

บทนำ

ความสำคัญ ที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัยและทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้อง

โรคตับอักเสบเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบมีสาเหตุได้หลายอย่าง ที่สำคัญเกิดจากการติดเชื้อของไวรัสตัวอย่าง เช่น ไวรัสตับอักเสบ เอ บี ซี ดี และอี ในปัจจุบันประเทศไทยอุบัติการณ์ของโรคไวรัสตับอักเสบ เอ และบี ลดลงอย่างมาก แต่ขณะเดียวกันอุบัติการณ์ในประเทศเพื่อนบ้าน พม่า กัมพูชา และลาว ยังมีข้อมูลที่น้อยมากหรือไม่มีเพียงพอ โดยเฉพาะในแนวลึกอาจมีผลกระทบต่อประชากรไทย ในกรณีที่มีการเคลื่อนย้ายของประชากรจำนวนมากได้

ไวรัสตับอักเสบ เอ

ไวรัสตับอักเสบ เอ จัดอยู่ใน Family Picornaviridae, Genus hepatovirus เป็น RNA virus มีขนาดเล็กประมาณ 27-32 nm ไม่มีเปลือกหุ้ม (non-enveloped) genome เป็น RNA เส้นตรงเส้นเดียว (single stranded RNA) มีขนาดประมาณ 7.5 Kb. โดยที่ genome ประกอบด้วย 5' untranslated region, single open-reading frame และ 3' untranslated region ไวรัสตับอักเสบ เอ ทำให้เกิดโรคตับอักเสบเฉียบพลันติดต่อโดยการรับประทานอาหาร หรือเครื่องดื่มที่ปนเปื้อนเชื้อไวรัสเข้าไป ไวรัสจะออกมากับอุจจาระของผู้ป่วยแล้วปนเปื้อนอยู่ในอาหารและน้ำ นอกจากนี้สัตว์บางชนิดที่เป็นแหล่งเก็บของเชื้อไวรัส เช่น หอย 2 ผา จำพวกหอยนางรม หากยังปรุงไม่สุกพอก็สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ เอ ได้ ไวรัสตับอักเสบ เอ เป็นสาเหตุของตับอักเสบเฉียบพลันที่สำคัญ พบได้บ่อยในประเทศที่มีประชากรหนาแน่นหรือมีสาธารณสุขไม่ดี และการสุขาภิบาลที่ไม่ดี เช่น ประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้รวมทั้งประเทศไทย คนมักติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ เอ ในช่วงวัยเด็กจนถึงวัยรุ่น เพราะเป็นช่วงที่เด็กไปอยู่รวมกันในห้องเรียน มีการรับประทานอาหารนอกบ้านร่วมกัน ทำให้มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อหลังจากรับประทานอาหารหรือน้ำดื่มที่ปนเปื้อนเชื้อไวรัสตับอักเสบ เอ แล้วไวรัสจะมีระยะฟักตัวอยู่ประมาณ 15-50 วัน โดยทั่วไปประมาณ 30 วัน ในช่วงระยะท้ายของการฟักตัวจะพบเชื้อไวรัสขับถ่ายออกมาทางอุจจาระ การติดเชื้อเป็นได้ทั้งมีอาการและแบบไม่มีอาการ การเกิดอาการจะพบสูงขึ้นตามอายุ การศึกษาเกี่ยวกับไวรัสตับอักเสบ เอ ในระยะแรกจะตรวจดูการทำงานของตับโดยดู SGOT (AST) และ SGPT (ALT) การตรวจ IgM และ IgG ต่อไวรัสตับอักเสบ เอ (anti-HAV IgG, anti-HAV IgM) จะเป็นการตรวจจำเพาะเพื่อบ่งบอกว่ามีสาเหตุมาจากไวรัสตับอักเสบ เอ ถึงแม้ว่าโรคไวรัสตับอักเสบ เอ จะไม่ได้เป็นโรคที่ร้ายแรงสามารถหายได้เอง แต่ก็พบว่าในบางรายเกิดอาการขั้นรุนแรงถึงเสียชีวิต เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการตายเมื่อติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ ชนิดอื่น

กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ เอ ถือได้ว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ เอ นั้น พบอัตราการตายต่ำ แต่ในปัจจุบันก็ยังพบการระบาดเกิดขึ้นในประเทศไทยเป็นครั้งคราว และที่ผ่านมามีการระบาดครั้งใหญ่เกิดขึ้นโดยมีผู้ป่วยเกิดขึ้นนับพันราย ที่จังหวัดนครศรีธรรมราช ในปี พ.ศ. 2535 หลังจากนั้นก็ยังพบว่ามี การระบาดเกิดขึ้นเป็นครั้งคราวที่จังหวัดนนทบุรี จังหวัดนครปฐม อำเภอรือเสาะ อำเภอยี่งอ จังหวัดนราธิวาส จังหวัดฉะเชิงเทราและจังหวัดสุพรรณบุรี จนกระทั่งครั้งล่าสุดในเดือนพฤษภาคม 2548 มีการระบาดครั้งใหญ่ที่ภาคเหนือที่อำเภอเวียงป่าเป้า อำเภอแม่สรวย จังหวัดเชียงราย และอำเภอวังเหนือ จังหวัดลำปาง มีผู้ป่วยจำนวนนับพันรายและมีเสียชีวิต 2 ราย และ ในเดือนกรกฎาคม 2548 มีการระบาดเกิดขึ้นที่ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา การระบาดที่เชียงรายเข้าใจว่าน่าจะมีสาเหตุจากการอพยพของประชากร โดยเฉพาะ ชาวพม่าจำนวนมากที่อพยพแรงงานเข้ามาในประเทศไทย

ดังนั้นในการศึกษานี้จึงทำการศึกษาระดับชีวโมเลกุลของเชื้อไวรัสตับอักเสบ เอ ที่มีอยู่ในกลุ่มแรงงานต่างด้าวพม่า กัมพูชา และลาวในประเทศไทย โดยทำการเก็บตัวอย่าง serum มาตรวจ Anti-HAV IgG หลังจากนั้นก็นำมาทำ PCR เพื่อตรวจสอบผลให้แน่ชัดว่าผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบจริง และ เปรียบเทียบ ลำดับเบสในส่วน VP1-P2A junction ของตัวอย่างที่ทำการศึกษาในครั้งนี้กับผลที่มีรายงานไว้ใน Genbank โดยดู molecular characterization ด้วยการทำ multiple alignment และสร้าง phylogenetic tree เพื่อจำแนก genotype ที่เกิดการระบาดขึ้นว่าเป็น genotype ไດ งานที่ทำมีจุดมุ่งหมายหลักเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาการแพร่ระบาด และการควบคุมป้องกันการเกิดโรคไวรัสตับอักเสบ เอ ต่อไปในอนาคต

ไวรัสตับอักเสบ บี

เชื้อไวรัสตับอักเสบ บี (hepatitis B virus : HBV) เป็นเชื้อไวรัสที่สำคัญในการทำให้เกิดโรคตับอักเสบ และเป็นสาเหตุสำคัญในการทำให้เกิดโรคตับแข็งและโรคมะเร็งตับ มีผู้ติดเชื้อแบบเรื้อรังทั่วโลกมากกว่า 350 ล้านคน อาการของผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี ส่วนใหญ่ จะเป็นการติดเชื้อแบบไม่มีอาการ มีเพียงส่วนน้อยที่จะพบอาการของโรคตับอักเสบซึ่งตรวจพบได้จากอาการแสดงทางคลินิก หรือตรวจได้จากการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) ผู้ป่วยร้อยละ 0.5-1 ที่มีการติดเชื้อแบบรุนแรงจนเสียชีวิต ผู้ติดเชื้อร้อยละ 5-10 จะไม่สามารถกำจัดเชื้อออกไปได้และเกิดเป็นการติดเชื้อแบบเรื้อรัง โดยอาจจะเป็นพาหะของโรคโดยไม่มีอาการ (carrier) หรือเป็นโรคตับอักเสบเรื้อรัง (chronic hepatitis B) ผลที่ตามมาของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ บี ที่รุนแรง (serious outcome) คือ การเกิดโรคตับแข็ง (cirrhosis) และโรคมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) โดยมักจะเกิดโรคตับแข็งภายในเวลา 10-20 ปี การดำเนินโรคต่อไปเป็นโรคตับแข็งและโรคมะเร็งตับขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ระยะเวลาที่ติดเชื้อ อายุของผู้ป่วย

สภาวะภูมิคุ้มกันเป็นต้น และยังขึ้นอยู่กับปัจจัยทางพันธุกรรมและถิ่นที่อยู่ของผู้ติดเชื้อด้วย ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะมีความเสี่ยงที่จะเป็นมะเร็งตับมากกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อประมาณ 30-200 เท่า ขึ้นกับปัจจัยอื่นด้วย เช่น เชื้อชาติ

ปัจจุบันประเทศไทย มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากโรคตับในประเทศไทยเป็นจำนวนมาก หากไม่รวมมะเร็งตับ ส่วนใหญ่นั้นเสียชีวิตจากตับแข็ง โรคตับเรื้อรังและภาวะตับวาย การสูญเสียในการดูแลรักษาเป็นมูลค่ามากมาย นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยเสียชีวิตจากมะเร็งตับปีละไม่น้อยกว่า 10,000 ราย (ประมาณ 11,000-12,000 ราย/ปี) พบว่าร้อยละ 60 มีความสัมพันธ์เกี่ยวกับไวรัสตับอักเสบบี แต่เดิมในอดีตประเทศไทยเป็นประเทศที่มีความชุกชุมของไวรัสตับอักเสบบี สูง มีอัตราการเป็นพาหะในประชากรไทยประมาณร้อยละ 6-8 ในสตรีตั้งครรภ์จะเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี ประมาณร้อยละ 6 ในจำนวนที่เป็นพาหะนี้จะตรวจพบ hepatitis B e antigen (HBeAg) ประมาณร้อยละ 40 กระทรวงสาธารณสุขจึงได้มีนโยบายในการควบคุมป้องกันไวรัสตับอักเสบบี โดยเริ่มโครงการป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ด้วยวัคซีน โดยวางแผนให้วัคซีนกับทารกทุกคนที่เกิดตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 เป็นต้นไป

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อดูระบาดวิทยาทางด้านพันธุกรรมของไวรัสตับอักเสบบี และ genotype และ subtype ใด โดยศึกษาทางด้าน molecular epidemiology โดยการทำให้ molecular characterization ของไวรัสตับอักเสบบี ที่พบในแรงงานต่างด้าวพม่า กัมพูชา และลาวในประเทศไทย การศึกษานี้อาจทำให้พบสายพันธุ์ใหม่หรือลักษณะที่ผิดปกติจากปกติของไวรัสตับอักเสบบี เช่น deletion หรือ insertion ในส่วนของ HBsAg

ไวรัสตับอักเสบบี ซี

ไวรัสตับอักเสบบี ซี (hepatitis C virus, HCV) เป็นไวรัสสำคัญที่ทำให้เกิดโรคตับอักเสบบีแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง ส่วนใหญ่กว่า 80% ของผู้ติดเชื้อจะกลายเป็นโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง ปัจจุบันมีผู้ติดเชื้อมากกว่า 170 ล้านคนทั่วโลกและมีผู้ป่วยเพิ่มขึ้น 3-4 ล้านคนต่อปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่แสดงอาการทางคลินิกแต่สามารถตรวจการติดเชื้อด้วยการตรวจแอนติบอดี (antibody) หรือการตรวจ HCV RNA นอกจากนี้สามารถตรวจการทำงานของตับด้วยการวัดระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) จะช่วยบ่งบอกถึงการอักเสบของตับ HCV สามารถก่อให้เกิดโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง (chronic hepatitis) โรคตับแข็ง (cirrhosis) และที่รุนแรงที่สุดคือ โรคมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) มะเร็งตับส่วนใหญ่จะเกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งมานานกว่า 10-20 ปี ปัจจัยที่มีผลต่อการเป็นโรคเรื้อรัง (chronicity rate) ขึ้นอยู่กับอายุ ภาวะภูมิคุ้มกัน และความรุนแรงของโรคในระยะเฉียบพลันด้วย

ผู้ติดเชื้อ HCV ในประเทศไทย ที่มีการสำรวจ seroprevalence (anti-HCV) ประมาณ 0.98-1.5% และในผู้บริจาคโลหิตใหม่ของศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติในปี 2545 ประมาณ 0.77% genotype ที่พบบ่อยได้แก่ genotype 1,3 และ 6 จากการศึกษาพบว่าผู้ที่มีประวัติใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน เช่น กลุ่มผู้เสพยาเสพติดโดยการ ใช้เข็มฉีดยา (IVDU) หรือได้รับการให้เลือดหรือผลิตภัณฑ์จากเลือด มีปัจจัยเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ HCV เช่นเดียวกับประเทศในทวีปยุโรปและอเมริกา ดังนั้นมาตรการป้องกันด้วยการตรวจคัดกรองเลือดที่มี sero positive ต่อ HCV ออกก่อนการให้เลือด รวมทั้งให้การศึกษาเกี่ยวกับการติดเชื้อ และการใช้เข็มฉีดยาร่วมกันจึงมีความสำคัญ

ปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนป้องกันเนื่องจากอุปสรรคต่างๆ เช่น ไม่สามารถเพาะเลี้ยง HCV ได้จนกระทั่งเมื่อไม่นานมานี้ สามารถเพาะเลี้ยง HCV จีโนไทป์ 2a สายพันธุ์ JFH1 ใน hepatoma cell line (Huh7) ได้เป็นครั้งแรก แต่อยู่ในขั้นตอนศึกษาถึงความสามารถในการติดเชื้อและการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (host) รวมทั้งคุณสมบัติอื่นๆ ของเชื้อด้วย เนื่องจาก คุณสมบัติของไวรัสที่มีความหลากหลาย (heterogeneity) และอัตราการกลายพันธุ์สูง การรักษาในปัจจุบันจะใช้ Interferon α (IFN α) ควบคู่กับการใช้ยา ribavirin ซึ่งการตอบสนองต่อยาขึ้นอยู่กับ genotype ของไวรัส โดยที่ HCV สามารถถูกจำแนกได้เป็น 6 genotype, genotype 1 ถึง 6 ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อ genotype 1 และ 4 มักตอบสนองได้ไม่ดีหรือคือต่อยา Interferon ที่ใช้ได้ผลดีขึ้น ในปัจจุบันเป็น Interferon ที่มีฤทธิ์ยาวนานขึ้นคือ Pegylated Interferon (polyethylene glycol Interferon) ดังนั้น genotype นอกจากมีผลทางด้านระบาดวิทยาแล้ว ยังมีผลต่อการวางแผนการรักษา ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษา และปริมาณยาที่ใช้ด้วย

เนื่องจากการศึกษาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับความชุกของไวรัสตับอักเสบ ซี ส่วนใหญ่จะใช้ประชากรกลุ่มย่อยของประเทศหรือจากผู้บริจาคโลหิต ส่วนการศึกษากลุ่มใหญ่ที่เป็นตัวแทนของประเทศ 6,000 ราย นั้น มีข้อมูลของประเทศไทยพบว่าไวรัสตับอักเสบ เอ และ บี ลดลงอย่างมาก กล่าวคือไวรัสตับอักเสบ บี ในเด็กมีอัตราการเป็นพาหะในเด็กที่เกิดภายใต้ EPI ของประเทศไทย เพียงร้อยละ 0.7 ซึ่งจะสูงขึ้น ในผู้ใหญ่ก็มีแนวโน้มโดยภาพรวมแล้วอัตราการติดเชื้อลดลงอย่างมาก สำหรับไวรัสตับอักเสบ ซี โดยเฉลี่ยทั้งประเทศ มีผู้ติดเชื้อร้อยละ 2.2

ในปัจจุบันมีแรงงานต่างด้าวพม่า กัมพูชา และลาวที่เข้ามาอาศัยอยู่ในประเทศไทยเป็นจำนวนมาก จากตัวเลขอย่างเป็นทางการมากกว่า 2 ล้านคน และมีอีกจำนวนมากที่เข้ามาอย่างไม่เป็นทางการ โดยเฉพาะแรงงานชาวพม่า ข้อมูลการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ เอ บี และ ซี ในแรงงานต่างด้าวดังกล่าวยังไม่มีการศึกษา และเนื่องจากประเทศพม่าเป็นประเทศปิดทำให้เราไม่ทราบข้อมูลดังกล่าว การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนั้นจะ

มีผลกระทบต่อประชากรไทยอย่างมากในอนาคต การศึกษาวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์อย่างมากต่อความมั่นคงของประเทศ และระบบสาธารณสุข การวางแผนป้องกัน ข้อมูลของพม่า กัมพูชา และลาว จะเป็นข้อมูลที่ทำให้รู้ถึงอุบัติการณ์ของไวรัสดังกล่าวในทางอ้อมต่อประเทศ อันจะใช้วางแผนในการป้องกัน

ประเภทของการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยประยุกต์ (applied research)

สาขาวิชาการและกลุ่มงานที่ทำวิจัย

วิทยาศาสตร์การแพทย์

คำสำคัญ (Keywords) ของโครงการวิจัย

Hepatitis Virus A, Hepatitis Virus B, Hepatitis Virus C, Myanmar, Cambodian and Laos immigrant.

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. หาความชุกของเชื้อไวรัสตับอักเสบ เอ บี ซี ของแรงงานต่างด้าวพม่า กัมพูชาและลาว ในประเทศไทย
2. จำแนก genotype และ subtype ของเชื้อไวรัสตับอักเสบ เอ บี และซี ที่ตรวจพบด้วยวิธีการทาง molecular biology จากกลุ่มตัวอย่างที่ตรวจพบเชื้อไวรัสตับอักเสบนชนิดนั้นๆ
3. ตรวจหา mutation ของไวรัส ในบริเวณส่วนของยีนที่สนใจเพื่อเป็นแนวทางในการบอกวิวัฒนาการและเป็นข้อมูลพื้นฐานที่จะใช้ในการป้องกันโรคให้กับคนไทยในอนาคต
4. เป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาการแพร่ระบาดและการหาแหล่งที่มาของเชื้อในกรณีที่มีการติดต่อมาสู่ประชากรไทย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ และหน่วยงานที่นำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

1. ทำให้ทราบระบาดวิทยาของเชื้อไวรัสตับอักเสบ เอ บี และซี ใน ในแรงงานต่างด้าว (พม่า กัมพูชา และลาว) อันจะเป็นข้อมูลทางอ้อมที่ทั่วโลกยังไม่ทราบข้อมูลดังกล่าว
2. สามารถนำข้อมูลไปเพื่อประกอบการวางแผนเพื่อติดตาม เฝ้าระวังและประเมินผลในการป้องกันโรคการติดต่อข้ามสายพันธุ์มาสู่ประชากรไทย

3. สามารถนำข้อมูลไปใช้ในการพิจารณา เฝ้าติดตามด้านระบาดวิทยา โดยเฉพาะสายพันธุ์ที่คือต่อ
วัคซีน และวางแผนในการใช้วัคซีน เพื่อป้องกันการระบาดของโรค (ไวรัสตับอักเสบ บี)
รวมทั้งการศึกษาสายพันธุ์ไวรัสตับอักเสบ ซี จะทำให้ทราบและวางแผนในการป้องกันโรคใน
อนาคต โดยเฉพาะการระบาดติดเชื้อสู่ประชากรไทย ข้อมูลของแรงงานต่างด้าว (พม่า กัมพูชา และลาว)
ทางด้านตับอักเสบบังยังไม่มีการศึกษากันน้อยมาก

องค์ความรู้ใหม่

- ข้อมูลลำดับเบสในส่วนต่างๆ ของเชื้อ hepatitis ของแรงงานต่างด้าว (พม่า กัมพูชา และลาว) ใน
ประเทศไทย จะถูกเผยแพร่ในฐานข้อมูล GenBank เพื่อประโยชน์ในการศึกษาวิจัยแนวลึก
เกี่ยวกับเชื้อ hepatitis virus ต่อไป
- มีผลงานวิชาการเผยแพร่ในวารสารนานาชาติไม่น้อยกว่า 2 เรื่อง
- พัฒนาบุคลากรนักวิทยาศาสตร์ นิสิตปริญญาโท และ นิสิตปริญญาเอก

หน่วยงานที่นำผลการวิจัยไปใช้ประโยชน์

หน่วยราชการที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมป้องกันการระบาดของโรคไวรัสตับอักเสบบ เช่น กรม
ควบคุมโรค กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข สามารถนำผลการวิจัยครั้งนี้ไปใช้ประโยชน์
เพื่อประกอบการวางแผนนโยบายในการควบคุม และป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบ รวมทั้งการกำจัดและเฝ้า
ระวังโรค การหาแหล่งรังโรคและพาหะต่อไป พร้อมทั้งเป็นข้อมูลระดับนานาชาติ และเป็นฐานข้อมูลใน
การนำมาพัฒนาวัคซีนต่อไป

แผนการถ่ายทอดเทคโนโลยีหรือผลการวิจัยสู่กลุ่มเป้าหมาย

ทางศูนย์พร้อมที่จะถ่ายทอดข้อมูลทางด้านองค์ความรู้ใหม่ทั้งหมด ไปยังผู้ใช้ทั้งทางภาครัฐและ
ภาคเอกชน พร้อมกับพัฒนาการตรวจวินิจฉัยโรคไวรัสตับอักเสบบ เพื่อประโยชน์สำหรับประเทศไทยในการ
ใช้เป็นพื้นฐานในการตรวจวินิจฉัย การพัฒนาวัคซีน การคัดเลือกสายพันธุ์ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อการนำ
สายพันธุ์ไปพัฒนาวัคซีนต่อไปในอนาคต รวมทั้งการเฝ้าระวังการกลายพันธุ์ที่จะเป็นปัญหา