

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าโดยการฉีดเข้าในผิวหนังแบบ  
ภายหลังสัมผัสโรคครบภายใน 2 สัปดาห์



นางสาวสุนีย์ เมธาจิรภัทร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR) are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

IMMUNE RESPONSE TO TWO-WEEK INTRADERMAL REGIMEN FOR RABIES  
POSTEXPOSURE PROPHYLAXIS

Miss Sunee Medhajirapath



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าโดยการฉีดเข้าในผิวหนังแบบภายหลังสัมผัสโรคครบภายใน 2 สัปดาห์
โดย	นางสาวสุนีย์ เมธาจิรภัทร
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ดร. ผกามาศ ขาวปลอด

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ไชยเดช นภากาศ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ดร. ผกามาศ ขาวปลอด)

.....กรรมการ  
(แพทย์หญิง สติมัย อนิวรรณ)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พรเทพ จันทวานิช)

สุนีย์ เมธาจิรภัทร : การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าโดยการฉีดเข้าในผิวหนังแบบภายหลังสัมผัสโรคครบภายใน 2 สัปดาห์. (IMMUNE RESPONSE TO TWO-WEEK INTRADERMAL REGIMEN FOR RABIES POSTEXPOSURE PROPHYLAXIS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ศ. นพ. ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ดร. ผกามาศ ขาวปลอด, , หน้า.

ความสำคัญและที่มา : โรคพิษสุนัขบ้าเป็นโรคที่สามารถป้องกันได้ โดยการฉีดวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนหรือหลังสัมผัสโรค โดยฉีดเข้าในผิวหนังแบบ modified TRC-ID regimen ใช้เวลา 28 วันจึงจะได้วัคซีนครบกำหนด ทำให้การได้รับวัคซีนไม่ครบอาจพบได้บ่อยกว่าในการฉีดวัคซีนแบบเข้ากล้ามเนื้อ เนื่องจากระยะเวลาที่นานกว่าจึงเกิดการลืมได้ ดังนั้น หากลดระยะเวลาการรับวัคซีนให้สั้นลงจากเดิมโดยการฉีดเข้าในผิวหนังครบใน 14 วันน่าจะให้อัตราการได้รับวัคซีนครบกำหนดมากขึ้น จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาระดับของภูมิคุ้มกันในอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบฉีดเข้าในผิวหนัง 2-2-2-2-0-0 ที่ขึ้นถึงระดับที่มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 ยูนิตต่อมิลลิลิตร

ระเบียบวิธีวิจัย : อาสาสมัครมารับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าโดยฉีดเข้าในผิวหนัง 2 จุด จุดละ 0.1 มิลลิลิตรในวันแรก วันที่ 3 วันที่ 7 และในวันที่ 14 และทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจวัดระดับของภูมิคุ้มกันในวันแรก, วันที่ 14, วันที่ 30 และวันที่ 90

ผลการวิจัย : จากอาสาสมัคร 35 คนมี 6 คนมีภูมิคุ้มกันอยู่แล้ว จึงถูกคัดออก เหลืออาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา 29 คน โดยพบว่าอาสาสมัครทุกคนมีระดับภูมิคุ้มกันมากกว่าระดับที่ถือว่าสามารถป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้คือ 0.5 IU/ml ในวันที่ 14 โดยมีระดับของค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกัน (GMTs) เท่ากับ 10.39 ยูนิตต่อมิลลิลิตรโดยมีค่าอยู่ในช่วงตั้งแต่ 4.03 – 30.84 ยูนิตต่อมิลลิลิตร และอาสาสมัครมีระดับภูมิคุ้มกันถึงระดับที่สามารถป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้ในวันที่ 90 โดยมีระดับของค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกัน (GMTs) เท่ากับ 1.88 ยูนิตต่อมิลลิลิตรโดยมีค่าอยู่ในช่วงตั้งแต่ 0.57 – 6.77 ยูนิตต่อมิลลิลิตร

สรุป: ในวันที่ 90 หลังจากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าขนาดปกติครบ 2 สัปดาห์ ในอาสาสมัคร มีระดับภูมิคุ้มกันที่สูงกว่าระดับที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรค ร้อยละ 100 ไม่แตกต่างจากสูตรที่เป็นมาตรฐาน ดังนั้น การฉีดวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าแบบฉีดเข้าในผิวหนังเข็มสุดท้าย สามารถฉีดได้ระหว่างวันที่ 14 ถึงวันที่ 28 ในผู้ป่วยที่มีบาดแผลตาม WHO category II

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก .....

ปีการศึกษา 2556

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม .....

# # 5574177530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: RABIES VACCINE / IMMUNE RESPONSE / INTRADERMAL INJECTION / TWO-WEEK REGIMEN

SUNEE MEDHAJIRAPATH: IMMUNE RESPONSE TO TWO-WEEK INTRADERMAL REGIMEN FOR RABIES POSTEXPOSURE PROPHYLAXIS. ADVISOR: PROF. TERAPONG TANTAWICHIE, M.D., CO-ADVISOR: PAKAMATZ KHAWPLOD, Ph.D., pp.

Background : Rabies is an acute progressive fatal encephalitis in developing countries that can be prevented by preexposure or postexposure rabies vaccination. The modified Thai Red Cross intradermal regimen, takes 28 days to make the complete vaccination in non-immunized patient, is more used the intramuscular regimen than in developing countries in Asia. So if shorten the vaccination from 28 days to 14 days, the rate of complete vaccination should be increase.

Objective : to study the antibody response of the two-week intradermal regimen for rabies postexposure prophylaxis (2-2-2-2-0-0) in healthy volunteers.

Methods : Thirty-five healthy volunteers received two-week intradermal regimen postexposure rabies vaccination . Rabies neutralizing antibody (Nab.) titers were determined by the rapid fluorescent focus inhibition test on day 0, 14, 30 and 90.

Results :Six from thirty-five healthy volunteers who already had significant Nab. titer at day 0 was excluded. The response rate was defined by the proportion of the patients who had protective antibody titer greater than 0.5 IU/ml(acceptable protective level). At day 14, all volunteers developed protective antibody titer above 0.5 IU/ml(response rate 100%) and geometric mean titers(GMTs) was 10.38 IU/ml (range 4.03 – 30.84 IU/ml). At day 90, all volunteers have Nab. titer over protective level(response rate 100%) and mean GMTs was 1.88 IU/ml(range 0.57 – 6.77 IU/ml). No serious adverse reactions had been reported during the experiment .

Conclusion : At day 90 after two-week intradermal regimen for rabies postexposure vaccination, all volunteers had Nab. titers above acceptable rabies protection established by WHO. New 2-week intradermal without RIG regimen may be used for patients who has rabies exposure as WHO category II.

Department: Medicine

Student's Signature .....

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature .....

Academic Year: 2013

Co-Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ได้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีขอขอบคุณความช่วยเหลืออย่างดีของ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ ดร.ผกามาศ ขาวปลอด อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆ ที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัยด้วยดี รวมถึงสถานเสาวภา สภากาชาดไทยซึ่งเป็นแหล่งความรู้ข้อมูลรวมถึงดูแลป้องกันผู้ป่วยให้ปลอดภัยจากโรคพิษสุนัขบ้าตลอดมา

ขอขอบคุณผู้ที่ได้ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการวิจัยได้แก่

พญ. อรพิน เลิศวรรณวิทย์      โรงพยาบาลตากสิน

นาง ฐานเพชร ตันทวีเชียร      พยาบาลสถานเสาวภา สภากาชาดไทย

ขอขอบคุณ พยาบาลและเจ้าหน้าที่สถานเสาวภา สภากาชาดไทยทุกท่านสำหรับการประสานงานผู้ป่วยให้ได้รับวัคซีน

ขอขอบคุณ อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการทุกท่านที่สละเวลาและเห็นความสำคัญของปัญหาโรคพิษ สุนัขบ้า

และที่สำคัญขอบคุณบิดามารดา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	จ
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ง
สารบัญรูปภาพ.....	จ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ .....	ฉ
บทที่ 1 .....	1
บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา .....	1
คำถามของการวิจัย.....	4
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
สมมติฐานของการวิจัย .....	4
ข้อจำกัดของการวิจัย .....	4
ค่านิยมเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย .....	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ .....	5
การดำเนินการวิจัย .....	5
บทที่ 2 .....	8
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง .....	8
คุณสมบัติของเชื้อ .....	8
ระยะของอาการแสดงของโรคพิษสุนัขบ้า .....	9
การวินิจฉัยโรค .....	11
วัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าสำหรับคน .....	14
การให้อิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ( rabies immune globulin, RIG) .....	23
การรักษา.....	23
การป้องกันและควบคุมโรค .....	24
บทที่ 3 .....	26

วิธีดำเนินการวิจัย .....	26
รูปแบบงานวิจัย.....	26
ประชากร (population).....	26
ตัวอย่าง (sample).....	26
เกณฑ์ในการคัดเลือก (Inclusion Criteria).....	26
เกณฑ์ในการตัดออก (Exclusion Criteria) .....	26
ขนาดตัวอย่าง.....	27
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย .....	27
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	27
การดำเนินการวิจัย .....	28
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	28
ระยะเวลาดำเนินการวิจัย .....	29
ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม .....	29
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างงานวิจัยและมาตรการในการแก้ไข.....	30
รายการอ้างอิง .....	42
ภาคผนวก ก.....	46
เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Research Subject Information Sheet)..	46
หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย ( Consent Form).....	50
ภาคผนวก ข.....	53
แบบเก็บข้อมูลอาสาสมัคร .....	53
ภาคผนวก ค.....	54
แสดงวิธีการตรวจวัดระดับ Rabies neutralizing antibody โดยวิธี RFFIT .....	54
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ .....	55



## สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	อาการแสดงของโรคพิษสุนัขบ้า.....	10
ตารางที่ 2	แนวทางการให้วัคซีนและอิมมูโนโกลบูลิน (rabies immunoglobulin, RIG) ภายหลังจากสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าโดยแบ่งตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (WHO categories) .....	14
ตารางที่ 3	แสดงข้อแนะนำการปฏิบัติตามลักษณะสัตว์ที่สัมผัสและสาเหตุที่ถูกกัด.....	16
ตารางที่ 4	วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าสำหรับคนที่ใช้ในประเทศไทยในปัจจุบัน .....	18
ตารางที่ 5	แสดงชนิดของ immunoglobulin.....	24
ตารางที่ 6	แสดงอุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างงานวิจัยและมาตรการในการแก้ไข.....	30
ตารางที่ 7	แสดงอัตราส่วนดัชนีมวลกายของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา .....	32
ตารางที่ 8	แสดงระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าก่อนและหลังได้รับวัคซีน.....	33
ตารางที่ 9	แสดงค่าสรุปของระดับภูมิคุ้มกันโรคพิษสุนัขบ้าหลังได้วัคซีนครบใน 2 สัปดาห์ วันที่ 14, 30 และวันที่ 90 .....	34
ตารางที่ 10	แสดงอาการข้างเคียงหลังฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบเข้าในผิวหนัง .....	36

## สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่ 1 กราฟแสดงอัตราการตายของโรคพิษสุนัขบ้าต่อ 100,000 ประชากร ในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ.2515-2549 .....	2
รูปภาพที่ 2 กราฟแสดงอัตราการตายของโรคพิษสุนัขบ้าต่อ 100,000 ประชากร ในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549-2556.....	2
รูปภาพที่ 3 แสดงภาพอิเล็กตรอนไมโครกราฟของเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า.....	8
รูปภาพที่ 4 แสดงส่วนประกอบโปรตีน 5 ชนิดของเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า.....	8
รูปภาพที่ 5 แสดงการตรวจพบแอนติเจนต่อเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้าด้วยวิธี direct fluorescent antibody.....	13
รูปภาพที่ 6 สรุปแนวทางการดูแลผู้ป่วย.....	17
รูปภาพที่ 7 แสดงสูตรการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลก .....	22
รูปภาพที่ 8 แสดงอัตราส่วนอาสาสมัครแบ่งตามเพศที่เข้าร่วมการศึกษา .....	31
รูปภาพที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับภูมิคุ้มกันที่ตรวจพบภายหลังได้รับวัคซีนในวันที่ 14, 30 และ 90.....	35
รูปภาพที่ 10 แสดงค่า Geometric mean titers ของ rabies neutralizing antibody ที่ตรวจพบภายหลังได้รับวัคซีนในวันที่ 14, 30 และ 90.....	36

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

RIG.	Rabies immunoglobulin
HRIG.	Human rabies immunoglobulin
ERIG.	Equine rabies immunoglobulin
Nab.	Neutralizing antibody
WHO.	World Health Organization
RNA.	Ribonucleic acid
DFA.	Direct fluorescent antibody
MIT.	Mouse inoculation test
MNT.	Mouse neuroblastoma test
PVRV.	Purified vero cell rabies vaccine
MMF.	Mycophenolate mofetil
RFFIT.	Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

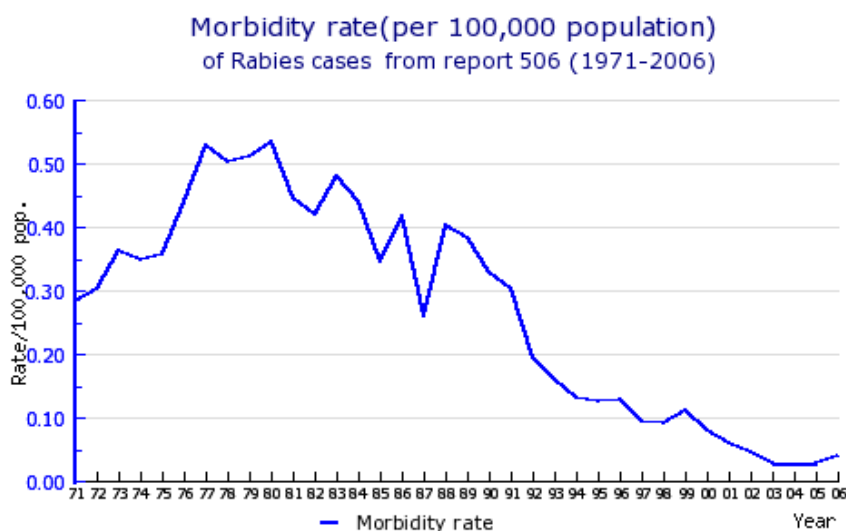
โรคพิษสุนัขบ้าเป็นการติดเชื้อของระบบประสาทจากสัตว์สู่คน(zoonosis)ที่สำคัญซึ่งเกิดจากเชื้อ rabies virus และ rabies-related virus ซึ่งเป็น RNA virus ใน family rhabdoviridae (genus Lyssavirus) (2) ในปัจจุบันพบว่ามีมากกว่า 7 genotypes สามารถพบได้ในสัตว์ต่างๆทั่วโลก โรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์พบได้ทั้งในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทั้งสัตว์บกและสัตว์ปีก ซึ่งสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมสามารถถูกติดเชื้อได้ง่ายแต่ก็ยังสามารถในการเกิดโรคได้ไม่เท่ากัน(susceptible species) โดยสุนัขและแมวซึ่งเป็นสัตว์ที่นำโรคมาสู่คนบ่อยที่สุดพบว่าเป็นสัตว์ที่มี moderately susceptibility ต่อการติดเชื้อ (3) โรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์แพร่โรคได้โดยการกัด (bites), การ contamination ของเยื่อบุปกติและที่มีบาดแผลด้วย virus-laden saliva, การหายใจ (aerosol) , การกินเหยื่อที่มีการติดเชื้อและการแพร่เชื้อผ่านรก(transplacental route) (3),(4) อย่างไรก็ตามการเกิดโรคพิษสุนัขบ้าในคนเกือบทั้งหมดเกิดจากการถูกสัตว์กัด ปัจจุบันโรคพิษสุนัขบ้ายังเป็นสาเหตุของการติดเชื้อสมองอักเสบ(encephalitis)ที่สำคัญในประเทศกำลังพัฒนาและพบได้บ่อยในประเทศที่ไม่สามารถควบคุมสุนัขจรจัดหรือการให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์ไม่ประสบผลสำเร็จ เช่น ประเทศในแถบทวีปเอเชีย แอฟริกา องค์การอนามัยโลกได้รายงานว่ามีผู้เสียชีวิตด้วยโรคพิษสุนัขบ้ามากกว่า 55,000 รายต่อปี โดยเฉพาะในแถบเอเชียและแอฟริกาซึ่งส่วนใหญ่เกิดในประเทศกำลังพัฒนาโดยเฉพาะมากกว่าครึ่งหนึ่งพบในประเทศอินเดีย(ประมาณ 2,5000-30,000 รายต่อปี) ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดได้รับเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าจากการถูกสุนัขกัด และเชื่อว่าจำนวนผู้ติดเชื้อทั่วโลกควรจะมากกว่านี้ เนื่องจากความไม่สมบูรณ์ของรายงานในประเทศกำลังพัฒนาและอาจจากการที่ผู้ป่วยมีอาการผิดแผกจากอาการที่จำเพาะในผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้า

เนื่องจากประเทศไทยยังมีสุนัขจรจัดเป็นจำนวนมากอาศัยอยู่ตามท้องถนน และประชาชนนิยมเลี้ยงสัตว์โดยเฉพาะสุนัข แมว ดังนั้น ปัญหาบาดแผลสัตว์กัดจึงพบได้บ่อย โดยสัตว์ที่เป็นปัญหาในการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามากที่สุดคือสุนัข รองลงมาคือแมว ซึ่งอัตราการถูกสุนัขกัดในคนไทยไม่ทราบแน่นอนเนื่องจากนิยมเลี้ยงไว้ในบ้าน ผู้ถูกกัดส่วนใหญ่มักไม่มารักษาเนื่องจากบาดแผลไม่รุนแรง แต่ก็ยังพบว่าประชากรในประเทศไทยเข้ามาฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าถึง 300,000 รายต่อปี (5) จากข้อมูลของสถานเสาวภาพบว่าร้อยละ 85 ของผู้ป่วยที่มารับการรักษาถูกสุนัขกัด พบว่า 50% เป็นสุนัขที่มีเจ้าของแต่มีเพียง 1 ใน 5 ของสุนัขที่มีเจ้าของที่มีประวัติว่าสุนัขเคยรับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (5) ซึ่งแตกต่างจากข้อมูลของประเทศพัฒนาแล้วพบว่าร้อยละ 90 สุนัขและแมวที่กัดเป็นสัตว์มีเจ้าของและได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (5)

โรคพิษสุนัขบ้าเป็นปัญหาสำคัญของประเทศไทย เนื่องจากพบสุนัขจรจัดที่ไม่ได้รับการฉีดวัคซีนค่อนข้างสูง พบรายงานการตรวจสุนัขจรจัดว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้าถึงร้อยละ 2-2.3 และสามารถตรวจพบแอนติบอดีต่อโรคพิษสุนัขบ้าในสุนัขจรจัดถึงร้อยละ 15-20 โดยที่สุนัขไม่มีประวัติการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อน ข้อมูลจากสำนักกระบาดวิทยาสถานการณโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์ ปี พ.ศ.

2552 (6) พบว่ามีการส่งห้วสุนัขตรวจรวม 543 ตัวอย่าง ให้ผลบวกโดยวิธี fluorescence antibody techniaue 136 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 25.05 ในตัวอย่างที่ตรวจพบเชื้อนี้ เป็นตัวอย่างจากสัตว์เลี้ยงที่มีเจ้าของ 86 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 63.32 ไม่มีเจ้าของ 39 ตัวอย่าง และไม่ทราบประวัติ 11 ตัวอย่าง นอกจากนี้ยังพบว่าสัตว์กลุ่มนี้ไม่เคยได้รับวัคซีนเลย 56 ตัวอย่าง ไม่ทราบประวัติการได้รับวัคซีน 63 ตัวอย่าง โดยตัวอย่างที่ส่งตรวจเป็นสุนัข 126 ตัวอย่างคิดเป็นร้อยละ 92.65 แมว 3 ตัวอย่าง โค 3 ตัวอย่าง โดยทั่วไปถือว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคพิษสุนัขบ้าทั้งหมดจะเสียชีวิต แม้จะมีรายงานของผู้ป่วยที่รอดชีวิตภายหลังจากมีอาการของโรค (10ราย) ปัจจุบันในประเทศไทยมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคนี้ ไม่ถึง 10 รายต่อปี ลดลงจากเดิม 20-30 รายต่อปีในช่วงก่อนปีพ.ศ. 2530 ดังกราฟที่ 1

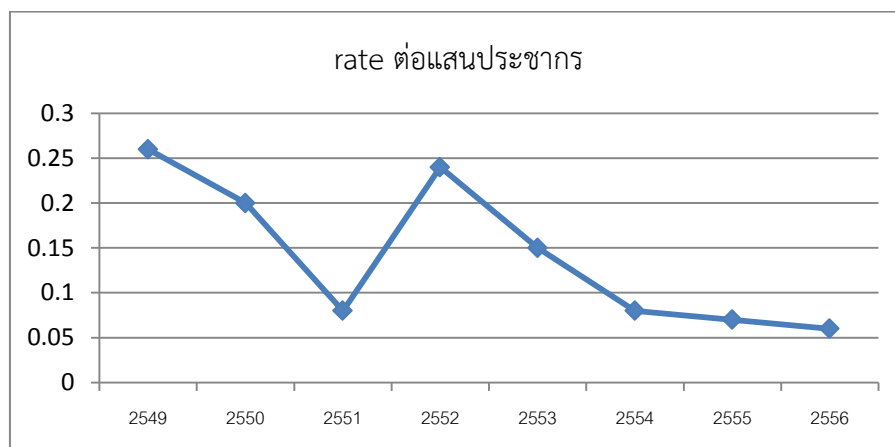
**รูปภาพที่ 1** กราฟแสดงอัตราการตายของโรคพิษสุนัขบ้าต่อ 100,000 ประชากร ในประเทศไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ.2515-2549 (3)



(ที่มา: สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข)

จากกราฟที่ 2 นี้แสดงให้เห็นถึงสถานการณ์ของโรคพิษสุนัขบ้าของประชากรในประเทศไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ.2549-2556 (ค.ศ.2003-2013) ซึ่งมีแนวโน้มลดลง เท่ากับ 26,20,8,24,15,8,7 และ 6 รายตามลำดับ จากรายงานผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยโรคพิษสุนัขบ้าในปีพ.ศ.2556 พบจำนวน 6 ราย คิดเป็นอัตราป่วย 0.01 รายต่อประชากรแสนคน

**รูปภาพที่ 2** กราฟแสดงอัตราการตายของโรคพิษสุนัขบ้าต่อ 100,000 ประชากร ในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549-2556 (3)



(ที่มา: สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข)

โรคพิษสุนัขบ้าเป็นโรคที่สามารถป้องกันได้ โดยวัคซีนป้องกันแบบก่อนสัมผัสโรคและชนิดหลังสัมผัสโรค และเซรุ่มป้องกันโรค ( rabies immunoglobulin, RIG) ให้ในกรณีที่มีบาดแผลรุนแรง เช่น มีเลือดออก ตามมาตรฐานขององค์การอนามัยโลก โดยการฉีดวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้าแบบให้ก่อนสัมผัสโรค ( Pre-exposure prophylaxis ) แนะนำให้ในกลุ่มเสี่ยงต่อการสัมผัสโรค เช่น ผู้ที่จะเดินทางมาในพื้นที่ที่มีโรคพิษสุนัขบ้าชุกชุม เช่นในประเทศในทวีปเอเชีย แอฟริกา เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับไวรัสโรคพิษสุนัขบ้า สัตวแพทย์ ผู้ที่เลี้ยงสุนัขและแมว การฉีดวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้าแบบให้หลังสัมผัสโรค ( Post-exposure vaccination)โดยทั่วไปจะมีภูมิคุ้มกันป้องกันโรคไปอีก 1-2 ปี หลังจากฉีดวัคซีน ดังนั้นเมื่อโดนสุนัขกัดก็สามารถฉีดกระตุ้นโดยไม่จำเป็นต้องให้อิมมูโนโกลบูลินกับผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉีดวัคซีนครบมาก่อน (ทั้งแบบก่อนและหลังสัมผัสโรค) ส่วนเซรุ่มป้องกันโรคหรือ immunoglobulin มี 2 ชนิด คือ ชนิดทำมาจากซีรัมของมนุษย์ ( human rabies immunoglobulin – HRIG) และชนิดที่ทำมาจากซีรัมของม้า (Equine Rabies immunoglobulin – ERIG) โดย HRIG มีราคาแพง ส่วน ERIG มีราคาถูกกว่าแต่มีโอกาสแพ้ได้ องค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้ใช้สูตรการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าเพียง 4 สูตร ปัจจุบันกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทยแนะนำให้ใช้วัคซีนสูตรการฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบวิธีมาตรฐาน(ESSEN regimen, 1-1-1-1-0-0) แบบ 4 เข็ม ซึ่งการฉีดเข้ากล้ามเนื้อนั้นใช้เวลา 14 วันได้วัคซีนครบ และสูตรการฉีดเข้าในผิวหนังแบบ Thai Red Cross (TRC-ID regimen หรือ modified TRC-ID regimen, 2-2-2-0-2-0) จะใช้เวลา 28 วันจึงจะได้อิมมูโนโกลบูลินครบกำหนด ทำให้การได้รับวัคซีนไม่ครบอาจพบได้บ่อยกว่าในการฉีดวัคซีนแบบฉีดเข้าในผิวหนังแบบ modified TRC เนื่องจากระยะเวลาที่นานกว่าจึงเกิดการล้มการฉีดวัคซีน และแม้ว่าการให้วัคซีนแบบการฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะมีจำนวนครั้งที่มารับวัคซีนเท่ากันกับการให้แบบฉีดเข้าในผิวหนัง ในแง่ปริมาณวัคซีนที่ใช้จะพบว่าการให้แบบฉีดเข้าในผิวหนังใช้ปริมาณน้อยกว่า ดังนั้น หากลดระยะเวลาการรับวัคซีนให้สั้นลงจากเดิมจะครบใน 28 วันโดยการฉีดเข้าในผิวหนังเป็นครบใน 14 วัน น่าจะทำให้อัตราการได้รับวัคซีนครบกำหนดมากขึ้น จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ เพื่อที่จะดูประสิทธิภาพของการให้วัคซีนพิษสุนัขบ้าแบบฉีดเข้าในผิวหนังในแบบ 2-2-2-2-0-0

## คำถามของการวิจัย

### คำถามหลักของการวิจัย

ในวันที่ 90 หลังจากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าขนาดปกติครบที่ 2 สัปดาห์ ในอาสาสมัคร มีระดับ Rabies neutralizing antibodies ขึ้นสูงกว่าระดับที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรค (WHO minimum acceptable level 0.5 IU/ml) (4) มากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 90 หรือไม่

### คำถามรองของการวิจัย

1. ค่า GMTs ( geometric mean titers) ของระดับ Rabies neutralizing antibody ในอาสาสมัคร ในวันที่ 14 และ 90 มีค่าเท่าไร
2. ผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในอาสาสมัคร

## วัตถุประสงค์ของการวิจัย

### วัตถุประสงค์ทั่วไป

เพื่อศึกษาสัดส่วนผู้ที่มีระดับ Rabies neutralizing antibody ขึ้นถึงระดับที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรค ในอาสาสมัครที่ได้รับการฉีดวัคซีนพิษสุนัขบ้าครบที่ 2 สัปดาห์

### วัตถุประสงค์เฉพาะ

เพื่อศึกษาสัดส่วนผู้ที่มีระดับ Rabies neutralizing antibody ขึ้นถึงระดับที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรค ในอาสาสมัครที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าครบที่ 2 สัปดาห์ แบบแผน 2-2-2-2-0-0 ในขนาดปกติในวันที่ 90 หลังการฉีดวัคซีน

## สมมติฐานของการวิจัย

อาสาสมัครที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าครบที่ 2 สัปดาห์ แบบแผน 2-2-2-2-0-0 ในขนาดปกติ มีระดับ Rabies neutralizing antibody หลังการฉีดสูงกว่าที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรคในวันที่ 90 (มากกว่า 0.5 IU/ml)

## ข้อจำกัดของการวิจัย

การวิจัยนี้ทำในอาสาสมัครที่แข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มียาที่ใช้เป็นประจำ และไม่มีประวัติได้รับวัคซีนพิษสุนัขบ้ามาก่อน ดังนั้นผลการศึกษาอาจไม่ได้ขยายผลไปยังกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวร่วมหรือที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

## คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

อาสาสมัคร หมายถึง อาสาสมัครที่แข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มียาที่ใช้เป็นประจำ และไม่มีประวัติได้รับวัคซีนพิษสุนัขบ้ามาก่อน อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป

วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า หมายถึง วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ซึ่งเป็น purified vero cell rabies vaccine ผลิตโดย Aventis Pasteur

การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในขนาดปกติ หมายถึง การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า โดยฉีดเข้าในผิวหนัง (intradermal) 2 จุด จุดละ 0.1 มิลลิลิตรให้ใช้วัคซีนที่มีความแรงอย่างน้อย 0.7 IU ต่อหนึ่งจุด (0.7 IU/0.1 มล.) ในวันแรก (วันที่ 0) วันที่ 3 วันที่ 7 และวันที่ 14 (แบบแผน 2-2-2-2-0-0) บริเวณที่ฉีดคือ ต้นแขนข้างซ้ายและข้างขวา (left และ right upper arm) สำหรับการฉีด 2 จุด

ระดับ Rabies neutralizing antibody titers (IU/ml) หมายถึง ระดับ Rabies neutralizing antibody โดยวิธี RFFIT (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test) (ภาคผนวก ค แสดงวิธีการตรวจวัดระดับ Rabies neutralizing antibody โดยวิธี RFFIT)

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบสัดส่วนอาสาสมัครที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าฉีดเข้าในผิวหนัง แบบแผน 2-2-2-2-0-0 ในขนาดปกติที่มี Rabies neutralizing antibody ขึ้นถึงระดับที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรค (WHO minimum acceptable level > 0.5 IU/ml) ในวันที่ 14, วันที่ 30 และวันที่ 90
2. ทราบข้อมูลระดับ Rabies neutralizing antibody จากฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าเข้าในผิวหนัง แบบแผน 2-2-2-2-0-0 ในขนาดปกติ ในอาสาสมัครในวันที่ 14, วันที่ 30 และวันที่ 90
3. ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาสามารถนำมาสร้างสมมติฐานของการศึกษาผลการตอบสนองของฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในอาสาสมัคร
4. ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาสามารถนำมาพัฒนาแนวทางปฏิบัติในการวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในอาสาสมัครที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าฉีดเข้าในผิวหนัง แบบแผน 2-2-2-2-0-0

ถ้าหากผลการศึกษาพบว่าอัตราการตอบสนองของภูมิคุ้มกันหลังจากได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าขึ้นถึงระดับที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรค (WHO minimum acceptable level  $\geq$  0.5 IU/ml) มีจำนวนใกล้เคียงกับคนที่ได้รับวัคซีนตามสูตรมาตรฐาน จะได้มีความมั่นใจในเวชปฏิบัติว่าการให้วัคซีนพิษสุนัขบ้าแบบฉีดเข้าในผิวหนัง ซึ่งเข็มสุดท้ายอาจเป็นช่วงตั้งแต่วันที่ 14 – 28 หลังสัมผัสหรือถูกสัตว์กัดได้

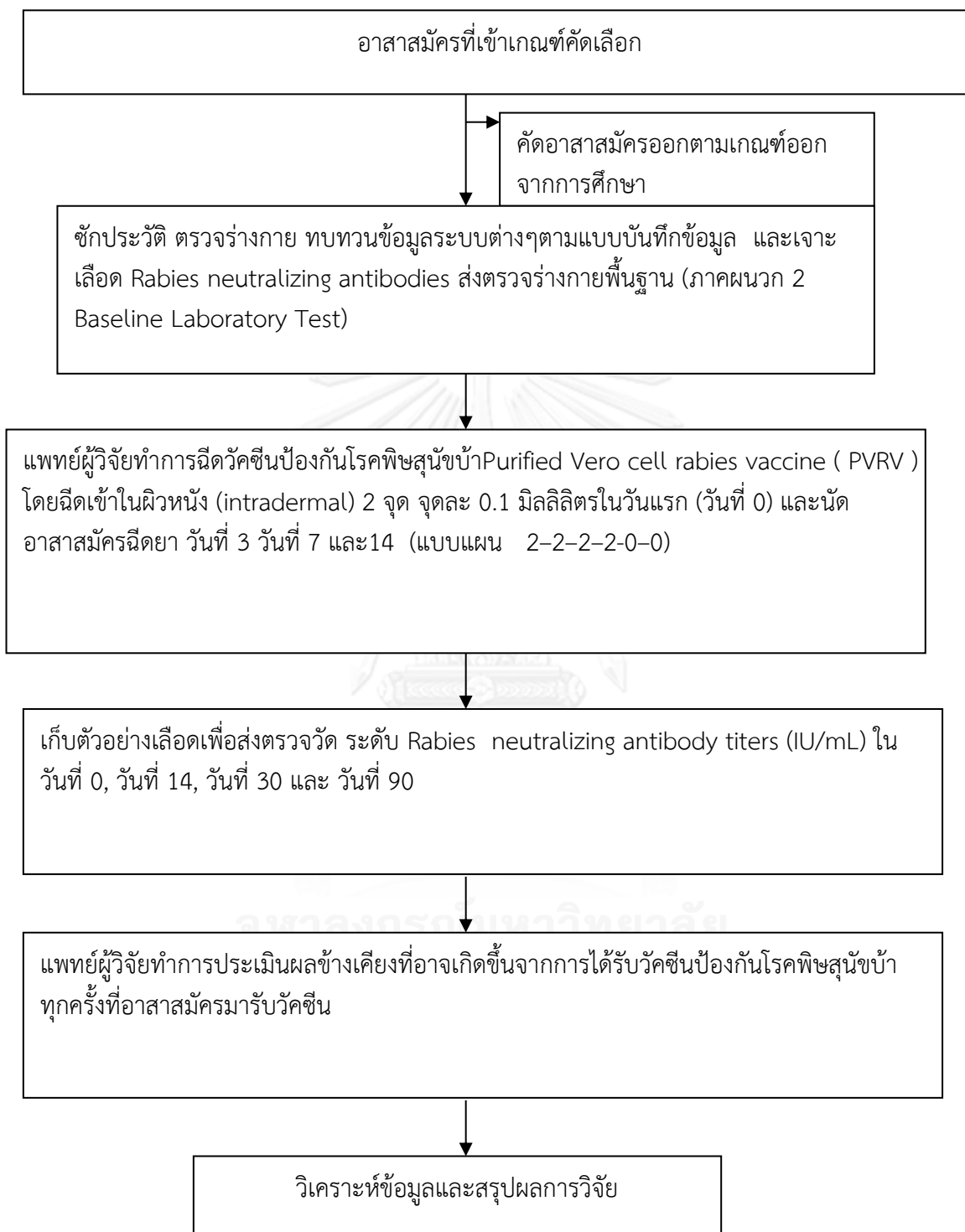
### การดำเนินการวิจัย

1. อาสาสมัครจะได้มาจากการประชาสัมพันธ์ที่คลินิกสุขภาพที่มารับวัคซีนอื่น
2. อาสาสมัครจะได้รับการอธิบายถึงโครงการวิจัย อาสาสมัครที่เข้าโครงการจะได้เซ็นใบยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย (ภาคผนวก ก)
3. แพทย์ผู้วิจัยทำการตรวจสอบคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าออก ข้างต้น



4. แพทย์ผู้วิจัยทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ทบทวนข้อมูลระบบต่างๆ ตามแบบบันทึกข้อมูลและบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลอาสาสมัคร (ภาคผนวก ข หัวข้อข้อมูลทั่วไปและ Baseline Laboratory Test )
5. แพทย์ผู้วิจัยทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจวัด ระดับ Rabies neutralizing antibody titers (IU/mL) ในวันเริ่มต้นวิจัย (วันที่ 0) วันที่ 14 วันที่ 30 และวันที่ 90 บันทึกข้อมูลลงในใบเก็บข้อมูลอาสาสมัคร พร้อมระบุวันที่เจาะเลือดและชื่อผู้บันทึก ปริมาณครั้งละ 1 ซ้อนชา (5 ซีซี) รวมทั้งหมดตลอดการวิจัยคิดเป็นปริมาณเลือด 4 ซ้อนชา (20 ซีซี)(ภาคผนวก ข)
6. แพทย์ผู้วิจัยทำการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า Purified Vero cell rabies vaccine ( PVRV; Aventis Pasteur; Lot. number H1321; potency, 4.1 IU per 0.5 mL ) โดยฉีดเข้าในผิวหนัง (intradermal) 2 จุด จุดละ 0.1 มิลลิลิตรในวันแรก (วันที่ 0) วันที่ 3 วันที่ 7 วันที่ 14 (แบบแผน 2-2-2-2-0-0) บริเวณที่ฉีดคือ ต้นแขนซ้ายซ้ายและขวา (left and right upper arm)
7. แพทย์ผู้วิจัยทำการติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยทุกครั้งที่อาสาสมัครมารับวัคซีนตามนัด บันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลอาสาสมัคร และรายงานผลการเกิด serious adverse event (ภาคผนวก ข)
8. วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผลการวิจัย

## แผนภูมิที่ 1 แสดงขั้นตอนการวิจัย



## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

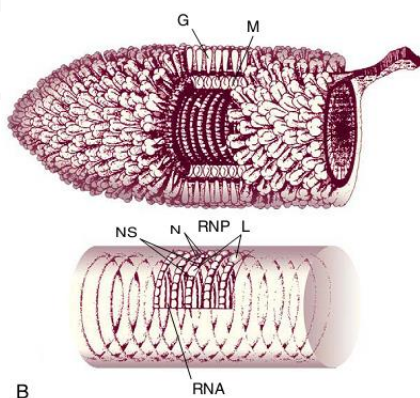
#### คุณสมบัติของเชื้อ

โรคพิษสุนัขบ้าเกิดจากเชื้อพิษสุนัขบ้าจัดเป็น negative-sense, nonsegmented, single-stranded RNA viruses อยู่ใน family Rhabdoviridae, genus *Lyssavirus* ซึ่งประกอบด้วยทั้งหมด 7 genotypes ซึ่ง *Lyssavirus* genotype 1 เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคพิษสุนัขบ้ามากที่สุด *Lyssaviruses* รูปร่างคล้ายกระสุนปืนขนาดความยาวประมาณ 180 นาโนเมตร ในขณะที่เส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 75 นาโนเมตร (7) ไวรัสประกอบด้วย RNA และ 5 โปรตีน ได้แก่ Nucleoprotein (N), Phosphoprotein(P), Matrix protein(M), Glycoprotein(G) และ RNA-dependent RNA polymerase(L) (8) ดังรูปที่ 1 (9) ในธรรมชาติตัวไวรัสโรคพิษสุนัขบ้าไม่สามารถมีชีวิตอยู่ได้เนื่องจากตัวมันถูกทำลายได้ง่ายโดย แสง ความร้อน ความแห้ง สารต่างๆเช่น ฟอर्मาลิน ฟีนอล อีเทอร์ และภาวะเป็นด่างมาก (pH > 11) กรดมาก (pH < 3) เป็นต้น (9) (10)

รูปภาพที่ 3 แสดงภาพอิเล็กตรอนไมโครกราฟของเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า(9)



รูปภาพที่ 4 แสดงส่วนประกอบโปรตีน 5 ชนิดของเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า(9)



การได้รับเชื้อเกิดเมื่อมีบาดแผลถูกกัดจากสัตว์ที่ติดเชื้อหรือผ่านเยื่อเมือกเยื่อเยื่อโดยเชื้อมักอยู่ในน้ำลาย เชื้อจะเข้าจับกับเซลล์ประสาทโดยรวมกับแกงกลิโอไซด์ (Ganglioside)และจับกับโมเลกุล

neural cell adhesion(CD56)อย่างเป็นอิสระ (11)การแพร่เชื้อสัมพันธ์กับลักษณะบาดแผลที่ถูกกัด โดยเฉพาะในรายที่มีบาดแผลลึกถึงชั้นกล้ามเนื้อ ซึ่งเป็นบริเวณที่มีปริมาณของ nicotinic acetylcholine receptor ปริมาณมาก แต่ในรายที่ไม่ได้ถูกกัดแต่มีบาดแผลถลอกรวมถึงการสัมผัสกับเยื่อบุตา ในช่องปาก และอวัยวะเพศ ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงการติดเชื้อทางเดินหายใจ (9) (10)

สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิดสามารถติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าได้ พบในสุนัขมากที่สุด ร้อยละ54 สัตว์ป่าอื่นๆ ร้อยละ42 และค้างคาว ร้อยละ4 ในประเทศแอฟริกาและเอเชียการติดเชื้อในคนมักสัมพันธ์กับประวัติสัมผัสสุนัข ในขณะที่ยุโรปและออสเตรเลียมักสัมพันธ์กับประวัติสัมผัสค้างคาว ในสุนัขที่ติดเชื้อมักเสียชีวิตภายใน 10 วันหลังจากแสดงอาการ แต่มีรายงานถึงสุนัขที่สามารถมีชีวิตได้ยาวนานถึง 1 เดือนก่อนเริ่มแสดงอาการ โดยองค์การอนามัยโลกได้จัดกลุ่มสัตว์ต่างๆที่มีความไวต่อการติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่มีความไวต่อการติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าระดับสูงมาก(very high) เช่น หม่าป่า, สุนัขจิ้งจอก,หนูจิ้งจี้ กลุ่มที่มีความไวต่อการเชื้อมีระดับสูง(high) เช่น หนูแฮมสเตอร์, สกังก์, แรคคูน, กระต่าย, ค้างคาว, แมว, วัว กลุ่มที่มีความไวต่อการเชื้อมีระดับปานกลาง เช่น สุนัข, สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมต่างๆ และกลุ่มที่มีความไวต่อการเชื้อมีระดับต่ำ เช่นโอพอสซัม (สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม คล้ายหนูมีถุงหน้าท้องเหมือนจิ้งจี้) ส่วนอาการแสดงในคนโดยหลังจากร่างกายได้รับเชื้อตัวไวรัส glycoprotein จะจับกับ nicotinic acetylcholine receptor ที่อยู่ในกล้ามเนื้อแล้วเกิดการเพิ่มจำนวน(replicate) และมีการเดินทางจากเส้นประสาทส่วนปลายเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางโดยอัตราเร็วเฉลี่ยอยู่ที่ 12-24 มิลลิเมตรต่อวัน โดยเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางผ่านทาง dorsal root ganglia และ sensory neurons ขณะที่เชื้อเดินทางสู่บริเวณ dorsal root ganglia ตัวไวรัสจะถูกจดจำและมีปฏิกิริยาตอบสนองโดยภูมิคุ้มกันของร่างกายทำให้เกิด ganglioneuritis ทำให้เกิดอาการ neuropathic pain ในตำแหน่งที่โดนกัด แต่มีบางครั้งที่ตัวไวรัสเองเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางโดยตรง โดยไม่ต้องอาศัยการแบ่งตัวที่กล้ามเนื้อ ตัวไวรัสโรคพิษสุนัขบ้าชอบอยู่ในตำแหน่งของ brainstem, thalamus, basal ganglia และ spinal cord หลังจากเชื้อที่เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางแล้วจะเริ่มมีการกระจายไปสู่ตำแหน่งอื่นๆ ผ่านทางระบบประสาทส่วนปลายโดยสามารถพบตัวไวรัสได้ตามบริเวณอวัยวะที่เป็นระบบประสาทและไม่ใช่อวัยวะประสาท โดยเฉพาะบริเวณต่อมน้ำลายจะพบปริมาณไวรัสปริมาณมากเป็นผลจากที่มีการส่งต่อไวรัสผ่านทาง sensory nerve ending ในเยื่อบุช่องปาก รวมถึงมีการแบ่งตัวในต่อมน้ำลาย (10) (14)นอกจากนี้ตัวไวรัสโรคพิษสุนัขบ้ายังก่อให้เกิดการทำลายลิมโฟไซต์ชนิดทีเซลล์ (T cell lymphocyte)ซึ่งอาจเป็นผลให้ไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันมาควบคุมการติดเชื้อได้ (15)

โดยภาวะภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นโดยธรรมชาติต่อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้าไม่เพียงพอที่จะอยู่ในระดับที่ป้องกันโรคได้ รวมถึงเกิดขึ้นช้าหลังจากได้รับเชื้อ ความแตกต่างในการตอบสนองของภูมิคุ้มกันมีผลต่ออาการแสดงที่แตกต่างกันได้แก่อาการแบบคลุ้มคลั่ง ( furious) หรืออาการอัมพาต (paralytic) (14) (10) (16)

**ระยะของอาการแสดงของโรคพิษสุนัขบ้า** สามารถแบ่งอาการในคนออกเป็น 5 ระยะ ดังตารางที่ 1 (17) (10) (9)

ตารางที่ 1 อาการแสดงของโรคพิษสุนัขบ้า

ระยะของโรค (stage)	ระยะเวลาของอาการแสดง (duration, % of cases)	อาการแสดงที่พบร่วม (associated finding)
ระยะฟักตัว (Incubation period)	< 30 วัน พบ ร้อยละ 25 30-90 วัน พบ ร้อยละ 50 90วัน – 1ปี พบ ร้อยละ 20 >1 ปี พบ ร้อยละ 5	ในระยะนี้ ส่วนใหญ่ยังไม่มีอาการ โดยปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาของการฟักตัว ได้แก่ บริเวณที่โดนกัด จำนวนและความรุนแรงของบาดแผล ปริมาณของไวรัส รวมถึงอายุและภูมิคุ้มกันของผู้ถูกกัด
ระยะอาการนำ (prodrome and early symptoms)	2-10 วัน	อาการยังไม่ชัดเจน อาจมีไข้ ครั่นเนื้อครั่นตัว อ่อนเพลีย คลื่นไส้อาเจียนได้ อาการที่มักพบในระยะนี้ได้แก่ ปวดขา บริเวณที่ถูกกัด (neuropathic pain) ลักษณะปวดแบบมีอะโรมาทางแสบร้อนร่วมกับรู้สึกคัน เริ่มจากบริเวณที่ถูกกัดและลามไปทั้งบริเวณที่ไม่ถูกกัดไม่เป็นไปตาม dermatome (non-radicular pattern)
ระยะแสดงอาการทางระบบประสาทชนิดเฉียบพลัน (Acute neurologic phase)	1)อาการแบบคลุ้มคลั่ง (furious rabies ) 2 – 7 วัน พบได้ร้อยละ 80	ผู้ป่วยจะแสดงอาการวิตกกังวล กระสับกระส่าย เห็นภาพหลอน หรือพฤติกรรมแปลกๆ ร่วมกับมีอาการกลัวลม(Aerophobia) หรือ กลัวน้ำ (Hydrophobia) มีการหดเกร็งตัวของหลอดอาหารโดยในระยะแรกจะมีอาการเมื่อตั้งใจจะดื่มน้ำหรือเมื่อมีลมเป่าที่หน้าแต่เมื่ออาการเป็นมากขึ้นจะเริ่มมีอาการเมื่อโดน สิ่งกระตุ้นจำพวกเสียง ภาพ กลิ่น การสัมผัสสะท้อน โดยจะมีการหดตัวของกะบังลมจากการกระตุ้นของ respiratory protective reflex ส่วนสภาพความรู้สึกตัวเริ่มตั้งแต่กระสับกระส่าย ปกติ จนถึงซึมเศร้า อาการทางระบบประสาทมีได้ตั้งแต่ hyperreflexia , การทำงานของระบบประสาท cholinergic ที่มากขึ้น ได้แก่ น้ำลายไหลมากขึ้น น้ำตาหลังมากขึ้น ม่านตาขยายตัว ใช้ ในระยะที่มีสับสน อาจมีการเปลี่ยนแปลงของรูม่านตาไม่เท่ากัน ระหว่างตา 2 ข้าง (anisocoria) หรือมี generalized piloerection, neurogenic pulmonary edema, excessive sweating, priapism และ spontaneous

	2) อาการอัมพาต (Dumb or Paralytic rabies) 2- 7 วัน เช่นกัน พบได้ร้อยละ 20	ejaculation มีรายงานผู้ป่วยที่มาด้วยชักโดยมักพบก่อนระยะสุดท้าย ผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายใน 7 วัน (โดยเฉลี่ยอยู่ในช่วง 5 วัน) หลังจากเริ่มแสดงอาการ ผู้ป่วยมักไม่ค่อยมี cerebral involvement จนกระทั่งระยะสุดท้าย พบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสกับค้างคาวหรือผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนไม่ถูกวิธี ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการชา อ่อนแรง phobic spasm พบได้ร้อยละ 50 โดยอาการอ่อนแรงแรงมักเริ่มบริเวณที่ถูกกัดก่อนและไปที่ตำแหน่งอื่นรวมถึง bulbar และ respiratory muscles สามารถพบอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อบริเวณหน้า 2 ข้าง ( bilateral facial weakness ) เหมือนที่พบใน Guillain-Barre' syndrome ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกโรคร่วมกับ bladder dysfunction ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการของ myoedema (swelling of muscles) ผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายใน 2 อาทิตย์หลังจากเริ่มแสดงอาการ
ระยะชักและหมดความรู้สึก (Coma)	0-14 วัน	มักจะมีลักษณะการหายใจที่ผิดปกติได้แก่ เร็ว ไม่สม่ำเสมอ หดหายใจ ตามมาด้วยอ่อนแรง ร่วมกับหมดความรู้สึกตัว มีลักษณะการหายใจแบบ inspiratory spasms ร่วมกับอาการที่แสดงถึง pituitary dysfunction เช่น ในกลุ่ม inappropriate antidiuresis หรือ diabetes insipidus หัวใจเต้นผิดปกติ โดยเฉพาะลักษณะ supraventricular tachycardia และ bradycardia เป็นผลจากการทำงานของก้านสมองที่ผิดปกติหรือกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ผู้ป่วยมักเสียชีวิตจากระบบการหายใจที่ล้มเหลวและระบบการหมุนเวียนที่ล้มเหลว
เสียชีวิต หรือ ฟื้นตัว (Death or recovery)	-	อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า คิดเป็นร้อยละ 100 มีรายงานถึงผู้ป่วยที่รอดชีวิตแต่ทั้งหมดได้รับวัคซีนมาบ้างก่อนที่จะมีอาการ

### การวินิจฉัยโรค

การชักประวัตติดังต่อไปนี้ ถือเป็นกุญแจสำคัญที่จะนำไปสู่ความปลอดภัยแก่ทั้งคนและสัตว์ที่สัมผัสโรค การชักประวัติสัตว์ป่วยอย่างรอบคอบ โดยเฉพาะประวัติเกี่ยวกับการได้รับวัคซีนป้องกัน

โรคล่วงหน้า โอกาสของการได้รับเชื้อในสัตว์ อาการทางคลินิกเริ่มแรกที่สัตว์แสดง และการที่จะต้องวินิจฉัยแยกโรคออกจากโรคอื่นๆ ที่มีอาการทางคลินิกบางอย่างคล้ายคลึงกันเช่น อาการโรคพิษสุนัขบ้าแบบคลุ้มคลั่ง ต้องแยกกับการติดเชื้อระบบประสาทส่วนกลางที่เกิดจากเชื้อไวรัสพวก arboviruses, herpes simplex virus, บาดทะยัก โดยบาดทะยักจะไม่พบภาวะกลัวแสง (photophobia) และผลตรวจน้ำเจาะไขสันหลัง คลื่นไฟฟ้าสมองปกติ รวมถึงภาวะพิษจากสารสตริกนิน(strychnine) หากเป็นอาการแบบอัมพาต ต้องแยกกับภาวะไขสันหลังอักเสบเฉียบพลัน (transverse myelitis หรือ poliomyelitis) จะพบว่าเสียความรู้สึกเป็นระดับตรงกับตำแหน่งที่เห็น ในคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าไขสันหลังแบบ high T2 signal , inflammatory polyneuropathy แยกด้วยการตรวจด้วยคลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อ นอกจากนี้ ภาวะที่ไม่ใช่การติดเชื้อได้แก่ GBS, การได้รับสารพิษ, ยาและแอลกอฮอล์, allergic postvaccinal encephalomyelitis และ acute porphyria รวมถึง rabies hysteria (9)

การวินิจฉัยโรคอาศัยอาการที่เข้าได้ร่วมกับประวัติที่มีโอกาสเสี่ยงรับเชื้อเช่นประวัติที่พักอาศัย ประวัติสัมผัส รวมถึงเดินทางไปในที่ที่มีการระบาดของโรคพิษสุนัขบ้า โดยพบว่าร้อยละ 5 ถึง 20 ของผู้ป่วยที่เป็นโรคพิษสุนัขบ้าไม่ได้รับประวัติสัมผัสกับสัตว์ นอกจากนี้ยังต้องอาศัยการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการ

เมื่อให้การวินิจฉัยเบื้องต้นว่าสงสัยจะเป็นโรคพิษสุนัขบ้าแล้ว คณะผู้เชี่ยวชาญโรคพิษสุนัขบ้าขององค์การอนามัยโรคแนะนำให้กักขังสัตว์ไว้ดูอาการเป็นเวลา 10 วัน เนื่องจากสุนัขที่ได้รับเชื้อพิษสุนัขบ้าที่เริ่มแสดงอาการของโรคที่พอจะบอกได้นั้นจะมีอาการทางคลินิกเปลี่ยนแปลงชัดเจนขึ้นอย่างรวดเร็วและส่วนมากมักจะตายภายในช่วงระยะเวลาเพียง 3-5 วันซึ่งในระหว่างการกักขังดูอาการนี้ หากสัตว์ที่กักขังตายลงก็ควรส่งตรวจชันสูตรโรคทันที

#### การเก็บตัวอย่างส่งตรวจโรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์ (18) (1)

ถ้าเป็นสุนัขหรือแมว ที่สามารถกักขังได้ ให้กักสัตว์อยู่ในบริเวณไม่ให้หนีไปได้ เพื่อเฝ้าดูอาการประมาณ 10 วันถ้าสัตว์แสดงอาการป่วยหรือไม่สามารถกักขังสัตว์นั้นได้หรือถ้าเป็นสัตว์ชนิดอื่นให้รีบทำลายสัตว์นั้นและรีบส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการทันที

เมื่อสัตว์ที่สงสัยว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้าตายลง ให้ตัดหัวหรือถ้าสัตว์นั้นมีขนาดเล็กให้ส่งตรวจได้ทั้งตัว โดยตัวอย่างที่ส่งตรวจต้องใส่ถุงพลาสติกให้มิดชิดห่อด้วยกระดาษหลายๆชั้นและใส่ถุงพลาสติกอีกชั้นหนึ่ง ปิดปากถุงให้สนิท เพื่อป้องกันไม่ให้เชื้อไวรัสแพร่กระจาย จากนั้นนำภาชนะเก็บความเย็นที่บรรจุน้ำแข็ง ปิดฉลาก ชื่อ-นามสกุล ที่อยู่ผู้ส่งตรวจ และวัน เดือน ปี ที่เก็บตัวอย่างส่งตรวจให้ชัดเจน รีบนำส่งห้องปฏิบัติการทันที ห้ามแช่ตัวอย่างส่งตรวจในน้ำยาฟอร์มาลิน เพราะทำให้ตรวจไม่ได้

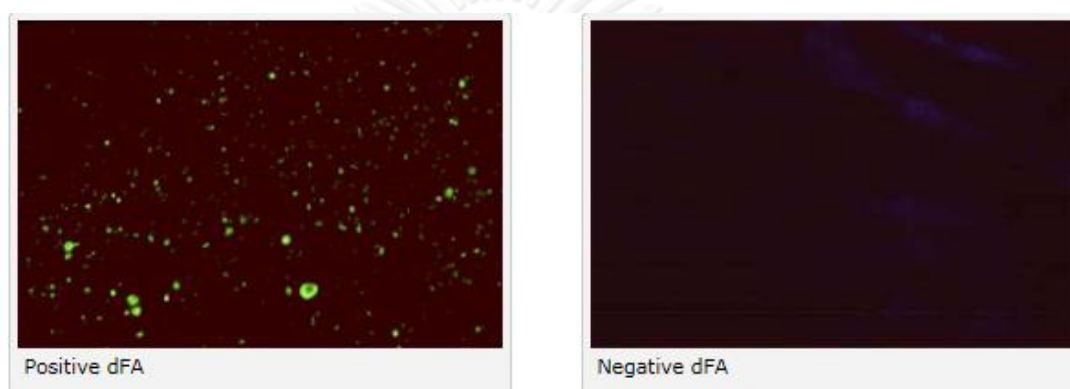
สิ่งที่ต้องระวัง คือ ผู้ที่ตัดหัวสัตว์ต้องไม่มีแผลที่มือ และต้องใส่ถุงมือยางหนา ซากสัตว์ที่เหลือให้ฝังดินลึกประมาณ 50 ซม. มีดที่ใช้ตัดหัวสัตว์ เครื่องมือที่ใช้ต้องต้มให้เดือดอย่างน้อย 10 นาที เพื่อฆ่าเชื้อ และต้องทำความสะอาดบริเวณที่ตัดหัวสัตว์ด้วยผงซักฟอกหรือน้ำยาฆ่าเชื้อโรค

### การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

#### 1. DFA (direct fluorescent antibody) staining

เป็นวิธีการตรวจหาแอนติเจนของเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้าในตัวอย่างโดยอาศัยปฏิกิริยาของแอนติบอดีที่ติดฉลากด้วยสารเรืองแสงจับกับแอนติเจนที่จำเพาะของไวรัสพิษสุนัขบ้าในเนื้อสมองสามารถตรวจสอบโดยดูจากกล้องจุลทรรศน์ฟลูออเรสเซนซ์ จัดเป็นการวินิจฉัยมาตรฐาน

**รูปภาพที่ 5** แสดงการตรวจพบแอนติเจนต่อเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้าด้วยวิธี direct fluorescent antibody(1)



2. การตรวจยืนยันด้วยการแยกเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้าในกรณีที่เกิดการตรวจหาแอนติเจนด้วยวิธี DFA เป็นลบสามารถตรวจยืนยันได้โดยวิธีการดังต่อไปนี้

2.1 Mouse Inoculation Test (MIT) เป็นการตรวจยืนยันโรคพิษสุนัขบ้าโดยนำตัวอย่างมาฉีดเข้าในสมองหนูทดลอง และตรวจสอบอาการของหนูทดลอง ในช่วงหลังจากฉีด 5 -30 วัน ถ้าหนูทดลองแสดงอาการป่วยและตายจะเก็บเอาสมองหนูทดลองนั้นมาตรวจสอบด้วยวิธี DFA

2.2 Cell Isolation เป็นการตรวจยืนยันอีกวิธีหนึ่งโดย นำตัวอย่างมาเพาะลงในเซลล์เพาะเลี้ยง Mouse Neuroblastoma (MNA) แล้วอบไว้ เมื่อครบเวลา จึงนำเซลล์เพาะเลี้ยงมาตรวจสอบด้วยวิธี DFA วิธีนี้ให้ผลได้รวดเร็วกว่าวิธี MIT. การตรวจหาสารพันธุกรรมของไวรัสพิษสุนัขบ้าโดยวิธี Polymerase Chain Reaction (PCR)

3. PCR ใช้เป็นวิธีพิเศษในกรณีที่ไม่สามารถตรวจวินิจฉัยด้วยวิธีการตรวจหาแอนติเจน และ วิธีการแยกเชื้อไวรัส หรือ กรณีตัวอย่างที่ไม่ใช่เนื้อสมอง

4. การตรวจหาระดับนิวทรัลไลซิงแอนติบอดี เป็นวิธีการตรวจหาระดับแอนติบอดีต่อโรคพิษสุนัขบ้าในน้ำเหลืองของผู้ที่ได้รับวัคซีน จะใช้ประกอบกับวิธีอื่น ๆ เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคมีวิธีตรวจ 2 วิธี

4.1 Mouse Neutralization Test (MNT) เป็นการตรวจโดยนำเอาน้ำเหลืองตัวอย่างมาเจือจาง และ เติม Challenge Virus Strain แล้วนำไปฉีดเข้าหนูทดลองและตรวจสอบดูว่ามีหนูตายหรือรอดชีวิตเท่าใด จากนั้น นำมาคำนวณหาค่าระดับแอนติบอดี



4.2 Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test (RFFIT) หลักการเดียวกับวิธี MNT แต่จะนำมาทดสอบใน เซลล์เพาะเลี้ยง BHK21 แทนการฉีดหนู เป็นวิธีที่ใช้ในปัจจุบัน

**วัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าสำหรับคน (19) (20) (21)**

การดูแลรักษาผู้สัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าหรือสงสัยว่าสัมผัส

การสัมผัส หมายถึงการถูกกัด ข่วน หรือน้ำลายกระเด็นเข้าบาดแผลหรือผิวหนังที่มีรอยถลอกหรือถูกเลียที่เยื่อปาก จมูก ตาหรือ กินอาหารดิบที่ปรุงจากสัตว์ หรือผลิตภัณฑ์จากสัตว์ที่เป็นโรคพิษสุนัขบ้า

ผู้สัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า หมายถึง ผู้สัมผัสกับสัตว์หรือผู้ป่วยที่ได้รับการพิสูจน์หรือสงสัยว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้า รวมถึงกรณีที่สัตว์หนีหายและสัตว์ไม่ทราบประวัติ

1. การวินิจฉัยภาวะเสี่ยงโรคจากการสัมผัส

1. 1 ระดับความเสี่ยงต่อการติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าจากลักษณะการสัมผัสกับสัตว์ แบ่งตาม WHO category ตามความรุนแรงของบาดแผล

**ตารางที่ 2** แนวทางการให้วัคซีนและอิมมูโนโกลบูลิน (rabies immunoglobulin, RIG) ภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าโดยแบ่งตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (WHO categories) (12)

ระดับ	ประเภทการสัมผัสจากสัตว์ซึ่งชวนสงสัยหรือยืนยันว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้า หรือเฝ้าสังเกตสัตว์ไม่ได้	ข้อแนะนำการให้วัคซีน/ RIG
I	ถูกตอมตัวสัตว์หรือให้อาหารสัตว์หรือถูกเลียที่ผิวหนังปกติ	ไม่ต้องรักษาถ้าประวัติสัมผัสโรคเชื่อถือได้ <sup>a</sup>
II	ถูกจับเป็นรอยขีดเล็กๆ บนผิวหนังไม่มีเลือดออกถูกข่วนหรือเป็นรอยถลอก ไม่มีเลือดออกหรือเลือดออกเพียงซิบๆเสียบนผิวหนังที่มีบาดแผลรอยถลอก รอยข่วน	ฉีดวัคซีนทันที <sup>b</sup> หยุดการรักษาถ้าสัตว์มีชีวิต 10 วันขึ้นไปหรือตรวจไม่พบเชื้อโดยวิธีการที่เหมาะสมในสัตว์ที่ถูกฆ่าเพื่อชันสูตร <sup>c</sup>
III	ถูกกัด/ข่วนที่มีเลือดออกชัดเจนเป็นแผลเดียวหรือหลายแผล เยื่อถูกปนเปื้อนด้วยน้ำลายของสัตว์ที่เป็นโรค (เช่น สัตว์เลียปาก)	ฉีดวัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินทันที <sup>b</sup> หยุดการรักษา ถ้าสัตว์มีชีวิต 10 วันขึ้นไป หรือตรวจไม่พบเชื้อโดยวิธีการที่เหมาะสมในสัตว์ที่ถูกฆ่าเพื่อชันสูตร <sup>c</sup>

<sup>a</sup> อาจฉีดวัคซีนแบบก่อนสัมผัสโรค (pre-exposure vaccination) ให้แก่ผู้ป่วยที่เลี้ยงสัตว์และอาศัยอยู่ในพื้นที่ที่มีโรคนี้นในสัตว์ชุกชุม

<sup>b</sup> ถ้าสัตว์ที่กักสุขภาพดีชัดเจนและมีข้อบ่งชี้ครบทั้ง 3 ข้อ (สัตว์มีโอกาสดูดโรคน้อย ได้รับวัคซีนสม่ำเสมอในช่วง 2 ปีที่ผ่านมาและการถูกกักเกิดจากการแห่สัตว์) อาจยังไม่ให้การรักษาและเฝ้าติดตามสัตว์จนครบ 10 วัน

<sup>c</sup> การเฝ้าติดตามดูอาการสัตว์ที่กักนี้ ใช้ได้เฉพาะกับสุนัขและแมว ในกรณีสัตว์เลี้ยงอื่นๆและสัตว์ป่าทั่วไปที่สงสัยติดเชื้อพิษสุนัขบ้า ควรถูกฆ่าเพื่อนำเนื้อเยื่อมาตรวจหาเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้า

ทั้งนี้ทั้งนั้น ให้พิจารณาความเสี่ยงว่ามากน้อยตามลักษณะการสัมผัสเป็นรายๆ ไป แม้ว่ายังไม่เคยมีรายงานการติดต่อจากคนสู่คน แต่มีรายงานการติดต่อผ่านการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ เช่น กระจกตา ปอด ตับ ไต และมีรายงานพบเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้าในสารคัดหลั่งของผู้ป่วย เช่น น้ำลาย ปัสสาวะ เป็นต้น ดังนั้นการสัมผัสใกล้ชิด เช่น น้ำลายผู้ป่วยกระเด็นเข้าปาก ตา บาดแผล หรือถูกผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้ากัดถือว่ามีความเสี่ยง ให้ปฏิบัติต่อผู้ที่สัมผัสผู้ป่วยเหมือนกับผู้ที่สัมผัสสัตว์ป่วย

1.2 ข้อแนะนำการปฏิบัติตามลักษณะของสัตว์ที่สัมผัสและสาเหตุที่ถูกกัก ตามตารางที่ 3

## 2. การดูแลรักษาผู้สัมผัสโรค

### 2.1 ปฐมพยาบาลบาดแผลโดยทันที

- ล้างแผลด้วยน้ำฟอกสบู่หลายๆ ครั้ง ล้างสบู่ออกให้หมด ถ้าแผลลึกให้ล้างถึงก้นแผลอย่างน้อย 15 นาที ระวังอย่าให้แผลซ้ำ ห้ามใช้ครีมใด ๆ ทา

- เช็ดแผลด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อ ควรใช้ยาโพวิโดนไอโอดีน (povidone iodine) หรือฮิปีเทนในน้ำ (hibitane in water) ถ้าไม่มีให้ใช้แอลกอฮอล์ 70% หรือทิงเจอร์ไอโอดีน

- ไม่ควรเย็บแผลทันที ควรรอให้ 2-3 วันเว้นเสียแต่ว่าเลือดออกมากหรือแผลใหญ่ ควรเย็บหลวมๆ และใส่ท่อระบายไว้

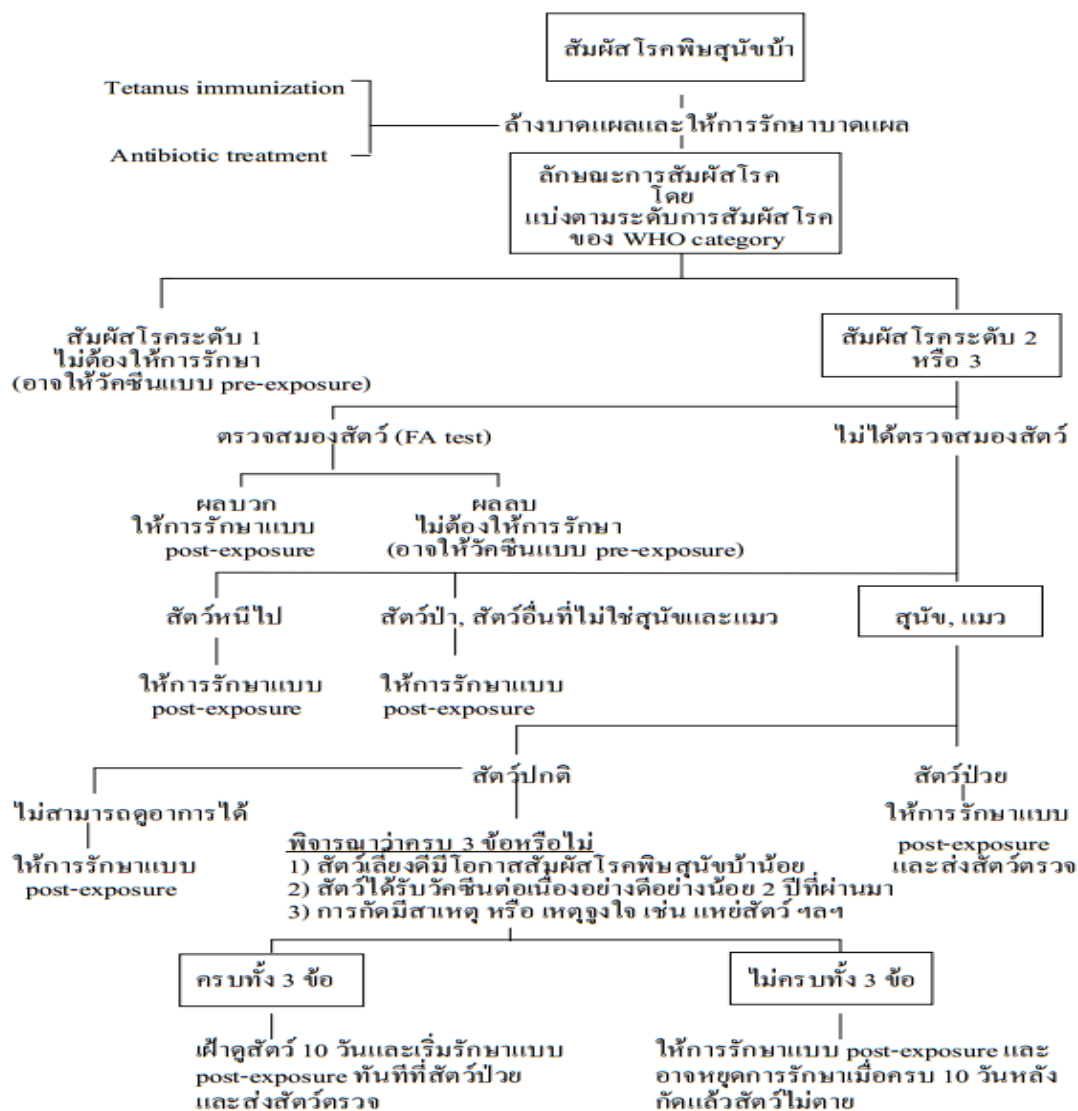
### 2.2 การป้องกันบาดทะยัก

พิจารณาให้ tetanus toxoid หรือ diphtheria tetanus toxoid (dT) ตามประวัติการได้รับวัคซีนป้องกันบาดทะยักมาก่อน และพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะตามความเหมาะสม สำหรับ tetanus antitoxin ให้พิจารณาตามลักษณะบาดแผลเป็นรายๆ ไป

ตารางที่ 3 แสดงข้อแนะนำการปฏิบัติตามลักษณะสัตว์ที่สัมผัสและสาเหตุที่ถูกกัด  
(23)

ลักษณะของสัตว์ที่สัมผัส	การวินิจฉัยขั้นต้น	ข้อแนะนำการปฏิบัติ
- สุนัขและแมวที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าประจำปี หรือเคยได้รับการฉีดวัคซีนมาก่อนอย่างน้อย 2 ครั้ง และครั้งหลังสุดไม่เกิน 1 ปี	- สุนัขและแมวที่ได้รับการฉีดวัคซีนนี้ ส่วนใหญ่ มีภูมิคุ้มกันเพียงพอต่อโรคพิษสุนัขบ้า	หากถูกกัดโดยมีเหตุโน้มนำ เช่น การทำร้าย หรือแก่งัดสัตว์ พยายามแยกสัตว์ที่กำลังต่อสู้กัน เข้าใกล้สัตว์หวงอาหาร หรือลูกอ่อน ยังไม่ต้องให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแก่ผู้สัมผัส แต่ควรกักขังสุนัข แมว ไว้ดูอาการอย่างน้อย 10 วัน ถ้าสัตว์มีอาการสงสัยโรคพิษสุนัขบ้าให้รีบฉีดวัคซีน หรือวัคซีนและอิมมูโนโกลบูลิน
- สุนัขและแมวที่ได้รับการเลี้ยงดูอย่างดี ถูกกักขังบริเวณ ทำให้มีโอกาสสัมผัสสัตว์อื่นน้อย	- สุนัขและแมวที่เลี้ยงลักษณะนี้มักไม่เป็นโรคพิษสุนัขบ้า	
- สุนัขและแมวที่ยังไม่แสดงอาการ ขณะที่ก่ออาจเป็นโรคพิษสุนัขบ้าได้ และเชื่อจะออกมากับน้ำลาย ก่อนแสดงอาการได้ภายใน 10 วัน (โดยเฉลี่ยระหว่าง 1 - 6 วัน)	- สุนัข และ แมว ที่อาการ ปกติขณะกัด อาจเป็นโรคพิษสุนัขบ้าได้ ต้องดูประวัติว่ามีการฉีดวัคซีนและเลี้ยงดูอย่างดีด้วย จึงจะไม่เสี่ยงต่อการเป็นโรค	หากถูกกัดโดยไม่มีเหตุโน้มนำ เช่น อยู่เตียง สุนัข กี่วงเข้ามากัดโดยไม่มีเหตุ กัดเจ้าของ คนเลี้ยง คนให้อาหาร ให้ฉีดวัคซีน หรือวัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแก่ผู้สัมผัส พร้อมทั้งกักขังสัตว์ไว้ดูอาการ หากสุนัข แมว ปกติใน 10 วัน จึงหยุดฉีด
- สุนัขและแมวที่มีอาการผิดปกติ หรือมีอาการเปลี่ยนไป เช่น ไม่เคยกัดใคร แต่เปลี่ยนนิสัยเป็นดุร้าย กัดเจ้าของ กัดคนหลายๆ คน หรือสัตว์หลาย ๆ ตัว ในเวลาใกล้เคียงกัน หรือมีอาการเชื่องซึม เปลี่ยนไปจากเดิม	- สุนัขและแมวที่น่าสงสัยว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้า	ให้วัคซีน หรือวัคซีนและอิมมูโนโกลบูลิน โดยเร็วที่สุด หากสัตว์ตายให้ส่งตรวจหาเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า <u>ถ้าผลการตรวจเป็นลบ แต่สัตว์มีอาการน่าสงสัย อาจพิจารณาให้ฉีดวัคซีนต่อไปจนครบ</u> <u>ถ้าผลการตรวจเป็นบวก ให้ฉีดวัคซีนจนครบชุด</u>
- สุนัข แมว ค้างคาว สัตว์จรจัด สัตว์ป่า ที่กัดแล้วหนีหายไปหรือผู้ถูกกัดจำสัตว์ที่กัดไม่ได้ - สัตว์เลี้ยงอื่นๆ ที่เป็นสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่น กระจอก กระแต หนู ฯลฯ	- สัตว์เหล่านี้ต้องถือเสมือนว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้า	ให้วัคซีน หรือวัคซีนและอิมมูโนโกลบูลิน เหมือนกับว่าสัตว์นั้นเป็นโรคพิษสุนัขบ้า

รูปภาพที่ 6 สรุปแนวทางการดูแลผู้ป่วย(19)



3.การให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแก่ผู้สัมผัสโรค ( post-exposure immunization )

แบ่งวัคซีนสำหรับในคนออกเป็น 2 ชนิดใหญ่ ๆ คือวัคซีนเตรียมจากเนื้อเยื่อสัตว์และวัคซีนเตรียมจากเซลล์เพาะเลี้ยง โดยวัคซีนเตรียมจากเนื้อเยื่อสัตว์ ได้แก่วัคซีนเตรียมจากสมองสัตว์ เช่น แกะ (sheep brain vaccine) และฆ่าเชื้อโดยใช้สารเคมี และวัคซีนที่เตรียมจากสมองหนูแรกเกิด (suckling mouse brain vaccine) โดยเลี้ยงเชื้อไวรัสในสมองลูกหนูแรกเกิดแล้วฆ่าเชื้อเช่นกัน แต่วัคซีนทั้งสองชนิดนี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในผู้รับและอัตราการแพ้ได้สูงกว่าในประเทศไทยเลิกใช้แล้วทั้งสองชนิด

วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงและวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์เป็นวัคซีนซึ่งกระตุ้นทำให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันโรคได้ดีกว่า, ผลข้างเคียงน้อยกว่า รวมถึงจำนวนเข็มที่ฉีดวัคซีนน้อยกว่า

ตารางที่ 4 วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าสำหรับคนที่ใช้ในประเทศไทยในปัจจุบัน (23)

วัคซีน	ผลิตจาก	วิธีการทำให้ เชื้อตาย	ไวรัส ไตเตอร์	บริษัท ผู้ผลิต	ลักษณะ
Purified Chick Embryo Cell Rabies Vaccine (PCECV) Rabipur <sup>®</sup>	ผลิตจากการเลี้ยงเชื้อ fixed rabies virus พันธุ์ Flury LEP-C25 ใน primary chick embryo fibroblast cells.	ทำให้เชื้อตาย (inactivated) ด้วย beta-propiolactone 0.025%	มีไวรัสไตเตอร์ >10 <sup>5</sup> TCID <sub>50</sub> /ml (Tissue Culture Infectious Dose) และ antigenic value >2.5 IU/ml	Chiron Behring GmbH เยอรมัน อินเดีย	เป็นวัคซีนผงแห้งพร้อม sterile water for injection เมื่อละลาย แล้วเป็นน้ำใสไม่มีสี ขนาด 1 ml
Purified Vero Cell Rabies Vaccine (PVRV) - VERORAB <sup>®</sup>	ผลิตจากการเลี้ยงเชื้อ fixed rabies virus พันธุ์ PMWI 138-1503-3M ใน Vero cells	ทำให้เชื้อตาย (inactivated) ด้วย beta-propiolactone 0.025%	มีไวรัสไตเตอร์ >10 <sup>7.5</sup> LMD <sub>50</sub> /0.5 ml และ antigenic value >2.5 U/0.5ml	Sanofi Pasteur ฝรั่งเศส ประเทศไทย	เป็นวัคซีนผงแห้งพร้อม น้ำยาละลาย (solution of sodium chloride 0.4 %) เมื่อละลายแล้วเป็นน้ำใส ไม่มีสี ขนาด 0.5 ml
Purified Vero Cell Rabies Vaccine (PVRV) - Abhayrab <sup>®</sup>	ผลิตจากการเลี้ยงเชื้อ fixed rabies virus พันธุ์ L.Pasteur 2061 15 passages ใน Vero cells	ทำให้เชื้อตาย (inactivated) ด้วย beta-propiolactone 0.025%	มีไวรัสไตเตอร์ 10 <sup>5</sup> PFU/ml และ anti- genic value > 2.5 IU/0.5 ml	Human Biologicals Institute (A Division of Indian Immunological Limited (IIL) อินเดีย	เป็นวัคซีนผงแห้งพร้อม น้ำยาละลาย (solution of sodium chloride 0.9 %) เมื่อละลายแล้ว ได้สารละลาย ขนาด 0.5 ml. วัคซีนนี้มี Thiomersal เป็นสารถนอม (preservative) ผสมอยู่
Chromatographica lly Purified Vero Cell Rabies Vaccine (CPRV) - SPEEDA <sup>®</sup>	ผลิตจากการเลี้ยงเชื้อ fixed rabies virus พันธุ์ L. Pasteur PV2061 ใน Vero cells	ทำให้เชื้อตาย (Inactivated) ด้วย beta-propiolactone 0.025%	มีไวรัสไตเตอร์ 10 <sup>6</sup> -10 <sup>7</sup> LgLD50/ml และ antigenic value > 2.5 IU/0.5ml	Liaoning Cheng Da Biotechnology จีน	เป็นวัคซีนผงแห้ง พร้อมน้ำยาละลาย (sterile water for infection) เมื่อละลาย แล้วเป็นน้ำใส ไม่มีสี ขนาด 0.5 ml

วัคซีน	ผลิตจาก	วิธีการทำให้ เชื้อตาย	ไวรัส ไตเตอร์	บริษัท ผู้ผลิต	ลักษณะ
Purified Duck Embryo Cell Rabies Vaccine (PDEV)	ผลิตจากการเลี้ยงเชื้อ fixed rabies virus พันธุ์ PM* ในตัวอ่อน ไข่เป็ดฟัก (embryonated duck eggs)	ทำให้เชื้อตาย (inactivated) ด้วย beta-propiolactone 0.025% และผ่าน ขบวนการ ทำให้ บริสุทธิ์ยิ่งขึ้น	มีไวรัสไตเตอร์ >10 <sup>7</sup> MLD /1 ml และ antigenic value >2.5 IU/1 ml	Berna, Swiss Serum and Vaccine Institute อินเดีย	เป็นวัคซีนผงแห้ง พร้อมน้ำยาละลาย (sterile water for injection) 1 ml เมื่อละลายแล้ว จะเป็น สารแขวนตะกอนสีขาว ขุ่นเล็กน้อย เนื่องจาก มี Thiomersal ซึ่งเป็น สารถนอม (preservative) ผสมอยู่
Human Diploid Cell Rabies Vaccine (HDCV)**	ผลิตจากการเลี้ยงเชื้อ fixed rabies virus พันธุ์ PM** 1503-3M ใน human diploid cell	ทำให้เชื้อตาย (inactivated) ด้วย beta-propiolactone 0.025%	มีไวรัสไตเตอร์ >10 <sup>7</sup> MLD /ml (Minimum Lethal Dose in mice) และ antigenic value >2.5 IU/ml	Sanofi Pasteur ฝรั่งเศส	เป็นวัคซีนผงแห้ง พร้อม sterile water for injection เมื่อละลาย แล้วเป็นน้ำใสสีชมพู ขนาด 1 ml

\* PM = Pitman Moore

\*\* มีการจดทะเบียนในประเทศไทย แต่ไม่มีจำหน่าย

ปัจจุบันองค์การอนามัยโรคได้กำหนดว่าการให้วัคซีนภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าให้ใช้ วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงและวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์ โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular) หรือ การฉีดเข้าในผิวหนัง (intradermal) โดยถือหลักการว่าการให้วัคซีนในช่วง 14 วันแรกจะกระตุ้นให้ ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันในการป้องกันโรคโดย Rabies neutralizing antibody (Nab.) จะขึ้นสูง มากกว่า 0.5 IU/ml ซึ่งเป็นระดับที่ถือว่าเพียงพอในการป้องกันโรคได้ประมาณวันที่ 10-14 หลังให้ วัคซีน และวัคซีนที่ให้ในวันที่ 28 หรือหลังจากนั้นจะทำให้ภูมิคุ้มกันอยู่ได้นานขึ้น การให้วัคซีนแต่ละ สูตรจะมีทั้งข้อดีและข้อเสียต่างกันทั้งในแง่ของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้น การประหยัดวัคซีน จำนวนครั้งที่ ผู้ป่วยมารับวัคซีน การฉีดวัคซีนสูตรต่างๆ ได้มีการศึกษาในวัคซีนหลายชนิด ปัจจุบันองค์การอนามัย โลกได้แนะนำให้ใช้สูตรการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าเพียง 3 สูตร การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แบบวิธีมาตรฐาน(standard intramuscular regimen : ESSEN), การฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบ 2-1-1 (multisite intramuscular regimen; Zagreb), และการฉีดเข้าในผิวหนัง(intradermal) แบบ Thai Red Cross (original TRC regimen : 2-2-2-0-1-1 หรือ modified TRC แบบ 2-2-2-0-2-0) แต่ในประเทศไทยแนะนำให้ใช้เพียง 2 สูตรเท่านั้น คือ

1. การฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบวิธีมาตรฐาน(standard intramuscular regimen : ESSEN: 1-1-1-1-1) โดยการให้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงหรือวัคซีนไข่เป็ดฟักชนิดบริสุทธิ์ 1 หลอดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ(1 มล. หรือ 0.5 มล.แล้วแต่ชนิดของวัคซีนใน 1 หลอดเมื่อละลายแล้ว) ฉีดเข้าบริเวณกล้ามเนื้อต้นแขน(deltoid) ในผู้ใหญ่หรือฉีดเข้าบริเวณต้นขา (anterolateral of thigh muscle)ในเด็กเล็ก ห้ามฉีดเข้ากล้ามเนื้อ สะโพกเพราะภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นไม่ดี และมักเป็นตำแหน่งที่ฉีด RIG (22) การฉีดควรใช้เข็มขนาด ความยาวไม่น้อยกว่า 1-1 1/2 ฉีดในวันที่ 0 (วันแรกที่มารับการฉีดวัคซีน) 3, 7, 14 และวันที่ 28

หรือ 30 ปัจจุบันในสหรัฐอเมริกาและองค์การอนามัยโลกได้ยกเลิกการฉีดในวันที่ 28 (ใช้เพียง 4 เข็ม คือ วันที่ ฉีดในวันที่ 0, 3, 7 และ 14: 1-1-1-0) เพราะพบว่าภูมิคุ้มกันสูงเพียงพอในสัตว์ทดลอง และในมนุษย์และไม่มีผู้เสียชีวิตในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้รับเข็มที่ 5 อย่างไรก็ตามการฉีดวิธีนี้แนะนำให้ใช้เฉพาะในคนปกติ (immunocompetent host) เพื่อการป้องกันภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าเท่านั้น การฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบวิธีมาตรฐานไม่มีความจำเป็นที่จะต้องตรวจดูภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีน ยกเว้นผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่อาจมีผลทำให้การสร้างภูมิคุ้มกันโรคโดยเฉพาะ rabies Nab. titer ไม่ดีพอ (23) (24) (25) (26) (27)มีการศึกษาพบว่าการฉีดวิธีนี้ให้ภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นได้ดี ผู้ป่วยทุกคนจะมีภูมิคุ้มกันตรวจพบได้ตั้งแต่วันที่ 10-14 และพบว่า rabies Nab. titer มากกว่า 0.5 IU/มล. ในวันที่ 14 ของการฉีด ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีภูมิคุ้มกันเพิ่มสูงขึ้นและรักษาระดับของ rabies Nab. titer ให้มากกว่า 0.5 IU/มล. จนครบ 1 ปี (24) (28)จากการศึกษาเมื่อติดตามผู้ป่วย 1-2 ปี พบว่าไม่มีรายใดป่วยเป็นโรคพิษสุนัขบ้า และพบว่าเมื่อจำเป็นต้องให้RIG ภายใน 7 วันแรกของการฉีดวัคซีน เนื่องจากการสัมผัสโรครุนแรงก็ไม่พบว่าการสร้างภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนวิธีนี้ อย่างไรก็ตามการฉีดวัคซีนวิธีนี้มีค่าใช้จ่ายสูงและผู้ป่วยต้องมาฉีดยา 5 ครั้ง

การฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบ 2-1-1 (multisite intramuscular regimen; Zagreb: 2-0-1-0-1) โดยการให้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงทุกชนิดหรือวัคซีนไข่เป็ดฟักชนิดบริสุทธิ์(PDEV)ในขนาด 1 หลอดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ฉีดให้ผู้ป่วย 2 หลอดในวันแรก (วันที่ 0) โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อบริเวณต้นแขน (deltoid muscle) 2 ข้างๆ ละ 1 หลอด และให้อีก 1 หลอดเข้ากล้ามเนื้อวันที่ 7 และ 21 หรือ 28 ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้สูตรนี้ในประเทศไทย สูตรนี้พบว่ามีข้อดีก็คือทำให้เกิดภูมิคุ้มกัน (rabies Nab. titer) ขึ้นอย่างรวดเร็วว่าการฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบวิธีมาตรฐาน ประหยัดการใช้วัคซีนและผู้ป่วยมารับวัคซีนน้อยครั้งกว่า (29)แต่อาจมีข้อเสียในแง่ของแพทย์ไม่เห็นบาดแผลของผู้ป่วยในวันที่ 3 หลังฉีดเพราะอาจมีการติดเชื้อที่แผล ได้กำหนดว่าการฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบ 2-1-1 ไม่ควรนำมาใช้ร่วมกับการให้ RIG ควรใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีบาดแผลใน WHO category 2 เท่านั้น อย่างไรก็ตามมีรายงานพบว่าการใช้วัคซีน PCECV หรือPVRV (ซึ่งมี rabies antigenicity สูงถึง 10 IU/หลอด) ร่วมกับRIGโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบ2-1-1 พบว่าการก่อกำเนิดภูมิคุ้มกันจะเกิดขึ้นในวันที่ 14 แต่พบว่า rabies Nab. titers ก็ยังสูงกว่า 0.5 IU/มล. และผู้ป่วยทุกรายก็มีระดับภูมิคุ้มกันมากกว่า 0.5 IU/มล.ที่ 1 ปีหลังฉีด (30) (31)

2. การฉีดเข้าในผิวหนัง(intradermal) แบบ Thai Red Cross ( original TRC regimen : 2-2-2-0-1-1 หรือ modified TRC แบบ 2-2-2-0-2-0)โดยการใช้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงฉีดเข้าในผิวหนัง(intradermal) โดยใช้ปริมาณ 0.1 มล.ของวัคซีนที่ใช้สำหรับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ โดยให้ฉีดเข้าไปในผิวหนัง 2 จุด ในวันแรก (วันที่ 0), วันที่ 3 และวันที่ 7 และฉีด 1 จุดในวันที่ 28 หรือ 30 และ 90 หรือ ฉีด 2 จุดในวันที่ 28 หรือ 30(2-2-2-0-2-0)ซึ่งปัจจุบันองค์การอนามัยโลกระบุให้ใช้แบบ modified TRC เพียงแบบเดียวและพบว่าสามารถให้RIGร่วมได้โดยไม่รบกวนการสร้างภูมิคุ้มกัน(32) ข้อดีของการใช้สูตรนี้ก็คือประหยัดค่าใช้จ่ายของวัคซีน แต่ในสถานที่ที่ให้บริการผู้ป่วยน้อย วัคซีนจะเหลือและเมื่อผสมวัคซีนแล้วเก็บไว้ในที่เย็น 2-8 °ซ และต้องใช้ให้หมดภายใน 6 - 8 ชั่วโมง (33) (34) เนื่องจากอาจมีการปนเปื้อน แม้ว่ามียารายงานในประเทศไทยพบว่าการละลายวัคซีนและเก็บในตู้เย็น 4-10 °ซ(น้อยกว่า 7 วัน)พบว่า rabies antigenicity ของวัคซีนแม้ลดลงบ้างแต่ก็ยังมากกว่า 2.5 IU/หลอด และไม่มีผลต่อการสร้างภูมิคุ้มกันเมื่อนำไปให้แก่ผู้ป่วย อย่างไรก็ตามอาจมีปัญหาถ้าวัคซีนนั้น

มี rabies antigenicity ต่ำหรือการเก็บวัคซีนในที่เย็นไม่ดีพอรวมทั้งอาจมีการปนเปื้อนจากการที่นำมาใช้หลายครั้ง มีผู้เชี่ยวชาญแนะนำว่าในประเทศไทยสามารถฉีดแบบเข้าในผิวหนังได้ทั่วไปโดยในกรณีที่มีวัคซีนเหลือควรนำมาฉีดให้แก่บุคคลากรหรือบุคคลที่คาดว่าจะมีโอกาสถูกสัตว์กัดแบบ pre-exposure prophylaxis โดยถือว่าการได้รับวัคซีน 3-4 ครั้งใน 2 สัปดาห์เป็น primary immunization แล้ว ส่วนการฉีดเข้าในผิวหนังเป็นสิ่งที่ไม่ยากและพยาบาลก็ปฏิบัติอยู่แล้วในการฉีดวัคซีนบีซีจีและการทดสอบผิวหนัง การใช้สูตร TRC แบบฉีดเข้าในผิวหนังในประเทศไทยคงจะต้องคำนึงถึง rabies antigenicity ของวัคซีนต่อ 1 จุด ของการฉีดซึ่งต้องการขนาดของวัคซีนที่ฉีดเข้าในผิวหนังควรมากกว่าเท่ากับ 0.7 IU/จุด



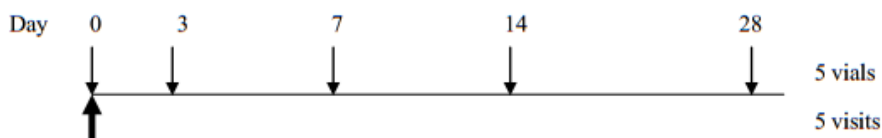
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY



รูปภาพที่ 7 แสดงสูตรการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลก (19,33)

**Standard intramuscular regimen**

Dose: one IM dose (1.0 or 0.5 มล.) into deltoid muscle



± Rabies immune globulin

**2-1-1 intramuscular regimen (2-1-1)**

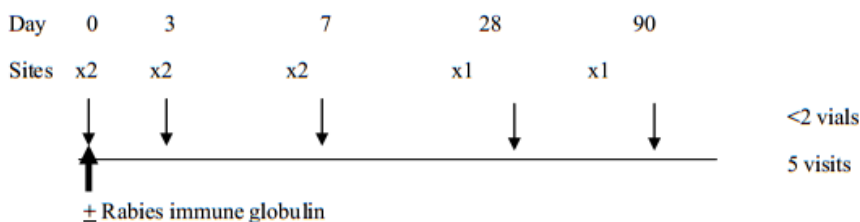
Dose: one IM dose (1.0 or 0.5 มล.) into deltoid muscle



± Rabies immune globulin

**2-site intradermal regimen (2-2-2-0-1-1)**

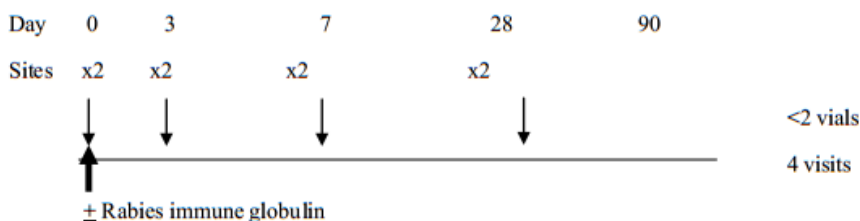
Dose: 0.1 มล. ID per site โดยวัคซีนมีความแรงอย่างน้อย 0.7 IU/0.1 มล.



± Rabies immune globulin

**Modified 2-site intradermal regimen (2-2-2-0-2-0)**

Dose: 0.1 มล. ID per site โดยวัคซีนมีความแรงอย่างน้อย 0.7 IU/0.1 มล.



± Rabies immune globulin

\*ปัจจุบันในสหรัฐอเมริกาและองค์การอนามัยโลกได้ยกเลิกการฉีดในวันที่ 28 (ใช้เพียง 4 เข็มคือวันที่ ฉีดในวันที่ 0, 3, 7 และ 14: 1-1-1-1-0) เพราะพบว่าภูมิคุ้มกันสูงเพียงพอในสัตว์ทดลองและในมนุษย์และไม่มีผู้เสียชีวิตในกรณีผู้ป่วยไม่ได้รับเข็มที่ 5

### การให้อิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ( rabies immune globulin, RIG)

การให้อิมมูโนโกลบูลินแก่ผู้ป่วยหลังจากที่มีการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าแบบรุนแรง (WHO category III) มีความสำคัญ สามารถป้องกันการเกิดโรคพิษสุนัขบ้าได้โดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับวัคซีน เพราะหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ร่างกายจะต้องใช้เวลาสร้างภูมิคุ้มกัน (active immunization) และระดับภูมิคุ้มกันจะถึงระดับที่ป้องกันโรคได้ภายหลังที่ได้รับวัคซีนเข็มแรก 10-14 วันซึ่งช่วงเวลานี้เชื้อไวรัสอาจเดินทางผ่านบาดแผลเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางและทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการของโรคพิษสุนัขบ้าขึ้นมาก่อนได้ การให้อิมมูโนโกลบูลินจึงเป็นการให้ภูมิคุ้มกันแก่ผู้ป่วย (passive immunization) ในทันทีเพื่อป้องกันไม่ให้เชื้อไวรัสเข้าสู่ร่างกายระหว่างที่รอให้ผู้ป่วยสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นเองจากวัคซีน ดังที่องค์การอนามัยโลกได้กำหนดว่าผู้ป่วยที่มีบาดแผล category III ทุกรายที่ไม่เคยรับวัคซีนมาก่อน ต้องได้รับอิมมูโนโกลบูลินร่วมกับวัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงหรือวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์ ตามตารางที่ 5

### การรักษา(30,31)

โรคพิษสุนัขบ้าเป็นโรคที่เมื่อเป็นแล้วอันตรายถึงชีวิต เมื่อผู้ป่วยมีอาการแสดงของโรคพิษสุนัขบ้าแล้วโดยทั่วไปเป็นการรักษาเพื่อลดอาการ มีการใช้ยาหลายตัว เช่น interferon, ribavirin, cytosine arbinoside, corticosteroids, antithymocyte globulin และ rabies immunoglobulin ไม่พบว่าได้ประโยชน์ มีรายงานถึงการรักษาด้วย “intense antiexcitotoxic strategy” ได้แก่การรักษาโดยการให้ยาเพื่อให้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะหมดความรู้สึกตัวโดยการใช้ benzodiazepines, barbiturates, ketamine และ amantadine แต่ต้องการการศึกษาต่อไป

ผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อควรต้องแยกผู้ป่วย contact และ droplet isolation โดยผู้ดูแลผู้ป่วยต้องมีการสวมถุงมือ แว่น เสื้อกาวน์ผ้าปิดปาก เมื่อต้องสัมผัสผู้ป่วย ผู้ที่สัมผัสผู้ป่วยก่อนแสดงอาการรวมถึงบุคลากรทางการแพทย์ที่สัมผัสผู้ป่วยควรได้รับวัคซีน

ตารางที่ 5 แสดงชนิดของ immunoglobulin(23)

RIG	วิธีการผลิต	บริษัทผู้ผลิต	ผลข้างเคียง
1. ชนิดผลิตจากซีรัมม้า (Equine Rabies Immunoglobulin, ERIG)  ขนาดบรรจุ : 5 ml (1000 IU) ขนาดที่ใช้ : 40 IU/kg	เตรียมโดยการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าให้กับม้า และฉีดกระตุ้นจนกระทั่งมีแอนติบอดีอยู่ในระดับสูงพอ จึงเจาะโลหิตมาแยกซีรัม ผลิตเป็นอิมมูโนโกลบูลิน ป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า	- สถานเสาวภา สภากาชาดไทย  - Sanofi Pasteur ฝรั่งเศส  - Bema Swiss Serum and Vaccine Institute สวิตเซอร์แลนด์	อิมมูโนโกลบูลินที่ใช้อยู่ในปัจจุบันนี้ ผ่านกระบวนการทำให้บริสุทธิ์มากขึ้น มีอัตราการแพ้ซีรัม (Serum sickness) ประมาณ 1-2% ซึ่งอาจเกิดในระยะ 7-14 วันหลังฉีด อาจเกิดการแพ้ทันทีแบบเฉียบพลัน (anaphylaxis) หลังฉีดได้แต่พบน้อยมากเพียง 0.03% อาการแพ้ส่วนใหญ่มักไม่รุนแรง สามารถรักษาได้โดยไม่ต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล
2. ชนิดผลิตจากซีรัมคน (Human Rabies Immunoglobulin, HRIG)  ขนาดบรรจุ : 2 ml (300 IU) 5 ml (750 IU) ขนาดที่ใช้ : 20 IU/kg	เตรียมโดยการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าให้กับคน และฉีดกระตุ้นจนกระทั่งมีแอนติบอดีอยู่ในระดับสูงพอ ซึ่งสามารถแยกพลาสมา มาผลิตเป็นอิมมูโนโกลบูลิน ป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า โดยวิธีปราศจากเชื้อที่ติดต่อทางเลือด (blood borne infection)	- ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย  - Sanofi Pasteur ฝรั่งเศส  - Bema Swiss Serum and Vaccine Institute สวิตเซอร์แลนด์	การใช้อิมมูโนโกลบูลินชนิดนี้ ไม่พบมีการแพ้รุนแรง บางคนอาจมีไข้หรือเจ็บบริเวณที่ฉีดเพียงเล็กน้อย

## จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### การป้องกันและควบคุมโรค(35)

โรคพิษสุนัขบ้าเป็นโรคที่ต้องรายงานโดยเร่งด่วน เพื่อที่ผู้ที่เกี่ยวข้องจะได้ดำเนินการสอบสวนโรค พร้อมทั้งประสานงานกับหน่วยงานควบคุมโรคในสัตว์และท้องถิ่น เพื่อกำจัดแหล่งรังโรคควบคุมไปกับการค้นหาหรือสัตว์ที่อาจได้รับเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า เพื่อรับการป้องกันโรคที่ถูกต้อง และเพื่อให้ผู้สงสัยว่าได้รับเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าได้รับการป้องกันหรือกำจัดสัตว์ที่สงสัยว่าได้รับเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า ในกรณีที่มีผู้ถูกสุนัขที่เป็นหรือสงสัยว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้ากัดหรือข่วน ควรจะดำเนินการดังนี้ แจ้งให้หน่วยงานที่เกี่ยวข้องในพื้นที่ทราบ เพื่อติดตามผู้สัมผัสโรครายอื่นๆ รวมทั้งประสานกับปศุสัตว์ในพื้นที่ควบคุมโรคในสัตว์ กระบวนการที่สำคัญที่สุดของการป้องกันควบคุมโรคพิษสุนัขบ้า คือการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในสุนัข ซึ่งเป็นสัตว์นำโรคให้มีภูมิคุ้มกันหมู่ (herd immunity) รวมทั้งการควบคุมประชากรสุนัขและลดความเสี่ยงจากการถูกสุนัขกัด ต้องพยายามฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าให้ได้อย่างน้อยร้อยละ 80 ของจำนวนสุนัขทั้งหมดในพื้นที่ในเวลาใกล้เคียงกัน การที่จะบรรลุจุดมุ่งหมาย

ดังกล่าวจำเป็นต้องได้รับความร่วมมือจากทุกหน่วย และที่สำคัญคือ หน่วยงานสาธารณสุข ปศุสัตว์ และองค์กรปกครองท้องถิ่น ผู้เลี้ยงสุนัขและประชาชน



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

**รูปแบบงานวิจัย** การศึกษาเชิงการทดลอง (experimental study)

#### ประชากร (population)

คือ อาสาสมัครที่แข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มียาที่ใช้เป็นประจำ และไม่มีประวัติได้รับวัคซีนพิษสุนัขบ้ามาก่อน อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป

#### ตัวอย่าง (sample)

คือ อาสาสมัครที่แข็งแรงดี ไม่มีโรคประจำตัว ไม่มียาที่ใช้เป็นประจำ และไม่มีประวัติได้รับวัคซีนพิษสุนัขบ้ามาก่อน อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีขึ้นไป

#### เกณฑ์ในการคัดเลือก (Inclusion Criteria)

1. อาสาสมัครที่แข็งแรงดี และไม่มีประวัติได้รับวัคซีนพิษสุนัขบ้ามาก่อน
2. อายุตั้งแต่ 18 ปีถึง 60 ปี
3. อาสาสมัครที่ยินยอมให้ความร่วมมือในการศึกษาและมาเจาะเลือดฉีดวัคซีนได้ตามกำหนดนัด
4. อาสาสมัครได้เซ็นใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

#### เกณฑ์ในการตัดออก (Exclusion Criteria)

1. เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อนหรือมีภูมิคุ้มกันต่อพิษสุนัขบ้า (ตรวจพบ Rabies neutralizing antibody (Nab.) ที่เวลาเริ่มต้นศึกษา)
2. แพ้ Rabies vaccine หรือส่วนประกอบใด ๆ ของวัคซีน
3. มีข้อห้ามในการบริหารยาฉีดเข้าผิวหนัง (intradermal) เช่น bleeding tendency
4. อาสาสมัครที่ได้รับยาเคมีบำบัด ยา steroid ชนิดรับประทาน หรือได้รับยา antimalarials
5. อาสาสมัครที่ติดเชื้อเอชไอวีโดยได้จากการชกประวัติและตรวจร่างกาย
6. อาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งที่กำลังได้รับการรักษา
7. อาสาสมัครที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตรโดยได้ข้อมูลจากการสอบถาม
8. อาสาสมัครมีค่าดัชนีมวลกาย น้อยกว่าหรือเท่ากับ 18.5
9. มีประวัติได้รับวัคซีนอื่นก่อนหน้า น้อยกว่า 4 สัปดาห์

### ขนาดตัวอย่าง

จากการศึกษาก่อนหน้า พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนพิษสุนัขบ้าแบบมาตรฐาน TRC ID มีระดับ Rabies neutralizing antibodies ขึ้นสูงกว่าระดับที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรค (WHO minimum acceptable level 0.5 IU/ml) ร้อยละ 90 ในวันที่ 90 หลังจากได้รับวัคซีน คาดว่าให้กลุ่มทดลองที่ได้รับวัคซีนฉีดเข้าในผิวหนัง ครบใน 2 สัปดาห์ มีค่า rabies Nab.  $\geq 0.5$  IU/ml คิดเป็นร้อยละ 90 ด้วยเช่นกัน

$$\text{ขนาดตัวอย่างได้จากการคำนวณโดยใช้สูตร } n = Z\alpha^2 pq/D^2$$

โดย  $\alpha = 0.5$  (one-tail),  $Z\alpha = 1.64$  เมื่อกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

$p =$  อัตราของระดับ Rabies neutralizing antibodies  $> 0.5$  IU/ml คือ 0.90

$$q = 1-p = 1 - 0.90 = 0.10$$

$D =$  acceptable error คิดเป็นร้อยละ 10 = 0.1

$$\text{เพราะฉะนั้น } n = (1.64)^2 (0.9) (0.1) / (0.1)^2 = 24.21$$

ดังนั้น ผู้ทำการวิจัยวางแผนจะใช้ขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ โดยนับรวมกับจำนวนอาสาสมัครที่อาจมีภูมิคุ้มกันตั้งแต่แรก และที่มาติดตามไม่ครบกำหนด ประมาณ 30 ราย

### เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ข้อมูลของผู้ป่วยที่มีอยู่ของการศึกษาจะนำมาวิเคราะห์ด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for window version 16.0

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ยาที่รับประทานร่วมด้วย

#### วิธีการเก็บข้อมูล

1. การเก็บข้อมูลประวัติทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว และรายการยาที่ใช้ประจำ จากเวชระเบียนและการสัมภาษณ์โดยแพทย์ผู้วิจัย ในครั้งแรก
2. การเก็บข้อมูลผลข้างเคียงจากการได้รับวัคซีน จากการตรวจร่างกายและการสัมภาษณ์โดยแพทย์ผู้วิจัย ในทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาเจาะเลือด ระบุรายละเอียดอาการที่เกิดขึ้น วันที่ที่เกิดอาการ การรักษาที่ได้รับ และรายงานผลหากเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง (serious adverse events)
3. การเก็บข้อมูลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า Rabies neutralizing antibody โดยวิธี RFFIT (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test) ส่งตรวจที่สถานเสาวภา สภากาชาดไทย ก่อนการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าและในวันที่ 14, วันที่ 30 และวันที่ 90 หลังจากวันฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า โดยผลลัพธ์หลัก(primary outcome)คือ สัดส่วนอาสาสมัครที่มีระดับ Rabies neutralizing antibody

มากกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 90 และผลลัพธ์อันดับรอง(secondary outcome)คือ สัดส่วนอาสาสมัครที่มีระดับ Rabies neutralizing antibody มากกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 14

### การดำเนินการวิจัย

1. อาสาสมัครจะได้มาจากการประชาสัมพันธ์ที่คลินิกสุขภาพที่มารับวัคซีนอื่น
2. อาสาสมัครจะได้รับการอธิบายถึงโครงการวิจัย อาสาสมัครที่เข้าโครงการจะได้เซ็นใบยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย (ภาคผนวก ก)
3. แพทย์ผู้วิจัยทำการตรวจสอบคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าออก ข้างต้น
4. แพทย์ผู้วิจัยทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ทบทวนข้อมูลระบบต่างๆ ตามแบบบันทึกข้อมูลและบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลอาสาสมัคร (ภาคผนวก ข หัวข้อข้อมูลทั่วไปและ Baseline Laboratory Test )
5. แพทย์ผู้วิจัยทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจวัด ระดับ Rabies virus neutralizing antibody titers (IU/mL) ในวันที่เริ่มต้นวิจัย (วันที่ 0) วันที่ 14 วันที่ 30 และวันที่ 90 บันทึกข้อมูลลงในแบบเก็บข้อมูลอาสาสมัคร พร้อมระบุวันที่เจาะเลือดและชื่อผู้บันทึกปริมาณครั้งละ 1 ซ้อนชา (5 ซีซี) รวมทั้งหมดตลอดการวิจัยคิดเป็นปริมาณเลือด 4 ซ้อนชา (20 ซีซี)(ภาคผนวก ข)
6. แพทย์ผู้วิจัยทำการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า Purified Vero cell rabies vaccine (PVRV; Aventis Pasteur; Lot. number H1321; potency, 4.1 IU per 0.5 ml ) โดยฉีดเข้าในผิวหนัง (intradermal) 2 จุด จุดละ 0.1 มิลลิลิตรในวันแรก (วันที่ 0) วันที่ 3 วันที่ 7 วันที่ 14 (แบบแผน 2-2-2-0-0) บริเวณที่ฉีดคือ ต้นแขนข้างซ้ายและข้างขวา (left and right upper arm)
7. แพทย์ผู้วิจัยทำการติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยทุกครั้งที่อาสาสมัครมารับวัคซีนตามนัด บันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลอาสาสมัคร และรายงานผลการเกิด serious adverse event (ภาคผนวก ข)
8. วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผลการวิจัย

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลของอาสาสมัครที่มี ณ วันที่ 14 และวันที่ 90 ของการศึกษาจะนำมาวิเคราะห์ด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for window version 16.0 โดยกำหนดระดับของการทดสอบ ทางสถิติไว้ที่  $\alpha = 0.05$  ดังนี้

1. การวิจัยพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ค่าทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ผลข้างเคียงจากการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า
2. สัดส่วนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในวันที่ 14, วันที่ 30 และวันที่ 90 ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95
3. Z-test เพื่อหาช่วงระยะความเชื่อมั่นของค่าเฉลี่ยระดับความเข้มข้น Rabies neutralizing antibody ในวันที่ 14, วันที่ 30 และวันที่ 90 ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95

ระยะเวลาดำเนินการวิจัย ตั้งแต่วันที่ 1 ต.ค.2556 - 31 มี.ค. 2557

### ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

พิจารณาตามหลักจริยธรรมการวิจัยในคน 3 ข้อ ได้แก่ หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) โดยการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของอาสาสมัครโดยไม่มี identifier ในแบบบันทึกข้อมูลที่จะระบุถึงตัวอาสาสมัคร รวมถึงหลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) โดยอาสาสมัครจะได้รับการฉีดวัคซีนในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้ไม่พบอันตรายจากการฉีดวัคซีนที่รุนแรง ยกเว้นอาจมีบวมแดงบริเวณที่ได้รับวัคซีน โดยทางผู้วิจัยจะมีการติดตามและดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น รวมถึงหลักยุติธรรม คือมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและออกชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน



## อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างงานวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

ตารางที่ 6 แสดงอุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างงานวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

ปัญหา	การแก้ไข
1. กรณีอาสาสมัครมาฉีดยาหรือเจาะระดับ Rabies neutralizing antibody ไม่ตรงตาม วันนัดแต่ยังอยู่ในช่วง 2 วันก่อนวันนัดและ หลังวันนัด	ทำการติดตามอาสาสมัครทางโทรศัพท์ กรณีอาสาสมัครมาติดตามหลังวันกำหนดนัดฉีดยาหรือ เจาะระดับ Rabies neutralizing antibody หลัง วันกำหนดนัด
2. ความร่วมมือของอาสาสมัครในการเจาะเลือด และฉีดวัคซีน อาสาสมัครไม่สนใจที่จะ ได้รับวัคซีนระหว่างการวิจัย	กรณีที่มีอาสาสมัครออกจากกรวิจัยหลังจากที่รับ อาสาสมัครเข้าในการวิจัยครบตามจำนวนที่ประมาณ ไว้ แพทย์ผู้วิจัยจะนำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์เท่าที่ทำได้ (เนื่องจากจำนวนอาสาสมัครได้คิดเพื่อ dropout rate แล้ว)
3. กรณีอาสาสมัครเกิดผลข้างเคียงจากการ วัคซีน	แก้ไขและปฏิบัติตามการจัดการที่ระบุไว้ใน Human Rabies Prevention United States, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (4)
4. การวิจัยมีค่าใช้จ่ายและงบประมาณสูง เนื่องจากเป็นการวิจัยทดลองยาในอาสาสมัคร จึงมีค่าใช้จ่ายได้แก่ค่าวัคซีน ค่าตรวจ Rabies neutralizing antibody นอกจากนี้ยังมีค่า เจาะเลือดข้อมูลพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการ ข้างต้นทั้งเมื่อเริ่มและสิ้นสุดการได้รับวัคซีน ทั้งนี้เพื่อความปลอดภัยของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัย	ขอทุนสนับสนุนจากองค์กรที่เป็นกลาง

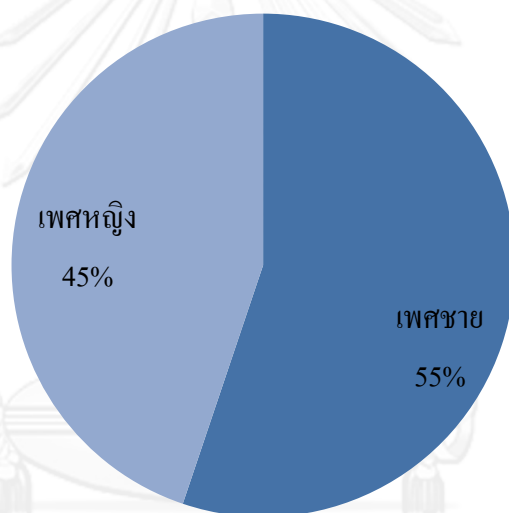
## บทที่ 4

### ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

#### ผลการวิเคราะห์

อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 35 ราย โดยเริ่มตั้งแต่ 1 ต.ค. 2556 ถึง 1 พ.ค. 2557 มีอาสาสมัคร 6 รายที่เจาะเลือดดูระดับภูมิคุ้มกันพบว่า มี Nab. ขึ้นตั้งแต่ก่อนการฉีดวัคซีน จึงเหลืออาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 29 ราย ประกอบด้วย เพศหญิง 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 44.8, เพศชาย 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 55.2

#### รูปภาพที่ 8 แสดงอัตราส่วนอาสาสมัครแบ่งตามเพศที่เข้าร่วมการศึกษา



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา 29 ราย ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าครบตามกำหนดนัด คือในวันที่ 0,3,7,14 มารับการเจาะเลือดตรวจครบกำหนดทุกคนหลังได้รับวัคซีน 14 วัน, 30 วัน และ 90 วัน

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษามีอายุเฉลี่ย (mean±SD) เท่ากับ  $31.69 \pm 7.02$  ปี ปี และค่ามัธยฐาน (median) 30 ปี โดยมีค่าอยู่ในช่วงตั้งแต่ 22 - 55 ปี

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษามีค่าดัชนีมวลกาย คิดเป็นค่าเฉลี่ย(mean)  $22.67 \text{ kg/m}^2$ , ค่ามัธยฐาน(median)  $22.62 \text{ kg/m}^2$  โดยจัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ดัชนีมวลกาย  $18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$ ) จำนวน 21รายคิดเป็นร้อยละ 72.4 มีจำนวน 4 รายคิดเป็นร้อยละ 13.8 จัดอยู่ในเกณฑ์ท้วม (ค่าดัชนีมวลกาย  $25.0-29.9 \text{ kg/m}^2$ ) มีจำนวน 2 รายคิดเป็นร้อยละ 6.9 จัดอยู่ในเกณฑ์อ้วน (ค่าดัชนีมวลกาย  $>30 \text{ kg/m}^2$ )

มวลกายมากกว่า  $30 \text{ kg/m}^2$ ) และมีจำนวน 2 รายจัดอยู่ในเกณฑ์ผอม คิดเป็นร้อยละ 6.9 ดังตารางที่แสดง

ตารางที่ 7 แสดงอัตราส่วนดัชนีมวลกายของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา

ดัชนีมวลกาย (BMI) $\text{kg/m}^2$	จำนวน	ร้อยละ
< 18.5	2	6.9
18.5 – 24.9	21	72.4
25 – 29.9	4	13.8
$\geq 30$	2	6.9

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาไม่มีโรคประจำตัวและ ไม่มียาที่ใช้เป็นประจำ มีอาสาสมัคร 4 รายได้รับวัคซีนอื่นก่อนหน้าอย่างน้อย 1 เดือน ได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ จำนวน 3 ราย วัคซีนป้องกันบาดทะยัก, วัคซีนไวรัสตับอักเสบบี อย่างละ 1 ราย

อาสาสมัครทั้งหมด 29 ราย ไม่พบระดับ Nab. ในเลือดก่อนเข้าร่วมโครงการ โดยอาสาสมัครทั้งหมด 29 ราย หลังจากได้รับวัคซีน พบว่าทุกคนมีระดับ Nab. ในวันที่ 14 เพิ่มขึ้นจากวันแรกที่ได้รับวัคซีน มีระดับ Nab. มากกว่าหรือเท่ากับ  $0.5 \text{ IU/ml}$  คิดเป็นร้อยละ 100 โดยมีค่าเฉลี่ยระดับของภูมิคุ้มกัน (GMTs) อยู่ที่  $10.39 \text{ IU/ml}$  โดยอยู่ในช่วงตั้งแต่  $4.03 - 30.84 \text{ IU/ml}$

ในวันที่ 30 หลังจากได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบฉีดเข้าในผิวหนังครบ 2 สัปดาห์ พบว่าทุกคนมีระดับ Nab. มากกว่าหรือเท่ากับ  $0.5 \text{ IU/ml}$  คิดเป็นร้อยละ 100 โดยมีค่าเฉลี่ยระดับของภูมิคุ้มกัน (GMTs) อยู่ที่  $8.89 \text{ IU/ml}$  โดยอยู่ในช่วงตั้งแต่  $2.39 - 33.61 \text{ IU/ml}$

ในวันที่ 90 หลังจากได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบฉีดเข้าในผิวหนังครบ 2 สัปดาห์ พบว่าทุกคนมีระดับ Nab. มากกว่าหรือเท่ากับ  $0.5 \text{ IU/ml}$  คิดเป็นร้อยละ 100 เช่นกัน โดยมีค่าเฉลี่ยระดับของภูมิคุ้มกัน (GMTs) อยู่ที่  $1.88 \text{ IU/ml}$  โดยอยู่ในช่วงตั้งแต่  $0.57 - 6.77 \text{ IU/ml}$

ตารางที่ 8 แสดงระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าก่อนและหลังได้รับวัคซีน

คนที่	ระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าก่อนได้รับวัคซีน (IU/ml)	ระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าหลังได้รับวัคซีน 14 วัน (IU/ml)	ระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าหลังได้รับวัคซีน 30 วัน (IU/ml)	ระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าหลังได้รับวัคซีน 90 วัน (IU/ml)
1*	Negative	8.78	7.07	1.93
2*	Negative	13.54	13.54	2.61
3	Negative	14.77	5.69	1.2
4	Negative	11.39	4.03	1.25
5*	Negative	29.53	16.81	6.77
6	Negative	7.38	7.71	2.29
7*	Negative	5.69	5.95	0.92
8	Negative	6.35	6.92	1.62
9	Negative	11.15	16.1	2.39
10	Negative	8.78	5.0	0.96
11	Negative	6.22	9.54	3.53
12	Negative	5.45	12.41	1.93
13	Negative	18.34	19.97	2.73
14	Negative	10.44	8.41	3.38
15	Negative	30.84	29.53	4.2
16	Negative	4.03	2.39	0.57
17	Negative	24.84	27.68	4.58
18	Negative	10.44	4.79	1.1
19	Negative	8.78	6.48	1.62
20	Negative	5.69	5.0	0.92
21	Negative	4.79	4.2	0.85
22	Negative	12.97	9.17	1.77
23	Negative	13.89	33.61	5.95
24	Negative	19.15	8.4	1.69
25	Negative	11.64	13.84	2.39

คนที่	ระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าก่อนได้รับวัคซีน (IU/ml)	ระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าหลังได้รับวัคซีน 14 วัน (IU/ml)	ระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าหลังได้รับวัคซีน 30 วัน (IU/ml)	ระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าหลังได้รับวัคซีน 90 วัน (IU/ml)
26	Negative	9.58	4.78	0.83
27	Negative	11.14	19.99	4.03
28	Negative	9.58	7.07	1
29	Negative	9.58	5.69	1.76

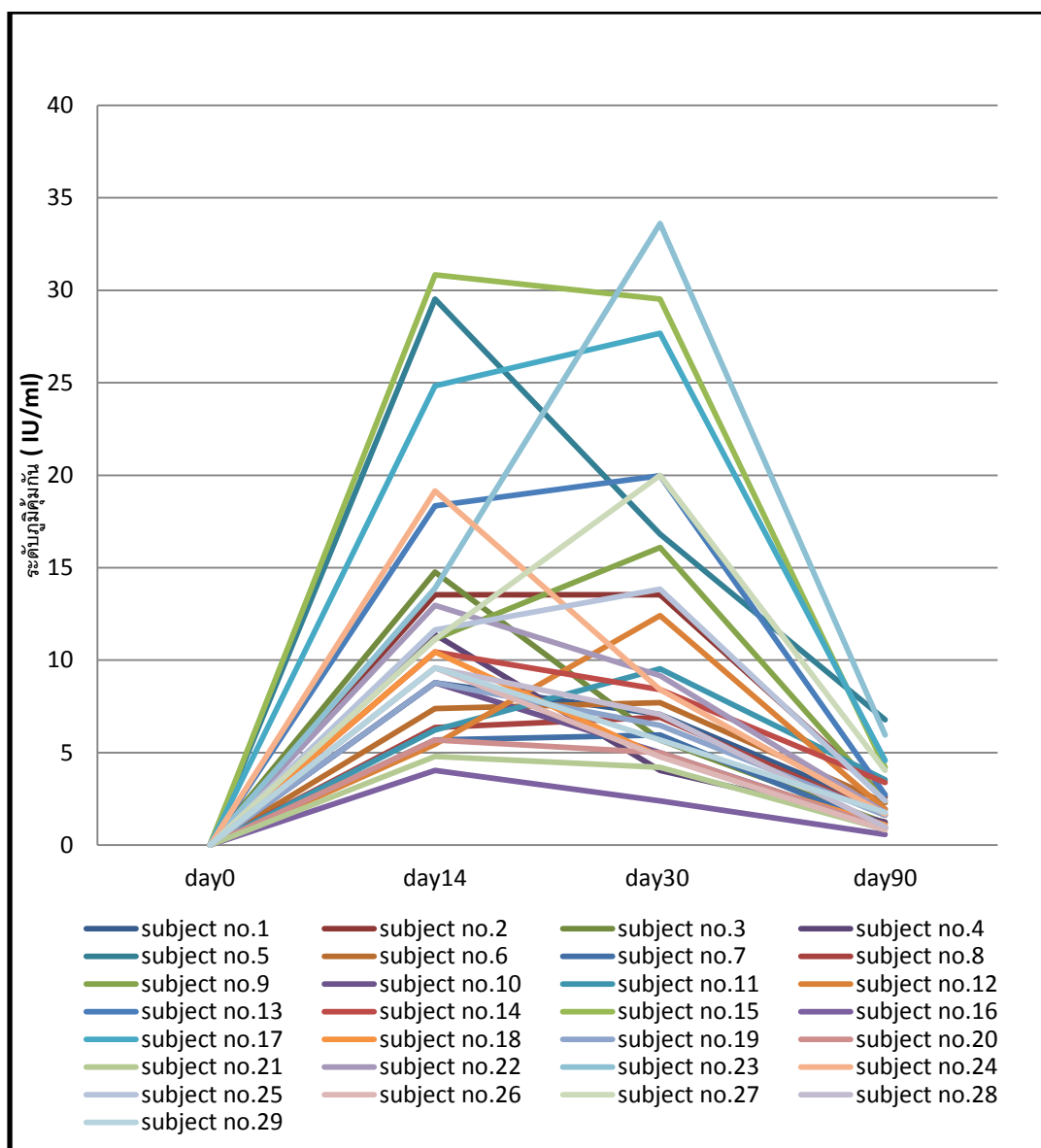
\*ค่าที่มีแถบสีเหลืองคืออาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนอื่นก่อนหน้า อย่างน้อย 1 เดือน พบว่ามีระดับ Nab. มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml ทุกราย

ในการศึกษานี้ พบว่ามีอาสาสมัคร 5 รายที่มีประวัติได้รับวัคซีนอื่นมาก่อนดังนี้ รายที่ 1 ได้รับวัคซีนไขหวัดใหญ่มาก่อน 6 สัปดาห์, รายที่ 2 ได้รับวัคซีนไวรัสตับอักเสบบีมาก่อน 9 สัปดาห์ และได้รับวัคซีนบาดทะยักร่วมด้วยในวันที่รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า, รายที่ 5 ได้รับวัคซีนไขหวัดใหญ่มาก่อน 7 สัปดาห์ และรายที่ 7 ได้รับวัคซีนไขหวัดใหญ่มาก่อน 5 สัปดาห์

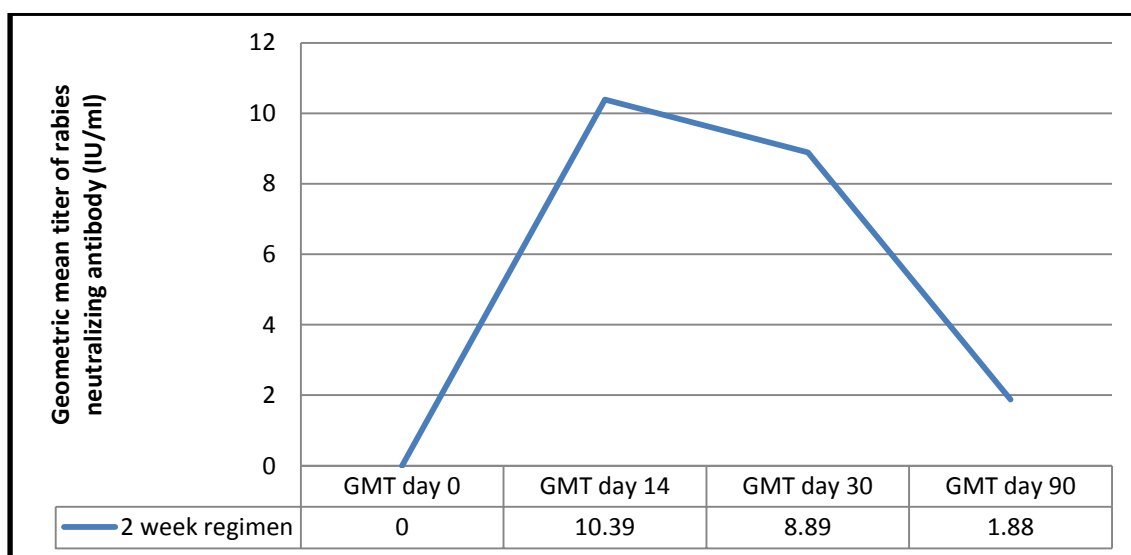
ตารางที่ 9 แสดงค่าสรุปของระดับภูมิคุ้มกันโรคพิษสุนัขบ้าหลังได้วัคซีนครบใน 2 สัปดาห์ วันที่ 14, 30 และวันที่ 90

PVRV 2-2-2-2-0 regimen	day14	day30	day 90
GMTs	10.39	8.89	1.88
range	4.03-30.84	2.39-33.61	0.57-6.77
N(ราย)	29	29	29
Proportion of subjects with	100	100	100
NAb titer $\geq$ 0.5 IU/mL (%)			

รูปภาพที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับภูมิคุ้มกันที่ตรวจพบภายหลังได้รับวัคซีน  
ในวันที่ 14, 30 และ 90



รูปภาพที่ 10 แสดงค่า Geometric mean titers ของ rabies neutralizing antibody ที่ตรวจพบ ภายหลังได้รับวัคซีนในวันที่ 14, 30 และ 90



จากข้อมูลข้างต้น จะเห็นได้ว่าอาสาสมัครทุกรายหลังได้รับวัคซีน 3 เข็มแรกมีระดับภูมิคุ้มกันโรคพิษสุนัขบ้าขึ้นสูงทุกรายในวันที่ 14 ต่อมาได้รับวัคซีนเข็มที่ 4 ซึ่งเป็นเข็มกระตุ้นระดับภูมิคุ้มกันให้อยู่ได้นานขึ้น ทำให้ระดับภูมิคุ้มกันลดลงอย่างช้าๆในวันที่ 30 และลดลงต่อเนื่องในวันที่ 90 แต่ระดับภูมิคุ้มกันในอาสาสมัครทุกรายสูงมากกว่า 0.5 IU/ml ตลอดการศึกษา รวมถึงอาสาสมัครที่มีประวัติรับวัคซีนอื่นก่อนหน้านี้ในช่วง 1-2 เดือนก่อนเข้ารับการศึกษาด้วย

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการฉีดวัคซีน เช่น anaphylaxis, angioedema มีอาการข้างเคียงเพียงรอยแดงบริเวณที่ฉีดยาเป็นส่วนใหญ่ มีคันบ้าง บางราย มีเพียงอาสาสมัคร 1 ราย ที่ไม่พบอาการข้างเคียงเลย ดังตารางด้านล่าง

ตารางที่ 10 แสดงอาการข้างเคียงหลังฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบเข้าในผิวหนัง

อาการข้างเคียงที่พบ		จำนวน (ร้อยละ) N=29
Local reactions	Tender	4 (13.8)
	Pruritus	2 (6.9)
	Erythema	28 (96.7)
Systemic reaction	Fever, myalgia	1 (3.3)

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

ภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง (purified vero rabies vaccine PRVC) แบบหลังสัมผัสโรค โดยวิธีการฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง ในวันที่ 0,3,7 และ 14 ในอาสาสมัครที่แข็งแรงดี จำนวน 29 รายนั้น มีสัดส่วนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าด้วยวิธีการตรวจวัดระดับ Nab. ในวันที่ 14 คิดเป็นร้อยละ 100 โดยมีค่าเฉลี่ยระดับของภูมิคุ้มกัน (GMTs) อยู่ที่ 10.39 IU/ml เช่นเดียวกับในวันที่ 90 มีสัดส่วนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าด้วยวิธีการตรวจวัดระดับ Nab.  $\geq 0.5$  IU/ml คิดเป็นร้อยละ 100 โดยมีค่าเฉลี่ยระดับของภูมิคุ้มกัน (GMTs) อยู่ที่ 1.89 IU/ml และเมื่อพิจารณาที่ระดับภูมิคุ้มกันหลังได้รับวัคซีนมีแนวโน้มลดลงอย่างช้าๆ ในช่วงวันที่ 30 อาจเป็นผลจากการได้รับฉีดกระตุ้นในวันที่ 14 แล้วลดลงเรื่อยๆไปจนถึงวันที่ 90 ของการศึกษานี้ แต่ทั้งนี้ทั้งนั้นอาสาสมัครทุกรายมีระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าที่สูงกว่าระดับที่องค์การอนามัยโลกกำหนดไว้ว่าเพียงพอต่อการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้ในช่วง 3 เดือน หลังการเวร นอกจากนี้การศึกษานี้พบว่าภายหลังได้รับการฉีดวัคซีนแล้วไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง ที่พบคือมีแดงบริเวณที่ฉีดยาเกือบทุกรายซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้ในคนทั่วไปเช่นกัน และอาการคันเพียงบางราย

#### อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษานี้มีอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา จำนวน 35 ราย เนื่องจากมีอาสาสมัครที่ไม่เข้าเกณฑ์จำนวน 6 ราย ได้แก่ ตรวจพบระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าอย่างน้อย 0.07 IU/ml ทั้งที่ปฏิเสธประวัติได้รับวัคซีนมาก่อนอาจเนื่องจากจำไม่ได้หรือได้รับตอนเป็นเด็กเล็ก ในอาสาสมัครที่ศึกษา 29 รายไม่มีรายใดขาดการได้รับวัคซีนหรือติดตามผลใน 14 วันแรก ในจำนวนอาสาสมัคร 30 รายประกอบด้วยด้วยเพศหญิง 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 45, เพศชาย 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 55 อายุเฉลี่ย (mean) เท่ากับ  $31.69 \pm 7.02$  ปี ปี และค่ามัธยฐาน (median) 30 ปี โดยมีค่าอยู่ในช่วงตั้งแต่ 22 - 55 ปี ซึ่งค่าอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกับค่ามัธยฐานของอายุ โดยอายุที่มากอาจมีผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ลดลงได้ แต่การศึกษานี้ไม่ได้สรุปถึงความสัมพันธ์ดังกล่าว

อาสาสมัครส่วนใหญ่มีค่าดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยมีค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย (mean) คือเท่ากับ  $22.67 \text{ kg/m}^2$  มีจำนวน 21 รายคิดเป็นร้อยละ 72.4 จัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ คือมีค่าดัชนีมวลกาย  $18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$  อีก 4 รายคิดเป็นร้อยละ 13.8 จัดอยู่ในเกณฑ์ห้วม คือมีค่าดัชนีมวลกาย  $25.0 - 29.9 \text{ kg/m}^2$  และมีอีกอย่างละ 2 รายคิดเป็นร้อยละ 6.9 จัดอยู่ในเกณฑ์ ผอม และ อ้วน คือมีค่าดัชนีมวลกายน้อยกว่า  $18.5 \text{ kg/m}^2$  และมากกว่า  $30 \text{ kg/m}^2$  ตามลำดับ นอกจากนี้อาสาสมัครทุกคนแข็งแรงดีไม่มีโรคประจำตัวหรือใช้ยาเป็นประจำ

การวัดระดับของภูมิคุ้มกันโดยวิธีการตรวจวัดระดับ Rabies neutralizing antibody พบว่ามี 6 รายที่ตรวจภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นมาก่อน โดยอาสาสมัครปฏิเสธการได้รับวัคซีนมาก่อนซึ่งการมีภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าไม่สามารถเกิดได้เองตามธรรมชาติแสดงว่าอาสาสมัครต้องเคยได้รับวัคซีน



มาก่อน จึงอาจเป็นไปได้ว่าอาสาสมัครเคยได้รับการฉีดวัคซีนแต่นานมากจึงจำไม่ได้หรือได้รับตอนเป็นเด็กเล็ก ทั้ง 30 รายตรวจไม่พบค่า Nab. ก่อนเข้าร่วมการศึกษา

อาสาสมัครได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบหลังสัมผัสสัตว์ชนิด Purified Vero cell rabies vaccine (PVRV) สูตรเข้าในผิวหนัง 2 จุด จุดละ 0.1 มิลลิลิตรในวันแรก (วันที่ 0) วันที่ 3 วันที่ 7 วันที่ 14 (แบบแผน 2-2-2-2-0-0) บริเวณที่ฉีดคือ ต้นแขนข้างซ้ายและข้างขวา (left and right upper arm) Lot. H1321 ซึ่งมีขนาด 4.1 IU ต่อ 5 มิลลิลิตร ที่ให้ โดยพบสัดส่วนของอาสาสมัครที่มีภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าได้ สามารถตรวจวัดระดับ Nab. มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml คิดเป็นร้อยละ 100 ในวันที่ 14 และร้อยละ 100 ในวันที่ 90 เนื่องจากโรคพิษสุนัขบ้าเป็นแล้วถึงตาย ประสิทธิภาพของวัคซีนจึงควรใกล้เคียง 100% เมื่อพิจารณาถึงภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นพบว่ามีความเฉลี่ย (GMTs) เท่ากับ 1.89 IU/ml สาเหตุที่เลือกใช้สูตรวัคซีนโดยการฉีดเข้าในผิวหนังครบภายใน 2 สัปดาห์ (2-2-2-2-0-0) ซึ่งจะล้อไปกับสูตรที่ฉีดเข้าในกล้ามเนื้อ 4 เข็ม (1-1-1-1-0) และแบบ Modified Thai Red Cross ที่ฉีดเข้าในผิวหนัง 4 ครั้งเช่นกันแต่จะได้รับวัคซีนครบใน 28 วัน (2-2-2-0-2-0) วิธีนี้เป็นวิธีที่แนะนำให้ใช้มากขึ้นสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีและใช้ปริมาณวัคซีนน้อยกว่าร่วมกับจำนวนครั้งที่มาเพียง 4 ครั้งและจากข้อมูลประสิทธิภาพของวัคซีนสูตรนี้โดยทำการศึกษาในคนภูมิคุ้มกันปกติโดยดูระดับภูมิคุ้มกันจากการได้รับวัคซีนทำโดยผกามาตและคณะ(33)โดยทำการศึกษเปรียบเทียบการฉีดวัคซีน CPRV(chromatography purified vero cell rabies vaccine)ในผู้ป่วย 107 รายที่ถูกสุนัขกัดความรุนแรงของบาดแผล WHO category III โดยไม่เคยมีประวัติได้รับวัคซีนมาก่อน ผู้ป่วยได้รับวัคซีนตามสูตร Modified Thai Red Cross (2-2-2-0-2) ร่วมกับ HRIG 20 IU/kg พบว่าค่าระดับภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีนในวันที่ 14 มีค่าเฉลี่ย (mean) 8.86 IU/ml โดยไม่พบผู้ป่วยที่มีระดับภูมิคุ้มกันต่ำกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 14 เลยเทียบเท่าประสิทธิภาพ 100% ในวันที่ 14 และผลของระดับภูมิคุ้มกันจากการศึกษาไม่พบผลแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับวัคซีนสูตร Thai Red Cross (2-2-2-0-1-1) โดยใช้วัคซีน CPRV และ PVRV เลย จึงเป็นที่มาของการให้วัคซีนสูตร modified Thai Red Cross (2-2-2-0-2-0) แทนได้

ดังนั้นในการศึกษานี้คือได้รับวัคซีน PVRV ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนฉีดเข้าในผิวหนังครบที่ 2 สัปดาห์ ได้ประสิทธิภาพ ร้อยละ 100 ในวันที่ 14 เช่นกัน ที่แตกต่างคือในการศึกษานี้ไม่ได้ให้ กับเซรุ่มป้องกันโรค(HRIG)ด้วย

เมื่อดูผลระดับภูมิคุ้มกันในวันที่ 90 ของการศึกษาที่ทำโดยผกามาตและคณะ(33) ประสิทธิภาพเกือบร้อยละ 100 (ร้อยละ 99) ซึ่งเมื่อเทียบกับการศึกษานี้จะพบว่าประสิทธิภาพในวันที่ 90 ได้ร้อยละ 100 อาจเป็นจากการศึกษานี้ไม่ได้ให้ HRIG ด้วย ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้าที่ผ่านมาพบว่าระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นเมื่อให้วัคซีนคู่กับเซรุ่มป้องกันโรคจะมีสัดส่วนที่น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับเซรุ่มป้องกันโรค ดังนั้นการฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังแบบ 2-2-2-2-0-0 สามารถให้ได้ในกลุ่มผู้ป่วยถูกสัตว์กัดโดยมีบาดแผลแบบถูกงับเป็นรอยข้ำเล็กๆ บนผิวหนัง ไม่มีเลือดออก ถูกข่วนหรือเป็นรอยถลอก ไม่มีเลือดออกหรือเลือดออกเพียงซิบๆเสียบนผิวหนังที่มีบาดแผลรอยถลอกหรือข่วน(WHO category II) (12)

ทั้งนี้เมื่อวิเคราะห์ผลระดับภูมิคุ้มกันของการศึกษานี้ การให้วัคซีนแบบฉีดเข้าในผิวหนังครบภายใน 2 สัปดาห์ (2-2-2-2-0-0) ในวันที่ 90 พบว่ามีระดับ Nab. ต่ำสุดคือ 0.57 IU/ml เป็นระดับที่

เกิน WHO แนะนำที่เพียงพอป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้ แต่ถ้าหากได้รับพร้อมกับเซรุ่มป้องกันโรคด้วย โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่โดนสัตว์กัดที่มีบาดแผลเลือดออกชัดเจนเป็นแผลเดียวหรือหลายแผล เยื่อถูกปนเปื้อนด้วยน้ำลายของสัตว์ที่เป็นโรค (เช่น สัตว์เลียปาก) (WHO category III) (22) ในผู้ป่วยบางรายอาจทำให้ระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าต่ำกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 90 ได้

ก่อนหน้านี้ ได้มีข้อมูลของ Sudarshan M. และคณะ (36) ได้รวบรวมข้อมูลที่มีการศึกษาเกี่ยวกับการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าที่ให้แบบก่อนและหลังสัมผัสโรค ทั้งหมด 66 การศึกษาที่ทำในช่วงปีพ.ศ. 2526 – 2553 พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าหลังสัมผัสโรค ไม่ว่าจะเป็วิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือฉีดเข้าในผิวหนังมีทั้งหมด 2,795 ราย มีสัดส่วนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้า ที่ระดับ  $\geq 0.5$  IU/ml ในเดือนที่ 1 และ 3 เท่ากับ ร้อยละ 99.93 และ 99.86 ตามลำดับ และในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนก่อนสัมผัสโรค จำนวน 577 ราย ทุกรายตรวจพบระดับภูมิคุ้มกันโรคพิษสุนัขบ้า (ร้อยละ 100) จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้น สรุปได้ว่า ไม่ว่าจะได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าทั้งก่อนหรือหลังสัมผัสโรค ระดับภูมิคุ้มกันสามารถตรวจพบในระดับที่ป้องกันโรคได้ ( $\geq 0.5$  IU/ml) ในช่วง 3 เดือนหลังได้รับวัคซีน เช่นเดียวกันกับการศึกษานี้ได้ผลไปในแนวทางเดียวกัน

นอกจากนี้ มีการศึกษาการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในกลุ่มผู้ป่วยที่รับประธานยาสเตรอยด์โดยเปรียบเทียบกับอาสาสมัครที่แข็งแรงดีที่ได้รับวัคซีนสูตร modified Thai Red Cross ของอรพินและคณะได้ขอข้อมูลในส่วนของอาสาสมัครที่แข็งแรงดีพบว่า ในกลุ่มควบคุมดังกล่าวมีผลระดับภูมิคุ้มกันในวันที่ 14 และวันที่ 90 มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml คิดเป็นร้อยละ 100 โดยค่า GMTs เท่ากับ 7.59 IU/ml และ 5.35 IU/ml ตามลำดับได้นำข้อมูลนี้มาเป็นกลุ่มควบคุมเทียบกับการศึกษานี้ พบว่าค่าเฉลี่ย Nab. ในวันที่ 14 ไม่แตกต่างกัน แต่ค่าเฉลี่ย Nab. ในวันที่ 90 ของกลุ่มทดลองการศึกษานี้ มีระดับต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่  $P < 0.05$  ทั้งนี้อาจเป็นจากว่าจากศึกษานี้ ได้ฉีดวัคซีนครั้งที่ 4 วันที่ 14 ซึ่งเป็นเข็มฉีดกระตุ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ฉีดวัคซีนครั้งที่ 4 วันที่ 28 เป็นไปได้ว่าฉีดกระตุ้นเร็วทำให้ระดับ Nab. ลดต่ำลงเร็วกว่าในวันที่ 90 แต่อย่างไรก็ตามค่า GMTs ยังมากกว่า 0.5 IU/ml คงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมอีกที

การศึกษาต่อมาทำโดย Mastroeni I. และคณะ (34) เปรียบเทียบในผู้ป่วย 260 คนโดยเปรียบเทียบผู้ป่วยระหว่างอายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไปกับกลุ่มที่อายุ 11-25 ปีพบว่าการตอบสนองต่อวัคซีนในระดับที่ป้องกันโรคแต่เมื่อดูในระดับภูมิคุ้มกันพบว่าในกลุ่มที่อายุมากกว่า 50 ปี มีการตอบสนองภูมิคุ้มกันน้อยกว่า จากการศึกษานี้แนะนำว่าอาจพิจารณาเพิ่มครั้งของการฉีดวัคซีนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากและมีแนวโน้มที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันน้อยกว่ากลุ่มคนทั่วไป แต่จากการศึกษานี้ จะเห็นว่าอาสาสมัครส่วนใหญ่อายุน้อยกว่า 50 ปี มีเพียง 1 รายที่อายุ 55 ปี ซึ่งผลระดับ Nab. ในวันที่ 14 และวันที่ 90 เท่ากับ 9.58 IU/ml และ 1 IU/ml ตามลำดับ เนื่องจากจำนวนอาสาสมัครที่อายุมากกว่า 50 ปี มีจำนวนน้อยรายจึงไม่สามารถสรุปปัจจัยนี้ได้

ก่อนหน้านี้มีการศึกษาถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าอันเป็นผลจากการรับประธานยาอื่นร่วมด้วย โดยมีการศึกษาโดย Marguerite P. และคณะ (37) ที่ทำในนักศึกษาสัตวแพทย์ที่ได้รับวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าร่วมกับ Chloroquine ขนาด 300 มก.ต่อสัปดาห์ซึ่งเป็นขนาดยาที่ใช้ในการป้องกันโรคมาลาเรียก่อนที่จะเข้าไปในพื้นที่ระบาด โดยเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ

ยา Chloroquine โดยใช้วัคซีน HDCV ฉีดเข้าในผิวหนังในวันที่ 0, 7, 28 พบว่าในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา Chloroquine มีระดับภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีนที่ต่ำกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญ โดยได้อธิบายสมมุติฐานจากการทดลองในหนูพบว่า Chloroquine มีผลต่อการเพิ่มระดับ PH ใน lysosome ซึ่งอยู่ในขั้นตอนหนึ่งของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีน ได้แก่ หลังจากที่ร่างกายได้รับวัคซีนที่เป็น antigen ตัว macrophage จะทำหน้าที่ phagocytosis และ lysosomal enzyme ที่อยู่ใน lysosomes ของ macrophage จะช่วยส่งสัญญาณไปที่ T cell lymphocyte และทำงานร่วมกับ B cell lymphocyte สร้าง antibody ตอบสนองต่อวัคซีน การที่ยาทำให้ระดับ PH ใน lysosome เปลี่ยนไปจะมีผลต่อการทำงานของ lysosomal enzyme ทำให้การสร้าง antibody ต่อวัคซีนลดลง และต่อมาได้มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาควบคุมภูมิคุ้มกันอื่น หรือโรคประจำตัวที่ผลต่อภูมิคุ้มกัน เช่น โรคเบาหวาน ไตวายเรื้อรัง และผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ที่มีผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ซึ่งจากการศึกษานี้ได้ตัดผู้ป่วยเหล่านี้ออกไป

ส่วนผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าจากการศึกษานี้ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงเช่น anaphylaxis, angioedema มีเพียงอาสาสมัคร 1 รายที่ไม่มีอาการข้างเคียง เหลือทุกรายพบรอยแดงบริเวณที่ฉีดยา ซึ่งไม่ต้องได้รับการรักษาอะไร และพบอาการคันบ้างบางราย

### ข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจากการศึกษานี้เป็น Experimental Study และใช้การเปรียบเทียบแบบ historical control พบว่าระดับ Nab. เฉลี่ยในวันที่ 90 ของการศึกษานี้มีค่าน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ historical control อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามทุกรายมีระดับที่สามารถป้องกันโรคได้ ควรที่จะมีการศึกษาแบบ randomized control trial เปรียบเทียบกับสูตรมาตรฐานต่อไป จึงแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อถูกสัตว์กัดที่มีบาดแผลตาม WHO category II สามารถได้รับวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้าฉีดเข้าในผิวหนังสูตร 2-2-2-2-0 นี้ได้ เนื่องจากจำนวนครั้งที่มาเท่ากับแบบ modified Thai Red Cross แต่ครบเร็วกว่า และวันที่มาฉีดวัคซีนเหมือนกับการฉีดวัคซีนแบบเข้ากล้ามเนื้อ ทำให้จำได้มากกว่า ส่งผลให้การได้รับวัคซีนครบกำหนดได้ง่ายกว่า
2. ควรมีการติดตามระดับของ Rabies neutralizing antibody ในระยะเวลาที่นานกว่านี้ เช่น 180 วันและ 1 ปีเพื่อดูว่าระดับภูมิคุ้มกันยังคงอยู่ถึงระดับที่สามารถป้องกันโรคได้หรือไม่ และเปรียบเทียบกับสูตรมาตรฐาน
3. การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ดูระดับภูมิคุ้มกันในวันที่ 14 และวันที่ 90 วันหลังจากฉีดวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าแบบหลังสัมผัสโรคโดยวิธีการฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง และไม่ได้รับเซรุ่มป้องกันโรคร่วมด้วย ควรที่จะมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อดูสัดส่วนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าที่ให้การฉีดเข้าในผิวหนังสูตร 2-2-2-2-0 ร่วมกับได้เซรุ่มป้องกันโรคเพื่อนำไปประยุกต์ใช้เพิ่มเติม ตามลักษณะบาดแผลของ WHO category III

4. แม้ว่าจะมีรายงานในคนทั่วไปว่าการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในวิธีการฉีดเข้าในผิวหนังไม่แตกต่างกับวิธีการฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อ แต่ขั้นตอนในการสร้างภูมิคุ้มกันก็แตกต่างกันซึ่งอาจมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของภูมิคุ้มกันที่ระดับแตกต่างกัน
5. ในการศึกษาส่วนใหญ่เป็นอาสาสมัครที่แข็งแรงดี และอายุน้อยกว่า 50 ปีเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งอัตราส่วนของการที่มีระดับภูมิคุ้มกันขึ้นอาจมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยต่างๆ ที่ได้รับการรักษาโดยใช้ยากดภูมิคุ้มกัน หรือที่มีประจำตัวต่างๆที่ได้กล่าวข้างต้น



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## รายการอ้างอิง

1. 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(6):783-8.
2. ตัณฑวิเชียร ธ. การดูแลบาดแผลสัตว์กัดและการรักษาผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า  
In: ตัณฑวิเชียร ธ, editor. Updates antimicrobial agent and vaccinations. 1 ed. กรุงเทพฯ: สถานเสาวภา สภากาชาดไทย; 2544. p. 193-93.
3. สำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. Rabies. [Internet]. 2013 [cited 29 เม.ย. 2556]. Available from: <http://www.boe.moph.go.th/>
4. Tantawichien T, Jaijaroensup W, Khawplod P, Sitprijia V. Failure of multiple-site intradermal postexposure rabies vaccination in patients with human immunodeficiency virus with low CD4+ T lymphocyte counts. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2001;33(10):E122-4.
5. Hemachudha T. Rabies and dog population control in Thailand: success or failure? *J Med Assoc Thai.* 2005;88(1):120-3.
6. สำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค รายงานข้อมูลจากสถานการณ์โรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์ [internet].2555[cited 22 ก.พ. 2555]. Available from: <http://dpc9.ddc.moph.go.th/>
7. WH. W. The chemical composition and molecular structure of rabies viruses. *The Natural History of Rabies.* 1991(2nd ed):31-67.
8. Bleck TP RC. Rhabdoviruses. In: Richman DD WR, Hayden FG, editor. *Clinical Virology.* 2 ed. Washington, DC: ASM Press; 2002. p. 857-73.
9. Bassin SL RC, Bleck TP Rhabdoviruses. . 7th ed. ed: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
10. สุดา สีบุญเรือง ธต. การป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าและการดูแลรักษาผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า. [Internet]. 2553 [cited 29 เม.ย. 2556]. Available from: <http://www.saovabha.com/>
11. Burrage TG TG, Smith AL. Rabies virus binding at neuromuscular junctions *Virus Research.* 1985;2:273-89.
12. World Health Organization, Expert Consultation on Rabies. Technical Report series 982. Geneva: World Health Organization 2013.
13. World Health Organization. Sixth report of the expert committee on rabies: Technical report series 523. Geneva: World Health Organization; 1973.
14. Center of Disease Control and Prevention.Rabies [Internet]. 2013 [cited 2013 Apr 29]. Available from: <http://www.cdc.gov/rabies/>.
15. Baloul L, Lafon M. Apoptosis and rabies virus neuroinvasion. *Biochimie.* 2003;85(8):777-88.
16. ศูนย์ข้อมูลโรคติดต่อและพาหะนำโรค. การตรวจวินิจฉัยโรคพิษสุนัขบ้าทางห้องปฏิบัติการ [Internet]. 2547 [cited 29 เม.ย. 2556]. Available from: <http://webdb.dmasc.moph.go.th/>

17. ตัณฑวิเชียร ธ. การป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าและดูแลรักษาผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า. กรุงเทพฯ: สถานเสาวภา สภากาชาดไทย; 2554.
18. Bahmanyar M, Fayaz A, Nour-Salehi S, Mohammadi M, Koprowski H. Successful protection of humans exposed to rabies infection. Postexposure treatment with the new human diploid cell rabies vaccine and antirabies serum. *JAMA*. 1976;236(24):2751-4.
19. Plotkin SA, Wiktor TJ, Koprowski H, Rosanoff EI, Tint H. Immunization schedules for the new human diploid cell vaccine against rabies. *American journal of epidemiology*. 1976;103(1):75-80.
20. Vodopija I, Sureau P, Lafon M, Baklaic Z, Ljubicic M, Svjetlicic M, et al. An evaluation of second generation tissue culture rabies vaccines for use in man: a four-vaccine comparative immunogenicity study using a pre-exposure vaccination schedule and an abbreviated 2-1-1 postexposure schedule. *Vaccine*. 1986;4(4):245-8.
21. Wasi C, Chaiprasithikul P, Auewarakul P, Puthavathana P, Thongcharoen P, Trishnananda M. The abbreviated 2-1-1 schedule of purified chick embryo cell rabies vaccination for rabies postexposure treatment. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1993;24(3):461-6.
22. Wilde H, Hemachudha T. How far can the antigen content of tissue culture rabies vaccine be reduced safely? *Vaccine*. 2006;24(10):1489.
23. Khawplod P, Glueck R, Wilde H, Tantawichien T, Chomchey P, Thipkong P, et al. Immunogenicity of purified duck embryo rabies vaccine (Lyssavac-N) with use of the WHO-approved intradermal postexposure regimen. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1995;20(3):646-51.
24. Chutivongse S, Wilde H, Supich C, Baer GM, Fishbein DB. Postexposure prophylaxis for rabies with antiserum and intradermal vaccination. *Lancet*. 1990;335(8694):896-8.
25. Warrell MJ, Warrell DA. Intradermal regimens for rabies postexposure prophylaxis: more confusion. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;35(2):213-5; author reply 5.
26. Nicholson KG, Burney MI, Ali S, Perkins FT. Stability of human diploid-cell-strain rabies vaccine at high ambient temperatures. *Lancet*. 1983;1(8330):916-8.
27. Fishbein DB, Summer JW, Dreesen DW, Wagner VE. Human diploid cell rabies vaccine: retention of immunogenicity after reconstruction. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1986;80(1):172.
28. Khawplod P, Tantawichien T, Wilde H, Limusanno S, Saikasem A, Raksakate S. Use of rabies vaccines after reconstitution and storage. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34(3):404-6.
29. Khawplod P, Wilde H, Tantawichien T, Limusanno S, Mitmoonpitak C, Saikasem A, et al. Potency, sterility and immunogenicity of rabies tissue culture vaccine after reconstitution and refrigerated storage for 1 week. *Vaccine*. 2002;20(17-18):2240-2.
30. Jackson AC. Current and future approaches to the therapy of human rabies. *Antiviral Res*. 2013;99(1):61-7.
31. Jackson AC. Rabies in the critical care unit: diagnostic and therapeutic approaches. *Can J Neurol Sci*. 2011;38(5):689-95.

32. MMWR. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. MMWR Recomm Rep. 1993;42(RR-4):1-18.
33. Khawplod P, Wilde H, Sirikwin S, Benjawongkulchai M, Limusanno S, Jaijaroensab W, et al. Revision of the Thai Red Cross intradermal rabies post-exposure regimen by eliminating the 90-day booster injection. *Vaccine*. 2006;24(16):3084-6.
34. Mastroeni I, Vescia N, Pompa MG, Cattaruzza MS, Marini GP, Fara GM. Immune response of the elderly to rabies vaccines. *Vaccine*. 1994;12(6):518-20.
35. Warrell MJ, Nicholson KG, Warrell DA, Suntharasamai P, Chanthavanich P, Viravan C, et al. Economical multiple-site intradermal immunisation with human diploid-cell-strain vaccine is effective for post-exposure rabies prophylaxis. *Lancet*. 1985;1(8437):1059-62.
36. Mysore Kalappa Sudarshan HSR, Doddabele Hanumanthappa Ashwath, Narayana DH. Time interval for booster vaccination following re-exposure to rabies in previously vaccinated subjects. *Asian Biomedicine* 2011;5(5):5.
37. 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. *The New England journal of medicine*. 1986;314(5):280-4.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**



## ภาคผนวก ก

## เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Research Subject Information Sheet)

## ชื่อโครงการวิจัย

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าโดยการฉีดเข้าใน  
ผิวหนังแบบภายหลังสัมผัสโรคครบภายใน 2 สัปดาห์

วันที่ชี้แจง ...../...../.....

ชื่อผู้วิจัย แพทย์หญิง สุนีย์ เมธาจิรภัทร สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ ภาควิชา  
อายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร 081-874-7926

ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรค  
ติดเชื้อ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์พรเทพ จันทวานิช

นาง ผกามาศ ขาวปลอด สถานเสาวภา สภากาชาดไทย

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมการวิจัยเรื่องนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วม  
โครงการวิจัยหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับการ  
เชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้อง  
ทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างโครงการวิจัยนี้

ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรืออาจารย์ที่  
ปรึกษาโครงการวิจัยนี้ ให้ช่วยอธิบายจนกว่าจะเข้าใจตลอด ท่านอาจขอเอกสารนี้กลับไปอ่านที่บ้าน  
เพื่อปรึกษากับญาติพี่น้องหรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยคิดว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัย  
ครั้งนี้หรือไม่ การเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็นความสมัครใจของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชัก  
จูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัยท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วม  
หรือถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลกระทบต่อการได้รับบริการ การรักษาพยาบาล หรือ  
ผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลืมนำชื่อของท่านในเอกสารนี้ จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้า  
ร่วมโครงการวิจัยนี้จริง คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็น  
อาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้

โครงการวิจัยนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการ

บาดแผลสัตว์กัดเป็นปัญหาที่พบบ่อยในประเทศไทย เนื่องจากประชาชนนิยมเลี้ยงสัตว์ โดยเฉพาะสุนัข แมว นอกจากนี้ประเทศไทยยังมีสุนัขจรจัดเป็นจำนวนมากอาศัยอยู่ตามท้องถนน สัตว์ที่กัดมนุษย์บ่อยที่สุดคือสุนัข รองลงมาคือแมวเนื่องจากนิยมเลี้ยงไว้ในบ้าน

อัตราการถูกสุนัขกัดในคนไทยไม่ทราบแน่นอน เนื่องจากผู้ถูกกัดส่วนใหญ่มักไม่มารักษา เนื่องจากบาดแผลไม่รุนแรง แต่ก็ยังพบว่าประชากรในประเทศไทยเข้ามาฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าถึง 300,000 รายต่อปี จากข้อมูลของสถานเสาวภาพบว่าร้อยละ 85 ของผู้ป่วยถูกสุนัขกัด โดยร้อยละ 50 เป็นสุนัขมีเจ้าของ มีเพียง 1 ใน 5 ของสุนัขที่มีเจ้าของที่มีประวัติว่าเคยรับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ซึ่งแตกต่างจากข้อมูลของประเทศพัฒนาแล้วพบว่าร้อยละ 90 สุนัขและแมวที่กัดเป็นสัตว์มีเจ้าของและได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า โรคพิษสุนัขบ้าเป็นปัญหาสำคัญของประเทศไทย เนื่องจากพบสุนัขจรจัดที่ไม่ได้รับการฉีดวัคซีนค่อนข้างสูง พบรายงานการตรวจสุนัขจรจัดว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้าถึงร้อยละ 2-2.3 และสามารถตรวจพบแอนติบอดีต่อโรคพิษสุนัขบ้าในสุนัขจรจัดถึงร้อยละ 15-20 โดยที่สุนัขไม่มีประวัติการได้รับวัคซีนสุนัขป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อน โดยทั่วไปถือว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคพิษสุนัขบ้าทั้งหมดจะเสียชีวิต

**ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้**

อาสาสมัครที่อาสาสมัครที่แข็งแรงดี และไม่มีประวัติได้รับวัคซีนพิษสุนัขบ้ามาก่อน อายุตั้งแต่ 18 ปีถึง 60 ปี และอาสาสมัครยินยอมให้ความร่วมมือในการศึกษาและมาเจาะเลือดฉีดวัคซีนได้ตามกำหนดนัด

**ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้**

1. เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อนหรือมีภูมิคุ้มกันต่อพิษสุนัขบ้า ถ้าตรวจพบในวันแรก จะถูกคัดออก
2. แพ้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าหรือส่วนประกอบใด ๆ ของวัคซีน
3. มีข้อห้ามในการบริหารยาฉีดเข้าผิวหนัง
4. อาสาสมัครที่รับประทานยาซึ่งมีผลกดภูมิคุ้มกัน เช่น สเตียรอยด์ ยาต้านมาลาเรีย เป็นต้น
5. อาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งและอยู่ในระหว่างการรักษา
6. อาสาสมัครที่ติดเชื้อ HIV ได้จากการชกประวัติและตรวจร่างกาย
7. อาสาสมัครที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตรโดยได้ข้อมูลจากการสอบถาม

**สถานที่ทำโครงการวิจัย และจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย**

สถานที่ทำโครงการวิจัยนี้คือ สถานเสาวภา สภากาชาดไทย

**ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัยและจำนวนครั้ง**

ระยะเวลาที่ท่านต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยหลังจากที่ท่านตกลงยินยอมให้ความร่วมมือในการศึกษา คือ 3 เดือน วันแรกแพทย์ผู้วิจัยทำการตรวจสอบคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าออก ข้างต้น ได้แก่ ชกประวัติ ตรวจร่างกาย ทบทวนข้อมูลระบบต่างๆ และเจาะเลือดดูภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้า

แพทย์ผู้วิจัยจะทำการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า Verorab เข้าในผิวหนัง โดยทำการฉีดวัคซีน 2 จุดจุดละ 0.1 มิลลิลิตรที่ต้นแขนข้างซ้ายและขวานับเป็นวันแรกและนัดผู้ป่วยฉีดวัคซีนวันที่ 3 วันที่ 7 วันที่ 14 นับจากวันแรก แพทย์ผู้วิจัยทำการติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยทุกครั้ง ที่ผู้ป่วยมารับวัคซีน แพทย์ผู้วิจัยทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจระดับแอนติบอดีตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าครั้งละ 5 ซีซี หรือประมาณ 1 ซ่อนชา ในวันแรก วันที่ 14 วันที่ 30 และวันที่ 90 นับจากวันแรก ทั้งนี้แพทย์ผู้วิจัยทำการติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยทุกครั้ง ที่ผู้ป่วยมารับวัคซีนและหลังได้รับวัคซีนครั้งสุดท้ายอีก 30 วัน

**หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง**

เมื่อท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยท่านจะได้รับการตรวจร่างกาย ประกอบด้วย การชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง วัดความดันโลหิต ท่านจะได้รับการนัดหมายให้มาพบแพทย์ผู้วิจัยตามกำหนดข้างต้น โดยระหว่างที่ท่านได้รับวัคซีนอยู่นั้นผู้วิจัยจะโทรศัพท์ถึงท่านเพื่อสอบถามถึงอาการไม่พึงประสงค์ นอกจากนี้จะโทรศัพท์ไปเตือนเมื่อถึงกำหนดมาโรงพยาบาล เมื่อท่านมาพบผู้วิจัยตามนัดท่านจะได้รับการตรวจร่างกาย ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ ตลอดระยะเวลาที่ทำการวิจัย

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือยินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่นักวิจัยเก็บไว้ และได้ลงลายมือชื่อของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ให้คำอธิบายเพื่อขอความร่วมมือให้เข้าร่วมโครงการวิจัยและวันที่ที่ลงชื่อเก็บไว้เป็นส่วนตัว 1 ชุด

**ความไม่สบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจได้รับจากกรรมวิธีการวิจัย และการป้องกัน/แก้ไขที่หัวหน้าโครงการวิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น**

ความไม่สบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่ท่านอาจจะได้รับคือ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า โดยอาจจะมีอาการบริเวณที่ฉีดยา ได้แก่ ปวด แดง บวมหรือคันบริเวณที่ฉีด และอาการทั่วไป ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ วิงเวียน ผู้วิจัยจะให้ความรู้แก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น เพื่อให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยสามารถสังเกตและแจ้งแพทย์หรือผู้วิจัยทันทีที่เกิดอาการแล้วให้การดูแลรักษาโดยไม่คิดมูลค่า นอกจากนี้ผู้วิจัยจะโทรศัพท์สอบถามและติดตามอาการและปัญหาต่างๆ ระหว่างเข้าร่วมโครงการของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย รวมถึงให้เบอร์ติดต่อได้ตลอดเวลา

**ประโยชน์ที่อาจจะได้รับจากการวิจัย**

ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับจากการวิจัย คือ ท่านอาจมีภูมิคุ้มกันล่วงหน้าและประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัยต่อส่วนรวมคือ ได้ข้อมูลประสิทธิผลของการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบฉีดเข้าในผิวหนัง แบบแผน 2-2-2-2-0 ในอาสาสมัครเพื่อใช้ประกอบการพิจารณาการเลือกใช้ที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าต่อไป

**ค่าใช้จ่ายที่ท่านจะต้องรับผิดชอบระหว่างโครงการวิจัย**

ค่าใช้จ่ายที่ท่านจะต้องรับผิดชอบระหว่างโครงการวิจัยคือ ค่าใช้จ่ายด้านการรักษาอื่นๆที่ท่านรักษาอยู่เป็นประจำโดยที่ไม่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ส่วนที่ท่านจะได้รับจากโครงการวิจัยโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายคือ ค่าวัคซีนที่ใช้ในการวิจัย ค่าตรวจเลือดที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย และท่านจะได้รับค่าเดินทาง 300 บาททุกครั้งที่ท่านมาตามวันกำหนดฉีดวัคซีนและวันเจาะเลือดคือในวันที่ 0, วันที่ 14, วันที่ 30 และ วันที่ 90

### หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านมีทางเลือกอื่นคือ ฉีดวัคซีนป้องกันล่วงหน้า

### หากมีอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้เกิดขึ้นจะติดต่อกับใคร และจะได้รับการปฏิบัติอย่างไร

หากมีอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้เกิดขึ้นท่านสามารถติดต่อกับ แพทย์หญิงสุนีย์ เมธาจิรภัทร สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ โทร 081-874-7926 ตลอด 24 ชั่วโมง กรณีที่มีเหตุการณ์ฉุกเฉินท่านสามารถโทรศัพท์ติดต่อผู้วิจัยได้ทันที ซึ่งหากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเกิดอันตรายจากอาการไม่พึงประสงค์จากการวิจัย ผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาให้กับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในโรงพยาบาลรัฐบาลที่เข้าร่วมวิจัย

### หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะสอบถามได้จากใคร

1. แพทย์หญิง สุนีย์ เมธาจิรภัทร สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร 081-874-7926
2. ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อีระพงษ์ ตันทวีเชียร สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร 081-735-0654

### หากท่านรู้สึกว่าจะได้รับการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม สถาบันเสาวภา สภากาชาดไทย

### ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้

ผู้วิจัยจะนำเสนอข้อมูลจากโครงการวิจัยนี้ในรูปแบบที่เป็นสรุปผลการวิจัยโดยรวม เพื่อประโยชน์ทางวิชาการ โดยไม่เปิดเผย ชื่อ นามสกุล ที่อยู่ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นรายบุคคล และมีมาตรการในการเก็บรักษาข้อมูลทั้งส่วนตัวและข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย โดยการเปิดเผยข้อมูลต่อหน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้อง กระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น เลือดที่ได้รับ การส่งตรวจจะทำลายทิ้งหลังทราบสรุปผลการวิจัย

### ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่

ท่านสามารถถอนตัวออกจากโครงการวิจัยได้ตลอดเวลา โดยไม่เกิดผลเสียใดๆตามมา และท่านอาจถูกขอให้ออกจากโครงการวิจัยโดยหัวหน้าโครงการวิจัย ในกรณีที่ท่านได้รับการวินิจฉัยจาก

แพทย์ว่าเป็นโรคที่อาจเป็นอันตรายจากการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า หรือได้รับยาที่อาจมีผลกระทบต่อผลการวิจัย หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า

**หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้นโดยหัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยทันที**

หากผู้วิจัยมีข้อมูลเพิ่มเติมทั้งด้านประโยชน์และโทษที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันทีโดยไม่ปิดบัง

### หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย ( Consent Form)

การวิจัยเรื่อง: Immune Response to Two-Week Intradermal Regimen for Rabies Postexposure Prophylaxis

(การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าโดยการฉีดเข้าในผิวหนังแบบ ภายหลังสัมผัสโรคครบภายใน 2 สัปดาห์ )

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า

นาย/นาง/นางสาว

.....ที่อยู่

.....ได้

อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความ

ถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการรวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม  
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า  ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม  
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย  
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน  
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## ภาคผนวก ข

แบบเก็บข้อมูลอาสาสมัคร							Code	
ID.....								
ข้อมูลทั่วไป								
เพศ <input type="checkbox"/> ชาย <input type="checkbox"/> หญิง อายุ.....ปี								
โรคประจำตัวอื่น								
.....								
ยาอื่นที่รับประทานร่วมด้วยรวมถึงวัคซีน								
ระบุ.....วันที่.....								
ยาที่ได้รับเพิ่มขณะอยู่ในช่วงเวลาวิจัย.....								
ความเจ็บป่วย/admit ขณะที่อยู่ในงานวิจัย.....								
Baseline Laboratory Test								
น้ำหนัก.....Kg ส่วนสูง.....cm BMI .....kg/m <sup>2</sup>								
Rabies neutralizing antibody titers (IU/mL)								
Day 0 ...../...../..... = ..... IU/mL								
Day 14 ...../...../..... = ..... IU/mL								
Day 30 ...../...../..... = ..... IU/mL								
Day 90 ...../...../..... = ..... IU/mL								
ADVERSE REACTIONS								
Local reactions at injection site	Day0	Day3	Day7	Day14				
	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...				
Pain(score)								
Erythema (size cm.)								
Swelling (size cm.)								
Itching								
Systemic reactions								
Headache								
Fever								
Nausea								
Abdominal pain								
Muscle aches								
Dizziness								
Other ระบุ								



### ภาคผนวก ค

#### แสดงวิธีการตรวจวัดระดับ Rabies neutralizing antibody โดยวิธี RFFIT

ตัวอย่างซีรัมของอาสาสมัครจะถูก inactivate ด้วยความร้อนที่ 56 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที ใช้ 2% bovin serum เป็นตัวทำลายให้เป็นสารละลายที่มีความเจือจาง 2 เท่า (two fold) ใน 96-well tissue culture plate แล้วผสมด้วย standard strain of rabies แล้วทำการ incubation ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสใน 5% CO<sub>2</sub> incubator นาน 90 นาที จากนั้นใส่  $1.5 \times 10^6$  cell/ml of Baby Hamster Kidney-21 แล้วทำการ incubation ต่อเป็นเวลา 20 ชั่วโมงที่ อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ทำการ fix plates ด้วย 80% Acetone และ Stain ด้วย Fluorescence isothiocyanate(FITC) เพื่อติดฉลาก Antirabies ด้วยการ conjugation นาน 30 นาทีที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ทำการตรวจสอบด้วย Fluorescent microscope แต่ละ well จะได้รับการอ่าน 8 field ถ้าพบเซลล์ positive cell อย่างน้อยเซลล์ใน field ใดก็ตามถือว่า positive ใช้ 50% inhibition of fluorescence และคำนวณโดยวิธีของ Reed and Muench neutralizing antibody โดยใช้ WHO Standard Immune serum (Paul-Ehrlich-institute Tollwut-Standard-Serum WS3) เป็นซีรัมอ้างอิง หน่วยวัดที่คำนวณได้จะออกมาเป็น international unit per milliliter (IU/ml)

### ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล นางสาว สุนีย์ เมธาจิรภัทร

วัน เดือน ปี เกิด 4 ตุลาคม พ.ศ. 2524

ภูมิลำเนา สุรินทร์

ประวัติการศึกษา

- ชั้นประถมศึกษา โรงเรียนเมืองสุรินทร์ (พ.ศ. 2530 – 2536)
- ชั้นมัธยมศึกษาตอนต้น โรงเรียนสิรินธร (พ.ศ. 2537 - 2539)
- ชั้นมัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา (พ.ศ. 2540 – 2541)
- แพทยศาสตร์บัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (พ.ศ. 2542 - 2548)
- วุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (พ.ศ. 2551 - 2554)
- กำลังศึกษา อายุรศาสตร์ต่อยอดสาขาโรคติดเชื้อ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (พ.ศ.

2555- ปัจจุบัน)

ประวัติการทำงาน

- แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัด สุรินทร์ (พ.ศ.2548 – 2549 และ พ.ศ. 2554 - 2555)
- แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลปราสาท จังหวัด สุรินทร์ (พ.ศ. 2549-2551)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**