิทยานิพนธ์



(รองศาสตราจารย์ รุติมนรัตน์ ดวงจันทร์ตา)

คณบดี



(รองศาสตราจารย์ ดร. กำพล รุจิวิษชญ์)

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลกระทบจากความหลากหลายของยีนอินเตอร์เฟียร์รอน แกมมาอินดิวิเชิลโปรตีนเทนต์โรคตับในผู้ติดเชื้อ เอชไอวีชาวไทย
ชื่อผู้เขียน	นายอภิคุณ ตุนก่อ
ชื่อปริญญา	เทคนิคการแพทยมหาบัณฑิต
สาขาวิชา/คณะ/มหาวิทยาลัย	เทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. จริกรณ์ เอกวัฒน์ชัย
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ไชยมุทร์ ช่างศรี
ปีการศึกษา	2560

บทคัดย่อ

โรคตับจัดเป็นภาวะแทรกซ้อนสำคัญที่พบในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัส และข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลกระทบต่อการดำเนินเข้าสู่โรคตับ ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยนั้นยังไม่ชัดเจน การศึกษาที่ผ่านมาสนับสนุนว่า สารหลังในระบบภูมิคุ้มกันในกลุ่มคีโมคัยน์ ชนิด Interferon gamma inducible protein 10 (IP-10) มีบทบาทสำคัญในภาวะการอักเสบในโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และมีรายงานว่าความหลากหลายนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ และการตอบสนองต่อการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี ผู้วิจัยจึงศึกษาความถี่จีโนไทป์และอัลลีลของความหลากหลายนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T และความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายในยีน IP-10 ทั้งสองตำแหน่งกับภาวะแทรกซ้อนที่ตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย โดยเป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางในกลุ่มผู้ป่วยจำนวน 200 ราย ซึ่งมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสคิดเป็นร้อยละ 72.0 เป็นผู้ติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี คิดเป็นร้อยละ 9.0 ผู้ติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี คิดเป็นร้อยละ 9.0 และผู้ติดเชื้อร่วมกันทั้งสามชนิด คิดเป็นร้อยละ 0.6 ในการประเมินภาวะแทรกซ้อนที่ตับ พบผู้มีค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) คิดเป็นร้อยละ 29.0 ผู้มีค่า APRI score > 0.5 คิดเป็นร้อยละ 16.5 และผู้ที่มีค่า FIB-4 score > 1.45 คิดเป็นร้อยละ 19.9 ในการวิเคราะห์การกระจายตัวของจีโนไทป์ความหลากหลายนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ทั้งสองตำแหน่ง พบว่ามีการกระจายตัวสอดคล้องกันถึงร้อยละ 100 โดย พบความชุกจีโนไทป์ AA/TT คิดเป็นร้อยละ

1.0 จีโนไทป์ GA/CT คิดเป็นร้อยละ 22.5 และจีโนไทป์ GG/CC คิดเป็นร้อยละ 76.5 พบความถี่ของจีโนไทป์ AA/TT, GA/CT และ GG/CC เท่ากับ 0.010, 0.225 และ 0.765 ตามลำดับ และความถี่อัลลีล A/T เท่ากับ 0.122 และอัลลีล G/C เท่ากับ 0.878 การวิเคราะห์ด้วยสถิติไคสแควร์พบว่าจีโนไทป์ จีโนไทป์แบบ dominant model และอัลลีลของความหลากหลายทั้งสองตำแหน่งในยีน IP-10 ไม่มีความสัมพันธ์กับค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) และภาวะพังผืดในตับ ที่ประเมินจาก ค่า FIB-4 > 1.45 และค่า APRI > 0.5 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยทั้งหมด ($p > 0.05$) และในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยว ($p > 0.05$) ข้อมูลจากการศึกษาครั้งนี้แสดงว่าการเกิดความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T อาจไม่มีผลกระทบต่อการศึกษาภาวะแทรกซ้อนที่ตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งจะเป็ข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาการเกิดโรคตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่นำไปสู่การพัฒนาวิธีการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

คำสำคัญ: ไวรัสเอชไอวี, อินเทอร์เน็ตเพ็รอนแอมมาอินดิวิชเบิลโปรตีนเทน, ความหลากหลายนิวคลีโอไทด์เดี่ยว, ภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง, ภาวะพังผืดในตับ

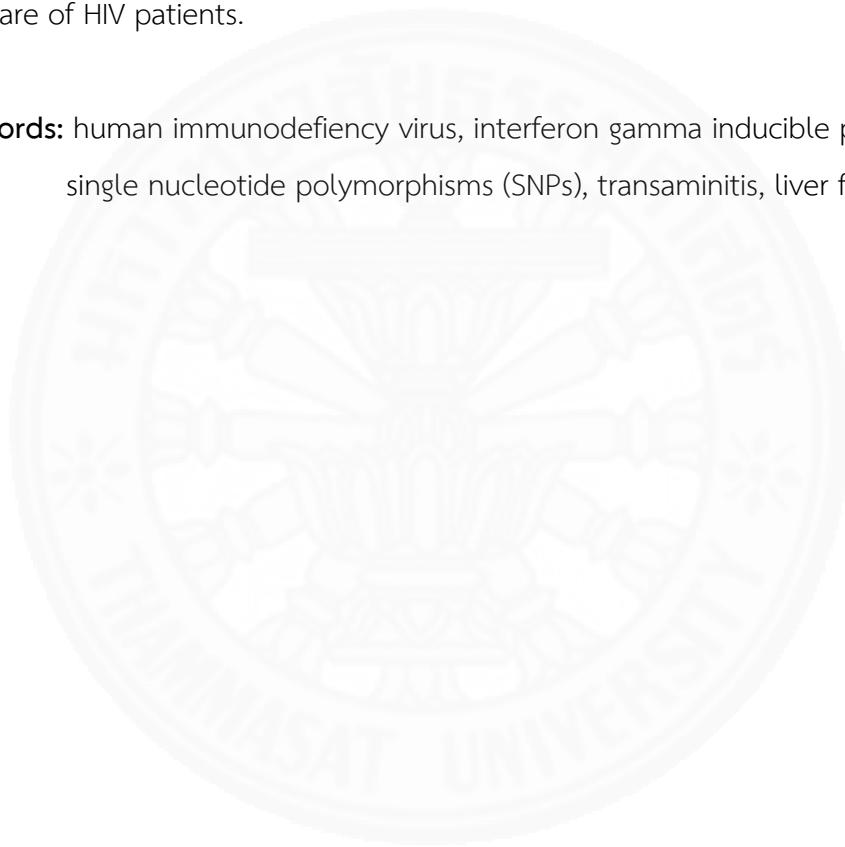
Thesis Title	Effect of Interferon Gamma Inducible Protein 10 Gene Polymorphisms on Liver Disease in HIV-infected Thais
Author	Mr. Apikhun Tunkor
Degree	Master of Medical Technology
Major Field/Faculty/University	Faculty of Allied Health Sciences Thammasat University
Thesis Advisor	Asst. Prof. Dr. Chareeporn Akekawatchai
Thesis Co-Advisor (If any)	Asst. Prof. Dr. Khaimook Changsri
Academic Years	2017

ABSTRACT

Liver disease is known as a major complication observed in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients receiving antiretroviral therapy (ART) and genetic factors contributed in the liver complication are still unclear. Previous studies suggested that interferon gamma inducible protein 10 (IP-10) plays an important role in viral hepatitis and the single nucleotide polymorphisms (SNPs) G-201A and -1596C/T located in IP-10 gene appears to be associated with susceptibility and response to therapy in hepatitis B infection. Therefore, this cross-sectional study aimed to determine frequencies of genotypes and alleles of the SNPs and their association with liver complications in HIV-infected Thais. Of 200 HIV patients, ART were received by 72%. Prevalence of co-infection with hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) and HIV/HBV/HCV triple infections were 9.0%, 9.0% and 0.6% respectively. There were 29.0% patients with transaminitis. The rates of liver fibrosis evaluated by APRI score > 0.5 and FIB-4 score > 1.45 were 16.5% and 19.9% consequently. Analysis indicated that the SNPs G-201A and -1596C/T are 100% linkage disequilibrium. Prevalence of AA/TT, GA/CT and GG/CC genotypes were 1.0%, 22.5%, and 76.5% respectively. Frequencies of AA/TT, GA/CT, GG/CC genotypes were 0.010, 0.225 and 0.765 respectively. Frequencies of A/T alleles were 0.122 and G/C alleles

were 0.878. Chi-square analysis demonstrated that there were no statistically significant association of the genotypes, dominant model genotypes and alleles of the two SNPs with transaminitis, and liver fibrosis assessed by FIB-4 and APRI in Thai HIV infected patients ($p > 0.05$) and in the HIV monoinfected subgroup ($p > 0.05$). This study potentially indicates no significant role of the SNPs in IP-10 gene in liver complications in HIV-infected Thais. This provides more understanding in a mechanism for liver disease in HIV infection that lead to development of treatment and care of HIV patients.

Keywords: human immunodeficiency virus, interferon gamma inducible protein 10, single nucleotide polymorphisms (SNPs), transaminitis, liver fibrosis



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความกรุณา และการชี้แนะที่เป็นประโยชน์จากกรรมการวิทยานิพนธ์ทุกท่าน ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ปาลนี อัมรานนท์ ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอกที่ให้ความกรุณาสละเวลาเป็นประธานคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ไช่มุกด์ ช่างศรี กรรมการและที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาแนะนำให้มีความรู้ และช่วยตรวจสอบแก้ไขข้อบกพร่องของทั้งวิทยานิพนธ์จนสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี รองศาสตราจารย์ ฐิติมนรัตน์ ดวงจันทร์ดา กรรมการวิทยานิพนธ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. จีรภัทรณ์ เอกวัฒน์ชัย กรรมการและที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ที่ให้โอกาสและสนับสนุนการศึกษาวิจัยในห้องปฏิบัติการ พร้อมทั้งกรุณาให้คำแนะนำ และช่วยตรวจสอบแก้ไขวิทยานิพนธ์ตลอดช่วงเวลาทำการศึกษาวิจัย

ขอขอบพระคุณ คุณวริศรา ศรีตะปัญญา หัวหน้างานภูมิคุ้มกันวิทยา กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลนครนายก และนายฐิติรัตน์ จิรัญญนันท์ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการกลุ่มพัฒนาการดูแลรักษาเอชไอวีและเอดส์ สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเก็บข้อมูลและให้ความอนุเคราะห์ตัวอย่างดีเอ็นเอในการศึกษานี้

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์พิเศษ พลตรีหญิง ดร. อ้อยทิพย์ ณ ถลาง ผู้อำนวยการบัณฑิตศึกษา และรองศาสตราจารย์ ฐิติมนรัตน์ ดวงจันทร์ดา หัวหน้าภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่ให้ความอนุเคราะห์สถานที่และเครื่องมือในการวิจัย

ขอขอบพระคุณ คณบดี คณาจารย์ เจ้าหน้าที่บัณฑิตศึกษา ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่ให้ความอนุเคราะห์สนับสนุนทางวิชาการ และอำนวยความสะดวกในการทำวิจัยจนสำเร็จลุล่วงด้วยดี

วิทยานิพนธ์นี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยประเภทบัณฑิตศึกษา จากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ประจำปี 2561

นายอภิคุณ ตุนก่อ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	(1)
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(3)
กิตติกรรมประกาศ	(5)
สารบัญตาราง	(11)
สารบัญภาพ	(13)
รายการสัญลักษณ์และคำย่อ	(14)
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	3
1.3 ขอบเขตของการวิจัย	3
1.4 คำสำคัญ (Keywords) ของการวิจัย	4
1.5 คำจำกัดความ	4
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	4
1.7 ทฤษฎี สมมุติฐานและกรอบแนวความคิดของการวิจัย	5
บทที่ 2 วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	6
2.1 ทบทวนวรรณกรรม	6

2.1.1 เชื้อไวรัสเอชไอวี (human immunodeficiency virus; HIV)	6
2.1.1.1 ระบาดวิทยาของเชื้อไวรัสเอชไอวี (Epidemiology HIV infection)	6
2.1.1.2 ชีววิทยาของเชื้อไวรัสเอชไอวีและพยาธิสภาพของเชื้อไวรัสเอชไอวี	7
2.1.1.3 กลไกการเข้าสู่เซลล์และการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสเอชไอวี	10
2.1.1.4 พยาธิกำเนิดและพยาธิสภาพของการติดเชื้อเอชไอวี	11
2.1.2 โรคตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี	13
2.1.2.1 ผลกระทบโดยตรงของการติดเชื้อเอชไอวีต่อพยาธิสภาพของตับ	13
2.1.2.2 ผลกระทบของการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี หรือไวรัสตับอักเสบบี ต่อพยาธิสภาพของตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวี	14
2.1.2.3 ผลกระทบของการใช้ยา Anti-retroviral therapy ต่อพยาธิสภาพ ที่ตับของผู้ติดเชื้อเอชไอวี	15
2.1.2.4 การตรวจประเมินภาวะแทรกซ้อนที่ตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี	16
2.1.3 กลไกการดำเนินโรคสู่โรคตับเรื้อรัง (chronic liver disease) ในการติดเชื้อ เอชไอวี: บทบาทของภาวะการอักเสบที่ตับ (liver inflammation)	19
2.1.4 บทบาทของสารหลั่ง Interferon gamma-inducible protein 10 (IP-10) ในโรคตับอักเสบบ	20
2.1.4.1 สารหลั่ง Interferon gamma-inducible protein 10 (IP-10)	20
2.1.4.2 ความหลากหลายของยีนนิวคลีโอไทด์เดี่ยว ในยีน IP-10	24
2.1.4.3 ความเกี่ยวข้องของนิวคลีโอไทด์เดี่ยว ในยีน IP-10 กับโรคตับ	25
 บทที่ 3 วิธีการวิจัย	 29
3.1 รูปแบบงานวิจัย	29
3.2 สถานที่ทำการวิจัย	29
3.3 แบบแผนของการวิจัย	29
3.4 จำนวนประชากรที่ศึกษา	29
3.5 การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง	30
3.6 วิธีการศึกษา	31

3.6.1 ตัวอย่างเลือดและข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลห้องปฏิบัติการและข้อมูลทางคลินิก ของอาสาสมัคร	31
3.6.2 การตรวจวิเคราะห์ความหลากหลายในยีน IP-10 ในตัวอย่างเลือด	32
3.6.2.1 อุปกรณ์ น้ำยาและสารเคมี	32
3.6.2.2 การสกัดดีเอ็นเอ (DNA) จากตัวอย่างเลือด	32
3.6.2.3 การตรวจความหลากหลายของยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T โดยเทคนิค PCR-RFLP	33
3.6.3 การตรวจแยกขนาดชิ้นส่วนดีเอ็นเอด้วยวิธี Gel electrophoresis และการแปลผลจีโนมไทป์	34
3.6.4 การตรวจลำดับนิวคลีโอไทด์ (DNA sequencing)	35
3.6.4.1 การตรวจสอบลำดับนิวคลีโอไทด์ของผลิตภัณฑ์พีซีอาร์	35
3.6.4.2 การอ่านผลลำดับนิวคลีโอไทด์	36
3.6.5 การเก็บรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล	38
3.6.6 การวิเคราะห์ทางสถิติ	40
บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล	42
4.1 การตรวจจีโนมไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T โดยวิธี PCR-RFLP	42
4.2 การตรวจยีนย่นลำดับนิวคลีโอไทด์โดยวิธี DNA sequencing	44
4.3 ความชุกและความถี่จีโนมไทป์และอัลลีล ของ SNP ในยีน IP-10 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย	46
4.4 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ศึกษา	48
4.5 ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดียวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย	50
4.5.1 ความสัมพันธ์ระหว่างจีโนมไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดียว ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐาน ทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย	50

4.5.2 ความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์แบบ Dominant model ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย	54
4.5.3 ความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีลของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย	58
4.6 ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย	62
4.6.1 ความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย	62
4.6.2 ความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์แบบ Dominant model ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย	66
4.6.3 ความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีลของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย	70
4.7 การเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของภาวะผิดปกติที่ตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย	74
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	80
รายการอ้างอิง	84
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก	93
ภาคผนวก ข	95

(10)

ภาคผนวก ค

97

ภาคผนวก ง

101

ประวัติผู้เขียน

105



สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 ตัวอย่างความหลากหลายของยีน IP-10 และผลกระทบต่อการศึกษาและการดำเนินโรคตับ รวมทั้งกลไกความเกี่ยวข้อง	27
3.1 ลำดับนิวคลีโอไทด์ของไพรเมอร์ที่ใช้ในการทำพีซีอาร์สำหรับยีน IP-10	33
3.2 สภาวะของปฏิกิริยาที่ใช้ทำพีซีอาร์สำหรับยีน IP-10 ตำแหน่ง G-201A	33
3.3 สภาวะของปฏิกิริยาที่ใช้ทำพีซีอาร์สำหรับยีน IP-10 ตำแหน่ง -1596C/T	34
3.4 การประเมินภาวะแทรกซ้อนที่ตับ	39
4.1 การเปรียบเทียบผลตรวจจีโนไทป์โดยวิธี PCR-RFLP และ DNA sequencing	45
4.2 ความถี่จีโนไทป์และอัลลีลของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยว ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย	47
4.3 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย	51
4.4 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย (Dominant model)	55
4.5 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกและความสัมพันธ์กับความหลากหลายของยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T รูปแบบอัลลีล ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย	59
4.6 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย	63
4.7 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย (Dominant model)	67
4.8 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกและความสัมพันธ์กับความหลากหลายของยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T รูปแบบอัลลีล ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย	71

- 4.9 การเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับค่า FIB-4 score ค่า APRI score ระดับค่า 76
เอนไซม์ตับ AST และ ALT และ CD4⁺ (CD4 T-cell Count) ระหว่างจีโนไทป์
AA GA และ GG แบบ AA/GA และ GG และแบบอัลลีล A กับ อัลลีล G ที่ตำแหน่ง
G-201A ของยีน IP-10 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย
- 4.10 การเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับค่า FIB-4 score ค่า APRI score ระดับค่า 77
เอนไซม์ตับ AST และ ALT และ CD4⁺ (CD4 T-cell Count) ระหว่างจีโนไทป์
TT CT และ CC แบบ TT/CT และ CC และแบบอัลลีล T กับ อัลลีล C ที่ตำแหน่ง
-1596C/T ของยีน IP-10 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย
- 4.11 การเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับค่า FIB-4 score ค่า APRI score ระดับค่า 78
เอนไซม์ตับ AST และ ALT และ CD4⁺ (CD4 T-cell Count) ระหว่างจีโนไทป์
AA GA และ GG แบบ AA/GA และ GG และแบบอัลลีล A กับ อัลลีล G ที่ตำแหน่ง
G-201A ของยีน IP-10 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย
- 4.12 การเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับค่า FIB-4 score ค่า APRI score ระดับค่า 79
เอนไซม์ตับ AST และ ALT และ CD4⁺ (CD4 T-cell Count) ระหว่างจีโนไทป์
TT CT และ CC แบบ TT/CT และ CC และแบบอัลลีล T กับ อัลลีล C ที่ตำแหน่ง
-1596C/T ของยีน IP-10 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย

สารบัญญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1 ความชุกของผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลก ปี พ.ศ. 2559	6
2.2 การแพร่ระบาดของสับทียป์และไวรัสลูกผสมของไวรัสเอชไอวี	8
2.3 โครงสร้างของเชื้อเอชไอวี	9
2.4 กลไกการเข้าสู่เซลล์และการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสเอชไอวี	11
2.5 CXCR3 Receptor	21
2.6 การกระตุ้นและชักนำให้เม็ดเลือดขาวเข้าสู่บริเวณตับ โดยการทำงานของระบบ คีโมคัยน์และตัวรับคีโมคัยน์	23
2.7 IP-10 Gene Organizations	24
3.1 การตรวจสอบลำดับนิวคลีโอไทด์ของผลผลิตพีซีอาร์ที่ได้จากการเพิ่มจำนวนยีน IP-10 ที่มี SNP ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับลำดับนิวคลีโอไทด์อ้างอิงใน ฐานข้อมูลของ GenBank	36
3.2 ผลการตรวจสอบจีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ตำแหน่ง G-201A	37
3.3 ผลการตรวจสอบจีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ตำแหน่ง -1596C/T	38
4.1 การตรวจจีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A โดยวิธี PCR-RFLP	43
4.2 การตรวจจีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง -1596C/T โดยวิธี PCR-RFLP	44

รายการสัญลักษณ์และคำย่อ

สัญลักษณ์/คำย่อ	คำเต็ม/คำจำกัดความ
IP-10	Interferon gamma inducible protein 10
CXCL10	C-X-C motif chemokine 10
HCV	Hepatitis C virus
HBV	Hepatitis B virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
SNP	Single nucleotide polymorphism
HAART	Highly active antiviral therapy
NRTIs	Nucleoside reverse transcriptase inhibitors
NNRTIs	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors
PIs	Protease inhibitors
FIs	Fusion inhibitors
INSTIs	Integrase strand transfer inhibitors
APRI	Aspartate aminotransferase to platelet ratio index
FIB-4	Liver fibrosis-4 score
AST	Aspartate aminotransferase
ALT	Alanine aminotransferase
ART	Antiretroviral therapy
IFN	Interferons
CXCR3	CXC chemokine receptor
PCR-RFLP	polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism
Hinfl	Restriction enzyme HinfI
Xbal	Restriction enzyme XbaI

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

ในปัจจุบันการแพร่ระบาดของเชื้อเอชไอวียังคงเป็นปัญหาสำคัญ ที่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพ สภาวะจิตใจ สังคม และเศรษฐกิจ รวมทั้งก่อให้เกิดการเจ็บป่วย และการเสียชีวิตของประชากรทั่วโลกอย่างต่อเนื่อง จากรายงานสถานการณ์และแนวโน้มของโรคเอดส์ทั่วโลกในปี พ.ศ. 2559 ขององค์การอนามัยโลก พบว่ามีผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีประมาณ 70 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิตจากโรคเอดส์ประมาณ 36.7 ล้านคน (1) แสดงให้เห็นว่าปัญหาโรคเอดส์ยังคงเป็นภัยคุกคามและเป็นปัญหาเรื้อรัง สำหรับสถานการณ์การระบาด และแนวโน้มของปัญหาการติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย ในรายงานของสำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข พบว่าเมื่อสิ้นปี พ.ศ. 2559 พบจำนวนผู้ป่วยเอดส์ทั้งสิ้น จำนวน 427,332 ราย จำแนกเป็นเพศชายจำนวน 249,025 ราย และเพศหญิงจำนวน 178,307 ราย และเสียชีวิตแล้ว จำนวน 15,776 ราย และจากสถิติที่ผ่านมาชี้ว่าในประเทศไทยมีแนวโน้มคล้ายกับประเทศอื่น ๆ ที่พบผู้ติดเชื้อที่เสียชีวิตด้วยโรคเอดส์ลดลง แสดงให้เห็นว่าการควบคุมป้องกัน และรักษาโรคเอดส์ในประเทศไทย โดยเฉพาะโปรแกรมการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ที่เริ่มใช้มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 นั้นได้ผลดี อย่างไรก็ตาม มีข้อมูลการวิจัยจำนวนมากได้รายงานถึงภาวะแทรกซ้อนในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส โดยเฉพาะภาวะแทรกซ้อนที่ตับ ซึ่งมีสถิติเป็นอันดับสองรองจากการตายด้วยโรคเอดส์สูงประมาณร้อยละ 15 และเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของการตายที่ไม่ได้เกิดจากโรคเอดส์ ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี (2) การดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในบุคคลของการใช้ยาต้านไวรัส จึงต้องมีการเฝ้าระวังและติดตามการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ และการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีจึงมีความสำคัญ

การศึกษาที่ผ่านมาในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี พบว่าปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ ได้แก่ การติดเชื้อเพิ่มจำนวนของไวรัสเอชไอวีในบริเวณตับ การติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีและซี และการได้รับยาต้านไวรัสที่มีผลข้างเคียงต่อดับ ปัจจัยเหล่านี้ส่งผลให้เกิดการทำลายตับ (liver damage) โดยเฉพาะในกลุ่มที่ติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ที่จะนำไปสู่ภาวะตับอักเสบ (hepatitis) และพัฒนาไปสู่ภาวะตับแข็ง (cirrhosis) ตับวาย (liver failure) และมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ในที่สุด และการศึกษาในกลุ่มผู้ติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีและซียังชี้ว่า ภาวะการอักเสบเรื้อรัง (chronic liver inflammation) ในตับเป็นกลไกสำคัญ

ที่ซ้ำเติมให้เกิดพยาธิสภาพในตับที่พัฒนาเข้าสู่โรคตับระยะสุดท้าย (end-stage liver disease) ในที่สุด อย่างไรก็ตามในยุคของการได้รับยาต้านไวรัส ด้วยสูตรยา Highly active antiviral therapy (HAART) สามารถชะลอระยะเวลาการดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวีลง แต่ขณะเดียวกันยาบางชนิดในสูตรยามาตรฐานกลับมีผลข้างเคียงต่อดับ ทำให้การดำเนินโรคในผู้ป่วยมีความซับซ้อนขึ้น ข้อมูลกลไกการเกิดพยาธิสภาพของภาวะแทรกซ้อนที่ด้อยอย่างเรื้อรังในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี และกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวที่ได้รับยาต้านไวรัส นั้น ยังคงมีจำกัดและไม่ชัดเจน และยังคงต้องการข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดภาวะการอักเสบเรื้อรังในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ รวมทั้งปัจจัยทางด้านพันธุกรรม

การศึกษาที่ผ่านมาแสดงถึงความสำคัญของสารหลั่งกลุ่มคีโมคัยนในภาวะการบาดเจ็บในตับ (liver injury) และการอักเสบที่ด้อยทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง (acute and chronic liver inflammation) โดยพบสารหลั่งคีโมคัยนหลายชนิดที่มีบทบาทในการคัดเลือกเม็ดเลือดขาวเข้าสู่บริเวณตับ รวมทั้งสารหลั่ง Interferon gamma inducible protein 10 (IP-10) หรือ CXCL10 (3) การศึกษาที่ผ่านมาแสดงว่า สารหลั่ง IP-10 มีความเกี่ยวข้องกับภาวะการอักเสบที่ด้อยในโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยพบว่าระดับสารหลั่ง IP-10 ในซีรัมมีความสัมพันธ์กับระยะโรค และอาจเป็นตัวบ่งชี้ถึงระยะการกำจัดเชื้อออกจากร่างกายในโรคติดเชื้อตับอักเสบบีแบบเฉียบพลัน (spontaneous clearance of acute HCV infection) (4) และยังพบว่าในซีรัมของกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี มีระดับสารหลั่ง IP-10 สูงกว่ากลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเดี่ยว (5) การศึกษาในระดับยีนพบว่ามีความหลากหลายในยีน IP-10 (gene polymorphisms) อยู่หลายจุด โดยเฉพาะ ความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยว (single nucleotide polymorphism; SNP) ในบริเวณโปรโมเตอร์ ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ที่ส่งผลกระทบต่อการแสดงออกและการทำงานของสารหลั่ง IP-10 และพบว่ามีความสัมพันธ์ต่อความรุนแรงของโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (6, 7) และยังพบว่า SNP ที่พบบนโปรโมเตอร์ ชนิด rs56061981 G>A มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาในโรคติดเชื้อตับอักเสบบีเรื้อรัง (8) ข้อมูลการวิจัยเหล่านี้ชี้ว่า ความหลากหลายในยีน IP-10 ในบริเวณโปรโมเตอร์มีโอกาสที่จะเกิดผลกระทบต่อการดำเนินโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะการอักเสบเรื้อรังที่ด้อย รวมทั้งกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีและซี และกลุ่มที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีแบบเดี่ยวที่ได้รับยาต้านไวรัสต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน

จากการศึกษาแบบภาคตัดขวางในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยในโรงพยาบาลนครนายก ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554-2556 จำนวน 211 คน พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการติดเชื้อร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับร้อยละ 11.4 ไวรัสตับอักเสบบีเท่ากับร้อยละ 7.6 และพบว่าเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะค่าเอนไซม์ตับสูงเท่ากับร้อยละ 26.5 ในกลุ่มนี้มีผู้ป่วยถึงร้อยละ 94.3 ที่ได้รับยาต้านไวรัส โดยมี

ค่ามัธยฐานของการได้รับยาอยู่เท่ากับ 32.1 (0-94.5) เดือน จากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า การติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงควรได้รับการติดตามภาวะแทรกซ้อนที่ตับ รวมทั้งศึกษาถึงปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง โดยเฉพาะปัจจัยทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาวะการอักเสบเรื้อรัง (9) ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยจึงศึกษาผลกระทบจากความหลากหลายของยีน IP-10 ในส่วนโปรโมเตอร์ ได้แก่ ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ต่อภาวะแทรกซ้อนที่ตับของผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยในกลุ่มนี้ ข้อมูลจากการวิจัยครั้งนี้เป็นข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับบทบาทของสารหลังในระบบภูมิคุ้มกันในการดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวีที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบรวมด้วย ซึ่งอาจนำไปสู่การพัฒนาวิธีการรักษาและการตรวจติดตามภาวะแทรกซ้อนที่ตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์หลักคือเพื่อศึกษาผลกระทบจากการเกิดความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ต่อโรคตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย และมีจุดประสงค์จำเพาะดังนี้คือ

1.2.1 เพื่อศึกษาความถี่ของการเกิดความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดียวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

1.2.2 เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดียวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับภาวะแทรกซ้อนที่ตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

1.3 ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional study) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย จำนวน 200 ราย โดยทำการรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ ข้อมูลทางคลินิกจากระบบฐานข้อมูลเวชระเบียน และฐานข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ตรวจจีโนมไทป์ของความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในตัวอย่างเลือดผู้ป่วย โดยวิธี PCR-RFLP และยืนยันผลการตรวจโดยวิธี DNA sequencing จากนั้นวิเคราะห์ข้อมูลและรายงานความถี่จีโนมไทป์และความถี่อัลลีลของความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางจีโนมไทป์ หรืออัลลีลของความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิกของกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี รวมทั้งปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคตับ ได้แก่ อายุ เพศ ระดับ CD4 T cell count ระยะเวลาการได้รับยา ชนิดสูตรยาต้านไวรัสที่ได้รับปัจจุบัน การได้รับยาสูตรที่มียา nevirapine ร่วมด้วย การ

ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) และค่าตัวบ่งชี้ภาวะพังผืดในตับ ได้แก่ FIB-4 และ ค่า APRI โดยวิธีทางสถิติ

1.4 คำสำคัญ (Keywords) ของการวิจัย

Human immunodeficiencies virus, interferon gamma inducible protein 10, single nucleotide polymorphisms (SNPs), transaminitis, liver fibrosis

1.5 คำจำกัดความ

Interferon gamma-inducible protein 10 (IP-10) หรือ C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10) คือ โปรตีนขนาดเล็ก จัดเป็นสารหลังคีโมคัยน์ในกลุ่มที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบจึงจัดอยู่ในกลุ่ม inflammatory chemokine ทำหน้าที่ในกระบวนการคัดเลือกเม็ดเลือดขาวมายังบริเวณที่มีการอักเสบ (leukocyte recruitment)

ความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยว ตำแหน่ง G-201A หมายถึง ความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยว (single nucleotide polymorphisms; SNPs) ในยีนคีโมคัยน์ IP-10 ที่มีการเปลี่ยนชนิดของนิวคลีโอไทด์เบสจาก G ไป A (G/A) ตำแหน่งที่ -201 ในส่วน non-coding region บริเวณโปรโมเตอร์ของยีน

ความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยว ตำแหน่ง -1596C/T หมายถึง ความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีนคีโมคัยน์ IP-10 ที่มีการเปลี่ยนชนิดของนิวคลีโอไทด์เบสจาก C ไป T (C/T) ตำแหน่งที่ -1596 ในส่วน non-coding region บริเวณโปรโมเตอร์ของยีน

ภาวะแทรกซ้อนที่ตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวี หมายถึงความผิดปกติของตับที่ประเมินจากภาวะเอนไซม์ตับ aspartate aminotransferase (AST) และ/หรือ alanine aminotransferase สูง (transaminitis) และค่าตัวบ่งชี้ภาวะพังผืดในตับ ได้แก่ Fibrosis-4 score (FIB-4) และ ค่า Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI)

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยว (HIV-monoinfection) หมายถึง กลุ่มผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกเข้าโครงการที่ไม่ได้มีผลบวกกับการตรวจ HBs Ag และ Anti-HCV

1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

การศึกษาครั้งนี้รายงานความถี่ของการเกิดความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T และความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย ผลการศึกษาที่ได้นี้เป็นข้อมูลแสดงผลกระทบจากปัจจัยทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนที่ตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย ซึ่ง

ปัจจุบันได้รับยาต้านไวรัสเป็นส่วนใหญ่ โดยเป็นข้อมูลที่จะส่งเสริมความรู้ความเข้าใจในการดำเนินโรคเข้าสู่โรคตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีซึ่งอาจนำไปสู่การพัฒนาวิธีการป้องกันและดูแลรักษาที่มีประสิทธิภาพต่อไป

1.7 ทฤษฎี สมมติฐานและกรอบแนวความคิดของการวิจัย

จากข้อมูลการวิจัยที่ผ่านมาชี้ว่า โรคตับเป็นภาวะแทรกซ้อนสำคัญในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีและพบว่าปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ ได้แก่ การติดเชื้อเพิ่มจำนวนของไวรัสเอชไอวีในบริเวณตับ การติดเชื้อร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี และการได้รับยาต้านไวรัสที่มีผลข้างเคียงต่อตับ ส่วนบทบาทของปัจจัยด้านพันธุกรรมนั้นยังไม่ชัดเจน การศึกษาที่ผ่านมาสนับสนุนว่า สารหลังในระบบภูมิคุ้มกันในกลุ่มคีโมคัยน์ชนิด Interferon gamma inducible protein 10 (IP-10) มีบทบาทสำคัญในภาวะการอักเสบในโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และมีรายงานว่าความหลากหลายนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ และการตอบสนองต่อการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี คณะผู้วิจัย จึงสันนิษฐานว่าในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยเกิดความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่งทั้งสอง และมีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนในตับในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะเป็นข้อมูลที่จะส่งเสริมความรู้ความเข้าใจในการดำเนินโรคเข้าสู่โรคตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่อาจนำไปสู่วิธีการป้องกันและดูแลรักษาที่มีประสิทธิภาพต่อไป

บทที่ 2

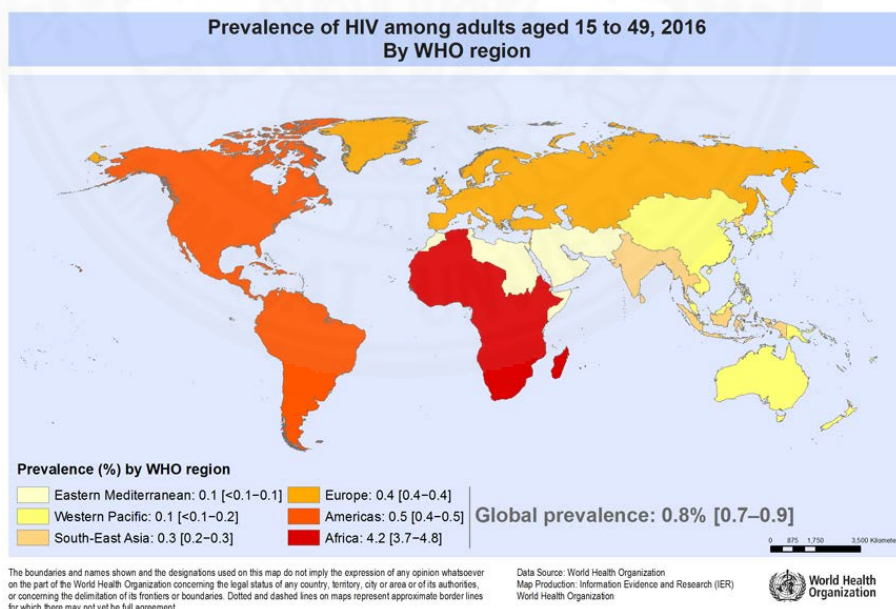
วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ทบทวนวรรณกรรม

2.1.1 เชื้อไวรัสเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus; HIV)

2.1.1.1 ระบาดวิทยาของเชื้อไวรัสเอชไอวี (Epidemiology of HIV infection)

ปัญหาการแพร่ระบาดของเชื้อเอชไอวี (human immunodeficiency virus; HIV) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือโรคเอดส์ (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) เป็นปัญหาที่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพ สภาวะจิตใจ สังคม และเศรษฐกิจ รวมทั้งก่อให้เกิดการเจ็บป่วย และการเสียชีวิตของประชากรทั่วโลกอย่างต่อเนื่อง จากรายงานสถานการณ์และแนวโน้มของโรคเอดส์ทั่วโลกในปี พ.ศ. 2559 ขององค์การอนามัยโลก พบว่ามีผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีประมาณ 70 ล้านคน และมีผู้เสียชีวิตจากโรคเอดส์ประมาณ 36.7 ล้านคน (1) ความชุกของการติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลก แสดงในภาพที่ 2.1



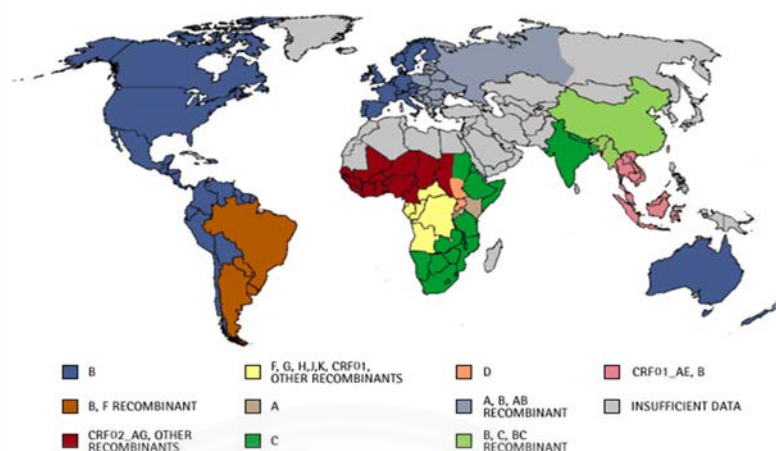
ภาพที่ 2.1 ความชุกของผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2559

(ที่มา: WHO. Global Health Observatory (GHO) HIV/AIDS data [Internet] 2016 [cited 2016 Jul 27]. Available from : <http://www.who.int/gho/hiv/en/>) (1)

ซึ่งแสดงให้เห็นว่าปัญหาโรคเอดส์ยังคงเป็นภัยคุกคาม และเป็นปัญหาเรื้อรังที่มีความซับซ้อนในการดำเนินการป้องกันและการแก้ไข สำหรับสถานการณ์การระบาดและความรุนแรงของการติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย พบว่าเมื่อสิ้นปี พ.ศ. 2559 มีจำนวนผู้ป่วยเอดส์ทั้งสิ้น จำนวน 427,332 ราย จำแนกเป็นเพศชายจำนวน 249,025 ราย และเพศหญิงจำนวน 178,307 ราย และเสียชีวิตแล้วจำนวน 15,776 ราย สะท้อนภาพให้เห็นว่ามาตรการควบคุมและป้องกันโรคเอดส์ที่ผ่านมาได้ผลดีอย่างไรก็ตามเมื่อจำแนกไปตามประชากรบางกลุ่มและบางพื้นที่ เช่น กลุ่มชายอายุมากกว่า 30 ปี ที่มาตรวจหาโรค และกลุ่มผู้ใช้สารเสพติดชนิดฉีด กลับพบว่าประชากรกลุ่มเหล่านี้มีการติดเชื้อเอชไอวีที่เพิ่มขึ้น (10) ดังนั้น การพัฒนาระบบบริการ การป้องกันและควบคุมโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ และโรคเอดส์เพื่อให้เหมาะสมกับบริบทที่เปลี่ยนแปลงไปจึงมีความสำคัญอย่างมาก

2.1.1.2 ชีววิทยาของเชื้อไวรัสเอชไอวีและพยาธิสภาพของการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (Biology of HIV and pathogenesis of HIV infection)

ไวรัสเอชไอวี (human immunodeficiency virus; HIV) จัดอยู่ใน Family Retroviridae เป็นไวรัสที่มีสายพันธุกรรมเป็น RNA (RNA virus) ประกอบด้วย RNA สายเดี่ยว 1 สาย (Single-stranded RNA) รูปทรงกลม เส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 100-200 นาโนเมตร มีแกนกลางเป็นรูปทรงกระบอก ทึบรังสีอิเล็กตรอน (electron-dense core) มีเปลือกหุ้ม (envelope) (11, 12) และสามารถจำแนกได้โดยวิธี phylogenetic analysis เป็น 2 ทัยป์ (type) คือ เชื้อเอชไอวี 1 (HIV-1) และเอชไอวี 2 (HIV-2) การติดเชื้อในคนเกิดจากเชื้อ HIV-1 เป็นสาเหตุหลัก ในกลุ่ม HIV-1 สามารถจัดแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม (group) คือ M (Main), N (New) หรือ (Non-M, Non-O), O (outlier) และ P (13) เชื้อเอชไอวีในกลุ่ม M ยังสามารถแบ่งออกเป็น 9 สับทัยป์ (subtypes หรือ clades) คือ A, B, C, D, F, G, H, J และ K ในประเทศไทยพบว่า subtype ที่สำคัญคือ B และ E ซึ่งมีความสัมพันธ์กับช่องทางการติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์และทางเข็มฉีดยา นอกจากนี้ในกลุ่ม HIV-1 ยังพบเชื้อไวรัสลูกผสม CRF (circulating recombinant forms) ที่มีอีโนมมากกว่า 1 ชนิดของสับทัยป์ เช่น CRF01_AE และ CRF02_AG เป็นต้น เชื้อไวรัสกลุ่ม M สับทัยป์ B เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อเอชไอวีในประเทศสหรัฐอเมริกาและทวีปยุโรปตะวันตก ส่วนในประเทศไทยพบไวรัสสับทัยป์ B น้อยกว่า 10% และสับทัยป์ลูกผสม CRF01_AE มากกว่า 90% จากผู้ติดเชื้อทั้งหมด (14, 15) การระบาดของเชื้อไวรัสเอชไอวีสับทัยป์ต่าง ๆ แสดงในภาพที่ 2.2



ภาพที่ 2.2 การแพร่ระบาดของสปีดและไวรัสลูกผสมของไวรัสเอชไอวี

(ที่มา: Francine E, McCutchan, Henry M, Jackson F, et al. McCutchan and colleagues are indebted to the many international collaborators who helped develop the data used to generate this map. IAVI Report. 2003.) (15)

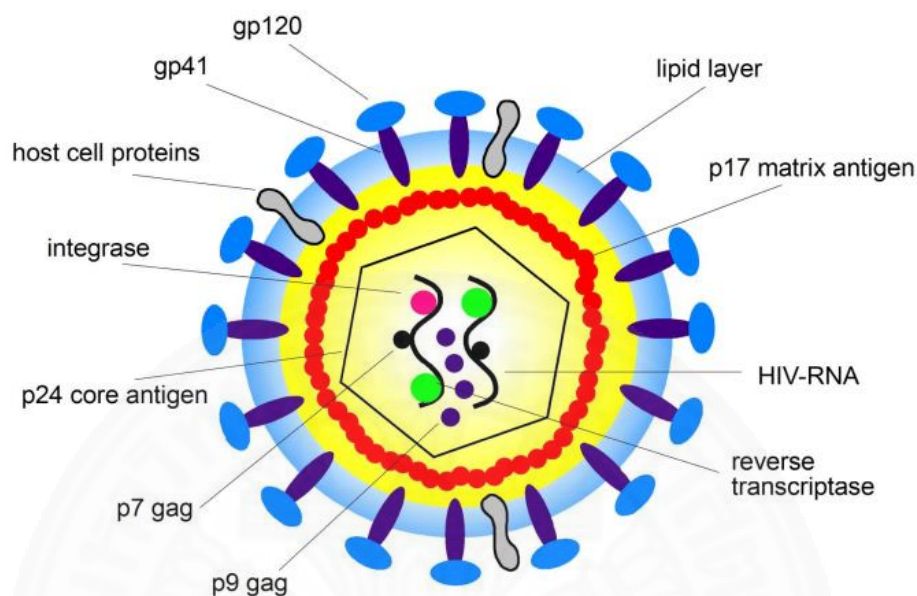
เชื้อไวรัสเอชไอวีมีลักษณะโครงสร้างพื้นฐาน (16) แสดงในภาพที่ 2.3 ประกอบด้วย envelope, core และ RNA โดยด้านนอกสุดของเชื้อเอชไอวีจะเป็นเปลือกหุ้มเรียกว่า envelope มีโครงสร้างแบบ lipid bilayer ซึ่งเป็น plasma membrane ของเซลล์โฮสต์ (host cells) และมี envelope glycoprotein กระจายอยู่ซึ่งมีลักษณะเป็นปุ่มยื่นออกมาโดยรอบเรียกว่า surface protein (gp 120) ในส่วนของ core ประกอบด้วย capsid protein (gp 24) และมี RNA ของไวรัสอยู่ภายในพร้อมทั้งเอนไซม์ต่าง ๆ เช่น reverse transcriptase (RT), integrase และ protease และในส่วนของสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัสเอชไอวีประกอบด้วย ยีนโครงสร้าง (structural gene) คือ gag, pol, env และยีนควบคุม (regulatory gene) คือ tat, rev, nef, vif, var และ vpr

ยีนโครงสร้าง (Structural gene) ประกอบด้วย

1. env (envelope gene) ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างเปลือก (envelope) ของไวรัสเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อในเซลล์โฮสต์ ได้แก่ gp 41 (transmembrane unit, TM) เป็นยีนที่ควบคุมการสร้างส่วนก้าน และ gp 120 (surface unit, SU) เป็นยีนที่ควบคุมการสร้างส่วน knob ซึ่ง gp 120 เป็นส่วนที่มักเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ได้บ่อย และมีบทบาทเกี่ยวกับการเข้าสู่เซลล์ (cell tropism) และการเกิดการรวมกลุ่มกันของเซลล์ (syncytial cell)

2. gag (group specific antigen gene) ทำหน้าที่ควบคุมการสร้าง capsid protein (p 24), matrix protein (p 17) และ nucleocapsid protein (p 7)

3. pol (polymerase gene) ทำหน้าที่ในการสร้างเอนไซม์ reverse transcriptase (RT), integrase และ protease ซึ่งได้แก่ p 66 p 51 และ p 32



ภาพที่ 2.3 โครงสร้างของเชื้อเอชไอวี

(ที่มา: Weber J. The pathogenesis of HIV-1 infection. Br Med Bull. 2001;58:61-72.) (16)

ยีนควบคุม (Regulatory gene) ประกอบด้วย

1. ยีนที่ควบคุมการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส (positive regulatory genes) ได้แก่ ยีน Tat (Transactivator of transcription) เป็นโปรตีนที่ช่วยสนับสนุนกระบวนการ transcription ของสายพันธุกรรมของเชื้อไวรัส (17, 18) Rev (Regulator of virion protein expression) เป็นโปรตีนที่ช่วยควบคุมการตัดของสาย mRNA (mRNA splicing) ทำให้มีการแสดงออกของสายพันธุกรรมแบบต่าง ๆ (19) และ Vpr (Viral protein r) เป็นโปรตีนที่สนับสนุนกระบวนการ transcription คล้ายการทำงานของ Tat และพบว่ามีสำคัญในการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส

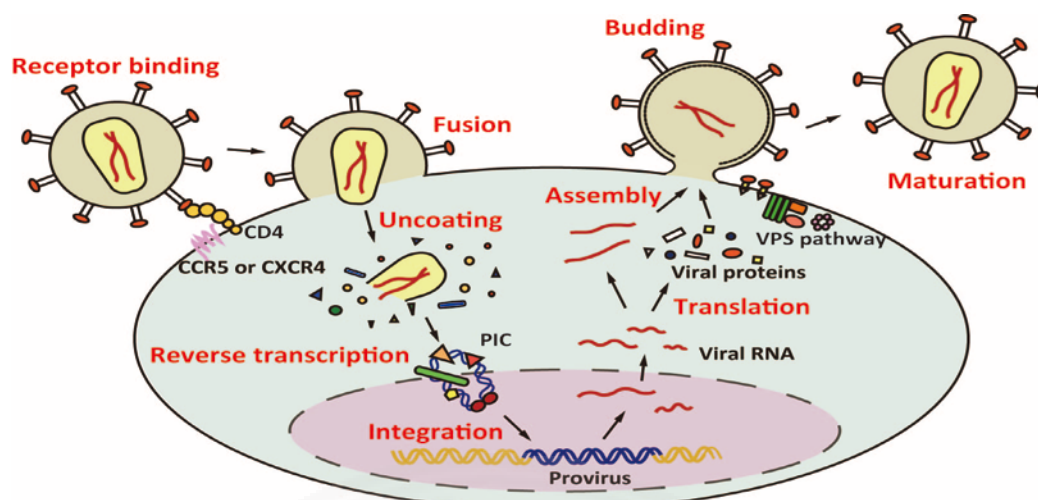
2. ยีนที่จำกัดการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส (negative regulatory genes) ได้แก่ ยีน nef (negative regulatory factor)

3. ยีนที่เกี่ยวกับการแพร่กระจายของเชื้อไวรัส ได้แก่ ยีน vpu (viral protein U) เกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีนเปลือกนอก และ vif (viral infectivity factor) เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อหรือก่อโรค

2.1.1.3 กลไกการเข้าสู่เซลล์และการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสเอชไอวี

(Viral entry and replication of HIV)

กลไกการเข้าสู่เซลล์และการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสเอชไอวี แสดงในภาพที่ 2.4 เชื้อไวรัสเอชไอวีจะเข้าสู่เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ $CD4^+$ และเซลล์อื่น ๆ ในร่างกาย เช่น โมโนไซต์ โดยเริ่มต้นจาก เชื้อเอชไอวีใช้ gp 120 ที่อยู่บนผิวของเชื้อไปจับกับเซลล์ที่มี CD4 receptor อยู่บนผิวของเซลล์ จากนั้นเชื้อเอชไอวีจะเข้าสู่เซลล์โดยอาศัย co-receptor สำคัญ 2 ชนิด คือ CCR5 (Beta chemokine receptor) ที่พบใน monocyte/macrophage และ CXCR4 (Fusin) ที่พบใน helper/inducer T lymphocytes หลังจากเชื้อเอชไอวีสามารถเข้าไปในเซลล์ได้ เชื้อจะสลัดแกนกลาง (central core) ที่หุ้มออก (uncoating) เหลือแต่สาย RNA และใช้เอนไซม์ Reverse transcriptase ในการสร้างสาย DNA จาก RNA template และมีเอนไซม์ RNAase มาแยกสาย DNA ที่สร้างขึ้นใหม่จาก RNA template และสร้างต่อเป็น Double-stranded viral DNA โดยอาศัยเอนไซม์ DNA-dependent DNA polymerase เพื่อจะเข้าไปในนิวเคลียสของเซลล์ และแทรกเข้าไปกับ chromosomal DNA โดยอาศัยเอนไซม์ integrase และอาศัยอยู่ในเซลล์ไปเรื่อยๆ เมื่อเซลล์แบ่งตัวก็จะมีสารพันธุกรรมของไวรัสผสม หรือปะปนอยู่กับสารพันธุกรรมของโฮสต์ และเมื่อมีปัจจัยบางอย่างมากระตุ้นจะทำให้มีกระบวนการ transcription ของ proviral RNA สร้างเป็น genomic RNA และ mRNA โดย mRNA จะถูกส่งออกมาใน cytoplasm และเกิดกระบวนการ translation ของ mRNA ที่ ribosome สร้างแกนกลาง (core) และเปลือกหุ้ม (envelope protein) โปรตีนที่ถูกสร้างออกมาตอนแรกจะอยู่ในรูป precursor และจะต้องมีการตัดต่อและกระบวนการ glycosylation สร้างเป็นไกลโคโปรตีนที่เหมาะสม จากนั้นก็มีการนำ genomic RNA ของไวรัสมาประกอบ (assembly) เข้ากับแกนกลาง และโปรตีนที่เป็นเปลือกหุ้มเพื่อเป็น intact viral particle และแยกตัวจากผิวเซลล์ (budding) ออกมาเป็น free virion เพื่อเข้าสู่เซลล์อื่นๆโดยตรงต่อไป (direct cell-to-cell contact) (20, 21)



ภาพที่ 2.4 กลไกการเข้าสู่เซลล์และการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสเอชไอวี

(ที่มา: Vogt V. Proteolytic processing and particle maturation. Morphogenesis and maturation of retroviruses. Curr Top Microbiol Immunol; 1996. p. 95-131.) (21)

2.1.1.4 พยาธิกำเนิดและพยาธิสภาพของการติดเชื้อเอชไอวี (Pathogenesis and pathology of HIV infection)

เมื่อมีการติดเชื้อเอชไอวีไม่ว่าจะเป็น การติดเชื้อเอชไอวีทางเพศสัมพันธ์ หรือจากการได้รับเลือดหรือเข็มฉีดยาที่ปนเปื้อนเชื้อ เชื้อเอชไอวีจะเข้าเพิ่มจำนวนในเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิด $CD4^+$ กระจายเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ internal iliac และเข้าสู่กระแสเลือด ทำให้เกิดภาวะ viremia ซึ่งในระยะ viremia นี้จะมีการแพร่กระจายของเชื้อเอชไอวีเข้าสู่ระบบทางเดินน้ำเหลืองของร่างกาย ปริมาณเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือดจะเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งมักพบสูงมากกว่า 1 ล้าน copies/mL ระยะนี้สามารถตรวจพบเชื้อเอชไอวีได้ทั้งในเลือด น้ำไขสันหลัง สิ่งคัดหลั่งจากอวัยวะสืบพันธุ์และต่อมน้ำเหลือง ต่อมาาระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีการตอบสนองโดยมีการเพิ่มขึ้นของลิมโฟไซต์ชนิด HIV-1-specific $CD8^+$ (cytotoxic T lymphocytes, CTL) เพื่อทำลายเชื้อเอชไอวี (22) ในช่วง 2 สัปดาห์แรกที่เริ่มมีอาการของการติดเชื้อเอชไอวี เซลล์ชนิด $CD4^+$ อาจลดลงจนถึงระดับที่พบในผู้ป่วยเอดส์ระยะท้าย ๆ ชนิดของเซลล์ $CD4^+$ ที่ลดลง ส่วนใหญ่จะเป็นเซลล์ naïve $CD4^+$ ($CD45RA$) หลังจากมีอาการประมาณ 3-4 สัปดาห์เซลล์ $CD4^+$ และ $CD8^+$ จะเพิ่มขึ้น แต่เซลล์ชนิด $CD8^+$ จะเพิ่มในระดับที่มากกว่าเซลล์ $CD4^+$ ทำให้อัตราส่วน $CD4^+/CD8^+$ ratio ลดลง เซลล์ $CD8^+$ ที่เพิ่มขึ้นนี้เป็นชนิดที่แสดง HLA-DR, CD38 และ CD11a/CD18 บนผิวเซลล์ ซึ่งเป็นลักษณะของลิมโฟไซต์ชนิด cytotoxic T (CTL) และจะพบว่าการเพิ่มขึ้นของเซลล์ CTL สัมพันธ์กับการลดลงของ p 24 antigen ของเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือดด้วย ต่อมาอาการทางคลินิกของผู้ติดเชื้อจะดีขึ้น เชื่อว่าเซลล์ CTL มี

ความสามารถในการควบคุมการเพิ่มจำนวนของเชื้อ (viral replication) โดยที่เซลล์ CTL จะกำจัด เซลล์ CD4⁺ ที่ติดเชื้อได้โดยตรงหรือหลังสารเคมีโมคไคน์ (chemokine) เช่น RANTES, MIP-1 α และ MIP-1 β ซึ่งสารเหล่านี้สามารถขัดขวางการจับของเชื้อเอชไอวีกับ CCR5 co-receptor ได้ ทำให้การเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวีลดลง แต่อย่างไรก็ตามเซลล์ CTL ยังไม่สามารถกำจัดเชื้อเอชไอวีได้หมด ทำให้การติดเชื้อและการเพิ่มจำนวนเชื้อเอชไอวีดำเนินต่อไปได้ และเซลล์ CD4⁺ จะค่อย ๆ ลดลงจนการดำเนินโรคเพิ่มขึ้น จากการติดเชื้อไม่มีอาการจนเป็นผู้ป่วยเอดส์เต็มขั้น และพบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่ใช้เวลาประมาณ 8-10 ปี จึงเกิดอาการของโรคเอดส์ (23)

อาการและการดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี แบ่งเป็น 3 ระยะคือระยะเฉียบพลัน (acute phase infection) ระยะเรื้อรัง (asymptomatic chronic infection) และระยะแสดงอาการ (symptomatic infection) ในระยะเฉียบพลันเกิดขึ้นหลังจากการติดเชื้อเอชไอวีประมาณ 2-3 สัปดาห์ โดยอาจมีอาการแบบ acute retroviral syndrome ได้แก่ ไข้ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว อ่อนเพลีย ซึ่งเป็นอาการที่ไม่จำเพาะ พบได้ประมาณร้อยละ 50-70 ของผู้ติดเชื้อ และอาการมักจะดีขึ้นใน 1-6 สัปดาห์ เมื่อผ่านระยะแรกมาจะเข้าสู่ระยะที่สองซึ่งเป็นระยะเรื้อรัง ผู้ป่วยจะไม่มีอาการผิดปกติ เป็นระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 8 ปี ก่อนที่จะเข้าสู่ระยะแสดงอาการ ถ้าไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี ผู้ติดเชื้อจะมีระดับเซลล์ CD4⁺ ต่ำลงเรื่อย ๆ จนถึงระดับที่ทำให้เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนได้ และเสียชีวิตในที่สุด ระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มมีอาการจนเสียชีวิตประมาณ 1-3 ปี รวมระยะเวลาตั้งแต่เริ่มติดเชื้อจนถึงเสียชีวิต โดยผู้ติดเชื้อไม่ได้รับการรักษาด้วยยาเฉลี่ยประมาณ 10-11 ปี อย่างไรก็ตาม การดำเนินโรคของผู้ติดเชื้อเอชไอวี ในแต่ละคนใช้ระยะเวลาแตกต่างกันไป และมีการศึกษาถึงลักษณะการดำเนินโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวี พบว่าสามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม (24) คือ

กลุ่ม Rapid progressor พบได้ประมาณร้อยละ 10-15 ของผู้ติดเชื้อเอชไอวี จะมีระดับเซลล์ CD4⁺ ลดลงอย่างรวดเร็ว และเข้าสู่ระยะโรคเอดส์ภายใน 2-3 ปี หลังจากได้รับเชื้อ

กลุ่ม Intermediate progressor หรือ Typical progressor พบเป็นส่วนใหญ่ของผู้ติดเชื้อ ประมาณร้อยละ 70-80 โดยพบว่าจำนวนเชื้อไวรัสจะค่อยๆเพิ่มขึ้นขณะที่ระดับเซลล์ CD4⁺ จะค่อยๆลดลงจนเข้าสู่ระยะโรคเอดส์ใช้ระยะเวลาประมาณ 6-10 ปี

กลุ่ม Long-term nonprogressor พบประมาณร้อยละ 5 ของผู้ติดเชื้อ โดยกลุ่มนี้จะมีสภาพร่างกายปกติ แข็งแรง และระดับเซลล์ CD4⁺ ปกติ อยู่เป็นเวลานาน ระยะเวลาเฉลี่ยนานกว่า 10 ปี

ผู้ที่มีเชื้อไวรัสเอชไอวีในร่างกาย เป็นผู้ที่มีโอกาสเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสได้ง่าย เนื่องจากเชื้อเอชไอวีเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะไปจับและทำลายเซลล์เป้าหมายคือเซลล์ CD4⁺ ซึ่งทำหน้าที่สำคัญในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีจำนวนเซลล์ CD4⁺ ลดลง จนถึงระดับที่

ระบบภูมิคุ้มกันไม่สามารถกำจัดเชื้อโรคต่างๆ ได้ จึงมีโอกาสเกิดการติดเชื้อโรคที่รุนแรงและลุกลามเข้าสู่อวัยวะภายในทั่วร่างกาย โดยโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อย ได้แก่ เชื้อราในช่องปาก (Oral candidiasis) งูสวัด (Herpes zoster) วัณโรค (Tuberculosis) เชื้อราที่เยื่อหุ้มสมอง (Cryptococcal meningitis) โรคปอดบวมจากเชื้อนิวโมซิสติส (Pneumocystis carinii pneumonia: PCP) โรคติดเชื้อไมโครแบคทีเรียเอเวียม คอมเพลกซ์ หรือ แมค (Mycobacterium avium complex: MAC) โรคฝึในสมอง (Toxoplasmosis) โรคติดเชื้อซัยโตเมกาโลไวรัส (Cytomegalovirus infection: CMV) และโรคติดเชื้อเพนิซิลเลียมและฮิสโตพลาสมา (Penicilliosis และ Histoplasmosis) (25)

2.1.2 โรคตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี (Liver diseases in HIV patients)

ภาวะแทรกซ้อนที่นับเป็นปัญหาสำคัญที่พบในผู้ติดเชื้อเอชไอวี โดยเฉพาะหลังจากที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีการรักษาด้วยยาต้านไวรัส (anti-retroviral therapy) ทำให้อัตราการตายด้วยโรคตับได้เพิ่มขึ้นถึง 14-18% ของการตายด้วยสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่โรคเอดส์ สาเหตุสำคัญของโรคตับในยุคของการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ได้แก่ ผลกระทบโดยตรงจากการติดเชื้อเอชไอวี การติดเชื้อร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี การได้รับยาต้านไวรัสที่มีผลข้างเคียงต่อตับ (hepatotoxicity) รวมถึงปัจจัยอื่นๆ เช่น โรคติดเชื้อฉวยโอกาสร่วม (opportunistic infection) และภาวะทางอายุรกรรม เช่น ภาวะเมตาบอลิก (26)

2.1.2.1 ผลกระทบโดยตรงของการติดเชื้อเอชไอวีต่อพยาธิสภาพของตับ

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การติดเชื้อเอชไอวีอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของตับโดยตรง และมีผลกระทบมากขึ้นเมื่อมีการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี การศึกษาที่ผ่านมาในหลอดทดลอง (*in vitro*) พบว่า เชื้อเอชไอวีสามารถติดเชื้อและเพิ่มจำนวนในระดับต่ำๆ ในเซลล์ตับ (Hepatocyte) (27) การศึกษาในเซลล์ตับของผู้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับตับอักเสบบี พบว่า การติดเชื้อร่วมกับเอชไอวี เหนี่ยวนำให้เซลล์ตับตายแบบ apoptosis ได้มากกว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเดี่ยว (28) และยังพบการติดเชื้อเอชไอวีใน hepatic stellate cells ที่ทำหน้าที่สร้างคอลลาเจนในตับ ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะ hepatic fibrosis (29) โดยทั่วไปการติดเชื้อเอชไอวี จะส่งผลให้จำนวนของเซลล์ลิมโฟไซต์ T ชนิด CD4⁺ ในเยื่อผนังลำไส้มีจำนวนลดลง ทำให้เกิดภาวะการกระจายเชื้อแบคทีเรียออกจากลำไส้ (microbial translocation) จึงพบการเพิ่มขึ้นของ lipopolysaccharide (LPS) ในเลือดผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี (30) การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวสามารถเหนี่ยวนำให้มีการสร้างและกระตุ้นเซลล์ T ขึ้นทดแทน (T cell turnover and activation) และการสร้าง pro-inflammatory cytokine ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งปัจจัยเหล่านี้จะส่งผลให้การดำเนินโรคตับอักเสบบีรุนแรงขึ้น (31) โดยมีข้อมูลการวิจัยสนับสนุนว่าภาวะ microbial translocation และการเพิ่มขึ้นของ LPS ใน

กระแสเลือดเป็นกลไกสำคัญที่เร่งการดำเนินโรคตับอักเสบในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับเชื้อเอชไอวี (32)

2.1.2.2 ผลกระทบของการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือไวรัสตับอักเสบบี (HIV and HBV/HCV coinfection) ต่อพยาธิสภาพของตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี และไวรัสตับอักเสบบีและซี มีช่องทางการติดต่อในรูปแบบเดียวกันคือ ทางเลือด เพศสัมพันธ์ และการติดต่อจากแม่สู่ลูก จึงสามารถพบการติดเชื้อร่วมกันได้บ่อย ในการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยประมาณ 6-13% โดยพบมากในประเทศที่มีการระบาดของไวรัสทั้ง 2 ชนิด เช่น ประเทศในทวีปแอฟริกา จีน และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ในประเทศตะวันตกพบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีจะมีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมากกว่าคนปกติถึง 10 เท่า โดยผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสทั้งสองชนิดร่วมกันจะมีโอกาสเกิดภาวะการทำลายตับที่สูงกว่า และมีโอกาสเกิดการอักเสบของตับจากผลข้างเคียงของยาต้านไวรัส มีการดำเนินโรคที่รุนแรง ภาวะแทรกซ้อน อัตราความพิการ และอัตราการตายที่สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อร่วมกัน (33) ส่วนการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีนั้นมีความชุกค่อนข้างแตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่มประชากร โดยทั่วไปผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวตะวันตกร้อยละ 30 มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับ ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ใช้สารเสพติดชนิดฉีด มีความชุกสูงถึงร้อยละ 90 และในกลุ่มผู้ป่วยอีโมฟีเลียที่ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยพบมีความชุกร้อยละ 7.8 จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ช่องทางติดต่อหลักของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ติดเชื้อเอชไอวีคือ การได้รับเลือดการใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน ทางเพศสัมพันธ์แบบชายรักร่วมเพศ และการติดต่อจากมารดาสู่ทารก (34-36)

รายงานการวิจัยที่ผ่านมา แสดงว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะตับแข็งในผู้ติดเชื้อเอชไอวี โดยพบว่าในภาวะตับอักเสบบีเรื้อรังจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบที่มีพังผืดในตับ มีอัตราการเปลี่ยนแปลงไปเป็นตับแข็งสูงถึงร้อยละ 9.9 ต่อปี (37) โดยทั่วไป ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง จะพัฒนาไปเป็นตับแข็งในเวลา 30 ปี แต่ถ้ามีการติดเชื้อร่วมกับเชื้อเอชไอวี พบว่าจะมีโอกาสพัฒนาไปเป็นตับแข็งได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อร่วมถึง 3 เท่า นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกัน จะพบภาวะตับอักเสบบีจากไขมันพอกตับ (hepatic steatosis) ได้บ่อย และเป็นปัจจัยเร่งให้ผู้ป่วยมีการดำเนินโรคไปสู่ระยะพังผืดรุนแรงได้อย่างรวดเร็ว (38)

ผลการศึกษาในผู้ป่วยชาวไทย แสดงว่า การติดเชื้อตับอักเสบบีหรือซี เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการเกิดภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง เพิ่มอัตราการตายในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับยาต้านไวรัส (39) และการเกิดภาวะพิษต่อตับแบบเฉียบพลันจากฤทธิ์ของยา (acute hepatotoxicity) ในกลุ่มที่เริ่มยาต้านไวรัส (40, 41) อย่างไรก็ตามข้อมูลการวิจัยเกี่ยวกับผลกระทบของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี ในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยาเป็นระยะเวลานานยังมีจำกัด การศึกษาในปี พ.ศ.

2554-2556 พบภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง 26.5% ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยที่ได้รับยาต้านไวรัสเป็นส่วนใหญ่ และพบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญของการมีภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (9) โดยทั่วไปการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ติดเชื้อเอชไอวีจะทำให้มีโรคตับที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีการดำเนินโรคเร็วกว่าผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีถึง 3 เท่า และจะทำให้เกิดพังผืดเร็วกว่าในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างเดียว ทำให้เกิดตับแข็งถึงร้อยละ 15-25 ภายใน 10-15 ปี หลังจากที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และเกิดมะเร็งตับได้ในที่สุด (42) การศึกษาติดตามภาวะแทรกซ้อนที่ตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซีจึงมีความสำคัญเป็นอย่างมาก

2.1.2.3 ผลกระทบของการใช้ยาต้านไวรัส (Anti-retroviral therapy) ต่อพยาธิสภาพที่ตับของผู้ติดเชื้อเอชไอวี

ในปัจจุบันผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวียังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้มีเพียงการใช้ยาต้านไวรัสเพื่อยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสไม่ให้มีการแพร่กระจายอย่างรวดเร็ว ซึ่งสูตรยามาตรฐานของการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีคือ Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) ประกอบด้วยการใช้ยาต้านไวรัสร่วมกันอย่างน้อย 3 ชนิดจากกลุ่มยาที่ต่างกันอย่างน้อย 2 กลุ่ม โดยยาต้านไวรัสในปัจจุบัน แบ่งออกเป็น 6 กลุ่ม ดังต่อไปนี้

1. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ได้แก่ Zidovudine (AZT, ZDV), Lamivudine (3TC), Didanosine (ddI), Stavudine (d4T), Abacavir (ABC), Tenofovir (TDF), NRTIs Combination (AZT/3TC 300/150 mg, d4T/3TC 30/150 mg, TDF/FTC 300/200 mg)
2. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) ได้แก่ Efavirenz (EFV), Etravirine (ETR), Nevirapine (NVP) และ Rilpivirine (RPV)
3. Protease inhibitors (PIs) ได้แก่ Amprenavir (APV, Agenerase), Atazanavir (ATZ, Reyataz), Darunavir (TMC114, Prezista), Fosamprenavir (Lexiva), Indinavir (IDV, Crixivan), Lopinavir (LPV), Nelfinavir (NFV, Viracept), Ritonavir (RTV, Norvir), Saquinavir (SQV, Fortovase/Invirase) และ Ttipranavir (TPV, Aptivus)
4. Fusion inhibitors (FIs) ได้แก่ Enfuvirtide
5. Entry inhibitors: CCR5 co-receptor antagonist ได้แก่ VCV, Maraviroc (MVC) และ Aplaviroc
6. Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) ได้แก่ Raltegravir (RAL), MK-0518, Elvitegravir (EVG) และ GS-9137

การให้ยาต้านไวรัสมีจุดประสงค์เพื่อลดปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวี (viral load) เพื่อให้ระดับจำนวนเซลล์ CD4⁺ ให้กลับสู่ระดับปกติมากที่สุด ในประเทศไทยเริ่มมีการให้ยาต้านไวรัสตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 สูตรยาต้านไวรัสสูตรแรกที่ใช้เป็นมาตรฐานคือ NRTIs และ NNRTIs เว้นแต่เมื่อเกิดผลข้างเคียงจากยากลุ่ม NNRTIs จึงจะเปลี่ยนเป็น Pls-based regimen (43) ข้อมูลจากงานวิจัยแสดงว่าในช่วงระหว่างปี พ.ศ. 2543-2550 มีการให้ยาสูตรแรกคือ ยาในกลุ่ม NRTIs 2 ชนิดร่วมกับยา ซึ่งทราบกันดีว่ามีผลข้างเคียงต่อดับ มีโอกาสเกิดภาวะพิษต่อดับจากการให้ยาเฉียบพลัน (acute anti-retroviral associated hepatotoxicity) (44) และยังใช้อยู่จนกระทั่ง ปี พ.ศ. 2557 ที่ถูกกำหนดให้เป็นสูตรทางเลือกแทนโดยมีสูตรยา NRTIs ร่วมกับยา efavirenz ซึ่งก็เป็นตัวยาที่มีรายงานว่าเกิดพิษต่อดับได้เช่นเดียวกันแต่มีอุบัติการณ์น้อยกว่าเป็นยาสูตรแรกแทน (45) การที่ยาต้านไวรัสมีผลข้างเคียงที่ดับจึงต้องมีการเฝ้าระวังและตรวจติดตามภาวะพิษต่อดับจากการให้ยาอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วย

การศึกษาที่ผ่านมารายงานว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัส HAART เกิดภาวะพิษต่อดับ (hepatotoxicity) ได้สูงถึงประมาณร้อยละ 10 ในแต่ละปีจะมีจำนวนผู้ป่วย 2.6 คน ใน 100 คน เกิดภาวะพิษต่อดับ (26) จากการรายงานอุบัติการณ์ของการเกิดความผิดปกติของตับภายหลังได้รับการรักษา ด้วยยาต้านไวรัสพบว่ามีความแตกต่างกันตามกลุ่มผู้ป่วย และกลุ่มยาต้านไวรัสที่ได้รับ ตั้งแต่ร้อยละ 2-18 (46, 47) ข้อมูลจากการศึกษาในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยที่กำลังรับยาต้านไวรัส โดยไม่มีการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบพบว่า มีอุบัติการณ์ของภาวะตับอักเสบรวมถึง 5.4 ต่อ 100 คนต่อปี โดยมีค่ามัธยฐานของเวลาตั้งแต่ได้รับยาต้านไวรัสถึงการแสดงอาการที่ 1.3 ปี (IQR, 0.5-3.5) (48) ซึ่งให้เห็นว่าในกลุ่มผู้ป่วยชาวไทย ก็มีโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ดับจากการได้รับยาต้านไวรัส ดังนั้นการเลือกสูตรยาสำหรับผู้ป่วยจึงมีความสำคัญอย่างมาก โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบ และกำหนดให้มีการเฝ้าระวังภาวะพิษต่อดับในผู้ป่วยที่เริ่มยาต้านไวรัส และควรต้องมีการตรวจติดตามการทำงานของตับในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสในระยะยาวต่อไป

2.1.2.4 การตรวจประเมินภาวะแทรกซ้อนที่ดับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี

ตับจัดเป็นอวัยวะภายในที่มีขนาดใหญ่ที่สุดของร่างกาย มีน้ำหนักประมาณ 1.5 กิโลกรัม รูปร่างคล้ายปิรามิด อยู่ชิดทางด้านล่างของกระบังลมทางด้านขวา เป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่เป็นโรงงานผลิตสารที่ช่วยในการยังชีพและเติบโตของเซลล์ชนิดต่างๆของร่างกาย เช่น โคลเลสเตอรอล น้ำดี สารที่ทำให้เลือดแข็งตัว อัลบูมิน และอื่นๆ ตับสามารถเปลี่ยนสภาพยาที่รับประทานเข้าไป เพื่อให้ออกฤทธิ์ต่ออวัยวะที่ต้องการ และยังสามารถทำลายพิษที่มาจากภายนอก เช่น เชื้อโรคและยา หรือจากภายใน เช่น ของเสียจากเซลล์ เป็นต้น ซึ่งโรคที่เกี่ยวข้องกับตับนั้นมีหลายชนิด ทั้งตับอักเสบบ ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อไวรัส หรือจากสารพิษ กรรมพันธุ์ หรือภาวะภูมิแพ้นตนเอง และตับแข็ง โดยภาวะ

ตับแข็งนี้เกิดจากภาวะที่ตับทำงานได้ลดลง ซึ่งเกิดจากการที่ตับมีการอักเสบแบบเรื้อรัง เมื่อนานเข้า เนื้อตับที่ปกติจะเริ่มมีพังผืดเกิดขึ้น จนในที่สุดเนื้อตับที่มีพังผืดมากกว่าปกติก็จะกลายเป็นตับแข็ง สาเหตุที่ก่อให้เกิดโรคตับแข็งที่พบบ่อย ได้แก่ การดื่มแอลกอฮอล์ ไวรัสตับอักเสบบ (ชนิดบีและซี) และภาวะไขมันเกาะตับ และสาเหตุอื่นๆ ที่อาจพบได้ เช่น Primary biliary cirrhosis (PBC), Primary sclerosing cholangitis (PSC), Wilson's disease, Autoimmune hepatitis (AIH) เป็นต้น (49)

ดังนั้นการวินิจฉัยและการประเมินอาการของผู้ป่วยโรคตับจึงมีความสำคัญ โดยพื้นฐานแล้ว จะมีการใช้ Liver function tests (LFTs) บ่งบอกถึงความผิดปกติที่เกิดขึ้นในตับ เช่น การตรวจเอนไซม์ตับ (enzyme tests) เป็นตัวบ่งชี้ (markers) ของภาวะ liver injury ได้แก่ เอนไซม์ที่บ่งบอกการอักเสบของเซลล์ตับ (hepatocellular injury) เช่น alanine aminotransferase (ALT) และ aspartate aminotransferase (AST) เอนไซม์ที่บ่งบอกภาวะ cholestasis หรือโรคของระบบท่อน้ำดี เช่น alkaline phosphatase (ALP) และ gamma glutamyl transpeptidase (GGT) และการตรวจการทำงานของตับ (Liver function test) เช่น serum albumin, prothrombin time (PT) และ serum bilirubin (50)

ปัจจุบันวิธีการตรวจชิ้นเนื้อตับ (Liver biopsy) ถือเป็นวิธีมาตรฐานในการประเมินภาวะผิดปกติในตับ สามารถบ่งบอกถึงพยาธิสภาพในตับ โดยการประเมินการเกิดพังผืด (Fibrosis) อย่างไรก็ตามวิธีนี้อาจมีปัญหาเรื่องคุณภาพของตัวอย่างชิ้นเนื้อที่เก็บ และวิธีการเจาะเก็บมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนสูง จัดเป็น invasive method ดังนั้นจึงมีการพัฒนาวิธีการประเมินพังผืดในตับโดยวิธีที่เสี่ยงน้อยกว่า เช่น การใช้เครื่องมือตรวจโดยหลักการอัลตราซาวนด์ (Transient elastography (TE)) ได้แก่ เครื่องไฟโบรสแกน (FibroScan, EchoSens) และการตรวจตัวบ่งชี้ในเลือด (Serological markers) ซึ่งจัดเป็นวิธีแบบ non-invasive method

สำหรับการตรวจตัวบ่งชี้ในเลือด (Serological markers) แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม (51) คือ

1. ตัวบ่งชี้จากการเจาะเลือดทั่วไป (Routine blood tests of liver function) ใช้ผลการตรวจจากงานประจำมาคำนวณค่าตัวบ่งชี้ของความผิดปกติที่ตับ
 - APRI: Aspartate aminotransferase to platelet ratio index คำนวณโดยใช้สูตร $(AST [IU/L] / \text{upper normal limit of AST}) / \text{platelet counts } [10^9/L] \times 100$
 - Fibrotest คำนวณจาก $\alpha 2$ macroglobin, apolipoprotein A1, Haptoglobin, glutamyltransferase, และ bilirubin
 - Forn's index คำนวณจากอายุ (Age) ค่า AST เกล็ดเลือด (Platelet) และระดับ Cholesterol ในเลือด

- FIB-4 คำนวณจากอายุ (age), ค่า AST, ALT และเกล็ดเลือด (platelet) คำนวณโดยใช้สูตร $age \text{ (years)} \times AST \text{ [U/L]} / (\text{Platelets } [10^9/\text{L}] \times \text{ALT } [U/L]^{1/2})$

2. ค่าบ่งชี้เอกซ์ตราเซลล์ลุ่มาแมทริกซ์ ECM (Extracellular matrix metabolism)

- กรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acid (HA))

- โพรคอลลาเจน (Procollagen)

- เมทาลโลโปรตีนเนส (Metalloproteinases)

- วายเคแอล 40 (YKL-40)

3. ตัวอย่างจากการเจาะเลือดทั่วไป (routine blood tests of liver function)

และค่าบ่งชี้เอกซ์ตราเซลล์ลุ่มาแมทริกซ์ ECM (extracellular matrix metabolism) ร่วมกัน (ECM and routine blood tests)

- Fibrometer คำนวณจาก เกล็ดเลือด (platelet), prothrombin index, AST, $\alpha 2$ macroglobulin, กรดไฮยาลูโรนิก (HA), ยูเรีย (urea) และอายุ (age)

- European fibrosis index คำนวณจาก อายุ (age), กรดไฮยาลูโรนิก (HA), Procollagen III N peptide และ tissue inhibitor of metalloproteinase

- Hepascore คำนวณจาก $\alpha 2$ macroglobulin, กรดไฮยาลูโรนิก (HA), bilirubin และ glutamyltransferase

ในส่วนการประเมินภาวะแทรกซ้อนที่ตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีนั้น ตามข้อกำหนดพื้นฐานในการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจตัวอย่างของการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ก่อนการได้รับยาต้านไวรัส เพื่อประกอบการตัดสินใจของแพทย์ ในการกำหนดสูตรยา และมีการตรวจติดตามเพื่อประเมินภาวะพิษต่อตับจากฤทธิ์ยาต้านไวรัส ตามเกณฑ์ของ The International Consensus Meeting for Drug-induced Liver Injury โดยใช้อัตราส่วนของระดับซีรัม alanine aminotransferase (ALT) ต่อ alkaline phosphatase (ALP) หรือ ALT/ALP ช่วยในการแบ่งรูปแบบการทำลายเซลล์ตับออกเป็น 3 รูปแบบได้แก่ hepatocellular pattern (อัตราส่วนของค่า ALT/ALP>5) mixed pattern (อัตราส่วนของค่า ALT/ALP 2-5) และ cholestatic pattern (อัตราส่วนของค่า ALT/ALP<2) และยังมีการประเมินระดับการเกิดภาวะพิษต่อตับ (ARV-associated hepatotoxicity) ได้เป็น 1-4 เกรด ตามข้อกำหนดของ AIDS Clinical Trial Group scale of liver toxicity (ACTG) โดยระดับ 3-4 จัดเป็นภาวะพิษต่อตับที่เกิดจากการให้ยาต้านไวรัส (19) ในกลุ่มที่ติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ก็จะได้รับ การตรวจติดตามภาวะพังผืดในตับ (hepatic fibrosis) ทั้งวิธีเจาะด้อมาตรฐาน หรือ ตรวจตัวอย่างซีรัม ได้แก่ APRI, Fibro test, Fon's index และ FIB-4 เพื่อประกอบการดูแลรักษาให้เหมาะสม (45)

2.1.3 กลไกการดำเนินโรคตับเรื้อรัง (Chronic liver disease) ในการติดเชื้อเอชไอวี: บทบาทของภาวะการอักเสบที่ตับ (Liver inflammation)

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีในยุคการใช้ยาต้านไวรัส HAART มีโอกาสมากขึ้นในการป่วยด้วยภาวะแทรกซ้อนที่ตับอย่างเรื้อรัง จากปัจจัยต่างๆดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ที่สำคัญได้แก่ การเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวีในเซลล์ตับและเซลล์ hepatic stellate การติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซี และการจากผลข้างเคียงของยาต้านไวรัสเอชไอวี ทำให้กลไกการดำเนินโรคไปสู่โรคตับเรื้อรังในผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีความหลากหลาย (2) อย่างไรก็ตามข้อมูลจากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงว่าการอักเสบที่ตับ (liver inflammation) อาจเป็นกลไกพื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับอย่างเรื้อรังในผู้ติดเชื้อเอชไอวี (52, 53)

กลไกของโรคตับเรื้อรังในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ได้รับการศึกษาอย่างมากในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี โดยพบว่า การติดเชื้อร่วมกันทำให้มีการอักเสบเรื้อรังที่ตับ (liver inflammation) อย่างต่อเนื่อง นำไปสู่ภาวะพังผืดในตับ (liver fibrosis) ภาวะตับแข็ง (cirrhosis) และตับวาย (liver failure) หรือมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) (53) การติดเชื้อของไวรัสเอชไอวีเองในเซลล์ตับและเซลล์ hepatic stellate และการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บในบริเวณตับ (liver injury) เน้นยวนำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะการตอบสนองของเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดที่เป็นหลัก (T cell-mediated response) ข้อมูลการวิจัยชี้ว่ามีการหลั่งสารไซโตไคน์ในกลุ่ม inflammatory cytokines และคีโมไคน์ (chemokines) ในบริเวณตับ โดยการทำงานของระบบสารหลั่งคีโมไคน์จะทำหน้าที่คัดเลือกเม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ เข้าสู่บริเวณตับ (leukocyte recruitment) ได้แก่เซลล์ cytotoxic T lymphocyte (CTL), neutrophil, monocyte/macrophage, dendritic (DC) และ natural Killer (NK) ปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นโดยการทำงานของจากเซลล์เหล่านี้จะซ้ำเติมให้เกิดการทำลายตับและการอักเสบเรื้อรังบริเวณตับ (3, 53) ข้อมูลการศึกษาในระดับโมเลกุลยังสนับสนุนว่าองค์ประกอบในกระบวนการอักเสบที่ตับมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดพังผืด (fibrinogenesis) ที่จะนำไปสู่ภาวะตับแข็งและตับวายหรือมะเร็งตับในที่สุด (52)

ในส่วนกลไกการเกิดโรคตับเรื้อรังจากผลข้างเคียงของยาต้านไวรัส นั้น ยังมีข้อมูลค่อนข้างน้อย การศึกษาที่ผ่านมาชี้ว่า ภาวะแทรกซ้อนที่ตับจากการได้รับยามีกกลไกพื้นฐานอยู่ 4 กลไก ได้แก่ (1) พิษโดยตรงจากยาหรือเมตาบอลิซึมของยา (Direct toxicity/Drug metabolism) (2) ภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity) (3) พิษต่อไมโทคอนเดรีย (Mitochondria toxicity) (4) และ immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) (26) การศึกษาที่ผ่านมาได้มีการรายงานถึงภาวะพิษต่อตับจากการให้ยาต้านไวรัสที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน ยาในกลุ่ม NNRTIs มักเกิดภาวะแทรกซ้อนจากพิษของยาโดยตรง หรือการเกิดภาวะภูมิไวเกิน โดยมักจะแสดงอาการอยู่ 2 ช่วง

ช่วงแรกเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายในระยะเวลาเป็นวันหรือสัปดาห์ ส่วนช่วงที่ 2 มักเกิดขึ้นหลายเดือนหลังจากนั้น ยาที่พบผลข้างเคียงต่อดับได้บ่อยคือยา nevirapine ที่มักเกิดภาวะพิษต่อดับ (ARV-hepatotoxicity) จากภาวะภูมิไวเกิน ที่อาจนำไปสู่ภาวะตับวายได้ในที่สุด (52) เมื่อผู้ป่วยได้รับยาด้านไวรัสยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อ ทำให้พบการลดลงของระดับ HIV RNA ในซีรัมผู้ป่วย จำนวนเชื้อที่ลดลงส่งผลให้อัตราการทำลายเซลล์ CD4⁺ ลิมโฟไซต์ลดลงจึงทำให้ระดับ CD4⁺ ลิมโฟไซต์ ค่อยๆกลับเพิ่มขึ้นในระยะ 2 สัปดาห์ ซึ่งอาจเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิดภาวะ Immune restoration นำไปสู่การอักเสบที่ตบมากขึ้นจากภาวะ IRIS การศึกษาในกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซี พบว่า หลังการเริ่มยาด้านไวรัสเอชไอวี พบการอักเสบที่ตบและเกิด hepatic failure ในกลุ่มผู้ติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี และมีการพัฒนาเข้าสู่ระยะตบแข็งได้เร็วขึ้นในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี (52) อย่างไรก็ตามข้อมูลโดยตรงที่แสดงถึงการอักเสบเรื้อรังต่อเนื่องที่ตบจากจากการได้รับยาด้านไวรัสเอชไอวียังคงไม่ชัดเจน ในขณะที่ยังมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีรวมทั้งผู้ป่วยเอดส์ชาวไทยที่เริ่มมีการให้ยาด้านไวรัส ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 ที่ยังต้องมีการศึกษาติดตามภาวะแทรกซ้อนที่ตบระยะยาว รวมถึงควรมีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่เกี่ยวข้องในการดำเนินเข้าสู่โรคตบ โดยเฉพาะปัจจัยทางพันธุกรรมในชาวไทยต่อไป (48)

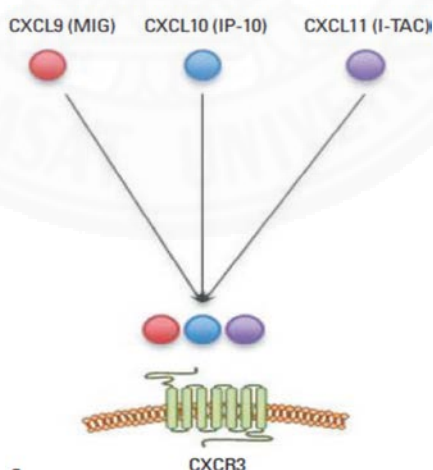
2.1.4 บทบาทของสารหลัง Interferon gamma-inducible protein 10 (IP-10) ในโรคตบอักเสบ

2.1.4 1. สารหลัง Interferon gamma-inducible protein 10 (IP-10)

Interferon gamma-inducible protein 10 (IP-10) หรือ C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10) คือ โปรตีนขนาดเล็กเพียง 8.9 kiloDalton จัดเป็นสารหลังคีโมคัยน์ (Chemokine) ในกลุ่มที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบจึงจัดอยู่ในกลุ่ม inflammatory chemokine และโดยโครงสร้างถูกจัดอยู่ในกลุ่ม CXC chemokine family การสร้างสารหลังชนิดนี้ควบคุมโดยยีน CXCL10 หรือยีน IP-10 เซลล์ชนิดที่สร้างและหลั่งสาร IP-10 ได้แก่ monocyte, endothelium, fibroblasts cell และเซลล์ตับ (hepatocyte) โดยจะสร้างเมื่อได้รับการกระตุ้นโดยสารหลัง interferon gamma (IFN- γ) (54) โดยปกติสารหลังคีโมคัยน์ชนิด IP-10 มีบทบาทในกระบวนการคัดเลือกเม็ดเลือดขาวมายังบริเวณที่มีการอักเสบ (leukocyte recruitment) ไลแกนด IP-10 จะเข้าจับกับโมเลกุลตัวรับ CXCR3 ซึ่งพบมากบริเวณผิวของเซลล์ลิมโฟไซต์ Th1 และ NK และเซลล์ dendritic การจับกันนี้จะกระตุ้นและเหนี่ยวนำเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิด T และ NK เซลล์โมโนไซต์ เซลล์แมคโครฟาจ และเซลล์ dendritic ให้เคลื่อนที่มายังบริเวณที่มีการติดเชื้อ ซึ่งเป็นกลไกพื้นฐานที่ส่งเสริมให้เกิดการอักเสบในบริเวณที่มีสิ่งกระตุ้น และเป็นส่วนสำคัญในการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันปกติ นอกจากนี้สารหลัง IP-10 ยังมีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมการยึดเกาะของ

T-cell กับเซลล์ endothelium ยับยั้งกระบวนการ bone marrow colony formation และยังเกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) (55, 56)

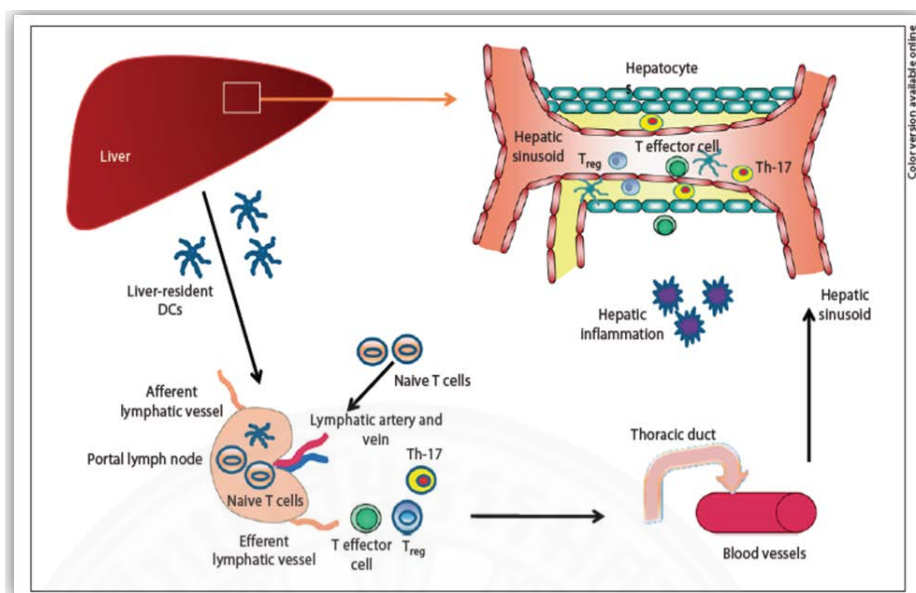
ในระบบคีโมคัยน์ IP-10/CXCR3 นี้ยังมีไลแกนด์ (Ligand) คู่สมของตัวรับ CXCR3 อีก 2 ชนิด ได้แก่ CXCL9 (Monokine induced by IFN- γ : MIG) และ CXCL11 (IFN-inducible T cell chemoattractant: ITAC) โดยสารหลังคีโมคัยน์เหล่านี้จะจับกับโมเลกุลตัวรับ CXCR3 ซึ่งจัดเป็น G-protein-coupled receptor ที่ปรากฏอยู่บนผิวเซลล์ลิมโฟไซต์ T ที่ถูกกระตุ้น และยังมีพบในเซลล์อื่นๆ เช่นเซลล์ตับ เซลล์ hepatic stellate, เซลล์ NK, เซลล์ endothelium และเซลล์ epithelium บางชนิด ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับหน้าที่ของเซลล์ในระบบ Th1 ในปัจจุบันพบว่า มีไลแกนด์ที่จับจำเพาะกับตัวรับ CXCR3 นี้ 3 ชนิด ได้แก่ CXCL9 CXCL10 และ CXCL11 แสดงในภาพที่ 2.5 ในภาวะที่มีการติดเชื้อไวรัสตับจะมีการกระตุ้น Th1 cytokine คือ interferon-gamma (IFN- γ) และ tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ CXCR3 ligands ในกระแสเลือดและตับของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (57) นอกจากนี้ CXCR3 ยังกระตุ้นให้เกิดการไหลทะลักของ Ca^{++} เข้าสู่บริเวณภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์ (Ca^{++} influx) กระตุ้นให้เกิดสัญญาณสายต่างๆภายในเซลล์ (Intracellular signal transduction pathways) ตามมา และเกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและการทำงานของเซลล์ ทำให้เซลล์สามารถเคลื่อนที่มายังบริเวณที่มีการติดเชื้อได้ การทำงานของสารหลัง IP-10 จึงมีความสำคัญมากในภาวะการอักเสบ และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย (56)



ภาพที่ 2.5 ระบบสารหลังคีโมคัยน์ CXCR3 ligand และ Receptor

(ที่มา: Kang W, Shin E-C. Clinical implications of chemokines in acute and chronic hepatitis C virus infection. Yonsei Med J. 2011;52(6):871-8.) (58)

การศึกษาที่ผ่านมาในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี พบว่ามีการกระตุ้นและชักนำให้เม็ดเลือดขาวเข้าสู่บริเวณตับ โดยการทำงานของระบบคีโมคัยน์ เมื่อมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี เชื้อไวรัสจะเข้าติดเชื้อเซลล์ตับ (hepatocyte) ซึ่งเป็นเซลล์เป้าหมายหลัก และเมื่อเชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์ตับจะเกิดการกระตุ้น pattern-recognition receptors (PRR) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ปรากฏชนิดหนึ่งบนผิวเซลล์ตับ มีหน้าที่ในการจดจำ viral motif และส่งผลให้มีการสร้างสารหลังคีโมคัยน์ชนิดต่างๆ ได้แก่ CCL2, CCL3, CCL5 และ CXCL10 ที่ทำหน้าที่ชักนำให้เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immune response) ได้แก่เซลล์ natural Killer (NK cell), NK T-cell, monocytes และ dendritic cell ให้เข้ามาสู่บริเวณที่มีเซลล์ติดเชื้อไวรัส จากนั้นเซลล์เหล่านี้จะหลั่งสารคีโมคัยน์ และ interferons (IFN) โดยเฉพาะเซลล์ monocyte และ NK T cell จะสร้าง IFN- γ ไปกระตุ้นเซลล์ตับ และเซลล์ monocyte ให้ผลิตสารหลัง CXCL10 และ CCL5 ให้มากขึ้น ขณะเดียวกันเซลล์ dendritic จะสร้าง CCL3 และ IFN- γ ไปกระตุ้นเซลล์ monocyte ให้เพิ่มการสร้างคีโมคัยน์ ชนิดต่าง ๆ ให้มากขึ้น โดยการสร้างสารหลังคีโมคัยน์ เหล่านี้จะเป็นกลไกพาเซลล์ effector T ทั้งเซลล์ CD8⁺ T และ CD4⁺ T โดยเฉพาะ T helper type 1 cell (Th1) มายังบริเวณที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (3) แสดงในภาพที่ 2.6 และข้อมูลการวิจัยที่ผ่านมาชี้ให้เห็นว่าลิมโฟไซต์ชนิด T ในตับ (Intrahepatic T cells) จะมีการแสดงของตัวรับในระบบสารหลังคีโมคัยน์ (chemokine receptors) ที่สัมพันธ์กับการตอบสนองของ Th1 ซึ่งได้แก่ตัวรับ CXCR3, CXCR6, CCR1 และ CCR5 ซึ่งแต่ละตัวรับจำเพาะต่อคีโมคัยน์จะมีหน้าที่ในการเหนี่ยวนำการเคลื่อนที่ของเซลล์ต่างๆในตับ เช่นตัวรับ CCR5 จะนำเหนี่ยวนำเซลล์ลิมโฟไซต์ ให้เคลื่อนที่ไปยัง portal tract ขณะที่ตัวรับ CXCR3 จะแสดงออกเด่นที่บริเวณ parenchyma และ sinusoids ส่วนตัวรับ CXCR6 จะแสดงออกเด่นในเซลล์ตับที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี และ CXCL8/CXCR1 จะนำพา cytotoxic T cells (57)



ภาพที่ 2.6 การกระตุ้นและชักนำให้เม็ดเลือดขาวเข้าสู่บริเวณตับ โดยการทำงานของระบบคีโมคัยน์และตัวรับคีโมคัยน์

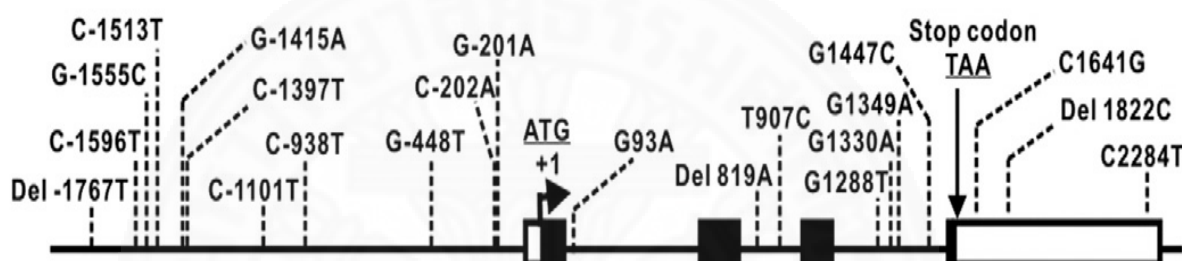
(ที่มา: Oo YH, Adams DH. The role of chemokines in the recruitment of lymphocytes to the liver. *J autoimmun.* 2010; 34(1):45-54.) (3)

เมื่อติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ร่างกายจะมีการตอบสนองโดยการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันตามกระบวนการข้างต้น ถ้าระบบภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นมานี้ไม่สามารถกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีได้ กระบวนการเหล่านี้จะเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง ก่อให้เกิดภาวะตับอักเสบซีเรื้อรังได้ โดยการอักเสบซ้ำๆ มักจะกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันแบบ Th1 (Intrahepatic Th1-mediated inflammation) ที่เกิดจากฤทธิ์ของสารหลั่ง IFN- γ และสารหลั่งคีโมคัยน์ ชนิดต่างๆ การอักเสบของเซลล์ตับอย่างเรื้อรัง ยังกระตุ้นการเกิดพังผืดในตับ (liver fibrosis) ที่เป็นพยาธิสภาพสำคัญของโรคตับเรื้อรัง ที่อาจนำไปสู่โรคตับระยะสุดท้าย (end stage liver disease หรือมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ได้ ผลกระทบเหล่านี้มีความรุนแรงมากกว่าการอักเสบจากเชื้อไวรัสโดยตรง จากข้อมูลการวิจัยที่ผ่านมามีจำนวนมากแสดงให้เห็นถึงกลไกการทำงานของสารหลั่ง IP-10 ร่วมกับไซโตคัยน์ต่างๆ เช่น IFN- γ ในกระบวนการอักเสบของเซลล์ตับโดยเฉพาะในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี แต่ยังคงขาดข้อมูลความเกี่ยวข้องของระบบสารหลั่ง IP-10 ในพยาธิสภาพของการอักเสบในตับ ในโรคอื่นที่มีการอักเสบบริเวณตับเช่นกัน รวมทั้งในการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี

2.1.4.2 ความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยว ในยีน IP-10

การศึกษาถึงความสำคัญของสารหลัง IP-10 (CXCL10) ในระดับยีน พบว่า ยีน IP-10 มีความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยว (single nucleotide polymorphisms; SNP) อยู่หลายจุด และพบว่า SNP เหล่านี้มีความสัมพันธ์กับโรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบโดยเฉพาะโรคไวรัสตับอักเสบบี และซี โดยได้แสดงตัวอย่างการศึกษาไว้ในตารางที่ 2.1

จากการศึกษาของ Deng G และคณะ (6) ได้ทำการศึกษาโดยการวิเคราะห์ลำดับนิวคลีโอไทด์บริเวณยีน IP-10 ขนาดความยาว 4228 คู่เบส พบว่ามี SNP ของยีน IP-10 จำนวน 21 SNP แสดงในภาพที่ 2.7



ภาพที่ 2.7 IP-10 Gene organizations

(ที่มา: Deng G, Zhou G, Zhang R, Zhai Y, Zhao W, Yan Z, et al. Regulatory polymorphisms in the promoter of CXCL10 gene and disease progression in male hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology*. 2008;134(3):716-26. e2.) (6)

โดยทั้งหมดอยู่ในส่วน non-coding region รวมทั้งตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในบริเวณโปรโมเตอร์ของยีน การศึกษาครั้งนี้พบว่า SNP ตำแหน่ง G-201A มีความสัมพันธ์กับการดำเนินของโรคในผู้ป่วยชายที่เป็นพาหะโรคไวรัสตับอักเสบบี (dominant model, odd ratio 1.53, $p < 0.001$) ขณะที่ความหลากหลายชนิดอื่น ๆ เช่น C-1513T ไม่มีความสัมพันธ์ในการดำเนินโรค และยังพิสูจน์ว่าการเกิด SNP ตำแหน่ง G-201A นี้ ส่งผลถึงการแสดงออกของยีน IP-10 โดยพบว่าในผู้ป่วยที่มีอัลลีล A จะมีระดับ IP-10 mRNA และระดับ IP-10 ในซีรัม และเนื้อเยื่อตับสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มี อัลลีล A (59) ในการทดลองแบบ *in vitro* เพื่อศึกษาการทำงานของโปรโมเตอร์ในส่วนที่มีความหลากหลายตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T โดยวิธี Luciferase assay พบว่า pGL3-Enhancer-201A มีระดับ Luciferase activity มากกว่า pGL3-Enhancer-201 G ถึง 1.7 เท่า (t-test; $p = 0.003$) และใน pGL3-Enhancer-1596T-201A มีระดับ Luciferase activity มากกว่า pGL3-Enhancer -1596C-201G ถึง 2.3 เท่า (t-test; $p < 0.001$) การเกิด SNP ชนิดตำแหน่ง G-201A นี้เชื่อว่าจะอยู่ระหว่างลำดับเบสที่เป็นตำแหน่งจับของ nuclear factor $\kappa\beta 1$ และ nuclear

factor $\kappa\beta 2$ ความหลากหลายของนิวคลีโอไทด์เดี่ยวที่เกิดขึ้นจึงส่งผลต่อความสามารถในการจับของ nuclear protein ที่ควบคุมการแสดงออกของยีน IP-10 ทำให้ระดับการแสดงออกของยีนเปลี่ยนแปลงไป (6, 60) ความหลากหลายตำแหน่ง G-201A นี้ยังพบว่าสัมพันธ์กับการดำเนินโรคตัวอักเสบบีเรื้อรังอีกด้วย (7) ส่วนความหลากหลายที่ตำแหน่งอื่น ๆ ของยีน IP-10 มีการศึกษาน้อยกว่า ยกตัวอย่าง เช่น ชนิด rs56061981G>A ที่พบมีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วย PEG-interferon α ในโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (8)

2.1.4.3 ความเกี่ยวข้องของนิวคลีโอไทด์เดี่ยว ในยีน IP-10 และระดับของสารหลัง IP-10 กับโรคตับ

จากการรายงานผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการแสดงออกของยีน IP-10 มีความเกี่ยวข้องกับโรคที่มีกระบวนการอักเสบที่เกิดจากการทำงานของเซลล์ Th1 เช่น โรคผิวหนัง psoriasis (61) multiple sclerosis (62) rheumatoid arthritis (63) inflammatory bowel disease (64) โรคติดเชื้อ Enterovirus 71 (64) และโรคตัวอักเสบบีเรื้อรัง (5) การศึกษาจำนวนมากสนับสนุนว่าการแสดงออกของสารหลัง IP-10 ในระดับโปรตีนและระดับ mRNA มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคตัวอักเสบบีเรื้อรังจากการติดเชื้อไวรัสบีและซี การศึกษาในการกลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับเชื้อเอชไอวี พบว่า มีระดับ IP-10 ในซีรัมสูงกว่าผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเดี่ยวและยังพบว่าการแสดงออกของ IP-10 มีบทบาทสำคัญในการดำเนินโรคตัวอักเสบบีชนิดซี และการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อร่วมกับไวรัสเอชไอวี จึงมีแนวโน้มว่าสารหลัง IP-10 อาจเป็นเป้าหมายของการพัฒนาการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับเชื้อเอชไอวี (5)

การศึกษาที่ผ่านมา ดังแสดงในตารางที่ 2.1 ชี้ว่าความหลากหลายของยีน IP-10 รวมทั้งระดับของ IP-10 ในซีรัมมีความสัมพันธ์กับโรคที่มีภาวะตับอักเสบบี โดยเฉพาะโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดบีและซี และยังมีรายงานเกี่ยวกับบทบาทของความหลากหลายในยีน IP-10 กับโรคอื่น ๆ ที่มีภาวะการอักเสบดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น รวมทั้งโรคติดเชื้อ Enterovirus 71 (64) จากการศึกษาของ Deng G และคณะในปี ค.ศ. 2008 (6) ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังในประชากรเชื้อชาติจีน ในปักกิ่งและฉงชิ่งของประเทศจีน ที่พบว่า SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A มีความสัมพันธ์กับความไวต่อการดำเนินโรคในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง โดยพบว่า SNP ที่ตำแหน่ง G-201A ในบริเวณโปรโมเตอร์ของยีน IP-10 อยู่ระหว่างลำดับเบสที่เป็นตำแหน่งจับของ nuclear factor $\kappa\beta 1$ และ nuclear factor $\kappa\beta 2$ โดยถ้าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง ที่มีอัลลีล A จะมีความไวต่อการดำเนินโรคเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีอัลลีล A และยังพบว่าตำแหน่ง G-201A ส่งผลกระทบต่อความสามารถในการเข้ามาจับของ nuclear protein จึงอาจควบคุมการแสดงออกของยีน IP-10 และในการศึกษาของ Xu Z และคณะ

ในปี ค.ศ. 2013 (7) ที่ได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง SNP ตำแหน่ง G-201A และการดำเนินโรคในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในประชากรจีน พบว่าในกลุ่มคนปกติจะมีความชุกของอัลลีล A ต่ำสุด และจะมีความชุกสูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเฉียบพลัน และในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง โดยมีความชุกของอัลลีล A สูงที่สุด นอกจากนี้การศึกษาแบบ *in vitro* พบว่า SNP ในตำแหน่ง G-201A รูปแบบอัลลีล A สามารถกระตุ้น กระบวนการถอดรหัสพันธุกรรมของโปรโมเตอร์ IP-10 ได้ดีกว่าอัลลีล G และการศึกษาแบบ *in vivo* พบว่า SNP ตำแหน่ง G-201A จีโนไทป์ AA กระตุ้นการแสดงออกของยีน IP-10 ได้สูงกว่า จีโนไทป์ GG (7) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Thanapirom K ในปี ค.ศ. 2015 ที่ศึกษาร้อยละของการเกิด SNP ของยีน IP-10 กับความสัมพันธ์ของระดับไวรัส (viral kinetic) ระหว่างการรักษาด้วย PEG-interferon α และ ribavirin ในประชากรไทย พบว่า ความหลากหลายของยีน IP-10 ชนิด rs56061981G>A มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วย PEG-interferon α และ ribavirin ในโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง โดยพบความหลากหลายตำแหน่ง rs56061981 ในบริเวณโปรโมเตอร์ ส่งผลต่อการแสดงออกของยีน IP-10 แต่ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับของ IP-10 ในซีรัม (8)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Yang J และคณะในปี ค.ศ. 2013 ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ Enterovirus 71 ที่พบว่า ถ้าผู้ป่วยมี อัลลีล T (-1596T) ทำให้มีความเสี่ยงต่ำที่จะมีการติดเชื้อ Enterovirus 71 (64) จากข้อมูลดังกล่าวมานี้ แสดงให้เห็นว่า SNP ในยีน IP-10 โดยเฉพาะตำแหน่ง G-201A มีอิทธิพลต่อการดำเนินโรคและการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีและซีและโรคอื่น ๆ ที่พบภาวะการอักเสบร่วมในพยาธิสภาพ อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการศึกษาความสัมพันธ์กับภาวะการอักเสบเรื้อรังในกลุ่มผู้ติดเชื้อร่วมกับไวรัสเอชไอวี และกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวที่ได้รับยาต้านไวรัสเป็นระยะเวลานาน

ตารางที่ 2.1 การศึกษาความหลากหลายของยีน IP-10 และผลกระทบต่อการศึกษาและการดำเนินโรคตับ รวมทั้งกลไกความเกี่ยวข้อง

IP-10 Polymorphisms	กลุ่มประชากร	N	ผลกระทบต่อโรคตับ	เทคนิค	กลไกของผลกระทบ
G-201A/ -1596C/T	HBV carriers (Chinese)	2400	ความหลากหลายของยีน IP-10 ตำแหน่ง G-201A มีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคไวรัสตับอักเสบบี (6) โดยจีโนไทป์ -201GA และ -201AA มีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มผู้ป่วยชายที่เป็นพาหะอย่างมีนัยสำคัญ	PCR-RFLP	SNP ตำแหน่ง G-201A อยู่ในตำแหน่งการจับของ nuclear proteins ทำให้ระดับการแสดงออกของยีน เปลี่ยนแปลงไป โดยอัลลีล A จะส่งผลให้ระดับการแสดงออกของสารหลัง IP-10 สูงกว่าอัลลีล G ทั้งในระดับ mRNA และโปรตีน (6)
G-201A	Chronic HBV infection (Chinese)	577	ความหลากหลายของยีน IP-10 ตำแหน่ง G-201A มีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มผู้ป่วยเรื้อรัง (7) จีโนไทป์ -201AA มีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคไวรัสตับอักเสบบีอย่างมีนัยสำคัญ	PCR-RFLP	SNP ตำแหน่ง G-201A มีผลกระทบต่อระดับการแสดงออกของยีน โดยกลุ่มผู้ที่มีอัลลีล A จะส่งผลให้ตรวจพบระดับ IP-10 ในซีรัมสูงกว่ากลุ่มที่มีอัลลีล G (7)

ตารางที่ 2.1 การศึกษาความหลากหลายของยีน IP-10 และผลกระทบต่อการศึกษาและการดำเนินโรคตับ รวมทั้งกลไกความเกี่ยวข้อง (ต่อ)

IP-10 Polymorphisms	กลุ่มประชากร	N	ผลการศึกษา	เทคนิค	กลไกและผลกระทบต่อการทำงานของตับ
C-1513T	HBV carriers (Chinese)	2400	ความหลากหลายของยีน IP-10 ตำแหน่ง C-1513T ไม่มีผลกระทบต่อการศึกษาดำเนินโรคไวรัสตับอักเสบบี (6)	PCR-RFLP	ไม่ได้ศึกษา
rs56061981 G>A	Chronic HCV infected patients (Thai)	602	ความหลากหลายของยีน IP-10 ตำแหน่ง rs56061981 G>A มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาด้วย PEG-interferon α และ ribavirin ในโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง (8) กลุ่มจีโนไทป์ non-G/G มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา PEG-interferon α และ ribavirin สูงกว่า กลุ่มจีโนไทป์ G/G	PCR-RFLP	ความหลากหลายตำแหน่ง rs56061981 ในบริเวณโปรโมเตอร์ ส่งผลต่อการแสดงออกของยีน IP-10 แต่ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับของ IP-10 ในซีรัม (8)

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

3.1 รูปแบบงานวิจัย

การศึกษาครั้งนี้เป็นงานวิจัยวิจัยพื้นฐาน (basic research) โดยผู้วิจัยได้ศึกษาตามลำดับต่อไปนี้ คือ การกำหนดประชากรศึกษาและเลือกกลุ่มตัวอย่าง การรวบรวมข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางคลินิกจากเวชระเบียน และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้ารับการรักษาในคลินิกผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ โรงพยาบาลนครนายก การวิเคราะห์จีโนมไทป์ของความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T และการวิเคราะห์ข้อมูลโดยวิธีทางสถิติ

3.2 สถานที่ทำการวิจัย

งานวิจัยครั้งนี้ศึกษาในตัวอย่างเลือดและวิเคราะห์ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในคลินิกผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ โรงพยาบาลนครนายก โดยรวบรวมจากเวชระเบียน และห้องปฏิบัติการ และตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างเลือดที่ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

3.3 แบบแผนของการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional study) ในตัวอย่างเลือดของกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้าร่วมโครงการรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในคลินิกผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ โรงพยาบาลนครนายก ที่ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้อย่างสมัครใจโดยลงชื่อในใบยินยอมอาสาสมัครไว้เป็นหลักฐาน โดยศึกษาข้อมูลและตัวอย่างที่เก็บรวบรวมตั้งแต่ตุลาคม ปี พ.ศ. 2554 ถึง มิถุนายน ปี พ.ศ. 2556 จำนวน 352 คน ข้อมูลผู้ป่วยจะถูกปกปิดเป็นความลับ อาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับรหัสหมายเลขประจำตัวและข้อมูลผู้ป่วยจะเก็บในรูปแบบข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์

3.4 จำนวนประชากรที่ศึกษา

การศึกษาครั้งนี้ได้กำหนดจำนวนประชากร โดยอ้างอิงค่าจากการศึกษาของ Deng G และคณะ (6) ที่ทำการศึกษาในปักกิ่งและฉงชิ่งของประเทศจีน ที่รายงานความถี่ของ SNP ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ไว้เท่ากัน คือ 0.130 แล้วนำมาคำนวณด้วยสูตร

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 P(1 - P)}{d^2}$$

โดยที่กำหนดให้

n = ขนาดตัวอย่าง

$Z_{\alpha/2}$ = standard normal coefficient = 1.96 ที่ความเชื่อมั่น 95%

P = อัตรา (อุบัติการณ์โรค) = 0.13

d = precision of estimation = 0.05

แทนค่า

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.13(1-0.13)}{0.05^2}$$

$$n = 174$$

จากการคำนวณข้างต้นผู้วิจัยควรกำหนดจำนวนประชากรไว้อย่างน้อย 174 คน จึงจะเพียงพอในการศึกษาความชุกของ SNP ทั้งสองตำแหน่ง ในกลุ่มประชากรชาวไทย อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้ได้กำหนดวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง SNP ทั้งสองชนิดนี้กับภาวะแทรกซ้อนที่ตับในผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วย ผู้วิจัยจึงกำหนดจำนวนประชากรที่ศึกษาไว้ประมาณ 352 ราย ซึ่งเป็นจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดในคลินิกที่มีข้อมูลในฐานข้อมูลของโครงการวิจัยที่ผ่านมา (9)

3.5 การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษาครั้งนี้ทำในกลุ่มตัวอย่างเดิมที่เคยศึกษาในงานวิจัยหัวข้อเรื่อง ความชุกและผลกระทบของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบต่อความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและการเกิดภาวะพิษต่อตับในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยาต้านไวรัสซึ่งได้รับการสนับสนุนจากทุนงบประมาณแผ่นดิน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ปีงบประมาณ 2556-2557 และหัวข้อเรื่อง ความชุกและปัจจัยเสี่ยงของโรคตับเรื้อรัง และความสัมพันธ์ระหว่างระดับสารหลังกลุ่ม CXCL9-11 ในพลาสมา กับความรุนแรงของโรคตับในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีชาวไทยที่ได้รับยาต้านไวรัส ได้รับการสนับสนุนจากทุนงบประมาณแผ่นดิน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ปีงบประมาณ 2559 โดยเป็นกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้ารับการรักษาในคลินิกโรคตับเรื้อรัง โรงพยาบาลนครนายก จังหวัดนครนายก เป็นผู้ที่ไม่มีการติดเชื้อฉวยโอกาส โดยเฉพาะเชื้อวัณโรค และไม่เป็นผู้ที่กำลังรับประทานยาสมุนไพร ยาสเตียรอยด์ และแอลกอฮอล์

ในการศึกษาครั้งนี้ มีข้อมูลของกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีในคลินิกผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ในโครงการรับยาต้านไวรัส ของโรงพยาบาลนครนายก จากโครงการดังกล่าวข้างต้นจำนวน 352 ราย

และทำการตรวจสอบตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยเหล่านี้โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าโครงการ (Inclusion criteria) คือ (1) เป็นตัวอย่างจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีอายุ 18 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป (2) เป็นตัวอย่างที่มีประวัติผู้ป่วยในเวชระเบียนโรงพยาบาลนครนายก และ (3) เป็นตัวอย่างของผู้ที่ให้การยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร และมีเกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากโครงการ (Exclusion criteria) คือ (1) เป็นตัวอย่างเลือดที่ติดฉลากไม่ชัดเจน (2) เป็นตัวอย่างเลือดที่ปริมาณไม่เพียงพอ หรือมีคุณภาพไม่เหมาะสมในการตรวจวิเคราะห์ (3) เป็นตัวอย่างเลือดที่มีข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการไม่ครบถ้วน และ (4) เป็นตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครที่ถอนการเข้าร่วมโครงการวิจัย

จากการตรวจสอบเบื้องต้นมีตัวอย่างที่ติดฉลากชัดเจน มีคุณภาพเหมาะสมในการตรวจวิเคราะห์ และเป็นตัวอย่างที่มีข้อมูลทางคลินิกและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการครบถ้วน จำนวนทั้งสิ้น 200 ราย

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 3 ตามหนังสือรับรองเลขที่ 062/2560 รหัสโครงการ 069/2560 เมื่อวันที่ 20 มิถุนายน 2560 และได้รับการรับรองความปลอดภัยทางชีวภาพ จากคณะกรรมการความปลอดภัยทางชีวภาพ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ตามหนังสือรับรองเลขที่ 093/2560 เมื่อวันที่ 31 ตุลาคม 2560 เอกสารแนบในภาคผนวก ก

3.6 วิธีการศึกษา

3.6.1 ตัวอย่างเลือดและข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลห้องปฏิบัติการและข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัคร

ผู้วิจัยจะคัดเลือกตัวอย่างเลือดที่เก็บไว้จากการศึกษาที่ผ่านมาดังกล่าวข้างต้น ได้แก่ ตัวอย่างเลือดที่เก็บในสารกันเลือดแข็งชนิด EDTA โดยคัดเลือกพร้อมกับข้อมูลของผู้เข้าร่วมโครงการจากฐานข้อมูลที่เก็บรวบรวมไว้ ทำการเก็บข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ จำนวนเม็ดเลือดขาว $CD4^+$ (CD4 T-cell Count) ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด (HIV viral load) การตรวจคัดกรองไวรัสตับอักเสบบีและซี (HBs-Ag และ Anti-HCV) การตรวจหน้าที่ของตับ (liver function test) และค่าระดับเกล็ดเลือด (platelet count) ส่วนข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ ชนิด และระยะเวลาที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี และผลการตรวจกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี ผู้วิจัยคัดเลือกตัวอย่างเลือดและข้อมูลอาสาสมัครตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ในข้อ 3.5 เพื่อนำไปศึกษาความถี่ของโรคของโรคความหลากหลายในยีน IP-10 และวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายในยีนนี้กับภาวะแทรกซ้อนที่ดับในผู้ติดเชื้อเอชไอวีกลุ่มนี้ต่อไป

3.6.2 การตรวจวิเคราะห์ความหลากหลายในยีน IP-10 ในตัวอย่างเลือด

นำตัวอย่างเลือดที่เก็บในสารกันเลือดแข็งชนิด EDTA ที่คัดเลือกได้มาตรวจหา SNP ของยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T โดยวิธี polymerase chain reaction (PCR) และ restriction fragment length polymorphism (RFLP) โดยมีเครื่องมืออุปกรณ์ น้ำยา และขั้นตอนดังนี้

3.6.2.1 อุปกรณ์ น้ำยาและสารเคมี

การศึกษาในครั้งนี้ใช้อุปกรณ์และเครื่องมือสำคัญได้แก่ เครื่องเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรม (PCR Mastercycle personal (BioRAD, USA)) และชุดแยกดีเอ็นเอด้วยกระแสไฟฟ้า (electrophoresis chamber (BioRAD, USA)) และ power supply model 250 (Giboco BRL, USA) โดยมีน้ำยาและสารเคมีสำคัญที่ใช้ในงานวิจัย ดังนี้ ชุดสกัดดีเอ็นเอ (QIAamp DNA Mini Kit, USA) ประกอบไปด้วย QIAamp Mini Spin Columns, Collection Tubes (2 ml), Buffer AL, Buffer AW1, Buffer AW2, Buffer AE, QIAGEN® Protease, Protease Solvent และ Proteinase K

ชุดเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรม (DNA amplification, TopTaq Master Mix Kit (QIAGEN, USA)) ประกอบด้วย TopTaq Master Mix 2x, CoralLoad Concentrate, 10x และ RNase-Free Water สารเคมีและน้ำยาสำหรับการตรวจแยกดีเอ็นเอด้วยกระแสไฟฟ้า ได้แก่ Agarose gel (Research Organics, USA), Tris Borate EDTA (TBE) buffer (Biobasic, Canada), 100 bps DNA marker (SibEnzyme, USA) และ Ethidium bromide (Thermo Scientific, USA)

3.6.2.2 การสกัดดีเอ็นเอ (DNA) จากตัวอย่างเลือด

ทำการสกัดสารพันธุกรรมจากเลือดในสารกันเลือดแข็งชนิด EDTA โดยใช้ชุดสกัดดีเอ็นเอ (QIAamp DNA Mini Kit) ดังนี้ เติม proteinase K 20 μ l ลงในหลอด microcentrifuge ขนาด 2 ml และเติมตัวอย่างเลือด 200 μ l ลงในหลอด microcentrifuge หลังจากนั้นเติม buffer AL 200 μ l ผสมให้เข้ากันโดยใช้เครื่อง vortex เขย่านาน 15 วินาที เพื่อให้เซลล์เกิดการแตกตัวอย่างสมบูรณ์และเพื่อให้ตัวอย่างกับ buffer AL ผสมเป็นเนื้อเดียวกัน นำไปปั่นที่อุณหภูมิ 56 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 10 นาที สารละลายในหลอดจะหนืดขึ้นจึงนำไปปั่นเหวี่ยงเล็กน้อยให้หยดน้ำที่ฝาหลอดตกลงมา และเติม ethanol (96-100 %) 200 μ l ผสมให้เข้ากันโดยการ vortex เป็นเวลา 15 วินาที แล้วทำการดูดสารละลายทั้งหมดใส่ลงใน QIAamp spin column ที่ซ่อนอยู่ใน collection tube ขนาด 2 ml ปิดฝา spin column เพื่อป้องกันการปนเปื้อนจากอากาศ (aerosol contamination) แล้วนำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 6,000 x g (8,000 rpm) เป็นเวลา 1 นาที เมื่อบั่นเหวี่ยงเสร็จจึงนำ spin column ใส่ลงใน collection tube ใหม่ เติม buffer AW1 ปริมาณ 500 μ l

ลงใน column นำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 6,000 x g (8,000 rpm) เป็นเวลา 1 นาที แล้วนำ column ใส่ลงใน collection tube ใหม่ เติม buffer AW2 ปริมาณ 500 µl ลงใน column นำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็วสูงสุด 20,000 x g (14,000 rpm) เป็นเวลา 3 นาที และนำ column ใส่ลงใน microcentrifuge tube ขนาด 1.5 ml เติม buffer AE 200 µl บ่มที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 นาที แล้วนำไปปั่นเหวี่ยงที่ความเร็ว 6,000 x g เป็นเวลา 1 นาที จะได้สารละลายดีเอ็นเอ นำไปเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำไปทดสอบในขั้นตอนต่อไป

3.6.2.3 การตรวจความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และ ตำแหน่ง -1596C/T โดยเทคนิค PCR-RFLP

เมื่อได้ดีเอ็นเอจากการสกัดข้างต้น นำดีเอ็นเอมาเพิ่มจำนวนโดยปฏิกิริยา Polymerase chain reaction (PCR) โดยใช้ไพรเมอร์จำเพาะสำหรับการเพิ่มจำนวนชิ้นส่วนดีเอ็นเอ ที่มี SNP ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ดังแสดงในตารางที่ 3.1 และมีส่วนประกอบพื้นฐานของปฏิกิริยาได้แก่ 2.5X Master Mix (5 primes), 10 µM CXCL10_F, 10 µM CXCL10_R, น้ำกลั่น และ DNA template นำไปทำปฏิกิริยาพีซีอาร์จำนวน 35 รอบ โดยใช้สภาวะที่เหมาะสมสำหรับปฏิกิริยาการเพิ่มจำนวนดีเอ็นเอ ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ดังแสดงในตารางที่ 3.2 และ 3.3 ตามลำดับ (64-66)

ตารางที่ 3.1 ลำดับนิวคลีโอไทด์ของไพรเมอร์ ที่ใช้ในการทำพีซีอาร์สำหรับยีน IP-10

ตำแหน่ง	ชนิด	ลำดับนิวคลีโอไทด์ (5' → 3')	ขนาดผลิตภัณฑ์ (bp)
G-201A	Forward	5'CAGTTCATGTTTTGGAAAGTGAAAC3'	285,185,
	Reverse	5'GTTCTCTGCTGTAGGCTCA3'	100 (65)
-1596C/T	Forward	5'GCAGATACTGTCTCAGAACCTG GTA 3'	499,325,
	Reverse	5'TGTCACCATCTCTCATTTTGATTGT3'	174 (64)

ตารางที่ 3.2 สภาวะของปฏิกิริยาที่ใช้ทำพีซีอาร์สำหรับยีน IP-10 ตำแหน่ง G-201A

ขั้นตอนที่	Step	อุณหภูมิ (°C)	เวลา
1	Initial denaturation	94	3 นาที
2	Denaturation	94	30 วินาที
3	Annealing	58	30 วินาที
	Extension	72	30 วินาที
4	Elongation	72	7 นาที

ตารางที่ 3.3 สภาวะของปฏิกิริยาที่ใช้ทำพีซีอาร์สำหรับยีน IP-10 ตำแหน่ง -1596C/T

ขั้นตอนที่	Step	อุณหภูมิ (°C)	เวลา
1	Initial denaturation	94	5 นาที
2	Denaturation	94	30 วินาที
3	Annealing	55	1 นาที
	Extension	72	1 นาที
4	Elongation	72	10 นาที

นำชิ้นส่วนดีเอ็นเอที่ได้จากปฏิกิริยาพีซีอาร์ มาตัดด้วยเอนไซม์ตัดจำเพาะ (restriction enzyme) โดยในการวิเคราะห์ SNP ที่ตำแหน่ง G-201A นำผลิตภัณฑ์พีซีอาร์มาตัดด้วยเอนไซม์ HinfI (65) ส่วนตำแหน่ง -1596C/T ตัดด้วยเอนไซม์ XbaI (64) และบ่มที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาแยกด้วยกระแสไฟฟ้าใน 2% agarose gel จากนั้นย้อมเจลด้วยสาร ethidium bromide และทำการวิเคราะห์จีโนไทป์ในผลิตภัณฑ์พีซีอาร์ หลังจากการตัดด้วยเอนไซม์ตัดจำเพาะ

3.6.3 การตรวจแยกขนาดชิ้นส่วนดีเอ็นเอด้วยวิธี Gel electrophoresis และการแปลผลจีโนไทป์

หลังจากการตัดผลิตภัณฑ์พีซีอาร์ด้วยเอนไซม์ตัดจำเพาะ และนำมาตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิค gel electrophoresis โดยทำการเตรียมเจลให้มีความเข้มข้น 2.0 % โดยใช้ agarose gel ละลายใน 0.5 x TBE buffer นำไปอุ่นในเครื่องไมโครเวฟ จนละลายเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้นตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องจนความร้อนของเจลลดลง เหลือประมาณ 50 องศาเซลเซียส ผสมให้เข้ากัน ระวังไม่ให้เกิดฟองอากาศ เทลงบนชุดเตรียมเจล ตั้งทิ้งไว้ประมาณ 20 นาที จากนั้นนำเจลที่เตรียมได้วางไว้ใน electrophoresis chamber เต็ม 0.5 x TBE buffer จนท่วมเจล โดยเริ่มจาก DNA ladder ขนาด 100 bps ปริมาตร 5 μ L ในช่องแรก ตามด้วยผลิตภัณฑ์พีซีอาร์ที่ตัดด้วยเอนไซม์ตัดจำเพาะของ positive control (ตำแหน่ง G-201A ประกอบด้วยจีโนไทป์ AA AG และ GG และตำแหน่ง -1596C/T ประกอบด้วยจีโนไทป์ TT CT และ CC) และ negative control จากนั้นนำตัวอย่างผลิตภัณฑ์พีซีอาร์หลังจากการตัดด้วยเอนไซม์ตัดจำเพาะ ปริมาตร 30 μ L ผสมกับ DNA marker ไปเติมในช่องเจลในแต่ละช่อง ทำการต่อขั้วอิเล็กโทรด (electrode) เข้ากับ power supply ให้กระแสไฟฟ้าวิ่งจากขั้วลบไปขั้วบวก ภายใต้แรงเคลื่อนไฟฟ้าคงที่ 100 mV นาน 30 นาที จากนั้นนำเจลไปย้อมด้วยสารละลาย ethidium bromides (10 mg/mL) และนำไปอ่านผลภายใต้แสง UV ด้วยเครื่อง UV transilluminator และทำการบันทึกภาพ สำหรับ SNP ตำแหน่ง G-201A ผลผลิตดี

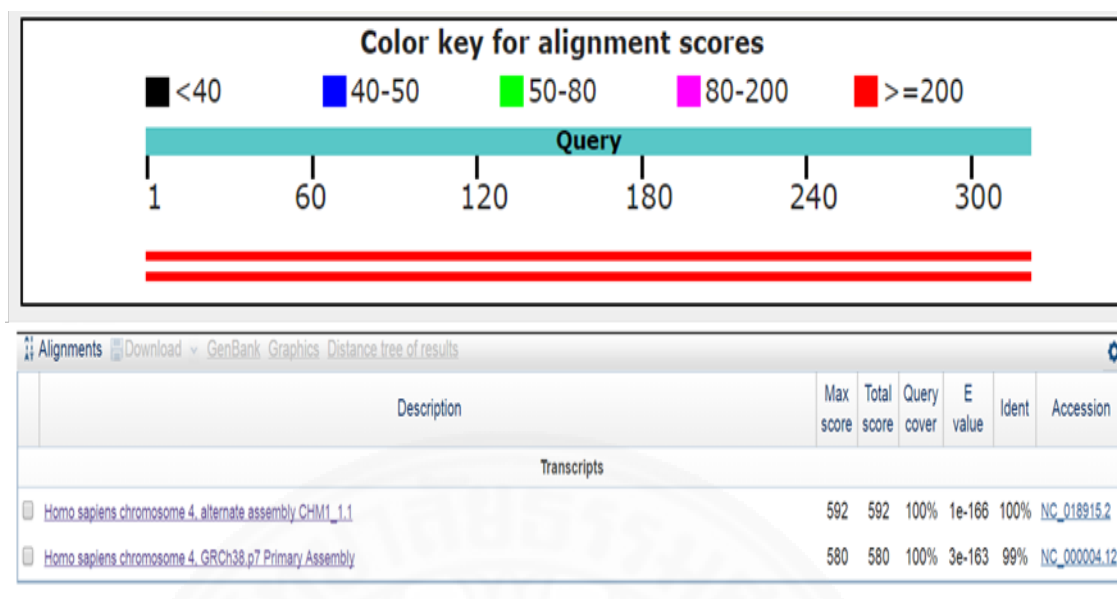
เอ็นเอที่มีจีโนไทป์ AA จะปรากฏแถบดีเอ็นเอขนาด 285 bp ถ้าเป็นจีโนไทป์ GG จะพบดีเอ็นเอขนาด 185 bp และ 100 bp และจีโนไทป์ GA จะพบแถบดีเอ็นเอขนาด 285 bp, 185 bp และ 100 bp ส่วน SNP ตำแหน่ง -1596C/T ผลผลิตดีเอ็นเอที่มีจีโนไทป์ CC จะปรากฏแถบดีเอ็นเอขนาด 499 bp จีโนไทป์ TT จะพบดีเอ็นเอขนาด 325 bp และ 174 bp และจีโนไทป์ CT จะพบแถบดีเอ็นเอขนาด 499 bp 325 bp และ 174 bp โดยการศึกษาครั้งนี้ได้ตรวจยืนยันจีโนไทป์ต่าง ๆ เหล่านี้โดยวิธี DNA sequencing

3.6.4 การตรวจยืนยันลำดับนิวคลีโอไทด์โดยวิธี DNA sequencing

นำผลิตภัณฑ์พีซีอาร์ที่ได้ไปหาลำดับเบส โดยวิธี direct DNA sequencing (Biobasic, Canada) และนำผลการตรวจไปวิเคราะห์หาชนิดของเบสที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T โดยนำลำดับเบสมาเปรียบเทียบกับลำดับเบสที่เคยมีรายงานใน Genbank ด้วยโปรแกรม BLAST จากเว็บไซต์ <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi> จากนั้นอ่านและตรวจสอบลำดับ นิวคลีโอไทด์ที่ได้โดยใช้โปรแกรม Unipro UGENE เพื่อทำการตรวจสอบ SNP ที่ได้เพื่อยืนยันจีโนไทป์

3.6.4.1 การตรวจสอบลำดับนิวคลีโอไทด์ของผลิตภัณฑ์พีซีอาร์

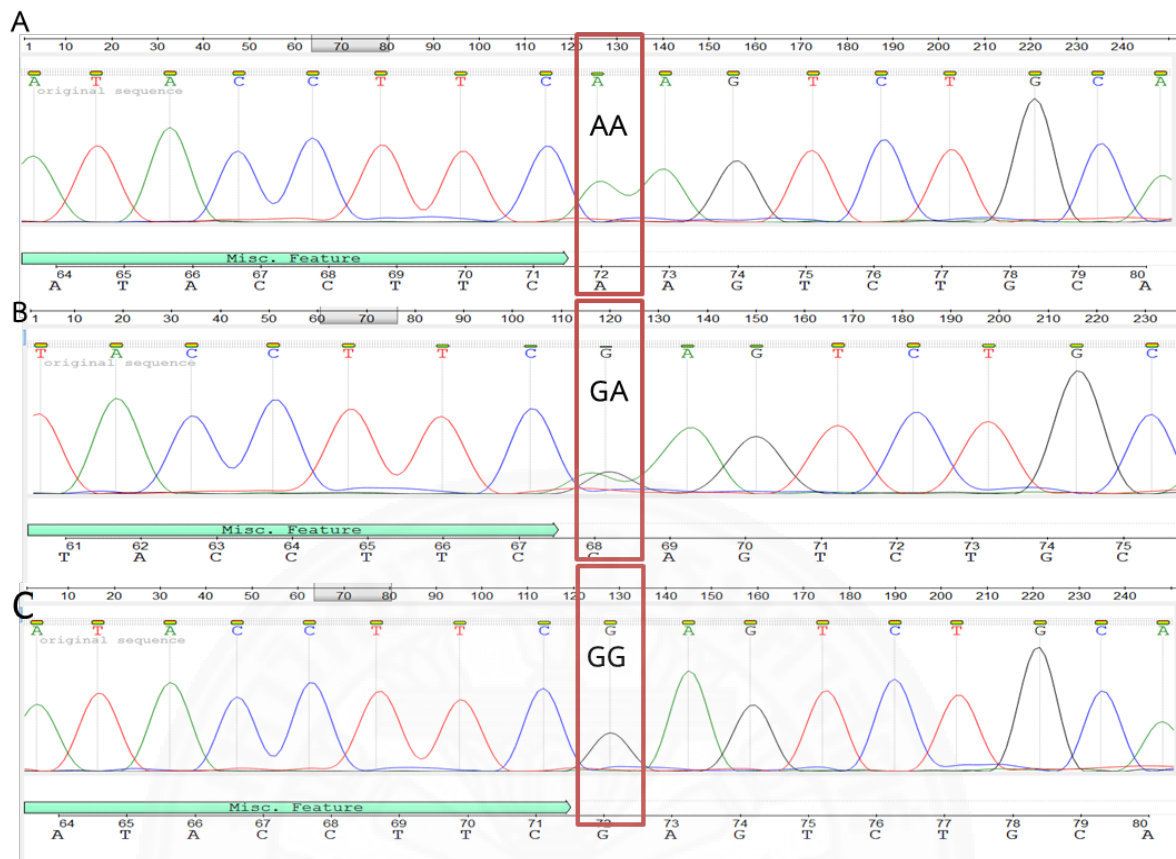
ผลลำดับนิวคลีโอไทด์ที่ได้จากวิธี DNA sequencing ถูกนำมาเปรียบเทียบกับลำดับนิวคลีโอไทด์ในฐานข้อมูล GenBank และคัดเลือกลำดับนิวคลีโอไทด์ไปตรวจสอบด้วยโปรแกรม BLAST จากเว็บไซต์ <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi> พบว่า ลำดับนิวคลีโอไทด์ที่ได้จากการทำโดยวิธี DNA sequencing ยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T นั้นมีความเหมือนกับ Homo sapiens chromosome 4, alternate assembly CHM1_1.1 (Accession No. คือ NC_018915.2) และ Homo sapiens chromosome 4, GRCh38.p7 Primary Assembly (Accession No. คือ NC_000004.12) แสดงในภาพที่ 3.1 โดยแสดง alignment scores ในระดับ ≥ 200 แสดงว่า ชิ้นส่วนดีเอ็นเอในยีน IP-10 ที่มี SNP ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T นั้นมีความเหมือนสูงมากกับชิ้นส่วนดีเอ็นเอที่มีอยู่ในฐานข้อมูล GenBank



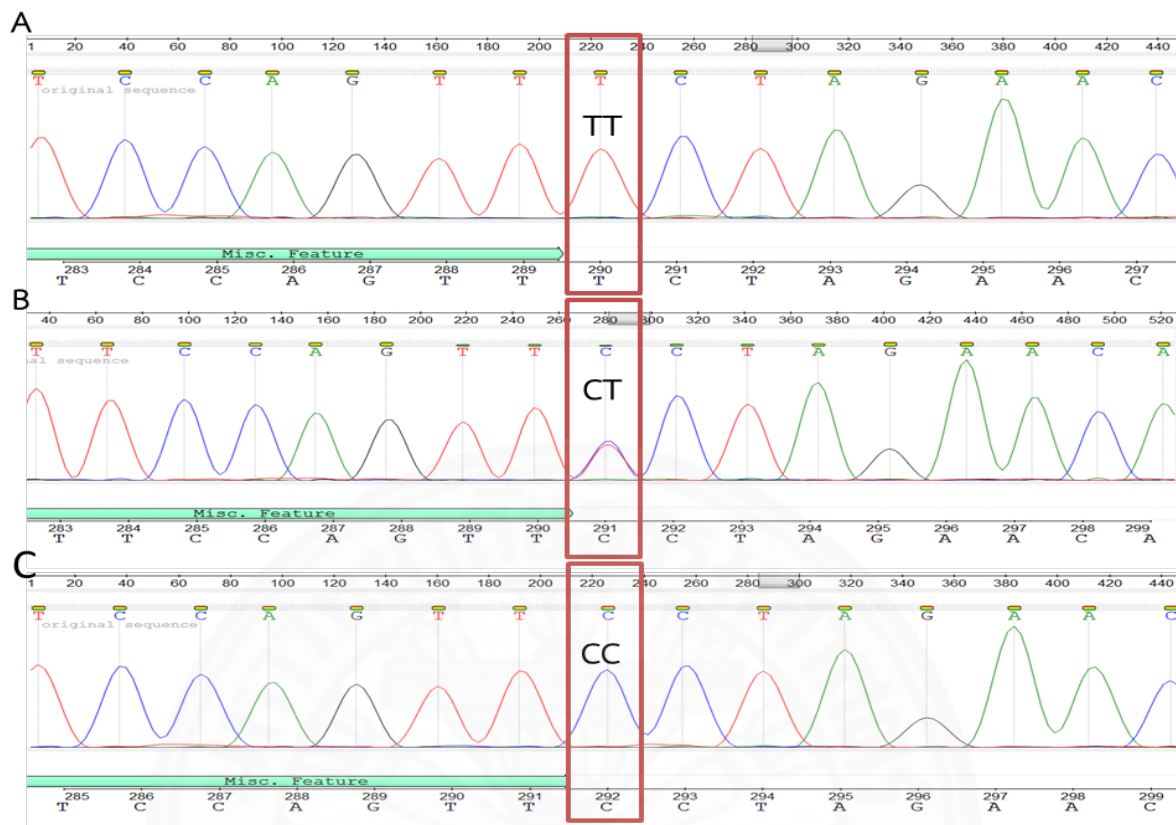
ภาพที่ 3.1 การตรวจสอบลำดับนิวคลีโอไทด์ของผลผลิตพีซีอาร์ที่ได้จากการเพิ่มจำนวนยีน IP-10 ที่มี SNP ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับลำดับนิวคลีโอไทด์อ้างอิงในฐานข้อมูลของ GenBank

3.6.4.2 การอ่านผลลำดับนิวคลีโอไทด์

การอ่านและตรวจสอบลำดับนิวคลีโอไทด์ของผลผลิตพีซีอาร์ที่ได้จากการเพิ่มจำนวนชิ้นส่วนในยีน IP-10 บริเวณ SNP ทั้งสองตำแหน่ง ทำโดยใช้โปรแกรม Unipro UGENE โดยตรวจสอบไฟล์นามสกุล .ab1 ที่ได้จากการทำด้วยวิธี direct DNA sequencing (Biobasic, Canada) ที่แสดงผลเป็น chromatogram ซึ่งแกน X จะบอกถึงลำดับนิวคลีโอไทด์ ส่วนแกน Y จะบอกถึงขนาดของสัญญาณที่ได้จากการตรวจ และในการอ่านผลเพื่อยืนยันลำดับนิวคลีโอไทด์ในยีน IP-10 ซึ่งได้เปรียบเทียบหาจุด SNP คือจุดที่มีเบส 1 เบสแตกต่างกันตามจีโนมโดยมีลำดับเบสใกล้เคียงกัน ดังแสดงในตัวอย่างการวิเคราะห์แสดงในภาพที่ 3.2 และภาพที่ 3.3 โดยในภาพที่ 3.1 แสดง SNP ที่ตำแหน่ง G-201A จีโนม AA GA และ GG ที่ตำแหน่ง 130 120 และ 130 ตามลำดับ และในภาพที่ 3.3 แสดง SNP ตำแหน่ง -1596C/T จีโนม TT CT และ CC พบจุด SNP ที่ตำแหน่ง 220 280 และ 220 ตามลำดับ



ภาพที่ 3.2 ผลการตรวจสอบจีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ตำแหน่ง G-201A จากการหาลำดับนิวคลีโอไทด์โดยวิธี DNA sequencing ในรูปแบบ chromatogram ซึ่งแสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ Homozygous AA (ภาพ A) Heterozygous GA (ภาพ B) และ Homozygous GG (ภาพ C)



ภาพที่ 3.3 ผลการตรวจสอบจีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ตำแหน่ง -1596C/T จากการหาลำดับนิวคลีโอไทด์โดยวิธี DNA sequencing ในรูปแบบ chromatogram ซึ่งแสดงลักษณะทางพันธุกรรมแบบ Homozygous TT (ภาพ A) Heterozygous CT (ภาพ B) และ Homozygous CC (ภาพ C)

3.6.5 การเก็บรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาครั้งนี้จะรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและทำการวิเคราะห์ความหลากหลายของยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา โดยคำนวณความถี่จีโนไทป์และอัลลีลของ SNP ที่ตำแหน่ง G-201A ที่สามารถจัดแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 3 จีโนไทป์ คือ GG (Wild type) GA (Heterozygote) และ AA (Homozygote) และ 2 ชนิดของอัลลีล ได้แก่ อัลลีล A และ G ส่วน SNP ที่ตำแหน่ง -1596C/T สามารถแบ่งกลุ่มผู้ป่วย เป็น 3 จีโนไทป์คือ CC (Wild type) CT (Heterozygote) และ TT (Homozygote) และแบ่งตามชนิดอัลลีล ได้แก่ อัลลีล C และ T จากนั้นวิเคราะห์ความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยประเมินจากตัวบ่งชี้ ได้แก่ ภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis), ค่า AST to platelet ratio

index (APRI) และค่า Fibrosis-4 (FIB-4) ที่ได้จากการคำนวณตัวบ่งชี้จากผลทางห้องปฏิบัติการ ดังแสดงในตารางที่ 3.4

ตารางที่ 3.4 การประเมินภาวะแทรกซ้อนที่ตับ

การประเมินภาวะแทรกซ้อนที่ตับ	นิยาม/สูตร	อ้างอิง
Transaminitis	ผู้ที่มีค่าเอนไซม์ตับ AST หรือ ALT สูง เกินกว่า normal upper limit (ULNs) ≥ 40 U/L	(67)
APRI (AST to platelet ratio index)	$(AST [U/L] / \text{upper normal limit of AST}) / \text{platelet counts } [10^9/L] \times 100$ - APRI score > 1 Predictive cirrhosis (sensitivity 76 % และ specificity 72 %) - APRI > 0.75 Predictive hepatic fibrosis cirrhosis (sensitivity 77 % และ specificity 72 %) - WHO significant fibrosis Low cut off ≥ 0.5	(68, 69)
FIB-4 (Fibrosis-4)	$\text{Age (years)} \times \text{AST [U/L]} / (\text{platelets } [10^9/L] \times (\text{ALT [U/L]}^{1/2}))$ - FIB-4score < 1.45 คือ negative predictive (negative predictive value of 90 %) - FIB-4 score > 3.25 Predictive advanced fibrosis (specificity 97 % และ positive predictive value 65 %) - FIB-4 score 1.45-3.25 แนะนำให้ตรวจ Liver biopsy - WHO significant fibrosis Low cut off ≥ 1.45	(68, 69)

ข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะนำมาวิเคราะห์โดยโปรแกรมสำเร็จรูป ค่าทางสถิติเชิงพรรณนาที่แสดง ได้แก่ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean \pm SD) และหาความถี่จีโนไทป์และอัลลีลของยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มประชากรที่ศึกษา และทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์และ/หรืออัลลีลของ SNP ตำแหน่งทั้งสองกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับในกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาโดยใช้สถิตินอนพาราเมตริก (non-parametric test) ที่เหมาะสม

3.6.6 การวิเคราะห์ทางสถิติ

ผู้วิจัยการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS Version 15.0 ในการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก ได้แก่ อายุ เพศ ค่าระดับเซลล์ CD4 T cell count การได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี การติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี และการเกิดภาวะพังผืดที่ตับ รวมทั้งข้อมูลความชุกของความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี ใน 3 รูปแบบ คือแบบจีโนไทป์ ได้แก่ จีโนไทป์ AA, GA และ GG รูปแบบจีโนไทป์ (Dominant model) ได้แก่ AA/GA และ GG และแบบอัลลีล ได้แก่ อัลลีล A และอัลลีล G และความหลากหลายที่ตำแหน่ง -1596C/T คือ แบบจีโนไทป์ ได้แก่ TT, CT และ CC รูปแบบจีโนไทป์ (Dominant model) ได้แก่ TT/CT และ CC และแบบอัลลีล ได้แก่ อัลลีล T และอัลลีล C ผลการวิเคราะห์แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (Mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน มัชฐาน (S.D.) พิสัย (range) และค่าร้อยละ (%) ตามความเหมาะสม วิเคราะห์การกระจายตัวของลักษณะทางพันธุกรรมของยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T โดยอาศัยหลักสมดุลของ Hardy-Weinberg Equilibrium ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปจากเว็บไซต์ <http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml> ผู้วิจัยยังใช้สถิติชนิดต่าง ๆ วิเคราะห์ข้อมูลดังนี้

สถิติ chi-square test วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ของความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ระดับ CD4 T cell count ระยะเวลาการได้รับยา ชนิดสูตรยาต้านไวรัสที่ได้รับปัจจุบัน การได้รับยาสูตรที่มี nevirapine ร่วมด้วย การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี และภาวะแทรกซ้อนที่ตับ ได้แก่ ค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) ค่า FIB-4 และ ค่า APRI โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$ ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป SPSS Version 15.0

ในส่วนการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีลของความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ระดับ CD4 T cell count ระยะเวลาการได้รับยา ชนิดสูตรยาต้านไวรัสที่ได้รับปัจจุบัน การได้รับยาสูตรที่มี nevirapine ร่วมด้วย การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี และภาวะแทรกซ้อนที่ตับ ได้แก่ ค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) ค่า FIB-4 และ ค่า APRI โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ $p\text{-value} < 0.05$ จากเว็บไซต์ www.socscistatistics.com/tests/chisquare2/Default2.aspx

สถิติ Mann-Whitney U test วิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของค่ามัธยฐานของระดับค่า FIB-4 score ค่า APRI ระดับค่าเอนไซม์ตับ AST และ ALT และ CD4 T-cell Count ที่ตำแหน่ง G-201A ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ AA/GA กับ GG และอัลลีล A กับอัลลีล G และตำแหน่ง -1596C/T กลุ่มที่มีจีโนไทป์ TT/CT กับ CC และอัลลีล T กับอัลลีล C โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS Version 15.0

สถิติ Kruskal-Wallis วิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างของค่ามัธยฐาน ของระดับค่า FIB-4 score ค่า APRI score ระดับค่าเอนไซม์ตับ AST และ ALT และ CD4 T-cell Count ที่ ตำแหน่ง G-201A ระหว่างจีโนไทป์ AA GA และ GG และตำแหน่ง -1596C/T ระหว่างจีโนไทป์ TT CT และ CC ของยีน IP-10 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย โดยใช้โปรแกรม GraphPad Software



บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายผล

จากการศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ (1) เพื่อศึกษาความถี่ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยว (single nucleotide polymorphisms; SNP) ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย และ (2) เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับภาวะแทรกซ้อนที่ตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย โดยได้ทำการคัดเลือกข้อมูลและตัวอย่างผู้ป่วยที่หลีกเลี่ยงการศึกษาที่ผ่านมา จำนวน 352 ราย ตามเกณฑ์การคัดเลือกและคัดออก และมีตัวอย่างที่ผ่านเข้าเกณฑ์จำนวน 200 ตัวอย่าง นอกจากนี้ยังได้รวบรวมข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลทางคลินิก และนำตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยไปตรวจหาจีโนไทป์ และวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ในบทนี้จะกล่าวถึงผลการวิจัยและการอภิปรายผล โดยประกอบด้วยหัวข้อดังต่อไปนี้ (4.1) การทดสอบวิธีการตรวจจีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T โดยวิธี PCR-RFLP (4.2) ความชุกและความถี่จีโนไทป์และอัลลีลของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย (4.3) ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ศึกษา (4.4) ความสัมพันธ์ระหว่าง SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับภาวะแทรกซ้อนที่ตับ ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย และ (4.5) การเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของภาวะผิดปกติที่ตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยที่ศึกษา

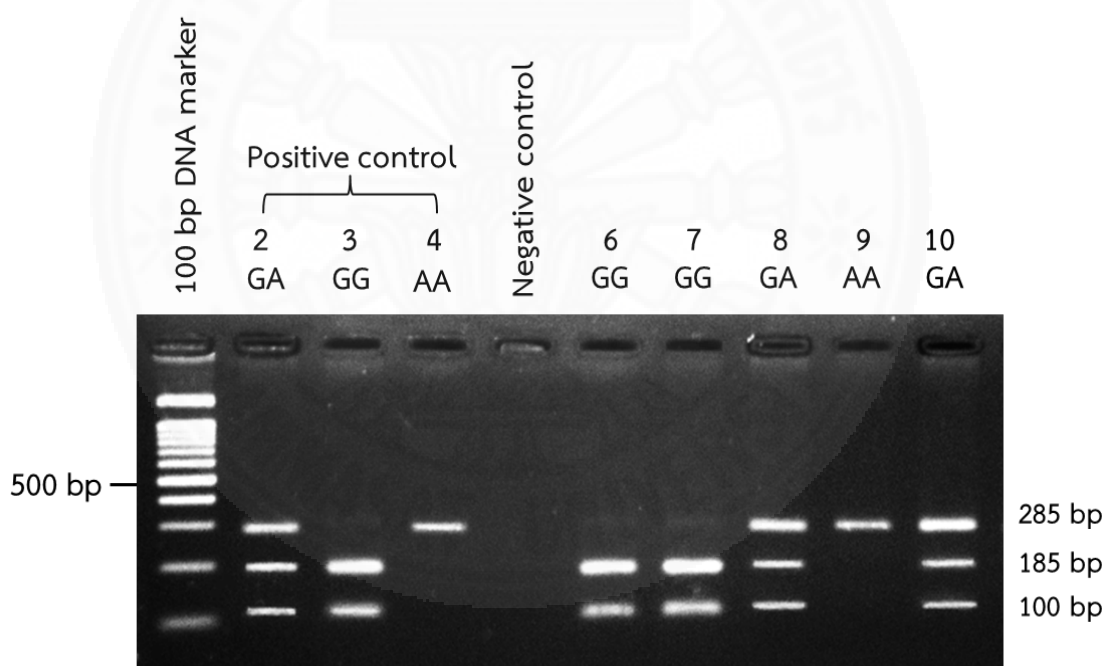
4.1 การตรวจจีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T

โดยวิธี PCR-RFLP

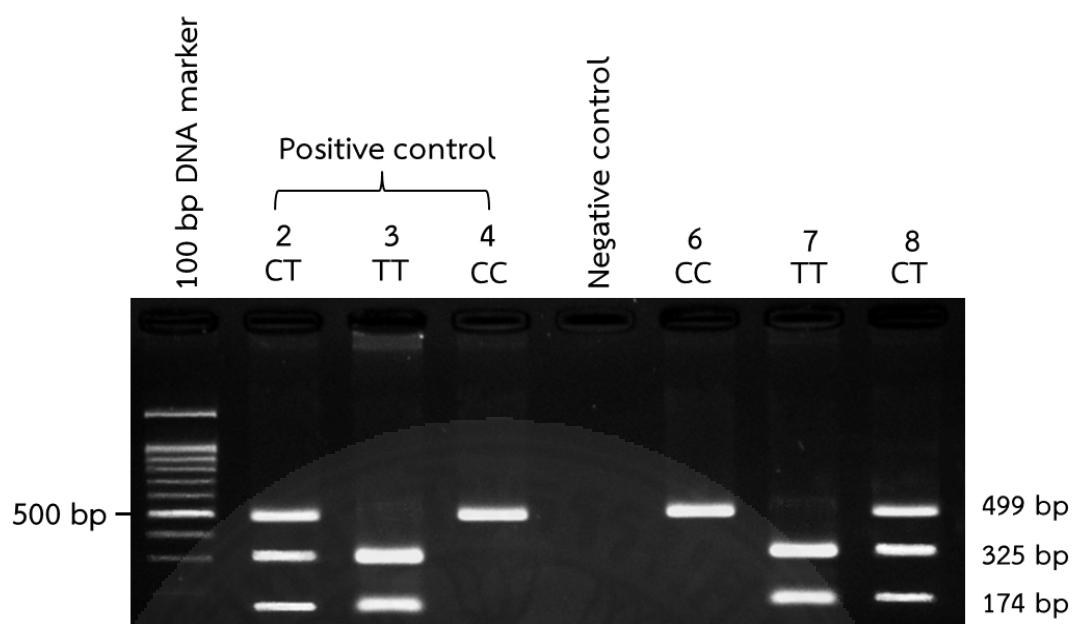
จากการตรวจจีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T โดยวิธี PCR-RFLP (64-66) โดยเมื่อนำผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการเพิ่มจำนวนดีเอ็นเอและตัดด้วยเอนไซม์ตัดจำเพาะมาวิเคราะห์โดยวิธี DNA electrophoresis สามารถวิเคราะห์จีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ตำแหน่ง G-201A ที่มีอยู่ 3 รูปแบบ คือ GG (Homozygous), GA

(Heterozygous) และ AA (Homozygous) โดยพบว่าจีโนไทป์ GG ปรากฏแถบดีเอ็นเอขนาด 185 bp และ 100 bp จีโนไทป์ GA ปรากฏแถบดีเอ็นเอขนาด 285 bp, 185 bp และ 100 bp และจีโนไทป์ AA ปรากฏแถบดีเอ็นเอขนาด 285 bp บน 2% Agarose gel ดังแสดงในภาพที่ 4.1 ส่วนจีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ตำแหน่ง -1596C/T ที่มีอยู่ 3 รูปแบบ คือ CC (Homozygous), CT (Heterozygous) และ TT (Homozygous) พบว่าจีโนไทป์ CC ปรากฏแถบดีเอ็นเอขนาด 499 bp จีโนไทป์ CT ปรากฏแถบดีเอ็นเอขนาด 499 bp, 325 bp และ 174 bp และจีโนไทป์ TT ปรากฏแถบดีเอ็นเอขนาด 325 bp และ 174 bp บน 2% agarose gel ดังแสดงในภาพที่ 4.2

ผลการทดสอบนี้แสดงว่า การตรวจจีโนไทป์ของ SNP ที่ตำแหน่ง G-201A และ ตำแหน่ง -1596C/T โดยวิธี PCR-RFLP ให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Limothai U (65) ที่ศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังในประเทศไทย และการศึกษาของ Yang J และคณะ (64) ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ Enterovirus 71 ในประเทศจีน



ภาพที่ 4.1 การตรวจจีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A โดยวิธี PCR-RFLP แถวที่ 1 คือ 100 bp DNA Ladder แถวที่ 2-4 คือ positive control สำหรับจีโนไทป์ GA, GG และ AA ตามลำดับ แถวที่ 5 คือ negative control ส่วนแถวที่ 6-10 เป็นตัวอย่างที่ทดสอบ



ภาพที่ 4.2 การตรวจจีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง -1596C/T โดยวิธี PCR-RFLP แถวที่ 1 คือ 100 bp DNA Ladder แถวที่ 2-4 คือ positive control สำหรับจีโนไทป์ CT, TT และ CC ตามลำดับ แถวที่ 5 คือ negative control ส่วนแถวที่ 6-8 เป็นตัวอย่างที่ทดสอบ

4.2 การตรวจยืนยันลำดับนิวคลีโอไทด์โดยวิธี DNA sequencing

ในการยืนยันผลการตรวจจีโนไทป์ของ SNP ทั้งสองตำแหน่งโดยวิธี PCR-RFLP ผู้วิจัยได้ตรวจสอบลำดับนิวคลีโอไทด์ในตัวอย่างผลิตภัณฑ์พีซีอาร์โดยวิธี DNA sequencing โดยการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจำนวน 43 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 10.75 ของจำนวนตัวอย่างที่ตรวจทั้งหมด มีตัวอย่างที่มีจีโนไทป์ของ SNP ที่ตำแหน่ง G201A จำนวน 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 12 มีจีโนไทป์ AA GA และ GG จำนวน 2 ราย 8 ราย และ 14 รายตามลำดับ และตำแหน่ง -1596C/T จำนวน 24 ราย ที่ได้ผลการตรวจเพียง 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.5 มีจีโนไทป์ TT CT และ CC จำนวน 2 ราย 6 ราย และ 11 รายตามลำดับ ซึ่งผลการยืนยันด้วย DNA sequencing นี้พบว่า ตัวอย่างทั้งหมดได้ผลสอดคล้องกับการตรวจวิเคราะห์ความหลากหลายในยีน IP-10 โดยวิธี PCR-RFLP ถึงร้อยละ 100 ดังแสดงในตารางที่ 4.1 สนับสนุนว่าผลการตรวจวิเคราะห์โดยวิธี PCR-RFLP ในกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาในครั้งนี้นี้มีความน่าเชื่อถือ และสามารถแปลผลการตรวจได้ถูกต้อง

ตารางที่ 4.1 การเปรียบเทียบผลตรวจจีโนไทป์โดยวิธี PCR-RFLP และวิธี DNA sequencing
ในตัวอย่างตรวจ 24 ราย

ลำดับที่	ตัวอย่างที่	G-201A		-1596C/T	
		PCR-RFLP	DNA sequencing	PCR-RFLP	DNA sequencing
1	5	GG	GG	CC	อ่านผลไม่ได้
2	6	GG	GG	CC	CC
3	24	GG	GG	CC	CC
4	52	GA	GA	CT	CT
5	83	GG	GG	CC	CC
6	84	GA	GA	CT	CT
7	85	GG	GG	CC	CC
8	86	GA	GA	CT	CT
9	87	GG	GG	CC	อ่านผลไม่ได้
10	88	GG	GG	CC	CC
11	89	GG	GG	CC	CC
12	91	GG	GG	CC	CC
13	92	AA	AA	TT	TT
14	93	GG	GG	CC	CC
15	95	GG	GG	CC	อ่านผลไม่ได้
16	119	GA	GA	CT	CT
17	136	GA	GA	CT	CT
18	153	GG	GG	CC	CC
19	156	GG	GG	CC	CC
20	157	AA	AA	TT	TT
21	209	GA	GA	CT	อ่านผลไม่ได้
22	220	GA	GA	CT	CT
23	233	GA	GA	CT	อ่านผลไม่ได้
24	236	GG	GG	CC	CC

4.3 ความชุกและความถี่จีโนไทป์และอัลลีลของ SNP ในยีน IP-10 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

ในการวิเคราะห์ความชุกและความถี่จีโนไทป์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 200 ราย พบความชุกจีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A ดังนี้ จีโนไทป์ AA คิดเป็นร้อยละ 1.0 (2/200) จีโนไทป์ GA คิดเป็นร้อยละ 22.5 (45/200) และจีโนไทป์ GG คิดเป็นร้อยละ 76.5 (153/200) และพบความถี่ของจีโนไทป์ AA, GA และ GG เท่ากับ 0.01, 0.225 และ 0.765 ตามลำดับ และความชุกจีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง -1596C/T พบจีโนไทป์ TT คิดเป็นร้อยละ 1.0 (2/200) จีโนไทป์ CT คิดเป็นร้อยละ 22.5 (45/200) และจีโนไทป์ CC คิดเป็นร้อยละ 76.5 (153/200) และความถี่ของ จีโนไทป์ TT, CT และ CC พบ 0.01, 0.225 และ 0.765 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 4.2

ในการวิเคราะห์ความชุกและความถี่อัลลีล ของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A เป็นดังนี้ ความชุกของอัลลีล A คิดเป็นร้อยละ 12.2 (49/400) และอัลลีล G คิดเป็นร้อยละ 87.8 (351/400) และความถี่ของ อัลลีล A พบ 0.122 และอัลลีล G พบ 0.878 ส่วนตำแหน่ง -1596C/T เป็นดังนี้ ความชุกอัลลีล T คิดเป็นร้อยละ 12.2 (49/400) และอัลลีล C คิดเป็นร้อยละ 87.8 (351/400) และความถี่ของ อัลลีล T พบ 0.122 และอัลลีล C พบ 0.878 ดังแสดงในตารางที่ 4.2 การกระจายตัวของจีโนไทป์ความหลากหลายในยีน IP-10 ทั้งสองตำแหน่งนี้ สอดคล้องกับสมการ Hardy-Weinberg ($p > 0.05$) แสดงว่าภูมิหลังทางพันธุกรรม (genetic background) ของกลุ่มประชากรที่ศึกษานี้ไม่มีการเปลี่ยนแปลง จากข้อมูลดังกล่าวยังแสดงให้เห็นว่า ความถี่จีโนไทป์และอัลลีลของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย ไม่มีความแตกต่างกัน แสดงว่าการเกิด SNP ทั้งสองตำแหน่งในกลุ่มตัวอย่างมีความสัมพันธ์กันสูง ถึงร้อยละ 100 สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Deng G และคณะ (6) ที่วิเคราะห์ pairwise linkage disequilibrium ในตัวอย่างดีเอ็นเอของชาวจีนจำนวน 188 ราย พบว่ามีค่า $D' = 1$ และ $r^2 = 1$

การศึกษาครั้งนี้เป็นครั้งแรกที่รายงานความชุก และความถี่จีโนไทป์ของ SNP ทั้งสองตำแหน่งในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย ซึ่งมีความถี่ของอัลลีล ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา โดยความชุกและความถี่ของ SNP ทั้งสองตำแหน่ง ในกลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังในประชากรเชื้อชาติจีน ที่รายงานโดย Deng G และคณะ (6) พบว่ามีความถี่อัลลีล A ของ SNP ที่ตำแหน่ง G-201A เท่ากับ 0.13 และอัลลีล T ที่ตำแหน่ง -1596C/T เท่ากับ 0.13 สำหรับการศึกษาในคนไทยที่มีรายงานก่อนหน้านี้ โดย Limothai U และคณะ (65) ในกลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่มีผล HBeAg-positive พบจีโนไทป์ AA คิดเป็นร้อยละ 3.7 จีโนไทป์ GA คิดเป็นร้อยละ 19.6 และจีโนไทป์ GG คิดเป็นร้อยละ 76.6 และผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ที่มีผล HBeAg-negative พบจีโนไทป์ AA คิดเป็นร้อยละ 1.4 จีโนไทป์ GA คิดเป็นร้อยละ 24.5 และจีโนไทป์ GG คิดเป็นร้อยละ

ละ 74.1 จากการศึกษาที่ผ่านมาได้แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์และอัลลีลของ SNP ทั้งสองตำแหน่งกับการดำเนินโรคไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสตับอักเสบบีซี (6-8) การพบความถี่ของจีโนไทป์และอัลลีลของ SNP ทั้งสองนี้ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยที่อาจมีพยาธิสภาพที่ตับจึงอาจมีความสำคัญ

ตารางที่ 4.2 ความถี่จีโนไทป์และอัลลีลของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

SNP in IP-10 gene	N (%)	Frequencies (N : 1000)
G-201A		
AA	2 (1.0)	0.010
GA	45 (22.5)	0.225
GG	153 (76.5)	0.765
Total	200 (100.0)	1.000
Allele A	49 (12.2)	0.122
Allele G	351 (87.8)	0.878
Total	400 (100.0)	1.000
-1596C/T		
TT	2 (1.0)	0.010
CT	45 (22.5)	0.225
CC	153 (76.5)	0.765
Total	200 (100.0)	1.000
Allele T	49 (12.2)	0.122
Allele C	351 (87.8)	0.878
Total	400 (100.0)	1.000

4.4 ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิกในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ศึกษา

ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้า จำนวน 200 ราย เป็นเพศชายคิดเป็นร้อยละ 55 (110/200) เพศหญิงคิดเป็นร้อยละ 45 (90/200) อายุเฉลี่ย 39 (\pm 10.5) ปี ค่ามัธยฐานของระดับ CD4 T cell count เท่ากับ 397 (5-1601 cells/ μ l) จากจำนวนผู้ติดเชื้อทั้งหมด มีผู้ติด

เชื้อที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี คิดเป็นร้อยละ 28.0 (55/200) ส่วนใหญ่เป็นผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านไวรัสคิดเป็นร้อยละ 72.0 (145/200) โดยมีผู้ที่ได้รับยาต้านไวรัสมานานมากกว่า 6 เดือนคิดเป็นร้อยละ 64.5 (129/200) จากผู้ป่วยทั้งหมด และคิดเป็นร้อยละ 89.0 (129/145) จากผู้ป่วยที่มีข้อมูลการได้รับยา มีผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐาน GPO vir-Z (lamivudine/stavudine/nevirapine) คิดเป็นร้อยละ 7 (14/200) และสูตร GPO vir-S (lamivudine/zidovudine/nevirapine) คิดเป็นร้อยละ 35.5 (71/200) สูตร lopinavir/ritonavir combination คิดเป็นร้อยละ 7.5 (15/200) และสูตรอื่น ๆ คิดเป็นร้อยละ 22.5 (45/200) ถ้าแบ่งตามการได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มี nevirapine ร่วมด้วย พบว่ามีอยู่มากถึงร้อยละ 46 (92/200)

จากผลการตรวจคัดกรองไวรัสตับอักเสบบีและซี (HBs-Ag, Anti-HCV) พบว่า ในจำนวนผู้ป่วยที่มีผลการตรวจคัดกรอง 167 ราย จัดเป็นกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวคิดเป็นร้อยละ 81.4 (136/167) กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีคิดเป็นร้อยละ 9.0 (15/167) กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีคิดเป็นร้อยละ 9.0 (15/167) และกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีและร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีคิดเป็นร้อยละ 0.6 (1/167) ส่วนการประเมินภาวะแทรกซ้อนที่ตับ ได้แก่ ภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) ค่า AST to platelet ratio index (APRI) และค่า Fibrosis-4 (FIB-4) ในจำนวนผู้ที่มีผลการตรวจจำนวน 176 คน พบว่า ค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) ที่ประเมินโดย ระดับ AST และ/หรือ ALT > 40 IU/L คิดเป็นร้อยละ 29.0 (51/176) สำหรับข้อมูลทางคลินิกที่สามารถทำนายภาวะพังผืดในตับในโรคตับเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญ (68, 70) ซึ่งแสดงจากค่า APRI และค่า FIB-4 นั้น พบผู้ติดเชื้อมีค่า APRI score > 0.5 คิดเป็นร้อยละ 16.5 (29/176) และค่า FIB-4 score > 1.45 คิดเป็นร้อยละ 19.9 (35/176) ดังแสดงในตารางที่ 4.3

จากข้อมูลทางคลินิกของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ศึกษาพบว่า ในภาพรวม ผู้ติดเชื้อเอชไอวีกลุ่มนี้ส่วนใหญ่มีระดับ CD4 T cell count > 350 cells/ μ L ถึงร้อยละ 50.6 แสดงถึงภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ติดเชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ดี สะท้อนถึงการพยากรณ์โรคที่ดีของโรคติดเชื้อเอชไอวี ส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ถึงร้อยละ 72 โดยได้รับมาแล้วเป็นเวลานานมากกว่า 6 เดือนสูงถึงร้อยละ 64.5 จากผู้ป่วยทั้งหมด และคิดเป็นร้อยละ 89.0 จากผู้ป่วยที่มีข้อมูลการได้รับยา รวมทั้งมีผู้ที่ได้รับยาสูตรที่มี nevirapine ซึ่งเป็นยาที่มีผลข้างเคียงต่อดับถึงร้อยละ 46.0 อีกทั้งยังพบอัตราการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีและ/หรือซีในอัตราที่สูง ดังกล่าวมาแล้วข้างต้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาในกลุ่มผู้ป่วยเดียวกันที่พบอัตราการติดเชื้อร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ร้อยละ 11.4 ไวรัสตับอักเสบบี ร้อยละ 7.6 (9) การศึกษาที่ผ่านมาจำนวนมาก รายงานว่าทั้ง

ปัจจัยจากการติดเชื้อเพิ่มจำนวนของไวรัสเอชไอวีเอง การได้รับยาต้านไวรัส และการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบ อาจส่งผลกระทบต่อการดำเนินโรคตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีในระยะยาวได้ (26, 71-74) ซึ่งลักษณะของผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีความสอดคล้องกับผลการวิเคราะห์ความผิดปกติที่ตับด้วยภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง และมีภาวะพังผืดในตับอย่างมีนัยสำคัญ โดยค่า APRI > 0.5 และค่า FIB-4 > 1.45 แสดงถึงความผิดปกติแบบเรื้อรัง ในกลุ่มผู้ป่วย ซึ่งพบในอัตราที่สูง ถึงร้อยละ 16.5 และร้อยละ 19.9 ตามลำดับ

ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีเดี่ยว (HIV mono-infection) จำนวน 136 ราย ดังแสดงในตารางที่ 4.6 พบเพศชายคิดเป็นร้อยละ 50.7 (69/136) เพศหญิงคิดเป็นร้อยละ 49.3 (67/136) อายุเฉลี่ย 40 (± 12) ปี ค่ามัธยฐานของระดับ CD4 T cell count เท่ากับ 366 (5-1601 cells/ μ l) จากจำนวนผู้ติดเชื้อทั้งหมด มีผู้ติดเชื้อที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส คิดเป็นร้อยละ 29.4 (40/136) ส่วนใหญ่เป็นผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านไวรัส คิดเป็นร้อยละ 70.6 (96/136) ส่วนใหญ่เป็นผู้ที่ได้รับยาต้านไวรัสมากกว่า 6 เดือนคิดเป็นร้อยละ 61.7 (84/136) จากผู้ป่วยทั้งหมด และคิดเป็นร้อยละ 87.5 (84/96) จากผู้ป่วยที่มีข้อมูลการได้รับยา โดยเป็นผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐาน GPO vir-Z (lamivudine/stavudine/nevirapine) คิดเป็นร้อยละ 8.1 (11/136) และสูตร GPO vir-S (lamivudine/zidovudine/nevirapine) คิดเป็นร้อยละ 37.5 (51/136) สูตร lopinavir/ritonavir combination คิดเป็นร้อยละ 8.8 (12/136) และสูตรอื่นๆ คิดเป็นร้อยละ 16.2 (22/136) ถ้าแบ่งตามการได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มี nevirapine ร่วมด้วย คิดเป็นร้อยละ 45.6 (62/136) ส่วนการประเมินภาวะแทรกซ้อนที่ตับ เช่น ภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) ค่า AST to platelet ratio index (APRI) และค่า Fibrosis-4 (FIB-4) พบว่า ค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) ที่ประเมินโดย ระดับ AST และ/หรือ ALT > 40 IU/L คิดเป็นร้อยละ 27.1 (32/118) สำหรับข้อมูลทางคลินิกที่สามารถทำนายภาวะพังผืดในตับในโรคตับอักเสบเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญ (60,61) ซึ่งแสดงจากค่า APRI และค่า FIB-4 นั้น พบผู้ติดเชื้อมีค่า APRI score > 0.5 คิดเป็นร้อยละ 13.6 (16/117) และค่า FIB-4 พบผู้ติดเชื้อมีค่า FIB-4 score > 1.45 คิดเป็นร้อยละ 16.9 (20/117) ในภาพรวม กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยว มีลักษณะคล้ายคลึงกับกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 200 รายที่กล่าวมาแล้วข้างต้น กล่าวคือ เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคค่อนข้างดี จากค่าเฉลี่ยมัธยฐานของระดับ CD4 T cell count ที่ค่อนข้างสูง มีผู้ที่ได้รับยาต้านไวรัสที่มียา nevirapine ซึ่งมีรายงานว่าอาจเกิดพิษต่อตับ ในอัตราที่ค่อนข้างสูง และพบอัตราภาวะความผิดปกติที่ตับที่บ่งชี้โดยค่าเอนไซม์ตับสูง ค่า APRI และ FIB-4 ในระดับที่สูง เช่นเดียวกัน

การวิเคราะห์ลักษณะของผู้ป่วยในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่ได้รับยาต้านไวรัสอีก จำนวน 55 ราย พบว่าในภาพรวม ผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีค่ามัธยฐานระดับ CD4⁺ T cell ต่ำกว่าที่รายงานใน

กลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด 200 ราย (274 (11-631 cells/ μ l)) ที่อาจแสดงถึงภาวะทางภูมิคุ้มกันที่ต่ำกว่า และการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า และยังพบอัตราการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีและซีที่ต่ำกว่าในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด กล่าวคือ อัตราการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีคิดเป็นร้อยละ 2.2 (1/45) และไวรัสตับอักเสบบีคิดเป็นร้อยละ 6.7 (3/45) อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วยนี้ ยังคงพบความผิดปกติที่ตับที่ประเมินโดยภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง ค่า APRI และค่า FIB-4 ในอัตราที่สูงเช่นเดียวกับที่พบในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด กล่าวคือมีอัตราการมีค่าเอนไซม์ตับสูง คิดเป็นร้อยละ 21.6 (8/37) ค่า APRI > 0.5 คิดเป็นร้อยละ 22.2 (8/36) และ ค่า FIB-4 > 1.45 คิดเป็นร้อยละ 33.3 (12/36)

4.5 ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

4.5.1 ความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ศึกษาจำนวนทั้งหมด 200 ราย เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ด้วยสถิติโคสแควร์เพื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A ชนิดจีโนไทป์ AA GA และ GG และตำแหน่ง -1596C/T ชนิดจีโนไทป์ TT, CT และ CC กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิกของกลุ่มผู้ติดเชื้อ ได้แก่ อายุ เพศ ระดับ CD4 T cell count การติดเชื้อร่วมไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ชนิดของยาต้านไวรัส การได้รับยาสูตรที่มี nevirapine ร่วมด้วย ระยะเวลาของการได้รับยาต้านไวรัส ค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) ค่า FIB-4 และค่า APRI พบว่าจีโนไทป์ทั้งสองตำแหน่ง ไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยดังกล่าวข้างต้น ($p > 0.05$) ดังแสดงตารางที่ 4.3 ผลการวิเคราะห์นี้แสดงว่า การที่ผู้ป่วยมีจีโนไทป์ AA, GA ที่ตำแหน่ง G-201A หรือ TT, CT ที่ตำแหน่ง -1596C/T ซึ่งเคยมีรายงานว่าเป็นจีโนไทป์ที่มีความสัมพันธ์กับโรคตับอักเสบบี (6, 65) อาจไม่มีผลกระทบต่อลักษณะพื้นฐานของผู้ติดเชื้อเอชไอวีดังกล่าวข้างต้น รวมทั้งปัจจัยที่บ่งชี้ภาวะผิดปกติที่ตับ (ภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง ระดับ APRI และระดับ FIB-4) และตัวบ่งชี้ความรุนแรงในการดำเนินโรคเอตส์ (ระดับค่า CD4 T cell count) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีกลุ่มนี้

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย (n=200)

Characteristics	All N (%)	IP-10 G-201A genotypes			<i>p</i>	All N (%)	IP-10 -1596C/T genotypes			<i>p</i>
		AA N (%)	GA N (%)	GG N (%)			TT N (%)	CT N (%)	CC N (%)	
Patients	200 (100.0)	2 (1.0)	45 (22.5)	153 (76.5)		200 (100.0)	2 (1.0)	45 (22.5)	153 (76.5)	
Age (years) (n=200)										
18-30	34 (17.0)	0 (0.0)	4 (8.8)	30 (19.6)		34 (17.0)	0 (0.0)	4 (8.8)	30 (19.6)	
31-40	74 (37.0)	0 (0.0)	18 (40.0)	56 (36.6)		74 (37.0)	0 (0.0)	18 (40.0)	56 (36.6)	
41-50	49 (24.5)	1 (50.0)	13 (28.8)	35 (22.8)		49 (24.5)	1 (50.0)	13 (28.8)	35 (22.8)	
> 50	43 (21.5)	1 (50.0)	10 (22.4)	32 (21.0)	0.495	43 (21.5)	1 (50.0)	10 (22.4)	32 (21.0)	0.495
Gender (n=200)										
Male	110 (55.0)	1 (50.0)	22 (48.8)	87 (56.8)		110 (55.0)	1 (50.0)	22 (48.8)	87 (56.8)	
Female	90 (45.0)	1 (50.0)	23 (51.2)	66 (43.2)	0.633	90 (45.0)	1 (50.0)	23 (51.2)	66 (43.2)	0.633
CD4⁺ cell count (cells/μl) (n=174)										
< 200	42 (24.1)	0 (0.0)	11 (30.5)	31 (22.7)		42 (24.1)	0 (0.0)	11 (30.5)	31 (22.7)	
200-349.9	44 (25.3)	0 (0.0)	10 (27.8)	34 (25.0)		44 (25.3)	0 (0.0)	10 (27.8)	34 (25.0)	
\geq 350	88 (50.6)	2 (100.0)	15 (41.7)	71 (52.3)	0.493	88 (50.6)	2 (100.0)	15 (41.7)	71 (52.3)	0.493

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย (n=200) (ต่อ)

Hepatitis coinfection (n=167)										
HBV- HCV-	136 (81.4)	2 (100.0)	26 (76.4)	108 (82.4)		136 (81.4)	2 (100.0)	26 (76.4)	108 (82.4)	
HBV+ HCV-	15 (9.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	12 (9.2)		15 (9.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	12 (9.2)	
HBV- HCV+	15 (9.0)	0 (0.0)	5 (14.8)	10 (7.6)		15 (9.0)	0 (0.0)	5 (14.8)	10 (7.6)	
HBV+ HCV+	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0.885	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0.885
Current ARV regimens (n=200)										
Naive to ARV treatment	55 (27.5)	0 (0.0)	15 (33.4)	40 (26.1)		55 (28.0)	0 (0.0)	15 (33.4)	40 (26.3)	
Lamivudine/Stavudine/Nevirapine	14 (7.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	13 (8.5)		14 (7.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	13 (8.5)	
Lamivudine/Zidovudine/Nevirapine	71 (35.5)	1 (50.0)	16 (35.5)	54 (35.3)		71 (35.5)	1 (50.0)	16 (35.5)	54 (35.5)	
Lopinavir/Ritonavir or atazanavir	15 (7.5)	1 (50.0)	2 (4.4)	12 (7.8)		15 (7.5)	1 (50.0)	2 (4.4)	12 (8.0)	
Others	45 (22.5)	0 (0.0)	11 (24.5)	34 (22.3)	0.318	44 (22.0)	0 (0.0)	11 (24.5)	33 (21.7)	0.318
Nevirapine experience (n=200)										
Naive to ARV treatment	55 (28.0)	0 (0.0)	15 (33.4)	40 (26.3)		55 (28.0)	0 (0.0)	15 (33.4)	40 (26.3)	
Nevirapine containing regimen	92 (46.0)	1 (50.0)	20 (44.4)	71 (46.7)		92 (46.0)	1 (50.0)	20 (44.4)	71 (46.7)	
Others	52 (26.0)	1 (50.0)	10 (22.2)	41 (27.0)	0.762	52 (26.0)	1 (50.0)	10 (22.2)	41 (27.0)	0.762
Duration of ARV treatment (n=145)										
< 3 months	10 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.7)	8 (7.0)		10 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.7)	8 (7.0)	
3-6 months	6 (4.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	5 (4.4)		6 (4.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	5 (4.4)	
> 6 months	129 (89.0)	2 (100.0)	27 (70.0)	100 (88.6)	0.988	129 (89.0)	2 (100.0)	27 (70.0)	100 (88.6)	0.988

ตารางที่ 4.3 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย (n=200) (ต่อ)

Transaminitis (n=176)										
AST and/or ALT \leq ULN (40 U/L)	125 (71.0)	1 (50.0)	24 (68.6)	100 (71.9)		125 (71.0)	1 (50.0)	24 (68.6)	100 (71.9)	
AST and/or ALT > ULN (40 U/L)	51 (29.0)	1 (50.0)	11 (31.4)	39 (28.1)	0.745	51 (29.0)	1 (50.0)	11 (31.4)	39 (28.1)	0.745
FIB-4 score (n=176)										
\leq 1.45	141 (80.1)	1 (50.0)	28 (80.0)	112 (80.5)		141 (80.1)	1 (50.0)	28 (80.0)	112 (80.5)	
> 1.45	35 (19.9)	1 (50.0)	7 (20.0)	27 (19.5)	0.561	35 (19.9)	1 (50.0)	7 (20.0)	27 (19.5)	0.561
APRI (n=176)										
\leq 0.5	147 (83.5)	1 (50.0)	29 (82.8)	117 (84.1)		147 (83.5)	1 (50.0)	29 (82.8)	117 (84.1)	
> 0.5	29 (16.5)	1 (50.0)	6 (17.2)	22 (15.9)	0.430	29 (16.5)	1 (50.0)	6 (17.2)	22 (15.9)	0.430

4.5.2 ความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์แบบ Dominant model ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

การศึกษาที่ผ่านมา รายงานว่า จีโนไทป์ GA และ AA ของ SNP ตำแหน่ง G-201A และ CT และ TT ของ SNP ตำแหน่ง -1596C/T เป็น disease-susceptible genotype (6, 7, 64) การศึกษาครั้งนี้จึงได้วิเคราะห์ความสัมพันธ์เพิ่มเติมระหว่างความหลากหลายในยีน IP-10 ทั้งสองตำแหน่ง รูปแบบ Dominant model กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 200 ราย

ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 200 ราย พบว่า ความชุกจีโนไทป์ของ SNP ที่ตำแหน่ง G-201A ได้แก่ จีโนไทป์ AA/GA คิดเป็นร้อยละ 23.5 (47/200) และจีโนไทป์ GG คิดเป็นร้อยละ 76.5 (153/200) และที่ตำแหน่ง -1596C/T มีความชุกจีโนไทป์ TT/CT คิดเป็นร้อยละ 23.5 (47/200) และจีโนไทป์ CC คิดเป็นร้อยละ 76.5 (153/200) ดังแสดงในตารางที่ 4.4 เมื่อใช้สถิติไครส์แคร์วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A ชนิดจีโนไทป์ AA/GA และ GG และตำแหน่ง -1596C/T ชนิดจีโนไทป์ TT/CT และ CC กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิกของกลุ่มผู้ติดเชื้อได้แก่ อายุ เพศ ระดับ CD4 T cell-count ค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) ค่า FIB-4 และค่า APRI พบว่าจีโนไทป์ทั้งสองตำแหน่ง ไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยดังกล่าวข้างต้น ($p > 0.05$) ซึ่งสอดคล้องกับการวิเคราะห์ในรูปแบบจีโนไทป์ที่แสดงในหัวข้อ 4.5.1 กล่าวคือ จีโนไทป์ AA/GA ที่ SNP ตำแหน่ง G-201A และ TT/CT ที่ SNP ตำแหน่ง -1596C/T อาจไม่ส่งผลกระทบต่อภาวะแทรกซ้อนที่ตับ และความรุนแรงของโรคติดเชื้อเอชไอวี ในผู้ป่วยกลุ่มที่ศึกษา

ตารางที่ 4.4 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย (Dominant model) (n=200)

Characteristics	All N (%)	IP-10 G-201A genotypes		<i>p</i>	All N (%)	IP-10 -1596C/T genotypes		<i>p</i>
		AA/GA N (%)	GG N (%)			TT/CT N (%)	CC N (%)	
Patients	200 (100.0)	47 (23.5)	153 (76.5)		200 (100.0)	47 (23.5)	153 (76.5)	
Age (years) (n=200)								
18-30	34 (17.0)	4 (8.5)	30 (19.6)		34 (17.0)	4 (8.5)	30 (19.6)	
31-40	74 (37.0)	18 (38.2)	56 (36.6)		74 (37.0)	18 (38.2)	56 (36.6)	
41-50	49 (24.5)	14 (29.7)	35 (22.8)		49 (24.5)	14 (29.7)	35 (22.8)	
> 50	43 (21.5)	11 (23.6)	32 (21.0)	0.329	43 (21.5)	11 (23.6)	32 (21.0)	0.329
Gender (n=200)								
Male	110 (55.0)	23 (48.9)	87 (56.8)		110 (55.0)	23 (48.9)	87 (56.8)	
Female	90 (45.0)	24 (51.1)	66 (43.2)	0.339	90 (45.0)	24 (51.1)	66 (43.2)	0.339
CD4⁺ cell count (cells/μl) (n=174)								
< 200	42 (24.1)	11 (28.9)	31 (22.8)		42 (24.1)	11 (28.9)	31 (22.8)	
200-349.9	44 (25.3)	10 (26.3)	34 (25.0)		44 (25.3)	10 (26.3)	34 (25.0)	
\geq 350	88 (50.6)	17 (44.8)	71 (52.2)	0.666	88 (50.6)	17 (44.8)	71 (52.2)	0.666

ตารางที่ 4.4 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย (Dominant model) (n=200) (ต่อ)

Hepatitis coinfection (n=167)								
HBV- HCV-	136 (81.4)	28 (77.8)	108 (82.4)		136 (81.4)	28 (77.8)	108 (82.4)	
HBV+ HCV-	15 (9.0)	3 (8.3)	12 (9.2)		15 (9.0)	3 (8.3)	12 (9.2)	
HBV- HCV+	15 (9.0)	5 (13.9)	10 (7.6)		15 (9.0)	5 (13.9)	10 (7.6)	
HBV+ HCV+	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	0.659	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	0.659
Current ARV regimens (n=200)								
Naive to ARV treatment	55 (28.0)	15 (31.9)	40 (26.2)		55 (28.0)	15 (31.9)	40 (26.2)	
Lamivudine/Stavudine/Nevirapine	14 (7.0)	1 (2.1)	13 (8.5)		14 (7.0)	1 (2.1)	13 (8.5)	
Lamivudine/Zidovudine/Nevirapine	71 (35.5)	17 (36.2)	54 (35.3)		71 (35.5)	17 (36.2)	54 (35.3)	
Lopinavir/Ritonavir or atazanavir	15 (7.5)	3 (6.4)	12 (7.8)		15 (7.5)	3 (6.4)	12 (7.8)	
Others	45 (22.0)	11 (23.4)	34 (22.2)	0.669	45 (22.0)	11 (23.4)	34 (22.2)	0.669
Nevirapine experience (n=200)								
Naive to ARV treatment	55 (28.0)	15 (32.0)	40 (26.1)		55 (28.0)	15 (32.0)	40 (26.1)	
Nevirapine containing regimen	85 (46.0)	18 (38.3)	67 (43.8)		85 (46.0)	18 (38.3)	67 (43.8)	
Others	60 (26.0)	14 (29.7)	46 (30.1)	0.708	60 (26.0)	14 (29.7)	46 (30.1)	0.708
Duration of ARV treatment (n=145)								
< 3 months	10 (6.9)	2 (6.3)	8 (7.1)		10 (6.9)	2 (6.3)	8 (7.1)	
3-6 months	6 (4.1)	1 (3.1)	5 (4.4)		6 (4.1)	1 (3.1)	5 (4.4)	
> 6 months	129 (89.0)	29 (90.6)	100 (88.5)	0.933	129 (89.0)	29 (90.6)	100 (88.5)	0.933

ตารางที่ 4.4 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย (Dominant model) (n=200) (ต่อ)

Transaminitis (n=176)								
AST and/or ALT ≤ ULN (40 U/L)	125 (71.0)	25 (67.6)	100 (71.9)		125 (71.0)	25 (67.6)	100 (71.9)	
AST and/or ALT > ULN (40 U/L)	51 (29.0)	12 (32.4)	39 (28.1)	0.602	51 (29.0)	12 (32.4)	39 (28.1)	0.602
FIB-4 score (n=176)								
≤ 1.45	141 (80.1)	29 (78.4)	112 (80.6)		141 (80.1)	29 (78.4)	112 (80.6)	
> 1.45	35 (19.9)	8 (21.6)	27 (19.4)	0.766	35 (19.9)	8 (21.6)	27 (19.4)	0.766
APRI (n=176)								
≤ 0.5	147 (83.5)	30 (81.1)	117 (84.2)		147 (83.5)	30 (81.1)	117 (84.2)	
> 0.5	29 (16.5)	7 (18.9)	22 (15.8)	0.652	29 (16.5)	7 (18.9)	22 (15.8)	0.652

4.5.3 ความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีลของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และ -1596C/T รูปแบบอัลลีลในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย โดยมีอัลลีล A กับ G ที่ตำแหน่ง G-201A และอัลลีล T กับ C ที่ตำแหน่ง -1596C/T จากการวิเคราะห์พบความชุกอัลลีลของ SNP ในยีน IP-10 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย โดยพบอัลลีล A ที่ตำแหน่ง G-201A คิดเป็นร้อยละ 12.2 (49/400) และอัลลีล G คิดเป็นร้อยละ 87.8 (351/400) และที่ตำแหน่ง -1596C/T พบอัลลีล T คิดเป็นร้อยละ 12.2 (49/400) และอัลลีล C คิดเป็นร้อยละ 87.8 (351/400) ดังแสดงในตารางที่ 4.5

ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 200 ราย มีจำนวนอัลลีลทั้งหมด 400 อัลลีล เมื่อนำมาข้อมูลมาวิเคราะห์สถิติไคสแควร์เพื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีลของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A ชนิดอัลลีล A และ G และตำแหน่ง -1596C/T ชนิดอัลลีล T และ C กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิกของกลุ่มผู้ติดเชื้อได้แก่ อายุ เพศ ระดับ CD4 T cell- count การติดเชื้อร่วมไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ชนิดของยาต้านไวรัส การได้รับยาสูตรที่มี nevirapine ร่วมด้วย ระยะเวลาของการได้รับยาต้านไวรัส ค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) ค่า FIB-4 และค่า APRI พบว่าอัลลีลของความหลากหลายในยีน IP-10 ทั้งสองตำแหน่ง ไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยดังกล่าวข้างต้น ($p > 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 4.5 ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา ที่รายงานว่า อัลลีล A ของ SNP ตำแหน่ง G-201A และอัลลีล T ของ SNP ตำแหน่ง -1596C/T เป็น disease-susceptible genotype (6, 7, 64) แสดงว่าอัลลีลที่มีความสัมพันธ์กับโรคตับอักเสบบี (6, 65) อาจไม่มีความสัมพันธ์กับลักษณะพื้นฐานของผู้ติดเชื้อเอชไอวีดังกล่าวข้างต้น โดยเฉพาะ ปัจจัยที่บ่งชี้ภาวะผิดปกติที่ตับได้แก่ ภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง ระดับ APRI และระดับ FIB-4 และตัวบ่งชี้ของความรุนแรงในการดำเนินโรคเอดส์ ได้แก่ ระดับค่า CD4 T cell count ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีกลุ่มนี้

ตารางที่ 4.5 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกและความสัมพันธ์กับความหลากหลายของยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T รูปแบบอัลลีล ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย (n=200)

Characteristics	All N (%)	IP-10 G201A genotypes		<i>p</i>	All N (%)	IP-10 -1596C/T genotypes		<i>p</i>
		Allele A N (%)	Allele G N (%)			Allele T N (%)	Allele C N (%)	
Patients	400 (100.0)	49 (12.2)	351 (87.8)		400 (100.0)	49 (12.2)	351 (87.8)	
Age (years) (n=400)								
18-30	68 (17.0)	4 (8.2)	64 (18.2)		68 (17.0)	4 (8.2)	64 (18.2)	
31-40	148 (37.0)	18 (36.7)	130 (37.0)		148 (37.0)	18 (36.7)	130 (37.0)	
41-50	98 (24.5)	15 (30.6)	83 (23.6)		98 (24.5)	15 (30.6)	83 (23.6)	
> 50	86 (21.5)	12 (24.5)	74 (21.2)	0.301	86 (21.5)	12 (24.5)	74 (21.2)	0.301
Gender (n=400)								
Male	220 (55.0)	24 (49.0)	196 (55.8)		220 (55.0)	24 (49.0)	196 (55.8)	
Female	180 (45.0)	25 (51.0)	155 (44.2)	0.365	180 (45.0)	25 (51.0)	155 (44.2)	0.365
CD4⁺ cell count (cells/μl) (n=348)								
< 200	84 (24.1)	11 (27.5)	73 (23.7)		84 (24.1)	11 (27.5)	73 (23.7)	
200–349.9	88 (25.3)	10 (25.0)	78 (25.3)		88 (25.3)	10 (25.0)	78 (25.3)	
\geq 350	176 (50.6)	19 (47.5)	157 (51.0)	0.861	176 (50.6)	19 (47.5)	157 (51.0)	0.861

ตารางที่ 4.5 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกและความสัมพันธ์กับความหลากหลายของยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T
รูปแบบอัลลีล ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย (n=200) (ต่อ)

Hepatitis coinfection (n=334)								
HBV- HCV-	272 (81.4)	30 (79.0)	242 (81.8)		272 (81.4)	30 (79.0)	242 (81.8)	
HBV+ HCV-	30 (9.0)	3 (7.9)	27 (9.1)		30 (9.0)	3 (7.9)	27 (9.1)	
HBV- HCV+	30 (9.0)	5 (13.1)	25 (8.4)		30 (9.0)	5 (13.1)	25 (8.4)	
HBV+ HCV+	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.7)	0.632	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.7)	0.632
Current ARV regimens (n=400)								
Naive to ARV treatment	112 (28.0)	15 (30.6)	97 (27.6)		112 (28.0)	15 (30.6)	97 (27.6)	
Lamivudine/Stavudine/Nevirapine	28 (7.0)	1 (2.0)	27 (7.7)		28 (7.0)	1 (2.0)	27 (7.7)	
Lamivudine/Zidovudine/Nevirapine	142 (35.5)	18 (36.7)	124 (35.3)		142 (35.5)	18 (36.7)	124 (35.3)	
Lopinavir/Ritonavir or atazanavir	30 (7.5)	4 (8.2)	26 (7.4)		30 (7.5)	4 (8.2)	26 (7.4)	
Others	88 (22.0)	11 (22.5)	77 (22.0)	0.706	88 (22.0)	11 (22.5)	77 (22.0)	0.706
Nevirapine experience (n=400)								
Naive to ARV treatment	112 (28.0)	15 (30.6)	97 (27.6)		112 (28.0)	15 (30.6)	97 (27.6)	
Nevirapine containing regimen	184 (46.0)	22 (44.9)	162 (46.2)		184 (46.0)	22 (44.9)	162 (46.2)	
Non Nevirapine	104 (26.0)	12 (24.5)	92 (26.2)	0.904	104 (26.0)	12 (24.5)	92 (26.2)	0.904
Duration of ARV treatment (n=290)								
< 3 months	20 (6.9)	2 (5.9)	18 (7.0)		20 (6.9)	2 (5.9)	18 (7.0)	
3–6 months	12 (4.1)	1 (2.9)	11 (4.3)		12 (4.1)	1 (2.9)	11 (4.3)	
> 6 months	258 (89.0)	31 (91.2)	227 (88.7)	0.899	258 (89.0)	31 (91.2)	227 (88.7)	0.899

ตารางที่ 4.5 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกและความสัมพันธ์กับความหลากหลายของยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T
รูปแบบอัลลีล ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย (n=200) (ต่อ)

Transaminitis (n=352)								
AST and/or ALT \leq ULN (40 U/L)	250 (71.0)	26 (66.7)	224 (71.5)		250 (71.0)	26 (66.7)	224 (71.5)	
AST and/or ALT >ULN (40 U/L)	102 (29.0)	13 (33.3)	89 (28.5)	0.524	102 (29.0)	13 (33.3)	89 (28.5)	0.524
FIB-4 score (n=352)								
\leq 1.45	282 (80.1)	30 (76.9)	252 (80.5)		282 (80.1)	30 (76.9)	252 (80.5)	
> 1.45	70 (19.9)	9 (23.1)	61 (19.5)	0.596	70 (19.9)	9 (23.1)	61 (19.5)	0.596
APRI (n=352)								
\leq 0.5	294 (83.5)	31 (79.5)	263 (84.0)		294 (83.5)	31 (79.5)	263 (84.0)	
> 0.5	58 (16.5)	8 (20.5)	50 (16.0)	0.471	58 (16.5)	8 (20.5)	50 (16.0)	0.471

4.6 ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย

4.6.1 ความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย

ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีเดี่ยว (HIV mono-infection) จำนวน 136 ราย พบความชุกของ SNP ใน ตำแหน่ง G-201A ดังนี้ จีโนไทป์ AA คิดเป็นร้อยละ 1.5 (2/136) จีโนไทป์ GA คิดเป็นร้อยละ 19.1 (26/136) และจีโนไทป์ GG คิดเป็นร้อยละ 79.4 (108/136) และที่ตำแหน่ง -1596C/T พบความชุกดังนี้ จีโนไทป์ TT คิดเป็นร้อยละ 1.5 (2/136) จีโนไทป์ CT คิดเป็นร้อยละ 19.1 (26/136) และจีโนไทป์ CC คิดเป็นร้อยละ 79.4 (108/136) ซึ่งใกล้เคียงกับค่าความชุกที่วิเคราะห์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 200 ราย ที่แสดงในหัวข้อ 4.5 เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์สถิติโคสแควร์เพื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่าง SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A ชนิดจีโนไทป์ AA, GA และ GG และที่ตำแหน่ง -1596C/T ชนิดจีโนไทป์ TT, CT และ CC กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิกของกลุ่มผู้ติดเชื้อได้แก่ อายุ เพศ ระดับ CD4⁺ T cell count ชนิดของยาต้านไวรัส การได้รับยาสูตรที่มี nevirapine ร่วมด้วย ระยะเวลาของการได้รับยาต้านไวรัส ค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) ค่า FIB-4 score และค่า APRI พบว่าจีโนไทป์ทั้งสองตำแหน่ง ไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยดังกล่าวข้างต้น ($p > 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 4.6 แสดงว่าในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีเดี่ยว ผู้ที่มีจีโนไทป์ AA, GA ที่ตำแหน่ง G201A หรือ TT, CT ที่ตำแหน่ง -1596C/T ซึ่งเคยมีรายงานว่าเป็น จีโนไทป์ที่มีความสัมพันธ์กับโรคตับอักเสบ (6, 65) อาจไม่มีผลกระทบต่อการศึกษาความผิดปกติที่ตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีเดี่ยว และความรุนแรงของการดำเนินโรคเอดส์ คล้ายคลึงกับผลการศึกษาในหัวข้อ 4.5.1 ที่ศึกษาในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 200 ราย

ตารางที่ 4.6 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย (n=136)

Characteristics	All N (%)	IP-10 G-201A genotypes			<i>p</i>	All N (%)	IP-10 -1596C/T genotypes			<i>p</i>
		AA N (%)	GA N (%)	GG N (%)			TT N (%)	CT N (%)	CC N (%)	
Patients	136 (100.0)	2 (1.5)	26 (19.1)	108 (79.4)		136 (100.0)	2 (1.5)	26 (19.1)	108 (79.4)	
Age (years) (n=136)										
18-30	27 (19.9)	0 (0.0)	2 (7.7)	25 (23.1)		27 (19.9)	0 (0.0)	2 (7.7)	25 (23.1)	
31-40	42 (30.9)	0 (0.0)	11 (42.3)	31 (28.7)		42 (30.9)	0 (0.0)	11 (42.3)	31 (28.7)	
41-50	36 (26.5)	1 (50.0)	7 (27.0)	28 (25.9)		36 (26.5)	1 (50.0)	7 (27.0)	28 (25.9)	
> 50	31 (22.8)	1 (50.0)	6 (23.0)	24 (22.3)	0.434	31 (22.8)	1 (50.0)	6 (23.0)	24 (22.3)	0.434
Gender (n=136)										
Male	69 (50.7)	1 (50.0)	9 (34.6)	59 (54.6)		69 (50.7)	1 (50.0)	9 (34.6)	59 (54.6)	
Female	67 (49.3)	1 (50.0)	17 (65.4)	49 (45.4)	0.186	67 (49.3)	1 (50.0)	17 (65.4)	49 (45.4)	0.186
CD4⁺ cell count (cells/μl) (n=118)										
< 200	31 (26.3)	0 (0.0)	7 (31.8)	24 (25.5)		31 (26.3)	0 (0.0)	7 (31.8)	24 (25.5)	
200-349.9	27 (22.9)	0 (0.0)	4 (18.2)	23 (24.5)		27 (22.9)	0 (0.0)	4 (18.2)	23 (24.5)	
\geq 350	60 (50.8)	2 (100.0)	11 (50.0)	47 (50.0)	0.637	60 (50.8)	2 (100.0)	11 (50.0)	47 (50.0)	0.637

ตารางที่ 4.6 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย (n=136) (ต่อ)

Current ARV regimens (n=136)										
Naive to ARV treatment	40 (29.4)	0 (0.0)	9 (34.6)	31 (28.7)		40 (29.4)	0 (0.0)	9 (34.6)	31 (28.7)	
Lamivudine/Stavudine/Nevirapine	11 (8.1)	0 (0.0)	1 (3.8)	10 (9.3)		11 (8.1)	0 (0.0)	1 (3.8)	10 (9.3)	
Lamivudine/Zidovudine/Nevirapine	51 (37.5)	1 (50.0)	9 (34.6)	41 (38.0)		51 (37.5)	1 (50.0)	9 (34.6)	41 (38.0)	
Lopinavir/Ritonavir or atazanavir	12 (8.8)	1 (50.0)	1 (3.8)	10 (9.3)		12 (8.8)	1 (50.0)	1 (3.8)	10 (9.3)	
Others	22 (16.2)	0 (0.0)	6 (23.2)	16 (14.7)	0.461	22 (16.2)	0 (0.0)	6 (23.2)	16 (14.7)	0.461
Nevirapine experience (n=136)										
Naive to ARV treatment	40 (29.4)	0 (0.0)	9 (34.6)	31 (28.7)		40 (29.4)	0 (0.0)	9 (34.6)	31 (28.7)	
Nevirapine containing regimen	62 (45.6)	1 (50.0)	10 (38.5)	51 (47.2)		62 (45.6)	1 (50.0)	10 (38.5)	51 (47.2)	
Others	34 (25.0)	1 (50.0)	7 (26.9)	26 (24.1)	0.776	34 (25.0)	1 (50.0)	7 (26.9)	26 (24.1)	0.776
Duration of ARV treatment (n=96)										
< 3 months	7 (7.3)	0 (0.0)	1 (5.9)	6 (7.8)		7 (7.3)	0 (0.0)	1 (5.9)	6 (7.8)	
3–6 months	5 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.5)		5 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.5)	
> 6 months	84 (87.5)	2 (100.0)	16 (94.1)	66 (85.7)	0.809	84 (87.5)	2 (100.0)	16 (94.1)	66 (85.7)	0.809
Transaminitis (n=118)										
AST and/or ALT ≤ULN (40 U/L)	86 (72.9)	1 (50.0)	14 (73.7)	71 (73.2)		86 (72.9)	1 (50.0)	14 (73.7)	71 (73.2)	
AST and/or ALT >ULN (40 U/L)	32 (27.1)	1 (50.0)	5 (26.3)	26 (26.8)	0.763	32 (27.1)	1 (50.0)	5 (26.3)	26 (26.8)	0.763

ตารางที่ 4.6 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และ ตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย (n=136) (ต่อ)

FIB-4 score (n=117)										
≤ 1.45	97 (83.1)	1 (50.0)	17 (89.5)	79 (82.3)		97 (83.1)	1 (50.0)	17 (89.5)	79 (82.3)	
> 1.45	20 (16.9)	1 (50.0)	2 (10.5)	17 (17.7)	0.344	20 (16.9)	1 (50.0)	2 (10.5)	17 (17.7)	0.344
APRI (n=117)										
≤ 0.5	101 (86.4)	1 (50.0)	18 (94.7)	82 (85.4)		101 (86.4)	1 (50.0)	18 (94.7)	82 (85.4)	
> 0.5	16 (13.6)	1 (50.0)	1 (5.3)	14 (14.6)	0.179	16 (13.6)	1 (50.0)	1 (5.3)	14 (14.6)	0.179

4.6.2 ความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์แบบ Dominant model ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย

ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยว (HIV mono-infection) (Dominant model) พบ SNP ที่ตำแหน่ง G-201A ดังนี้ จีโนไทป์ AA/GA คิดเป็นร้อยละ 20.6 (28/136) ส่วนจีโนไทป์ GG คิดเป็นร้อยละ 79.4 (108/136) และที่ตำแหน่ง -1596C/T พบจีโนไทป์ TT/CT คิดเป็นร้อยละ 20.6 (28/136) และจีโนไทป์ CC คิดเป็นร้อยละ 79.4 (108/136) ดังแสดงในตารางที่ 4.7

ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยว (HIV mono-infection) จำนวน 136 ราย เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์สถิติโคสแควร์เพื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างจีโนไทป์แบบ dominant model ของความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A ชนิด AA/GA และ GG และตำแหน่ง -1596C/T ชนิด TT/CT และ CC กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิกของกลุ่มผู้ติดเชื้อ ได้แก่ อายุ เพศ ระดับ CD4 T cell count ชนิดของยาต้านไวรัส การได้รับยาสูตรที่มี nevirapine ร่วมด้วย ระยะเวลาของการได้รับยาต้านไวรัส ค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) ค่า FIB-4 score และค่า APRI พบว่าจีโนไทป์ทั้งสองตำแหน่ง ไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยดังกล่าวข้างต้น ($p > 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 4.7 ผลการวิเคราะห์นี้สอดคล้องกับการศึกษาในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยทั้งหมด 200 รายที่แสดงในหัวข้อ 4.5.2 ที่พบว่าการที่ผู้ป่วยมีจีโนไทป์ AA/GA ที่ตำแหน่ง G201A หรือ TT/CT ที่ตำแหน่ง -1596C/T อาจไม่มีผลกระทบต่อลักษณะพื้นฐานของผู้ติดเชื้อเอชไอวีดังกล่าวข้างต้น โดยเฉพาะปัจจัยที่บ่งชี้ภาวะผิดปกติที่ตับ ได้แก่ ภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง ระดับ APRI และระดับ FIB-4 score และตัวบ่งชี้ของความรุนแรงในการดำเนินโรคเอดส์ ได้แก่ ระดับค่า CD4 T cell count ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีกลุ่มนี้

ตารางที่ 4.7 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย (Dominant model) (n=136)

Characteristics	All N (%)	IP-10 G-201A genotypes		<i>p</i>	All N (%)	IP-10 -1596C/T genotypes		<i>p</i>
		AA/GA N (%)	GG N (%)			TT/CT N (%)	CC N (%)	
		Patients	136 (100.0)			28 (20.6)	108 (79.4)	
Age (years) (n=136)								
18-30	27 (19.9)	2 (7.1)	25 (23.1)		27 (19.9)	2 (7.1)	25 (23.1)	
31-40	42 (30.9)	11 (39.3)	31 (28.7)		42 (30.9)	11 (39.3)	31 (28.7)	
41-50	36 (26.5)	8 (28.6)	28 (25.9)		36 (26.5)	8 (28.6)	28 (25.9)	
> 50	31 (22.8)	7 (25.0)	24 (22.3)	0.283	31 (22.8)	7 (25.0)	24 (22.3)	0.283
Gender (n=136)								
Male	69 (50.7)	10 (35.7)	59 (54.6)		69 (50.7)	10 (35.7)	59 (54.6)	
Female	67 (49.3)	18 (64.3)	49 (45.4)	0.074	67 (49.3)	18 (64.3)	49 (45.4)	0.074
CD4⁺ cell count (cells/μl) (n=118)								
<200	31 (26.3)	7 (29.2)	24 (25.5)		31 (26.3)	7 (29.2)	24 (25.5)	
200-349.9	27 (22.9)	4 (16.7)	23 (24.5)		27 (22.9)	4 (16.7)	23 (24.5)	
\geq 350	60 (50.8)	13 (54.1)	47 (50.0)	0.715	60 (50.8)	13 (54.1)	47 (50.0)	0.715

ตารางที่ 4.7 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย (Dominant model) (n=136) (ต่อ)

Current ARV regimens (n=136)								
Naive to ARV treatment	40 (29.4)	9 (32.1)	31 (28.7)		40 (29.4)	9 (32.1)	31 (28.7)	
Lamivudine/Stavudine/Nevirapine	11 (8.1)	1 (3.6)	10 (9.3)		11 (8.1)	1 (3.6)	10 (9.3)	
Lamivudine/Zidovudine/Nevirapine	51 (37.5)	10 (35.7)	41 (38.0)		51 (37.5)	10 (35.7)	41 (38.0)	
Lopinavir/Ritonavir or atazanavir	12 (8.8)	2 (7.1)	10 (9.3)		12 (8.8)	2 (7.1)	10 (9.3)	
Others	22 (16.2)	6 (21.5)	16 (14.7)	0.787	22 (16.2)	6 (21.5)	16 (14.7)	0.787
Nevirapine experience (n=136)								
Naive to ARV treatment	40 (29.4)	9 (32.1)	31 (28.7)		40 (29.4)	9 (32.1)	31 (28.7)	
Nevirapine containing regimen	62 (45.6)	11 (39.3)	51 (47.2)		62 (45.6)	11 (39.3)	51 (47.2)	
Others	34 (25.0)	8 (28.6)	26 (24.1)	0.750	34 (25.0)	8 (28.6)	26 (24.1)	0.750
Duration of ARV treatment (n=96)								
<3 months	7 (7.3)	1 (5.3)	6 (7.8)		7 (7.3)	1 (5.3)	6 (7.8)	
3–6 months	5 (5.2)	0 (0.0)	5 (6.5)		5 (5.2)	0 (0.0)	5 (6.5)	
>6 months	84 (87.5)	18 (94.7)	66 (85.7)	0.470	84 (87.5)	18 (94.7)	66 (85.7)	0.470
Transaminitis (n=118)								
AST and/or ALT ≤ULN (40 U/L)	86 (72.9)	15 (71.4)	71 (74.7)		86 (72.9)	15 (71.4)	71 (74.7)	
AST and/or ALT >ULN (40 U/L)	32 (27.1)	6 (28.6)	26 (25.3)	0.869	32 (27.1)	6 (28.6)	26 (25.3)	0.869

ตารางที่ 4.7 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับจีโนไทป์ของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10
ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย (Dominant model) (n=136) (ต่อ)

FIB-4 score (n=117)								
≤ 1.45	97 (83.1)	18 (85.7)	79 (82.3)		97 (83.1)	18 (85.7)	79 (82.3)	
> 1.45	20 (16.9)	3 (14.3)	17 (17.7)	0.706	20 (16.9)	3 (14.3)	17 (17.7)	0.706
APRI (n=117)								
≤ 0.5	101 (86.4)	19 (90.5)	82 (85.4)		101 (86.4)	19 (90.5)	82 (85.4)	
> 0.5	16 (13.6)	2 (9.5)	14 (14.6)	0.541	16 (13.6)	2 (9.5)	14 (14.6)	0.541

4.6.3 ความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีลของความหลากหลายแบบนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย

ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ศึกษาข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกของผู้ป่วยและความสัมพันธ์กับอัลลีลของความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยว โดยวิเคราะห์อัลลีล A กับ G ที่ตำแหน่ง G-201A และอัลลีล T กับ C ที่ตำแหน่ง -1596C/T การวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวพบที่มีความชุกของอัลลีลที่ตำแหน่ง G-201A คือ อัลลีล A คิดเป็นร้อยละ 11.0 (30/272) และอัลลีล G คิดเป็นร้อยละ 89.0 (242/272) และที่ตำแหน่ง -1596C/T พบอัลลีล T คิดเป็นร้อยละ 11.0 (30/272) และอัลลีล C คิดเป็นร้อยละ 89.0 (242/272) ดังแสดงในตารางที่ 4.8

ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยว จำนวน 136 ราย มีอัลลีลทั้งหมด 272 อัลลีล เมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์ด้วยสถิติโคสแควร์เพื่อทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างอัลลีลของความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A ชนิด A และ G และตำแหน่ง -1596C/T ชนิด T และ C กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิกของกลุ่มผู้ติดเชื้อได้แก่ อายุ เพศ ระดับ CD4 T cell- count ชนิดของยาต้านไวรัส การได้รับยาสูตรที่มี nevirapine ร่วมด้วย ระยะเวลาของการได้รับยาต้านไวรัส ค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) ค่า FIB-4 score และค่า APRI พบว่าอัลลีลของความหลากหลายทั้งสองตำแหน่งไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยดังกล่าวข้างต้น ($p > 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 4.8 ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา ที่รายงานว่า อัลลีล A ของ SNP ตำแหน่ง G-201A และอัลลีล T ของ SNP ตำแหน่ง -1596C/T เป็น disease-susceptible genotype (6,7,60) ผลการวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวนี้ มีความสอดคล้องกับการศึกษาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 200 ราย ดังแสดงในหัวข้อ 4.5.2 ที่ไม่พบความสัมพันธ์เช่นกัน แสดงว่าอัลลีลของ SNP ทั้งสองตำแหน่ง อาจไม่มีผลกระทบต่อลักษณะพื้นฐานของผู้ติดเชื้อเอชไอวีดังกล่าวข้างต้น โดยเฉพาะ ปัจจัยที่บ่งชี้ภาวะผิดปกติที่ตับ ได้แก่ ภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง ระดับ APRI และระดับ FIB-4 score และตัวบ่งชี้ของความเสี่ยงในการดำเนินโรคเอดส์ ได้แก่ ระดับค่า CD4 T cell count ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีกลุ่มนี้

ตารางที่ 4.8 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกและความสัมพันธ์กับความหลากหลายของยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T รูปแบบอัลลีล ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย (n=136)

Characteristics	All N (%)	IP-10 G201A genotypes		<i>p</i>	All N (%)	IP-10 -1596C/T genotypes		<i>p</i>
		Allele A N (%)	Allele G N (%)			Allele T N (%)	Allele C N (%)	
Patients	272 (100.0)	30 (11.0)	242 (89.0)		272 (100.0)	30 (11.0)	242 (89.0)	
Age (years) (n=272)								
18-30	54 (19.9)	2 (6.7)	52 (21.5)		54 (19.9)	2 (6.7)	52 (21.5)	
31-40	84 (30.9)	11 (36.7)	73 (30.2)		84 (30.9)	11 (36.7)	73 (30.2)	
41-50	72 (26.5)	9 (30.0)	63 (26.0)		72 (26.5)	9 (30.0)	63 (26.0)	
> 50	62 (22.8)	8 (26.6)	54 (22.3)	0.295	62 (22.8)	8 (26.6)	54 (22.3)	0.295
Gender (n=272)								
Male	138 (50.7)	11 (36.7)	127 (52.5)		138 (50.7)	11 (36.7)	127 (52.5)	
Female	134 (49.3)	19 (63.3)	115 (47.5)	0.102	134 (49.3)	19 (63.3)	115 (47.5)	0.102
CD4⁺ cell count (cells/μl) (n=236)								
< 200	62 (26.3)	7 (26.9)	55 (26.2)		62 (26.3)	7 (26.9)	55 (26.2)	
200-349.9	54 (22.9)	4 (15.4)	50 (23.8)		54 (22.9)	4 (15.4)	50 (23.8)	
\geq 350	120 (50.8)	15 (57.7)	105 (50.0)	0.609	120 (50.8)	15 (57.7)	105 (50.0)	0.609

ตารางที่ 4.8 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกและความสัมพันธ์กับความหลากหลายของยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T
รูปแบบอัลลีล ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย (n=136) (ต่อ)

Current ARV regimens (n=272)								
Naive to ARV treatment	80 (29.4)	9 (30.0)	71 (29.3)		80 (29.4)	9 (30.0)	71 (29.3)	
Lamivudine/Stavudine/Nevirapine	22 (8.1)	1 (3.3)	21 (8.7)		22 (8.1)	1 (3.3)	21 (8.7)	
Lamivudine/Zidovudine/Nevirapine	102 (37.5)	11 (36.7)	91 (37.6)		102 (37.5)	11 (36.7)	91 (37.6)	
Lopinavir/Ritonavir or atazanavir	24 (8.8)	3 (10.0)	21 (8.7)		24 (8.8)	3 (10.0)	21 (8.7)	
Others	44 (16.2)	6 (20.0)	38 (15.7)	0.859	44 (16.2)	6 (20.0)	38 (15.7)	0.859
Nevirapine experience (n=272)								
Naive to ARV treatment	80 (29.4)	9 (30.0)	71 (29.3)		80 (29.4)	9 (30.0)	71 (29.3)	
Nevirapine containing regimen	124 (45.6)	12 (40.0)	112 (46.3)		124 (45.6)	12 (40.0)	112 (46.3)	
Others	68 (25.0)	9 (30.0)	59 (24.4)	0.751	68 (25.0)	9 (30.0)	59 (24.4)	0.751
Duration of ARV treatment (n=192)								
< 3 months	14 (7.3)	1 (4.8)	13 (7.6)		14 (7.3)	1 (4.8)	13 (7.6)	
3–6 months	10 (5.2)	0 (0.0)	10 (5.8)		10 (5.2)	0 (0.0)	10 (5.8)	
> 6 months	168 (87.5)	20 (95.2)	148 (86.6)	0.838	168 (87.5)	20 (95.2)	148 (86.6)	0.838
Transaminitis (n=236)								
AST and/or ALT ≤ULN (40 U/L)	172 (72.9)	16 (69.6)	156 (73.2)		172 (72.9)	16 (69.6)	156 (73.2)	
AST and/or ALT >ULN (40 U/L)	64 (27.1)	7 (30.4)	57 (26.3)	0.706	64 (27.1)	7 (30.4)	57 (26.3)	0.706

ตารางที่ 4.8 ข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกและความสัมพันธ์กับความหลากหลายของยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T รูปแบบอัลลีล ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย (n=136) (ต่อ)

FIB-4 score (n=236)								
≤ 1.45	196 (83.1)	19 (82.6)	177 (83.1)		196 (83.1)	19 (82.6)	177 (83.1)	
> 1.45	40 (16.9)	4 (17.4)	36 (16.9)	0.952	40 (16.9)	4 (17.4)	36 (16.9)	0.952
APRI (n=236)								
≤ 0.5	204 (86.4)	20 (87.0)	184 (86.4)		204 (86.4)	20 (87.0)	184 (86.4)	
> 0.5	32 (13.6)	3 (13.0)	29 (12.3)	0.939	32 (13.6)	3 (13.0)	29 (12.3)	0.939

4.7 การเปรียบเทียบระดับความรุนแรงของภาวะผิดปกติที่ตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

ในการศึกษาผลกระทบจากความหลากหลายในยีน IP-10 ทั้งในตำแหน่ง G-201A และ -1596C/T ต่อความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนที่ตับ ที่ประเมินโดยระดับค่าเอนไซม์ตับ AST และ ALT ค่า FIB-4 score และค่า APRI ผู้วิจัยได้เปรียบเทียบระดับค่ามัธยฐานของระดับ FIB-4, APRI, AST, ALT และ CD4⁺ count ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ และอัลลีลแบบต่าง ๆ ของความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย และในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยว ด้วยสถิติวิเคราะห์ Mann-Whitney U และสถิติวิเคราะห์ Kruskal-Wallis statistic

จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยทั้งหมด 200 ราย พบว่าในการเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับ FIB-4 score, APRI, AST, ALT และ CD4⁺ cell count ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีความหลากหลายที่ตำแหน่ง G-201A ได้แก่กลุ่มที่มีจีโนไทป์ ชนิด GG, GA และ AA กลุ่มที่มีจีโนไทป์แบบ dominant model GA/AA และ GG และกลุ่มที่มีอัลลีล A และ G ไม่พบความแตกต่างกันในระหว่างกลุ่มดังกล่าว ($p > 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 4.9 เช่นเดียวกับการเปรียบเทียบระดับค่าดังกล่าวในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง -1596C/T ที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่มีจีโนไทป์ CC, CT และ TT กลุ่มที่มีจีโนไทป์รูปแบบ Dominant model TT/CT และ CC และกลุ่มที่มีอัลลีล C และ T ($p > 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 4.10 และในการวิเคราะห์เปรียบเทียบในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวก็ให้ผลเช่นเดียวกันคือไม่พบความแตกต่างระหว่างค่ามัธยฐานระหว่างกลุ่มที่เปรียบเทียบ ดังแสดงในตารางที่ 4.11 และ 4.12

อย่างไรก็ตาม มีข้อสังเกตว่า ในการวิเคราะห์เปรียบเทียบค่ามัธยฐานดังกล่าวข้างต้นในทั้งกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด และกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยว การเปรียบเทียบในกลุ่มที่มีความหลากหลายที่ตำแหน่ง G-201A ระหว่างกลุ่มที่มีจีโนไทป์ GG, GA และ AA พบว่า ค่า FIB-4 score ค่า APRI และค่าเอนไซม์ตับ AST และ ALT รวมทั้ง CD4⁺ cell count ในกลุ่มที่มีจีโนไทป์ AA นั้นค่อนข้างสูงกว่ากลุ่ม GA และ GG ดังแสดงในตารางที่ 4.9 และ 4.11 แต่เป็นความแตกต่างที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) เช่นเดียวกันกับการเปรียบเทียบในกลุ่มที่มีความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง -1596C/T ระหว่างกลุ่มที่มีจีโนไทป์ TT, CT และ CC พบว่าค่า FIB-4 score ค่า APRI และค่าเอนไซม์ตับ AST และ ALT รวมทั้ง CD4⁺ cell count ในกลุ่มที่มีจีโนไทป์ TT นั้นค่อนข้างสูงกว่ากลุ่ม CT และ CC ดังแสดงในตารางที่ 4.10 และ 4.12 แสดงว่าผู้ที่มีจีโนไทป์ AA

ที่ตำแหน่ง G201A และ TT ที่ตำแหน่ง -1596C/T อาจมีระดับภาวะแทรกซ้อนที่ระดับที่สูงกว่า ในขณะที่การดำเนินโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวีนั้นดีกว่าผู้ที่มีจีโนไทป์อื่นในตำแหน่งเดียวกัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาที่รายงานว่า อัลลีล A ของ SNP ตำแหน่ง G-201A และอัลลีล T ของ SNP ตำแหน่ง -1596C/T เป็น disease-susceptible genotype (6, 7, 60) ข้อสังเกตนี้ต้องได้รับการยืนยันต่อไป เนื่องจากการเปรียบเทียบครั้งนี้ทำในกลุ่มตัวอย่างค่อนข้างน้อย โดยมีกลุ่มที่มีจีโนไทป์ AA และ TT เพียง 2 ราย

ในภาพรวมการศึกษาเปรียบเทียบระดับค่ามัธยฐานของระดับ FIB-4, APRI, AST, ALT และ CD4⁺ count ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ และอัลลีลแบบต่าง ๆ ของความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยว สอดคล้องกับการวิเคราะห์ด้วยสถิติไครส์แคิร์ฟ ในหัวข้อ 4.6 โดยพบว่า SNP ในยีน IP-10 ทั้งสองตำแหน่งคือ G-201A และตำแหน่ง -1596C/T อาจไม่มีผลกระทบต่อภาวะแทรกซ้อนที่ตีบรวมทั้งความรุนแรงของการดำเนินโรคเอดส์ ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมดและกลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยว



ตารางที่ 4.9 การเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับค่า FIB-4 score ค่า APRI score ระดับค่าเอนไซม์ตับ AST และ ALT และ CD4⁺ cell count ระหว่างจีโนไทป์ AA GA และ GG จีโนไทป์รูปแบบ dominant model แบบ AA/GA และ GG และแบบอัลลีล A กับอัลลีล G ที่ตำแหน่ง G-201A ของยีน IP-10 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย (n=176)

Characteristics	IP-10 G201A genotypes									
	Genotypes			p	Dominant model		p	Alleles		p
	AA (n=2)	GA (n=38)	GG (n=136)		AA/GA (n=40)	GG (n=136)		Allele A (n=42)	Allele G (n=310)	
FIB-4 score	3.195 (1.43-4.96)	0.82 (0.32-4.6)	0.75 (0.27-12.56)	0.150	0.82 (0.32-4.696)	0.75 (0.27-12.56)	0.283	0.82 (0.32-4.696)	0.775 (0.27-12.56)	0.221
APRI	2.46 (0.23-4.69)	0.26 (0.09-4.04)	0.26 (0.06-8.92)	0.576	0.26 (0.09-4.69)	0.26 (0.06-8.92)	0.644	0.26 (0.09-4.69)	0.26 (0.06-8.92)	0.745
AST (IU/L)	79.5 (1-2)	25 (16-226)	25 (12-1388)	0.712	25 (16-226)	25 (12-1388)	0.327	25 (16-226)	25 (12-1388)	0.551
ALT (IU/L)	135.0 (11-253)	24 (11-126)	22 (8-765)	0.733	24 (11-253)	22 (8-765)	0.251	24 (11-253)	23.5 (8-765)	0.458
CD4 ⁺ (cells/ μ)	781.0 (740-822)	303.5 (17-1075)	368.5 (1-1601)	0.056	310.0 (17-1075)	368.5 (1-1601)	0.175	310.0 (17-1075)	355 (1-1601)	0.930

ตารางที่ 4.10 การเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับค่า FIB-4 score ค่า APRI score ระดับค่าเอนไซม์ตับ AST และ ALT และ CD4⁺ cell count ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ TT CT และ CC จีโนไทป์รูปแบบ dominant model แบบ TT/CT และ CC และแบบอัลลีล T กับ อัลลีล C ที่ตำแหน่ง -1596C/T ของยีน IP-10 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย (n=176)

Characteristics	IP-10 -1596C/T genotypes									
	Genotypes			<i>p</i>	Dominant model		<i>P</i>	Alleles		<i>p</i>
	TT (n=2)	CT (n=38)	CC (n=136)		TT/CT (n=40)	CC (n=136)		Allele T (n=42)	Allele C (n=310)	
FIB-4 score	3.195 (1.43-4.96)	0.82 (0.32-4.6)	0.75 (0.27-12.56)	0.150	0.82 (0.32-4.696)	0.75 (0.27-12.56)	0.283	0.82 (0.32-4.696)	0.775 (0.27-12.56)	0.221
APRI	2.46 (0.23-4.69)	0.26 (0.09-4.04)	0.26 (0.06-8.92)	0.576	0.26 (0.09-4.69)	0.26 (0.06-8.92)	0.644	0.26 (0.09-4.69)	0.26 (0.06-8.92)	0.745
AST (IU/L)	79.5 (1-2)	25 (16-226)	25 (12-1388)	0.712	25 (16-226)	25 (12-1388)	0.327	25 (16-226)	25 (12-1388)	0.551
ALT (IU/L)	135.0 (11-253)	24 (11-126)	22 (8-765)	0.733	24 (11-253)	22 (8-765)	0.251	24 (11-253)	23.5 (8-765)	0.458
CD4 ⁺ (cells/ μ)	781.0 (740-822)	303.5 (17-1075)	368.5 (1-1601)	0.056	310.0 (17-1075)	368.5 (1-1601)	0.175	310.0 (17-1075)	355 (1-1601)	0.930

ตารางที่ 4.11 การเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับค่า FIB-4 score ค่า APRI score ระดับค่าเอนไซม์ตับ AST และ ALT และ CD4⁺ cell count ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีจีโนไทป์ AA GA และ GG จีโนไทป์รูปแบบ dominant model แบบ AA/GA และ GG และแบบอัลลีล A กับ อัลลีล G ที่ตำแหน่ง G-201A ของยีน IP-10 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย (n=117)

Characteristics	IP-10 G201A genotypes									
	Genotypes			p	Dominant model		p	Alleles		p
	AA (n=2)	GA (n=19)	GG (n=96)		AA/GA (n=21)	GG (n=96)		Allele A (n=23)	Allele G (n=211)	
FIB-4 Score	3.194 (1.43-4.96)	0.749 (0.38-2.77)	0.731 (0.17-6.84)	0.134	0.810 (0.38-4.96)	0.731 (0.17-6.84)	0.524	0.821 (0.38-4.96)	0.731 (0.17-6.84)	0.270
APRI	2.458 (0.23-4.69)	0.238 (0.12-0.62)	0.250 (0.08-8.92)	0.331	0.238 (0.12-4.69)	0.250 (0.08-8.92)	0.473	0.238 (0.12-4.69)	0.248 (0.08-8.92)	0.688
AST (IU/L)	79.5 (22-137)	25.0 (16-67)	25.0 (12-1388)	0.531	25.0 (16-137)	25.0 (12-1388)	0.735	25.0 (16-137)	25.0 (12-1388)	0.967
ALT (IU/L)	135.0 (17-253)	24.0 (11-62)	22.0 (9-765)	0.847	24.0 (11-253)	22.0 (9-765)	0.991	24.0 (11-253)	23.0 (9-765)	0.880
CD4 ⁺ (cells/ μ)	781.0 (740-822)	357.0 (80-1075)	357.50 (5-1601)	0.113	384.0 (80-1075)	357.50 (5-1601)	0.592	389.5 (80-1075)	357.5 (5-1601)	0.272

ตารางที่ 4.12 การเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับค่า FIB-4 score ค่า APRI score ระดับค่าเอนไซม์ตับ AST และ ALT และ CD4⁺ cell count ระหว่างจีโนไทป์ TT CT และจีโนไทป์รูปแบบ dominant model CC แบบ TT/CT และ CC และแบบอัลลีล T กับ อัลลีล C ที่ตำแหน่ง -1596C/T ของยีน IP-10 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวชาวไทย (n=117)

Characteristics	IP-10 -1596C/T genotypes									
	Genotype			p	Dominant model		p	Allele		p
	TT (n=2)	CT (n=19)	CC (n=96)		TT/CT (n=21)	CC (n=96)		Allele T (n=23)	Allele C (n=211)	
FIB-4 Score	3.194 (1.43-4.96)	0.749 (0.38-2.77)	0.731 (0.17-6.84)	0.134	0.810 (0.38-4.96)	0.731 (0.17-6.84)	0.524	0.821 (0.38-4.96)	0.731 (0.17-6.84)	0.270
APRI	2.458 (0.23-4.69)	0.238 (0.12-0.62)	0.250 (0.08-8.92)	0.331	0.238 (0.12-4.69)	0.250 (0.08-8.92)	0.473	0.238 (0.12-4.69)	0.248 (0.08-8.92)	0.688
AST (IU/L)	79.5 (22-137)	25.0 (16-67)	25.0 (12-1388)	0.531	25.0 (16-137)	25.0 (12-1388)	0.735	25.0 (16-137)	25.0 (12-1388)	0.967
ALT (IU/L)	135.0 (17-253)	24.0 (11-62)	22.0 (9-765)	0.847	24.0 (11-253)	22.0 (9-765)	0.991	24.0 (11-253)	23.0 (9-765)	0.880
CD4 ⁺ (cells/ μ)	781.0 (740-822)	357.0 (80-1075)	357.50 (5-1601)	0.113	384.0 (80-1075)	357.50 (5-1601)	0.592	389.5 (80-1075)	357.5 (5-1601)	0.272

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ปัจจุบันการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ส่งผลให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีอัตราการป่วยตายด้วยโรคเอดส์ลดลง แต่อัตราการตายด้วยโรคตับกลับเพิ่มมากขึ้น และพบว่าปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ได้แก่ การติดเชื้อเพิ่มจำนวนของไวรัสเอชไอวีในบริเวณตับ การติดเชื้อร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี และการได้รับยาต้านไวรัสที่มีผลข้างเคียงต่อตับ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ส่งผลให้เกิดการทำลายตับ (liver damage) (2) ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ภาวะแทรกซ้อนที่ตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีความสัมพันธ์กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก คือ เพศ ระดับ CD4 T cell count การรักษาด้วยยาต้านไวรัส การได้รับยาสูตรที่มี nevirapine ร่วมด้วย และการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซี (9) นอกจากนี้ยังพบว่าการดำเนินโรคตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีความเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมของโฮสต์ โดยเฉพาะพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (2, 56) แต่ข้อมูลกลไกการเกิดพยาธิสภาพของภาวะแทรกซ้อนที่ตับอย่างแท้จริงในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย และกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยว นั้นยังคงมีจำกัดและไม่ชัดเจน และยังคงต้องการข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดภาวะการอักเสบที่ตับแท้จริงในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้

การศึกษาที่ผ่านมาสนับสนุนว่า สารหลั่งกลุ่มคีโมคัยน์มีความสำคัญในพยาธิสภาพของภาวะการบาดเจ็บในตับ (liver injury) โดยพบว่ามีสารหลั่งคีโมคัยน์หลายชนิดที่มีบทบาทในการคัดเลือกเม็ดเลือดขาวเข้าสู่บริเวณตับ และนำไปสู่การอักเสบในบริเวณตับ รวมทั้งสารหลั่ง Interferon gamma inducible protein 10 (IP-10) หรือ CXCL10 (3) การศึกษาในระดับยีนพบว่า ความหลากหลายนิวคลีโอไทด์เดี่ยวในบริเวณโปรโมเตอร์ ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ส่งผลต่อการแสดงออกและการทำงานของสารหลั่ง IP-10 และพบว่ามีความสัมพันธ์ต่อความรุนแรงของโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (6, 7) อีกทั้งระดับสารหลั่ง IP-10 ในซีรัมมีความสัมพันธ์กับระยะโรค และอาจเป็นตัวบ่งชี้ถึงระยะการกำจัดเชื้อออกจากร่างกายในโรคติดเชื้อตับอักเสบบีแบบเฉียบพลัน (4) และยังพบว่าในซีรัมของกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับเชื้อเอชไอวี มีระดับสารหลั่ง IP-10 สูงกว่ากลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเดี่ยว (59) แต่ยังไม่มีความสัมพันธ์ของความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในการดำเนินเข้าสู่โรคตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้วิจัยจึงได้ศึกษาความถี่จีโนไทป์และอัลลีลของความหลากหลายในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายในยีน IP-10 ทั้งสองตำแหน่งนี้ กับภาวะแทรกซ้อนที่ตับในผู้

ติดเชื้อเอชไอวีกลุ่มนี้ ที่ประเมินจากภาวะค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) ค่า AST to platelet ratio index (APRI) และค่า Fibrosis-4 (FIB-4) score

การวิจัยครั้งนี้ได้ศึกษาในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยจำนวน 200 ราย โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีระดับค่ามัธยฐาน CD4⁺ cell count ค่อนข้างสูง (397 cells/ μ L (5-1601)) และมีมากกว่าร้อยละ 50.6 จากกลุ่มผู้ป่วย ที่มีค่า CD4 T cell count > 350 cells/ μ L แสดงถึงการพยากรณ์โรคติดเชื้อเอชไอวีที่ดีของผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วยนี้ มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซี รวมกันอยู่สูงถึงร้อยละ 9.0 มีผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่ร้อยละ 89.0 ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาแล้วเป็นเวลานานมากกว่า 6 เดือน และร้อยละ 46.0 ได้รับยาสูตรที่มี nevirapine ซึ่งเป็นยาที่มีผลข้างเคียงต่อดับเป็นส่วนผสม เมื่อวิเคราะห์ภาวะแทรกซ้อนที่ดับ พบว่ามีผู้เกิดภาวะค่าเอนไซม์ตับสูงในอัตราที่สูงถึงร้อยละ 29.0 และมีผู้เกิดภาวะการเกิดพังผืดในตับอย่างมีนัยสำคัญที่ประเมินด้วยค่า APRI > 0.5 และค่า FIB-4 score > 1.45 ถึงร้อยละ 16.5 และ 19.9 ตามลำดับ การวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวจำนวน 136 ราย ก็ให้ผลคล้ายคลึงกันกล่าวคือ เป็นกลุ่มที่ค่ามัธยฐานระดับ CD4⁺ cell count สูง (366 (5-1601 cells/ μ L)) เป็นกลุ่มที่ได้รับยามานานมากกว่า 6 เดือน ถึงร้อยละ 87.5 โดยมีผู้ได้รับยาที่มี nevirapine เป็นส่วนผสมถึงร้อยละ 45.6 และพบอัตราการเกิดความผิดปกติที่ดับสูงเช่นกัน กล่าวคือ มีอัตราการเกิดภาวะค่าเอนไซม์ตับสูงร้อยละ 27.1 และอัตราการเกิดพังผืดในตับอย่างมีนัยสำคัญจากการประเมินด้วยค่า APRI > 0.5 และ FIB-4 score > 1.45 เท่ากับ 13.6 และ 16.9 ตามลำดับ ในภาพรวม ผู้ติดเชื้อเอชไอวีกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคค่อนข้างดี แต่อาจเป็นกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคดับ และเริ่มมีการดำเนินโรคเข้าสู่ภาวะพังผืดซึ่งเป็นลักษณะบ่งชี้ถึงโรคดับเรื้อรัง ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาที่ผ่านมา (Akekawatchai C, 2015) (9) ที่รายงานว่าอัตราการเกิดภาวะค่าเอนไซม์ตับสูงในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันนั้นค่อนข้างสูงเช่นกันซึ่งควรมีการติดตามภาวะแทรกซ้อนที่ดับเรื้อรัง รวมทั้งควรมีข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลกระทบต่อการดำเนินโรคเข้าสู่โรคดับเรื้อรังในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อการรักษาในระยะยาว

การศึกษาครั้งนี้เป็นการตรวจหาจีโนไทป์ของ SNP ในยีน IP-10 ทั้งสองตำแหน่งโดยวิธี PCR-RFLP (64, 65) ซึ่งเป็นวิธีที่ได้รับการยืนยันโดยวิธี direct DNA sequencing ในการตรวจวิเคราะห์จีโนไทป์ของ SNP ทั้งสองตำแหน่ง ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยที่ศึกษาจำนวน 200 ราย ซึ่งจากการศึกษาพบข้อมูลการกระจายตัวของจีโนไทป์และอัลลีลของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย แสดงว่า การเกิด SNP ใน 2 ตำแหน่งนี้มีความสัมพันธ์กันสูงถึงร้อยละ 100 สอดคล้องกับการศึกษาในชาวจีน 188 ราย ที่พบว่ามีค่า D'=1 และ $r^2 = 1$ (6) โดยความถี่ อัลลีล A ตำแหน่ง G-201A และ T ที่ตำแหน่ง -1596C/T ที่พบในการศึกษาครั้งนี้ มีความใกล้เคียงกับการศึกษาในผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีชาวจีนและชาวไทย (6,

65) ดังนั้นประชากรไทยอาจมีโอกาสดเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบที่ตับดังที่เคยมีรายงานได้เช่นเดียวกัน

อย่างไรก็ตาม เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง -1596C/T กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิกรวมทั้งตัวบ่งชี้ถึงภาวะแทรกซ้อนที่ตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยที่ศึกษา และในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยว พบว่าความหลากหลายในยีน IP-10 ทั้งสองตำแหน่ง ในรูปแบบจีโนไทป์ จีโนไทป์แบบ dominant model และอัลลีล ไม่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยพื้นฐานทางคลินิก ได้แก่ อายุ เพศ การติดเชื้อร่วมไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ชนิดของยาต้านไวรัส การได้รับยาสูตรที่มี nevirapine ร่วมด้วย ระยะเวลาของการได้รับยาต้านไวรัส รวมทั้งค่าระดับ CD4 T cell- count ที่เป็นตัวบ่งชี้ของการดำเนินโรคติดเชื้อเอชไอวี ค่าเอนไซม์ตับสูง (transaminitis) ค่า FIB-4 > 0.5 และค่า APRI > 1.45 ที่เป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะแทรกซ้อนที่ตับ ($p > 0.05$) ข้อมูลนี้แสดงว่าการเกิดความหลากหลายในยีน IP-10 ทั้งสองตำแหน่ง อาจไม่ส่งผลกระทบต่อความรุนแรงของโรคติดเชื้อเอชไอวี และระดับความผิดปกติต่อตับทั้งในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยทั้งหมดและเฉพาะในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยว ถึงแม้ว่า ค่ามัธยฐานของระดับ CD4 cell count, FIB-4 score, APRI และเอนไซม์ตับ AST และ ALT ในกลุ่มผู้ที่มี จีโนไทป์ AA ของ SNP ที่ตำแหน่ง G-201A และ TT ที่ตำแหน่ง -1596C/T จะมีระดับค่อนข้างสูงกว่าในกลุ่มผู้ที่มีจีโนไทป์อื่น ๆ แต่ยังเป็นความแตกต่างที่ไม่มีนัยสำคัญทั้งหมด ($p > 0.05$) ผลการศึกษาครั้งนี้ ไม่สอดคล้องกับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังในประชากรเชื้อชาติจีน (6) ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (65) และในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ Enterovirus 71 ในประเทศจีน (64)

การศึกษานี้ เป็นครั้งแรกที่รายงานความชุกและความถี่จีโนไทป์และอัลลีลของ SNP ทั้งสองตำแหน่งในยีน IP-10 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย และไม่พบความสัมพันธ์ของการเกิด SNP เหล่านี้กับความรุนแรงของโรคติดเชื้อเอชไอวีและภาวะแทรกซ้อนที่ตับ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัด คือ (1) เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง ทำให้สามารถประเมินการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี เฉพาะในช่วงเวลาที่เก็บข้อมูลกลุ่มที่ศึกษานี้เท่านั้น จึงควรมีการศึกษาต่อเนื่องในแบบการศึกษาไปข้างหน้า เพื่อติดตามผลกระทบจากการเกิด SNP ในยีน IP-10 ทั้งสองตำแหน่งนี้ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ในระยะยาว (2) การศึกษานี้ไม่ได้ตรวจวัดระดับ IP-10 ในพลาสมาได้และในเนื้อเยื่อตับ เนื่องจากไม่สามารถเก็บตัวอย่างได้ และ (3) การศึกษานี้ มีกลุ่มตัวอย่างจำนวนน้อย ประกอบกับเป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง จึงอาจมีข้อจำกัดในการวิเคราะห์ทางสถิติในบางปัจจัย จึงควรมีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้น และอาจมี

การศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรอื่น ๆ ที่ติดเชื้อเอชไอวี เพื่อยืนยันข้อมูลผลกระทบของ SNP ในยีน IP-10 ทั้งสองตำแหน่งต่อภาวะแทรกซ้อนที่ตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวีต่อไป

กล่าวโดยสรุป ในการศึกษาครั้งนี้พบว่ากลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย มีความถี่ของ SNP ในยีน IP-10 ที่ตำแหน่ง G-201A และตำแหน่ง 1596C/T คล้ายคลึงกับการศึกษาที่ผ่านมาในประชากรอื่น ๆ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของ SNP ในยีน IP-10 ทั้งสองตำแหน่งกับภาวะแทรกซ้อนที่ตับรวมถึงความรุนแรงของการติดเชื้อในผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยทั้งหมด และในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีแบบเดี่ยวที่ศึกษา ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ เป็นข้อมูลที่แสดงบทบาทของปัจจัยทางพันธุกรรมในการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งเป็นองค์ความรู้พื้นฐานที่อาจมีประโยชน์ในการพัฒนาวิธีวางแผนการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยต่อไป



รายการอ้างอิง

1. World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) HIV/AIDS data [Internet] 2015 [cited 2016 Jul 27]. Available from: <http://www.who.int/gho/hiv/en/>.
2. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *The Lancet*. 2011; 377(9772): 1198-209.
3. Oo YH, Adams DH. The role of chemokines in the recruitment of lymphocytes to the liver. *J Autoimmun*. 2010; 34(1): 45-54.
4. Beinhardt S, Aberle JH, Strasser M, Dulic-Lakovic E, Maieron A, Kreil A, et al. Serum level of IP-10 increases predictive value of IL28B polymorphisms for spontaneous clearance of acute HCV infection. *Gastroenterology*. 2012; 142(1): 78-85. e2.
5. Chen LJ, Lv J, Wen XY, Niu JQ. CXC chemokine IP-10: a key actor in liver disease? *Hepatology Int*. 2013; 7(3): 798-804.
6. Deng G, Zhou G, Zhang R, Zhai Y, Zhao W, Yan Z, et al. Regulatory polymorphisms in the promoter of CXCL10 gene and disease progression in male hepatitis B virus carriers. *Gastroenterology*. 2008; 134(3): 716-26. e2.
7. Xu Z, Liu Y, Liu L, Li X, Bai S, Rong Y, et al. Association of interferon-gamma induced protein 10 promoter polymorphisms with the disease progression of hepatitis B virus infection in Chinese Han population. *PloS one*. 2013; 8(9): e72799.
8. Thanapirom K, Suksawatamnuay S, Sukeepaisarnjaroen W, Tangkijvanich P, Treeprasertsuk S, Thaimai P, et al. Association between CXCL10 and DPP4 gene polymorphisms and a complementary role for unfavorable IL28B genotype in prediction of treatment response in Thai patients with chronic hepatitis C virus Infection. *PloS One*. 2015; 10(9): e0137365.
9. Akekawatchai C. Hepatitis B or C virus coinfection in and risks for transaminitis in human immunodeficiency virus-infected Thais on combined antiretroviral therapy. *Asian Biomed*. 2015; 9(3): 353.

10. สุมนนา สันทัดงาน, นิรมล ปัญสุวรรณ, ถนอม นามวงศ์. ความชุกและอุบัติการณ์การติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย พ.ศ. 2559. [Shortening time required for bone scan report]. สำนักโรคระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. เม.ย. 2560
11. Li M, Gao F, Mascola JR, Stamatatos L, Polonis VR, Koutsoukos M, et al. Human immunodeficiency virus type 1 env clones from acute and early subtype B infections for standardized assessments of vaccine-elicited neutralizing antibodies. *J Virol.* 2005; 79(16): 10108-25.
12. Zimmerman ES, Sherman MP, Blackett JL, Neidleman JA, Kreis C, Mundt P, et al. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr induces DNA replication stress in vitro and in vivo. *J Virol.* 2006; 80(21): 10407-18.
13. Plantier J-C, Leoz M, Dickerson JE, De Oliveira F, Cordonnier F, Lemée V, et al. A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nat Med.* 2009; 15(8): 871.
14. Levy JA. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *Aids.* 2009; 23(2): 147-60.
15. Francine E, McCutchan, Henry M, Jackson F, et al. McCutchan and colleagues are indebted to the many international collaborators who helped develop the data used to generate this map. *IAVI Report.* 2003.
16. Weber J. The pathogenesis of HIV-1 infection. *Br Med Bull.* 2001;58:61-72.
17. Ruben S, Perkins A, Purcell R, Joung K, Sia R, Burghoff R, et al. Structural and functional characterization of human immunodeficiency virus tat protein. *J Virol.* 1989; 63(1): 1-8.
18. Perkins A, Cochrane AW, Ruben SM, Rosen CA. Structural and functional characterization of the human immunodeficiency virus rev protein. *JAIDS.* 1989; 2(3): 256-63.
19. Kim S, Byrn R, Groopman J, Baltimore D. Temporal aspects of DNA and RNA synthesis during human immunodeficiency virus infection: evidence for differential gene expression. *J Virol.* 1989; 63(9): 3708-13.
20. Littman DR. Chemokine receptors: keys to AIDS pathogenesis? *Cell.* 1998; 93(5): 677-80.

21. Vogt V. Proteolytic processing and particle maturation. Morphogenesis and maturation of retroviruses: *Curr Top Microbiol Immunol*; 1996. p. 95-131.
22. Yang OO, Kalams SA, Rosenzweig M, Trocha A, Jones N, Koziel M, et al. Efficient lysis of human immunodeficiency virus type 1-infected cells by cytotoxic T lymphocytes. *J Virol*. 1996; 70(9): 5799-806.
23. Zaunders J, Carr A, McNally L, Penny R, Cooper DA. Effects of primary HIV-1 infection on subsets of CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes. *AIDS*. 1995; 9(6): 561-6.
24. Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Microbiol*. 1996; 50: 825-54.
25. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2009 Apr 10; 58(RR-4): 1-207
26. Price JC, Thio CL. Liver disease in the HIV-Infected Individual. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8(12): 1002-12.
27. Kong L, Maya WC, Moreno-Fernandez ME, Ma G, Shata MT, Sherman KE, et al. Low-level HIV infection of hepatocytes. *Virol J*. 2012; 9(1): 1.
28. Macías J, Japón MA, Sáez C, Palacios RB, Mira JA, García-García JA, et al. Increased hepatocyte fas expression and apoptosis in HIV and hepatitis C virus coinfection. *J Infect Dis*. 2005; 192(9): 1566-76.
29. Iser DM, Lewin SR. Future directions in the treatment of HIV-HBV coinfection. *HIV therapy*. 2009; 3(4): 405-15.
30. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006; 12(12): 1365-71.
31. Hazenberg MD, Otto SA, van Benthem BH, Roos MT, Coutinho RA, Lange JM, et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS. *AIDS*. 2003; 17(13): 1881-8.
32. Balagopal A, Philp FH, Astemborski J, Block TM, Mehta A, Long R, et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008; 135(1): 226-33.

33. Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV–HBV International Panel. *AIDS*. 2005; 19(3): 221-40.
34. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(6): 831-7.
35. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993; 6(6): 602-10.
36. Sungkanuparph S, Vibhagool A, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Atamasirikul K, Aumkhyan A, et al. Prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus co-infection with human immunodeficiency virus in Thai patients: a tertiary-care-based study. *J Med Assoc Thai*. 2004; 87(11): 1349-54.
37. Harvey CE. Expression of the chemokine IP-10 (CXCL10) by hepatocytes in chronic hepatitis C virus infection correlates with histological severity and lobular inflammation. *J Leukoc Biol*. 2003; 74(3): 360-9.
38. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011; 8(1): 12-22.
39. Tsuchiya N, Pathipvanich P, Rojanawiwat A, Wichukchinda N, Koga I, Koga M, et al. Chronic hepatitis B and C co-infection increased all-cause mortality in HAART-naive HIV patients in northern Thailand. *Epidemiol Infect*. 2013; 141(09): 1840-8.
40. Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996–2001. *AIDS*. 2003; 17(15): 2191-9.
41. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*. 2000; 14(18): 2895-902.

42. Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: A European Collaborative Study. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(1): 128-33.
43. Sungkanuparph S, Techasathit W. Thai national guidelines for antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults and adolescents 2010. *Asian Biomed*. 2011; 4(4): 515.
44. Chasombat S, McConnell MS, Siangphoe U, Yuktanont P, Jirawattanapisal T, Fox K, et al. National expansion of antiretroviral treatment in Thailand, 2000-2007: program scale-up and patient outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50(5): 506-12.
45. Manosuthi W, Ongwandee S, Bhakeecheep S, Leechawengwongs M, Ruxrungtham K, Phanuphak P, et al. Guidelines for antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults and adolescents 2014. Thailand. *AIDS Res Ther*. 2015; 12(1): 12.
46. Poundstone KE, Strathdee SA, Celentano DD. The social epidemiology of human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome. *Epidemiol Rev*. 2004; 26(1): 22-35.
47. Bennett, John E, Dolin R, Martin J. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. *JAMA*. 2010; 304(18): 2067-71.
48. Chalermchai T, Hiransuthikul N, Tangkijvanich P, Pinyakorn S, Avihingsanon A, Ananworanich J. Risk factors of chronic hepatitis in antiretroviral-treated HIV infection, without hepatitis B or C viral infection. *AIDS Res Ther*. 2013; 10(1): 1.
49. Singal A, Salameh H, Kuo YF, Fontana R. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38(2): 98-106.
50. Hasan FA, Owyed S. Interpretation of liver chemistry tests. *Bull Kuwait Inst Med Spec*. 2003; 2(1): 27-31.
51. Nunes D, Fleming C, Offner G, Craven D, Fix O, Heeren T, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis are highly predictive of liver-related death in a cohort of HCV-infected individuals with and without HIV infection. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(6): 1346-53.

52. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008; 134(6): 1655-69.
53. Mastroianni CM, Lichtner M, Mascia C, Zuccalà P, Vullo V. Molecular mechanisms of liver fibrosis in HIV/HCV coinfection. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(6): 9184-208.
54. O'Donovan N, Galvin M, Morgan J. Physical mapping of the CXC chemokine locus on human chromosome 4. *Cytogenet Cell Genet*. 1999; 84(1-2): 39-42.
55. Angiolillo AL, Sgadari C, Taub DD, Liao F, Farber JM, Maheshwari S, et al. Human interferon-inducible protein 10 is a potent inhibitor of angiogenesis in vivo. *J Exp Med*. 1995; 182(1): 155-62.
56. Dufour JH, Dziejman M, Liu MT, Leung JH, Lane TE, Luster AD. IFN- γ -inducible protein 10 (IP-10; CXCL10)-deficient mice reveal a role for IP-10 in effector T cell generation and trafficking. *J Immunol*. 2002; 168(7): 3195-204.
57. Rosen HR. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2011; 364(25): 2429-38.
58. Kang W, Shin E-C. Clinical implications of chemokines in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Yonsei Med J*. 2011; 52(6): 871-8.
59. Chen L, Juan L, Wen X, Niu J. CXC chemokine IP-10: a key actor in liver disease. *Hepatol Int*. 2013; 7(3): 798-804.
60. Tang NL-S, Fan HPY, Chang KC, Ching JKL, Kong KPS, Yew WW, et al. Genetic association between a chemokine gene CXCL-10 (IP-10, interferon gamma inducible protein 10) and susceptibility to tuberculosis. *Clin Chim Acta*. 2009; 406(1): 98-102.
61. Gottlieb AB, Luster AD, Posnett DN, Carter D. Detection of a gamma interferon-induced protein IP-10 in psoriatic plaques. *J Exp Med*. 1988; 168(3): 941-8.
62. Sorensen TL, Tani M, Jensen J, Pierce V, Lucchinetti C, Folcik VA, et al. Expression of specific chemokines and chemokine receptors in the central nervous system of multiple sclerosis patients. *J Clin Invest*. 1999; 103(6): 807.
63. Patel DD, Zachariah JP, Whichard LP. CXCR3 and CCR5 ligands in rheumatoid arthritis synovium. *Clin Immunol*. 2001; 98(1): 39-45.

64. Yang J, Chen ZZ, Lv TG, Liu PP, Chen ZB. Association of IP-10 gene polymorphism with susceptibility to Enterovirus 71 infection. *Biomedical reports*. 2013; 1(3): 410-2.
65. Limothai U, Chuaypen N, Khlaiphuengsin A, Posuwan N, Wasitthankasem R, Poovorawan Y, et al. Association of interferon-gamma inducible protein 10 polymorphism with treatment response to pegylated interferon in HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Antivir Ther*. 2016; 21: 97-106.
66. Humbert R, Adler DA, Distèche CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet*. 1993; 3(1): 73-6.
67. Re VL, Wertheimer B, Localio AR, Kostman JR, Dockter J, Linnen JM, et al. Incidence of transaminitis among HIV-infected patients with occult hepatitis B. *J Clin Virol*. 2008; 43(1): 32-6.
68. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011; 53(3): 726-36.
69. Organization WH. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection: WHO; 2014.
70. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006; 43(6): 1317-25.
71. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D: A: D study. *Arch Intern Med*. 2006; 166(15): 1632-41.
72. Pol S, Lebra P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: S65-S72.
73. Powderly WG. Antiretroviral therapy in patients with hepatitis and HIV: weighing risks and benefits. *Clin Infect Dis*. 2004; 38 : S109-S113.

74. Blackard JT, Welge JA, Taylor LE, Mayer KH, Klein RS, Celentano DD, et al. HIV mono-infection is associated with FIB-4—a noninvasive index of liver fibrosis—in women. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(5): 674-80.





ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

เอกสารคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 3
สาขาวิทยาศาสตร์



คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 3 สาขาวิทยาศาสตร์
อาคารราชมงคล ชั้น 1 ภายในศูนย์วิจัยฯ คณะวิทยาศาสตร์ ต.คลองหนึ่ง อ.คลองหลวง จ.ปทุมธานี 12121
โทรศัพท์: 0-2986-9213 ต่อ 7373 โทรสาร: 0-2516-5381 E-mail: ecscbu3@nurse.tu.ac.th

COE No. 062/2560

ใบรับรองการยกเว้นการพิจารณาจริยธรรมโครงการวิจัย

โครงการวิจัยที่	: 069/2560
ชื่อโครงการวิจัย	: ผลกระทบจากความหลากหลายของอินเตอรินเฟอร์อนแกมมาอินดิวิจิวีล เบิลโปรตีนบน ต่อโรคตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย : EFFECT OF INTERFERON GAMMA INDUCIBLE PROTEIN 10 GENE POLYMORPHISMS ON LIVER DISEASE IN HIV-INFECTED THAIS.
ผู้วิจัยหลัก	: นายอภิคุณ ดุนก่อ
หน่วยงาน	: คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 3 ได้พิจารณา
โดยใช้หลักการของ The International Conference on Harmonization – Good Clinical Practice (ICH-GCP)
แล้วว่าโครงการวิจัยข้างต้นเข้าข่าย ยกเว้นการพิจารณาจริยธรรม (Research with Exemption)

วันที่ออกเอกสาร : 20 มิถุนายน 2560
ได้นำเสนอในที่ประชุมครั้งที่ : 11/2560

ลงนาม 
(ศาสตราจารย์ ดร.ประพนธ์ โอธกานนท์)
ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน

หมายเหตุ 1. ไม่ต้องส่งรายงานความก้าวหน้า
2. คณะกรรมการฯ จะทำหลายเอกสารเมื่อครบ 3 ปี นับจากวันที่พิจารณาตัดสิน

ภาคผนวก ก
เอกสารคณะกรรมการควบคุมความปลอดภัยทางชีวภาพ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
ประเภทที่ 3



คณะกรรมการควบคุมความปลอดภัยทางชีวภาพ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

หนังสือรับรองเลขที่ 093/2560

รหัสโครงการ 087/2560

ชื่อโครงการวิจัย ผลกระทบจากความหลากหลายของยีนอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาอินดิวิตเบิลโปรตีนแทนต่อ
 โรคตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

ชื่อผู้วิจัยหลัก นายอภิคุณ ตุนก่อ

หน่วยงานที่รับผิดชอบ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ผลการพิจารณา

ประเภทของโครงการวิจัย ประเภทที่ 3

ระดับความปลอดภัยของห้องปฏิบัติการ ความปลอดภัยระดับที่ 2 (Biosafety Level 2)

คณะกรรมการควบคุมความปลอดภัยทางชีวภาพ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ได้พิจารณาประเภทของโครงการวิจัย และระดับความปลอดภัยของห้องปฏิบัติการ ตามมติที่ประชุมครั้งที่ 10/2560 เมื่อวันที่อังคารที่ 31 ตุลาคม 2560

ระยะเวลาที่อนุมัติ 1 ปี (เอกสารอนุมัติฉบับนี้มีผลตั้งแต่วันที่ 31 ตุลาคม 2560 ถึง วันที่ 30 ตุลาคม 2561)

กำหนดส่งรายงานความก้าวหน้า 6 เดือน (31 เมษายน 2561)

ลงชื่อ..... 

(รองศาสตราจารย์ ดร. วีระชัย ธนानันต์)

ประธานกรรมการ

ลงชื่อ..... 

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วีระชัย ทิตภากร)

กรรมการและเลขานุการ

อนุมัติ ณ วันที่ 31 ตุลาคม 2560

ภาคผนวก ข

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยของอาสาสมัครวิจัย

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยของอาสาสมัครวิจัย

Informed Consent Form

ทำที่.....โรงพยาบาล นครนายก.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.

เลขที่ อาสาสมัครวิจัย.....

ข้าพเจ้า ซึ่งได้ลงนามทำหนังสือนี้ ขอแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัยการศึกษาปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมในระบบภูมิคุ้มกันต่อโรคตับแทรกซ้อน
เรื้อรังในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

ชื่อผู้วิจัย นางสาววิศรา ศรีตะปัญญะ

ที่อยู่ติดต่อ ห้องปฏิบัติการเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลนครนายก

โทรศัพท์ 086-8182187 โทรศัพท์ที่ทำงาน 037-312440-1 ต่อ 187

ชื่อผู้รับผิดชอบโครงการวิจัย นาง จริภรณ์ เอกวัฒน์ชัย

ที่อยู่ติดต่อ ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

โทรศัพท์ 088-2221184 โทรศัพท์ที่ทำงาน 02-9869203-9 ต่อ 7247

ข้าพเจ้า ได้รับทราบรายละเอียดเกี่ยวกับที่มาและวัตถุประสงค์ในการทำวิจัย รายละเอียดขั้นตอนต่างๆ ที่จะต้องปฏิบัติหรือได้รับการปฏิบัติ ความเสี่ยง/อันตราย และประโยชน์ซึ่งจะเกิดขึ้นจากการวิจัยเรื่องนี้ โดยได้อ่านรายละเอียดในเอกสารชี้แจงอาสาสมัครวิจัยโดยตลอด และได้รับคำอธิบายจากผู้วิจัยจนเข้าใจเป็นอย่างดีแล้ว ดังนี้

1. ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ โดยจะไม่กระทบต่อผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการรักษาในครั้งนี้ และไม่เสียสิทธิในการรักษาพยาบาลที่จะเกิดขึ้นตามมาในโอกาสต่อไป

2. ในการวิจัยครั้งนี้ จะไม่มีการเจาะเลือดและขอข้อมูลทางคลินิกเพิ่มเติม และผู้วิจัยรับรองว่าไม่มีภาวะแทรกซ้อนใดๆ ที่มีสาเหตุจากโครงการวิจัยนี้ทั้งสิ้น

3. ข้าพเจ้าอนุญาตให้ผู้วิจัยใช้ข้อมูลทางคลินิกที่จำเป็นและตัวอย่างเลือดที่เหลือเก็บจากโครงการวิจัยที่ผ่านมา โดยผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลทางคลินิกที่เกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ

และจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปแบบที่เป็นสรุปผลการวิจัยเท่านั้น และตัวอย่างเลือดที่เหลือผู้วิจัยสามารถรวบรวมเพื่อศึกษาวิจัยต่อไปได้

4. การเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้นและจะต้องได้รับคำยินยอมจากข้าพเจ้าเป็นลายลักษณ์อักษร

5. ข้าพเจ้ายินยอมให้ผู้กำกับดูแลการวิจัย ผู้ตรวจสอบ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้า เพื่อเป็นการยืนยันถึงขั้นตอนโครงการวิจัยทางคลินิก โดยไม่ล่วงละเมิดเอกสิทธิ์ ในการปิดบังข้อมูลของการสมัครตามกรอบที่กฎหมายและกฎระเบียบได้อนุญาตไว้

6. หากข้าพเจ้าไม่ได้รับการปฏิบัติตรงตามที่ได้ระบุไว้ในเอกสารชี้แจงอาสาสมัครวิจัย ข้าพเจ้าสามารถร้องเรียนได้ที่: คณะอนุกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 3 อาคารราชสุดา ชั้น 1 ภายในศูนย์ส่งเสริมสุขภาพ คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต โทรศัพท์ 02-986-9213 ต่อ 7373 โทรสาร 02-5165381

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ ในกรณีที่ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในใบยินยอมนี้ให้ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดีแล้ว ข้าพเจ้าจึงลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ข้าพเจ้าได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นสำคัญต่อหน้าพยาน ทั้งนี้ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครวิจัย และสำเนาหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยของอาสาสมัครวิจัยไว้แล้ว

ลงชื่อ.....

(.....)

ผู้วิจัยหลัก

วันที่...../...../.....

ลงชื่อ.....

(.....)

อาสาสมัครวิจัย

วันที่...../...../.....

ลงชื่อ.....

(.....)

พยาน

วันที่...../...../.....

ภาคผนวก ค

ข้อมูลสำหรับอาสาสมัครวิจัย

ข้อมูลสำหรับอาสาสมัครวิจัย

(Participant Information Sheet)

โครงการวิจัยที่..... ชื่อเรื่อง (ไทย)...การศึกษาปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมในระบบภูมิคุ้มกันต่อโรคตับ
แทรกซ้อนเรื้อรังในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

ชื่อเรื่อง (อังกฤษ)..... Study on immunogenetic risk factors for chronic liver disease
in HIV-infected Thais

ชื่อผู้วิจัย.....นาง จริภรณ์ เอกวัฒน์ชัย.....ตำแหน่ง....อาจารย์ประจำคณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัย
ธรรมศาสตร์..

สถานที่ติดต่อผู้วิจัย

(ที่ทำงาน)ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์.....

(ที่บ้าน) 160/232 ถ. 345 ต.บางคูวัด อ.เมืองปทุมธานี จ.ปทุมธานี.....

โทรศัพท์ (ที่ทำงาน)029869213-9.....ต่อ...7247... โทรศัพท์ที่บ้าน ...02-9973963.....

โทรศัพท์มือถือ0882221184..... E-mail:cakekawatchai@gmail.com.....

ข้อมูลสำหรับอาสาสมัครวิจัย ประกอบด้วย

ในการเชิญท่านเข้าร่วมในการวิจัยก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย มีความจำเป็นที่ท่านควร
ทำความเข้าใจว่างานวิจัยนี้ทำเพราะเหตุใด และเกี่ยวข้องกับอะไร กรุณาใช้เวลาในการอ่านข้อมูล
ต่อไปนี้อย่างละเอียดรอบคอบ และสอบถามข้อมูลเพิ่มเติมหรือข้อมูลที่ไม่ชัดเจนได้ตลอดเวลา

1. เหตุผลและความจำเป็นที่ต้องทำการวิจัย

โรคตับมักพบได้บ่อยในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี โดยอาจเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ยาต้าน
ไวรัสเอชไอวี การติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบ และเกิดจากเชื้อไวรัสเอชไอวีเอง ปัจจัยทางพันธุกรรม
ก็อาจมีส่วนในการเกิดโรคตับได้ จึงต้องศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมที่อาจมีผลต่อการเกิดโรคตับใน
ผู้ป่วยเอชไอวี โครงการวิจัยนี้จึงต้องการเชิญผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้ารับการรักษาในคลินิกรับยาต้าน
ไวรัสเอชไอวีในโรงพยาบาลนครนายก โดยเป็นผู้ที่เคยเข้าร่วมโครงการวิจัย 2 โครงการก่อนหน้านี้
ได้แก่ โครงการเรื่องความชุกและผลกระทบของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบต่อความรุนแรงของการติด
เชื้อไวรัสเอชไอวีและการเกิดภาวะพิษต่อตับในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยาต้านไวรัส และ โครงการเรื่อง

ความชุกและปัจจัยเสี่ยงของโรคตับเรื้อรังและความสัมพันธ์ระหว่างระดับสารหลังกลุ่ม CXCL9-11 ในพลาสมากับความรุนแรงของโรคตับในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีชาวไทยที่รับยาต้านไวรัส เข้าร่วมโครงการครั้งนี้ โดยจะขออนุญาตใช้ข้อมูลทางคลินิกและตัวอย่างเลือดที่เหลือเก็บจากโครงการที่ผ่านมา เพื่อประเมินภาวะผิดปกติในตับอย่างเรื้อรัง และตรวจยืนยันในระบบภูมิคุ้มกันของคนที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคตับในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ข้อมูลผลการประเมินโรคตับ และผลการตรวจยืนยันจะถูกรวบรวมส่งถึงแพทย์ผู้รักษา เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการวางแผนดูแลรักษาในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี โดยเฉพาะผู้ที่มีโรคตับเรื้อรังต่อไป

2. วัตถุประสงค์ของการวิจัย

- 2.1 ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างยีนในระบบภูมิคุ้มกันกับภาวะแทรกซ้อนที่ตับในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีชาวไทย
- 2.2 ศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ตับ ในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีชาวไทย โดยมุ่งวิเคราะห์ความเสี่ยงจากการมียีนบางชนิดในระบบภูมิคุ้มกัน

3. รายละเอียดของอาสาสมัครวิจัย

การศึกษาครั้งนี้ต้องการตัวอย่างเลือดและข้อมูลทางคลินิกของผู้ที่มารับการรักษาในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลนครนายก และเคยเข้าร่วมโครงการวิจัยก่อนหน้านี้ 2 โครงการ ดังที่กล่าวในหัวข้อที่ 2 โดยเป็นตัวอย่างเลือดจากอาสาสมัครที่มีคุณสมบัติและดังนี้

- 3.1 เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวี ทั้งเพศชายและหญิง ที่มีอายุ 18 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป มีข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกในฐานะข้อมูลโครงการเดิม ประมาณ 315 คน
 - 3.2 ไม่เป็นผู้รับยาต้านไวรัส ยาหม้อ ยาแผนโบราณ ต้มเครื่องต้มอัลกอฮอล์ เช่น เหล้า เบียร์ และไวน์ และกำลังติดเชื้อฉวยโอกาส
- อาสาสมัครปฏิบัติตามเกณฑ์ของคลินิกรับยาต้านไวรัส โรงพยาบาลนครนายก โดยไม่มีข้อกำหนดใดเพิ่มเติม

4. เหตุผลที่ท่านได้รับเชิญเข้าร่วมโครงการวิจัย

เนื่องจากเป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้ามารับการรักษาในคลินิกรับยาต้านไวรัส โรงพยาบาลนครนายก ที่เคยเข้าร่วมโครงการวิจัยก่อนหน้านี้มาแล้ว

5. กระบวนการการวิจัยที่กระทำต่ออาสาสมัครวิจัย

ไม่มีกระบวนการวิจัยต่ออาสาสมัครโดยตรง เมื่อได้รับการยินยอมจากอาสาสมัคร ผู้วิจัยจะรวบรวมข้อมูลทางคลินิกและตรวจวิเคราะห์ยีนในระบบภูมิคุ้มกันในตัวอย่างเลือดที่เก็บไว้ที่ภาควิชาเทคนิคการแพทย์ คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ เมื่อเสร็จสิ้นกระบวนการ

ผู้วิจัยขอเก็บตัวอย่างเลือดและตัวอย่างดีเอ็นเอที่เหลือจากการตรวจวิเคราะห์ไว้เพื่อการศึกษาวิจัยต่อไป

6. การให้ข้อมูลแก่อาสาสมัครวิจัย

อาสาสมัครผู้เคยเข้าร่วมโครงการที่ผ่านมา จะได้รับข้อมูลจากเอกสารชี้แจงฉบับนี้ และซักถามโดยตรงจากผู้วิจัย หรือเจ้าหน้าที่พยาบาลประจำคลินิก และยังสามารถสอบถามเพิ่มเติมได้จากผู้วิจัยตามที่อยู่และเบอร์โทรศัพท์ในเอกสารฉบับนี้ อาสาสมัครสามารถตัดสินใจ อนุญาตให้ใช้ข้อมูลทางคลินิก และตรวจวิเคราะห์ยีนในตัวอย่างเลือดหรือไม่ก็ได้ โดยแจ้งกับผู้วิจัยโดยตรงด้วย วาจาหรือลายลักษณ์อักษรในหนังสือแสดงความยินยอม และสามารถเปลี่ยนใจไม่เข้าร่วมการวิจัย โดยแจ้งกลับมายังผู้วิจัยได้ตลอดเวลาตามที่อยู่และเบอร์โทรศัพท์ในเอกสารฉบับนี้

7. ความเสี่ยงหรืออันตรายที่จะเกิดขึ้นและหรือความไม่สะดวกสบายที่อาจได้รับและมาตรการป้องกัน

โครงการวิจัยขอใช้ตัวอย่างเลือดและข้อมูลทางคลินิกที่เหลือเก็บจากโครงการที่ผ่านมาเท่านั้น อาสาสมัครจะไม่มีอันตราย ความไม่สะดวกสบายและภาวะแทรกซ้อน เพิ่มเติมจากการเข้าโครงการรับยาต้านไวรัสของโรงพยาบาลนครนายก

8. ประโยชน์ในการเข้าร่วมวิจัย

อาสาสมัครจะไม่ได้รับประโยชน์จากการวิจัยนี้โดยตรง ข้อมูลจากการวิจัยครั้งนี้จะเป็นประโยชน์ทางวิชาการ ที่สามารถนำไปพัฒนาการดูแลรักษาพยาบาลผู้ติดเชื้อเอชไอวี โดยเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงต่อโรคติดต่อ

9. สิทธิในการถอนตัวจากโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในการวิจัยของท่านเป็นโดยสมัครใจ และสามารถปฏิเสธที่จะเข้าร่วมหรือถอนตัวจากการวิจัยได้ทุกขณะ โดยไม่ต้องให้เหตุผลและไม่สูญเสียสิทธิในการรักษาพยาบาลในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลนครนายก

10. การรักษาความลับเกี่ยวกับอาสาสมัคร

ข้อมูลระบุตัวตนของอาสาสมัครจะเก็บเป็นความลับ ในการรวบรวมและวิเคราะห์ ข้อมูลจะใช้รหัสสำหรับอาสาสมัครแต่ละราย โดยไม่มีการเปิดเผยชื่อ-สกุล ผลการวิจัยจะเผยแพร่ในรูปแบบการสรุปผลการวิจัยเท่านั้น

11. ค่ายานพาหนะ ค่าชดเชยการเสียเวลา และของที่ระลึก

โครงการวิจัยนี้ ไม่มีการจ่ายค่ายานพาหนะ ค่าชดเชยการเสียเวลา และแจกของที่ระลึก

12. หากท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามข้อมูลข้างต้นสามารถร้องเรียนได้ที่:

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 3 อาคารราชสุดา ชั้น 1
ภายในศูนย์ส่งเสริมสุขภาพ คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต โทรศัพท์ 02-986-9213 ต่อ 7373 โทรสาร 02-5165381



ภาคผนวก ง

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
(สำหรับผู้ที่มิอายุ 18 ปีบริบูรณ์ ขึ้นไป)

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย
(สำหรับผู้ที่มิอายุ 18 ปีบริบูรณ์ ขึ้นไป)
(Information Sheet)

1. ชื่อโครงการ ความชุกและปัจจัยเสี่ยงของโรคตับเรื้อรัง และความสัมพันธ์ระหว่างระดับสาร
หลังกลุ่ม CXCL9-11 ในพลาสมา กับความรุนแรงของโรคตับในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี
ชาวไทยที่รับยาต้านไวรัส

2. ชื่อผู้รับผิดชอบโครงการ

1. นางสาว วริศรา ศรีตะปัญญา

โทรศัพท์มือถือ 086-8182187 โทรศัพท์ที่ทำงาน 037-312440-1 ต่อ 187

E mail: warisara_toon@hotmail.com

2. อาจารย์ ดร.จรีภรณ์ เอกวัฒน์ชัย

Email: cakekawatchai@gmail.com โทรศัพท์มือถือ 08308464010

3. เหตุที่ต้องทำวิจัยและเหตุผลที่ต้องการศึกษาในคน รวมทั้งเหตุผลที่อาสาสมัครได้รับเชิญเข้าร่วม
โครงการ

โรคตับมักพบได้บ่อยในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กำลังกินยาต้านไวรัส โดยเฉพาะผู้ติดเชื้อ
ร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ซึ่งควรต้องติดตามและให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสม การวิจัยครั้งนี้
มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของโรคตับเรื้อรัง และศึกษาตัวบ่งชี้ในเลือดที่อาจจะ
สามารถนำมาใช้ติดตามระยะโรคตับในกลุ่มผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาต้านไวรัส โครงการวิจัยนี้จึงต้องการ
เชิญผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่อยู่ในโครงการรับยาต้านไวรัสเอชไอวี ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพของ
โรงพยาบาลนครนายกเข้าร่วมโครงการ โดยจะขอสืบค้นข้อมูลทางคลินิกเพื่อประเมินโรคตับเรื้อรัง
ได้แก่ประวัติการเชื่อมร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซี และข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้อง ในรายที่ยังไม่มีประวัติ
การตรวจกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี จะทำการตรวจเพิ่มเติม ข้อมูลผลการประเมินโรคตับ และ

ผลการตรวจกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะถูกรวบรวมส่งถึงแพทย์ผู้รักษา เพื่อเป็นข้อมูลประกอบในการวางแผนดูแลรักษาในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี โดยเฉพาะผู้ที่มีโรคตับเรื้อรังต่อไป

4. วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. ศึกษาความชุกแฉกและปัจจัยเสี่ยงของโรคตับเรื้อรัง ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยที่ได้รับยาต้านไวรัส

2. ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับสารหลัง CXCL9-11 กับการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซี และความรุนแรงของโรคตับในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยที่ได้รับยาต้านไวรัส

5. ขั้นตอนและกระบวนการทำวิจัย

1. *การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าโครงการ* จะคัดเลือกจากผู้เข้ารับการรักษาในคลินิกรับยาต้านไวรัส โรงพยาบาลนครนายก โดยเป็นผู้ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยที่ผ่านมา หัวข้อเรื่อง ความชุกและผลกระทบของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีต่อความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและการเกิดภาวะพิษต่อตับในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยาต้านไวรัส และผู้ที่ยังไม่เคยเข้าร่วมที่มีอายุ 15 ปีบริบูรณ์ขึ้นไป และไม่เป็นผู้รับยาหม้อ ยาแผนโบราณ และดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ เช่น เหล้า เบียร์ และไวน์

2. *การรวบรวมข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัคร จะรวบรวมข้อมูลทางคลินิกของอาสาสมัครที่เข้ารับการรักษา ระหว่าง ตุลาคม พ.ศ. 2555 ถึง ตุลาคม พ.ศ. 2557* จากเวชระเบียน ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ระยะเวลาที่ได้รับยาต้านไวรัส ปริมาณเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดเมื่อเริ่มได้รับยาต้านไวรัสและวันที่เจาะเลือดตัวอย่าง ระดับค่า CD4⁺ count AST และ ALT ก่อนเริ่มยาและวันที่เจาะเลือดตัวอย่าง สูตรยาต้านไวรัสที่กำลังได้รับ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี

3. *การเก็บตัวอย่างเลือดและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ* คัดเลือกตัวอย่างเลือดที่เหลือเก็บในห้องปฏิบัติการภูมิคุ้มกันวิทยา โรงพยาบาลนครนายก โดยจะนำตัวอย่างเลือดของอาสาสมัครที่เคยเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ผ่านมา ของอาสาสมัครใหม่ ไปตรวจระดับสารหลัง CXCL9-11 และ IFN- γ สำหรับตัวอย่างเลือดของผู้ที่ยังไม่เคยเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ผ่านมาและยังไม่มีประวัติการตรวจกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซี จะขอเก็บตัวอย่างเลือด นำไปตรวจกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีด้วย

4. *การประเมินโรคตับเรื้อรัง* จะประเมินจากข้อมูลค่า AST ALT และ จำนวนเกล็ดเลือด ในวันที่เจาะเก็บตัวอย่าง จากเวชระเบียน

5. *การวิเคราะห์และสรุปผล* ผลการประเมินโรคตับเรื้อรังและการตรวจกรองโรคไวรัสตับอักเสบบีหรือซีจะนำส่งแพทย์ผู้รักษา ข้อมูลทั้งหมดจะนำไปวิเคราะห์และรายงานผลเป็นอัตราชุก

และความเสี่ยงของโรคตับเรื้อรังในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีของโรงพยาบาลนครนายก ตลอดจนวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับสารหลัง CXCL9-11 กับการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซี และความรุนแรงของโรคตับ เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในการใช้สารเหล่านี้เป็นตัวบ่งชี้ติดตามระยะโรคตับเรื้อรังในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวี

6. ประโยชน์ที่คาดว่าจะเกิดขึ้นจากการทำวิจัย

1. ผู้ป่วยในโครงการวิจัยนี้จะได้รับประโยชน์โดยตรง โดยข้อมูลการประเมินโรคตับเรื้อรัง และการตรวจกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะนำส่งถึงแพทย์ผู้รักษา ซึ่งจะมีประโยชน์ต่อการวางแผนการดูแลรักษา ผู้ป่วยแต่ละรายในคลินิกโรคตับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ ของโรงพยาบาลนครนายก

2. มีข้อมูลความชุกและปัจจัยเสี่ยงของโรคตับเรื้อรัง กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสในโรงพยาบาลนครนายก

3. ข้อมูลการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับสารหลัง CXCL9-11 กับการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซี และความรุนแรงของโรคตับอาจนำไปสู่การพัฒนาเป็นตัวบ่งชี้ใหม่ในเลือด ที่สามารถใช้ติดตามระยะโรคตับเรื้อรังในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสได้

7. สิ่งที่อาสาสมัครจะต้องปฏิบัติและไม่ปฏิบัติในการวิจัยนี้

อาสาสมัครปฏิบัติตามเกณฑ์ของโครงการรับยาด้านไวรัสของโรงพยาบาลนครนายก โดยไม่ต้องมีข้อกำหนดใดเพิ่มเติม

8. ความเสี่ยงหรืออันตรายที่จะเกิดขึ้นและหรือความไม่สะดวกสบายที่อาจได้รับและมาตรการป้องกันไม่มีความเสี่ยง อันตราย และความไม่สะดวกเพิ่มเติมจากการเข้าโครงการรับยาด้านไวรัสของโรงพยาบาลนครนายก อาสาสมัครไม่ต้องรับการเจาะเลือดเพิ่มเติม โครงการวิจัยนี้จะใช้ตัวอย่างเลือดเก่าของผู้ที่เคยเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ผ่านมา ส่วนผู้ที่ยังไม่เคยเข้าร่วมจะใช้ตัวอย่างเลือดที่เหลือจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการในโปรแกรมมาตรฐานของโครงการรับยาด้านไวรัสของโรงพยาบาลนครนายก

9. ภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเพิ่มเติมจากการเข้าโครงการรับยาด้านไวรัสของโรงพยาบาลนครนายก

10. การรักษาความลับเกี่ยวกับอาสาสมัคร

จะมีการขอข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกบางส่วนจากอาสาสมัครจากเวชระเบียนโรงพยาบาลนครนายก โดยข้อมูลเหล่านี้จะเก็บเป็นความลับ ในการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลจะใช้รหัสสำหรับอาสาสมัครแต่ละราย โดยไม่มีการเปิดเผยชื่อ-สกุล และผลการตรวจโรคตับเรื้อรัง และการตรวจกรองไวรัสตับอักเสบบีและซี จะนำส่งถึงแพทย์ผู้รักษาโดยตรง ผลการวิจัยจะเผยแพร่ในรูปแบบการสรุปผลการวิจัยเท่านั้น

11. การจัดการวัตถุทางชีวภาพที่รวบรวมไว้ หลังจบโครงการ

ตัวอย่างเลือดที่เหลือจากการทำวิจัยครั้งนี้ จะเก็บไว้เพื่อทำการวิจัยต่อไปโดยอาจมีการวิเคราะห์สารทางชีวภาพในตัวอย่างเลือด ที่บ่งบอกสถานะทางภูมิคุ้มกันของอาสาสมัคร

12. สิทธิของอาสาสมัครในการถอนตัวออกจากโครงการ

อาสาสมัครสามารถปฏิเสธการตรวจกรองไวรัสตับอักเสบบีและซี และปฏิเสธการให้ข้อมูลทางคลินิกแก่คณะผู้วิจัยได้โดยไม่เสียสิทธิในการรักษาในโครงการรับยาต้านไวรัส และการรักษาพยาบาลตามปกติ

13. แหล่งทุนวิจัย

อยู่ในระหว่างการขอทุนสนับสนุนการวิจัยจากงบประมาณแผ่นดิน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต

14. โครงการวิจัยได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ (มธ.) ชุดที่ 2

โทรศัพท์ 0-2564-440-79 ต่อ 1804 (ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ (มธ.) ชุดที่ 2)

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	นายอภิคุณ ตุนก่อ
วันเดือนปีเกิด	25 กุมภาพันธ์ 2534
ตำแหน่ง	นักเทคนิคการแพทย์ปฏิบัติการ โรงพยาบาลเลิดสิน กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
ทุนการศึกษา	ปี พ.ศ. 2561 : ทุนการวิจัยภายใต้แผนพัฒนาศักยภาพ บัณฑิตวิจัยรุ่นใหม่ ประจำปีงบประมาณ 2561 จาก สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (วช.)
ผลงานทางวิชาการ	-
ประสบการณ์ทำงาน	ปี พ.ศ. 2561-ปัจจุบัน: นักเทคนิคการแพทย์ปฏิบัติการ งานห้องปฏิบัติการกลาง กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลเลิดสิน ปี พ.ศ. 2559-2561: นักเทคนิคการแพทย์ งานเคมีคลินิกและภูมิคุ้มกันวิทยา กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลเลิดสิน ปี พ.ศ. 2557-2559: นักเทคนิคการแพทย์ งานภูมิคุ้มกันวิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยา โรงพยาบาลเลิดสิน