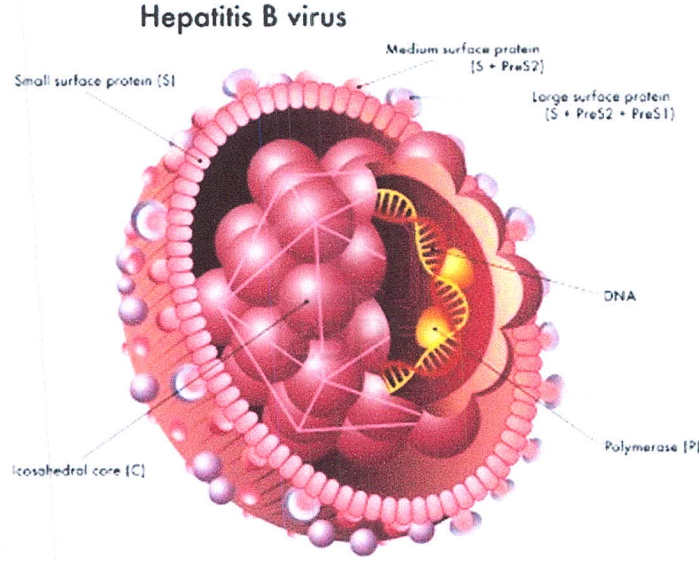
บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B virus)

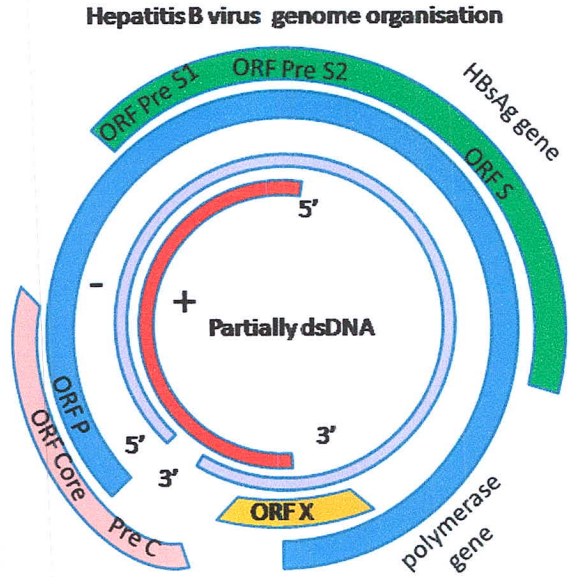
ไวรัสตับอักเสบบีเป็นสาเหตุของการเกิดตับอักเสบชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังซึ่งพบได้ทั่วโลก ไวรัสตับอักเสบบีเป็น DNA virus อยู่ในแฟมิลี่ *Hepadnaviridae* อยู่ในจีนัส *Orthohepadnavirus* ที่มีขนาด 43 นาโนเมตร [22] โครงสร้างประกอบด้วยเปลือกชั้นนอกเรียกว่า HBs Ag เป็นรูปแท่งหรือกลม แกนกลางเป็นตัวไวรัสเรียกแอนติเจนนี้ว่า hepatitis B core antigen (HBc Ag) ภายในแกนกลางประกอบด้วย double stranded DNA และ HBV specific polymerase (ภาพ 2) ไวรัสทั้งตัวประกอบด้วยแกนกลางและเปลือกชั้นนอกรวมกันเรียกว่า Dane particle นอกจากนี้ยังมีแอนติเจนอีกชนิดหนึ่งที่แตกต่างจากแอนติเจนที่กล่าวมาแล้วคือ HBe Ag ซึ่งเป็นส่วนประกอบของแกนในไวรัส (inner core) การตรวจพบ HBe Ag มีความสัมพันธ์กับจำนวน Dane particle ระดับ HBs Ag และระดับ hepatitis B specific DNA polymerase activity จากรายงานการศึกษาโดยวิธี immunofluorescent พบ HBe Ag ในนิวเคลียสของเซลล์ตับที่ติดเชื้อ [23]



ภาพ 2 ลักษณะโครงสร้างของไวรัสตับอักเสบบี [24]

1. **โครงสร้างจีโนมของไวรัสตับอักเสบบี**

จีโนมไวรัสตับอักเสบบีเป็นชนิด double-stranded DNA ประกอบด้วยดีเอ็นเอสายยาวเป็นดีเอ็นเอสายลบมีความยาวประมาณ 3,020-3,320 นิวคลีโอไทด์ [4, 25, 26] และสายสั้นเป็นดีเอ็นเอสายบวกมีความยาวประมาณ 1,700- 2,800 นิวคลีโอไทด์ การถอดรหัสของดีเอ็นเอสายยาวจะประกอบไปด้วย 4 open reading frames (ORF) [27, 28] ส่วนการถอดรหัสของ ดีเอ็นเอสายสั้นจะไม่มีส่วนของ ORF การสร้างโปรตีนในส่วนของดีเอ็นเอสายยาวจะแบ่งได้เป็น 4 ส่วนตาม ORFs ส่วนของ S, C, X และ P ทั้ง 4 ส่วนนี้จะมีส่วนที่ซ้อนกันอยู่โดยเฉพาะส่วน P จะซ้อนอยู่กับทั้ง 3 ส่วนที่เหลือ (ภาพ 3) [26, 29]



ภาพ 3 จีโนมของไวรัสตับอักเสบบี [30]

ยีน *S* จะเป็นยีนที่สร้างโปรตีนสำหรับเปลือกผิวไวรัส (HBs Ag) ส่วนนี้ประกอบไปด้วย *S* gene, *PreS2* และ *PreS1* ส่วนของ *S* และ *PreS2* จะมีความยาวที่แน่นอนในแต่ละ subtype ของไวรัส ส่วนของ *PreS1* จะแตกต่างกันไปตามชนิดของ subtype [31] โปรตีน HBs ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 226 ตัว HBs subtype จะมีแอนติเจนร่วมกันคือ determinant เป็น a และมี subtype determinant ต่างออกไปเป็น y หรือ d และ w หรือ r [21] โดยพบว่า HBs ที่เป็น d determinant ในตำแหน่งที่ 122 เป็น lysine ในขณะที่ y determinant เป็น arginine และพบว่า subtype determinant ในประเทศไทยส่วนใหญ่จะเป็น ad ส่วนประเทศทางตะวันตกเป็น ay

อย่างไรก็ตามวัคซีนที่ผลิตขึ้นโดยใช้ HBs Ag ชนิด ay ก็สามารถป้องกันการติดเชื้อชนิด ad ได้ไม่แตกต่างกัน [32] ดังนั้น subtype จึงมีความสำคัญเฉพาะในด้านระบาดวิทยาเท่านั้น

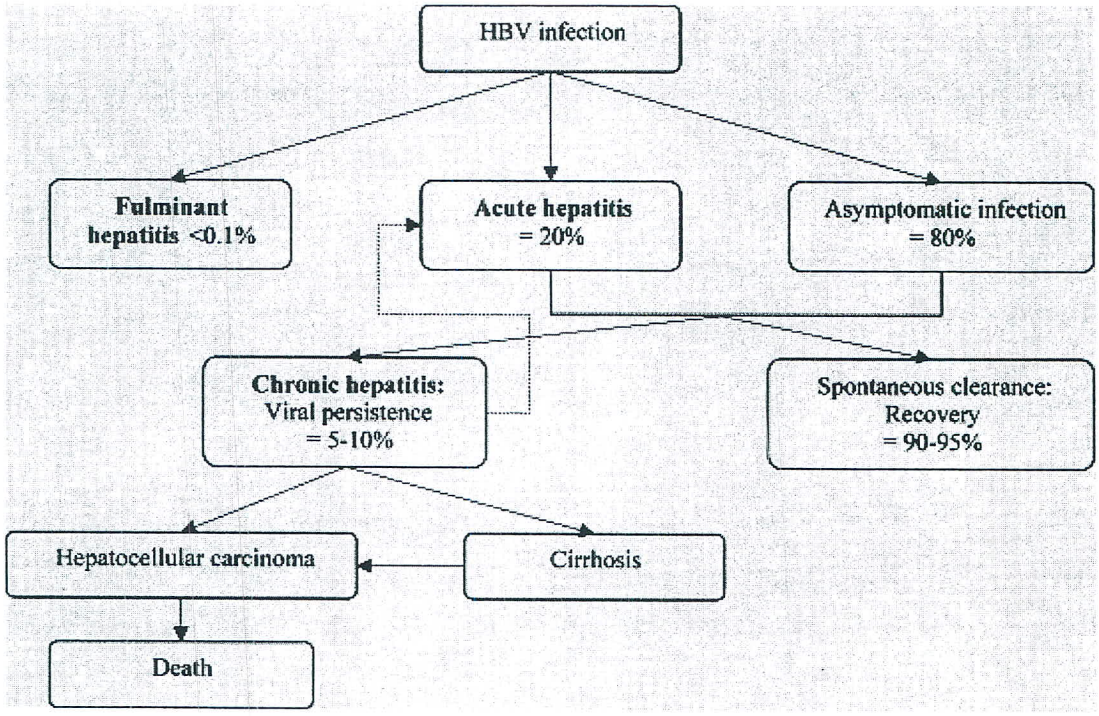
ยีน *C* ทำหน้าที่สร้างโปรตีน core (HBc) ประกอบด้วยกรดอะมิโน 183 หรือ185 ตัว ขึ้นอยู่กับ genotype ของไวรัส อย่างไรก็ตามใน ORF ของยีน *C* จะประกอบไปด้วย 212 หรือ 214 codons โปรตีน HBc มี codon แรก AUG ในตำแหน่ง codon ที่ 29 เป็นต้นไป ส่วนที่อยู่ก่อน AUG (codon 29) ขึ้นมาเป็นส่วนที่เรียกว่า *Pre core* (*PreC*) จะเป็นส่วนที่สร้าง hydrophobic polypeptide ที่เรียกว่า HBeAg และเป็นส่วนที่ช่วยให้ส่วนของ core ติดอยู่กับส่วนเปลือกไวรัส [7, 31]

ยีน *P* จะเป็นตัวสร้าง polymerase ซึ่งเป็นเอนไซม์ทำหน้าที่ DNA polymerase, reverse transcriptase และ RNase H [33]

ยีน *X* เป็นส่วนที่กำหนดการสร้าง polypeptide ที่มีขนาดกรดอะมิโน 145-154 ตัว ขึ้นอยู่กับชนิด subtype ที่เรียกว่า HBx Ag เพราะหน้าที่ส่วนนี้ยังไม่ทราบ อาจจะมีผลเกี่ยวข้องกับ oncogenesis [7, 33]

2. อาการและการแสดงของโรคไวรัสตับอักเสบบี

หลังจากได้รับเชื้อเข้าสู่ร่างกายพบว่าระยะฟักตัวของโรคไวรัสตับอักเสบบีประมาณ 50-180 วัน โดยเฉลี่ย 90 วัน [33] ในบางรายอาจไม่มีอาการแต่จะรู้ว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีก็ต่อเมื่อได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผู้ติดเชื้อบางรายมีอาการตับอักเสบ เช่น คลื่นไส้อาเจียน ท้องอืด ท้องเฟ้อ อ่อนเพลีย ไข้ต่ำๆ และประมาณ 1-2 สัปดาห์จะมีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง ปัสสาวะเข้มตามมาซึ่งอาการจะหายภายใน 1-4 สัปดาห์ หรือบางรายอาจเป็นนานถึง 6 สัปดาห์ ภายใน 3 เดือนหลังจากการติดเชื้อการทำงานของตับส่วนใหญ่กลับสู่ภาวะปกติและสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นได้ ส่วนน้อยของโรคประมาณร้อยละ 0.1 ของผู้ป่วยจะเกิดอาการตับวายแบบเฉียบพลัน (fulminant hepatitis) และอาจเสียชีวิตได้ [33] การติดเชื้อในวัยเด็กพบว่าจะมีโอกาสหายน้อยและกลายเป็นพาหะหรือตับอักเสบเรื้อรังได้ร้อยละ 50-90 ซึ่งต่างจากวัยผู้ใหญ่ถ้าได้รับเชื้อจะกลายเป็นพาหะหรือตับอักเสบเรื้อรังร้อยละ 5-10 โดยเชื่อว่าปัจจัยที่มีผลทำให้การติดเชื้อมีความแตกต่างกันเกี่ยวข้องกับภาวะภูมิคุ้มกันและช่วงเวลาที่ได้รับเชื้อเข้าสู่ร่างกาย [34] ผู้ที่เป็นไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังบางส่วนจะมีการดำเนินโรคกลายเป็นภาวะตับแข็ง เกิดอาการแทรกซ้อนต่างๆ เช่น มีน้ำในช่องท้อง ตาเหลืองตัวเหลือง เลือดออกจากเส้นเลือดขอดในหลอดอาหาร มีอาการซึมสับสนทางสมอง ตับวาย รวมถึงมะเร็งตับ [6] พบผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในแถบเอเชียแปซิฟิกมีอัตราสูงถึงร้อยละ 10 และเสียชีวิตจากภาวะตับแข็งหรือมะเร็งตับประมาณร้อยละ 25-40 โดยส่วนใหญ่พบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง [35] (ภาพ 4)



ภาพ 4 ผลลัพธ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี [36]

3. กลไกในการเกิดตับอักเสบ

ไวรัสตับอักเสบบีเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบโดยเกิดจากกลไกของปฏิกิริยาของภูมิคุ้มกันซึ่ง cytoxic T lymphocytes (CTL) จะเป็นเซลล์ที่มีความสำคัญมากในขบวนการกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่อยู่ในเซลล์ตับ [23] โดยเซลล์ตับที่มีการติดเชื้อไวรัส ตับอักเสบบีจะแสดงส่วนของแอนติเจน เช่น core, polymerase หรือ envelope protein ผ่านทาง MHC class I บนผิวของเซลล์ทำให้ CTL ถูกกระตุ้นมีการปล่อย IFN-γ และ TNF-α เพื่อยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัส [10] และ CTL ยังสามารถทำลายเซลล์ตับที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นสาเหตุทำให้เซลล์ตับถูกทำลายพร้อมกับไวรัสตับอักเสบบี [11, 31] ถ้ามีทำลายเซลล์ตับพร้อมกันมากๆ ก็ทำจะให้เกิดภาวะตับวายได้ แต่ถ้ามีการทำลายเซลล์ตับไม่มากก็จะเป็นเพียงภาวะ ตับอักเสบเฉียบพลัน ซึ่งต่อมาร่างกายจะมีการสร้างแอนติบอดีในระบบ humoral ต่อ HBsAg และจะทำให้มีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบีตลอดไป ส่วนผู้ป่วยที่ติดเชื้อแล้วเป็นพาหะเรื้อรังเป็นเพราะว่าระดับการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่สร้างขึ้นไม่สามารถไปทำลายเซลล์ตับที่มีเชื้อไวรัส ตับอักเสบบีได้ [1]

4. การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะพบได้ทั้งที่แสดงอาการและไม่แสดงอาการ ในผู้ใหญ่ที่มีการติดเชื้อส่วนมากแล้วจะสามารถกำจัดเชื้อเองได้และยังสามารถสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นมาเพื่อป้องกันการติดเชื้ออีกได้ [10] แต่ก็พบผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอีกประมาณร้อยละ 5-10 ที่ไม่สามารถกำจัดเชื้อได้และพัฒนาไปสู่การติดเชื้อแบบเรื้อรังซึ่งกลุ่มนี้มีความเสี่ยงที่จะพัฒนาไปสู่ภาวะตับแข็งหรือมะเร็งตับได้พบประมาณร้อยละ 20 [4]

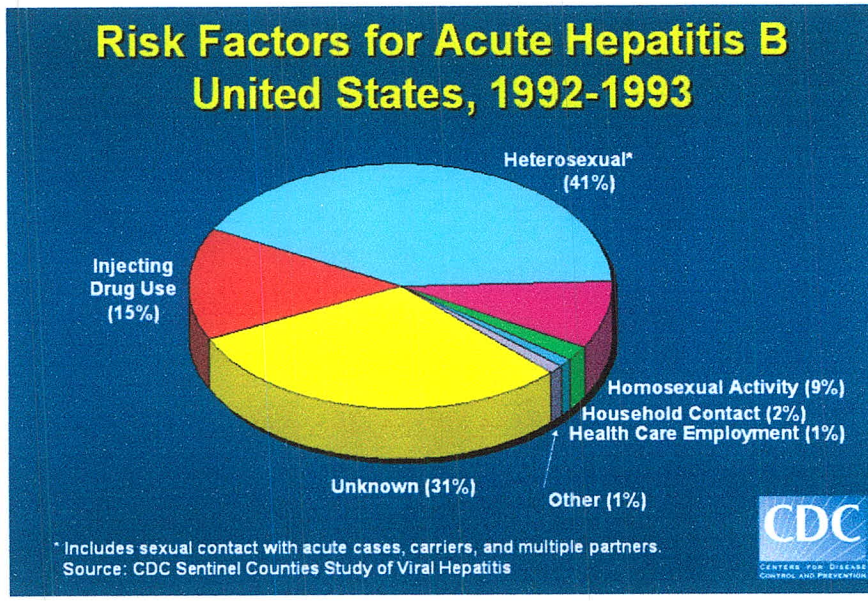
การติดเชื้อแบบเฉียบพลันจะเกิดขึ้นหลังจากที่รับเชื้อเข้าสู่ร่างกายแล้วประมาณ 4-10 สัปดาห์ โดยจะตรวจพบ HBsAg ในกระแสเลือดได้ หลังจากนั้นก็เริ่มมีการสร้างแอนติบอดีซึ่งแอนติบอดีตัวแรกที่ถูกสร้างจะเป็น anti-HBc ชนิด IgM ซึ่งปริมาณของ HBs Ag และอนุภาคของไวรัสก็จะเพิ่มสูงขึ้นทำให้ตรวจพบ HBe Ag ในเซลล์ตับที่ติดเชื้อได้ หลังจากนั้นระบบภูมิคุ้มกันชนิด cell-mediated immune response จะเข้ามาควบคุมและกำจัดเชื้อโดยทำลายเซลล์ตับที่มีการติดเชื้อทำให้เกิดภาวะตับอักเสบขึ้น ในผู้ป่วยบางรายพบเซลล์ตับจะถูกทำลายไปเป็นจำนวนมากทำให้อาจมีอาการรุนแรงและเกิดภาวะตับวายได้ ภาวะตับอักเสบนี้จะทุเลาใน 1-4 สัปดาห์ หลังจากนั้นร่างกายจะสามารถกำจัดและควบคุมเชื้อไวรัสตับอักเสบได้ทำให้หายเป็นปกติและตรวจพบ anti-HBs ในกระแสเลือด แต่ยังมีผู้ป่วยส่วนน้อยที่ไม่สามารถกำจัดเชื้อออกจากร่างกายได้หมด ทำให้มีการพัฒนาไปสู่การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง [37]

การติดเชื้อแบบเรื้อรัง ผู้ติดเชื้อเรื้อรังจะมีการตรวจพบ HBs Ag ในกระแสเลือดนานเกินกว่า 6 เดือน ในระยะแรกของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังส่วนใหญ่มักจะไม่มีอาการแต่สามารถแพร่เชื้อสู่ผู้อื่นได้และผลการตรวจเลือดพบค่าการทำงานของตับอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่เมื่อโรคมีการดำเนินจนมีภาวะตับแข็งเกิดขึ้นผู้ป่วยมักมีอาการอ่อนเพลีย เมื่อตรวจร่างกายอาจพบลักษณะของโรคตับอักเสบเรื้อรังหรือตับแข็ง ตรวจเลือดพบค่าการทำงานของตับผิดปกติ และเมื่อโรคดำเนินต่อไปจนเกิดภาวะตับวายเรื้อรังก็อาจพบอาการตัวเหลือง ท้องโตขึ้นจากการมีน้ำในช่องท้องที่เรียกว่า ท้องมาน (ascites) รวมถึงตับของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอาจมีอาการอักเสบขึ้นมารุนแรงจนมีอาการคล้ายไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลันหรือตับวายได้ [23]

5. การติดต่อของไวรัสตับอักเสบบี

ไวรัสตับอักเสบบีสามารถติดต่อทางเลือดและสารคัดหลั่งต่างๆ ซึ่งสามารถรับเชื้อได้โดยการมีเพศสัมพันธ์กับคนที่มีเชื้อโดยไม่ได้สวมถุงยาง การใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน การใช้เข็มสักตามตัวหรือสีที่ใช้สักตามตัวร่วมกัน การฝังเข็ม การเจาะหู ใช้แปรงสีฟันร่วมกัน มีดโกน ที่ตัดเล็บ แม่ที่มีเชื้อสามารถติดต่อไปยังลูกได้ขณะคลอด ถ้าแม่มีเชื้อลูกมีโอกาสได้รับเชื้อสูงถึงร้อยละ 90 [4] การถูกเข็มตำจากการทำงาน โดยการสัมผัสกับเลือดและน้ำคัดหลั่งโดยผ่านเข้าทางบาดแผล

การได้รับเลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือด [38] ในพื้นที่ที่มีการระบาดสูง เช่น เอเชีย อัฟริกา สาเหตุหลักของการติดเชื้อเกิดจากแม่สู่ลูกโดยเฉพาะแม่ที่ตรวจพบ HBe Ag พบว่าร้อยละ 90 ของเด็กที่ติดเชื้อนี้จะเป็นผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังต่อไป [33] อัตราการติดเชื้อจากสาเหตุต่างๆ แสดงดังภาพ 5

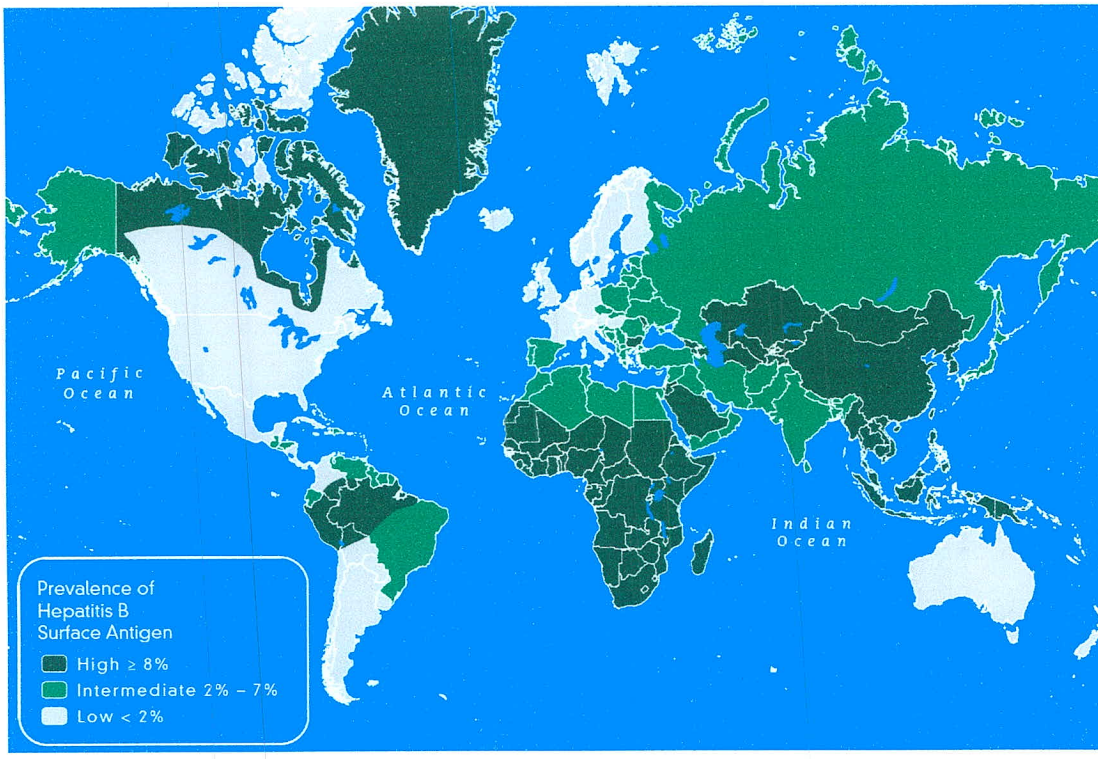


ภาพ 5 ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี [39]

6. ระบาดวิทยา

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสามารถพบได้ทั่วโลก ปัจจุบันมีการแบ่งไวรัส ตับอักเสบบีเป็น 8 จีโนไทป์คือ A-H [40] ซึ่งแต่ละจีโนไทป์มีการระบาดตามพื้นที่ต่างๆ ทั่วโลก โดยจีโนไทป์ A และ D พบมากในแถบตะวันตกและอินเดีย ส่วนจีโนไทป์ B และ C พบมากในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ไทย จีนและญี่ปุ่น ประเทศไทยพบจีโนไทป์ C ประมาณร้อยละ 75 และจีโนไทป์ B ร้อยละ 20 [3] จีโนไทป์ E พบในอัฟริกา และจีโนไทป์ F พบในอเมริกากลางและอเมริกาใต้ [3, 29, 35] ไวรัสตับอักเสบบีในส่วนของ HBs Ag ยังแบ่งชนิดย่อยเพื่อประโยชน์ในแง่ระบาดวิทยาออกเป็นหลายชนิดย่อยโดยมีส่วนของ HBs Ag ร่วมคือ “a” และมีส่วนที่แตกต่างกันออกไปอีก 2 ชนิด คือ “d” หรือ “y” และ “w” หรือ “r” ดังนั้นชนิดย่อยที่สำคัญได้แก่ adw, adr, ayw, ayr โดยพบว่าในประเทศสหรัฐอเมริกาพบเป็นชนิด ay ประมาณร้อยละ 85 และ ad ประมาณร้อยละ 15 ส่วนประเทศทางตะวันออกไกลรวมทั้งประเทศไทยส่วนใหญ่เป็น ad [41, 42, 43]

ความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมีความแตกต่างกัน โดยพื้นที่ที่มีความชุกสูง (พบมากกว่าร้อยละ 8) ส่วนใหญ่จะเป็นประเทศที่กำลังพัฒนา เช่น แถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ จีน อัฟริกาและบราซิล ในกลุ่มประชากรพื้นที่ที่มีความชุกปานกลาง (พบร้อยละ 2-7 ของประชากร) ได้แก่ ยุโรป ตะวันออกกลาง ญี่ปุ่น และอเมริกาใต้ พื้นที่ที่มีความชุกต่ำ (พบร้อยละ 0.5-2) ได้แก่ อเมริกาเหนือ ยุโรป และออสเตรเลีย แสดงดังภาพ 6 [44] ในแถบบริเวณที่มีการติดเชื้อสูงจะพบประชากรมีผลตรวจทางน้ำเหลืองวิทยาแสดงว่าติดเชื้อหรือเคยได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีประมาณร้อยละ 70-90 โดยสาเหตุของการติดเชื้อส่วนใหญ่มาจากแม่สู่ลูกในทารกแรกเกิด [33, 44]



ภาพ 6 การระบาดของไวรัสตับอักเสบบีในพื้นที่ต่าง ๆ ทั่วโลก [45]

ประเทศไทยก็เช่นเดียวกับประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ มารดาที่เป็นพาหะมีโอกาสที่ทารกจะติดโรคจากมารดาประมาณร้อยละ 40-50 [46] ดังนั้นการป้องกันในทารกแรกเกิดจึงเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการตัดวงจรและลดความชุกของไวรัสตับอักเสบบีลงได้ในที่สุด

7. ความสัมพันธ์ระหว่างไวรัสตับอักเสบบีกับมะเร็งตับ

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอาจนำไปสู่การเกิดภาวะตับแข็งและมะเร็งตับ ซึ่งพบว่ามากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วยมะเร็งตับมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี [4] โดยเชื้อไวรัส ตับอักเสบบีมีผลโดยตรงทำให้เกิดโรคมะเร็งของตับ หรือเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีผลทำให้เกิดการทำลายตับเป็นตับแข็งแล้วเป็นมะเร็งตามมา [47] นอกจากนี้ยังพบว่ามะเร็งตับยังพบอุบัติการณ์สูงในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของการตรวจพบ HBs Ag ในคนปกติสูงหรือประเทศที่เป็นแหล่งระบาดของโรคไวรัสตับอักเสบบี เช่น ประเทศทางเอเชียและอัฟริกา [48]

ในผู้ป่วยมะเร็งตับตรวจพบ HBs Ag ได้สูงถึงร้อยละ 30-80 ของผู้ป่วย [23, 28] โดยเฉพาะผู้ป่วยที่อยู่ในที่เป็นแหล่งระบาดของโรค ซึ่งจะพบผู้ป่วยมะเร็งตับในเด็กหรืออายุน้อยได้ และผู้ที่เป็นมะเร็งตับส่วนมากติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมาจากมารดา ผู้ป่วยที่ผลตรวจ HBe Ag บวกมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งตับมากกว่าผู่ป่วยที่ผลตรวจ HBe Ag ลบ [4]

มีรายงานการศึกษาพบว่าจีโนไทป์ของไวรัสตับอักเสบบีมีบทบาทสำคัญที่ทำให้การดำเนินของโรคมีความแตกต่างกันในกลุ่มไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง โดยพบในประเทศไทยส่วนใหญ่เป็นจีโนไทป์ C และ B คิดเป็นร้อยละ 73 และ 21 ตามลำดับ ซึ่งกลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีจีโนไทป์ C จะพบ HBe Ag และพัฒนาไปสู่ภาวะตับแข็งและมะเร็งตับสูงกว่ากลุ่มจีโนไทป์ B [3]

8. การตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

การตรวจวินิจฉัยไวรัสตับอักเสบบี โดยทั่วไปจะเป็นการตรวจหาสารที่เป็นองค์ประกอบของตัวเชื้อไวรัส (antigen) หรือหาโปรตีนที่ร่างกายสร้างขึ้นเพื่อตอบสนองต่อการ ติดเชื้อไวรัส (antibody) ได้แก่ HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc, HBe Ag และ anti-HBe นอกจากนี้ยังมีแอนติเจนและแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบีที่สามารถตรวจได้อีกมาก เช่น preSAg, anti-preS, anti-HBx เป็นต้น โดยทั่วไปการตรวจกรองเพื่อหาภาวะการติดเชื้อหรือภูมิต้านทานก่อนการให้วัคซีนจะตรวจหา marker ของไวรัสเพียง 3 อย่าง ได้แก่ HBs Ag, anti-HBc และ anti-HBs โดยเลือกตรวจตัวใดตัวหนึ่งหรือหลายตัวขึ้นอยู่กับภาวะความจำเป็นและค่าใช้จ่าย ในกรณีที่ตรวจหลายอย่างร่วมกัน จะต้องนำประวัติและอาการทางคลินิกของผู้ป่วยมาแปลผลร่วมด้วยเสมอ

HBs Ag เป็นแอนติเจนส่วนเปลือกนอกของไวรัสตับอักเสบบีที่สามารถตรวจพบได้ในเลือดหลังจากติดเชื้อประมาณ 4 ถึง 10 สัปดาห์ [31] การตรวจพบ HBs Ag เป็นการบ่งบอกถึงผู้ป่วยมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซึ่งอาจเป็นแบบเฉียบพลันหรือเรื้อรัง

Anti-HBs เป็นแอนติบอดีที่บ่งบอกถึงภาวะภูมิต้านทานต่อไวรัสตับอักเสบบี เมื่อตรวจพบแสดงว่ามีภูมิต้านทานต่อโรคซึ่งอาจจะเกิดจากการติดเชื้อโดยธรรมชาติหรือการได้รับวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี

Anti-HBc เป็นแอนติบอดีต่อส่วนแกนกลาง (core) ของไวรัสตับอักเสบบี ผู้ป่วยที่ติดเชื้อทุกรายจะตรวจพบแอนติบอดีนี้และจะอยู่นานตลอดไป ซึ่งเป็นการแสดงว่าเคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและต่อมาร่างกายอาจสร้าง anti-HBs หรือในรายเป็นพาหะเรื้อรังจะตรวจพบ HBs Ag ร่วมด้วย การตรวจ anti-HBc โดยทั่วไปหมายถึงตรวจ anti-HBC IgG หรือแอนติบอดีรวม

Anti-HBc IgM เป็นการตรวจหา IgM ของ anti-HBc ซึ่งจะตรวจพบในระยะแรกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันจะมีการสร้าง anti-HBc ชนิด IgM ขึ้นก่อนและคงอยู่ประมาณ 3-6 เดือน การตรวจหา anti-HBc IgM จะมีประโยชน์ในการบ่งบอกว่าการติดเชื้อนี้เป็นแบบเฉียบพลัน

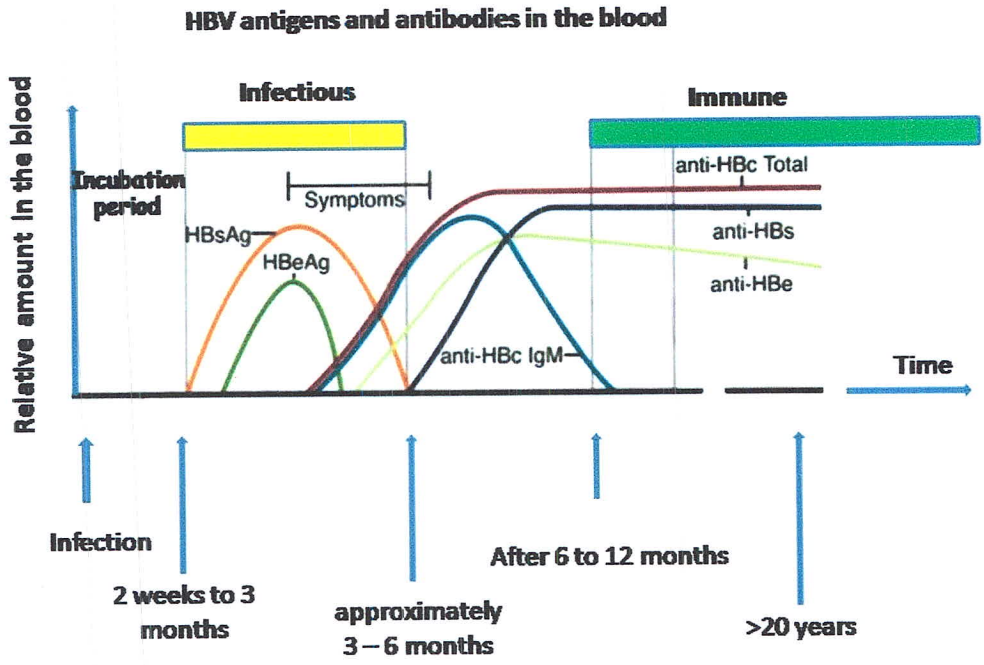
HBe Ag เป็นแอนติเจนที่เกิดขึ้นในช่วงที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือกำลังมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ความสำคัญของ HBe Ag จะบอกถึงความสามารถในการเพิ่มจำนวนของไวรัส [49] โดยทั่วไปจะตรวจพบ HBe Ag ในผู้ป่วยที่มีปริมาณ HBs Ag ในระดับสูง การตรวจพบ HBe Ag เป็นการบอกถึงความสามารถในการแพร่กระจายหรือติดต่อโรคไปยังผู้อื่นได้สูงกว่าคนที่ตรวจไม่พบ

Anti-HBe จะตรวจในกรณีที่ผู้ป่วยตรวจพบ HBs Ag ความสำคัญทางคลินิกน้อยมาก พบในผู้ป่วยที่เป็นพาหะไปนานๆ ร่างกายจะสร้างภูมิตอบสนองต่อ HBe Ag

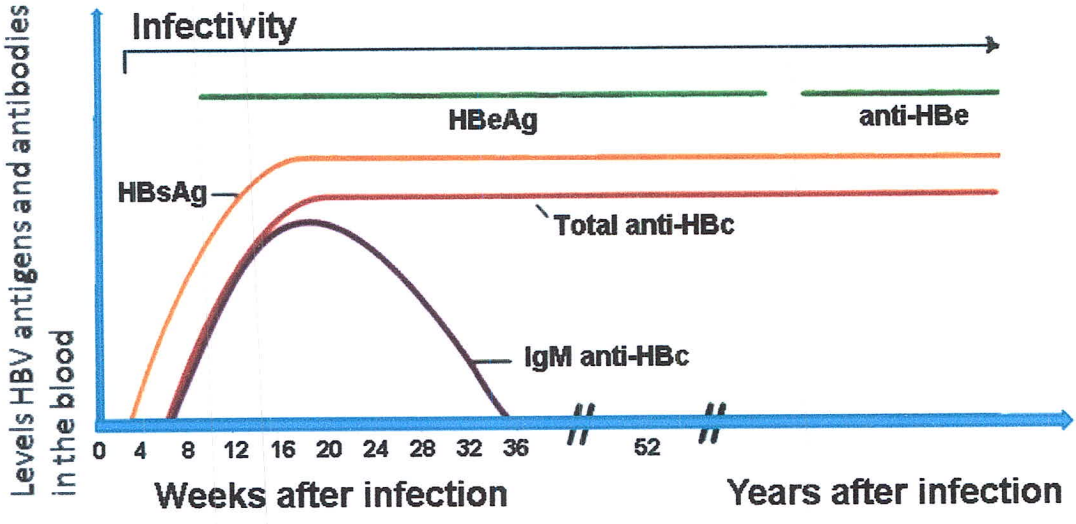
HBc Ag ในทางปฏิบัติไม่สามารถตรวจได้ในเลือด เนื่องจาก HBc Ag จะอยู่ในเซลล์ตับ การตรวจหา HBc Ag จำเป็นจะต้องอาศัยชิ้นเนื้อตับมาตรวจจึงตรวจเฉพาะในงานวิจัยเท่านั้น

HBV-DNA ในปัจจุบันสามารถตรวจ HBV-DNA ได้ทั้งในเลือดและในเนื้อเยื่อเซลล์ตับ HBV-DNA จะมีความสัมพันธ์กับไวรัสที่กำลังแบ่งตัว

เนื่องจากการตรวจเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีอยู่หลาย marker ในการที่จะเลือกตรวจ marker ใดรวมทั้งการแปลผลตรวจจึงจะต้องพิจารณาจากช่วงเวลาของการติดเชื้อ ซึ่งจะทำให้การตรวจพบ marker นั้นๆ ต่างกัน โดยได้แบ่งการติดเชื้อออกเป็น 2 แบบได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบฉียบพลัน (ภาพ 7) และแบบเรื้อรัง (ภาพ 8)



ภาพ 7 ระยะเวลาการตรวจพบ serologic marker ในกลุ่ม acute hepatitis B infection [30]



ภาพ 8 ระยะเวลาการตรวจพบ serologic marker ในกลุ่ม chronic hepatitis B infection [30]

9. การรักษาผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีเป้าหมายในการลดระดับอนุภาคของไวรัสและลดภาวะความผิดปกติของตับ การรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมีการประเมินระดับ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) การตรวจพบ HBe Ag ในกระแสเลือดและปริมาณของไวรัส โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ตรวจพบ HBe Ag จะพบว่ามีความเสี่ยงที่จะมีภาวะตับอักเสบและตับแข็ง ซึ่งจะเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งตับมากว่ากลุ่มที่เป็นพาหะอื่นๆ และตรงกันข้ามกับกลุ่มพาหะที่ตรวจไม่พบ HBe Ag ระดับไวรัสต่ำกว่า 10^5 genome/ ml และระดับ ALT ปกติเป็นกลุ่มที่มีการพัฒนาของโรคต่ำ [31] ในปัจจุบันกลุ่มนี้ไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา ส่วน marker ที่ใช้ติดตามผลการรักษาจะตรวจ HBe Ag, anti-HBe และระดับไวรัสในกระแสเลือด

ในปัจจุบันมียาที่ใช้รักษาอยู่ 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม interferon และกลุ่มยาต้านไวรัส เช่น lamivudine, telbivudine, entecavir, adefovirdipivoxil และtenofovir disoproxil furamate [29]

10. การป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี

การป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในปัจจุบันทำโดยการฉีดวัคซีนป้องกัน โดยวัคซีนมีทั้งที่ทำจากผลิตภัณฑ์โลหิตและผลิตโดยกรรมวิธีพันธุวิศวกรรม พบว่าการฉีดวัคซีน 3 เข็ม บริเวณต้นแขนที่เวลา 0, 1 และ 6 เดือน ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติจะก่อให้เกิดภูมิต้านทานได้ร้อยละ 90-95 [33, 44]

ไซโตไคน์

ไซโตไคน์มีบทบาทสำคัญในระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งในการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันนั้นจำเป็นต้องอาศัยการทำงานร่วมกันเป็นเครือข่าย โดยไซโตไคน์มีบทบาทสำคัญสามารถกระตุ้นเซลล์หลายชนิด เช่น lymphoid cells และ hematopoietic cells ให้มีการเปลี่ยนแปลงและทำหน้าที่อย่างสมบูรณ์ เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันสามารถสร้างไซโตไคน์และ cytokine receptors ใช้สำหรับการติดต่อสื่อสารกันระหว่างเซลล์ได้ [50] ความผิดปกติในการเกิดโรคบางชนิดมีสาเหตุจากการที่เครือข่ายไซโตไคน์ทำงานผิดปกติ ไม่สมดุล โดยตรวจพบระดับไซโตไคน์เพิ่มขึ้นหรือลดลงอย่างผิดปกติก่อให้เกิดพยาธิสภาพต่างๆ ตามมา ดังนั้นระดับไซโตไคน์สามารถใช้ติดตามหรือบ่งบอกการเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพของโรคในมนุษย์ได้ [51]

1. คุณสมบัติทั่วไปของไซโตไคน์ [52]

ไซโตไคน์เป็นสารโปรตีนขนาดเล็กที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและหลั่งออกมาจากเซลล์ต่างๆ ในระบบภูมิคุ้มกันเมื่อถูกกระตุ้น ไซโตไคน์มีชื่อเรียกต่างกันตามเซลล์ที่สร้าง เช่น สร้างจาก lymphocyte เรียกว่า lymphokine สร้างจาก monocyte และ macrophage เรียกว่า monokine และเรียกไซโตไคน์ที่สร้างจากเม็ดเลือดขาว (leukocyte) ทุกชนิดว่า interleukin ไซโตไคน์ที่มีคุณสมบัติกระตุ้นให้เกิดการเคลื่อนที่ของเซลล์ (chemotaxis) จะมีชื่อเรียกรวมกันว่า chemokine นอกจากนี้ไซโตไคน์บางชนิดยังมีชื่อเรียกเฉพาะ เช่น interferon หรือ tumor necrotic factor เป็นต้น คุณสมบัติที่สำคัญของไซโตไคน์ ได้แก่

1.1 ไซโตไคน์สามารถจับกับตัวรับด้วยความแรงที่สูงทำให้สามารถออกฤทธิ์ได้แม้ในปริมาณที่ต่ำถึงระดับพิโคโมลาร์

1.2 เมื่อมีการจับกันระหว่างไซโตไคน์และตัวรับแล้วจะทำให้เกิด signal transduction ในเซลล์นั้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนส่งผลให้มีการสร้างโปรตีนในระดับที่สูงขึ้นหรือลดลง ส่งผลต่อการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย

1.3 ไซโตไคน์ที่หลั่งออกมาแล้วสามารถออกฤทธิ์ต่อเซลล์ได้ 3 แบบ คือ ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ชนิดเดียวกับเซลล์ที่หลั่ง เรียกว่า autocrine action ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ต่างชนิดกับเซลล์ที่หลั่งที่อยู่ข้างเคียง เรียกว่า paracrine action และออกฤทธิ์ต่อเซลล์ต่างชนิดกับเซลล์ที่หลั่งอยู่ไกลออกไปจากเซลล์ที่หลั่ง เรียกว่า endocrine action

1.4 ไซโตไคน์เป็นโปรตีนที่มีอายุสั้น ซึ่งจะออกฤทธิ์ได้เพียงไม่กี่ชั่วโมงหรืออาจจะไม่กี่วัน จึงทำให้ไซโตไคน์ออกฤทธิ์ได้แค่เพียงระยะเวลาหนึ่งและออกฤทธิ์ต่อเซลล์ได้ไม่ไกลจากเซลล์ต้นกำเนิด

1.5 ไซโตไคน์สามารถออกฤทธิ์ได้กับเซลล์หลายชนิด

1.6 ฤทธิ์ของไซโตไคน์ต่างๆ ที่หลั่งออกมาสามารถออกฤทธิ์และมีผลต่อการทำงานของเซลล์ได้หลายแบบ เช่น

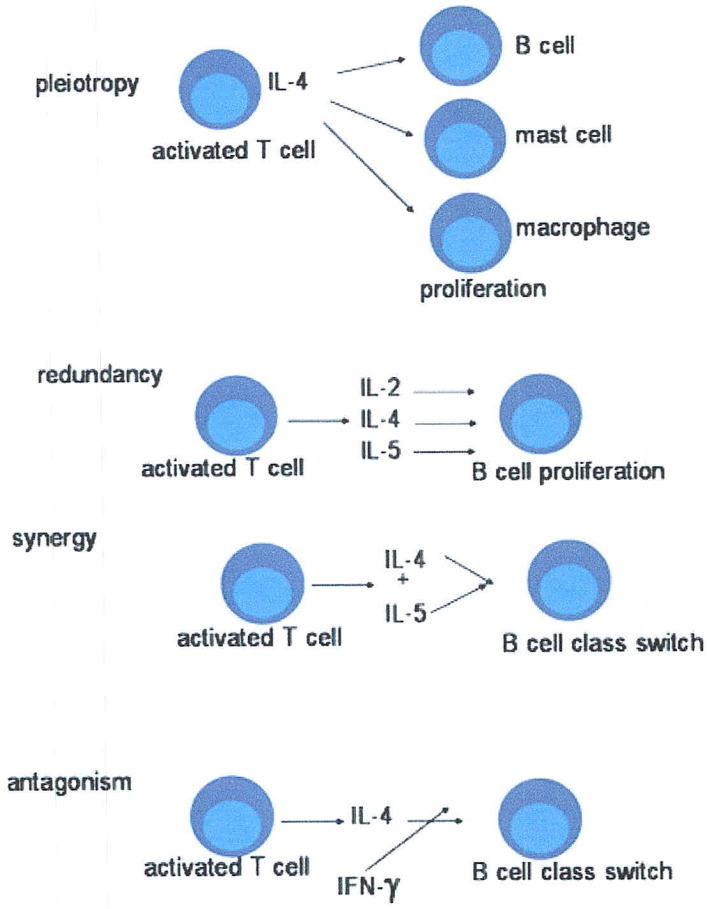
1.6.1 ไซโตไคน์หนึ่งชนิดมักออกฤทธิ์ทางชีวภาพได้มากกว่า 1 อย่างและออกฤทธิ์ต่อเซลล์ได้หลายชนิด เรียกคุณสมบัตินี้ว่า pleiotrophy

1.6.2 ไซโตไคน์หลายชนิดมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่เหมือนกันได้ เรียกคุณสมบัตินี้ว่า redundancy

1.6.3 ไซโตไคน์หลายชนิดเมื่อหลั่งออกมาแล้วสามารถออกฤทธิ์ทางชีวภาพเสริมกันได้ เรียกคุณสมบัตินี้ว่า synergy

1.6.4 ไซโตไคน์หลายชนิดเมื่อหลั่งออกมาพร้อมกันแล้วสามารถมีฤทธิ์ทางชีวภาพต้านกัน เรียกคุณสมบัตินี้ว่า antagonism

1.6.5 ไซโตไคน์หลายชนิดเมื่อหลั่งออกมาแล้วจะสามารถกระตุ้นเซลล์ต่างๆ ให้มีการสร้างไซโตไคน์ชนิดเดียวกันหรือชนิดอื่นๆ และมีการกระตุ้นกันต่อไปเรื่อยๆ เป็นเครือข่าย เรียกคุณสมบัตินี้ว่า cascade induction ตัวอย่างการออกฤทธิ์ของไซโตไคน์แสดงดังภาพ 9



ภาพ 9 การทำงานและคุณสมบัติทั่วไปของไซโตไคน์ [53]

2. ชนิดของไซโตไคน์และหน้าที่ทางชีวภาพ

การจัดแบ่งไซโตไคน์สามารถแบ่งตามหน้าที่ ดังนี้

2.1 proinflammatory cytokines เป็นไซโตไคน์ที่สามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะการอักเสบซึ่งเป็นกลไกที่จะนำไปสู่การชุมนุมของเซลล์หรือสารต่างๆ ในระบบภูมิคุ้มกัน ให้เดินทางมาบริเวณที่มีการอักเสบเพื่อที่จะกำจัดสิ่งแปลกปลอม ช่วยให้เกิดการเพิ่มการแสดงออกของ adhesion molecules ทำให้เกิดการเพิ่ม vascular permeability และกระตุ้นการสร้าง chemokines จาก endothelial cells ช่วยให้มีการเดินทางของเซลล์มายังบริเวณที่มีการอักเสบได้มากขึ้น เช่น TNF–α และ IL-1

2.2 antiviral cytokines เป็นไซโตไคน์ที่มีฤทธิ์กระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในการต้านการติดเชื้อไวรัส เช่น IFN-α, IFN-β โดยไซโตไคน์ในกลุ่มนี้จะยับยั้งการเจริญของไวรัส

2.3 anti-inflammatory cytokines เป็นไซโตไคน์ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบ เช่น transforming growth factor-β (TGF-β) และ IL-10 เมื่อได้รับการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย ก็จะมีกลไกที่ควบคุมความสมดุลในการตอบสนองทางภูมิคุมกันโดย anti-inflammatory cytokines จะยับยั้งการตอบสนองของ inflammatory cytokines เพื่อไม่ให้เกิดการตอบสนองมากเกินไปซึ่งอาจจะมีผลในการทำลายเนื้อเยื่อของตัวเอง

2.4 Chemokines เป็นไซโตไคน์ที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนที่ของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น สามารถดึงดูดเซลล์ให้มารวมตัวในบริเวณที่ต้องการเพื่อให้มีการกำจัดสิ่งแปลกปลอมมากขึ้น chemokines แต่ละชนิดจะมีความจำเพาะต่อเซลล์ที่ดึงดูดต่างกัน เช่น monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) ดึงดูด monocyte, IL-8 ดึงดูด neutrophil เป็นต้น

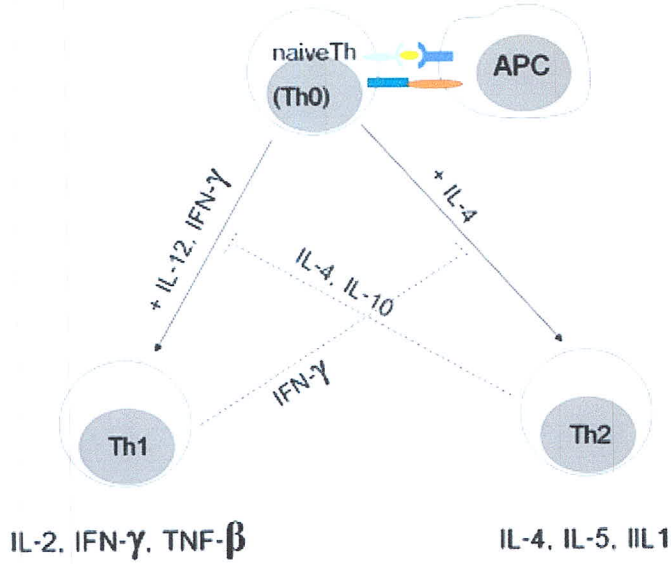
2.5 Hematopoietic growth factors เป็นไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างเม็ดเลือด เช่น granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF) สามารถกระตุ้นการสร้าง granulocyte และ macrophage, IL-3 สามารถกระตุ้นการสร้างเซลล์ทุกชนิด, IL-7 สามารถกระตุ้นการสร้าง T และ B lymphocyte, erythropoietin กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด IL-11 กระตุ้นการสร้างเกล็ดเลือด, stem cell factor (SCF หรือ c-kit ligand) กระตุ้น pluripotent stem cell เป็นต้น

นอกจากจะแบ่งไซโตไคน์ตามหน้าที่แล้ว ยังสามารถแบ่งกลุ่มไซโตไคน์ออกได้เป็น Th1cytikines และ Th2 cytokines ซึ่งเมื่อ naive T helper cells (Th0) ถูกกระตุ้นจากการรับรู้แอนติเจนแล้วจะสามารถเปลี่ยนแปลงไปเป็น Th1 หรือ Th2 cells ซึ่งไซโตไคน์ที่สร้างออกมาจะมีความแตกต่างกันโดย Th1 cells จะหลั่ง IL-2, IFN-γ และ TNF-α ส่วน Th2 cells จะหลั่ง IL-4, IL-5, IL-10 และ IL-13 การที่ Th0 cells เปลี่ยนแปลงไปเป็น Th1 หรือ Th2 cells ได้ขึ้นอยู่กับ

ปัจจัยหลายอย่าง เช่น แอนติเจนและไซโตไคน์ที่มากระตุ้น สัตว์ทดลองที่มีความผิดปกติในการสร้าง IFN-γ และ IL-12 จะมีความผิดปกติของการสร้าง Th1 cells ส่วนสัตว์ทดลองที่ไม่มีการสร้าง IL-4 ก็จะไม่พบ Th2 cells [54]

Th1 cytokines ส่วนใหญ่จะทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการทำงานของ phagocyte, cytotoxic T cell, NK cell และยังสามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีที่ช่วยในการเกิด opsonization ส่วน Th2 cytokines ทำหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ eosinophil และเสริม isotype class switching ไปเป็น IgE ซึ่งมีบทบาทมากในการกำจัดหนอนพยาธิและการเกิดภาวะภูมิแพ้ ไซโตไคน์ที่หลั่งจาก Th1 สามารถยับยั้งการสร้าง Th2 cytokines และ Th2 cytokines สามารถยับยั้งการสร้าง Th1 cytokines ตัวอย่างเช่น IFN-γ ยับยั้งการเจริญแบ่งตัวของ Th2 cells ส่วน IL-10 ยับยั้ง monocyte และ macrophage ในการกระตุ้น Th1 cells เป็นต้น [14]

ไซโตไคน์มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้น naive T helper cell ที่รับรู้แอนติเจนให้เปลี่ยนแปลงไปเป็น Th1 หรือ Th2 cell โดย IL-12 และ IFN-γ กระตุ้นการเปลี่ยนแปลงไปเป็น Th1 cell ส่วน IL-4 กระตุ้นการเปลี่ยนแปลงไปเป็น Th2 cell (ภาพ 10) โดยสามารถออกฤทธิ์ต้านกันระหว่าง Th1 และ Th2 cytokines ปกติจะมีการสร้างทั้ง Th1 และ Th2 cytokines แต่การมี Th1 cytokines มากกว่าจะเหมาะสมสำหรับการกำจัดจุลชีพภายในเซลล์ ในขณะที่ Th2 cytokines เหมาะสำหรับการกำจัดการติดเชื้อหนอนพยาธิเป็นต้น นอกจาก Th1 และ Th2 cells แล้วยังมี T cells บางชนิดที่จัดเป็น regulatory/ suppressor T cells เช่น Th3 cells และ Tr cells ซึ่งเป็นเซลล์ที่สร้างไซโตไคน์ที่ควบคุมการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (immunoregulation) และ Th17 cell ซึ่งเป็น T cell ที่สร้าง IL-17 พบว่า Th17 cell มีบทบาทในการเกิดพยาธิสภาพของภาวะภูมิต้านเนื้อเยื่อตนเองบางชนิดและภาวะภูมิแพ้ [55] สรุปตัวอย่างและหน้าที่ของไซโตไคน์ที่สำคัญแสดงดังตาราง 1



ภาพ 10 ไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของ naive Th cell ไปเป็น Th1 หรือ Th2 cell [53]

ตาราง 1 ตัวอย่างและหน้าที่ของไซโตไคน์ [53]

ไซโตไคน์	เซลล์ที่สร้าง*	ตัวอย่างหน้าที่และการนำไปใช้ทางคลินิก*
TNF-α	Macrophage, Activated T cell	1. กระตุ้นการแสดงออกของ adhesion molecules, การสร้าง chemokines โดย endothelial cells ผลคือเพิ่ม vascular permeability และ cell accumulation 2. กระตุ้นการสร้าง prostaglandin ผลคือทำให้มีไข้ 3. กระตุ้นการสร้างไซโตไคน์ตัวอื่น เช่น IL-1 และ acute phase proteins 4. มีบทบาทสำคัญในการเกิด septic shock จากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในกระแสเลือด 5. มีการทดลองใช้ TNF-α antagonist เพื่อลดความรุนแรงของภาวะ septic shock และในการรักษาผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพจากการอักเสบ เช่น rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease เป็นต้น

ตาราง 1 (ต่อ)

ไซโตไคน์	เซลล์ที่สร้าง*	ตัวอย่างหน้าที่และการนำไปใช้ทางคลินิก*
IFN-α, IFN-β	IFN-α จาก macrophage IFN-β จาก fibroblast	1. ยับยั้งการเจริญของไวรัส 2. กระตุ้นการแสดงออกของ MHC class I molecules 3. กระตุ้นการทำงานของ NK cell 4. ใช้ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี
IFN-γ	T cell, NK cell	1. จัดเป็น Th1 cytokine 2. กระตุ้นการทำงานของ macrophage ให้ทำลายจุลชีพภายในเซลล์ได้ดีขึ้น 3. กระตุ้น B cell ให้เกิด isotype switching สร้าง Ig ชนิดที่เกี่ยวข้องกับ opsonization และกระตุ้นคอมพลีเมนท์ 4. ทำงานร่วมกับ IL-12 กระตุ้นการเปลี่ยนแปลง Th0 ให้เป็น Th1 cell 5. เพิ่มการแสดงออกของ MHC class I และ class II 6. ใช้ในการรักษาผู้ป่วย chronic granulomatous disease
IL-2	T cell	กระตุ้นการเพิ่มจำนวนและการทำงานของ T lymphocyte, B lymphocyte, NK cell
IL-4	Th2 cell Mast cell	1. จัดเป็น Th2 cytokine 2. กระตุ้นการเปลี่ยนแปลงของ Th0 ให้เป็น Th2 cell 3. กระตุ้น B lymphocyte isotype switching ให้สร้าง IgE 4. กระตุ้นการเพิ่มจำนวนของ mast cell 5. ยับยั้งการกระตุ้นการทำงานของ macrophage โดย IFN-γ
IL-5	Th2 cell	1. จัดเป็น Th2 cytokine 2. กระตุ้นการเพิ่มจำนวนและการทำงานของ eosinophil 3. กระตุ้น B cell isotype switching ให้สร้าง IgA
IL-10	T cell Macrophage	1. ยับยั้งการทำงานของ dendritic cell, macrophage 2. จัดเป็น regulatory cytokine 3. ยับยั้งการสร้าง IL-12 โดย macrophage 4. ยับยั้งการแสดงออกของ co-stimulatory molecules และ MHC class II บน macrophage และ dendritic cell

ตาราง 1 (ต่อ)

ไซโตไคน์	เซลล์ที่สร้าง*	ตัวอย่างหน้าที่และการนำไปใช้ทางคลินิก*
IL-12	Dendritic cell Macrophage	1. กระตุ้นการทำงานของ NK cell, cytotoxic T cell 2. กระตุ้นการสร้าง IFN-γ โดย T lymphocyte และ NK cell 3. ทำงานร่วมกับ IFN-γ กระตุ้นการเปลี่ยนแปลง Th0 ให้เป็น Th1 cell 4. มีการศึกษาการใช้ IL-12 ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ cell-mediated immune response
TGF-β	T cell, Macrophage	1. ยับยั้งการเพิ่มจำนวนและทำงานของ T lymphocyte, B lymphocyte, macrophage 2. มีบทบาทสำคัญใน immunoregulation
GM-CSF	T cell Macrophage Fibroblast Endothelial cell	1. กระตุ้นการสร้าง granulocyte และ monocyte/ macrophage 2. recombinant GM-CSF ใช้ในการกระตุ้น bone marrow ในผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการรักษาด้วยสารเคมี และผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูก
IL-3	T cell	กระตุ้นการเพิ่มจำนวนของ hematopoietic cells ทุกชนิด
IL-7	Fibroblast Bone marrow	1. กระตุ้น lymphoid progenitor cell 2. กระตุ้นการอยู่รอดของ mature T lymphocyte

หมายเหตุ: * ไซโตไคน์ส่วนใหญ่สร้างจากเซลล์ได้หลายชนิดและมีหน้าที่หลากหลาย เซลล์และหน้าที่ที่กล่าวถึงเป็นเซลล์หลักที่สร้างหรือเป็นตัวอย่างหน้าที่ของไซโตไคน์ดังกล่าว

3. Interleukin-10 (IL-10)

IL-10 เป็นไซโตไคน์ที่สร้างจากการถอดรหัสของยีนที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 1 ระหว่างตำแหน่ง 1q31-1q32 ประกอบด้วยโมเลกุลของกรดอะมิโน 178 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุล 32 KDa ถึง 40 KDa IL-10 หลั่งมาจาก T lymphocyte, macrophage และ monocyte มีหน้าที่ควบคุมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน และยังทำหน้าที่ยับยั้งการอักเสบ ซึ่งถูกจัดเป็น Th2 cytokine สามารถลดการทำงานของกลุ่ม Th1 cytokine ได้ [13, 50] ลดการแสดงออกของ IFN-γ นอกจากนี้ยังยับยั้งการทำงานของ activated macrophage โดยลดการแสดงออกของ MHC class II และ costimulatory molecule [55]

IL-10 ยังมีคุณสมบัติต้านฤทธิ์ของ pro-inflammatory cytokine เช่น TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8 และ IL-12 และยังมีความเกี่ยวข้องกับการอยู่รอด (survival) การเพิ่มจำนวน (proliferation) และการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (differentiation) ของ B cell สามารถกระตุ้นการสร้างและหลั่ง antibody เกี่ยวข้องกับ isotype switching ของการสร้าง antibody ชนิด IgG_1, IgG_3 และ IgA IL-10 จึงเป็นไซโตไคน์ที่มีหน้าที่ในการควบคุมการตอบสนองในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งหากสมดุลของ IL-10 สูญเสียไปจากสาเหตุต่างๆ อาจทำให้มีการพัฒนานำไปสู่การเกิดโรคต่างๆ ได้ เช่น โรค SLE เกิดจากการมีระดับของ IL-10 ที่หลั่งออกมามากเกินไป ซึ่งส่งผลต่อ B cell ให้มีการหลั่งและผลิต antibody มากขึ้นทำให้เกิดเป็น antibody ต่อ autoantigens นำไปสู่การทำลายเซลล์ต่างๆ ทั่วร่างกาย แต่ถ้ามีการสร้าง IL-10 ที่น้อยเกินไปก็จะทำให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่มากเกินไป อาจส่งผลทำให้ร่างกายเกิดภาวะการอักเสบของเนื้อเยื่อ หากเกิดรุนแรงอาจจะเสียชีวิตได้ [57]

4. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α)

TNF-α เป็น pleiotropic inflammatory cytokine สร้างจากการถอดรหัสของยีนที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 6 ตำแหน่ง 6p21.3 ประกอบด้วยโมเลกุลของกรดอะมิโน 157 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุล 17 KDa โดยสร้างและหลั่งมาจากเซลล์ macrophages, monocytes, neutrophils, T-cells และ NK-cells ที่ถูกกระตุ้น ซึ่ง TNF- α จัดเป็น proinflammatory cytokine โดยมีบทบาทสำคัญในการเกิด inflammatory response [50] ทำหน้าที่ยับยั้งการเจริญของไวรัส กระตุ้นการแสดงออกของ MHC class I molecules กระตุ้นการทำงานของ NK cell และใช้ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี [58, 59]

5. Interferon-gamma (IFN-γ)

IFN-γ สร้างจากการถอดรหัสของยีนที่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 12 ตำแหน่ง 12q24.1 เป็นไซโตไคน์ที่ถูกผลิตมาจาก $CD4^+$ T cell, $CD8^+$ T cell และ NK cell หน้าที่หลักของไซโตไคน์นี้คือ เพิ่มการแสดงออกของ MHC class I, MHC class II และ co-stimulatory molecule บน antigen presenting cell (APC) นอกจากนี้ยังกระตุ้นให้มีการเจริญของ T-helper 1 lymphocyte และยับยั้ง T-helper 2 lymphocyte ทำให้เกิดการกระตุ้น B cell เกิดการ isotype switching ไปเป็น IgG subclasses ของ B cell และยังกระตุ้นการทำงานของ macrophage [60,61] การสร้าง IFN-γ มีความสำคัญเกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อจุลชีพก่อโรค จากความสำคัญของ IFN-γ พบว่าในหนูทดลองและมนุษย์ที่ไม่มี IFN-γ หรือ IFN-γ receptor ส่งผลให้ไม่สามารถที่จะตอบสนองต่อ intracellular pathogen [62]

ภูมิต้านทานต่อการติดเชื้อไวรัส [52]

1. กลไกตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัส

เมื่อไวรัสเข้าสู่ร่างกายมนุษย์จะก่อให้เกิดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทั้งแบบไม่จำเพาะ (innate) และแบบจำเพาะ (adaptive) หลายชนิดดังนี้

1.1 Innate immune response

องค์ประกอบที่สำคัญของระบบภูมิคุ้มกันนี้คือ Type 1 interferon ได้แก่ IFN-α และ IFN-β, NK cells และระบบคอมพลีเมนท์ ซึ่งจะตอบสนองได้อย่างรวดเร็วทันทีที่ไวรัสเข้าสู่ร่างกาย

1.1.1 Type 1 interferon ส่วนใหญ่สร้างจากเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัส ส่วนน้อยสร้างมาจาก macrophage, monocyte และ fibroblast โดย IFN-α และ IFN-β ออกฤทธิ์โดยจับกับ IFN receptor แล้วกระตุ้น JACK-STAT pathway ซึ่งจะทำให้ยีนหลายชนิดถูกกระตุ้นและมีการสร้างสารที่มีคุณสมบัติต้านไวรัสขึ้นภายในเซลล์ เช่น 2'-5'-oligo-adenylate synthetase ที่สามารถกระตุ้นเอนไซม์ ribonuclease (RNAse L) ที่มีฤทธิ์ทำลาย RNA ของไวรัส, dsRNA-dependent protein kinase (PKR) จะยับยั้งการสร้างโปรตีนภายในเซลล์ไวรัส นอกจากนี้ IFN-α และ IFN-β ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของ NK cell ได้อีกด้วย [1]

1.1.2 NK cell เมื่อถูกกระตุ้นจาก interferon และ interleukin จะปล่อยเอนไซม์ serine esterase 2 ชนิดจากแกรนูลออกมาทำลายเชื้อไวรัสและหลั่งสาร perforin หรือ cytolysin ซึ่งมีโครงสร้างคล้าย C9 และสามารถสอดแทรกตัวเองลงไปในไวรัสทำให้เกิดรูกลมเช่นเดียวกับ membrane attack complex (MAC) ได้ [11]

1.1.3 ระบบคอมพลีเมนท์ โดยกระบวนการ complement-mediated lysis และ opsonization

1.2 Humoral-mediated immune response (HIR)

หลังจากมีการติดเชื้อแล้ว B lymphocyte จะสัมผัสกับ antigen แล้วจะถูกกระตุ้นให้เปลี่ยนไปเป็น plasma cell ซึ่งทำหน้าที่ในการผลิตภูมิคุ้มกันด้านสารน้ำเรียกว่า humoral immunity โดยมีการสร้าง immunoglobulin ซึ่งเป็น antibody ที่จำเพาะต่อเชื้อนั้น โดยมีทั้งหมด 5 กลุ่ม คือ IgG, IgA, IgM, IgD, และ IgE ทำหน้าที่จับกับ antigen แล้วกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้มีการกำจัดเชื้อได้ด้วยวิธีต่างๆ ส่วนใหญ่ภูมิต้านทานเหล่านี้จะอยู่ในร่างกายไปตลอดชีวิต เพราะมีเซลล์ที่แปรสภาพเป็นเซลล์ความจำ (memory cell) ทำหน้าที่จำเชื้อที่เคยพบแล้ว เมื่อเชื้อเดิมเข้าสู่ร่างกายอีกครั้ง เซลล์ความจำก็จะระดมพลเพื่อสร้าง immunoglobulin ออกมาในปริมาณมากทันทีภายในสัปดาห์แรกที่ติดเชื้อ [6, 11] จึงสามารถกำจัดเชื้อโรคออกไปโดยไม่ทันก่อ

โรค ต่างจากการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ไม่เคยติดเชื้อไวรัสมาก่อนร่างกายมักจะสร้างแอนติบอดีทั้งชนิด IgM และ IgG โดยระดับของแอนติบอดีที่สร้าง มักจะไม่มากเท่าในกรณีการติดเชื้อซ้ำ เนื่องจากเป็นครั้งแรกที่ร่างกายได้สัมผัสกับแอนติเจนของจุลชีพดังกล่าว แอนติบอดีที่จำเพาะต่อชิ้นส่วนของไวรัสหรือส่วนของ receptor ที่จำเพาะที่ไวรัสใช้เพื่อเข้าสู่เซลล์จะคอยป้องกันไม่ให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์ แอนติบอดีที่ทำหน้าที่นี้เรียกว่า Neutralizing antibody และยังสามารถกระตุ้นระบบคอมพลีเมนท์และยังก่อให้เกิด ADCC ซึ่งช่วยทำลายไวรัสอีกทางหนึ่งด้วย [6]

1.3 Cell-mediated immune response (CMIR)

ถึงแม้ว่าแอนติบอดีที่สร้างขึ้นจะสามารถป้องกันไม่ให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์ได้ แต่แอนติบอดีส่วนใหญ่ไม่มีฤทธิ์ในการทำลายไวรัสที่อยู่ในเซลล์ ดังนั้นเมื่อเกิดการติดเชื้อไวรัสแล้ว CMIR โดยเฉพาะ $CD4^+$ Th 1 cell และ $CD8^+$ T cell จะมีบทบาทสำคัญในการต่อสู้กับไวรัส

$CD4^+$ Th1 cell ที่ถูกกระตุ้นจะหลั่ง IL-2, IFN-γ และ TNF ซึ่ง IL-2 และ IFN-γ สามารถกระตุ้น NK cell ที่มีบทบาทสำคัญในวันแรกๆ ของการติดเชื้อไวรัส IL-2 จะดึงดูด cytotoxic T lymphocyte ให้เข้ามาสู่บริเวณที่เกิดการติดเชื้อและ IFN-γ ทำให้เกิด antiviral state ภายในเซลล์ที่ติดเชื้อ [1]

$CD8^+$ T cell ที่จำเพาะต่อไวรัสจะเริ่มทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสภายใน 2-3 วัน หลังจากการติดเชื้อและมีฤทธิ์สูงสุดประมาณวันที่ 7-10 โดยส่วนใหญ่ร่างกายจะสามารถกำจัดไวรัสหมดได้ภายใน 7-10 วัน [11]

2. กลไกตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

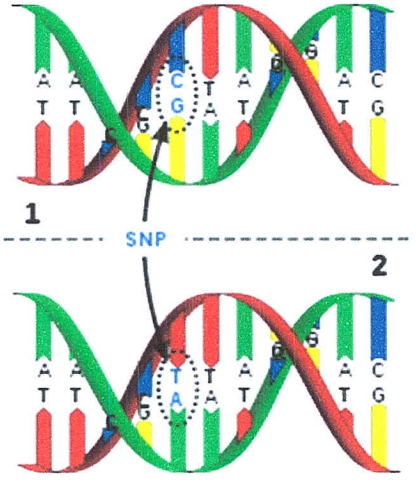
หลังจากที่ได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะตอบสนองการติดเชื้อแบบไม่จำเพาะโดย Type I interferon ได้แก่ IFN-α และ IFN-β [63, 64, 65] ซึ่งเกิดขึ้นในสัปดาห์แรกของการติดเชื้อ ทำให้คนส่วนใหญ่ที่ติดเชื้อแล้วหายเองได้ นอกจากนี้ยังเกิดจากผลของ IFN-γ ซึ่งหลั่งจาก NK cell [66, 67] ส่วนภูมิต้านทานของร่างกายที่ตอบสนองแบบจำเพาะแบ่งเป็นแบบผ่านเซลล์ได้แก่ $CD4^+$ และ $CD8^+$ T cell ในคนที่มีการติดเชื้อแบบเรื้อรังจะพบการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ช้าและน้อย [68, 69] ส่วนแอนติบอดีนั้นพบว่า แอนติบอดีต่อ HBs Ag จัดเป็น protective antibody คนที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีโดยไม่มีอาการและตรวจพบ HBs Ag นานเกิน 6 เดือนจัดเป็นกลุ่มพาหะเรื้อรัง

ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลทำให้เกิดการติดเชื้อแบบเรื้อรังมี 2 ปัจจัยคือ ช่วงอายุการติดเชื้อและภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ที่ติดเชื้อเอง [11] ระบบภูมิคุ้มกันมีความจำเป็นในการควบคุมการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งพบว่าช่วงแรกของการรับไวรัสแอนติเจนในปริมาณมากและระดับภูมิคุ้มกันที่สูง มีผลต่อความสามารถกระตุ้นเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน เช่น dendritic cell ทำให้มี

การสร้างภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อไวรัสตับอักเสบบี และมีผลต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง การศึกษาในปี พ.ศ. 2543 พบว่าเด็กที่มีผลการตรวจพบ HBs Ag คิดเป็นร้อยละ 16 และตรวจพบ anti-HBc หรือ HBs Ag ร้อยละ 34 ในประเทศไทย [70]

Single nucleotide polymorphisms (SNPs)

SNPs เป็นความหลากหลายทางพันธุกรรมในแต่ละบุคคลที่มีลำดับเบสต่างกันบนสายดีเอ็นเอเพียงตำแหน่งเดียว ณ ตำแหน่งเดียวกันของยีนบนโครโมโซม โดยการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในลำดับเบสเพียง 1 ตำแหน่งอาจส่งผลต่อการแสดงออกของยีนตลอดจนปริมาณและการทำงานของโปรตีน หรืออาจไม่ส่งผลกระทบใดๆ เลย ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของ SNPs บนสายดีเอ็นเอ เช่น การเปลี่ยนลำดับเบสบนดีเอ็นเอจาก CTACGT เป็น CTATGT เป็นต้น จากความรู้ที่ได้ในโครงการจีโนมมนุษย์พบว่า เมื่อนำลำดับเบสของแต่ละบุคคลมาเปรียบเทียบกันจะพบว่ามีส่วนที่เหมือนกันถึงร้อยละ 99.9 และมีส่วนที่ต่างกันเพียงร้อยละ 0.1 [71] โดยความแตกต่างที่เกิดขึ้นจะจัดเป็น SNPs ก็ต่อเมื่อพบในประชากรมากกว่าร้อยละ 1 แต่หากน้อยกว่าร้อยละ 1 จะถือว่าเป็น point mutation หรือที่เรียกว่าการกลายพันธุ์เฉพาะจุดเท่านั้น ปกติจะพบ SNPs ในทุกๆ 1,000 – 2,000 เบส ในจีโนมของมนุษย์ (ซึ่งมีประมาณ 3 พันล้านเบส) โดยส่วนใหญ่จะพบ SNPs ในรูปแบบของการแทนที่เบส C ด้วยเบส T [72] (ภาพ 11)



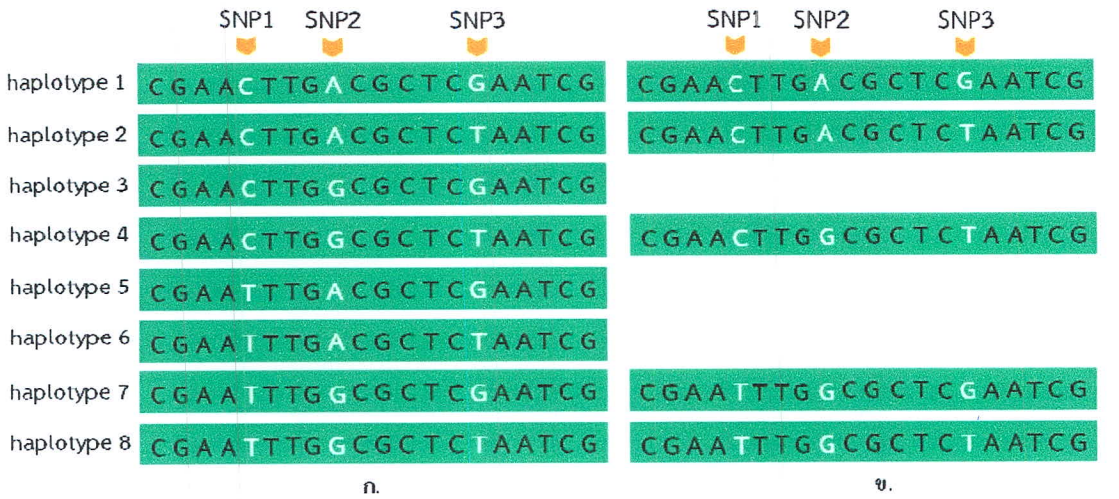
ภาพ 11 ลักษณะการเกิด SNP บนสายดีเอ็นเอ [73]

SNPs สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มตามบริเวณที่เกิด คือ [74]

1. Linked SNPs เป็น SNPs ที่พบได้เป็นส่วนใหญ่ จะเกิดขึ้นบนดีเอ็นเอส่วนที่ไม่ได้ทำหน้าที่เป็นยีนจึงไม่มีผลต่อการแสดงออกของโปรตีน ถึงแม้ว่า SNPs ที่เกิดในบริเวณนี้จะไม่ทำให้เกิดโรค แต่ก็พบว่ามีผลต่อการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน หรือความเสี่ยงในการเกิดโรคของแต่ละคนได้เช่นกัน เนื่องจากตำแหน่งของ SNPs นี้อาจจะอยู่ใกล้เคียงกับตำแหน่งของ SNPs ที่มีผลต่อการแสดงออกของยีนและมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมไปด้วยกัน

2. Causative SNPs เป็น SNPs ที่เกิดขึ้นบนดีเอ็นเอส่วนที่ทำหน้าที่เป็นยีนและส่วนที่ทำหน้าที่ควบคุมการแสดงออกของยีน ทำให้มีผลต่อการแสดงออกของโปรตีนซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดโรคหรือภาวะผิดปกติต่างๆ ซึ่ง SNPs ชนิดนี้จะพบได้น้อย

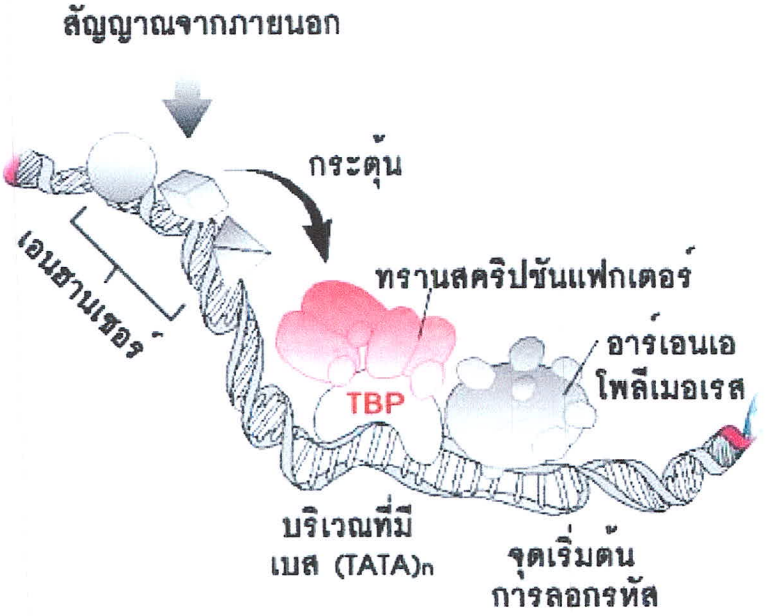
การพิจารณา SNP ที่เกิดขึ้นบน DNA เพียงตำแหน่งเดียวอาจจะไม่สามารถเห็นความแตกต่างที่เกิดขึ้นระหว่างสิ่งมีชีวิต แต่เมื่อมีการพิจารณา SNP ที่เกิดขึ้นหลายๆ ตำแหน่งที่ใกล้เคียงกันร่วมกันจะเกิดรูปแบบของความแตกต่างของลำดับเบสบนสาย DNA ที่เรียกว่า haplotype ดังภาพ 12 เมื่อพิจารณา SNP 3 ตำแหน่งที่เกิดขึ้นบริเวณใกล้กันบนสาย DNA ถ้า SNP ตำแหน่งที่ 1 เกิดการแทนที่ระหว่างเบส C กับ T ส่วน SNP ตำแหน่งที่ 2 เกิดการแทนที่ระหว่างเบส A กับ G และ SNP ตำแหน่งที่ 3 เกิดการแทนที่ระหว่างเบส G กับ T ความน่าจะเป็นในการเกิด haplotype มีได้ 8 แบบ ($=2^n$: 2^3) แสดงดังภาพ 12 ก. ลักษณะของ haplotype ในจีโนมจะกระจายอยู่ทั่วไปเป็นกลุ่มเรียกว่า haplotype block ซึ่ง SNP ที่เกิดใน haplotype block นี้มีแนวโน้มที่จะถูกถ่ายทอดไปด้วยกันทั้งหมดเป็นชุดโดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง โดยเฉพาะในกลุ่มประชากรที่ไม่มีการอพยพเคลื่อนย้าย ทำให้พบรูปแบบ haplotype เพียงไม่กี่รูปแบบ เช่น haplotype block ที่มี SNP 3 ตำแหน่ง แม้ว่าความน่าจะเป็นของรูปแบบ haplotype มีได้ 8 แบบ แต่พบรูปแบบของ haplotype เพียง 5 รูปแบบ แสดงว่า haplotype อีก 3 รูปแบบอาจไม่เกิดขึ้นในกลุ่มประชากร หรืออาจเกิดขึ้นน้อยมากจนไม่สามารถถ่ายทอดรูปแบบทั้ง 3 รูปแบบนั้นสู่ประชากรในรุ่นลูกหลานได้ แสดงดังภาพ 12 ข.



ภาพ 12 รูปแบบของ haplotype บริเวณ haplotype block บนสาย DNA ที่เกิด SNPs 3 ตำแหน่ง [75]

ตำแหน่งโปรโมเตอร์ของยีน [76]

เป็นตำแหน่งบนโครโมโซมที่เกี่ยวข้องกับการแสดงออกของยีนซึ่งอยู่ทางด้าน upstream site ของยีนหรืออยู่ทางด้านปลาย 5' ของตำแหน่งเริ่มต้นการลอกรหัสของ DNA (ตำแหน่ง +1) ซึ่งตำแหน่ง upstream เป็นตำแหน่งที่มีความสำคัญซึ่งพบลำดับเบสที่จำเพาะต่อการเข้าจับของ RNA polymerase II และ transcription factors (ภาพ 13) ทำหน้าที่ในการควบคุมการแสดงออกของยีนสามารถยับยั้งหรือกระตุ้นให้เกิดกระบวนการลอกรหัสของ structural gene ส่งผลต่อระดับการสร้างโปรตีนทำให้มีการสร้างโปรตีนในระดับที่มากขึ้นหรือลดลงกว่าปกติได้



ภาพ 13 ตำแหน่งโปรโมเตอร์ของยีนซึ่งอยู่หน้าจุดเริ่มต้นการลอกรหัส [77]

สถิติการวิเคราะห์ผลการวิจัยเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค [78]

การวิเคราะห์ผลการศึกษาในรูปแบบ case control ซึ่งทำการเปรียบเทียบอัตราของการมีปัจจัยเสี่ยงระหว่างกลุ่ม case และกลุ่ม control โดยการวิเคราะห์หาขนาดความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ทำการศึกษากับความเสี่ยงของการเกิดโรคด้วยค่า odds ratio (OR) โดยแปลผลดังนี้

OR มีค่าเท่ากับ 1 แสดงว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงที่ทำการศึกษากับโรค

OR มีค่ามากกว่า 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแสดงว่าปัจจัยที่ศึกษามีความสัมพันธ์กับโรคโดยเป็นปัจจัยเสี่ยง

OR มีค่าน้อยกว่า 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแสดงว่าปัจจัยที่ทำการศึกษามีความสัมพันธ์กับโรคโดยเป็นปัจจัยที่ป้องกันโรค

การวิเคราะห์นัยสำคัญทางสถิติของความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยดังกล่าวกับโรคสามารถโดยการวิเคราะห์หาค่า p value หากพบว่า $p < 0.05$ แสดงว่าปัจจัยนี้มีความสัมพันธ์กับโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังสามารถการวิเคราะห์หา 95% confidence interval (95% CI) ของ OR ได้โดยค่า 95% CI แสดงถึงนัยสำคัญทางสถิติ และขนาดความสัมพันธ์ที่มีความหมายทางคลินิกได้

วิเคราะห์ความสมดุลของฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก (Hardy- Weinberg Equilibrium: HWE) [79]

เป็นการวิเคราะห์เพื่อตรวจสอบว่ากลุ่มตัวอย่างที่นำมาศึกษานั้นเป็นไปตามกฎของ ฮาร์ดี-ไวน์เบิร์ก หรือไม่ เนื่องจากว่าการเบี่ยงเบนจากสัดส่วนที่คาดหมายจากกฎแสดงให้เห็นถึงการเกิดการกลายพันธุ์ในอัลลีลของ SNPs ที่ยังไม่เข้าสู่สมดุล หรืออาจมีความผิดพลาดเกิดขึ้นระหว่างการวิเคราะห์จีโนไทป์ในห้องปฏิบัติการ หรืออาจบอกได้ว่ากลุ่มประชากรที่ศึกษานั้นมี population stratification นอกจากนี้ยังอาจสะท้อนว่าในการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่นำมาศึกษานั้นมีความลำเอียงเกิดขึ้น สถิติที่ใช้ในการตรวจสอบ HWE คือ การทดสอบไค-สแควร์ (χ^2 test) เป็นการทดสอบทางสถิติถึงความเหมือนของสิ่งที่เกิดขึ้นในความเป็นจริงว่าผลออกมาใกล้เคียงกับสิ่งที่คาดหวังมากน้อยเท่าใด งานวิจัยที่มีผลการวิเคราะห์สอดคล้องตามหลัก HWE นั้นจะมีความน่าเชื่อถือมากกว่างานวิจัยที่มีผลการวิเคราะห์ไม่สอดคล้องตามหลัก HWE

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา SNPs ของยีนไซโตไคน์กับผลของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

มีการศึกษาความสัมพันธ์ของ SNPs ของยีนไซโตไคน์กับผลของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมากมาย ในที่นี้ขอกล่าวถึงเฉพาะยีน *IFN- γ, IL-10* และ *TNF-α* ซึ่งเป็นยีนที่ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างประชากรไทยครั้งนี้

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความแตกต่างทางพันธุกรรมมีผลต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ต่างกัน ทำให้พบอัตราการติดเชื้อในที่ต่างๆ ทั่วโลกแตกต่างกัน โดยจะพบว่าเชื้อชาติที่มีการระบาดของไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสูงจะเป็นคนเอเชียและอัฟริกาซึ่งจะแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญกับกลุ่มคนผิวขาว [80] ดังนั้นจึงมีการศึกษาถึงความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนไซโตไคน์ในกลุ่มคนเชื้อชาติต่างๆ พบว่ามีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์และความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังรวมทั้งภาวะการเกิดโรคตับด้วย ความแตกต่างของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนไซโตไคน์ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีผลทำให้มีการสร้างไซโตไคน์ในระดับที่ต่างกัน (ตาราง 2) [81] และยังส่งผลทำให้มีผลต่อผลลัพธ์ของการติดเชื้อที่แตกต่างกัน [82] ซึ่งไซโตไคน์ทำหน้าที่สำคัญในระบบภูมิคุ้มกัน โดยกลุ่ม proinflammatory cytokine ได้แก่ Th1 cytokine (IL-2, IFN-γ) และ TNF-α ทำหน้าที่กระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีให้กำจัดเซลล์ที่ติดเชื้อ ในทางตรงกันข้ามกลุ่ม anti-inflammatory cytokine ได้แก่ Th2 cytokine (IL-10) จะทำหน้าที่ยับยั้งการทำงาน Th1 cytokine [80, 81]

ตาราง 2 ลักษณะของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีนไซโตไคน์ [81]

Gene	SNPs Position	Allele	Genotype/ Haplotype	Phenotype
TNF-α	-308	A,G	AA	High
			GA	High
			GG	Low
	-238	A,G	GG	High
			GA	Intermediate
			AA	Low
IL-10	-1082	A,G		
	-819	T,C		
	-592	A,C		
			GCC/GCC	High
			GCC/ACC	Intermediate
			GCC/ATA	Intermediate
			ACC/ACC	Low
			ACC/ATA	Low
			ATA/ATA	Low
IFN-γ	+874	T,A	TT	High
			TA	Intermediate
			AA	Low

ความหลากหลายของยีนในส่วนโปรโมเตอร์ของ *IL-10* มีตำแหน่งที่สำคัญ 3 ตำแหน่ง คือ -1082 (A/G), -819 (T/C) และ -592 (A/C) จากการศึกษาที่ผ่านมาในประเทศจีน ปากีสถานและเอเชียพบว่าในตำแหน่ง *IL-10* -1082 จิโนไทป์ AA มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีแบบเรื้อรัง และจีโนไทป์ AG สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแล้วหายและสร้างภูมิคุ้มกัน [83, 84, 85] และการศึกษาในประชากรจีนในตำแหน่ง *IL-10* -819 พบว่าจีโนไทป์ TT มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแล้วหาย [86] ส่วนจีโนไทป์ CC มีการศึกษาพบว่าสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังในชาวปากีสถาน [85] และในตำแหน่ง *IL-10* -592

มีการศึกษาในจีนและไต้หวันพบว่าอัลลีล *IL-10* -592 C มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส ตับอักเสบเรื้อรังและภาวะการเกิดมะเร็งตับ [87, 88] และบางการศึกษายังพบว่าอัลลีล *IL-10* -592 A และจีโนทป์ *IL-10* -592 AA สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแล้วหาย [86, 89] นอกจากนี้ Knapp, et al. [90] พบว่า -592AA ความสัมพันธ์กับความสามารถในการกำจัดเชื้อไวรัส ตับอักเสบซี ต่างจากการศึกษาในประเทศเกาหลี ปี ค.ศ. 2006 พบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน *IL-10* -592A กับความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมากกว่ากลุ่มที่พบอัลลีลอื่น [14] ส่วน Shin, et al. [91] ได้ศึกษาในประเทศเกาหลีพบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *IL-10* (-1082, -819, -592, +117) haplotype2 (A-C-C-T) กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังและภาวะการเป็นมะเร็งตับ

สำหรับ *TNF-*α เป็นไซโตไคน์มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จึงมีรายงานการศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรมส่วนโปรโมเตอร์ของยีน *TNF-*α ว่ามีผลต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซึ่งมีการศึกษาก่อนหน้านี้ในกลุ่มคนผิวขาวและคนจีนพบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *TNF-*α –238 อัลลีล A พบมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง และพบว่าจีโนทป์ *TNF-*α -238GG มีความสัมพันธ์กับกลุ่มที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแล้วหาย [92-94] ขัดแย้งกับการศึกษาในประเทศจีนบางรายงานพบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *TNF-*α -238GG กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง [95] นอกจากนี้ยังมีการรายงานของ AkkiZ, et al. [47] ก็ได้ศึกษาในประเทศตุรกีพบว่าความหลากหลายของยีน *TNF-*α ในตำแหน่ง -308A มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับ สำหรับประเทศไทยมีการศึกษาโดย Kummee, et al. [96] รายงานว่าไม่พบความสัมพันธ์ของความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *TNF-*α ในตำแหน่ง -308 A/G และ -238 G/A กับความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง

IFN- γ มีบทบาทสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันในการต่อต้านไวรัสและจุลชีพภายในเซลล์และกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ ความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *IFN-* γ +874 ซึ่งเป็นตำแหน่งใน intron 1 เกี่ยวข้องกับการจับของ transcription factor มีผลต่อการแสดงออกของยีนส่งผลทำให้เกิดความแตกต่างในระดับการสร้าง IFN- γ [71] มีการรายงานหลายฉบับพบความสัมพันธ์ระหว่างความหลากหลายของยีน *IFN-* γ ในตำแหน่ง +874 กับความเสี่ยงในการเกิดโรคและความรุนแรงของโรค [97] และยังมีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ Hoffmann และคณะ [19] รายงานว่าในประชากรเอเชียมีความถี่ของจีโนไทป์ *IFN-* γ +874 AA สูงกว่ากลุ่มประชากรผิวขาวซึ่งมีผลทำให้มีการสร้าง *IFN-* γ ในระดับที่ต่ำและพบความสัมพันธ์ความหลากหลายของยีน

IFN- γ +874 มีผลต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่สูงขึ้นในกลุ่มประชากรชาวเอเชีย มีการรายงานการศึกษาในประเทศจีนพบว่าความถี่ของจีโนไทป์ *IFN- γ* +874 AA ในกลุ่มเด็กที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังสูงมากกว่าเด็กปกติอย่างมีนัยสำคัญ และความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *IFN- γ* มีความสำคัญการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเด็กที่แม่เป็นพาหะ [97] นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาในประเทศต่างๆ เช่น เกาหลี บราซิล ตุรกี ญี่ปุ่น และอิหร่านพบว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมของยีน *IFN- γ* +874 ไม่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง [9, 78, 98, 99, 100] ต่างจากการศึกษาของ Gao, et al. [83] ในประเทศจีนพบว่า *IFN- γ* ตำแหน่ง +874 AA และ IL-10 ตำแหน่ง -1082 AA มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีชนิดเรื้อรัง