

การทวนสอบค่าจุดตัดสินใจที่เหมาะสมสำหรับการแปลผลการตรวจหาแอนติเจนพื้นผิวของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

Verification of Optimal Cut-off Index for Interpretation of Hepatitis B Surface Antigen Detection

มณีนุช ทองสว่าง¹, ทศนียา ชัยสฤติย์¹, ประภาส วิเศษพานิช¹, ฌภัทร สองทวี² และ นภาพร อิงนุรักษ์สกุล^{1*}
Maneenooch Tomngsawarn¹, Tassaney Chaisatit¹, Praphas Wisedphanid¹,
Napat Songtawee² and Napaporn Inganuraksakul^{1*}

¹นักเทคนิคการแพทย์ ศูนย์เทคนิคการแพทย์และรังสีเทคนิคนานาชาติ
²ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเคมีคลินิก

^{1,2}คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล

*Corresponding Author: email: napaporn.ing@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

การตรวจหา Hepatitis B surface antigen (HBsAg) ในเลือดเป็นวิธีที่รวดเร็วและสำคัญในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อย่างไรก็ตามการแปลผลโดยใช้ค่าจุดตัดสินใจ (cut-off index, COI) ที่สูงเกินไป แม้จะมีความจำเพาะสูง แต่ก็ทำให้เกิดผลลบปลอมเพิ่มขึ้น จึงจำเป็นต้องมีการทดสอบยืนยันในอีกหลักการวิเคราะห์ ซึ่งทำให้เสียเวลาและค่าใช้จ่ายในการวิเคราะห์ซ้ำ และเป็นการเพิ่มภาระงานของห้องปฏิบัติการโดยไม่จำเป็น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อคำนวณหาค่า COI ที่เหมาะสมในการแปลผลการตรวจหา HBsAg โดยทำการวิเคราะห์ receiver operating characteristic ในกลุ่มตัวอย่างที่ส่งตรวจหา HBsAg ของห้องปฏิบัติการศูนย์เทคนิคการแพทย์และรังสีเทคนิคนานาชาติ และทำการส่งตรวจยืนยันด้วยหลักการ neutralization โดยห้องปฏิบัติการภายนอก ผลการศึกษาพบว่า การตรวจ HBsAg มีความสอดคล้องกับผลการตรวจยืนยันสูง (พื้นที่ใต้กราฟ 0.9343, 95% CI 0.8717–0.9770) และเมื่อพิจารณาค่าความถูกต้องเชิงการวินิจฉัย พบว่า COI > 21.50 ให้ค่าความไวที่ 46% และค่าความจำเพาะที่ 100% (ไม่มีผลลบปลอม) ซึ่งเป็นจุดตัดที่เหมาะสมสำหรับการแปลผลการวิเคราะห์ เพื่อใช้ยืนยันการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยไม่จำเป็นต้องทำการวิเคราะห์ซ้ำหรือส่งตรวจยืนยันเพิ่มเติม ทั้งนี้แนวทางในการแปลผลและรายงานผลการตรวจหา HBsAg ที่ได้จากการคำนวณดังกล่าว จำเป็นต้องได้รับการทวนสอบเป็นลำดับต่อไป

คำสำคัญ: จุดตัดสินใจที่เหมาะสม; การวินิจฉัยโรคไวรัสตับอักเสบบี; การตรวจหาแอนติเจนพื้นผิวของเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

Abstract

Detection of Hepatitis B surface antigen (HBsAg) in blood specimen is a crucial and rapid indicator for diagnosis of Hepatitis B virus infection. However, using a cut-off index (COI) that is too high, while providing high specificity, can increase the number of false negative results. This necessitates a confirmatory test, which is time wasting, cost, and unnecessary workload to the laboratory. This study aimed to determine an optimal COI value for the interpreting HBsAg results by performing a receiver operating characteristic (ROC) analysis on subjects requested for HBsAg detection at the clinical laboratory of the International Center for Medical and Radiological Technology, Golden Jubilee Medical Center. An external laboratory performed confirmatory testing using the HBsAg neutralization method. The results showed a high correlation between HBsAg detection and confirmatory neutralization test results (area under the curve 0.9343, 95% CI 0.8717–0.9770). Diagnostic accuracy performance showed that a COI > 21.50 provided a sensitivity of 46% and a specificity of 100% (i.e., no false positives), indicating it as an appropriate threshold for confirming Hepatitis B virus infection without the need for repeat or additional confirmatory tests. Nevertheless, laboratories should further validate the use of COI 21.50 before implementation in routine reporting, as determined in this study, must be validated further.

Keywords: Cut-off index (COI); Hepatitis B virus (HBV) diagnosis; Hepatitis B surface antigen (HBsAg) detection

1. บทนำ

โรคตับอักเสบบี คือการอักเสบของเซลล์ตับที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B virus) การอักเสบจะทำให้เซลล์ตับตาย หากเป็นเรื้อรังจะเกิดพังผืด ตับแข็ง และกลายเป็นมะเร็งตับได้ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ของประเทศ⁽¹⁾ จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก (WHO) มีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังทั่วโลกมากกว่า 296 ล้านคน⁽²⁾ ในประเทศไทย พ.ศ. 2565 มีรายงานผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี 5,364 ราย อัตราป่วย 8.11 ต่อประชากรแสนคน⁽³⁾ ส่วนใหญ่มักไม่แสดงอาการทางคลินิก ทำให้เกิดภาวะโรคเรื้อรังที่ซ่อนอยู่ในระบบสุขภาพของประเทศ เพื่อบรรลุเป้าหมายขององค์การอนามัยโลกในการกำจัดไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัญหาทางสาธารณสุขภายในปี พ.ศ. 2573⁽⁴⁾ ประเทศไทยได้กำหนดยุทธศาสตร์ด้านไวรัสตับอักเสบบีไว้ในนโยบายระดับชาติ ภายใต้แผนยุทธศาสตร์โรคติดต่อแห่งชาติและแผนปฏิบัติการกำจัดไวรัสตับอักเสบ พ.ศ. 2565 - 2573 ของกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข⁽⁵⁾ โดยเน้นการเร่งรัดคัดกรองประชากรกลุ่มเสี่ยง การวินิจฉัยที่รวดเร็ว และการเชื่อมโยงเข้าสู่ระบบการดูแลรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ การดำเนินการตามแผนยุทธศาสตร์นี้ไม่เพียงแต่ช่วยลดภาระโรคและการเสียชีวิตจากไวรัสตับอักเสบบีเท่านั้น แต่ยังช่วยลดภาระค่าใช้จ่ายด้านสาธารณสุขของประเทศในระยะยาว โดยการลดความจำเป็นในการรักษาภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น ตับแข็งและมะเร็งตับ ซึ่งต้องใช้ทรัพยากรทางการแพทย์และงบประมาณจำนวนมาก ดังนั้นการตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงมีความจำเป็นอย่างมากในการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อ และเป็นประโยชน์ในการบริหารจัดการผู้ติดเชื้อ⁽⁶⁾ โดยปกติแล้วการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นการตรวจหาโปรตีนที่อยู่บนเปลือกนอกของเชื้อไวรัสที่เรียกว่า hepatitis B surface antigen (HBsAg) ด้วยหลักการทางภูมิคุ้มกันวิทยา (immunoassay) ผู้ติดเชื้อจะมีชิ้นส่วนนี้ของเชื้อไวรัสในกระแสเลือด โดยตรวจพบได้หลังจากที่ได้รับเชื้อภายในระยะเวลาไม่กี่สัปดาห์จนถึงหลายเดือน⁽⁷⁾ WHO ได้ระบุให้การตรวจหา HBsAg เป็นการตรวจอย่างแรกที่จะช่วยวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี⁽⁸⁾ สอดคล้องกับแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ระบุว่าการวัดระดับ HBsAg มีประโยชน์ในการพิจารณาหยุดการรักษา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงมากๆ หรือไม่ยอมได้รับยาฉีดต่อ เนื่องจากโอกาสได้ผลน้อย นอกจากนี้ HBsAg อาจมีประโยชน์ในการประเมินการกลับมาเป็นซ้ำในผู้ป่วยที่ใช้ยาชนิดรับประทานเมื่อหยุดยา⁽⁹⁾ ซึ่งช่วยให้แพทย์สามารถวางแผนการรักษาที่เหมาะสมรวมถึงการให้คำแนะนำเกี่ยวกับการป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อและการติดตามผลการรักษา การตรวจนี้ยังมีความสำคัญในการคัดกรองกลุ่มเสี่ยง เช่น บุคคลที่มีพฤติกรรมเสี่ยงต่อการติดเชื้อหรือผู้ที่มีประวัติครอบครัวที่ติดเชื้อ การตรวจและการรักษาที่ทันเวลาที่ช่วยลดความรุนแรงของโรคและป้องกันภาวะการแทรกซ้อนได้มาก การตรวจหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทางห้องปฏิบัติการโดยการตรวจหา HBsAg จึงเป็นเครื่องมือที่จำเป็นในการตรวจคัดกรองและบริหารจัดการผู้ติดเชื้อ ดังนั้นความถูกต้องแม่นยำของผลการตรวจและการแปลผลการตรวจอย่างเหมาะสมจึงเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสำคัญอย่างมากในการจัดการผู้ติดเชื้อ⁽⁷⁾ การปรับปรุงกระบวนการวินิจฉัยให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น เช่น การกำหนดค่า cut-off index (COI) ที่เหมาะสมในการแปลผลการตรวจหา HBsAg สามารถลดความจำเป็นในการทดสอบยืนยันเพิ่มเติม ซึ่งช่วยลดค่าใช้จ่ายและภาระงานของห้องปฏิบัติการ การดำเนินการตามแผนยุทธศาสตร์ระดับชาติในการกำจัดไวรัสตับอักเสบบีของประเทศไทยสอดคล้องกับเป้าหมายของ WHO และมีศักยภาพในการลดภาระโรคและค่าใช้จ่ายด้านสาธารณสุขของประเทศอย่างมีนัยสำคัญ

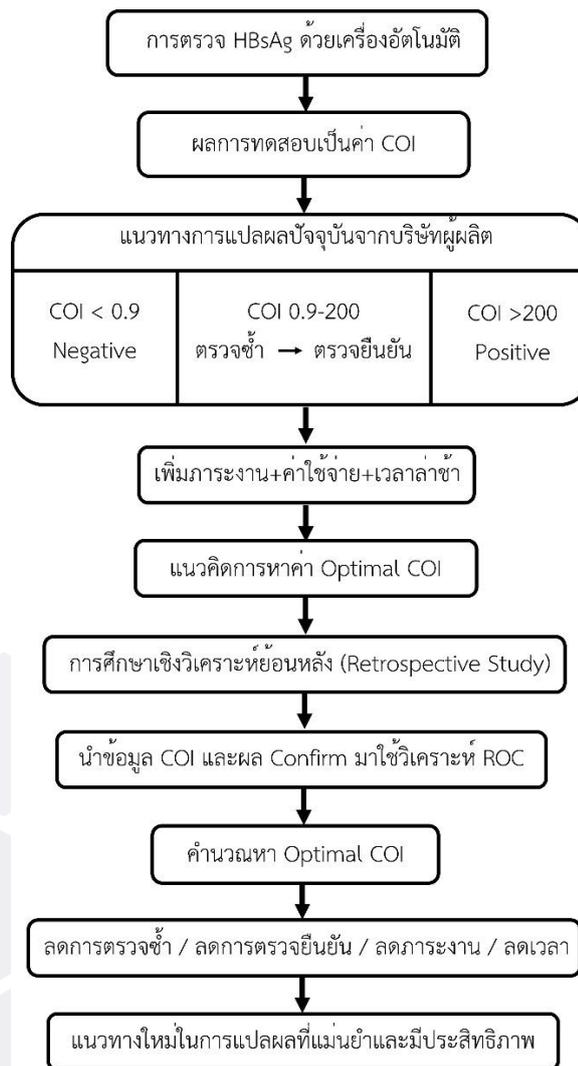
ห้องปฏิบัติการศูนย์เทคนิคการแพทย์และรังสีเทคนิคนานาชาติ ศูนย์การแพทย์กาญจนาภิเษก มหาวิทยาลัยมหิดล ได้มีการตรวจหา HBsAg ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติที่อาศัยหลักการ immunoassay ซึ่งผลของการทดสอบที่ได้จะถูกรายงานเป็นค่า cut-off index (COI) โดยห้องปฏิบัติการฯ ได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับแนวปฏิบัติการแปลผลการตรวจหา HBsAg จากบริษัทผู้ผลิตเครื่องตรวจวิเคราะห์ กล่าวคือ (i) ค่า COI < 0.9 ให้รายงาน negative, (ii) ค่า COI > 200 ให้รายงาน positive, (iii) ค่า COI ระหว่าง 0.9 - 200 จะทำการวิเคราะห์ซ้ำอีกครั้ง หากได้ผลการวิเคราะห์ยังคงอยู่ในช่วงดังกล่าว ให้ทำการตรวจยืนยัน (confirmatory test) ด้วยหลักการ neutralization ซึ่งถ้าผลการตรวจยืนยันเป็น positive ให้รายงาน positive แต่ถ้าผลเป็น negative สามารถรายงาน negative ได้เลย อย่างไรก็ตาม ด้วยแนวทางในการแปลผลและรายงานผลการวิเคราะห์ข้างต้นนี้ ทำให้มีการเสียค่าใช้จ่ายการวิเคราะห์ซ้ำ การส่งตรวจไปยังห้องปฏิบัติการภายนอก (สำหรับการตรวจยืนยัน) ใช้เวลาอย่างน้อย 3 วันทำการ ทั้งยังเป็นการเพิ่มภาระงานให้แก่เจ้าหน้าที่ในการประสานงานรับ และส่งส่งตรวจต่อให้ห้องปฏิบัติการภายนอก รวมถึงเพิ่มภาระงานสำหรับการส่งผลรายงานในระบบ hospital information system (HIS) ผู้วิจัยจึงมีแนวความคิดที่จะคำนวณค่า cut-off index ที่เหมาะสม (optimal COI) สำหรับการแปลผลการตรวจหา HBsAg ของห้องปฏิบัติการฯ โดยที่ไม่กระทบขั้นตอนการวินิจฉัยโรคตับอักเสบบีของแพทย์ ทั้งนี้แนวทางในการแปลผลและรายงานผลการตรวจหา HBsAg โดยใช้ค่า optimal COI ที่ได้จากการคำนวณดังกล่าวของห้องปฏิบัติการฯ จำเป็นต้องได้รับการทวนสอบเป็นลำดับต่อไป

วัตถุประสงค์

เพื่อคำนวณค่า optimal COI สำหรับการรายงานผลการตรวจหา HBsAg จากเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ ของศูนย์เทคนิคการแพทย์และรังสีเทคนิคนานาชาติ โดยการเปรียบเทียบกับผลการตรวจยืนยัน HBsAg ด้วยหลักการ neutralization

ขอบเขตและวิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยนำข้อมูลการส่งตรวจของห้องปฏิบัติการศูนย์เทคนิคการแพทย์และรังสีเทคนิคนานาชาติ ที่มีผลการตรวจหา HBsAg และผลการตรวจยืนยัน HBsAg เพื่อการคำนวณหาค่า optimal COI ด้วยการวิเคราะห์ receiver operative characteristic (ROC) สำหรับใช้เป็นแนวทางการแปลผลและรายงานผลการตรวจหา HBsAg ของห้องปฏิบัติการฯ ได้อย่างเหมาะสม สำหรับกรอบแนวคิดในการวิจัยดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)

2. งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้มีความสอดคล้องกับหลายงานวิจัย เช่น งานวิจัยของ Pasaribu และคณะ⁽¹⁰⁾ ซึ่งได้ทำการศึกษาหาค่า optimal COI ของการตรวจหา HBsAg จากเครื่องอัตโนมัติ Abbott ARCHITECT i2000 (หลักการ CMIA) โดยใช้จำนวนกลุ่มตัวอย่าง 132 รายที่ให้ค่า signal to cut-off = 0.9 – 100 มาใช้ในการวิเคราะห์ ROC ซึ่งแสดงค่า optimal COI \approx 9.32 ในขณะที่งานวิจัยของ Purnamawaty และคณะ⁽¹¹⁾ ได้ทำการศึกษาหาค่า optimal COI ของการวิเคราะห์จากเครื่องอัตโนมัติ Vidas® BRAHMS PCT (หลักการ ELFA) ซึ่งวิเคราะห์ ROC ในกลุ่มตัวอย่าง 80 รายที่มีค่า COI > 0.17 COI และพบว่าค่า optimal COI \approx 1.08 นอกจากนี้งานวิจัยของ Wongchampa และคณะ⁽¹²⁾ ได้ทำการศึกษาในทำนองเดียวกัน โดยใช้ข้อมูลผลการวิเคราะห์จากเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Roche Cobas e801 (หลักการ ECLIA) ที่ได้จากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 337 ราย ที่มีค่า COI = 0.9 – 30 ซึ่งผลการวิเคราะห์ ROC พบว่า optimal COI \approx 13 งานวิจัยดังกล่าว ชี้ให้เห็นว่าค่า optimal COI เพื่อการแปลผลการตรวจหา HBsAg สำหรับการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเบื้องต้น ควรให้ค่าที่ไม่ส่งผลให้เกิดผลบวกปลอมเช่นกัน

3. วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลที่ใช้ในการศึกษาเป็นข้อมูลระหว่างปี พ.ศ. 2562 ถึง 2566 ที่มีการส่งตรวจหา HBsAg ด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ ของห้องปฏิบัติการศูนย์เทคนิคการแพทย์และรังสีเทคนิคนานาชาติ ศูนย์การแพทย์กาญจนาภิเษก มหาวิทยาลัยมหิดล สำหรับการศึกษานี้ได้ใช้เฉพาะข้อมูลจำนวน 127 ราย โดยกลุ่มตัวอย่างดังกล่าวให้ผลการวิเคราะห์เป็น borderline และ weakly reactive (COI = 0.9 – 200) และได้รับการส่งตรวจยืนยันด้วยหลักการ neutralization แล้วเท่านั้น ทั้งนี้การขอใช้ข้อมูลดังกล่าวได้ผ่านการอนุมัติจากสำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนชุดกลาง มหาวิทยาลัยมหิดล หมายเลขใบรับรอง MU-MOU 2024/036.1003

3.2 วิธีการรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลเชิงประชากร ข้อมูลผลการตรวจหา HBsAg และข้อมูลผลการตรวจยืนยัน HBsAg ได้มาจากฐานข้อมูลของห้องปฏิบัติการศูนย์เทคนิคการแพทย์และรังสีเทคนิคนานาชาติ การตรวจหา HBsAg เป็นการตรวจด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Cobas e601 (Roche Diagnostics) ของห้องปฏิบัติการศูนย์เทคนิคการแพทย์และรังสีเทคนิคนานาชาติ ซึ่งอาศัยหลักการ electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) สำหรับการตรวจยืนยัน HBsAg เป็นการตรวจด้วยเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Cobas e801 (Roche Diagnostics) ของห้องปฏิบัติการบริษัทกรุงเทพพยาธิ-แลป ซึ่งอาศัยเป็นการทดสอบ Hepatitis B surface neutralization assay

3.3 วิธีการจัดเตรียมข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมดถูกทำให้เป็นข้อมูลที่ไม่สามารถระบุตัวตนได้ โดยถูกเข้ารหัสและใช้เพื่อวัตถุประสงค์ทางวิจัยเท่านั้น และถูกเก็บไว้ในระบบฐานข้อมูลที่ปลอดภัย

3.4 เครื่องมือวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลเชิงประชากร (ช่วงอายุและเพศ) เบื้องต้น ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel และวิเคราะห์ receiver operative characteristic (ROC) และความถูกต้องเชิงวินิจฉัย (diagnostic accuracy) ด้วยโปรแกรม R⁽¹³⁾ ซึ่งมีลักษณะเป็นโอเพนซอร์สที่มีประสิทธิภาพสูงในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ รวมถึงมีชุดคำสั่งเฉพาะ (package) สำหรับวิเคราะห์ ROC (package *pROC*)⁽¹⁴⁾ และประเมินความถูกต้องของเครื่องมือวินิจฉัย (package *epiR*)⁽¹⁵⁾

3.5 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

3.5.1 นำเสนอข้อมูลเชิงประชากร (ช่วงอายุและเพศ) ในรูปแบบของจำนวนนับและสัดส่วนร้อยละ (%) ที่แยกตามผลการตรวจยืนยัน (confirmed-negative และ confirmed positive)

3.5.2 วิเคราะห์ความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (ช่วงอายุต่าง ๆ และเพศชาย/เพศหญิง) ในแต่ละชนิดผลการตรวจยืนยันด้วยการทดสอบไคสแควร์โดยกำหนดมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ p -value < 0.05

3.5.3 วิเคราะห์ ROC ในชุดข้อมูลผลการตรวจหา HBsAg (ข้อมูลเชิงตัวเลข) โดยเปรียบเทียบกับผลการตรวจยืนยัน (ข้อมูลไบนารี) แล้วนำเสนอในรูปแบบเส้น ROC curve พร้อมกับคำนวณพื้นที่ใต้กราฟและช่วงความเชื่อมั่นที่ 95%

3.5.4 ประเมินค่าความไว ความจำเพาะ และค่าอัตราส่วนความน่าจะเป็นสำหรับผลตรวจที่เป็นบวก ในแต่ละค่า COI ที่ได้เป็นผลลัพธ์จากการวิเคราะห์ ROC (ข้อ 3.5.3) แล้วนำเสนอในรูปแบบตาราง

4. ผลการวิจัย

จากข้อมูลการส่งตรวจหา HBsAg ระหว่างปี พ.ศ. 2562 ถึง 2566 กลุ่มตัวอย่างที่ให้ผล borderline และ weakly positive (COI = 0.9 – 200) จำนวน 127 ราย ที่ได้ถูกส่งตรวจยืนยันด้วยหลักการ neutralization ได้นำมาใช้ในการศึกษาข้อมูลเชิงประชากร ได้แก่ ช่วงอายุและเพศ ของกลุ่มตัวอย่าง 127 รายดังกล่าว โดยแยกจำนวนและสัดส่วนร้อยละตามผลการตรวจยืนยัน ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งพบว่าจำนวนเพศชายและจำนวนเพศหญิงไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในกลุ่มที่ให้ผลตรวจยืนยัน confirmed-negative และ confirmed positive ในขณะที่เมื่อพิจารณาจำนวนกลุ่มตัวอย่างแต่ละช่วงอายุพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของจำนวนกลุ่มตัวอย่างแต่ละช่วงอายุ ในกลุ่มที่ให้ผลตรวจยืนยันทั้งสองกลุ่ม โดยช่วงอายุ > 60 ปี มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ให้ผลตรวจยืนยันทั้ง negative และ positive มากกว่าจำนวนกลุ่มตัวอย่างช่วงอายุ 20 - 39 และ 40 - 59 ปี

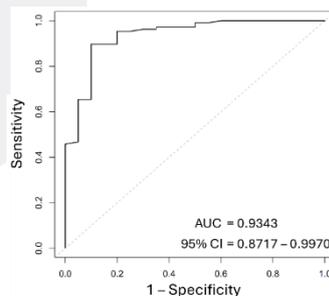
ตารางที่ 1 ข้อมูลเชิงประชากรของกลุ่มตัวอย่างแยกจำนวนและสัดส่วนร้อยละตามผลการตรวจยืนยัน

ตัวแปร	n = 127	ผลการตรวจยืนยัน (Confirmed Results)		
		Negative	Positive	p-value ^a
เพศ				
ชาย	76 (59.8%)	10 (50%)	66 (61.7%)	0.3280
หญิง	51 (40.2%)	10 (50%)	41 (38.3%)	
ช่วงอายุ				
20 - 39	16 (12.6%)	6 (33.3%)	10 (9.2%)	0.0070 ^b
40 - 59	41 (32.3%)	2 (1.1%)	39 (35.8%)	
> 60	70 (55.1%)	10 (55.6%)	60 (55%)	

^a p-value จาก Chi-square test

^b มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05)

เมื่อทำการวิเคราะห์ receiver operating characteristic (ROC) โดยใช้ข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่าง 127 ราย เพื่อศึกษาความถูกต้องเชิงวินิจฉัย (comprehensive diagnostic accuracy) ของผลการตรวจหา HBsAg เทียบกับผลการตรวจยืนยัน และเพื่อหาค่า optimal COI สำหรับการแปลผลการตรวจหา HBsAg ของห้องปฏิบัติการฯ พื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve, AUC) ที่ได้จากการทำ ROC curve เท่ากับ 0.9343 (95% CI 0.8717 - 0.9970) ดังแสดงในรูปที่ 2 ซึ่งบ่งชี้ว่าผลการตรวจหา HBsAg มีความสอดคล้องอย่างสูงกับผลการตรวจยืนยันด้วยหลักการ neutralization ในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี



รูปที่ 2 ROC curve ของ COI จาก ผลวิเคราะห์ HBsAg เทียบกับผลการตรวจยืนยัน (AUC, area under the curve; CI, confidence interval)

เมื่อพิจารณาค่าความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ที่คำนวณจาก COI แต่ละค่า พบว่า ถ้าใช้ COI ค่าต่ำจะได้ค่าความไวสูง แต่ค่าความจำเพาะต่ำ แต่ถ้าหากใช้ COI ค่าสูงจะได้ค่าความจำเพาะสูง แต่ค่าความไวต่ำ ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยทั่วไปแล้วเครื่องมือวินิจฉัยที่ดี ควรให้ทั้งค่าความไวและความจำเพาะที่สูงอย่างเหมาะสมกัน จากตารางดังกล่าว พบว่า การใช้ค่า COI = 9.16 ให้ค่าความไว 62% ความจำเพาะ 95% และค่า positive likelihood ratio (LR+)* 12.3 ซึ่งมีค่าที่สูงที่สุดเหมาะสำหรับการยืนยันวินิจฉัย (confirmed diagnosis) แต่ยังคงให้ผลบวกปลอม (false positive result) อยู่ อย่างไรก็ตาม แนวทางการวินิจฉัยเบื้องต้นอย่างเหมาะสมสำหรับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยไม่ต้องมีผลการตรวจยืนยันด้วยหลักการ neutralization จำเป็นที่ผลการตรวจหา HBsAg ไม่ควรให้ผลบวกปลอมหรือให้ค่าความจำเพาะ 100% ด้วยเหตุดังกล่าวค่า optimal COI ในกรณีนี้ควรใช้ค่าที่ > 21.50 ซึ่งให้ค่า LR+ เป็นค่าอนันต์ (ตารางที่ 2) เป็นจุดตัดที่เหมาะสมสำหรับการแปลผลการตรวจหา HBsAg เพื่อใช้ยืนยันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ตารางที่ 2 ค่าความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ที่คำนวณจากค่า COI ต่าง ๆ ที่ได้จาก ROC

COI Value	Sensitivity		Specificity		LR+
	Estimate (%)	95% CI	Estimate (%)	95% CI	
0.98	100	97 - 100	40	19 - 64	1.7
1.16	97	92 - 99	55	32 - 77	2.2
1.52	95	89 - 98	75	51 - 91	3.8
2.05	90	82 - 95	85	62 - 97	6.0
3.00	82	74 - 89	90	68 - 99	8.2
5.54	73	63 - 81	90	68 - 99	7.3
7.01	70	60 - 79	90	68 - 99	7.0
9.16	62	52 - 71	95	75 - 100	12.3
12.02	55	45 - 65	95	75 - 100	11.0
14.25	51	42 - 61	95	75 - 100	10.3
16.26	49	39 - 58	95	75 - 100	9.7
18.40	48	38 - 58	95	75 - 100	9.5
20.75	47	37 - 57	95	75 - 100	9.3
21.50	46	36 - 56	100	83 - 100	Infinity
22.57	46	36 - 56	100	83 - 100	Infinity
24.58	45	35 - 55	100	83 - 100	Infinity

CI, confidence interval; LR+, positive likelihood ratio

* Positive likelihood ratio (LR+) ในบริบทนี้หมายถึงค่าอัตราส่วนความน่าจะเป็นในกรณีที่ผลการตรวจหา HBsAg เป็น positive ระหว่างผู้ที่ให้ผลการตรวจยืนยันเป็น positive เปรียบเทียบกับผู้ที่ให้ผลการตรวจยืนยันเป็น negative ซึ่งค่า LR+ ที่สูงจะบ่งชี้ถึงประสิทธิภาพที่สูงของการตรวจหา HBsAg สำหรับการวินิจฉัยยืนยัน (confirmed diagnosis) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

5. อภิปรายผลการวิจัย

ไวรัสตับอักเสบบีเป็นหนึ่งในสาเหตุหลักที่ทำให้เกิดโรคตับแข็งและโรคมะเร็งตับ จากข้อมูลของ WHO มีประมาณ 296 ล้านคน ที่ต้องใช้ชีวิตร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี⁽²⁾ มีเพียง 13% ที่ได้รับการตรวจ 3% ที่ได้รับการรักษา จนดำเนินโรคไปสู่มะเร็งตับและเสียชีวิตประมาณ 1.1 ล้านคน⁽¹⁶⁾ ส่วนในประเทศไทยมีอัตราการติดเชื้อ 5.0%⁽¹⁷⁾ ทั้งนี้ WHO ได้ระบุให้การตรวจวิเคราะห์หา HBsAg ในซีรัมผู้ป่วย เป็นการตรวจวิธีแรกที่จะช่วยคัดกรองและวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเบื้องต้น⁽⁶⁾ เนื่องจากการทำให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเข้าถึงการรักษาได้อย่างรวดเร็ว และการหลีกเลี่ยงการรายงานผลบวกปลอมในผู้ที่ไม่ได้ติดเชื้อมีความสำคัญอย่างมากสำหรับการจัดการโรค⁽⁶⁾ ทำให้การตรวจหา HBsAg ดังกล่าว ควรเป็นการทดสอบที่ให้ความจำเพาะสูงสุด หรือไม่มีผลบวกปลอม อย่างไรก็ตาม การใช้ค่าจุดตัดสินใจ (cut-off index, COI) ที่สูง แม้จะทำให้ไม่มีผลบวกปลอม อาจทำให้มีตัวอย่างตรวจที่รายงานผลลบปลอมมากขึ้น ซึ่งจะต้องนำตัวอย่างที่รายงานผล negative ไปทำการตรวจวิเคราะห์เพิ่มเติมด้วยหลักการ neutralization เพื่อยืนยันการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัส ดังนั้นการกำหนดค่า COI ที่เหมาะสม (optimal COI) ของการตรวจหา HBsAg จึงมีความจำเป็น ซึ่งจะช่วยลดจำนวนผู้ป่วยที่ต้องมีการตรวจวิเคราะห์ยืนยัน ลดค่าใช้จ่ายในการทดสอบเพิ่มเติม โดยที่จะต้องให้ความจำเพาะสูงสุดหรือไม่มีผลบวกปลอมเช่นเดิม⁽¹⁸⁾

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ที่จะคำนวณหาค่า optimal COI ของการตรวจหา HBsAg สำหรับการคัดกรองและวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเบื้องต้น โดยใช้ข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 127 ราย ที่ส่งตรวจวิเคราะห์ระหว่างปี พ.ศ. 2562 ถึง 2566 ของห้องปฏิบัติการศูนย์เทคนิคการแพทย์และรังสีเทคนิคนานาชาติ ศูนย์การแพทย์กาญจนาภิเษก มหาวิทยาลัยมหิดล โดยกลุ่มตัวอย่างดังกล่าวให้ผลการวิเคราะห์เป็น borderline และ weakly reactive (COI = 0.9 – 200) และได้รับการส่งตรวจยืนยันด้วยหลักการ neutralization จากผลการวิเคราะห์ ROC ในข้อมูลของกลุ่มตัวอย่างดังกล่าว บ่งชี้ว่าผลการตรวจหา HBsAg มีความสอดคล้องอย่างสูงกับผลการตรวจยืนยันด้วยหลักการ neutralization ในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (พื้นที่ใต้กราฟ = 0.9343, 95% CI 0.8717 – 0.9770) ดังรูปที่ 2 เมื่อพิจารณาจากความไวและความจำเพาะจากการใช้ COI แต่ละค่า พบว่า optimal COI = 21.50 ซึ่งให้ค่าความจำเพาะ 100% หรือไม่มีผลบวกปลอม ดังตารางที่ 2 หากใช้ค่า COI ที่ 21.50 ดังกล่าวสำหรับการแปลผลการตรวจหา HBsAg จะทำให้ช่วงค่า COI สำหรับพิจารณาทำซ้ำ หรือส่งตรวจยืนยันเปลี่ยนจาก 0.9 – 200 เป็น 0.9 – 21.5 ซึ่งทำให้อัตราการส่งตรวจยืนยันลดลงจากแนวปฏิบัติเดิมประมาณ 38.5% ของกลุ่มตัวอย่าง ผลการศึกษานี้มีความสอดคล้องกับหลายงานวิจัย เช่น งานวิจัยของ Pasaribu และคณะ⁽¹⁰⁾ ซึ่งได้ทำการศึกษาค่า optimal COI ของการตรวจหา HBsAg จากเครื่องอัตโนมัติ Abbott ARCHITECT i2000 (หลักการ CMIA) โดยใช้จำนวนกลุ่มตัวอย่าง 132 รายที่ให้ค่า signal to cut-off = 0.9 – 100 มาใช้ในการวิเคราะห์ ROC ซึ่งแสดงค่า optimal COI ≈ 9.32 ในขณะที่งานวิจัยของ Purnamawaty และคณะ⁽¹¹⁾ ได้ทำการศึกษาค่า optimal COI ของการวิเคราะห์จากเครื่องอัตโนมัติ Vidas® BRAHMS PCT (หลักการ ELFA) ซึ่งวิเคราะห์ ROC ในกลุ่มตัวอย่าง 80 รายที่มีค่า COI > 0.17 COI และพบว่าค่า optimal COI ≈ 1.08 นอกจากนี้งานวิจัยของ Wongchampa และคณะ⁽¹²⁾ ได้ทำการศึกษาในทำนองเดียวกัน โดยใช้ข้อมูลผลการวิเคราะห์จากเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติ Roche Cobas e801 (หลักการ ECLIA) ที่ได้จากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 337 ราย ที่มีค่า COI = 0.9 – 30 ซึ่งผลการวิเคราะห์ ROC พบว่า optimal COI ≈ 13 ทั้งนี้ในแต่ละงานวิจัยดังกล่าวจะได้ค่า optimal COI ที่แตกต่างกัน เนื่องมาจากความแตกต่างของยี่ห้อและรุ่นของเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติที่ผลิตโดยบริษัทผู้ผลิตที่แตกต่างกัน, ล็อตการผลิตของน้ำยา, หลักการการตรวจวิเคราะห์ ตลอดจนกลุ่มประชากรตัวอย่างในแต่ละการศึกษา ทำให้ได้ค่า optimal COI ที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามผลจากทุกงานวิจัยต่างชี้ให้เห็นว่าค่า optimal COI เพื่อการแปลผลการตรวจหา HBsAg สำหรับการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเบื้องต้น ควรให้ค่าที่ไม่ส่งผลให้เกิดผลบวกปลอมเช่นกัน

กล่าวโดยสรุป หากมีการนำ optimal COI ที่ได้จากการศึกษานี้ มาใช้เป็นแนวปฏิบัติใหม่สำหรับการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จะมีความสำคัญอย่างยิ่ง ในการจัดการผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสดังกล่าว นั่นคือผลการตรวจหา HBsAg ที่มากกว่า COI 21.50 ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจยืนยันด้วยหลักการ neutralization และแพทย์สามารถแจ้งผลการวินิจฉัยและให้การรักษาแก่ผู้ป่วยได้ทันทีที่ นอกเหนือนี้แล้ว ผลกระทบที่จะมีต่อห้องปฏิบัติการคือ สามารถประหยัดเวลาไม่ต้องทำการวิเคราะห์ซ้ำ รวมไปถึงการบริหารจัดการสิ่งส่งตรวจเพื่อการส่งตรวจยืนยันโดยห้องปฏิบัติการภายนอกที่เหมาะสมยิ่งขึ้น ทำให้เกิดประสิทธิภาพในการทำงานได้ดีกว่าเดิม อันเป็นส่วนหนึ่งของการพัฒนาการปฏิบัติงานประจำวันของเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการได้ และมีศักยภาพในการลดภาระโรคและค่าใช้จ่ายด้านสาธารณสุขของประเทศอย่างมีนัยสำคัญ

ทั้งนี้เพื่อทดสอบความถูกต้องเชิงวินิจฉัย (diagnostic accuracy) ของการใช้ค่า optimal COI ที่ได้จากการศึกษานี้ จะต้องมีศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) ในกลุ่มตัวอย่างอีกชุดหนึ่งว่า ค่าความจำเพาะหรืออัตราส่วนผลบวกปลอม ยังอยู่ในขอบเขตที่ยอมรับได้หรือไม่ นอกจากนี้ จะต้องมีประเมินประสิทธิภาพของการปฏิบัติงานภายในห้องปฏิบัติการ อันเกิดจากผลกระทบของการประยุกต์ใช้ค่า COI ดังกล่าว โดยการกำหนดเป็นตัวชี้วัด เช่น การใช้เวลาและจำนวนการวิเคราะห์ซ้ำ หรือการส่งตรวจยืนยันที่ลดลง อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้มีการวิเคราะห์ปัจจัยร่วมอื่นๆที่อาจมีผลต่อผลการตรวจ เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดอื่น, สถานะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยหรือภาวะโรคตับเรื้อรังอื่นๆ ซึ่งอาจส่งผลต่อค่า COI และการแปลผล รวมถึงขนาดตัวอย่างมีจำนวนจำกัด มีการวิเคราะห์ข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่างเพียง 127 ราย ซึ่งอาจไม่เพียงพอต่อการสรุปผลให้ครอบคลุมในทุกช่วงอายุ หรือสภาพแวดล้อมทางคลินิกอื่นๆได้อย่างสมบูรณ์ ทั้งนี้ค่า optimal COI ที่ได้จากการศึกษานี้อิงจากข้อมูลของห้องปฏิบัติการศูนย์เทคนิคการแพทย์และรังสีเทคนิคนานาชาติ ศูนย์การแพทย์กาญจนาภิเษก มหาวิทยาลัยมหิดลเพียงแห่งเดียว ซึ่งมีความเฉพาะเจาะจงต่อเครื่องมือ น้ำยา กระบวนการแปลผลหรือกลุ่มประชากรที่ไม่สามารถใช้กับพื้นที่อื่นๆ ที่มีความชุกของโรคที่แตกต่างกันได้ ซึ่งหมายความว่า optimal COI ควรได้รับการประเมินในแต่ละพื้นที่โดยเฉพาะ เมื่อใช้น้ำยาและเครื่องวิเคราะห์อัตโนมัติที่ผลิตโดยบริษัทผู้ผลิตที่แตกต่างกัน อาจทำให้ได้ค่า optimal COI แตกต่างกันและนำไปสู่แนวปฏิบัติที่แตกต่างกันออกไปได้

6. เอกสารอ้างอิง

- 1 เกรียงศักดิ์ ฤกษ์ศวัต, ชลธิชา กาวิดำ, ลัดดาวัลย์ เทียมสิงห์, อุษาวดี อถวาระ. ความรู้เกี่ยวกับโรคไวรัสตับอักเสบบี. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2559.
- 2 World Health Organization. Hepatitis B : Fact sheet [Internet] (Review July 2023). 2023 [Accessed 2024/04/02], Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
- 3 กรมควบคุมโรค. สรุปการเฝ้าระวังโรคประจำปี2565[อินเทอร์เน็ต]. 2565 [เข้าถึงเมื่อ 2 เมษายน 2567. เข้าถึงได้จาก: <https://appsdoe.moph.go.th/boeeng/annual.php>
- 4 World Health Organization. Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination. World Health Organization. Geneva: 400 Communications; 2021.
- 5 กรมควบคุมโรค. ยุทธศาสตร์กำจัดโรคไวรัสตับอักเสบบี พ.ศ. 2565-2573. สมุทรปราการ: บริษัท เอส.บี.เค การพิมพ์ จำกัด; 2566.
- 6 Maxim LD, Niebo R, Utell MJ. Screening tests: a review with examples. *Inhal Toxicol* 2014;26(13):811-28. DOI: 10.3109/08958378.2014.955932. PMID: 25264934;PMCID: PMC4389712.
- 7 วุฒิชัย คำดวง. เนตรดาว คงใหญ่, ศยามล หงส์ใจสี. การตรวจวินิจฉัยและตรวจติดตามการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทางห้องปฏิบัติการ. *วารสารเทคนิคการแพทย์* 2562;47(3):7063-76.
- 8 World Health Organization. WHO guidelines on hepatitis B and C testing. World Health Organization. Geneva: Blossoming.it.; 2017.
- 9 สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรังในประเทศไทยปี 2558. นนทบุรี: ภาพพิมพ์.2558.
- 10 Pasaribu MM, Wonohutomo JP, Immanuel S, Kumalawati J, Indrasari ND, Yusra Y. Cutoff Value of Qualitative HBsAg for Confirmatory HBsAg Using the Chemiluminescence Microparticle Immunoassay Method. *Laboratory Medicine* 2022;53:475-78. DOI: 10.1093/labmed/lmac021. PMID: 35394549.
- 11 Purnamawaty s, Handayani I, Nurulita A, Bahrun U. Determination of reaction HBsAg Cut-off that need confirmatory test. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory* 2018; 24(3): 298-301. DOI: 10.24293/ijcpml.v24i3.1335.
- 12 Wongchampa P, Chaiwongkot A, Reantragoon R. Determination of initial HBsAg cutoff index threshold for reporting HBsAg reactivity. *Chulalongkorn Medical Journal* 2024; 68 (2) :93-101. DOI: 10.56808/2673-060X.5457

- 13 R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Version 4.5.0. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. (<https://www.R-project.org>). 2025.
- 14 Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez JC, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 2011;12:77. DOI:10.1186/1471-2105-12-77. PMID: 21414208;PMCID: PMC3068975.
- 15 Stevenson M, Sergeant E. epiR: Tools for the Analysis of Epidemiological Data. R package version 2.0.80, (<https://CRAN.R-project.org/package=epiR>). 2025. DOI:10.32614/CRAN.package.epiR.
- 16 World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. Geneva. 2024.
- 17 Leroi C, Adam P, Khamduang W, Kawilapat S, Giang-Huong NN, Ongwandee S, et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection in Thailand: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 2016; 51: 36-43. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.08.017. PMID: 27580678.
- 18 Šimundiæ AM. Measures of diagnostic accuracy: basic definitions. *EJIFCC* 2009;19:203-11. PMID: 27683318;PMCID: PMC4975285.