การตอบสนองของแอนติบอดีป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ต่อการฉีดวัคซีนผสมระหว่างวัคซีนป้องกันบาดทะยักที่มีอลูมิเนียมและวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง ในการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรค

นาย วิสุทธิ์ เตชะวิบูลย์ศักดิ์

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-334-350-4

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

RABIES NEUTRALIZING ANTIBODY RESPONSE OF COMBINED ALUMINIUM-ADJUVANTED TETANUS AND CELL-CULTURE RABIES VACCINE FOR PRE-EXPOSURE RABIES VACCINATION

Mr. Wisute Tachawiboonsak

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 1999

ISBN 974-334-350-4

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การตอบสนองของแอนติบอดีป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าต่อการฉีดวัคซีนผสมระหว่างวัคซีนป้องกันบาดทะยักที่มีอลูมิเนียมและวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยงในการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรค
โดย	นาย วิสุทธิ์ เตชะวิบูลย์ศักดิ์
ภาควิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธานินทร์ อินทรกำธรชัย)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล)

..... กรรมการ
(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง อุษา ทิสยากร)

..... กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิสุทธิ์ เตชะวิบูลย์ศักดิ์ : การตอบสนองของแอนติบอดีป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ต่อการฉีดวัคซีนผสมระหว่างวัคซีนป้องกันบาดทะยักที่มีอลูมิเนียมและวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยงในการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรค (RABIES NEUTRALIZING ANTIBODY RESPONSE OF COMBINED ALUMINIUM-ADJUVANTED TETANUS AND CELL-CULTURE RABIES VACCINE FOR PRE-EXPOSURE RABIES VACCINATION) อ. ที่ปรึกษา : รศ. นพ. ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ศ. นพ. สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล ; 50 หน้า. ISBN 974-334-350-4.

การให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรคในบุคคลที่มีความเสี่ยงสูง แนะนำให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 3 เข็ม ในวันที่ 0, 7 และ 28 ในประเทศที่กำลังพัฒนา ซึ่งเป็นพื้นที่ที่มีโรคพิษสุนัขบ้า บุคคลทั่วไปโดยเฉพาะเด็กก็มีโอกาสเสี่ยงสูงที่จะสัมผัสโรค การให้วัคซีนวิธีนี้ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากวัคซีนมีราคาแพง การนำวัคซีนมาผสมกันอาจจะเป็นวิธีที่ได้ผลและประหยัด ทำให้มีโอกาสได้รับวัคซีนเพิ่มมากขึ้น การทำวิจัยนี้เพื่อศึกษาถึงการตอบสนองของแอนติบอดี ป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าต่อการฉีดวัคซีนผสมระหว่างวัคซีนป้องกันบาดทะยักที่มีอลูมิเนียมและวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยงในการฉีดวัคซีนแบบให้ก่อนสัมผัสโรคชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม (เฉพาะเข็มแรกเท่านั้นที่เป็นวัคซีนผสม)

นิสิตคณะสัตวแพทย์จำนวน 27 คน ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง (purified vero rabies vaccine : PVRV) เข้ากล้ามเนื้อต้นแขนในวันที่ 0 และ 28 โดยเข็มแรกผสม PVRV ละลายใน aluminium hydroxide-adsorbed tetanus toxoid. การตรวจเลือดหา rabies nentralizing antibody (Nab) titers ด้วยวิธี rapid fluorescent focus inhibition test ทำในวันที่ 0, 28 และ 42 จากการตรวจระดับแอนติบอดีของนิสิตทุกคนในวันที่ 28 และ 42 พบว่ามีค่าสูงเพียงพอในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (Nab > 0.5 IU/ml) ทุกคน และค่าเฉลี่ยของระดับแอนติบอดีในวันที่ 42 (เท่ากับ 17.49 IU/ml) มีค่าสูงกว่าค่าเฉลี่ยของระดับแอนติบอดีที่ใช้ในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ไม่พบอาการข้างเคียงที่เป็นรุนแรงหลังได้รับวัคซีน จากการศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่า การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง (PVRV) เข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0 และ 28 โดยเข็มแรกผสม PVRV ละลายใน aluminium hydroxide-adsosbed tetanus toxoid เป็นวิธีที่ปลอดภัยและประหยัดวิธีหนึ่งสำหรับการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า แบบให้ก่อนสัมผัสโรคในประเทศที่กำลังพัฒนา

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2542 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

4175252430 : MAJOR MEDICINE (INFECTIOUS DISEASE)
KEYWORD: RABIES / NEUTRALIZING ANTIBODY / TETANUS / COMBINED VACCINE / PRE-EXPOSURE VACCINATION
WISUTE TACHAWIBOONSAK : RABIES NEUTRALIZING ANTIBODY RESPONSE OF COMBINED ALUMINIUM-ADJUVANTED TETANUS AND CELL-CULTURE RABIES VACCINE FOR PRE-EXPOSURE RABIES VACCINATION. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. TERAPONG TANTAWICHIEN, M.D., THESIS COADVISOR : PROF. SUTHICHAI JITAPANKUL, M.D. 50 pp. ISBN 974-334-350-4.

The three-dose pre-exposure rabies vaccination (on days 0, 7 and 28) is recommended primarily for adults at professional risk of contracting the disease. In developing countries, which are endemic area of rabies, the residents especially children are at high risk of rabies through animal bites. Although pre-exposure vaccination has some benefits, it is limited by the high cost of the vaccines. The creation of new vaccine combinations may prove an economically acceptable mean by which to facilitate the acceptability of pre-exposure prophylaxis in developing countries. The purpose of this study is to determine the rabies neutralizing antibody reponse of combined aluminium-adjuvanted tetanus and cell-culture rabies vaccine for two-dose pre-exposure rabies vaccination (only the first dose of vaccine was the combined vaccine). Twenty-seven veterinarian students received two doses of 0.5 ml purified vero rabies vaccine (PVRV) intramuscularly into the deltoid on day 0 and 28 with dissolving the first dose of PVRV in aluminium hydroxide-adsorbed tetanus toxoid. Rabies neutralizing antibody (Nab) titers were determined by the rapid fluorescent focus inhibition test on day 0, 28 and 42.

All students developed protective antibody concentration (Nab > 0.5 IU/ml) against rabies on day 28 and 42. The geometric mean (GMT) of Nab titers on day 42 (17.49 IU/ml) were statistically significantly higher than protective antibody concentration ($p < 0.05$). No serious adverse effects or systemic reactions were reported.

In conclusion, a two-dose regimen of PVRV intramuscularly on day 0 and 28 with aluminium hydroxide-adsorbed tetanus toxoid as the solvent for the first dose of vaccine is a safe and economical method for pre-exposure rabies vaccination in developing countries.

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต .....
สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....
ปีการศึกษา 2542 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของรองศาสตราจารย์ นายแพทย์ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นที่มีประโยชน์ต่อการวิจัยด้วยดีมาตลอด

ขอขอบพระคุณผู้ที่ได้ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการวิจัยได้แก่

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธานินทร์ อินทรกำธรชัย	ประธานคณะกรรมการบัณฑิตศึกษา
ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง อุษา ทิสยากร	กรรมการบัณฑิตศึกษา
อาจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร	กรรมการบัณฑิตศึกษา
ศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิศิษฏ์ สิตปรีชา	ผู้อำนวยการสถานเสาวภา สภากาชาดไทย
อาจารย์ สพ.ญ. ธิดา จรรยาชูกุล	คณะสัตวแพทย์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีมหานคร
คุณวิภาพร ใจเจริญทรัพย์ และเจ้าหน้าที่อีกหลายๆ ท่าน	พยาบาล และเจ้าหน้าที่ สถานเสาวภา สภากาชาดไทย
คุณผกามาศ ขาวปลอด	เจ้าหน้าที่ฝ่ายวิจัยพัฒนา สถานเสาวภา สภากาชาดไทย
คุณสุจิตรา ไทยทำนัส	เจ้าหน้าที่ฝ่ายวิจัยพัฒนา สถานเสาวภา สภากาชาดไทย
คุณอัญชลี พัตราภรณ์	เจ้าหน้าที่งานบัณฑิตศึกษาภาควิชาอายุรศาสตร์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย..... ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... จ
กิตติกรรมประกาศ..... ฉ
สารบัญ..... ช-ซ
สารบัญตาราง..... ฌ
สารบัญภาพ..... ญ
คำอธิบายคำย่อ..... ฏ
บทที่
1. บทนำ
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาการวิจัย..... 1
1.2 คำถามของการวิจัย..... 6
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... 6
1.4 สมมติฐานของการวิจัย..... 7
1.5 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย..... 7
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... 7
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
2.1 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... 8
3. วิธีดำเนินการวิจัย
3.1 รูปแบบการวิจัย 14
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย..... 14
3.3 วิธีการ 16
3.4 การสังเกตและการวัด..... 16
3.5 การเก็บรวบรวมข้อมูล..... 17
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล..... 17
3.7 ปัญหาทางจริยธรรม..... 17
3.8 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข..... 17
3.9 การบริหารงานวิจัยและตารางปฏิบัติงาน..... 18
3.10 งบประมาณ..... 18
4. ผลการวิจัย..... 19

สารบัญ (ต่อ)

บทที่ หน้า

5. อภิปรายผลการวิจัย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ
5.1 อภิปรายผลการวิจัย 35
5.2 สรุปผลการวิจัย 39
5.3 ข้อเสนอแนะ 40
รายการอ้างอิง 41
ภาคผนวก ก 45
ภาคผนวก ข 48
ประวัติผู้วิจัย 50

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางลำดับที่ หน้า

1. แสดงจำนวนของนิสิตสัตวแพทย์ที่ทำการศึกษาจำแนกตามเพศ.....20
2. แสดงจำนวนของนิสิตสัตวแพทย์ที่ทำการศึกษาจำแนกตามชั้นปีและเพศ.....21
3. แสดงจำนวนนิสิตสัตวแพทย์ที่มาตรวจเลือดในวันที่ 0, 28, 42, 180 และ 360.....22
4. แสดงระดับแอนติบอดีที่ตรวจได้จากนิสิตสัตวแพทย์ทั้งหมดในวันที่ 28 และ 42.....23-24
5. แสดงระดับแอนติบอดีที่ตรวจได้จากนิสิตสัตวแพทย์ทั้งหมดในวันที่ 180 และ 360.....25-26
6. แสดงระดับแอนติบอดีที่ตรวจได้จากนิสิตสัตวแพทย์ชาย.....27
7. แสดงระดับแอนติบอดีที่ตรวจได้จากนิสิตสัตวแพทย์หญิง.....28
8. แสดงค่า GMT and range of Nab titers ของวันที่ 28 และ 42.....29
9. แสดงค่า GMT ของระดับแอนติบอดีของวันที่ 28 และ 42 ในนิสิตชาย.....31
10. แสดงค่า GMT ของระดับแอนติบอดีของวันที่ 28 และ 42 ในนิสิตหญิง.....32

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ภาพลำดับที่ หน้า

1. แสดงการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีของวัคซีนผสม..... 5
2. แสดงค่า GMT ของนิสิตสัตวแพทย์ทั้งหมดในวันที่ 28 และ 42..... 30
3. แสดงค่า GMT ของนิสิตสัตวแพทย์ชายและหญิงในวันที่ 28 และ 42..... 33

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายคำย่อ

PVRV	= purified vero cell vaccine
REFIT	= rapid fluorescent focus inhibition test
Nab	= neutralizing antibody
GMT	= Geometric mean titer
BHK	= Baby Hamster Kidney
FITC	= fluorescene isothiocyanate
IU/ml	= international units per milliliter

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

โรคพิษสุนัขบ้าเป็นการติดเชื้อของระบบประสาทโดย Lyssavirus type 1. มนุษย์รู้จักโรคนี้มานานตั้งแต่ก่อนคริสตศักราช ในปัจจุบันโรคนี้ยังเป็นการติดเชื้อในระบบประสาทที่สำคัญในประเทศที่มีการแพร่ระบาดของโรคนี้ องค์การอนามัยโลกได้รายงานว่ามีผู้เสียชีวิตด้วยโรคพิษสุนัขบ้ามากกว่า 25,000 รายต่อปี ส่วนใหญ่เกิดในประเทศกำลังพัฒนา ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดได้รับเชื้อจากการถูกสุนัขกัด ในประเทศที่พัฒนาแล้วพบโรคพิษสุนัขบ้าในคนน้อย เนื่องจากมีการควบคุมการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์เลี้ยง อย่างไรก็ตาม ประเทศเหล่านี้ก็ยังมีปัญหาของการควบคุมโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์ป่า เช่น แรคคูน สกั๊ง ค้างคาว สุนัขจิ้งจอก ฯลฯ

ในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศในยุโรปตะวันตก ผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้าส่วนใหญ่มักเกิดจากสัตว์ป่ากัดหรือจากการมาท่องเที่ยวในพื้นที่ที่ยังมีโรคนี้ชุกชุม

โรคพิษสุนัขบ้าเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศไทย ในอดีตการให้วัคซีนป้องกันหลังสัมผัสโรคไม่แพร่หลาย และยังใช้วัคซีนที่ทำจากสมองสัตว์ (nerve tissue culture vaccine) ซึ่งมีคุณภาพต่ำและทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทที่รุนแรง

ในอดีตอัตราตายจากโรคพิษสุนัขบ้าในประเทศไทยที่ได้มีรายงานต่อกระทรวงสาธารณสุขมีมากกว่า 300 รายต่อปี ในช่วง 10 กว่าปีที่ผ่านมา ได้มีการรณรงค์การควบคุมโรคพิษสุนัขบ้าภายหลังสัมผัสโรคกับสัตว์โดยเฉพาะสุนัข และการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแก่คนไทยเพิ่มขึ้น รวมทั้งการพัฒนาวัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยง (tissue culture rabies vaccine) และวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์ (purified duck embryo vaccine) ซึ่งมีผลในการป้องกันโรคได้ดีกว่าและมีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากวัคซีนน้อย แม้ว่าวัคซีนจะมีราคาแพงก็มีความพยายามในการหารูปแบบการให้วัคซีนที่เหมาะสมในประเทศไทยเพื่อประหยัดค่าใช้จ่ายทำให้อัตราการเกิดโรคพิษสุนัขบ้าในคนไทยลดลงอย่างชัดเจน

การควบคุมป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในประเทศไทย

สุนัขเป็นพาหะสำคัญของโรค การให้ความรู้และการรักษาภายหลังการสัมผัสโรคเป็นสิ่งสำคัญ วัคซีนและอิมมูโนโกลบุลินที่มีคุณภาพดีและปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์น้อยจะมีราคาค่อนข้างแพง การนำผลิตภัณฑ์ดังกล่าวมาใช้แทนวัคซีนที่ทำจากสมองสัตว์และอิมมูโนโกลบุลินที่ทำจากเซรุ่มของม้า (crude equire rabies immune globulin) ซึ่งมีคุณภาพต่ำมักมีปัญหาในเรื่องของค่าใช้จ่าย ดังนั้นการควบคุมป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในประเทศไทยควรคำนึงถึงสิ่งต่าง ๆ ดังนี้

การควบคุมสุนัขจรจัดในประเทศและการรณรงค์การให้วัคซีนแก่สุนัขและสัตว์อื่น ๆ เช่น แมว สุนัขเป็นพาหะสำคัญของการติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าในประเทศไทย (ร้อยละ 95-96) รองลงมาคือแมว (ร้อยละ 3-4) นอกนั้นพบได้น้อยกว่าร้อยละ 0.5 คือ ชะมด พังพอน นากกินปลา แม้ว่าพบโรคพิษสุนัขบ้าได้บ้างในโค กระบือ แพะ แกะ และม้าก็ยังไม่พบว่ามีความสำคัญในการนำโรค มีผู้ประเมินว่ามีสุนัขอยู่ในประเทศไทยประมาณ 8-10 ล้านตัวและส่วนใหญ่เป็นสุนัขจรจัด ดังนั้นจึงจำเป็นต้องเร่งการกำจัดสุนัขไม่มีเจ้าของและการคุมกำเนิดสุนัขโดยการทำหมันหรือฉีดยาคุมกำเนิดสุนัขเพศเมีย ขณะเดียวกันก็ควรมีเป้าหมายในการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในสุนัขให้มากกว่าร้อยละ 80 ของสุนัขทั้งหมด ปัจจุบันสุนัขได้รับวัคซีนประมาณ 2.5-3 ล้านตัวต่อปี แต่มักไม่ได้รับวัคซีนต่อเนื่องตามกำหนด

2. ยกเลิกการใช้วัคซีนที่ทำจากสมองสัตว์ซึ่งราคาถูกแต่ประสิทธิภาพในการป้องกันโรคต่ำกว่าวัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงหรือวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์ และยังมีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทที่รุนแรง ปัจจุบันประเทศไทยเลิกใช้วัคซีนชนิดนี้ตั้งแต่ปี พ.ศ.2535

3. ส่งเสริมการให้วัคซีนแก่ผู้สัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า โดยใช้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงหรือวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์ ซึ่งมีประสิทธิภาพดีในการสร้างภูมิคุ้มกันโรค (neutralizing antibody) ได้ดีกว่าและรวดเร็วกว่า ปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากการใช้วัคซีนก็น้อยและไม่รุนแรง

4. ส่งเสริมการให้วัคซีนซึ่งมีประสิทธิภาพดีแต่ราคาแพงโดยการใช้วิธีการฉีดแบบประหยัดวัคซีนแต่ได้ผลในการรักษาเช่นเดียวกับการรักษามาตรฐาน การใช้วัคซีนแบบประหยัดเพื่อลดค่าใช้จ่ายจะเป็นแนวทางสำคัญในการที่จะทำให้ผู้ป่วยที่สัมผัสโรคทุกรายได้รับการรักษาที่ถูกต้อง

5. ส่งเสริมการใช้อิมมูโนโกลบุลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (Rabies immune globulin, RIG) องค์การอนามัยโลกต้องการให้ทุกประเทศใช้อิมมูโนโกลบุลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดที่ผลิตจากมนุษย์ (human rabies immune globulin, HRIG) ในการรักษาผู้ป่วยดังเช่นในประเทศพัฒนาแล้ว เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศในยุโรป แต่ในประเทศยากจนคงเป็นไปไม่ได้ ดังนั้นการใช้อิมมูโนโกลบุลินที่ผลิตจากม้า (equine rabies immune globulin, ERIG) ก็ยังเป็นหลักในการรักษาเนื่องจากราคาถูกกว่า, ในประเทศไทย ERIG ที่ใช้เป็นแบบที่ทำให้บริสุทธิ์มากขึ้น (purified ERIG) ซึ่งจะลดปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ crude ERIG

6. ส่งเสริมการให้วัคซีนแบบป้องกันก่อนการสัมผัสโรค (pre-exposure) ในบุคคลที่มีความเสี่ยงสูงต่อการสัมผัสโรค เช่น เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับโรคพิษสุนัขบ้า, เจ้าหน้าที่ดูแลสัตว์ป่า บุรุษไปรษณีย์, สัตวแพทย์ รวมทั้งผู้ดูแลสัตว์ ฯลฯ นอกจากนี้ในประเทศที่พัฒนาแล้วยังมีข้อบ่งชี้การให้วัคซีนแบบนี้แก่ผู้ที่จะเดินทางหรืออาศัยในพื้นที่ที่มีโรคพิษสุนัขบ้า ซึ่งมีสุนัขเป็นพาหะที่สำคัญ[1] และควรพิจารณาให้ในคนซึ่งอาศัยอยู่ในพื้นที่ที่เป็น endemic area เช่น คนทั่วไป (โดยเฉพาะผู้ที่เลี้ยงสุนัข, แมว)[1] และเด็กซึ่งมีโอกาสเสี่ยงสูงในการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า ทั้งนี้อาจสามารถป้องกันการสัมผัสโรคในกรณีที่ไม่ทราบ และการให้วัคซีนหลังสัมผัสโรค จะใช้วัคซีนน้อยกว่าเพราะเป็นการฉีดกระตุ้นและไม่จำเป็นต้องได้รับอิมมูโนโกลบุลิน (ซึ่งมีผลข้างเคียงมาก)ในประเทศพัฒนาแล้ว พบว่าอัตราการให้วัคซีนก่อนสัมผัสโรคจะสูงกว่าอัตราการให้วัคซีนหลังสัมผัสโรคมาก (ร้อยละ 60-90)[2]

ในปัจจุบัน เป็นที่ยอมรับว่าวัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงและวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์เป็นวัคซีนซึ่งทำให้เกิดภูมิคุ้มกันโรคดีกว่าวัคซีนที่ทำจากสมองสัตว์ เช่น Semple vaccine หรือ sucking mouse brain vaccine โดยพบว่า neutralizing antibody ขึ้นสูงภายใน 10-14 วัน หลังได้รับวัคซีนเข็มแรก ประเทศไทยได้ยกเลิกการใช้วัคซีนทำจากสมองสัตว์

ปัจจุบันวัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงและวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์ที่ใช้ในประเทศไทยมี 4 ชนิด คือ

1. HDCV (human diploid cell vaccine ขนาด 1 มล. เมื่อละลาย)
2. PCEC (purified chick embryo vaccine ขนาด 1 มล. เมื่อละลาย)
3. PVRV (purified vero cell vaccine ขนาด 0.5 มล. เมื่อละลาย)
4. PDEV (purified duck embryo vaccine ขนาด 1 มล. เมื่อละลาย)

วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงชนิดแรกที่เริ่มมีคือ HDCV เริ่มใช้ในปี 1975 และจัดเป็นวัคซีนมาตรฐาน [3-7] ส่วน PVRV ได้เริ่มมีการศึกษามากขึ้นและนำมาใช้ในปี 1983[8,9] โดยพบว่า PVRV ไม่ต่างจาก HDCV ในแง่ immunogenicityและไม่มี serious side-effects[10,11] ปัจจุบันมีใช้มากกว่า12ล้านโด๊สมากกว่า 40 ประเทศทั่วโลก

หลักการของการให้วัคซีนป้องกันโรคก่อนการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า คือการให้วัคซีน 3 หรือ 4 ครั้งภายใน 1-2 เดือน เพื่อให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกัน (primary immunization) พบว่าการให้วัคซีนเพียง 2 ครั้งจะทำให้ระดับภูมิคุ้มกันต่ำกว่า[12]

ในการให้วัคซีนป้องกันโรคก่อนการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าองค์การอนามัยโลกกำหนดให้ใช้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงหรือวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 วัคซีนโด๊ส หรือฉีดเข้าในผิวหนังในขนาด 0.1 มล. ของวัคซีน 1 จุด ฉีดบริเวณต้นแขนในวันที่ 0, 7 และวันที่ 21 หรือ 28 [13] ปัจจุบันการใช้วัคซีนฉีดเข้าในผิวหนังในขนาด 0.1 มล. พบว่าให้ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นต่ำกว่า

และพบว่าที่ 1 ปีหลังรับวัคซีนมีอยู่เพียง 50% ที่ยังมีภูมิคุ้มกันโรค (Neutralizing antibody) สูงกว่าระดับป้องกันโรคได้[14,15] เมื่อเปรียบเทียบกับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 3 เข็ม ซึ่งพบว่ายังมีภูมิคุ้มกันสูงกว่าระดับป้องกันโรคมากกว่า 80% อย่างไรก็ตามพบว่าการฉีดกระตุ้นสามารถเพิ่มภูมิคุ้มกันได้อย่างรวดเร็ว การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม (ในวันที่ 0 และ 28) นิยมใช้ในประเทศฝรั่งเศส และประเทศอังกฤษ พบว่าปลอดภัยและให้ระดับภูมิคุ้มกันที่สูงเพียงพอ[5,16] แต่การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม ระดับภูมิคุ้มกันต่ำกว่าฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 3 เข็ม ที่ 1 ปี และอยู่ในระดับป้องกันโรคได้สั้นกว่า มีการศึกษาการให้วัคซีนป้องกันหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า โดยใช้ tetanus toxoid ละลาย cell cultrue rabies vaccine คือ PVRV ซึ่งเป็นวัคซีนที่อยู่ในรูปผงแห้ง (lyophilized) และทำจากบริษัทเดียวกัน (Institute Merieux in Lyon, France) พบว่า ระดับ rabies neutralizing antibody สูงกว่าการฉีด PVRV อย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[17] adjuvant effect เกิดจากตัว aluminium hydroxide ที่ผสมอยู่ใน tetanus toxoid เพราะถ้าใช้ tetanus toxoid ที่ไม่ใส่ aluminium hydroxide มาละลาย PVRV จะพบระดับของ Rabies Neutralizing antibody ไม่แตกต่างจากการฉีด PVRV อย่างเดียว การนำเอา aluminium hydroxide ซึ่งเป็น adjuvant มาผสมโดยตรงกับ rabies vaccines นั้นจะทำให้รูปผงแห้ง (lyophilized form) ไม่ได้ เพราะเวลาทำละลายก่อนฉีด adjuvant จะละลายได้ไม่ดี จึงต้องอยู่ในรูปของสารละลาย (soluble vaccine) เท่านั้นซึ่งมีข้อเสียคือเก็บไว้ได้ไม่นานเท่า lyophilized vaccine

หลักการของ adjuvant คือ สารบางชนิดเมื่อให้เข้าไปพร้อมกับ immunogen (สารที่กระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันในสภาวะที่พอเหมาะ) ทำให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อ immunogen นั้นเพิ่มขึ้นกว่าการให้เข้าไปตามลำพัง โดย adjuvant จะทำหน้าที่ปล่อย immunogen ออกไปช้า ๆ ทำให้อยู่ได้นานขึ้นและกระตุ้นอย่างต่อเนื่องต่อเซลล์ลิมโฟซัยท์และแมคโครฟาจ (สามารถย่อยและแปรรูปแอนติเจนเพื่อนำเสนอต่อลิมโฟซัยท์ได้ดีขึ้น) adjuvantที่นิยมใช้ในคนส่วนใหญ่เป็น aluminium salts เช่น aluminium hydroxide, aluminium phosphate หรืออาจเป็น calcium salts เช่น calcium phosphate เป็นต้น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 1 แสดงการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีของวัคซีนผสม

Rabies vaccine

\+ (ละลายใน)

Aluminium – adjuvanted Tetanus vaccine

↓

Aluminium hydroxide (adjuvant)

ปล่อย immunogen (rabies vaccine) ออกไปช้า ๆ

↓

เซลล์ลิมโฟซัยท์ถูกกระตุ้นอย่างต่อเนื่อง

↓

มีการสร้างแอนติบอดีเพิ่มสูงขึ้นและอยู่ได้นาน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การผสมวัคซีนในเข็มเดียวกันเพื่อสะดวกในการฉีดและเจ็บตัวน้อยครั้งลงโดยวัคซีนแต่ละชนิดในส่วนผสมต้องไม่เสื่อมคุณภาพและไม่เกิดภาวะ antigenic competition คือ ไม่ไปกระทบหรือกดการตอบสนองต่อแอนติเจนหรือวัคซีนชนิดอื่นที่ให้เข้าไปพร้อมกัน

วัคซีนผสมระหว่างวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าและวัคซีนป้องกันบาดทะยักได้มีการศึกษากันและพบว่าปลอดภัยทั้งในสัตว์ทดลอง[18] และมนุษย์[19] การให้ fetal bovine kidney cell rabies vaccine หรือ suckling mouse brain rabies vaccine ละลายในหรือให้พร้อมๆ กันกับ calcium phosphate adsorbed tetanus toxoid ทำให้ระดับแอนติบอดีสูงกว่าให้ rabies vaccine ตามลำพังและไม่มีผลกระทบต่อ antitetanus antibody[19]

การศึกษานี้จึงได้ทำการศึกษาถึงการตอบสนองของแอนติบดีของวัคซีนผสมระหว่างวัคซีนป้องกันบาดทะยักที่มีอลูมิเนียมและวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง ในการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า แบบให้ก่อนสัมผัสโรคชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม (เฉพาะเข็มแรกเท่านั้นที่เป็นวัคซีนผสม) เพื่อดูว่าการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม วิธีนี้สามารถนำมาใช้ในอนาคตได้หรือไม่ เนื่องจากสะดวก, ประหยัดกว่า, เจ็บตัวน้อยกว่าและผลข้างเคียงน้อย

คำถามของการวิจัย (Research Question)

คำถามหลัก การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรคชนิดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็มโดยเข็มแรกเป็นวัคซีนผสมระหว่างวัคซีนป้องกันบาดทะยักที่มีอลูมิเนียมและวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง จะทำให้ระดับ rabies neutralizing antibody สูงเกินกว่า 0.5 IU/ml ซึ่งเพียงพอในการป้องกันโรคได้หรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objective)

เพื่อศึกษาการตอบสนองของ rabies neutralizing antibodyต่อการฉีดวัคซีนผสมระหว่างวัคซีนป้องกันบาดทะยักที่มีอลูมิเนียมและวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง ในการฉีดป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรคชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม (เฉพาะเข็มแรกเท่านั้นที่เป็นวัคซีนผสม)

สมมติฐานของการวิจัย (Hypothesis)

การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรคชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม โดยเข็มแรกเป็นวัคซีนผสมระหว่างวัคซีนป้องกันบาดทะยักที่มีอลูมิเนียมและวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยงจะทำให้ค่าเฉลี่ยของระดับแอนติบอดีในวันที่ 42 (2 สัปดาห์หลังฉีด

เข็มที่ 2) สูงกว่าค่าเฉลี่ยของระดับแอนติบอดีที่ใช้ในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ซึ่งเท่ากับ 0.5 IU/ml

<u>คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย</u>

ระดับ rabies neutralizing antibody ที่สูงเกินกว่า 0.5 IU/ml ถือว่าเพียงพอในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า

<u>ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย</u> **(Expected Benefit and Application)**

ผลระยะสั้นที่ได้คือ การได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรคของนิสิตสัตวแพทย์ที่เข้าร่วมในการศึกษานี้

ผลระยะยาวคือ การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็มวิธีนี้ อาจนำมาใช้ในอนาคต เนื่องจากสะดวก, ประหยัดกว่า เจ็บตัวน้อยครั้งกว่า และผลข้างเคียงน้อย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

<u>ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง</u> (Review of the Related Literatures)

ในปี ค.ศ. 1978 Nicholson KG และคณะ[3] ได้ทำการศึกษา antibody responses ตามหลังการฉีด human diploid cell rabies virus vaccine (HDCV) ใน 77 volunteers ซึ่งมี risk of exposure to rabies virus อายุ 19-61 ปี (เฉลี่ย 33.1 ปี) เป็นผู้หญิง 27 คนและผู้ชาย 50 คน โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ :-

กลุ่มแรก (38 คน) ได้รับ HDCV 1 ml เข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0, 28 และ 56

กลุ่มที่สอง (39 คน) ได้รับ HDCV 0.1 ml ฉีด id ในวันที่ 0, 28 และ 56

หลังจากนั้นแต่ละคน จะได้รับสุ่มเลือกเพื่อฉีด booster ที่ 6, 12 หรือ 24 เดือน อย่างใดอย่างหนึ่งโดยฉีด id (0.1 ml) หรือ deep subcutaneous (1 ml) ทุกคนได้รับการเจาะเลือดตรวจระดับแอนติบอดีในวันที่ 0, 1, 2, 3, 6, 12, 24 และ 36 เดือน และ 1 เดือนหลังจาก booster พบว่า หลังได้รับวัคซีน 1 เข็ม ที่ 1 เดือน ทุกคนมีระดับแอนติบอดีสูงเพียงพอในการป้องกันโรคได้ และการตอบสนองของแอนติบอดีในกลุ่มที่ฉีด id ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แต่หลังจากฉีดเข็มที่ 2 และ 3 แล้ว ในกลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ จะมีระดับแอนติบอดีสูงกว่ากลุ่มที่ฉีด id โดยเฉพาะที่ 2, 3 และ 12 เดือน ค่า geometric mean titers (GMT) of antibody ในกลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ สูงกว่ากลุ่มที่ฉีด id ถึง 2 เท่า นอกจากนี้การฉีดเข็มกระตุ้น (booster) ที่ 6, 12 หรือ 24 เดือน ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันในการตอบสนองของแอนติบอดี แต่พบว่าระดับแอนติบอดีจะสูงกว่าถ้าฉีดกระตุ้นที่ระยะเวลานานกว่า

ในปี ค.ศ.1975 Aoki FY และคณะ[5] ได้ศึกษา immunogenicity and acceptability of a human diploid-cell culture rabies vaccine (HDCV) in volunteers ทั้งหมด 35 คน โดย 16 คน ได้รับการฉีด HDCV 1 ml เข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0 และ 28 ส่วนอีก 19 คน ได้รับการฉีด HDCV 0.1 ml id ในวันที่ 0 และ 28 พบว่าการตอบสนองของแอนติบอดี โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อกับการฉีด id ไม่แตกต่างกันแต่การฉีด id มีผลข้างเคียงเฉพาะที่มากกว่า โดยพบอาการแดง (redness) บริเวณตำแหน่งที่ฉีดมากที่สุดเท่ากับ 15 ใน 19 ราย (คิดเป็น 79%) หลังฉีด id เข็มแรก และ 14 ใน 19 ราย (คิดเป็น 74%) หลังฉีด id เข็มที่ 2 นอกจากนี้พบว่า การฉีดทั้ง 2 วิธีให้ระดับแอนติบอดีที่ 4 สัปดาห์หลังฉีดเข็มแรก สูงเพียงพอในการป้องกันโรค และที่ 4 สัปดาห์หลังฉีดเข็มที่ 2 ให้ระดับแอนติบอดีสูงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$)

ในปี ค.ศ. 1988 Klietmann W และคณะ[9] ได้ศึกษาถึง efficacy ของ purified inactivated rabies vaccine prepared on vero cell line (PVRV) produced at the Institute Merieux, Lyon, France ในการให้แบบก่อนและหลังสัมผัสโรค (pre-and post exposure treatment) ในอาสาสมัคร 82 คน ซึ่งเป็นนักศึกษาหรือทำงานในคณะสัตวแพทย์ของ University of Giessen (FRG) อายุ 22-48 ปี แบ่งเป็น 4 กลุ่ม :

โดย 2 กลุ่มแรกได้วัคซีนแบบ pre-exposure (กลุ่มแรกในวันที่ 0, 7 และ 21, กลุ่มที่สองวันที่ 0, 28 และ 56)

กลุ่มที่สามให้แบบ post-exposure (วันที่ 0, 3, 7, 14, 28 และ 90)

และกลุ่มที่สี่ซึ่งเคยได้รับวัคซีนมาก่อน ให้ฉีดกระตุ้น 1 เข็ม

พบว่าการฉีดวัคซีน PVRV เข้ากล้าม 3 เข็ม (pre-exposure) ทั้ง 2 แบบ จะทำให้ระดับภูมิคุ้มกัน (rabies neutralizing antibodies) ขึ้นสูงมาก นอกจากนี้ผลข้างเคียงน้อยมาก ส่วนใหญ่เป็นเพียงปวด, บวมและแดงบริเวณที่ฉีด

ในปี ค.ศ. 1989 Ajjan N และ Pilet C[20] ได้ทำการศึกษาแบบ double blind เพื่อเปรียบเทียบ tolerance และ efficacy ของ new inactivated rabies vaccine grown on vero cells (PVRV) กับ vaccine cultivated on human diploid cells (HDCV) โดยฉีดแบบ pre-exposure เข้ากล้าม 3 เข็ม วันที่ 0, 7 และ 21 (WHO recommended) ในอาสาสมัคร 144 คน ซึ่งเป็นนักศึกษาและอาจารย์ที่ Alfort Veterinary School อายุ 19-41 ปี

พบว่าทั้ง PVRV และ HDCV มี excellent immunogenicity ค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกันที่วัดได้ในกลุ่มที่ฉีด PVRV จะสูงกว่า HDCV และระดับภูมิคุ้มกันจะลดลงอย่างรวดเร็ว 4 เดือนหลังฉีดครั้งแรก และอยู่ในระดับคงที่ต่อมาจนถึง 21 เดือนหลังฉีดครั้งแรกเหมือนกันทั้ง 2 วัคซีน นอกจากนี้ไม่พบ serious side effect จากทั้ง 2 วัคซีน ยกเว้น ไข้, ปวด,บวมแดงบริเวณที่ฉีด

ในปี ค.ศ. 1986 Pappaioanon M และคณะ[21] ได้ทำการศึกษา randomized controlled trial เพื่อดูว่า antibody response จะถูก suppress เมื่อให้ยา chloroquine (ซึ่งเป็นยาป้องกันมาลาเรีย โดยใช้ขนาด 300 mg ของ chloroquine base ต่อสัปดาห์) ร่วมไปกับการให้ pre-exposure immunization ด้วย human diploid-cell rabies vaccine ฉีดในผิวหนัง (intradermal) หรือไม่ ในนิสิตสัตวแพทย์ 51 คน โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม พบว่า ค่าเฉลี่ยของ rabies neutralizing titer ในกลุ่มที่ได้ Chloroquine ร่วมด้วย มีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในแต่ละวันที่ทดสอบ : day 28 ($p = 0.0094$), day 49 ($p = 0.0008$) และ day 105 ($p = 0.0002$) สรุปว่า chloroquine ในขนาดที่ใช้ป้องกันมาลาเรียสามารถลด antibody response ในการฉีด primary immunization ด้วย intradermal human diploid cell rabies vaccine

ในปี ค.ศ. 1982 Turner GS และคณะ[22] ได้ศึกษา antibody response ในอาสาสมัครที่มี risk ของการ exposure ต่อ rabies virus จำนวน 194 คน อายุ 14-61 ปี โดยติดตามไปเป็น

เวลา 3 ปีหลังจาก primary immunization โดยใช้ฉีด human diploid cell rabies vaccine 1 เข็ม, 2 เข็ม และ 3 เข็ม เข้าในผิวหนัง (ID) หรือเข้ากล้ามและฉีด booster ให้ที่ 6 เดือน, 12 เดือน และ 24 เดือน ตามลำดับ พบว่าระดับภูมิคุ้มกันที่สูงและอยู่นานที่สุดเกิดในกลุ่มที่ได้รับการฉีด 3 เข็ม

ในปี ค.ศ. 1987 Rodrigues FM และคณะ[23] ได้ศึกษา antibody response หลังการให้ pre-exposure prophylaxis ด้วย human diploid cell rabies vaccine (HDCV) โดยฉีดเข้ากล้าม 2 เข็มห่างกัน 4 สัปดาห์ ตามด้วยฉีดกระตุ้นหลังจากนั้น 1 ปี และได้ติดตามต่อไปอีก 5 ปี ในเจ้าหน้าที่ห้อง lab ไวรัสที่ประเทศอินเดีย 22 คน พบว่ามีอยู่ 16 คน หลังฉีดเข็มแรก, 21 คน หลังฉีดเข็มที่ 2 และ 18 คนหลังฉีดกระตุ้น 1 ปีต่อมา มี protective levels of neutralizing antibody ($\geq$ 0.5 IU/ml) นอกจากนี้ 5 ปีหลังฉีดกระตุ้น 11 ใน 14 คน (79%) ยังมีระดับของ neutralizing antibody > 0.5 IU/ml

ในปี ค.ศ. 1986 Dureux B และคณะ[8] ได้ทำการศึกษา inactivated rabies vaccine cultivated on vero cells (PVRV) โดยใช้ immunization schedules recommended for HDCV ที่ประเทศฝรั่งเศส ใน 376 คน สำหรับกลุ่มที่ได้รับ pre-exposure vaccination 123 คน ใช้ two immunization schedules คือ ฉีดเข้ากล้ามหรือใต้ผิวหนัง 2 เข็มในวันที่ 0, 28 และฉีดกระตุ้น 1 ปีต่อมา (จำนวน 52 คน) และ ฉีดเข้ากล้ามหรือใต้ผิวหนัง 3 เข็มวันที่ 0, 7, 28 (จำนวน 71 คน) พบว่า การฉีดแบบ 3 เข็ม ให้ระดับ neutralizing antibody เพิ่มขึ้นรวดเร็วและสูงกว่าแบบ 2 เข็ม (ค่าเฉลี่ย = 30.5 IU/ml และ 8.40 IU/ml ตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.002$) นอกจากนี้ความปลอดภัยของวัคซีน PVRV เป็นที่น่าพอใจ, มีผลข้างเคียงน้อยและไม่รุนแรง คือ ปวด (13%), บวม (4%), แดง (13%) บริเวณตำแหน่งที่ฉีด, ไข้สูงเกิน 37.5°c พบเพียง 0.4% และไม่พบ allergic-type reactions

ในปี ค.ศ. 1993 Strady A และคณะ[24] ได้ทำการศึกษาแบบ prospective, randomized เปรียบเทียบ immunogenicity ของวัคซีน 2 ชนิด (HDCV กับ PVRV) และเปรียบเทียบ primary immunization ด้วยวิธีฉีดเข้ากล้าม 2 เข็ม (วันที่ 0, 28) กับ 3 เข็ม (วันที่ 0, 7, 28) ในอาสาสมัครที่มีอาชีพหรือทำงานเสี่ยงต่อโรคพิษสุนัขบ้า 312 คน อายุ 15-65 ปี โดยแบ่งเป็น 4 กลุ่มคือ HDCV 2 เข็ม, HDCV 3 เข็ม, PVRV 2 เข็ม และ PVRV 3 เข็ม วัด titer ของ neutralizing antibodies ใช้ immunofluorescence ทำการเปรียบเทียบ Seroprotection levels และค่า geometrical means of titers ของแต่ละกลุ่ม และติดตามไปเป็นเวลานาน 5 ปี พบว่า การฉีดแบบ 3 เข็ม ให้ระดับ neutralizing antibody สูงกว่าแบบ 2 เข็ม และไม่มีความแตกต่างอย่างชัดเจนระหว่างวัคซีน 2 ชนิด (HDCV กับ PVRV) การฉีด PVRV แบบ 2 เข็มมี seroprotection rate ที่ 5 ปี = 68.3% ขณะที่ฉีดแบบอื่น seroprotection rate เท่ากับ 93.1% หรือมากกว่า

ในปี ค.ศ. 1998 Strady A และคณะ[25] ได้ทำการศึกษาแบบ prospective ติดตามไปเป็นระยะเวลานานถึง 10 ปี เพื่อเปรียบเทียบและยืนยันว่าการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามแบบ 3 เข็ม ให้ผล long-term immunogenicity ที่เหนือกว่าฉีดเข้ากล้ามแบบ 2 เข็ม (ซึ่งใช้ในประเทศฝรั่งเศสมาจนถึงปี ค.ศ. 1996) โดยฉีดกระตุ้น 1 ปีถัดมาทั้ง 2 แบบ ในอาสาสมัครที่มีอาชีพหรือทำงานเสี่ยงต่อโรคพิษสุนัขบ้า 312 คน อายุ 15-65ปี ใช้วัคซีน 2 ชนิด (HDCV หรือ PVRV) ฉีดแบบเข้ากล้าม 2 เข็ม (day 0, 28) หรือ เข้ากล้าม 3 เข็ม (day 0, 7, 28) แบ่งเป็น 4 กลุ่ม คือ HDCV 2 เข็ม, HDCV 3 เข็ม, PVRV 2 เข็ม, และ PVRV 3 เข็ม ทำการวัด neutralizing antibodies หลังจากฉีดครบแล้ว, ฉีดกระตุ้นที่ 1 ปี และทุกปีติดต่อกันอีกเป็นเวลา 10 ปี ได้ผลยืนยันว่าฉีดเข้ากล้าม 3 เข็มให้ long-term immunogenicity เหนือกว่าฉีดเข้ากล้าม 2 เข็ม, การฉีดเข้ากล้าม 3 เข็ม ของ PVRV ให้ผลของ immunogenicity เท่ากันกับ HDCV การฉีดกระตุ้นที่ 1 ปี จะทำให้มี long-term seroconversion (titer $\geq$ 0.5 IU/ml) และ antibody titer ที่ 2 สัปดาห์หลังฉีดกระตุ้น 1 ปี เป็นตัวทำนายถึง long-term immunity

ในปี ค.ศ. 1989 Phanuphak P และคณะ[17] ได้ทำการศึกษาผลของการรวมวัคซีน tetanus toxoid ใน Syringe เดียวกันกับ purified vero cell rabies vaccine (PVRV) ใน 2-1-1 regimen ของ post-exposure rabies prophylaxis ในอาสาสมัคร 62 คน (17 Veterinarian students and 45 health personnel) อายุ 19-52 ปี โดยมี 4 กลุ่มเปรียบเทียบกันคือ

กลุ่ม A : ได้รับวัคซีน PVRV ฉีดเข้ากล้าม 5 เข็ม (day 0, 3, 7, 14, 28)

กลุ่ม B : ได้รับวัคซีน PVRV ฉีดเข้ากล้าม 4 เข็ม (day 0, 7, 21) โดยฉีดเข้ากล้ามบริเวณ deltoid แต่ละข้างรวม 2 เข็ม ใน day 0 และ 1 เข็ม ใน day 7 และ 21

กลุ่ม C : ได้รับวัคซีน 2-1-1 regimen เหมือนกลุ่ม B แต่ 1 ใน 2 เข็มของ PVRV ที่ฉีดใน day 0 และ PVRV ที่ฉีด day 21 จะละลายใน 0.5 ml dose of aluminium hydroxide-adsorbed purified tetanus toxoid (Tetavax)

กลุ่ม D : เหมือนกลุ่ม C แต่ใช้ aluminium-free tetanus toxoid แทน

พบว่ากลุ่ม B นั้น immnogenic เหมือนกลุ่ม A ขณะที่ประหยัดวัคซีนไป 1 โด๊ส และลดการมาฉีดวัคซีนไป 2 ครั้ง เมื่อ aluminium hydroxide-adsorbed tetanus toxoid นำมาใช้ละลาย PVRV ใน day 0 (1 ใน 2 doses) และ 21 neutralizing antirabies antibody จะสูงขึ้นกว่ากลุ่มอื่น ตั้งแต่ day 14-90. aluminium-free tetanus toxoid นั้น ineffective นอกจากนี้ผลข้างเคียง (side effects) จากวัคซีนผสมนี้ไม่ได้เพิ่มขึ้น

ในปี ค.ศ. 1997 Lang J และคณะ[26] ได้ทำการศึกษา feasibility ของการให้ pre-exposure rabies vaccination ร่วมกับ combined diphtheria, tetanus, whole-cell pertussis และ inactivated poliomyelitis vaccine (DTP-IPV) ใน infants เวียดนาม 84 คน โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม, กลุ่มแรกได้ DTP-IPV vaccine 3 doses ที่อายุ 2, 3 และ 4 เดือน (n = 43) ส่วนกลุ่มที่

สองเหมือนกลุ่มแรกแต่เพิ่ม purified vero cell rabies vaccine (PVRV) ฉีดเข้ากล้ามที่ต้นขาด้านตรงข้าม 2 doses ที่อายุ 2, 4 เดือน (n = 41) แล้วเปรียบเทียบ safety และ immunogenicity ของ 2 กลุ่ม พบว่าที่ได้รับ PVRV vaccine ร่วมด้วยทุกคนมี protective antibody against rabies ที่ 1 เดือนหลังฉีด (geometric mean titer = 20.09 IU/ml, 95% CI = 15.2-26.6) และไม่พบว่ามีผลข้างเคียงที่รุนแรงเกิดขึ้นทั้ง 2 กลุ่ม

ในปี ค.ศ.1989 Lumbiganon P และคณะ[27] ได้ศึกษาดู antibody response ของการฉีด pre-exposure vaccination เข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0, 7 และ 28 ด้วย purified chick embryo cell rabies vaccine (PCEC) โดยเปรียบเทียบการฉีด half dose (0.5 ml) กับ full dose (1 ml) regimen ในเด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี ทั้งหมด 25 คน (กลุ่มที่ฉีด 0.5 ml ทั้งหมด 13 คน อายุเฉลี่ย 7.6 ปี และกลุ่มที่ฉีด 1 ml ทั้งหมด 12 คน อายุเฉลี่ย 7.8 ปี) ที่รพ.ศรีนครินทร์ จ.ขอนแก่น พบว่า ในวันที่ 14 เด็กทุกคนมีระดับแอนติบอดีสูงกว่า 0.5 IU/ml ระดับแอนติบอดีสูงสุดในวันที่ 28 ถึงวันที่ 56 จากนั้นจะลดลงในวันที่ 90 เด็กในกลุ่มที่ฉีด 1 ml มีระดับแอนติบอดีสูงกว่าในกลุ่มที่ฉีด 0.5 ml แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการฉีดวัคซีน เด็กทุกคนปกติดีหลังติดตามไป 2-3 ปี

ในปี ค.ศ. 1976 Garner WR และคณะ[28] ได้ทำการศึกษาแบบ double-blind เพื่อประเมิน effectiveness of seroconversion และ side effect ของ vaccine 2 ชนิด คือ hamster kidney cell culture (HKCC) และ human diploid cell culture (HDCV) ในนิสิตสัตวแพทย์อาสาสมัครที่ Ohio State University จำนวน 31 คน โดยสุ่มเลือกเป็น 2 กลุ่ม :

กลุ่มแรก (16 คน) ได้รับ HDCV เข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0, 7 และ 28

กลุ่มที่สอง (15 คน) ได้รับ HKCC เข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0, 7 และ 28

พบว่า นิสิตสัตวแพทย์ทุกคนที่ได้รับวัคซีนไม่ว่าจะเป็น HDCV หรือ HKCC มีระดับแอนติบอดีสูงเพียงพอในการป้องกันโรคได้ที่ 14 วัน หลังได้รับวัคซีนเข็มแรก (seroconversion rate = 100%) ระดับแอนติบอดีมีแนวโน้มสูงขึ้นเร็วที่ 2 สัปดาห์หลังฉีดเข็มแรก ส่วนหลังฉีดเข็มที่ 2 จะค่อย ๆสูงขึ้นช้ากว่า และสูงขึ้นเพียงเล็กน้อยหลังฉีดเข็มที่สาม ผลข้างเคียงที่พบเล็กน้อยได้แก่ ไข้ต่ำ ๆ, ปวดศรีษะ และอักเสบเล็กน้อยและเป็นชั่วคราว ตรงตำแหน่งที่ฉีด โดยพบประมาณ 18.7% ในกลุ่มที่ได้ HDCV และ 15.9% ในกลุ่มที่ได้ HKCC ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง นอกจากนี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างวัคซีนทั้ง 2 ชนิด ในแง่การตอบสนองของแอนติบอดี แต่อาจเป็นเพราะ small sample size

ในปี ค.ศ. 1989 Dreesen DW และคณะ[29] ได้ทำการศึกษา antigenicity and side effects ของวัคซีน PCEC (purified chick embryo cell) เปรียบเทียบกับ human diploid cell rabies vaccine (HDCV) ในการให้วัคซีนแบบให้ก่อนสัมผัสโรค (pre-exposure) 3 เข็ม

(วันที่ 0, 7 และ 28) ในอาสาสมัคร 78 คน (ผู้ชาย 35 คน, ผู้หญิง 43 คน, อายุ 21-37 ปี) โดยสุ่มเลือกแบ่งเป็น 4 กลุ่ม คือ

กลุ่มที่ 1 (19 คน) : ได้รับ PCEC 1 ml เข้ากล้ามเนื้อ วันที่ 0, 7 และ 28

กลุ่มที่ 2 (20 คน) : ได้รับ HDCV 1 ml เข้ากล้ามเนื้อ วันที่ 0, 7 และ 28

กลุ่มที่ 3 (19 คน) : ได้รับ PCEC 0.1 ml id วันที่ 0, 7 และ 28

กลุ่มที่ 4 (20 คน) : ได้รับ HDCV 0.1 ml id วันที่ 0, 7 และ 28

พบว่า วัคซีนทั้ง 2 ชนิดไม่แตกต่างกันในแง่ immunogenicity และการฉีดเข้ากล้ามเนื้อให้ระดับแอนติบอดีที่สูงกว่าการฉีด id

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research Design)

การวิจัยเชิงทดลอง (experimental research) กลุ่มเดียว

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากรและตัวอย่าง (Population and Sample)

ประชากรเป้าหมาย

- นิสิตชั้นปีที่ 1-3 คณะสัตวแพทย์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีมหานครที่อาสาสมัคร (volunteer) เข้าร่วมการศึกษา

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

- อายุ 16-25 ปี
- ไม่มีประวัติได้รับ rabies vaccine มาก่อน
- ไม่มีประวัติรับประทานยาต่อไปนี้มาก่อนเลย
  - ยารักษามาลาเรีย (chloroquine)
  - steroid
  - immunosuppressive drugs
- ลงนามยินยอมเข้าร่วมในการศึกษานี้

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

- มีการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าตาม WHO category 2 (ถูกกัดเป็นรอยช้ำไม่มีเลือดออก, ถูกข่วนเล็กน้อย หรือรอยถลอกที่ไม่มีเลือดออกชัดเจน, สัตว์เลียผิวหนังที่มีบาดแผล) หรือ category 3 (บาดแผลถูกกัดหรือข่วนผ่านผิวหนังมีเลือดออกชัดเจน, สัตว์เลียหรือถูกน้ำลายสัตว์บริเวณเยื่อบุ)
- มีประวัติแพ้วัคซีน cell-culture rabies vaccine หรือ Tetanus toxoid
- มีประวัติได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันบาดทะยักครบ 3 เข็ม และเข็มสุดท้ายฉีดไปน้อยกว่า 5 ปี

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

สูตร $$n = \frac{Z_\alpha^{\,2}\,\sigma^2}{d^2}$$

กำหนดระดับความเชื่อมั่นในการสรุปข้อมูล = 95%

$$Z_\alpha = Z_{0.05/2} = 1.96 \text{ (two tail)}$$

จากการศึกษาก่อนหน้านี้[19] พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับ rabies neutralizing antibody (GMT) จากการฉีดวัคซีนผสมในวันที่ 0 และ 21 ใน 2-1-1 regimen (day 0, 7, 21) ของ post – exposure rabies prophylaxis ที่ day 90 เท่ากับ 9.22 ± 0.57 IU/ml (n = 15)

$$SE = \sigma/\sqrt{n}$$

$$\therefore \sigma = (SE)(\sqrt{n}) = (0.57)(\sqrt{15})$$

$$\sigma^2 = (0.57)^2(15) = 4.87$$

กำหนดให้ d คือค่าเฉลี่ยของระดับแอนติบอดี ที่แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้เท่ากับ 1 IU/ml

$$\therefore n = \frac{(1.96)^2(4.87)}{(1)^2} = 18.7 \approx 19 \text{ คน}$$

ถ้าคาดว่าจำนวนที่อาจหายไป หรือขาดการติดต่อ ≈ 10%

$$\therefore n = \frac{19}{0.9} = 21.1 \approx 22 \text{ คน}$$

ในการศึกษานี้ จะใช้ขนาดตัวอย่างเท่ากับ 30 คน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีการ (Intervention)

เนื่องจากเป็นการวิจัยเชิงทดลองโดยผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคนจะได้รับการฉีดวัคซีนผสม PVRV ละลายใน aluminium – adjuvanted tetanus toxoid เข้ากล้ามเนื้อต้นแขน ในวันที่ 0 และฉีด PVRV 0.5 มล. เข้ากล้ามเนื้อต้นแขน ในวันที่ 28

วัคซีนที่ใช้ :

1. PVRV (Institute Merieux, Lyon, France), potency of 8.7 IU per ampule, lot number N0980-8
2. Tetanus toxoid (Institue Merieux, Lyon, France), potency of 15 Lf per 0.5 ml, lot number P0320

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

การวัด rabies neutralizing antibody (Nab) ด้วยวิธี rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) โดย serum sample จะถูก inactivate ด้วยความร้อนที่ 56 องศาเซลเซียส ใช้ 2% bovine serum เป็น diluent ให้เป็น two-fold dilution ใน 96 – wells of tissue culture plates แล้ว mixed ด้วย standard strain of rabies virus incubate ที่ 37 องศาเซลเซียส ใน 5 % CO_2 incubator นาน 90 นาที จากนั้น add 50 microliter of 10^6 cell/ml of BHK (Baby Hamster Kidney) – 21 แล้ว incubate อีกนาน 20 ชั่วโมง ที่ 37 องศาเซลเซียส ใน 5 % CO_2 incubator. Plates จะถูก fix ด้วย 80% acetone และ stain ด้วย FITC (fluorescene isothiocyanate) – labelled antirabies conjugate นาน 30 นาทีที่ 37 องศาเซลเซียส แล้วนำไปดูด้วย fluorescent microscope แต่ละ well จะได้รับการอ่าน 8 fields ถ้าพบอย่างน้อย 1 positive cell ใน field ใดก็ตามถือว่า positive ใช้ 50% inhibition of fluorescence และคำนวณโดยใช้วิธีของ Speerman Karber.

Nab titers จะวัดออกมาเป็น international units per milliliter (IU/ml) โดยใช้ WHO standard serum เป็น reference serum การตรวจเลือดหา Nab titers ทำในวันที่ 0, 28, 42, 180 และ 360

การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

เก็บข้อมูลจากค่า Nab titers ที่วัดได้ของแต่ละคน ในแต่ละครั้ง

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

การสรุปข้อมูล (Summarization of Data) เนื่องจากเป็นข้อมูลเชิงปริมาณที่ได้จากการวัดเป็นค่าต่อเนื่อง จึงสรุปเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ได้แก่ geometric mean titer (GMT)

การนำเสนอข้อมูล (Data Presentation) ในรูปของ Histogram

การทดสอบสมมติฐาน (Hypothesis testing) ดูค่าเฉลี่ยของระดับแอนติบอดีในวันที่ 42 (2 สัปดาห์หลังฉีดเข็มที่ 2) เทียบกับค่าเฉลี่ยของระดับแอนติบอดีที่ใช้ในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าซึ่งเท่ากับ 0.5 IU/ml

ปัญหาที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิเคราะห์ข้อมูล เช่น ข้อมูลขาดหายไปหรือการออกจากการศึกษากลางคัน จะพิจารณาตัดทิ้งไป

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration)

- ได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent)
- ส่งให้คณะกรรมการจริยธรรมพิจารณาเพื่อขอความเห็นก่อน

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

เนื่องจากการทำวิจัยนี้เลือกตัววัดที่เป็นปรนัย (objective outcome) ซึ่งมีความผันแปรน้อยและเครื่องมือที่ใช้วัดมีการปรับให้เข้ามาตรฐาน เพื่อพยายามหลีกเลี่ยงความคลาดเคลื่อนที่เกิดจากการวัดให้มากที่สุด แต่ก็มีข้อเสีย คือ ค่าตรวจซึ่งมีราคาสูงพอสมควร

การบริหารงานวิจัยและตารางปฏิบัติงาน (Administration & Time Schedule)

ขั้นตอนในการดำเนินงาน	2541			2542											2543		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1. การศึกษาเตรียมงาน	→	→	→															
2. ดำเนินการ วิจัยและ รวบรวมข้อมูล	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→			
3. วิเคราะห์ข้อมูล														→	→			
4. รายงานผลการวิจัย																→	→	→

งบประมาณ (Budget)

หมวดค่าจ้างชั่วคราว

1. ค่าจ้างผู้ช่วยวิจัย = 500 x 3 x 5		7,500	บาท
2. ค่าจ้างผู้ช่วยตรวจวิเคราะห์เลือด	= 150 x 50	7,500	บาท

หมวดค่าวัสดุ

1. ค่าตรวจวัด neutralizing antibody (Nab) = (30 x 5) x 200	30,000	บาท
2. ค่าวัคซีน PVRV (Verorab) = 60 x 300	18,000	บาท
3. ค่า Syringe = 60 x 20	1,200	บาท
4. ค่าวัคซีน tetanus toxoid (Tetavax) = 30 x 20	600	บาท
รวมค่าใช้จ่ายทั้งหมดประมาณ	64,800	บาท

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

นิสิตชั้นปีที่ 1-3 คณะสัตวแพทย์มหาวิทยาลัยเทคโนโลยี มหานครที่อาสาสมัครเข้าร่วมโครงการและมีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์การวิจัย จำนวนทั้งสิ้น 30 ราย ตั้งแต่เดือน ม.ค.2542 ถึงตือน มกราคม 2543 ที่ทำการศึกษาวิจัย โดย 1 ราย ไม่ได้มาฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 ตามนัดเนื่องจากลาออกจากมหาวิทยาลัยก่อนถึงวันนัดและ 2 รายไม่ได้มาเจาะเลือดตรวจระดับแอนติบอดีในวันที่ 42 ตามนัด (1 ราย กลับต่างจังหวัดติดต่อไม่ได้ อีก 1 ราย ไม่ทราบสาเหตุ) เหลือผู้ที่ได้รับการตรวจระดับแอนติบอดีในวันที่ 42 ครบจำนวน 27 ราย

จากนิสิตทั้งหมดจำนวน 30 รายประกอบด้วยเพศชาย 18 ราย (ร้อยละ 60) เพศหญิง 12 ราย (ร้อยละ 40) คิดเป็นอัตราส่วน ชาย : หญิง เท่ากับ 1.5 : 1 อายุ 18 ถึง 24 ปี อายุเฉลี่ย 19.66 $\pm$ 1.88 ปี

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เพศ	จำนวน (ราย)	จำนวน (ร้อยละ)
ชาย	18	60
หญิง	12	40
รวม	30	100

จากตาราง นิสิตสัตวแพทย์ที่อาสาสมัคร เข้าร่วมการศึกษานี้ประกอบด้วย เพศชาย 60%, เพศหญิง 40%

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 แสดงจำนวนของนิสิตสัตวแพทย์ที่ทำการศึกษาจำแนกตามชั้นปีและเพศ

ชั้นปีที่	เพศชาย	เพศหญิง	รวม	คิดเป็นร้อยละ (%)
1	9	10	19	63
2	4	2	6	20
3	3	-	3	10
4	2	-	2	7

จากตารางส่วนใหญ่ของนิสิตสัตวแพทย์ที่เข้าร่วมการศึกษานี้เป็นนิสิตชั้นปีที่ 1 (ร้อยละ 63) เนื่องจากนิสิตชั้นปีที่ 1 ส่วนใหญ่จะไม่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรค (pre-exposure) มาก่อน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนนิสิตสัตวแพทย์ ที่มาตรวจเลือดในวันที่ 0, 28, 42, 180 และ 360

วันที่	จำนวนนิสิตที่มาตรวจเลือด (คน)	% ที่ไม่มาตรวจเลือด
0	30	0
28	28	6.7
42	27	10
180	29	3.3
360	27	10

จากตาราง %ของนิสิตสัตวแพทย์ที่ไม่ได้มาตรวจเลือดตามวันที่กำหนด ไม่เกิน 10%

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4 แสดงระดับแอนติบอดีที่ตรวจได้จากนิสิตสัตวแพทย์ทั้งหมดในวันที่ 28 และ 42

คนที่	อายุ	วันที่ 28 (IU/ml)	วันที่ 42 (IU/ml)
1	23	0.64	20.75
2	24	3.51	17.45
3	21	0.77	5.32
4	22	1.3	32
5	19	-	49.35
6	18	1.24	72.88
7	18	14.67	72.88
8	18	1.48	-
9	18	6.44	30.64
10	21	1.35	30.4
11	19	2.28	49.35
12	19	1.24	6.44
13	18	2.59	19.03
14	22	1.24	2.95
15	18	9.11	15.32
16	19	0.74	-
17	19	1.83	22.63
18	18	11.81	12.42
19	19	2.09	10.37
20	19	1	6.17
21	24	3.08	14.05
22	22	4.97	25.77
23	19	8	56.2
24	19	2.28	17.45
25	19	2	20.75
26	19	1.14	17.45

ตารางที่ 4 (ต่อ) แสดงระดับแอนติบอดีที่ตรวจได้จากนิสิตสัตวแพทย์ทั้งหมดในวันที่ 28 และ 42

คนที่	อายุ	วันที่ 28 (IU/ml)	วันที่ 42 (IU/ml)
27	18	2.59	5.42
28	20	1.09	9.51
29	18	2.48	11.31

หมายเหตุ : - คือไม่ได้มาตรวจเลือดหาระดับแอนติบอดี

จากตาราง ระดับแอนติบอดีที่ตรวจได้จากนิสิตสัตวแพทย์ทั้งหมดในวันที่ 28 และ 42 ทุกคนมีค่าสูงกว่า 0.5 IU/ml ซึ่งเพียงพอในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า และระดับแอนติบอดีในวันที่ 42 มีค่าสูงเพิ่มขึ้นกว่าในวันที่ 28

สถาบันวิทยบริการ
าลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5 แสดงระดับแอนติบอดีที่ตรวจได้จากนิสิตสัตวแพทย์ทั้งหมดในวันที่ 180 และ 360

คนที่	อายุ	วันที่ 180 (IU/ml)	วันที่ 360 (IU/ml)
1	23	2.28	1.83
2	24	1.09	0.84
3	21	0.26	-
4	22	4.76	2.09
5	19	51.54	33.42
6	18	1.83	0.55
7	18	3.83	1.24
8	18	3.36	-
9	18	0.88	0.52
10	21	2.48	1.92
11	19	0.74	0.65
12	19	1.24	0.59
13	18	0.81	0.68
14	22	0.81	0.62
15	18	1.54	0.88
16	19	0.19	0.32
17	19	3.51	1.68
18	18	1.3	1
19	19	0.74	0.48
20	19	3.08	2.09
21	24	2	0.96
22	22	3.08	1.48
23	19	5.42	2.38
24	19	1.04	1.19
25	19	1.35	1.19
26	19	0.81	0.55

ตารางที่ 5 (ต่อ) แสดงระดับแอนติบอดีที่ตรวจได้จากนิสิตสัตวแพทย์ทั้งหมดในวันที่ 180 และ 360

คนที่	อายุ	วันที่ 180 (IU/ml)	วันที่ 360 (IU/ml)
27	18	0.46	0.59
28	20	1.76	1.54
29	18	0.62	0.55

หมายเหตุ : - คือไม่ได้มาตรวจเลือดหาระดับแอนติบอดี

จากตาราง จะเห็นได้ว่า ในวันที่ 180 มีนิสิตสัตวแพทย์ 3 คน (คนที่ 3, 16 และ 27) มีระดับแอนติบอดี น้อยกว่า 0.5 IU/ml (ไม่สามารถป้องกันโรคได้) และในวันที่ 360 มีนิสิตสัตวแพทย์ 2 คน (คนที่ 16 และ 19) ซึ่งมีระดับแอนติบอดีน้อยกว่า 0.5 IU/ml

สถาบันวิทยบริการ
าลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 6 แสดงระดับแอนติบอดีที่ตรวจได้จากนิสิตสัตวแพทย์ชาย

คนที่	อายุ	วันที่ 28 (IU/ml)	วันที่ 42 (IU/ml)
1	23	0.64	20.75
2	24	3.51	17.45
3	21	0.77	5.32
4	22	1.3	32
5	19	-	49.35
6	18	1.24	72.88
7	18	14.67	72.88
8	18	1.48	-
9	18	6.44	30.64
10	21	1.35	30.4
11	19	2.28	49.35
12	19	1.24	6.44
13	18	2.59	19.03
14	22	1.24	2.95
15	18	9.11	15.32
16	19	0.74	-
17	19	1.83	22.63

จากตาราง ระดับแอนติบอดีที่ตรวจได้จากนิสิตสัตวแพทย์ชายในวันที่ 42 มีค่าสูงเพิ่มขึ้นกว่าในวันที่ 28

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 7 แสดงระดับแอนติบอดีที่ตรวจได้จากนิสิตสัตวแพทย์หญิง

คนที่	อายุ	วันที่ 28 (IU/ml)	วันที่ 42 (IU/ml)
1	18	11.81	12.42
2	19	2.09	10.37
3	19	1	6.17
4	24	3.08	14.05
5	22	4.97	25.77
6	19	8	56.2
7	19	2.28	17.45
8	19	2	20.75
9	19	1.14	17.45
10	18	2.59	5.42
11	20	1.09	9.51
12	18	2.48	11.31

จากตาราง ระดับแอนติบอดีของนิสิตสัตวแพทย์หญิงในวันที่ 42 มีค่าสูงเพิ่มขึ้นกว่าในวันที่ 28 เช่นเดียวกันกับเพศชาย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 8 แสดงค่า GMT and range of Nab titers ของวันที่ 28 และ 42

วันที่	28	42
จำนวนคน	28	27
GMT (IU/ml)	2.24*	17.49*
Range of Nab titers (IU/ml)	0.64-14.67	2.95-72.88
95% CI	0.93-3.55	10.02-24.96
Numbers of subjects with Nab titers < 0.5 IU/ml (คน)	0	0

Note : GMT = Geometric mean titer

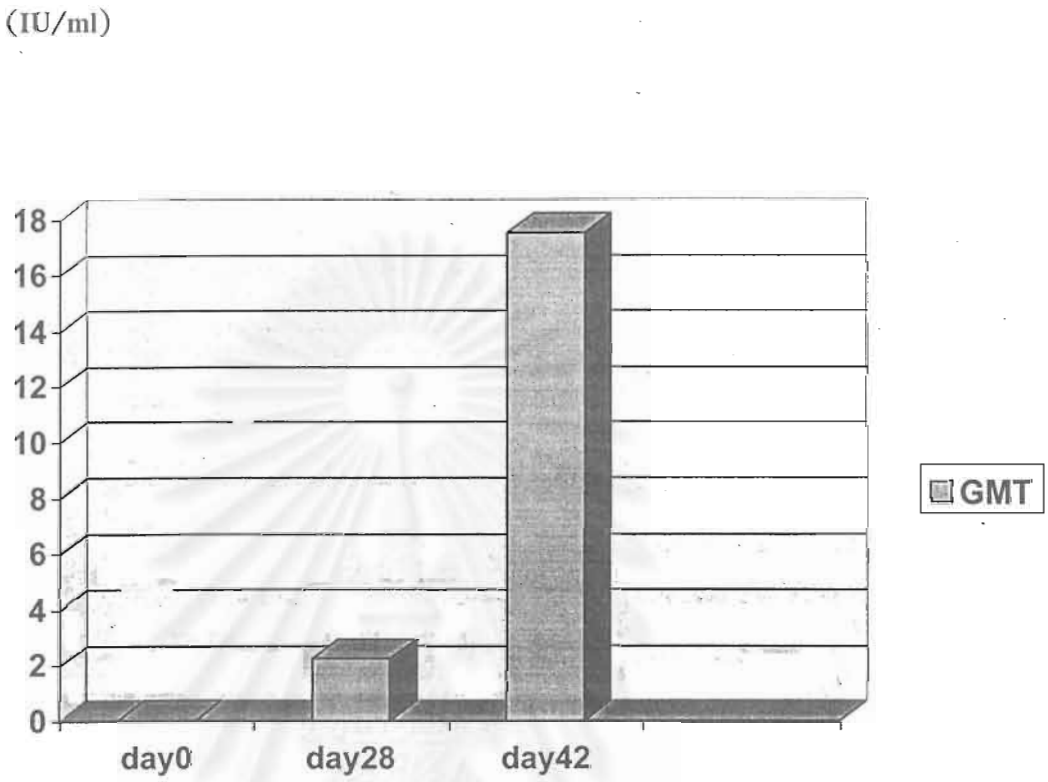
IU/ml = international units per milliliter

* p value < 0.05

จากตาราง ค่า GMT ในวันที่ 42 มีค่าสูงกว่าในวันที่ 28 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และนิสิตสัตวแพทย์ทุกคน มีระดับแอนติบอดีในวันที่ 28 และ 42 สูงมากกว่า 0.5 IU/ml ซึ่งเพียงพอในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2 แสดงค่า GMT ของนิสิตสัตวแพทย์ทั้งหมดในวันที่ 28 และ 42



จากภาพ ค่า GMT ในวันที่ 42 สูงเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน เมื่อเทียบกับในวันที่ 28

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 9 แสดงค่า GMT ของระดับแอนติบอดีของวันที่ 28 และ 42 ในนิสิตชาย

วันที่	ค่า GMT (IU/ml)	Range	95% CI
28	1.08	0.64-14.67	-0.8-2.96
42	21.45	2.95-72.88	10.16-32.74

จากตาราง ค่า GMT ในวันที่ 42 สูงเพิ่มขึ้นมากเมื่อเทียบกับในวันที่ 28

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

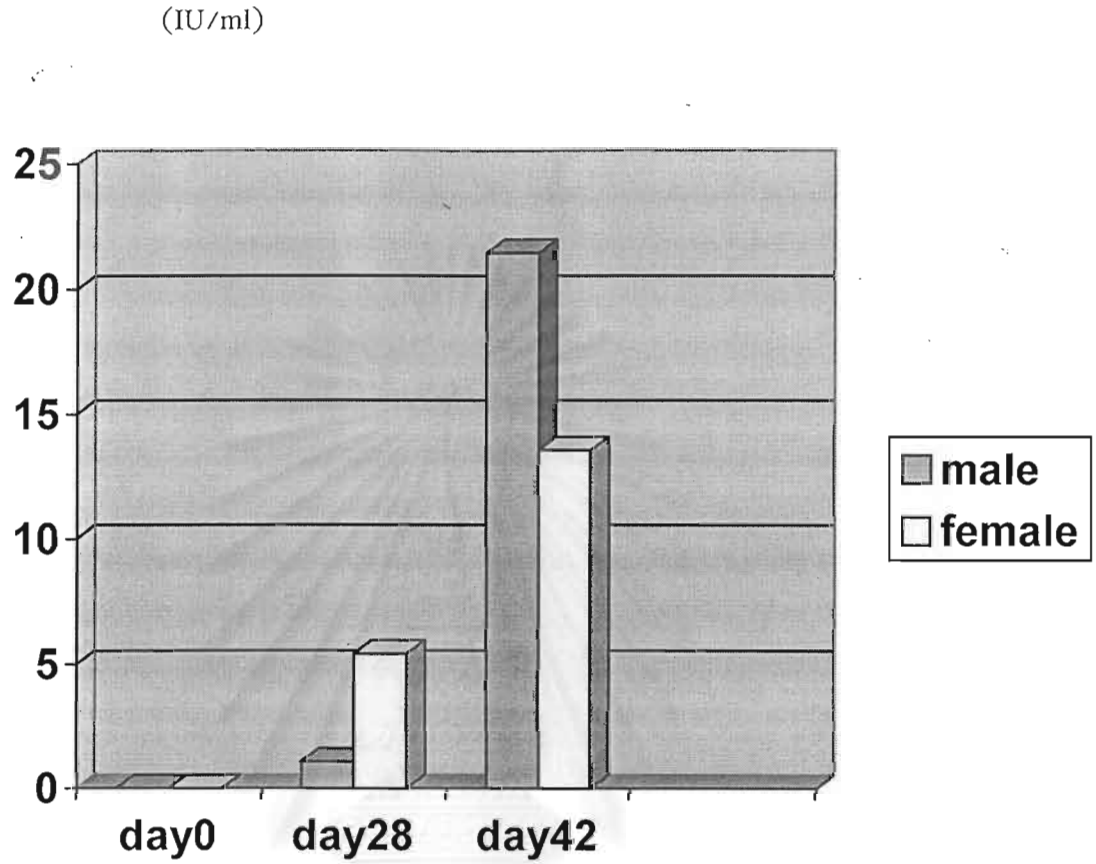
ตารางที่ 10 แสดงค่า GMT ของระดับแอนติบอดีของวันที่ 28 และ 42 ในนิสิตหญิง

วันที่	ค่า GMT (IU/ml)	Range	95% CI
28	5.41	1-11.81	3.56-7.26
42	13.55	5.42-56.2	5.72-21.38

จากตาราง ค่า GMT ในวันที่ 42 สูงเพิ่มขึ้นกว่าในวันที่ 28 เช่นเดียวกับในนิสิตชาย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 3 แสดงค่า GMT ของนิสิตสัตวแพทย์ชายและหญิงในวันที่ 28 และ 42



จากภาพ จะเห็นว่าในวันที่ 28 ค่า GMT ของนิสิตหญิงจะสูงกว่าของนิสิตชาย แต่ในวันที่ 42 ค่า GMT ของนิสิตชาย กลับสูงกว่าของนิสิตหญิง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลข้างเคียงที่พบจากการฉีดวัคซีนผสมระหว่างวัคซีนป้องกันบาดทะยักที่มีอลูมิเนียมและวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง

ผลข้างเคียง	จำนวน (ราย)
ปวดบริเวณที่ฉีด	11 ราย (คิดเป็นร้อยละ 41)
ปวดบริเวณที่ฉีดและมีไข้ต่ำ ๆ	5 ราย (คิดเป็นร้อยละ 18)
บวมบริเวณที่ฉีด	2 ราย (คิดเป็นร้อยละ 7)
บวมบริเวณที่ฉีดและมีไข้ต่ำ	1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 4)
ปวดและบวมบริเวณที่ฉีด	1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 4)
ปวดและบวมบริเวณที่ฉีดและมีไข้ต่ำ	1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 4)
ปวดบริเวณที่ฉีด, มีไข้ต่ำ ๆ และมีผื่นแดงที่หน้าหลังได้รับวัคซีน 3 วัน	1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 4)
ปวดบริเวณที่ฉีด, มีไข้ต่ำ ๆ และมีผื่นลมพิษที่คอหลังได้รับวัคซีน 3 วัน	1 ราย (คิดเป็นร้อยละ 4)
ไม่มีอาการผิดปกติเลย	4 ราย (คิดเป็นร้อยละ 14)

จะเห็นว่า ผลข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่ ได้แก่ อาการปวดบริเวณที่ฉีด และมีไข้ต่ำ ๆ รวมกันประมาณ 59% และไม่พบอาการผิดปกติเลยเท่ากับ 14%

หมายเหตุ : การรายงานผลข้างเคียงที่พบได้จากการสอบถามอาการ (subjective symptoms) หลังได้รับวัคซีน โดยเฉพาะเข็มแรก ซึ่งเป็นวัคซีนผสม

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

จากผลการศึกษาพบว่า นิสิตสัตวแพทย์ที่อาสาสมัครเข้ามาทั้งหมด 30 ราย เป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิงในอัตราส่วน 1.5 : 1 ช่วงอายุระหว่าง 18-24 ปี ส่วนใหญ่เป็นนิสิตชั้นปีที่ 1 (ร้อยละ63) เนื่องจากนิสิตชั้นปีที่ 1 ส่วนใหญ่ไม่เคย ได้รับวัคซีน ป้องกัน โรคพิษสุนัขบ้ามาก่อน ซึ่งเข้ากับกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (inclusion criteria)

ในการศึกษานี้ระดับแอนติบอดีของนิสิตสัตวแพทย์ในวันที่ 28 และ 42 ทุกคนมีค่าสูงกว่า 0.5 IU/ml ซึ่งเพียงพอในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ดังนั้นการได้รับวัคซีนผสมใน day 0 เพียงเข็มเดียวสามารถให้ระดับแอนติบอดีที่สูงเพียงพอได้ในวันที่ 28 (ค่า GMT เท่ากับ 2.24 IU/ml, range เท่ากับ 0.64-14.67) เมื่อเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศโดย Aoki FY และคณะ[5] พบว่าการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรคโดยใช้วัคซีนชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง human diploid cell rabies vaccine (HDCV) โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0 และ 28 (two doses) ในอาสาสมัคร 16 คน (อายุ 18-60 ปี) ที่ 28 วัน หลังได้รับวัคซีนเข็มแรก อาสาสมัครทุกคนมีระดับแอนติบอดี สูงเกิน 0.5 IU/ml ซึ่งเพียงพอในการป้องกันโรค (ค่า GMT เท่ากับ 2.62 IU/ml range เท่ากับ 2.1-3.27 IU/ml) เช่นเดียวกับ การศึกษาของ LumbiganonP และคณะ[27] อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Nicholson KG และคณะ[3] พบว่าการฉีดวัคซีนชนิดเดียวกัน (HDCV) โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0, 28 และ 56 (n เท่ากับ 38 คน) เมื่อวัดระดับแอนติบอดีหลังฉีดเข็มแรกในวันที่ 28 ได้ค่า GMT เท่ากับ 2.5 IU/ml, range เท่ากับ 0.2-16.6 IU/ml แม้ว่าค่า GMT ของอาสาสมัคร (volunteers) ทั้งหมด ซึ่งอายุตั้งแต่ 19-61 ปี จะสูงกว่า 0.5 IU/ml แต่เมื่อดูค่าของระดับแอนติบอดีในแต่ละคนจะเห็นว่ามีบางคน (ไม่ได้ระบุจำนวนที่แน่นอนไว้) ที่ระดับแอนติบอดีน้อยกว่า 0.5 IU/ml (เช่น 0.2 IU/ml เป็นต้น) แสดงว่าการฉีดวัคซีนชนิดเซลล์เพาะเลี้ยงเพียง 1 เข็มธรรมดา อาจจะทำให้ระดับแอนติบอดี หลังฉีด 28 วัน ไม่เพียงพอในการป้องกันโรคได้ทุกคนเหมือนกับการฉีดวัคซีนผสมในการศึกษานี้

ค่ามัชฌิมเรขาคณิต (Geometric mean, GMT) ของระดับแอนติบอดีในวันที่ 42 มีค่าสูงกว่าในวันที่ 28 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) แสดงให้เห็นว่าการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า เข็มที่ 2 ในวันที่ 28 จะทำให้ระดับแอนติบอดีสูงขึ้นกว่าเดิมอย่างชัดเจน

ค่ามัชฌิมเรขาคณิต (GMT) ของระดับแอนติบอดีในวันที่ 42 (2 สัปดาห์หลังฉีดเข็มที่ 2) มีค่าสูงกว่าค่าเฉลี่ยของระดับแอนติบอดีที่ใช้ในการป้องกันโรคซึ่งเท่ากับ 0.5 IU/ml อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) แสดงว่าการฉีด 2 เข็มวิธีนี้ ทำให้ระดับแอนติบอดีสูงเพียงพอในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้

ในการศึกษานี้พบว่าค่า GMT ของระดับแอนติบอดีในวันที่ 28 ในเพศหญิงมีค่าสูงกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) แต่ในวันที่ 42, 180 และ 360 ทั้ง 2 เพศ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าการตอบสนองของแอนติบอดีในเพศหญิงจะสูงกว่าเพศชายในช่วงแรกเท่านั้น ซึ่งอาจจะเป็นผลของ adjuvant ในวัคซีนผสมทำให้การตอบสนองของแอนติบอดีในเพศหญิงสูงกว่าในเพศชาย อย่างไรก็ตามอาจจะยังสรุปไม่ได้ในขณะนี้ คงจะต้องทำการศึกษาต่อไป จากการศึกษาของ Phanuphak P และคณะ[17] ซึ่งก็ไม่ได้รายงานความแตกต่างของ adjuvant effect ในเพศหญิงและชาย ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนผสมระหว่าง tetanus toxoid และ PVRV (วัคซีน เหมือนในการศึกษานี้) โดยฉีดแบบ 2-1-1 regimen ของ post-exposure rabies prophylaxis เข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0, 7 และ 21 (วัคซีนผสมฉีดในวันที่ 0 และ 21) ในอาสาสมัคร 15 ราย เป็นเพศชาย 6 ราย และ เพศหญิง 9 ราย ซึ่งได้รับการตรวจระดับแอนติบอดี ในวันที่ 0, 7, 14, 21, 28 และ 90 นอกจากนี้ จากการศึกษาของ Nicholson KG และคณะ[3] ก็ไม่พบความแตกต่างของการตอบสนองของแอนติบอดีระหว่างเพศหญิงกับเพศชาย ในการฉีดวัคซีน HDCV 2 กลุ่ม คือฉีดเข้ากล้ามเนื้อและฉีด id ในวันที่ 0, 28 และ 56 ในอาสาสมัคร 77 คน (ผู้หญิง 27 คน, ผู้ชาย 50 คน) โดยตรวจหาระดับแอนติบอดีในวันที่ 0, 1, 2, 3, 6, 12, 24 และ 36 เดือน

จากการตรวจระดับแอนติบอดีในวันที่ 180 พบว่า นิสิตสัตวแพทย์ทั้งหมด 29 คน ค่า GMT เท่ากับ 1.54 IU/ml ซึ่งน้อยกว่า ค่า GMT ในวันที่ 42 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และระดับแอนติบอดีในวันที่ 360 (นิสิตสัตวแพทย์มาตรวจเลือดทั้งหมด 27 คน) ค่า GMT เท่ากับ 1.08 IU/ml ซึ่งมีค่าน้อยกว่า ค่า GMT ในวันที่ 180 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าเมื่อเวลาผ่านไประดับแอนติบอดีจะลดลงไปเรื่อย ๆ เช่นเดียวกับการศึกษาในต่างประเทศ [30, 31] และจากการศึกษานี้ในวันที่ 180 มีอยู่ 3 คน ใน 29 คน คิดเป็นร้อยละ 10.3 เป็นนิสิตหญิง 1 คนและนิสิตชาย 2 คน ที่มีระดับแอนติบอดี < 0.5 IU/ml (เท่ากับ 0.46, 0.26 และ 0.19 IU/ml ตามลำดับ) และในวันที่ 360 มีอยู่ 2 คนใน 27 คน คิดเป็นร้อยละ 7.4% เป็นนิสิตหญิง 1 คนและชาย 1 คน ที่มีระดับแอนติบอดี < 0.5 IU/ml (เท่ากับ 0.48 และ 0.32 IU/ml) ซึ่งนิสิตชายที่ระดับแอนติบอดีเท่ากับ 0.32 IU/ml นี้เป็นคนเดียวกับที่ระดับแอนติบอดีในวันที่ 180 เท่ากับ 0.19 IU/ml ซึ่งน่าจะเกิดจากการใช้น้ำยาชุดใหม่ในการตรวจหาระดับแอนติบอดี ในช่วงหลัง (วันที่ 180 และ 360) และเนื่องจากค่าที่ตรวจได้เปลี่ยนแปลงคลาดเคลื่อนเพียงเล็กน้อย ซึ่งอาจพบได้ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยทั่วไป (เพราะว่าระดับแอนติบอดีในวันที่ 360 ควรจะต่ำกว่าในวันที่ 180 เช่นเดียวกับนิสิตหญิงอีก 1 คน ที่ระดับ

แอนติบอดีในวันที่ 180 เท่ากับ 0.46 IU/ml แต่ในวันที่ 360 เท่ากับ 0.59 IU/ml) ส่วนนิสิตชายที่ระดับแอนติบอดีในวันที่ 180 เท่ากับ 0.26 IU/ml ไม่ได้มาตรวจเลือดในวันที่ 360 โดยสรุปจนถึงวันที่ 360 มีอยู่ 4 ราย (คิดเป็น 13.8%) ที่มีระดับแอนติบอดี < 0.5 IU/ml เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศ โดย Strady A และคณะ[25] พบว่าการฉีดวัคซีน PVRV แบบให้ก่อนสัมผัสโรค (pre-exposure) 2 เข็มในวันที่ 0 และ 28 (n เท่ากับ 128 คน) ร้อยละ 53.4 มีระดับแอนติบอดี < 0.5 IU/ml ในวันที่ 365 แต่ถ้าฉีด PVRV 3 เข็ม ในวันที่ 0, 7 และ 28 (n เท่ากับ 69 คน) ร้อยละ 12.1 มีระดับแอนติบอดี < 0.5 IU/ml ในวันที่ 365

อย่างไรก็ตามในการฉีดวัคซีนแบบให้ก่อนสัมผัสโรค (pre-exposure) นี้ถ้าได้รับการฉีดกระตุ้น (booster) 1 เข็มที่ 1 ปี หรือ ฉีด 2 เข็มในวันที่ 0 และ 3 กรณีที่สัมผัสโรคในภายหลัง พบว่าระดับแอนติบอดีจะขึ้นสูงมากและอยู่ได้นาน อาจจะถึง 10 ปีหรือมากกว่า[25]

สิ่งที่น่าสนใจจากการศึกษานี้ก็คือ เนื่องจากเป็นการฉีดวัคซีน 2 เข็ม โดยที่ day 0 เป็นวัคซีนผสม และ day 28 เป็นวัคซีน PVRV ธรรมดา จากการติดตามตรวจวัดระดับแอนติบอดี ในวันที่ 180 และ 360 พบว่าระดับแอนติบอดี ลดลงเรื่อยๆ แต่เนื่องจาก ช่วงระยะเวลา ตั้งแต่ day 42 เป็นต้นไป (เช่นที่ day 56 หรือ ที่ 2 เดือน, 3 เดือน, 4 เดือน และ 5 เดือน) จนถึงวันที่ 180 (6 เดือน) เราไม่ทราบว่าระดับแอนติบอดี เริ่มลดลงตั้งแต่เมื่อไร ดังนั้นอาจเป็นไปได้ ถ้าจะเลื่อนการฉีดเข็มที่ 2 ออกไป เช่นฉีดที่day 56 แทน day 28 แล้วติดตามดูระดับแอนติบอดี เพื่อดูว่าระดับแอนติบอดีจะอยู่ได้นานขึ้นกว่าเดิมหรือไม่ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Aoki FY และคณะ[5] ซึ่งใช้วัคซีน HDCV ฉีดเข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0 และ 28 ในอาสาสมัคร 16 คน และได้ติดตามตรวจระดับแอนติบอดีจนถึงวันที่ 56 พบว่า ระดับแอนติบอดีในวันที่ 56 ยังขึ้นสูงกว่าในวันที่ 28 อยู่ (ค่า GMT เท่ากับ 7.18 กับ 2.62 IU/ml ตามลำดับ) เช่นเดียวกับในการศึกษานี้ ที่วันที่ 42 ระดับแอนติบอดียังสูงกว่าในวันที่ 28 และการศึกษาของ Nicholson KG และคณะ[3] โดยฉีดวัคซีน HDCV เข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0, 28 และ 56 (n เท่ากับ 38 คน) แล้วตรวจเลือดหาระดับแอนติบอดี ในวันที่ 0, 1, 2, 3, 6, 12, 24 และ 36 เดือน พบว่าการฉีดวัคซีนวิธีนี้ระดับแอนติบอดียังสูงขึ้นเรื่อยๆ จนถึงเดือนที่ 3 (เดือนที่ 4 และ 5 ไม่ได้ตรวจเลือดในการศึกษานี้) พอถึงเดือนที่ 6 (180 วัน) และ เดือนที่ 12 (360 วัน) ระดับแอนติบอดีก็ลดลงเรื่อยๆ เช่นเดียวกันกับการศึกษาของเรา และที่ 360 วัน มีอยู่ **4 ราย** ใน 23 ราย (คิดเป็น 4%) ที่มีระดับแอนติบอดี ≤ 0.5 IU/ml ซึ่งตัวเลขนี้น้อยกว่าในการศึกษาของเรา (13.8%) นอกจากนี้ ในการศึกษานี้ยังพบว่าถ้าฉีดกระตุ้น (booster) ที่ 6 เดือน เมื่อดูระดับแอนติบอดีที่ 360 วัน จะพบว่าทุกคนมีระดับแอนติบอดีสูง > 0.5 IU/ml แต่เมื่อเทียบกับการฉีด booster ที่ 12 เดือน แล้วติดตามดูระดับแอนติบอดีที่ 24 เดือน พบว่า การฉีด booster ที่ 6 เดือนให้ระดับแอนติบอดีต่ำกว่าการฉีด booster ที่ 12 เดือน

ผลข้างเคียง (side effects) ที่พบจากการฉีดวัคซีนผสมระหว่างวัคซีนป้องกันบาดทะยักที่มีอลูมิเนียมและวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง จากการศึกษานี้พบว่าส่วนใหญ่มีอาการปวดบริเวณที่ฉีด (41%) นอกจากนั้น ก็มีไข้ต่ำ ๆ, บวมบริเวณที่ฉีด อาการปวดบริเวณที่ฉีดและมีไข้ต่ำ ๆ รวมกันประมาณ 59% มี 2 คนที่มีผื่นเกิดขึ้น แต่ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงแต่อย่างใด และไม่พบอาการผิดปกติเลยเท่ากับ 14% ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้[17] ก็พบว่าผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนผสมนี้ไม่ได้เกิดขึ้นรุนแรงหรือมากกว่าการฉีดวัคซีน PVRV เพียงอย่างเดียว

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาวิจัยนี้ เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (experimental research)กลุ่มเดียว

ศึกษาการตอบสนองของ rabies neutralizing antibodyต่อการฉีดวัคซีนผสมระหว่างวัคซีนป้องกันบาดทะยักที่มีอลูมิเนียมและวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยงในการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรคชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม (เฉพาะเข็มแรกเท่านั้นที่เป็นวัคซีนผสม) โดยทำการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง (purified vero rabies vaccine : PVRV) เข้ากล้ามเนื้อต้นแขนในวันที่ 0 และ 28 โดยเข็มแรกผสม PVRV ละลายใน aluminium hydroxide-adsorbed tetanus toxoid

พบว่านิสิตคณะสัตวแพทย์ชั้นปีที่ 1-3 ที่อาสาสมัครทั้งหมด 30 ราย ประกอบด้วยเพศชาย 18 ราย (ร้อยละ 60) และเพศหญิง 12 ราย (ร้อยละ 40) อายุเฉลี่ย 19.66 $\pm$ 1.88 ปี นิสิตที่ได้รับการตรวจระดับแอนติบอดีในวันที่ 42 ครบจำนวน 27 ราย ค่าเฉลี่ยของระดับแอนติบอดีในวันที่ 42 (2 สัปดาห์หลังฉีดเข็มที่ 2) มีค่าเท่ากับ 17.49 IU/ml สูงกว่าค่าเฉลี่ยของระดับแอนติบอดีที่ใช้ในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ซึ่งเท่ากับ 0.5 IU/ml อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) นอกจากระดับแอนติบอดีในวันที่ 42 ของนิสิตทุกรายจะสูงเพียงพอในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแล้ว ยังไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง จากการฉีดวัคซีนแบบนี้ด้วย ดังนั้นการฉีดวัคซีนวิธีนี้น่าจะสามารถนำมาใช้ในอนาคตได้เนื่องจากกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีที่สูงเพียงพอ สะดวก ประหยัดกว่า เจ็บตัวน้อยกว่า และผลข้างเคียงน้อย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษานี้เพื่อศึกษาถึงการตอบสนองของแอนติบอดีของวัคซีนผสมระหว่างวัคซีนป้องกันบาดทะยักที่มีอลูมิเนียมและวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง ในการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรคชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 2 เข็ม (เฉพาะเข็มแรกเท่านั้นที่เป็นวัคซีนผสม) ซึ่งก็พบว่า วิธีนี้สามารถให้ระดับแอนติบอดีที่สูงเพียงพอในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ผลข้างเคียงน้อย ประหยัดและเจ็บตัวน้อยกว่า การฉีดวิธีนี้อาจนำมาใช้ในอนาคต คงจะต้องทำการศึกษาต่อไปโดยเพิ่มจำนวนประชากรตัวอย่างมากขึ้นอีก

2. ควรที่จะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบกับการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อ 3 เข็ม ในวันที่ 0, 7 และ 28 เพื่อดูว่าระดับแอนติบอดี แตกต่างกันหรือไม่ จะได้นำมาใช้แทนการฉีดแบบ 3 เข็มต่อไป

3. ควรที่จะทำการศึกษาต่อไปเพื่อจะได้หาข้อมูลว่า ถ้าฉีดกระตุ้น (booster) ที่ 1 ปี แล้วระดับแอนติบอดีจะสูงขึ้นมากเพียงใด และอยู่ได้นานเท่าใด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Koprowski H, Plotkin SA. Rabies vaccine. In : Plotkin SA, Mortimer EA, editors. **Vaccine**. 2nd ed. Philadelphia : Saunders, 1994 : 649-70.
2. Roumiantzeff M, Ajjan N, Vincent - Falguet JC. Experience of preexposure rabies vaccination. **Rev Infect Dis** 1988 ; 10 Suppl 4 : 751-7.
3. Nicholson KG, Turner GS, Aoki FY. Immunization with a human diploid cell strain of rabies virus vaccine : two-year results. **J Infect Dis** 1978 ; 137 : 783-8.
4. Wiktor TJ, Plotkin SA, Grella DW. Human cell culture rabies vaccine. **JAMA** 1973;224:1170-1.
5. Aoki FY, Tyrrell DA, Hill LE, Urner GS. Immunogenicity and acceptability of a human diploid cell rabies vaccine in volunteers. **Lancet** 1975 ; 1 : 660-2.
6. Wiktor TJ, Plotkin SA, Koprowski H. Development and clinical trial of the human rabies vaccine tissue culture (human diploid cell). **Dev Biol Stand** 1978 ; 40 : 3-9.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Rabies prevention-United States, 1991. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). **MMWR Morb Mortal Wkly Rep** 1991 ; 40 (RR-3).
8. Dureux B, Canton P, Gerard A, Strady A, Deville J, Ajjan N. Rabies vaccine for human use cultivated on Vero cells. **Lancet** 1986 ; 2 : 98.
9. Klietmann W, Klietmann B, Cox J, Charbonnier C. Effectiveness and tolerance of pre-and post-exposure treatment with purified inactivated rabies vaccine prepared on Vero cell line. **Vaccine** 1988 ; 6 : 34-43.
10. Chadli A, Merieux C, Arronji A, Ajjan N. Etude clinique et serologique preliminaire d'un vaccin antirabique a usage humain prepare sur culture de cellule (Vero). In : Kuwert E, Merieux C, Koprowski H, Bogel K, eds. **Rabies in the Tropics**. New York : Springer-Verlag, 1985 : 144-52.

11. Svjetlicic M, Vodopija I, Smerdel S, Ljubicic M, Baklaic Z, Vincent-Falguet JC, et al. Compatibility and immunogenicity of Merieux's purified Vero rabies vaccine (PVRV) in healthy subjects. In : Vodopija I, Nicholson KG, Smerdel S, Bijok U, editors. **Improvements in Rabies Post-exposure Treatment.** Zagreb : Institute of Public Health,1985 : 123-27.

12. Strady A, Lienard M, Lang J, Blondeau C. Immunogenicity of rabies pre-exposure vaccination : a ten-year prospective study. **International rabies meeting** 1997, Institute Pasteur, Paris. (Abstract 6.13).

13. World Health Organization. Eighth Report of the Expert Committee on Rabies. **WHO Tech Rep Ser** 1992 ; 824 : 24-5.

14. Kositprapa C, Limsuwan K, Wilde H, Jaijaroensup W, Saikasem A, Khawplod P, et al. Immune response to stimulated post-exposure rabies booster vaccinations in volunteers who received pre-exposure vaccination. **Clin Infect Dis** 1997 ; 25 : 614-6.

15. Tantawichien T, Benjavongkulchai M, Limsuwan K, Khawplod P, Kaewchompoo W, Sitprija V, et al. Antibody response after a 4-site intradermal booster with cell-culture rabies vaccine. **Clin Infect Dis.** In press.

16. Suntharasamari P, Chanthavanich P, Warrell MJ, Looareesuwan S, Karbwang J, Supanaranond W, et al. Purified Vero cell rabies vaccine and human diploid cell strain vaccine : comparison of neutralizing antibody reponses to postexposure regimens. **J Hygiene**, 1986. Inpress.

17. Phanuphak P, Khawplod P, Sriwanthana B, Phanpanich T, Wongurai S, Roumiantzeff M. Immunoenhancement with combined rabies and aluminium adjuvanted tetanus vaccines. **Vaccine** 1989 ; 7 : 249-52.

18. Relyveld EH, Rollin PE, Sureau P. Combined tetanus-rabies vaccination : Experimental studies in mice. In : Nistico G, Mastroenl P, Pitzurra M editors. **The Seventh Conference on Tetanus** : Copanello, 1985 ; 413-19.

19. Lery L, Rotivel Y, Traband MA, Parvaz P, Monterde S, Relyveld EH. Combined tetanus-rabies vaccination. **Dev Biol Stand** 1986 ; 65 : 209-20.

20. Ajjan N, Pilet C. Comparative study of the safety and protective value, in pre-exposure use, of rabies vaccine cultivated on human diploid cells (HDCV) and of the new vaccine grown on Vero cells. **Vaccine** 1989 ; 7 :125-28.

21. Pappaioanou M, Fishbein DB, Dreesen DW, Schwartz IK, Campbell GH, Sumner JW, et al. Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. **N Eng J Med** 1986 ; 314 : 280-80.

22. Turner GS, Nicholson KG, Tyrrell DA, Aoki FY. Evaluation of a human diploid cell strain rabies vaccine : final report of a three year study of pre-exposure immunization. **J Hyg Camb** 1982 ; 89 : 101-10.

23. Rodrigues FM, Mandke VB, Roumiantzeff M, Mohan rao CV, Menta JM, Pavri KM, et al. Persistence of rabies antibody 5 years after pre-exposure prophylaxis with human diploid cell antirabies vaccine and antibody response to a single booster dose. **Epidem Inf** 1987 ; 99 : 91-95.

24. Strady A, Lienard M, Ajjan N. Vaccination antirabigue preventive en milieu professionnel expose. Etude prospective et comparative d'immunogenicity sur 5 ans. **Presse Med** 1993 ; 22 : 572-5.

25. Strady A, Lang J, Lienard M, Blondeau C, Jaussaud R, Plotkin SA. Antibody persistence following preexposure regimens of cell-culture rabies vaccines : 10-year follow-up an proposal for a new booster policy. **J Infect Dis** 1998 ; 177 : 1290-5.

26. Lang J, Hoa DQ, Gioi NV, Tho LT, Vein NC, Kesmedjian V, et al. Randomised Feasibility trial of pre-exposure rabies vaccination with DTP-IPV in infants. **Lancet** 1997 ; 349 : 1663-65.

27. Lumbiganon P, Chaiprasithikul P, Sookpranee T, Paholpak S, Wasi C. Pre-exposure vaccination with purified chick embryo cell rabies vaccines in children. **Asian Pac J Allergy Immunol** 1989 ; 7 : 99-101.

28. Garner WR, Jones DO, Pratt E. Problem associated with rabies preexposure prophylaxis. **JAMA** 1976 ; 235 (11) : 1131-2.

29. Dreesen DW, Fishbein DB, Kemp DT, Brown J. Two-year comparative trial on the immunogenicity and adverse effects of purified chick embryo cell rabies vaccine for pre-exposure immunization. **Vaccine** 1989 ; 7 : 397-400.

30. Berlin BS. Rabies vaccine adsorbed : neutralizing antibody titers after three-dose pre-exposure vaccination. **An J Public Health** 1990; 80:476-78.

31. Briggs DJ, Schwenke JR. Longevity of rabies antibody titer in recipients of human diploid cell rabies vaccine. **Vaccine** 1992; 10:125-29.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ใบยินยอมเข้ารับการฉีดวัคซีนผสมระหว่างวัคซีนป้องกัน
บาดทะยักที่มีอลูมิเนียมและวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์
เพาะเลี้ยงในการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรค

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรค

การควบคุมป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามีหลายวิธี วิธีหนึ่งได้แก่การส่งเสริมให้ได้รับวัคซีนแบบป้องกันก่อนสัมผัสโรค โดยเฉพาะในบุคคลที่มีความเสี่ยงสูง เช่น สัตวแพทย์, เจ้าหน้าที่ดูแลสัตว์, เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับโรคพิษสุนัขบ้า, บุรุษไปรษณีย์ เป็นต้นเนื่องจากวัคซีนมีราคาแพง และฉีดหลายครั้งทำให้ต้องหารูปแบบการให้วัคซีนที่เหมาะสม เพื่อประหยัดค่าใช้จ่ายและสามารถป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้ผลด้วย วัคซีนผสมระหว่างวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าและวัคซีนป้องกันบาดทะยัก พบว่าปลอดภัยและทำให้ภูมิคุ้มกันโรคพิษสุนัขบ้าสูงขึ้นกว่าการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าเพียงอย่างเดียว

2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน, วิธีการ, ผลข้างเคียงและการปฏิบัติตัวภายหลังได้รับวัคซีน

แพทย์จะนัดวันและเวลาเพื่อทำการเจาะเลือดและฉีดวัคซีนโดยเจาะเลือดก่อนและหลังได้รับวัคซีน ครั้งละประมาณ 5 มิลลิลิตร (ในวันที่ 0, 28, 42, 180 และ 360) และฉีดวัคซีนผสมเข้ากล้ามเนื้อต้นแขนในวันที่ 0 และฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าสชนิดเซลล์เพาะเลี้ยงเข้ากล้ามเนื้อ ต้นแขนในวันที่ 28 ผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นได้หลังได้รับวัคซีนคือ ปวด บวม แดง คัน ตรงตำแหน่งที่ฉีด บางรายอาจมีอาการไข้ต่ำๆ, ปวดศรีษะเล็กน้อย, ปวดเมื่อยตามตัวได้ อาการจะหายไปใน 3-7 วัน หลังฉีดวัคซีน กรณีที่มีไข้, ปวดศรีษะ, ปวดเมื่อยตามตัว การรับประทานยาพาราเซตตามอล 500 มก. ครั้งละ 1-2 เม็ด ทุก 4-6 ชั่วโมง เพื่อลดอาการดังกล่าวจะทำให้รู้สึกดีขึ้น ในรายที่มีอาการข้างเคียงมากอาจมีอาการคันตามตัว, มีไข้, ปวดเมื่อยตามตัว ปวดข้อ, คลื่นไส้ อาเจียน เมื่อมีอาการดังกล่าวควรปรึกษาแพทย์ตามเบอร์ติดต่อที่ให้ไว้หรือมาพบแพทย์ที่สถานเสาวภา หรือที่ห้องฉุกเฉิน รพ.จุฬาฯ

3. ประโยชน์ที่จะได้รับจากการฉีดวัคซีน

3.1 ได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรคและได้ทราบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากผลการตรวจเลือด

3.2 เพื่อที่แพทย์จะได้ทราบถึงภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนแบบนี้ ซึ่งอาจนำมาใช้ในอนาคต เนื่องจากสะดวก, ประหยัดกว่า, เจ็บตัวน้อยครั้งกว่า และผลข้างเคียงน้อย

4. คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้

ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ จะไม่เสียค่าใช้จ่าย ทั้งในส่วนของค่าวัคซีน และค่าตรวจเลือดดูระดับภูมิคุ้มกันแต่อย่างใด ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้คัดเลือกจากผู้ที่อาสาสมัครดังนั้นทุกคนมีสิทธิที่จะปฏิเสธไม่เข้าร่วมได้ และยังมีสิทธิที่จะได้รับการดูแลจากแพทย์ได้ตามปกติ

5. คำยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจในข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้ารับการฉีดวัคซีน และตรวจเลือดด้วยความสมัครใจ โดยไม่มีการบังคับหรือให้อามิสสินจ้างใด ๆ

วันที่.....

ชื่อผู้ยินยอม.....

ชื่อพยาน.....

ผู้ได้รับอนุญาต.....แพทย์ผู้ทำการวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ลักษณะการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าและแนวทางการดูแลรักษาขององค์การอนามัยโลก (WHO categories)

WHO category	ลักษณะของการสัมผัสโรค	การให้การรักษา
1	จับสัตว์ เลี้ยงสัตว์ ให้อาหารสัตว์ สัตว์เลียผิวหนังปรกติ	ไม่ต้องให้การรักษา (อาจพิจารณาให้วัคซีนแบบ pre-exposure)
2	ถูกกัดเป็นรอยช้ำไม่มีเลือดออก ถูกข่วนเล็กน้อยหรือรอยถลอกที่ไม่มีเลือดออกชัดเจน สัตว์เลียผิวหนังที่มีบาดแผล	ให้วัคซีนอย่างเดียวแบบ post-exposure
3	บาดแผลถูกกัดหรือถูกข่วนผ่านผิวหนัง (trandermal) มีเลือดออกชัดเจน สัตว์เลียหรือถูกน้ำลายสัตว์บริเวณเยื่อบุ เยื่อบุปาก ฯลฯ	ให้วัคซีนแบบ post-exposure ร่วมกับการให้อิมมูโนโกลบุลิน เช่น ป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียน

นายวิสุทธิ์ เตชะวิบูลย์ศักดิ์ เกิดเมื่อวันที่ 29 สิงหาคม พ.ศ. 2507 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตร์บัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ. 2531 เข้าทำงานในตำแหน่งนายแพทย์ 4 ที่โรงพยาบาลจตุรพักตรพิมาน จังหวัดร้อยเอ็ด ปี พ.ศ. 2532 ย้ายมาประจำตำแหน่งผู้อำนวยการโรงพยาบาลปทุมรัตน์ จังหวัดร้อยเอ็ด ปี พ.ศ. 2533-2534 และได้ลาออกมาศึกษาต่อแพทย์ประจำบ้านแผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อ พ.ศ. 2535-2537 หลังจากนั้นได้เข้าทำงานในตำแหน่งแพทย์ประจำหอผู้ป่วยหนักไอ ซี ยู โรงพยาบาลเปาโลเมโมเรียล ปี พ.ศ. 2538-2540 และได้ลาออกมาศึกษาต่อในตำแหน่งแพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยโรคติดเชื้อ แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2541 จนถึงปัจจุบัน

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย