

Original Article

ความชุกของการติดเชื้อ Human papilloma virus กลุ่มเสี่ยงสูง จีโนไทป์ 52 และความสัมพันธ์กับการพบความผิดปกติทางเซลล์วิทยา Human Papilloma Virus Genotype 52 and Relationship with Abnormal Cervical Smear

จารุวรรณ เรืองศิริปิยะกุล¹, สุวิทย์ เดชนอก¹, นุชนารต สมนึก¹, ทิณฉัตร ภาชา¹
Charuwan Ruangsiripiyakul, Suwit Dechnok, Nuchanart Somnuek, Thinachat Leucha
¹กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลสิรินธร จังหวัดขอนแก่น

ผู้รับผิดชอบบทความ: จารุวรรณ เรืองศิริปิยะกุล, นักเทคนิคการแพทย์
กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์และพยาธิวิทยาคลินิก โรงพยาบาลสิรินธร จังหวัดขอนแก่น
81 หมู่ 10 ต.โนนสมบูรณ์ อ.บ้านแฮด จ.ขอนแก่น 40110
e-mail: mrs.charuwan@gmail.com

บทคัดย่อ

หลักการและวัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุกของการติดเชื้อ HPV จีโนไทป์ 52 และศึกษาความสัมพันธ์ของ HPV จีโนไทป์ 52 กับความผิดปกติทางเซลล์วิทยาของเซลล์บริเวณปากมดลูก

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังในสตรีไทย อายุ 30-60 ปีที่เข้าร่วมโครงการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธี HPV DNA testing โรงพยาบาลสิรินธร จังหวัดขอนแก่น ระหว่างเดือนกุมภาพันธ์-กันยายน พ.ศ.2564 ข้อมูลจากโปรแกรม HPV screening และผลการตรวจ HPV genotype จากห้องปฏิบัติการ จำนวน 7,728 ราย วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ร้อยละ, Chi-Square tests และ Odds ratio กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$

ผลการศึกษา: พบความชุกของการติดเชื้อ HR-HPV 6.23% การติดเชื้อ HPV ที่พบมากที่สุด 3 ลำดับแรก ได้แก่ จีโนไทป์ 16 (19.41%), 52 (14.61%), 58 (8.90%) ผลการวิเคราะห์ทางเซลล์วิทยากลุ่มติดเชื้อ HR-HPV (Non 16,18) พบเซลล์ผิดปกติ (\geq ASCUS) 16.3% ไม่พบเซลล์ผิดปกติ; NILM ($<$ ASCUS) 83.7 % การศึกษาพบว่า HPV จีโนไทป์ 52 เพิ่มโอกาส

พบความผิดปกติทางเซลล์วิทยา(\geq ASCUS) มากกว่าการติดเชื้อ HPV จีโนไทป์ 35/39/51/59/66/68 (กลุ่มยังไม่ผลิตวัคซีน) เป็น 3.724 เท่า (Odds ratio =3.724, 95% CI = 1.632 - 9.500, p-value 0.002) และพบว่า HPV จีโนไทป์ 56 (ยังไม่ผลิตวัคซีน) เพิ่มโอกาสพบความผิดปกติทางเซลล์วิทยา(\geq ASCUS) มากกว่าการติดเชื้อ HPV จีโนไทป์ 35/39/51/59/66/68 (กลุ่มยังไม่ผลิตวัคซีน) เป็น 4.056 เท่า (Odds ratio =4.056, 95% CI = 1.258 - 13.078, p-value 0.019)

สรุป: HPV จีโนไทป์ 52 พบความชุกสูง และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อความผิดปกติของเซลล์ จึงควรสนับสนุนให้ใช้วัคซีนป้องกัน HPV ที่ครอบคลุม จีโนไทป์ 52 และยังพบว่า HPV จีโนไทป์ 56 ที่ยังไม่ได้ผลิตวัคซีนแต่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อความผิดปกติของเซลล์ ควรพิจารณาผลิตวัคซีนที่ครอบคลุมกลุ่มที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อไป

คำสำคัญ: HPV จีโนไทป์ 52, HPV จีโนไทป์ 56, ความผิดปกติทางเซลล์วิทยา, วัคซีนป้องกัน HPV

Abstract

Background and Objective: The purpose of this study was to report the prevalence of HPV genotype 52 and its relationship with an abnormal cervical cytology.

Methods: This research was a retrospective study in woman from 30 to 60 years old, who attended a cervical cancer screening program by HPV DNA testing at Sirinthorn hospital Khon Kaen, between February to September 2021. Data from the HPV screening system program database and the HPV genotype result from laboratory is based on 7,728 women. The data was analyzed by statistic software for percentage, Chi-Square tests and Odds ratio, $p < 0.05$.

Results: The prevalence of HR-HPV positive was 6.23 % (N= 7,728). The most common HR-HPV genotype infection was HPV 16 (19.41%), follow by HPV 52 (14.61%) and HPV 58 (8.90%). The investigation of cervical cytology, HPV 52 is a risk factor to having been increased in cervical cytology abnormalities in the HPV non vaccination group (35/39/51/59/66/68) by about 3.724 times (Odds ratio = 3.724, 95% CI = 1.632 - 9.500, p-value 0.002). Moreover, we found the HPV 56 (non-vaccination), increased the risk of cervical cytological abnormalities (\geq ASCUS) more than the non-vaccination group (35/39/51/59/66/68) about 4.056 times (Odds ratio = 4.056, 95% CI = 1.258 - 13.078, p-value 0.019).

Conclusion: HPV genotype 52 is very common and therefore the risk of developing pre-cancerous lesions is high. The use of HPV vaccination will assist for cervical cancer

prevention. HPV genotype 56 is also a risk factor to developing pre-cancerous lesions but not included in the current vaccine. However, future development of a vaccine should be considered.

Keywords: HPV genotype 52, HPV genotype 56, cervical cytology, HPV vaccination

บทนำ

มะเร็งปากมดลูกเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของผู้หญิงทั่วโลกจากรายงานขององค์การอนามัยโลก International Agency for Research on Cancer ในปี ค.ศ. 2020 พบมะเร็งปากมดลูกมากเป็นอันดับที่ 4 ของสตรีทั่วโลก โดยพบผู้ป่วยรายใหม่จำนวน 604,123 ราย มีผู้เสียชีวิต 341,831 ราย¹ สำหรับประเทศไทยในปี ค.ศ. 2020 มะเร็งปากมดลูกพบมากเป็นอันดับ 3 โดยพบผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกรายใหม่ 9,126 ราย พบอัตราการตาย 7.4 รายต่อประชากรสตรี 100,000 ราย² ดังนั้นมะเร็งปากมดลูกยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขของทั้งสตรีไทยและสตรีทั่วโลก องค์การอนามัยโลก (World Health Organization) รายงานว่า มะเร็งปากมดลูกมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ Human Papillomavirus (HPV)³ ซึ่งสามารถติดต่อได้ทางเพศสัมพันธ์ ปัจจุบันมีรายงานพบเชื้อมากเกือบ 100 สายพันธุ์ จำแนกไวรัสตามความรุนแรงในการก่อให้เกิดมะเร็งปากมดลูกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือกลุ่มเชื้อที่มีความเสี่ยงต่ำในการทำให้เกิดมะเร็งปากมดลูก (low risk HPV) พบว่าก่อให้เกิดติ่งเนื้อออก และหูดหงอนไก่ (Condyloma acuminata) ได้แก่ จีโนไทป์ 6, 11, 40, 42-44, 54-55, 62, 70 ที่พบได้บ่อยคือ จีโนไทป์ 6 และ 11 และกลุ่มเชื้อที่มีความเสี่ยงสูง (high risk HPV, HR-HPV) เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปากมดลูก ได้แก่ จีโนไทป์ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 โดยเฉพาะกลุ่ม HR-HPV (Type 16, 18) คือ จีโนไทป์ 16, 18 พบร้อยละ 70³ ของ pre-cancerous cervical lesions และมะเร็งปากมดลูก ส่วนอีกประมาณ 30% จะเป็นกลุ่ม HR-HPV (Non 16, 18) คือ จีโนไทป์ 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 มะเร็งปากมดลูกสามารถป้องกันได้ตั้งแต่ขั้นปฐมภูมิ คือ การฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HPV ในวัยที่เหมาะสม คำแนะนำขององค์การอนามัยโลก ปีค.ศ. 2022⁴ คือ ฉีด 1-2 เข็ม สำหรับเด็กหญิงอายุ 9-14 ปี, ฉีด 2 เข็ม สำหรับผู้หญิงอายุ 15-20 ปี และฉีด 2 เข็มภายใน 6 เดือน สำหรับผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 21 ปี คำแนะนำสำหรับผู้มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องควรฉีดอย่างน้อย 2 เข็มหรือถ้าเป็นไปได้ควรฉีด 3 เข็ม ปัจจุบันวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ HPV มี 3 ชนิด ได้แก่ วัคซีนชนิด 2 สายพันธุ์ (Bivalent HPV vaccine; 2vHPV) ครอบคลุม จีโนไทป์ 16, 18 วัคซีนชนิด 4 สายพันธุ์ (Quadrivalent HPV vaccine; 4vHPV) ครอบคลุม จีโนไทป์ 16, 18, 6, 11 และ วัคซีนชนิด 9 สายพันธุ์ (Nonavalent HPV vaccine; 9vHPV)

ครอบคลุม จีโนไทป์ 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6, 11 จากการประชุม WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) ใน SAGE meeting April 2022⁵ รายงานการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกัน HPV ชนิด 4vHPV ศึกษาแบบ IARC Trial ประเทศอินเดีย พบว่าประสิทธิภาพของวัคซีนสามารถป้องกัน HPV ได้ 10 ปี โดยการฉีด 1 เข็มมีประสิทธิภาพป้องกันได้ 94.2% (N=1649), ฉีด 2 เข็ม มีประสิทธิภาพป้องกันได้ 94.5% (N=1685), ฉีด 3 เข็มมีประสิทธิภาพป้องกันได้ 91.2 % (N=2454) และรายงานการศึกษาประสิทธิภาพการป้องกันของวัคซีนแบบ randomized trial ของประเทศ Kenya ชนิด 2vHPV และ 9vHPV แบบฉีด 1 เข็ม พบว่า 2vHPV มีประสิทธิภาพป้องกันได้ 97.5% (N=489) และ 9vHPV มีประสิทธิภาพป้องกันได้ 97.5% (N=496) จะเห็นได้ว่าวัคซีนป้องกัน HPV มีหลายชนิดและมีประสิทธิภาพป้องกันการติดเชื้อ HPV ได้สูง การเลือกให้วัคซีนที่เหมาะสมจึงจำเป็นต้องมีข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติม

ด้วยเทคโนโลยีที่ก้าวหน้ามากขึ้นทำให้สามารถตรวจหาการติดเชื้อ HPV โดยวิธีการตรวจ HPV DNA testing และสามารถตรวจแยกชนิดจีโนไทป์ของเชื้อได้ ซึ่งเป็นวิธีที่มีความแม่นยำรวดเร็ว จากการศึกษานี้ของดุริยา ฟองมูลและคณะ⁶ พบว่ามีการติดเชื้อ HPV จีโนไทป์ 52 มากที่สุด รองลงมาคือ จีโนไทป์ 16 และ จีโนไทป์ 18, Nuttavut K และคณะ⁷ พบว่ามีการติดเชื้อ HPV จีโนไทป์ 52 มากที่สุด และการศึกษาของทุมวดี ตั้งศิริวัฒนาและคณะ⁸ พบการติดเชื้อ HPV มากที่สุดคือ จีโนไทป์ 16, 66, 52 จะเห็นได้ว่า HPV จีโนไทป์ 52 มีการติดเชื้ออยู่ในลำดับต้นของการศึกษาในประเทศไทยแต่ยังไม่พบข้อมูลความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางเซลล์วิทยาผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาค้นหาการติดเชื้อ HPV จีโนไทป์ 52 ซึ่งเป็น high risk HPV (HR-HPV) ที่มีการศึกษาว่าพบบ่อยในประเทศไทยโดยหาความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางเซลล์วิทยาของผู้วิจัยเซลล์บริเวณปากมดลูก เพื่อเป็นการเฝ้าระวังมะเร็งปากมดลูกจากการติดเชื้อ HPV จีโนไทป์ 52 และเป็นข้อมูลในการพิจารณาเลือกวัคซีนที่เหมาะสมต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาความชุกของการติดเชื้อ HPV จีโนไทป์ 52 ในสตรีอายุ 30-60 ปี เครือข่ายบริการสุขภาพ โรงพยาบาลสิรินธร จังหวัดขอนแก่น
2. ศึกษาความสัมพันธ์ของ HPV จีโนไทป์ 52 กับความผิดปกติทางเซลล์วิทยาของเซลล์บริเวณปากมดลูก

รูปแบบงานวิจัย

เป็นการศึกษาแบบ retrospective study

ระเบียบงานวิจัย

ประชากรศึกษา กลุ่มตัวอย่างจากสตรีไทย อายุ 30-60 ปี ที่เข้าร่วมโครงการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธี HPV DNA testing ระหว่างเดือนกุมภาพันธ์-กันยายน พ.ศ.2564 จากผลการวิเคราะห์ โครงการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธี HPV DNA testing ปี พ.ศ.2564 จำนวน 7,728 ราย ในเขตรับผิดชอบของโรงพยาบาลสิรินธร จังหวัดขอนแก่น และผลการทดสอบความผิดปกติทางเซลล์วิทยาในกลุ่ม HR-HPV (non 16,18) จำนวน 319 ราย

การสุ่มตัวอย่าง

เป็นการรับเข้าทุกตัวอย่างที่มีข้อมูลครบถ้วนตามเครื่องมือ

การวิเคราะห์ตัวอย่าง

1. ตรวจ HPV DNA testing วิธี multiplex PCR โดยชุดน้ำยา Anyplex™ II HPV HR Detection สามารถตรวจHR-HPV ได้ 14 จีโนไทป์ได้
2. ตรวจเซลล์บริเวณปากมดลูก (Cervical smear) วิธี Papanicolaou stain โดย Liquid based Cytology ใช้ชุดตรวจ Cellprep® medium

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

ออกแบบเครื่องมือ เพื่อเก็บข้อมูล ดังนี้

1. รายงานผลการตรวจวิเคราะห์ HPV DNA testing โดยแยกชนิดได้ 14 จีโนไทป์ ได้แก่ 16, 18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 และ 68 ข้อมูลจากห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลสิรินธร จังหวัดขอนแก่น
2. รายงานผลการวิเคราะห์ทางเซลล์วิทยาของเซลล์บริเวณปากมดลูก (cervical smear) โดย liquid based cytology รายงานผลตามระบบ The Bethesda 2014 ข้อมูลจากโปรแกรม HPV screening
3. ข้อมูลอายุของผู้เข้าร่วมโครงการ ข้อมูลจากโปรแกรม HPV screening

การดำเนินการเก็บข้อมูล คณะผู้วิจัยเก็บข้อมูล จากโปรแกรม HPV screening และผลการตรวจ HPV genotype จากห้องปฏิบัติการโดยได้รับอนุมัติให้ใช้ข้อมูลได้จากผู้บริหารสูงสุดสามารถใช้ข้อมูลได้เมื่อได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์แล้วเท่านั้น

การวิเคราะห์ข้อมูล วิเคราะห์ทางสถิติ เป็นค่าร้อยละ, Chi-Square test และค่า Odds ratio กำหนดค่า $p < 0.05$ แสดงถึงความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ

การพิทักษ์สิทธิ์

ผู้วิจัยได้คำนึงถึงหลักจริยธรรมการวิจัย ได้ขอพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์กับสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดขอนแก่น ได้รับการรับรองโครงการวิจัย เลขรหัส REC 007/2565

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

จากสตรีที่เข้าร่วมโครงการคัดกรองมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธี DNA testing ปีพ.ศ. 2564 มีผู้เข้าเกณฑ์การวิจัย 7,728 ราย อายุระหว่าง 30-60 ปี พบช่วงอายุที่เข้ารับการตรวจมากที่สุด 3 ลำดับคือ ช่วงอายุ 51-55 ปี (27.82%), 46-50 ปี (23.78%), 56-60 ปี (17.87%) ผลตรวจ HPV DNA testing ไม่พบการติดเชื้อจำนวน 7,246 ราย (93.76%) พบการติดเชื้อ HR-HPV 482 ราย (6.23%) จำแนกเป็นการติดเชื้อกลุ่ม HR-HPV (Type 16,18) จำนวน 119 ราย (1.53%), กลุ่ม HR-HPV (non 16,18) จำนวน 319 ราย (4.12 %) และการติดเชื้อแบบผสม mix infection 44 ราย (0.56%) ในจำนวนที่ให้ผล positive นี้ศึกษาการติดเชื้อแบบ single infection เพื่อแยกชนิดจีโนไทป์ จำนวน 438 ราย พบการติดเชื้อกลุ่ม HR-HPV (Type 16,18) จำนวน 119 ราย (1.54 %) กลุ่ม HR-HPV (non 16,18) จำนวน 319 ราย (4.13 %) เมื่อนำมาแยกชนิด HR-HPV ทั้ง 14 จีโนไทป์ พบมากที่สุด 3 ลำดับ ได้แก่ จีโนไทป์ 16 (19.41%), จีโนไทป์ 52 (14.61%), จีโนไทป์ 58 (8.9%) ตามลำดับ ทำการศึกษาความผิดปกติทางเซลล์วิทยาเฉพาะกลุ่ม HR-HPV (Non 16,18) ทั้ง 319 ราย พบเซลล์ผิดปกติ (\geq ASCUS; Bethesda: 200-308) 52 ราย (16.3%) ไม่พบเซลล์ผิดปกติ; NILM ($<$ ASCUS; Bethesda: 100-125) จำนวน 267 ราย (83.7%)

ผู้วิจัยได้ทำการจัดกลุ่มจีโนไทป์ที่พบในกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 4 กลุ่ม ประกอบด้วยที่ จีโนไทป์ที่มีการผลิตวัคซีนป้องกันโรคแล้ว จีโนไทป์ที่ยังไม่ได้ผลิตวัคซีนป้องกันโรค และจีโนไทป์ที่ผู้วิจัยมีความสนใจในการก่อโรค คือ จีโนไทป์ 52 (มีการผลิตวัคซีนแล้ว) และ จีโนไทป์ 56 (ยังไม่ได้ผลิตวัคซีน) การศึกษาพบว่ากลุ่ม จีโนไทป์ 35/39/51/59/66/68 (ยังไม่ได้ผลิตวัคซีน) พบได้มากที่สุดจำนวน 158 ราย (49.5%) รองลงมาเป็น จีโนไทป์ 31/33/45/58 (มีการผลิตวัคซีนแล้ว) จำนวน 77 ราย (24.1%), จีโนไทป์ 52 (มีการผลิตวัคซีนแล้ว) 64 ราย (20.1%) และ จีโนไทป์ 56 (ไม่ได้ผลิตวัคซีน) จำนวน 20 ราย (6.3%) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนและร้อยละของกลุ่มตัวอย่าง จำแนกตามข้อมูลทั่วไป

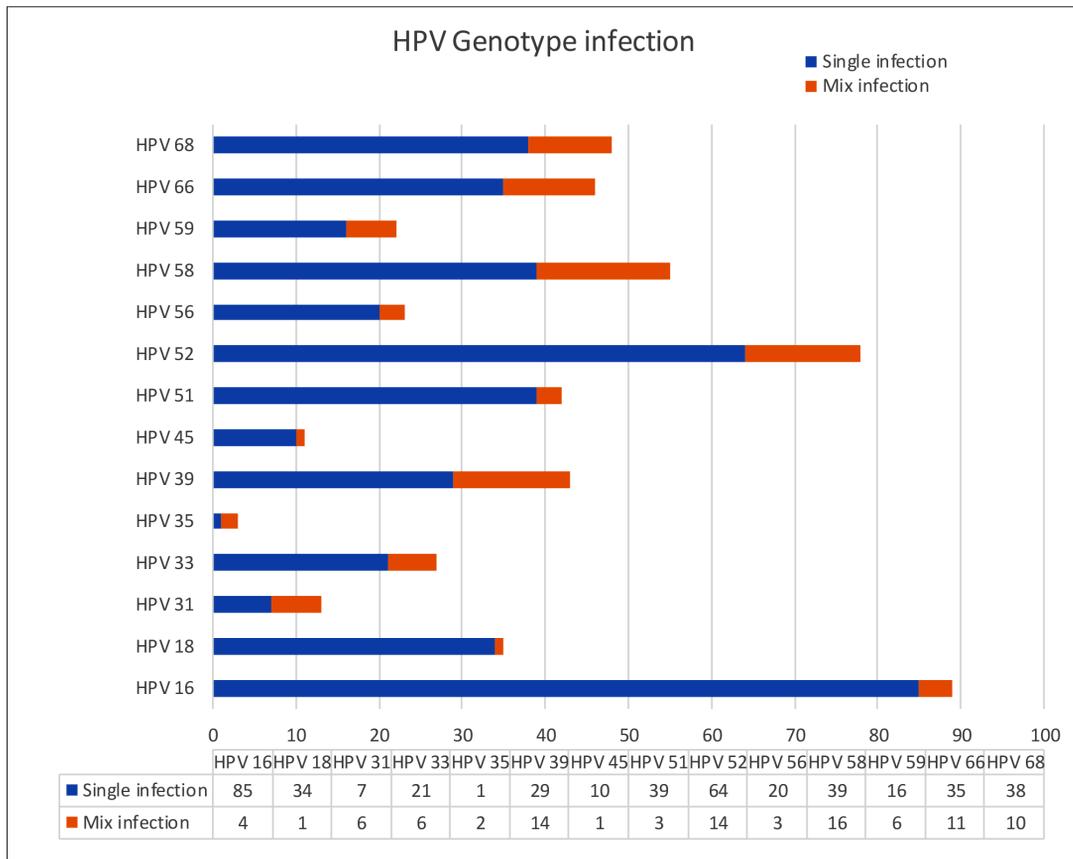
ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มตัวอย่าง
	จำนวนราย (ร้อยละ)
อายุ (N=7,728 ราย)	
30-35 ปี	500 (6.47)
36-40 ปี	740 (9.58)
41-45 ปี	1119 (14.48)
46-50 ปี	1,838 (23.78)
51-55ปี	2,150 (27.82)
56-60 ปี	1,381 (17.87)

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มตัวอย่าง
	จำนวนราย (ร้อยละ)
ผลการตรวจ HPV DNA testing (N=7,728 ราย)	
ผล Negative	7,246 (93.76)
ผล Positive	482 (6.23)
Mix infection	44 (0.56)
Single infection	438 (5.67)
กลุ่ม HR-HPV (Type 16,18)	119 (1.53)
กลุ่ม HR-HPV (Non 16,18)	319 (4.13)
แยกชนิด HPV Genotype Single infection) (N= 438 ราย)	
HPV จีโนไทป์ 16	85 (19.41)
HPV จีโนไทป์ 18	34 (7.76)
HPV จีโนไทป์ 31	7 (1.60)
HPV จีโนไทป์ 33	21 (4.79)
HPV จีโนไทป์ 35	1 (0.23)
HPV จีโนไทป์ 39	29 (6.62)
HPV จีโนไทป์ 45	10 (2.28)
HPV จีโนไทป์ 51	39 (8.90)
HPV จีโนไทป์ 52	64 (14.61)
HPV จีโนไทป์ 56	20 (4.57)
HPV จีโนไทป์ 58	39 (8.90)
HPV จีโนไทป์ 59	16 (3.65)
HPV จีโนไทป์ 66	35 (7.99)
HPV จีโนไทป์ 68	38 (8.68)
ความผิดปกติทางเซลล์วิทยา กลุ่ม HR-HPV (non 16,18) (N= 319 ราย)	
ไม่พบเซลล์ผิดปกติ; NILM (<ASCUS; Bethesda : 100-125)	267 (83.7)
พบเซลล์ผิดปกติ (≥ASCUS; Bethesda : 200-308)	52 (16.3)
จัดกลุ่ม HR-HPV (Non 16,18) จำแนกตามกลุ่มผลตรวจวัคซีน (N= 319 ราย)	
จีโนไทป์ 52 (มีการผลตรวจวัคซีนแล้ว)	64 (20.1)
จีโนไทป์ 31/33/45/58 (มีการผลตรวจวัคซีนแล้ว)	77 (24.1)
จีโนไทป์ 56 (ยังไม่ได้ผลตรวจวัคซีน)	20 (6.3)
จีโนไทป์ 35/39/51/59/66/68 (ยังไม่ได้ผลตรวจวัคซีน)	158 (49.5)

1. ผลวิเคราะห์ความชุกของการติดเชื้อ Human papilloma virus จีโนไทป์ 52

ผลการวิเคราะห์ความชุกการติดเชื้อ HR-HPV แบบ single infection จำนวน 438 ตัวอย่าง พบการติดเชื้อ Human papilloma virus จีโนไทป์ 52 สูงสุดเป็นอันดับสอง โดยเมื่อเรียงลำดับ

ความชุกที่พบมากที่สุด 3 ลำดับแรกได้แก่ จีโนไทป์ 16 (19.41%) จีโนไทป์, 52 (14.61%), จีโนไทป์ 58 (8.90%) และ เมื่อรวมการติดเชื้อแบบ mix infection หรือการติดเชื้อมากกว่า 1 จีโนไทป์อีก 44 ตัวอย่าง พบว่าลำดับความชุกที่พบมากที่สุดยังคงเป็นจีโนไทป์ 16,52,58 ดังแสดงรูปที่ 1



รูปที่ 1 กราฟแสดงผลการวิเคราะห์ความชุก HR-HPV

หมายเหตุ :- Single infection หมายถึง ติดเชื้อ HPV 1 จีโนไทป์

Mix infection หมายถึงติดเชื้อ HPV 2 จีโนไทป์ ขึ้นไป

2. ผลวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่าง HPV genotype กลุ่ม HR-HPV (non 16,18) และความผิดปกติทางเซลล์วิทยา

ผลการศึกษาพบว่า ผล HPV จีโนไทป์ ของกลุ่ม HR-HPV (non 16,18) มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางเซลล์วิทยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.011$) แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงค่าร้อยละและค่า Chi-square ของความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติทางเซลล์วิทยา กับผล HPV genotype ของกลุ่ม HR-HPV (non 16,18)

ผล HPV จีโนไทป์ ของกลุ่ม HR-HPV (non 16,18)	NILM (<ASCUS; Bethesda :100-125)		เซลล์ผิดปกติ (≥ASCUS; Bethesda : 200-308)		Person Chi-square p = 0.011 * มีนัยสำคัญ ทางสถิติที่ ระดับ 0.05
	จำนวน (ตัวอย่าง)	ร้อยละ	จำนวน (ตัวอย่าง)	ร้อยละ	
31	5	1.6%	2	0.6%	
33	14	4.4%	7	2.2%	
35	1	0.3%	0	0.0%	
39	29	9.1%	0	0.0%	
45	9	2.8%	1	0.3%	
51	33	10.3%	6	1.9%	
52	49	15.4%	15	4.7%	
56	15	4.7%	5	1.6%	
58	29	9.1%	10	3.1%	
59	16	5.0%	0	0.0%	
66	31	9.7%	4	1.3%	
68	36	11.3%	2	0.6%	
จำนวนรวม	267	83.7%	52	16.3%	

3. ผลวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างอายุและ HPV จีโนไทป์ของผู้ติดเชื้อ HR-HPV (non 16,18)

ผลการศึกษาพบว่าอายุของผู้ติดเชื้อกลุ่ม HR-HPV (non 16,18) กับผล HPV จีโนไทป์ ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = .855) แสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงค่าร้อยละและค่า Chi-square ของความสัมพันธ์ระหว่างอายุของผู้ติดเชื้อ HR-HPV (non 16,18) กับผล HPV จีโนไทป์

HPV จีโนไทป์	30-35 ปี		36-40 ปี		41-45 ปี		46-50 ปี		51-55 ปี		56-60 ปี		Person Chi-square p = .855 * มีนัย สำคัญ ทางสถิติที่ ระดับ 0.05
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
31	0	0.0%	2	0.6%	1	0.3%	2	0.6%	1	0.3%	1	0.3%	
33	3	0.9%	5	1.6%	1	0.3%	6	1.9%	4	1.3%	2	0.6%	
35	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%	
39	2	0.6%	5	1.6%	4	1.3%	7	2.2%	6	1.9%	5	1.6%	
45	1	0.3%	0	0.0%	2	0.6%	0	0.0%	5	1.6%	2	0.6%	
51	6	1.9%	4	1.3%	4	1.3%	8	2.5%	10	3.1%	7	2.2%	
52	7	2.2%	7	2.2%	14	4.4%	15	4.7%	14	4.4%	7	2.2%	
56	3	0.9%	1	0.3%	4	1.3%	2	0.6%	5	1.6%	5	1.6%	
58	9	2.8%	6	1.9%	3	0.9%	7	2.2%	8	2.5%	6	1.9%	
59	2	0.6%	3	0.9%	2	0.6%	4	1.3%	3	0.9%	2	0.6%	
66	2	0.6%	4	1.3%	5	1.6%	9	2.8%	8	2.5%	7	2.2%	
68	3	0.9%	7	2.2%	5	1.6%	4	1.3%	15	4.7%	4	1.3%	
จำนวนทั้งหมด	38	11.9%	44	13.8%	45	14.1%	65	20.4%	79	24.8%	48	15.0%	

4. ผลวิเคราะห์โอกาสเกิดความผิดปกติของเซลล์จากปัจจัยเสี่ยงการติดเชื้อ HPV จีโนไทป์ (Odds ratio)

จีโนไทป์ 52 (มีการผลิตรวดชิ้นแล้ว) เพิ่มโอกาสในการตรวจพบความผิดปกติของเซลล์เป็น 3.724 เท่า (95% CI = 1.632 - 9.500 p-value 0.002) ของกลุ่มตัวอย่างที่ตรวจพบ จีโนไทป์ 35/39/51/59/66/68 (ยังไม่ได้ผลิตรวดชิ้น)

จีโนไทป์ 31/33/45/58 (มีการผลิตรวดชิ้นแล้ว) เพิ่มโอกาสในการตรวจพบความผิดปกติของเซลล์เป็น 4.269 เท่า (95% CI = 1.960 - 9.298 p-value < 0.001) ของกลุ่มตัวอย่างที่ตรวจพบ จีโนไทป์ 35/39/51/59/66/68 (ยังไม่ได้ผลิตรวดชิ้น)

จีโนไทป์ 56 (ยังไม่ได้ผลิตรวดชิ้น) เพิ่มโอกาสในการตรวจพบความผิดปกติของเซลล์เป็น 4.056 เท่า (95% CI = 1.258 - 13.078 p-value 0.019) ของกลุ่มตัวอย่างที่ตรวจพบ จีโนไทป์ 35/39/51/59/66/68 (ยังไม่ได้ผลิตรวดชิ้น) หมายความว่า ถ้าติดเชื้อ HPV จีโนไทป์ 56 มีโอกาสตรวจพบความผิดปกติของเซลล์ ได้มากกว่าการติดเชื้อกลุ่ม จีโนไทป์ 35/39/51/59/66/68 (ยังไม่ได้ผลิตรวดชิ้น) เป็น 4.056 เท่า

ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงโอกาสตรวจพบความผิดปกติของเซลล์จำแนกตาม HPV genotype

ปัจจัย : จีโนไทป์ (HPV genotype)	p-value * มีนัยสำคัญทางสถิติที่ ระดับ 0.05	Odds ratio	95% C.I.
จีโนไทป์ 35/39/51/59/66/68 (ยังไม่ได้ผลิตรวดชิ้น)	0.001		
จีโนไทป์ 52 (มีการผลิตรวดชิ้นแล้ว)	0.002	3.724	1.632-8.500
จีโนไทป์ 31/33/45/58 (มีการผลิตรวดชิ้นแล้ว)	0.000	4.269	1.960-9.298
จีโนไทป์ 56 (ยังไม่ได้ผลิตรวดชิ้น)	0.019	4.056	1.258-13.078
Constant	0.000	0.082	

วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้พบความชุกของการติดเชื้อ HR-HPV 6.3% สอดคล้องกับ ดุริยา พงษ์มูล และคณะ⁶ ที่พบการติดเชื้อ HR-HPV 6.0%, Nuttavut Kantathavorn และคณะ⁷ พบการติดเชื้อ HR-HPV 6.4%, ศิริัญญา เพชรพิชัย และคณะ⁹ พบการติดเชื้อ HR-HPV 7.2% พบน้อยกว่า การศึกษาของจากทุมวดี ตั้งศิริวัฒนา และคณะ⁸ ที่พบการติดเชื้อ HPV ในผู้เข้ารับการตรวจใน โรงพยาบาล 20.7% และ Manthana Mitchai และคณะ¹⁰ พบความชุกของการติดเชื้อ HPV 23.36% อาจเป็นผลมาจากกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาแตกต่างกันซึ่งกลุ่มที่ตรวจเพื่อคัดกรองอาจพบ ความชุกได้น้อยกว่ากลุ่มตัวอย่างที่มาขอใช้บริการทางนรีเวชของโรงพยาบาลหรืออาจเป็นเพราะ

วิธีการตรวจที่ครอบคลุมชนิดของจีโนไทป์ได้มากกว่าจะตรวจพบความชุกการติดเชื้อ HPV ได้สูงกว่า จากการศึกษพบว่า HPV จีโนไทป์สามอันดับแรกได้แก่ จีโนไทป์ 16, 52, 58 สอดคล้องกับการศึกษาของดูริยา ฟองมูลและคณะ⁶ พบสามอันดับแรก ได้แก่ จีโนไทป์ 52, 16, 58 ทูมวดี ตั้งศิริวัฒนาและคณะ⁸ พบการติดเชื้อ HPV สามอันดับแรก ได้แก่ จีโนไทป์ 16, 66, 52 จะเห็นได้ว่าการติดเชื้อ HPV จีโนไทป์ 52 พบความชุกของการติดเชื้อกระจายอยู่มากในประเทศไทย จากรายงานการศึกษาอื่นที่พบสอดคล้องกันคือ จีโนไทป์ 52 พบมากอันดับหนึ่งในสามของแต่ละพื้นที่ของประเทศไทย^{6,8}

ความสัมพันธ์ระหว่างผล HPV จีโนไทป์ของกลุ่ม HR-HPV (non 16,18) มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางเซลล์วิทยา หมายความว่า การติดเชื้อจีโนไทป์ 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติทางเซลล์วิทยา ซึ่งรวมถึงจีโนไทป์ 52 ที่ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาด้วย แต่ผล HPV จีโนไทป์ไม่มีความสัมพันธ์กับอายุของผู้ติดเชื้อกลุ่ม HR-HPV (non 16,18) สอดคล้องกับการศึกษาของ Manthana Mitchai และคณะ¹⁰ อาจเนื่องจากปัจจัยเกี่ยวกับชนิดจีโนไทป์ที่พบ หรือพฤติกรรมทางเพศและการป้องกัน เนื่องจาก HPV ติดต่อกันได้ทางเพศสัมพันธ์ จากการศึกษาของกลุ่ม HR-HPV (non 16,18) เพื่อศึกษาโอกาสในการพบความผิดปกติทางเซลล์วิทยาจากการติดเชื้อกลุ่มจีโนไทป์ที่ผลิตวัคซีนแล้วเทียบกับกลุ่มจีโนไทป์ที่ยังไม่ผลิตวัคซีน พบว่าในกลุ่มผลิตวัคซีนชนิด 9 สายพันธุ์ (nonavalent HPV vaccine) ได้แก่ จีโนไทป์ 31/45/52/58 มีโอกาสก่อให้เกิดความผิดปกติของเซลล์ได้มากกว่าจีโนไทป์ กลุ่มที่ยังไม่ผลิตวัคซีน ประมาณ 3-4 เท่า จึงควรสนับสนุนการใช้วัคซีนที่ครอบคลุมจีโนไทป์ 52 ป้องกันการติดเชื้อ เพื่อช่วยลดอุบัติการณ์มะเร็งปากมดลูกด้วย ดังการศึกษาของ Huh WK et al¹¹ ได้ทำการศึกษาผู้ที่รับวัคซีนชนิด 9vHPV พบว่าช่วยลดอุบัติการณ์มะเร็งปากมดลูก ป้องกันการติดเชื้อและความผิดปกติทางเซลล์วิทยา ประสิทธิภาพวัคซีนคงอยู่ได้ถึง 6 ปี ประสิทธิภาพป้องกันได้ 90 %

แต่จากการศึกษาผู้วิจัยพบว่าการติดเชื้อ HPV จีโนไทป์กลุ่มที่ยังไม่ผลิตวัคซีนได้แก่ จีโนไทป์ 56 จะเพิ่มโอกาสในการตรวจพบความผิดปกติของเซลล์ประมาณ 4.056 เท่า ของกลุ่มไม่ได้ผลิตวัคซีน แสดงถึงวัคซีนที่ผลิตออกมาแล้ว ไม่ครอบคลุมจีโนไทป์ 56 จึงควรพิจารณาผลิตวัคซีนต่อไป สอดคล้องกับ Nur Ezzah Sainei et al¹² พบว่า HPV จีโนไทป์ 56 พบความชุกและพบความผิดปกติของเซลล์ได้สูงในประเทศมาเลเซีย เมือง Sabahan และการศึกษาของ Attila T et al.¹³ จาก Maryland, USA พบ HPV จีโนไทป์ 56 ในเนื้อเยื่อที่เป็นมะเร็งปากมดลูก

สรุปผลการศึกษา

การติดเชื้อ Human papilloma virus กลุ่มความเสี่ยงสูงจีโนไทป์ 52 พบความชุกการติดเชื้อสูง และพบความสัมพันธ์กับความผิดปกติของเซลล์ได้มากกว่ากลุ่ม HR-HPV ที่ยังไม่ผลิต

วัคซีนได้ประมาณ 3.7 เท่าปัจจุบันมีการผลิตวัคซีนที่ครอบคลุมจีโนไทป์ 52,31,33,45,58 จากการศึกษาพบว่า การติดเชื้อกลุ่มที่มีการผลิตวัคซีนแล้ว เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อความผิดปกติทางเซลล์วิทยา (\geq ASCUS) มากกว่า การติดเชื้อ HPV จีโนไทป์ 35,39,51,59,66,68 กลุ่มที่ยังไม่ผลิตวัคซีน จึงเป็นข้อมูลสนับสนุนในการพิจารณาใช้วัคซีนในการป้องกันการติดเชื้อ HPV แต่จากการศึกษาพบว่า HPV จีโนไทป์ 56 พบความผิดปกติทางเซลล์วิทยาได้เท่ากับกลุ่มที่มีการผลิตวัคซีนแล้ว แต่การผลิตวัคซีนปัจจุบันยังไม่ครอบคลุม ดังนั้นจึงควรพิจารณาผลิตวัคซีนในอนาคตต่อไป เพื่อให้ครอบคลุม HPV จีโนไทป์ 56 เพื่อจะได้ช่วยป้องกันการติดเชื้อ HPV และสามารถลดการเกิดมะเร็งปากมดลูกได้

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาและติดตามการติดเชื้อกลุ่ม HR-HPV แบบระบุจีโนไทป์ได้จะช่วยให้ได้ข้อมูลขนาดใหญ่ขึ้นและสามารถนำมาข้อมูลมาพิจารณาพัฒนาผลิตวัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อ HPV ได้ตรงตามความชุก ความรุนแรงที่พบในแต่ละพื้นที่ได้

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณท่านตแพทย์สุวิทย์ ศุภวิโรจน์เลิศ รองผู้อำนวยการด้านยุทธศาสตร์และการเงินการคลัง ที่ช่วยแนะนำแนวทางการทำวิจัยและวิเคราะห์ข้อมูล และขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. จีตารีย์ ศิริมงคล รองผู้อำนวยการสำนักวิจัยและบริการวิชาการ มหาวิทยาลัยภาคตะวันออกเฉียงเหนือ ที่ช่วยแนะนำเรื่องการจัดการข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Cervix uteri [Internet]. 2020 [Cited 2021, Nov 10]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
2. World Health Organization. Thailand cervix uteri [Internet]. 2021 [Cited 2021, Nov 10]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
3. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer [Internet]. 2022 [Cited 2022, Nov 20]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)

4. World Health Organization. WHO update recommendation on HPV vaccination schedule [Internet]. 2022 [Cited 2023, Jan 21]. Available from: <https://www.who.int/news/item/20-12-2022-WHO-updates-recommendations-on-HPV-vaccination-schedule>
5. World Health Organization. Human papillomavirus vaccine: who position paper, - December 2022. vaccine: Session introduction and key questions. [Internet]. 2022 [Cited 2023, Jan 21]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer9750>
6. ดุริยา พงษ์มุล, มินตา นากอง, สมเกียรติ ลลิตวงศา, วรันกร เกตุรวงศ์. ความชุกและการกระจายตัวของการติดเชื้อไวรัสฮิวแมนแพปปีโลมาชนิดความเสี่ยงสูงในโรงพยาบาลมะเร็งลำปาง. ว เทคโนโลยีการแพทย์เชียงใหม่ 2558;48:231-40.
7. Nuttavut K, Chulabhorn M, Narongrit S, Thaniya S, Natacha P, Chirayu A, et al. Genotypic distribution of human papillomavirus (HPV) and cervical cytology findings in 5906 Thai women undergoing cervical cancer screening programs [Internet]. 2015 [Cited 2022, Nov 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4347911/>
8. ทุมวดี ตั้งศิริวัฒนา, สุขใจ ผลอำไพสถิตย์, อัญชลี ชัยนวล, กรองทิพย์ บุญสม, สังคม วิทยานันท์, สมคิด ธิจักร และคณะ. ความชุกของการติดเชื้อไวรัส Human papillomavirus (HPV) และไทป์ต่างๆ ในสตรีไทยที่มีผลแปปสเมียร์ปกติ. ว กรมวิทย พ 2562;61:73-85.
9. ศรีัญญา เพชรพิชัย, ณัฐพร คล้ายคลึง, อมรรัตน์ โพธิ์ตา, อนุกุล บุญคงมปาริชาติ กัญญาบุญ. ความชุกการติดเชื้อ Human papillomavirus สายพันธุ์เสี่ยงสูงของสตรีไทยในพื้นที่จังหวัดพิจิตร อุทัยธานี ชัยนาท และกำแพงเพชร [Internet]. 2021 [Cited 2022, Nov 20]. Available from: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/dmsc/article/view/254541>
10. Manthana M, Somsak P, Putthichai K, Sasiprapa W, Sombut K. Multiple genotype infection of human papilloma virus is associated with cervical cytological abnormalities. Arch AHS [Internet]. 2021 [Cited 2022, Nov 20]; 33:54-60 Available from: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/ams/article/view/251012/170221>

11. Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial [Internet]. 2017 [Cited 2022, Nov 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886907/>
12. Sainei NE, Kumar VS, Chin YS, Salih FAM. High prevalence of Human Papillomavirus types 56 and 70 identified in the native populations of Sabah, Malaysia [Internet]. 2018 [Cited 2022, Nov 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6291022/>
13. Lörincz AT, Quinn AP, Goldsborough MD, McAllister P, Temple GF. Human Papillomavirus type 56: a new virus detected in cervical cancers [Internet]. 1989 [Cited 2022, Nov 20]. Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-70-11-3099#tab2>