

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในอาสาสมัครที่ได้รับบาดเดียวรอยด์

นางสาวอรพิน เลิศวรรณวิทย์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2555
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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 Graduate School.

IMMUNE RESPONSE TO RABIES VACCINATION IN VOLUNTEERS WHO TAKE STEROID
MEDICATION

Miss Orapin Lertvannavit

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 2012

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัข
บ้าในอาสาสมัครที่ได้รับบาดเจ็ยรอยด์

โดย

นางสาวอรพิน เลิศวรรณวิทย์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชีระพงษ์ ตันจาวีเชียร

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

อาจารย์ แพทย์หญิง สุดา สีนุญเรือง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้แก่นักวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ โสภณ นภทร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชีระพงษ์ ตันจาวีเชียร)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ แพทย์หญิง สุดา สีนุญเรือง)

.....กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ ฉัฐพงษ์ เกี่ยมจริยธรรม)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ แพทย์หญิง สุดา สีนุญเรือง)

อรพิน เดิสุวรรณวิทย์ : การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในอาสาสมัครที่ได้รับยา สเตียรอยด์ (IMMUNE RESPONSE TO RABIES VACCINATION IN VOLUNTEERS WHO TAKE STEROID MEDICATION) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ศ.นพ.ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : อ.พญ.สุดา สีนุญ เรื่อง ,70 หน้า

ความสำคัญและที่มา : ยากลุ่มสเตียรอยด์มีการใช้ในการรักษาโรคต่างๆ มากขึ้นในปัจจุบัน มีรายงานก่อนหน้านี้ถึงผลของยากลุ่มสเตียรอยด์ต่อความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อระดับภูมิคุ้มกันที่จะเกิดขึ้นภายหลังได้รับวัคซีน แต่ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์นั้นยังมีข้อมูลจำกัด จึงควรมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มสเตียรอยด์

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาสัดส่วนผู้ที่มีระดับของภูมิคุ้มกันขึ้นถึงระดับที่มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 หนึ่งต่อมิลลิกรัม ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มสเตียรอยด์ซึ่งได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบหลังสัมผัสโรค

ระเบียบวิธีวิจัย : ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มสเตียรอยด์ในขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลาอย่างน้อย 21 วันหรือได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดสะสมเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัมและกำลังรับประทานอยู่ 10 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 17 คนมาทำการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าโดยฉีดเข้าในผิวหนัง 2 จุด จุดละ 0.1 มิลลิกรัมในวันแรก วันที่ 3 วันที่ 7 และในวันที่ 28 และทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจวัดระดับของภูมิคุ้มกันในวันแรก, วันที่ 14 และวันที่ 90

ผลการวิจัย : พบว่าผู้ป่วย 1 คนมีภูมิคุ้มกันอยู่แล้ว จึงถูกคัดออก เหลือผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 16 คน โดยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 81 (13 คน จาก 16 คน) มีระดับภูมิคุ้มกันถึงระดับที่สามารถป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้ในวันที่ 14 โดยมีระดับของค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกัน (GMTs) เท่ากับ 2.63 หนึ่งต่อมิลลิกรัม โดยมีค่าอยู่ในช่วงตั้งแต่ 0.34-21.95 หนึ่งต่อมิลลิกรัม และพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 86 (13 คน จาก 15 คน) มีระดับภูมิคุ้มกันถึงระดับที่สามารถป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้ในวันที่ 90 โดยมีระดับของค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกัน (GMTs) เท่ากับ 2.30 หนึ่งต่อมิลลิกรัม โดยมีค่าอยู่ในช่วงตั้งแต่ 0.28-22.63 หนึ่งต่อมิลลิกรัม โดยพบความสัมพันธ์ระหว่างโรคประจำตัวในกลุ่มโรคผิวหนังและระยะเวลาในการรับประทานยาสเตียรอยด์ที่มากกว่า 1 ปีในกลุ่มที่มีระดับ Neutralizing antibody (Nab.) น้อยกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 14 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาสเตียรอยด์ที่ได้รับสะสมกับปริมาณขณะเข้าร่วมโครงการต่อระดับภูมิคุ้มกันวัคซีน โดยพบว่ามีความสัมพันธ์ผกผันกัน จากการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง อายุ โรคประจำตัว ยาที่รับประทานร่วมด้วย และไม่พบผลแทรกซ้อนที่รุนแรงของการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มสเตียรอยด์

สรุป: ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มสเตียรอยด์มีการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบหลังสัมผัสโรคในวันที่ 14 และวันที่ 90 น้อยกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป ที่ไม่ได้รับยากลุ่มสเตียรอยด์

ภาควิชาอายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิติ.....
 สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อ อ.ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
 ปีการศึกษา.....2555..... ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

##5474174530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : RABIES VACCINE/STEROID/IMMUNE RESPONSE

ORAPIN LERTVANNAVIT :IMMUNE RESPONSE TO RABIES VACCINATION IN VOLUNTEERS WHO TAKE STEROID MEDICATION. ADVISOR: PROF.THERAPONG TANTAWICHIE M.D., CO-ADVISOR: SUDA SIBUNRUANG M.D., 70 pp.

BACKGROUND: Alteration in immune function among patients who take steroid medication may affect the responsiveness of vaccination. Rabies is a life-threatening disease but it can be prevented by vaccination which is highly effective in healthy population but not in the case of immunodeficiency condition such as HIV/AIDS patients . Interestingly, the responsiveness of the current rabies vaccination in patients who take steroid medication have never been examined before. This was the first study which was done in patients who take steroid medication .

Objective : to study the response of post-exposure rabies intradermal vaccination in patients who take steroid medication

Method : The non-controlled clinical trial was carried out in 17 patients who take steroid medication. All participants received Modified Thai Red Cross post-exposure rabies vaccination . Rabies neutralizing antibody (Nab.) titers were determined by the rapid fluorescent focus inhibition test on day 0, 14 and 90

Result : One from seventeen patients 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 at day 14 .Thirteen from sixteen patients developed protective antibody titer above 0.5 IU/ml . The response rate 81% and mean Nab titer (GMTs) was 2.63 IU/ml (range 0.34-21.95 IU/ml) at day 14 . Thirteen from fifteen patients developed protective antibody titer above 0.5 IU/ml. The response rate 86% and mean Nab. titer (GMTs) was 2.30 IU/ml (range 0.28-22.63 IU/ml) at day 90. The correlation between antibody level day 14 and patient characteristics were underlying disease (skin disease) and duration of steroid medication more than 1 year. Dose of steroid had an inverse correlation with level of Nab. in day 14 and day 90. No serious adverse reactions had been reported during the experiment

Conclusion : Patients who take steroid medication reduce protective immunological response after intradermal post-exposure rabies vaccine at day 14 post-immunization.

DepartmentMedicine..... Student’s Signature
 Field of StudyMedicine.....Advisor’s Signature.....
 Academic Year.....2012.....Co-advisor’s Signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ได้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดีขอขอบคุณความช่วยเหลืออย่างดีของ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชีระพงษ์ ตันทวีเชียร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ อาจารย์ แพทย์หญิง สุดา สิบบุญเรือง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆ ที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัยด้วยดี รวมถึงสถานเสาวภา สภากาชาดไทยซึ่งเป็นแหล่งความรู้ข้อมูลรวมถึงดูแล ป้องกันผู้ป่วยให้ปลอดภัยจากโรคพิษสุนัขบ้าตลอดมา

ขอขอบคุณผู้ที่ได้ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการวิจัยได้แก่

ศาสตราจารย์นายแพทย์ ชุมน สวนกระต่าย

อาจารย์ประจำสาขาวิชาโรคติดเชื้อ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อรทัย เลิศวรรณวิทย์

อาจารย์ประจำคณะพาณิชยศาสตร์และการบัญชี
มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
(แนะนำข้อมูลทางสถิติ)

ดร. ผกามาศ ขาวปลอด

ผู้เชี่ยวชาญประจำห้องปฏิบัติการสถานเสาวภา

นาง ฐานเพชร ตันทวีเชียร

พยาบาลสภากาชาดไทย

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงภาวิณี ฤกษ์นิมิตร, อาจารย์นายแพทย์ นภชาญ เอื้อประเสริฐ, นาวาโทนายแพทย์ วราชัย เกร่งวิรัตน์, แพทย์หญิง สุพรรณิ จิรจรียาเวช ที่เอื้อเฟื้อคนไข้เข้าร่วมงานวิจัย

ขอขอบคุณ พยาบาลและเจ้าหน้าที่สถานเสาวภา สภากาชาดไทยทุกท่านสำหรับการประสานงานผู้ป่วยให้ได้รับวัคซีน

ขอขอบคุณ อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการทุกท่านที่สละเวลาและเห็นความสำคัญของปัญหาโรคพิษสุนัขบ้า

และที่สำคัญขอบคุณบิดามารดา

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูป.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1 บทนำ	
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	5
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	5
1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....	6
1.5 ขอบเขตของการวิจัย.....	6
1.6 ข้อยกเว้นของการวิจัย.....	6
1.7 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	7
1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	7
1.9 ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย.....	8
2 เอกสารของงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
2.1 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	11
3 วิธีการวิจัย	
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	30
3.2 ประชากร.....	30
3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	31

	หน้า
3.4 การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	31
3.5 การดำเนินการวิจัย.....	32
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	33
3.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	33
3.8 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างงานวิจัยและมาตรการในการแก้ไข.....	34
4 ผลการวิจัย.....	35
5 สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ	
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	44
5.2 อภิปรายผล.....	44
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	51
รายการอ้างอิง.....	52
ภาคผนวก.....	56
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	70

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	แสดงสถานการณ์ของ โรคพิษสุนัขบ้าของประชากรในประเทศไทย ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2545-2554.....	2
ตารางที่ 2	แสดงระดับความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ โรคพิษสุนัขบ้า จากลักษณะการสัมผัสกับสัตว์.....	18
ตารางที่ 3	แสดงข้อแนะนำการปฏิบัติตามลักษณะสัตว์ที่สัมผัสและสาเหตุที่ถูกกัด.....	19
ตารางที่ 4	แสดงวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าสำหรับคนที่ใช้ในประเทศไทยในปัจจุบัน....	21
ตารางที่ 5	แสดงชนิดของ immunoglobulin.....	26
ตารางที่ 6	แสดงอุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างงานวิจัยและมาตรการแก้ไข.....	34
ตารางที่ 7	แสดงอัตราส่วนดัชนีมวลกายของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา.....	36
ตารางที่ 8	แสดงระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าก่อนและหลังได้รับวัคซีน.....	38
ตารางที่ 9	แสดงคุณสมบัติของอาสาสมัครระหว่างกลุ่มที่มี Nab มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml กับกลุ่มที่น้อยกว่า 0.5 IU/ml.....	39
ตารางที่ 10	แสดงคุณสมบัติของผู้ป่วยที่มีระดับ Nab.<0.5 IU/ml ในวันที่ 14 และ 90.....	42

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1	แสดงขั้นตอนการวิจัย.....10
รูปที่ 2	กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....11
รูปที่ 3	ตรวจหาแอนติเจนต่อเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้าด้วยวิธี Direct Fluorescent Antibody.....16
รูปที่ 4	สรุปแนวทางการดูแลผู้ป่วย.....20
รูปที่ 5	สูตรการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัข ที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลก.....25
รูปที่ 6	แสดงอัตราส่วนอาสาสมัครแบ่งตามเพศที่เข้าร่วมการศึกษา.....35
รูปที่ 7	แสดงอัตราส่วนโรคประจำตัวร่วมอื่นของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ.....37
รูปที่ 8	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับภูมิคุ้มกันที่ตรวจพบภายหลังได้รับวัคซีน ในวันที่ 14 และ 90.....39
รูปที่ 9	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสเดียรอยด์ที่ได้รับขณะเข้าร่วมโครงการกับ ระดับ Nab”.....41
รูปที่ 10	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสะสมของสเดียรอยด์ที่ได้รับ 1 ปีก่อนเข้าร่วม โครงการกับระดับ Nab.....42

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

RIG.	Rabies immunoglobulin
HRIG.	Human rabies immunoglobulin
ERIG.	Equine rabies immunoglobulin
Nab.	Neutralizing antibody
COPD.	Chronic obstructive pneumonia
RA.	Rheumatoid arthritis
SLE.	Systemic lupus erythematosus
ITP.	Idiopathic thrombocytopenia purpura
PCP.	Pneumocystis carinii pneumonia, Pneumocystis jiroveci pneumonia
GBS.	Guillain-Barré syndrome
AIHA.	Autoimmune hemolytic anemia
BCG.	Bacillus Calmette-Guerin
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
TNF.	Tumor necrosis factor.
MTX.	Methotrexate

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

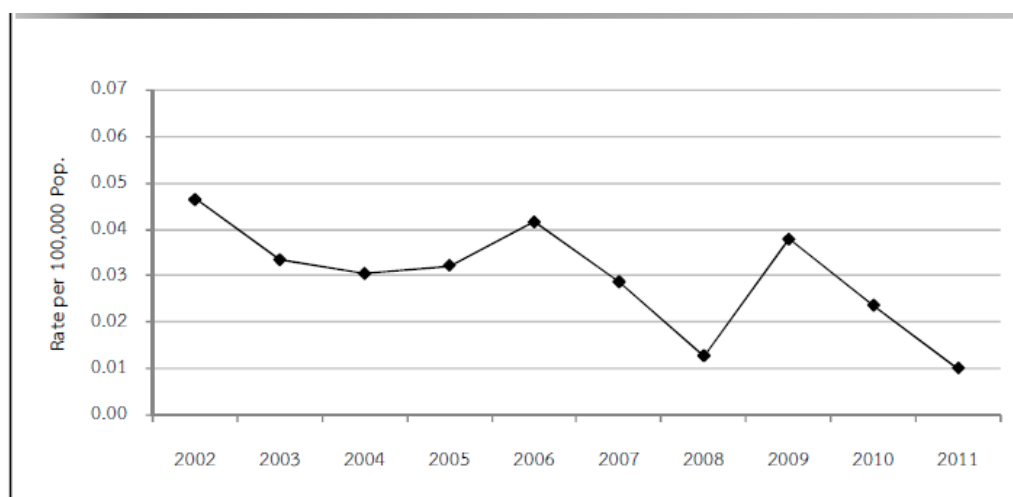
โรคพิษสุนัขบ้าเป็นโรคที่พบได้ทั่วโลกโดยพบมากอยู่ในประเทศด้อยพัฒนาหรือกำลังพัฒนา เนื่องจากในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น สหรัฐอเมริกา มีการฉีดวัคซีนป้องกันโรคในสัตว์เลี้ยงอย่างแพร่หลาย รวมทั้งมีความพยายามที่จะควบคุมโรคในสัตว์ป่า เช่นการใช้วัคซีนป้องกันโรคในสัตว์ชนิดกิน (oral rabies vaccines) ในประเทศไทยบาดแผลสัตว์กัดเป็นปัญหาที่พบบ่อย เนื่องจากประชาชนนิยมเลี้ยงสัตว์โดยเฉพาะสุนัข แมว นอกจากนี้ประเทศไทยยังมีสุนัขจรจัดเป็นจำนวนมากอาศัยอยู่ตามท้องถนน โดยสุนัขเป็นสาเหตุมากที่สุด รองลงมาคือแมว มีจำนวนสุนัขจรจัดที่ไม่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันอย่างสูง โดยมีรายงานการตรวจพบว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้าถึงร้อยละ 2-2.3 และสามารถตรวจพบแอนติบอดีต่อโรคพิษสุนัขบ้าในสุนัขจรจัดถึงร้อยละ 15-20 โดยที่สุนัขไม่มีประวัติการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อน อัตราการถูกสุนัขกัดในคนไทยไม่ทราบแน่นอน เนื่องจากผู้ถูกกัดส่วนใหญ่ไม่มารักษาเนื่องจากบาดแผลไม่รุนแรง มีการเก็บรวบรวมข้อมูลของประชากรในประเทศไทยที่เข้ามาฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าพบจำนวนถึง 300,000 รายต่อปี จากข้อมูลของสถานเสาวภาพบว่าร้อยละ 85 ของผู้ป่วยที่มารับการรักษาถูกสุนัขกัด และพบว่าร้อยละ 50 เป็นสุนัขที่มีเจ้าของ แต่มีเพียง 1 ใน 5 ของสุนัขที่มีเจ้าของที่มีประวัติว่าสุนัขเคยรับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า⁽¹⁾ ซึ่งแตกต่างจากข้อมูลของประเทศพัฒนาแล้วซึ่งพบว่าร้อยละ 90 ของสุนัขและแมวที่กัดเป็นสัตว์มีเจ้าของได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า⁽¹⁾ นอกจากนี้เชื้อโรคพิษสุนัขบ้ายังพบได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมชนิดอื่น โดยเชื้อพบมากในน้ำลายและติดต่อโดยการกัดเป็นส่วนใหญ่ ผู้ที่ถูกสุนัขหรือสัตว์ที่เป็นโรคกัด โอกาสเป็นโรคโดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 35 ขึ้นอยู่กับบริเวณที่ถูกกัด ถ้าถูกกัดที่ขาโอกาสเป็นโรคประมาณร้อยละ 21 ถ้าถูกกัดที่ใบหน้า โอกาสเป็นโรคประมาณร้อยละ 88 ถ้าเป็นแผลฉีกและแผลถลอกโอกาสเป็นโรคจะน้อยกว่าแผลลึกหลายๆ แผล

องค์การอนามัยโรคคาดว่าผู้เสียชีวิตปีละมากกว่า 55,000 รายต่อปีจากโรคพิษสุนัขบ้าโดยทั่วไป ถือว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคพิษสุนัขบ้าทั้งหมดจะเสียชีวิต แม้จะมีรายงานของผู้ป่วยที่รอดชีวิตภายหลังจากมีอาการของโรค โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่รอดตายมักมีอายุน้อย มีประวัติเคยได้รับวัคซีนมาก่อนที่จะมีอาการ ร่วมกับมีการตรวจพบระดับภูมิคุ้มกันในเลือดขณะที่มีอาการ ปัจจุบันในประเทศไทยมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคนี้ 10-30 รายต่อปี⁽¹⁾ โดยธรรมชาติคนหรือสัตว์จะไม่เกิดโรคพิษสุนัขบ้าขึ้นเองได้ นอกจากจะถูกสัตว์ที่เป็นโรคนี้อกัดจนเป็นแผล ตั้งแต่เป็นรอยขีดข่วนหรือเลือดออกเป็นแผลลึกขาดหรือแผลลึกลึก หรือถูกเล็บที่ปนเปื้อนน้ำลาย สัตว์ป่วยขีดข่วนจนเป็นแผลเลือดออก จึงจะเกิดโรคนี้ได้ มีรายงานทางวิชาการกล่าวไว้ว่าเชื้อที่อยู่ในน้ำลายผู้ป่วย ถ้าเข้าไปในเยื่อที่ปาก จมูกหรือตา จะสามารถทำให้ผู้รับเชื้อเกิดโรคนี้

ได้ แต่รายงานภายในประเทศไทยยังไม่พบว่ามีใครติดเชื้อจากผู้ป่วยทางนี้ จากข้อมูลสุนัขที่ถูกจับมา ทำลายโดยงานควบคุมโรคพิษสุนัขบ้าของกรุงเทพมหานครหากมีอาการผิดปกติหรือตายลงระหว่างการ กักขังรอการ ไล่ตัว (ระยะเวลา 3 วันหลังถูกจับ) มีโอกาสเป็นโรคพิษสุนัขบ้าได้ถึง 4 รายใน 32 รายหรือ ร้อยละ 12.50 นอกจากสุนัขแล้วถือว่าแมวเป็นสัตว์ที่มีความสำคัญในการเป็นพาหะของโรคพิษสุนัขบ้า เป็นอันดับสอง ในสัตว์ปศุสัตว์ เช่น สุนัข ม้า โค กระบือที่ตรวจพบว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้าและได้ประวัติ แน่นนอน พบว่าเกิดจากสุนัขกัดทั้งสิ้น นอกจากนี้ยังพบโรคได้ประปรายในสัตว์ป่าที่ถูกนำมาเลี้ยงเป็น สัตว์เลี้ยงในบ้าน ดังนั้นสัตว์ป่าจึงยังไม่ใช่พาหะแพร่ โรคและนำโรคที่สำคัญในประเทศไทยในปัจจุบัน

ตารางที่ 1 แสดงสถานการณ์ของโรคพิษสุนัขบ้าของประชากรในประเทศไทยตั้งแต่ปี

พ.ศ. 2545-2554⁽²⁾



(ที่มา: สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข)

จากตารางที่ 1 นี้แสดงให้เห็นถึงสถานการณ์ของโรคพิษสุนัขบ้าของประชากรในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ.2545-2554 (ค.ศ.2002-2011) ซึ่งมีแนวโน้มลดลง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549-2554 (ค.ศ. 2006-2011) เท่ากับ 26,20,8,24,15 และ 8 รายตามลำดับ จากรายงานผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยโรคพิษสุนัข บ้าในปีพ.ศ.2554 พบจำนวน 8 ราย คิดเป็นอัตราป่วย 0.01 รายต่อประชากรแสนคน โดยได้รับเชื้อพิษ สุนัขบ้าจากสุนัข 6 รายคิดเป็นร้อยละ 75 โดยส่วนใหญ่เกิดจากสุนัขที่มีอายุประมาณ 3 เดือน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 83.33 และเป็นสุนัขที่มีเจ้าของ 4 ตัวคิดเป็นร้อยละ 66.66 ทุกตัวไม่เคยได้รับการฉีด วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้ง 8 รายไม่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคหรือ ได้รับอิมมูโน โกลบูลินหลังจากได้รับเชื้อ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่เห็นความสำคัญต่อการทำแผล หรือฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า และในบางรายไม่ไปฉีดวัคซีนเนื่องจากเข้าใจว่าลูกสัตว์ไม่ น่าจะเป็นโรคพิษสุนัขบ้าและไม่มีเงินไปฉีดวัคซีน

โรคพิษสุนัขบ้าเป็นโรคที่สามารถป้องกันได้ โดยฉีดวัคซีนป้องกันแบบก่อนสัมผัสโรคและหลังสัมผัสโรค และเซรุ่มป้องกันโรค (rabies immunoglobulin, RIG) ซึ่งพิจารณาให้ในกรณีที่มีบาดแผลรุนแรง เช่น มีเลือดออก ตามมาตรฐานขององค์การอนามัยโลก ผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉีดวัคซีนครบมาก่อน (ทั้งแบบก่อนและหลังสัมผัสโรค) ไม่จำเป็นต้องได้รับเซรุ่ม(immunoglobulin)อีก ในปัจจุบันเซรุ่ม (immunoglobulin) มี 2 ชนิด คือ ชนิดที่ทำมาจากซีรัมของมนุษย์ (Human rabies immunoglobulin – HRIG) และชนิดที่ทำมาจากซีรัมของม้า (Equine Rabies immunoglobulin – ERIG) โดย HRIG มีราคาแพง ส่วน ERIG มีราคาถูกกว่าแต่มีโอกาสแพ้ได้ จึงได้มีการส่งเสริมการฉีดวัคซีนป้องกันแบบชนิดก่อนสัมผัสโรคเพิ่มขึ้น ซึ่งการฉีดวัคซีนป้องกันแบบก่อนสัมผัสโรคนี้ นอกจากจะทำให้ไม่จำเป็นต้องได้รับ immunoglobulin แล้วยังมีประโยชน์อื่นๆ คือช่วยป้องกันกรณีสัมผัสโรคโดยไม่รู้สึกรู้สึกร่าง โดยทั่วไปในการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า นั้นไม่จำเป็นต้องตรวจระดับภูมิคุ้มกันตอบสนอง (rabies neutralizing antibody, Nab.) ว่าเพียงพอหรือไม่หลังฉีดวัคซีน ยกเว้นกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยมีโอกาสที่ภูมิคุ้มกันไม่สูงเพียงพอ เช่น ผู้ป่วยเอดส์ เป็นต้น ได้มีการศึกษาการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องกลุ่มต่างๆเช่นการศึกษาของธีระพงษ์ ตันทวีเชียร และคณะที่ศึกษาการฉีดวัคซีนแบบ 4-site intradermal vaccinations (4-4-4-0-2-2, doubling the intradermal doses of cell-culture rabies vaccine) ในผู้ป่วยเอชไอวี ที่มีระดับ CD4+ T lymphocyte counts <200/mL พบว่าการตอบสนองได้ไม่ดีและจำเป็นต้องได้รับปริมาณวัคซีนในขนาดที่เพิ่มขึ้นหรือเพิ่มความถี่ในการฉีดวัคซีนเพื่อให้ระดับภูมิคุ้มกันอยู่ในระดับป้องกันโรคได้⁽³⁾ และมีการศึกษาของวารกรรม พลเมือง โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และเจาะดูระดับของ Nab. ว่าเพียงพอต่อการป้องกันโรคหรือไม่หลังฉีดวัคซีน พบว่าทุกคนมีระดับภูมิคุ้มกันถึงระดับที่สามารถป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้⁽⁴⁾ รวมถึงการศึกษาของ ธีรภาพ ฐานิสโร โดยฉีดวัคซีนในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือด 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ และเจาะดูระดับ Nab. โดยพบว่าผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือดผ่านเครื่องไตเทียมมีการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้ดีที่ 14 วัน และ 90 วันหลังได้รับวัคซีน⁽⁵⁾

ในปัจจุบันมีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะยาในกลุ่มสเตียรอยด์เป็นจำนวนมากขึ้น ได้แก่ โรคปอด (asthma, COPD., interstitial fibrosis), โรคข้อ (SLE, RA, sarcoidosis, temporal arteritis, vasculitis), โรคตา (uveitis), โรคเลือด (ITP, AIHA), โรคทางเดินอาหาร (crohn's disease), ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะรวมถึงโรคติดเชื้อบางโรคเพื่อลดการอักเสบ (PCP, tuberculous meningitis) เป็นต้น โดยยาสเตียรอยด์จะมีผลต่อภูมิคุ้มกันหลายกลไก ได้แก่ นิวโทรฟิล ลิมโฟไซต์ โมโนไซต์ มาโครฟาจ โดยเฉพาะเมื่อให้ในปริมาณมากและระยะเวลาานทำให้มีโอกาสติดเชื้อได้ง่ายกว่าผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ได้รับยา โดยทั้งนี้ปัจจัยของยาสเตียรอยด์ที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันนั้นขึ้นอยู่กับลักษณะการบริหารยา ปริมาณที่ได้รับ รวมถึงระยะเวลา ตลอดจนปัจจัยอื่นที่

อาจมีผล ได้แก่ โรคประจำตัว การรับประทานยาอื่นร่วมด้วย ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่แน่นอนถึงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนเดี่ยวรอยด์ในประเทศไทยเป็นจำนวนที่ชัดเจน⁽⁶⁾

การฉีดวัคซีนป้องกันโรคในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องอาจจะมีผลต่อการตอบสนองต่อวัคซีนน้อยกว่าผู้ป่วยทั่วไปโดยอาจจะมีผลต่อภูมิคุ้มกันในระดับที่ต่ำกว่าในการป้องกันโรครวมถึงระยะเวลาคงอยู่ในร่างกาย นอกจากนี้วัคซีนบางชนิดอาจต้องเลี้ยงโดยเฉพาะในกลุ่มวัคซีนที่ทำจากเชื้อมีชีวิต (live vaccine) ซึ่งตัววัคซีนเองอาจจะเป็นเหตุให้เกิดโรคในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันไม่ดี ได้แก่ oral polio virus vaccine ที่มีผลทำให้เกิด paralytic poliomyelitis มากกว่า 3,000 เท่าเทียบกับผู้ป่วยทั่วไปหรือ Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine และแนะนำให้ฉีดวัคซีนที่ทำจากเชื้อที่ตายแล้ว (inactivated vaccine) ในปัจจุบันยังไม่มีงานวิจัยที่ศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้วัคซีนแต่ละชนิดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยทั่วไปแนะนำให้ 2 อาทิตย์ก่อนได้รับยากดภูมิคุ้มกันเพื่อให้มีระยะเวลาในการสร้างภูมิคุ้มกัน แต่ถ้าไม่สามารถให้ก่อนได้อาจพิจารณาให้หลังจากที่โรคสงบแล้ว หรืออย่างน้อย 3 เดือนหลังจากได้รับยากดภูมิคุ้มกัน หรือ 1-3 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเดี่ยวรอยด์ในปริมาณมาก แต่อย่างไรก็ตามระยะเวลาในการตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันมีความแตกต่างกันอยู่กับปริมาณและชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน การส่งตรวจปริมาณภูมิคุ้มกันหลังจากฉีดวัคซีนจะช่วยในการบอกถึงความจำเป็นในการฉีดป้องกันเพิ่มเติมต่อไป⁽⁷⁾

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนในผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนเดี่ยวรอยด์ซึ่งถือว่าเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องว่ามีการตอบสนองของระดับภูมิคุ้มกันซึ่งอาจน้อยกว่าคนปกติทั่วไปหรือไม่ คาดว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสโดนสุนัขกัดได้เท่ากับประชากรทั่วไปเมื่อเป็นเช่นนั้นเมื่อผู้ป่วยถูกสุนัขกัดแล้วจะได้รับการฉีดวัคซีนผู้ป่วยก็มีโอกาสติดโรคพิษสุนัขบ้าได้สูง จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ว่าการฉีดวัคซีนในขนาดปกติจะสามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้เพียงพอหรือไม่หลังฉีดวัคซีน ซึ่งถ้าพบว่าระดับภูมิคุ้มกันไม่เพียงพอต่อการป้องกันโรคก็อาจจำเป็นต้องได้รับการฉีดวัคซีนเพิ่มขนาดขึ้นเป็น 2 เท่า อย่างไรก็ตามยังไม่มีสูตรการให้วัคซีนที่แน่นอนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ซึ่งหลักการปฏิบัติจริงก็ยังคงฉีดวัคซีนขนาดเหมือนคนปกติทั่วไป มีเพียงข้อแนะนำที่ว่าให้เจาะระดับของ Nab. ว่าเพียงพอป้องกันโรคหรือไม่หลังฉีดวัคซีน

การฉีดวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้ามีทั้งแบบให้ก่อนสัมผัสโรค (Pre-exposure prophylaxis) ซึ่งแนะนำให้ในกลุ่มเสี่ยงต่อการสัมผัสโรค เช่น ผู้ที่จะเดินทางมาในพื้นที่ที่มีโรคพิษสุนัขบ้าชุกชุม เช่นในประเทศบริเวณทวีปเอเชีย แอฟริกา เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับไวรัสโรคพิษสุนัขบ้า สัตวแพทย์ ผู้ที่เลี้ยงสุนัขและแมว และการฉีดวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้าแบบให้หลังสัมผัสโรค (Post-exposure vaccination) โดยทั่วไปหลังฉีดควรจะภูมิคุ้มกันป้องกันโรคไปอีก 1-2 ปีหลังจากฉีดวัคซีนครั้งนั้นเมื่อโดนสุนัขกัดก็สามารถฉีดกระตุ้นโดยไม่จำเป็นต้องให้อิมมูโนโกลบูลินซึ่งในผู้ป่วยได้รับวัคซีนเดี่ยวรอยด์ก็ยังไม่มีการศึกษาว่าระดับของ Nab. หลังจากได้รับวัคซีนมีระดับที่เพียงพอ

ในการป้องกันโรคและจะคงอยู่ได้นานเท่าไร โดยระดับที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรคมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml

คำถามของการวิจัย

คำถามหลักของการวิจัย

ในวันที่ 14 หลังจากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าขนาดปกติ ในอาสาสมัครที่ได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลาอย่างน้อย 21 วัน หรือได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดสะสมเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัมและกำลังรับประทานอยู่ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวัน มีสัดส่วนผู้ที่มีระดับ Rabies neutralizing Antibodies ขึ้นถึงระดับที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรค (WHO minimum acceptable level \geq 0.5 IU/ml) เป็นเท่าไร

คำถามรองของการวิจัย

1. ในวันที่ 90 หลังจากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในขนาดปกติ ในอาสาสมัครที่ได้รับยาสเตียรอยด์ตามปริมาณที่กำหนดข้างต้น มีสัดส่วนผู้ที่มีระดับ Rabies neutralizing Antibodies ขึ้นถึงระดับที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรค (WHO minimum acceptable level \geq 0.5 IU/ml) เป็นเท่าไร
2. ค่าเฉลี่ยของระดับ Rabies neutralizing Ab ในอาสาสมัครที่ได้รับยาสเตียรอยด์ ตามปริมาณที่กำหนดข้างต้น ในวันที่ 14 และ 90 มีค่าเท่าใด
3. ผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในอาสาสมัครที่ได้รับยาสเตียรอยด์ตามปริมาณที่กำหนดข้างต้น เป็นอย่างไร

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์ทั่วไป

เพื่อศึกษาสัดส่วนอาสาสมัครที่มีระดับ Rabies neutralizing Antibodies ขึ้นถึงระดับที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรค ในอาสาสมัครที่ได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลาอย่างน้อย 21 วัน หรือได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดสะสมเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัมและกำลังรับประทานอยู่ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในขนาดปกติ

วัตถุประสงค์เฉพาะ

เพื่อศึกษาสัดส่วนอาสาสมัครที่มีระดับ Rabies neutralizing Antibodies ขึ้นถึงระดับที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรค ในอาสาสมัครที่ได้รับยาเสติยรอยด์ตามปริมาณที่กำหนดข้างต้น ซึ่งได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในขนาดปกติในวันที่ 14 และ 90 หลังการฉีดวัคซีนแบบแผน 2-2-2-0-2-0

สมมติฐานของการวิจัย

อาสาสมัครที่ได้รับยาเสติยรอยด์ในขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลาอย่างน้อย 21 วัน หรือได้รับยาเสติยรอยด์ในขนาดสะสมเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัมและกำลังรับประทานอยู่ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวัน มีระดับ Rabies neutralizing Antibodies หลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในขนาดปกติสูงกว่าที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรคในวันที่ 14 (≥ 0.5 IU/ml)

ขอบเขตของการวิจัย

ศึกษาเฉพาะอาสาสมัครที่ได้รับยาเสติยรอยด์ในขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลาอย่างน้อย 21 วัน หรือได้รับยาเสติยรอยด์ในขนาดสะสมเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัมและกำลังรับประทานอยู่ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวันเป็นผู้ป่วยนอกระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2555 ถึงวันที่ 1 พฤษภาคม 2556 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลอื่นๆที่ยินดีเข้าร่วมงานวิจัย

ข้อจำกัดของการวิจัย

การวิจัยทำในอาสาสมัครที่ได้รับยาเสติยรอยด์ในขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลาอย่างน้อย 21 วัน หรือได้รับยาเสติยรอยด์ในขนาดสะสมเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัมและกำลังรับประทานอยู่ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวันเฉพาะผู้ป่วยนอกดังนั้นผลการศึกษาอาจไม่ได้ขยายผลไปยังผู้ป่วยในหรือผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวร่วมที่แตกต่างกันไป

การวิจัยไม่ได้มีการเปรียบเทียบระดับ Rabies neutralizing Ab จากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในขนาดปกติ ระหว่างอาสาสมัครสุขภาพดี และไม่ได้พิจารณาว่าอาสาสมัครเหล่านี้จะมีระดับ Rabies neutralizing Ab จากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในขนาดปกติว่าแตกต่างจากอาสาสมัครสุขภาพดีหรือไม่

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

อาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยากุ่มสเตียรอยด์

หมายถึง อาสาสมัครที่ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากุ่มสเตียรอยด์ในขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลาอย่างน้อย 21 วันหรือได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดสะสมเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัมและกำลังรับประทานอยู่ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวัน

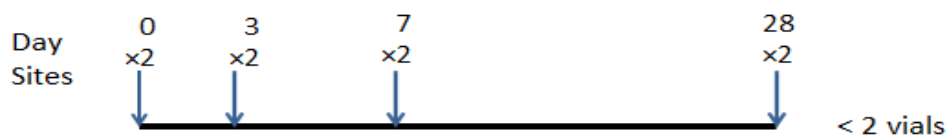
วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า

หมายถึง วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิด purified vero cell rabies vaccine (VERORAB) ผลิตโดย Aventis Pasteur จากการศึกษาที่ใช้วัคซีน lot H1321-2 วันที่ผลิต 21 มิถุนายน 2554 วันที่หมดอายุ พฤษภาคม 2557 (≥ 2.5 IU/0.5 cc)

การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในขนาดปกติ

หมายถึง การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าโดยฉีดเข้าผิวหนัง (intradermal) 2 จุด จุดละ 0.1 มิลลิลิตรในวันแรก (วันที่ 0) วันที่ 3 วันที่ 7 และวันที่ 28 บริเวณที่ฉีด คือต้นแขนข้างซ้ายและข้างขวา⁽⁸⁾ (left และ right upper arm)

2-site intradermal regimen (2-2-2-0-2-0) , Modified Thai Red Cross regimen



ระดับ Rabies neutralizing antibody titers (IU/ml)

หมายถึงระดับ Rabies neutralizing antibody โดยวิธี RFFIT (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test) หรือ Nab.

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบสัดส่วนผู้ป่วยที่รับประทานยากุ่มสเตียรอยด์ ว่ามีระดับ Nab. หลังจากที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในขนาดปกติว่าขึ้นถึงระดับที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรคในวันที่ 14 และ 90 หรือไม่

ทราบข้อมูลระดับ Nab. หลังจากฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในขนาดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากุ่มสเตียรอยด์ในวันที่ 14 และ 90

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาสามารถนำมาสร้างสมมุติฐานผลการตอบสนองของการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากุ่มสเตียรอยด์

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาสามารถนำมาพัฒนาแนวทางปฏิบัติในการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากุ่มสเตียรอยด์

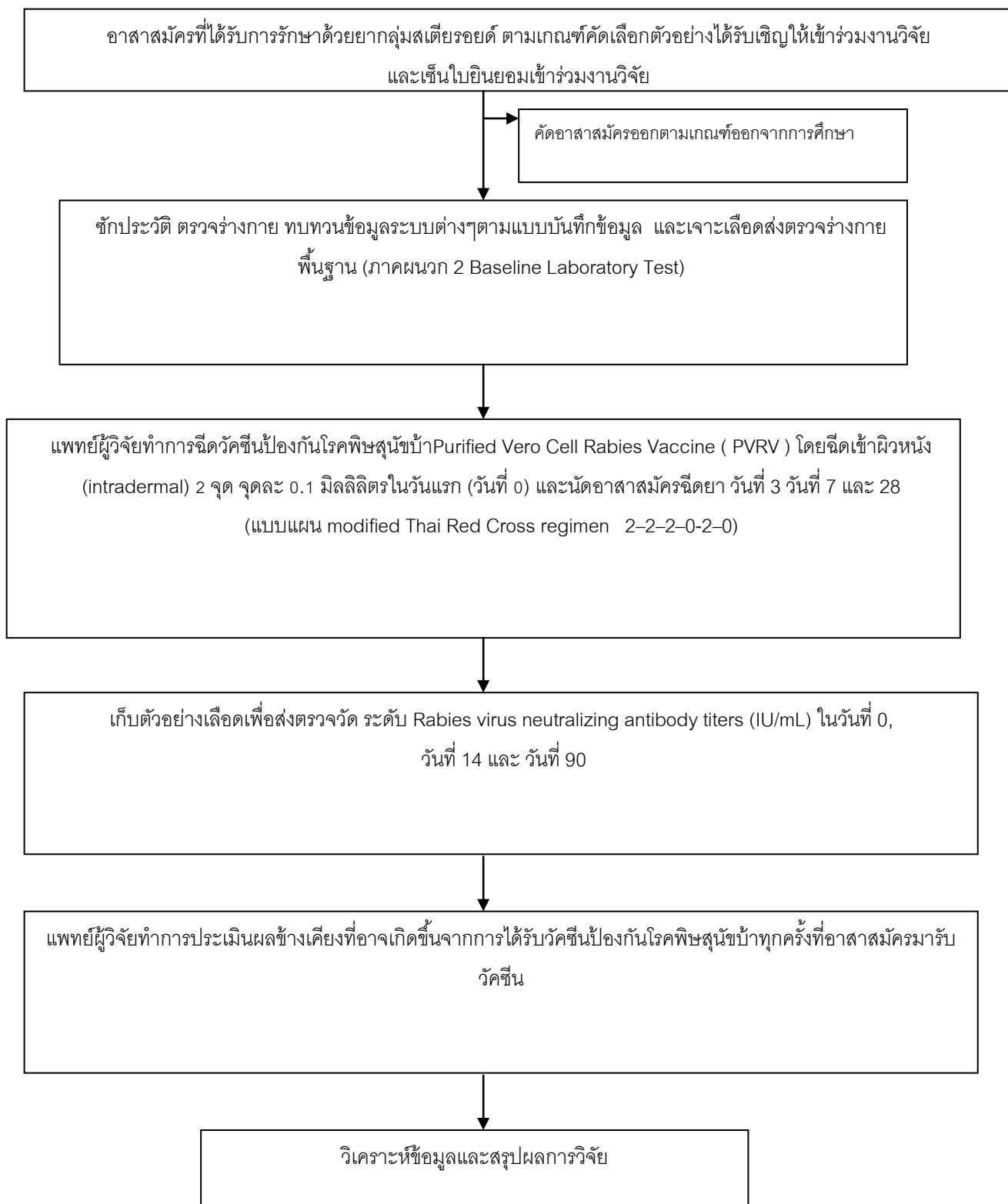
ถ้าหากผลการศึกษาพบว่าอัตราการตอบสนองของภูมิคุ้มกันหลังจากได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าขึ้นถึงระดับที่องค์การอนามัยโรคยอมรับในการป้องกันโรค (WHO minimum acceptable level ≥ 0.5 IU/ml) มีจำนวนใกล้เคียงกับคนทั่วไป จะได้มีความมั่นใจในเวชปฏิบัติที่จะได้ไม่ต้องตรวจระดับภูมิคุ้มกันภายหลังฉีดวัคซีน แต่ถ้าหากพบว่าการตอบสนองต่ำกว่าคนทั่วไปจะได้ทำแนวทางที่เหมาะสม เช่น ตรวจระดับภูมิคุ้มกันภายหลังฉีดวัคซีนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากุ่มสเตียรอยด์ว่ามี Nab. ขึ้นถึงระดับที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรคหรือไม่ หรือควรจะให้ immunoglobulin ทุกรายในรายที่ถูกสัตว์กัดจนมีเลือดออก นอกจากนี้ยังเป็นการกระตุ้นและก่อให้เกิดความสนใจในการใช้วัคซีนชนิดอื่นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยากุ่มสเตียรอยด์ และอาจทำให้เกิดการค้นคว้าวิจัยต่อไปถึงวิธีการที่จะทำให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้น เช่น เพิ่มขนาดวัคซีนที่ฉีดหรือเพิ่มจำนวนครั้งของการฉีดวัคซีน

วิธีดำเนินการวิจัย

1. อาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยากุ่มสเตียรอยด์รับประทานหรือฉีดในขนาดเท่ากับหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัม/วันเป็นระยะเวลามากกว่า 21 วัน หรือได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดสะสมเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัมและกำลังรับประทานอยู่ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวันจะได้รับการอธิบายถึงโครงการวิจัย อาสาสมัครที่เข้าโครงการจะได้เซ็นใบยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย (ภาคผนวก ก)
2. แพทย์ผู้วิจัยทำการตรวจสอบคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าออก ข้างต้น
3. แพทย์ผู้วิจัยทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ทบทวนข้อมูลระบบต่างๆ ตามแบบบันทึกข้อมูลและบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลอาสาสมัคร (ภาคผนวก ข หัวข้อข้อมูลทั่วไปและ Baseline Laboratory Test)
4. แพทย์ผู้วิจัยทำการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า purified vero cell rabies vaccine (PVRV) Modified TRC-ID regimen โดยฉีดเข้าผิวหนัง (intradermal) 2 จุด จุดละ 0.1 มิลลิลิตรในวันแรก (วันที่ 0) วันที่ 3 วันที่ 7 วันที่ 28 (แบบแผน 2-2-2-0-2-0) บริเวณที่ฉีดคือ ต้นแขนข้างซ้ายและข้างขวา (left และ right upper arm)

5. แพทย์ผู้วิจัยทำการติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยทุกครั้งที่อาสาสมัครมารับวัคซีนตามนัด และบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลอาสาสมัคร (ภาคผนวก ข หัวข้อ Day 90 Laboratory Test)
6. แพทย์ผู้วิจัยทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจวัด ระดับ Rabies virus neutralizing antibody titers (IU/mL) ในวันเริ่มต้นวิจัย (วันที่ 0) วันที่ 14 และวันที่ 90 บันทึกข้อมูลลงในใบเก็บข้อมูลอาสาสมัคร ปริมาณเลือดครั้งละ 2 ซ้อนชา (10 ซีซี) รวมทั้งหมดตลอดการวิจัยคิดเป็นปริมาณเลือด 6 ซ้อนชา (30 ซีซี) (ภาคผนวก ข)
7. วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผลการวิจัย

รูปที่ 1 แสดงขั้นตอนการวิจัย



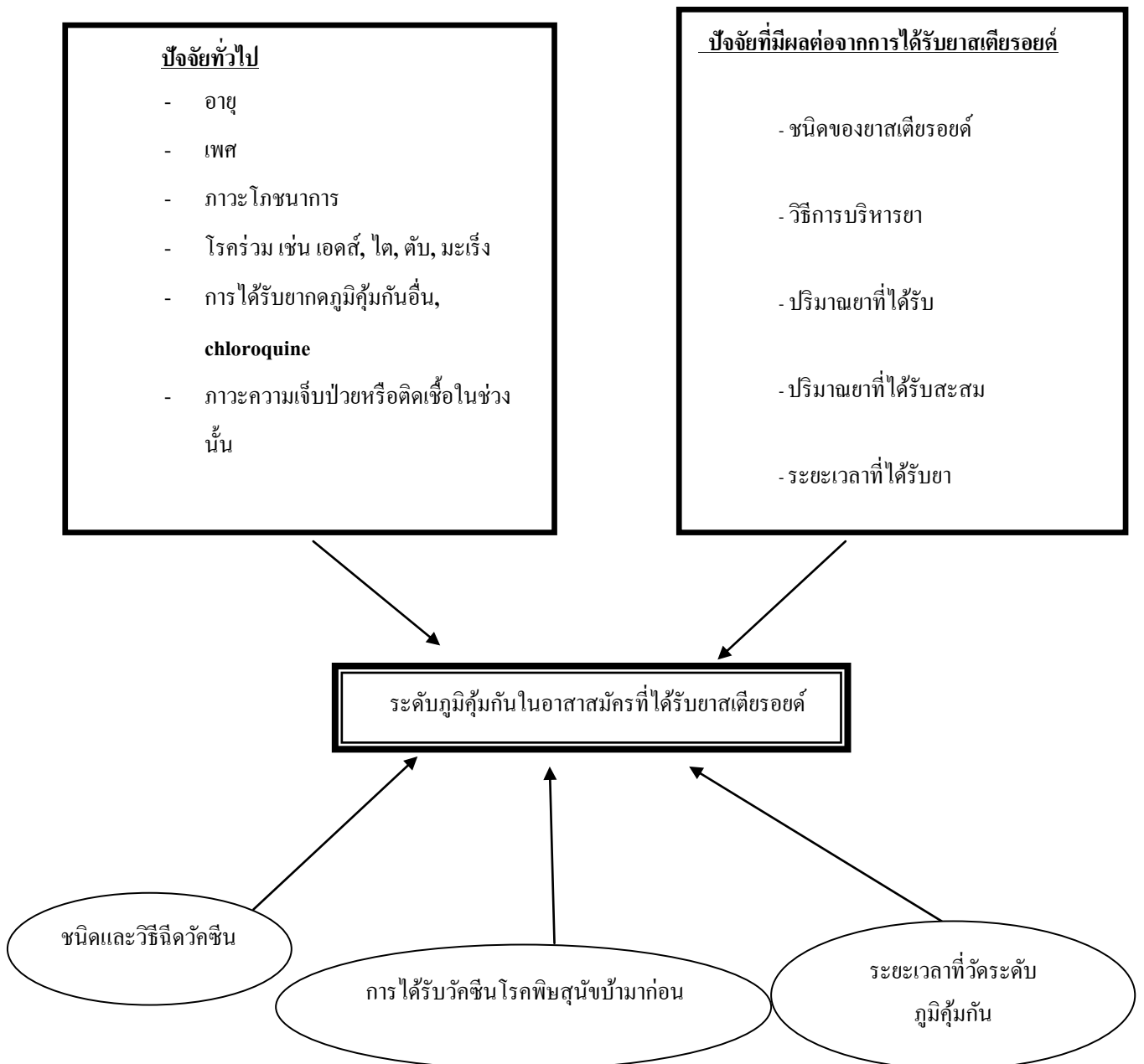
บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มสเตียรอยด์มีระดับ Rabies neutralizing Antibodies หลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในขนาดปกติในระดับสูงกว่าที่องค์การอนามัยโลกยอมรับในการป้องกันโรคในวันที่ 14 ($Nab. \geq 0.5$ IU/ml)

รูปที่ 2 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (conceptual framework)



เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

คุณสมบัติของเชื้อ

โรคพิษสุนัขบ้าเป็น RNA virus อยู่ใน family Rhabdoviridae, genus *Lyssavirus* ซึ่งประกอบด้วยทั้งหมด 7 genotypes ซึ่ง *Lyssavirus* genotype 1 เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคพิษสุนัขบ้ามากที่สุด *Lyssaviruses* รูปร่างคล้ายกระสุนปืนขนาดความยาวประมาณ 180 นาโนเมตร ในขณะที่เส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 75 นาโนเมตร ไวรัสประกอบด้วย RNA และ 5 โปรตีน ได้แก่ Nucleoprotein (N), Phosphoprotein(P), Matrix protein(M), Glycoprotein(G) และ RNA-dependent RNA polymerase(L) ในธรรมชาติตัวไวรัสโรคพิษสุนัขบ้าไม่สามารถมีชีวิตอยู่ได้เนื่องจากตัวมันถูกทำลายได้ง่ายโดย แสง ความร้อน ความแห้ง รวมถึงอื่นๆ^(9, 10)

การได้รับเชื้อเกิดเมื่อมีบาดแผลถูกกัดจากสัตว์ที่ติดเชื้อหรือผ่านเยื่อเมือกเยื่อเยื่อโดยเชื้อมักอยู่ในน้ำลาย การแพร่เชื้อสัมพันธ์กับลักษณะบาดแผลที่ถูกกัด โดยเฉพาะในรายที่มีบาดแผลลึกถึงชั้นกล้ามเนื้อ ซึ่งเป็นบริเวณที่มีปริมาณของ nicotinic acetylcholine receptor ปริมาณมาก แต่ในรายที่ไม่ได้ถูกกัดแต่มีบาดแผลตลอดรวมถึงการสัมผัสกับเยื่อตา ในช่องปาก และอวัยวะเพศ ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงการติดเชื้อทางเดินหายใจ^(9, 10)

สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิดสามารถติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าได้ ในประเทศแอฟริกาและเอเชีย การติดเชื้อในคนมักสัมพันธ์กับประวัติสัมผัสสุนัข ในขณะที่ยุโรปและออสเตรเลียมักสัมพันธ์กับประวัติสัมผัสค่างว ในสุนัขที่ติดเชื้อมักเสียชีวิตภายใน 10 วันหลังจากแสดงอาการ แต่มีรายงานถึงสุนัขที่สามารถมีชีวิตได้ยาวนานถึง 1 เดือนก่อนเริ่มแสดงอาการ ส่วนอาการแสดงในคนโดยหลังจากร่างกายได้รับเชื้อ ตัวไวรัส glycoprotein จะจับกับ nicotinic acetylcholine receptor ที่อยู่ในกล้ามเนื้อ และมีการเดินทางจากเส้นประสาทส่วนปลายเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง โดยอัตราเร็วเฉลี่ยอยู่ที่ 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 หลังจากที่เชื้อมาที่ระบบประสาทส่วนกลางแล้วจะเริ่มมีการกระจายไปสู่ตำแหน่งอื่นๆ ผ่านทางระบบประสาทส่วนปลายโดยสามารถพบตัวไวรัสได้ตามบริเวณอวัยวะที่เป็นระบบประสาทและไม่ใช่ระบบประสาท โดยเฉพาะบริเวณต่อมน้ำลายจะพบปริมาณไวรัสปริมาณมากเป็นผลจากที่มีการส่งต่อไวรัสผ่านทาง sensory nerve ending ในเยื่อในช่องปาก รวมถึงมีการแบ่งตัวในต่อมน้ำลาย⁽⁸⁻¹⁰⁾

โดยภาวะภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้น โดยธรรมชาติต่อไวรัสโรคพิษสุนัขบ้าไม่เพียงพอที่จะอยู่ในระดับที่ป้องกันโรคได้ รวมถึงเกิดขึ้นช้าหลังจากได้รับเชื้อ ความแตกต่างในการตอบสนองของภูมิคุ้มกันมีผลต่ออาการแสดงที่แตกต่างกันได้แก่อาการแบบคั่งคั่ง (furious) หรืออาการอัมพาต (paralytic) ⁽⁸⁻¹⁰⁾

ระยะของอาการแสดงของโรคพิษสุนัขบ้า สามารถแบ่งอาการในคนออกเป็น 5 ระยะ

1. ระยะฟักตัวของโรค (Incubation period)

ในระยะนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะยังไม่แสดงอาการ โดยทั่วไปจะอยู่ในช่วง 30-90 วันหลังจากได้รับเชื้อ แต่มีรายงานที่พบได้ประปรายอยู่ในช่วง 7 วันถึง 6 ปี โดยปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาของการฟักตัว ได้แก่ บริเวณที่โดนกัด จำนวนและความรุนแรงของบาดแผล ปริมาณของไวรัส รวมถึงอายุและภูมิคุ้มกันของผู้ถูกกัด

2. ระยะอาการนำ (Prodrome)

อาการจะยังไม่ชัดเจน อาจมีอาการทางเดินหายใจและทางเดินอาหารเล็กน้อยทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นการติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัส ได้แก่จะมีอาการของไข้ หนาวสั่น ปวดศีรษะ ครั่นเนื้อครั่นตัว อ่อนเพลีย ไอ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย กลืนติด เวียนศีรษะ กระสับกระส่าย วิตกกังวล เป็นต้น ในขณะที่ตัวโรคเป็นมากขึ้นจะมีการเปลี่ยนแปลงทางบุคลิก กลัวแสงและนอนไม่หลับ อาการที่มักพบในระยะนี้ได้แก่ ปวดขาบริเวณที่ถูกกัด (neuropathic pain) ลักษณะปวดแบบมีอะไรมาแทงแสบร้อนร่วมกับรู้สึกคัน เริ่มจากบริเวณที่ถูกกัดและลามไปทั้งบริเวณที่ถูกกัดไม่เป็นไปตาม dermatome (non-radicular pattern) ระยะนี้มักจะมีอาการไม่เกิน 1 สัปดาห์

3. ระยะแสดงอาการทางระบบประสาทชนิดเฉียบพลัน (Acute neurologic phase)

ระยะนี้เป็นระยะที่ตัวเชื้อไวรัสเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการทางระบบประสาทชัดเจนมากขึ้น โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มอาการได้แก่

a. อาการแบบคั่งคั่ง (Encephalitis rabies)

ระยะนี้พบได้ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า โดยผู้ป่วยจะแสดงอาการวิตกกังวล กระสับกระส่าย เห็นภาพหลอน หรือพฤติกรรมแปลกๆ ร่วมกับมีอาการกลัวลม (Aerophobia) หรือ กลัวน้ำ (Hydrophobia) มีการหดเกร็งตัวของหลอดอาหาร โดยในระยะแรกจะมีอาการเมื่อตั้งใจจะดื่มน้ำหรือเมื่อมีลมเป่าที่หน้าแต่เมื่ออาการเป็นมากขึ้นจะเริ่มมีอาการเมื่อโดน สิ่งกระตุ้นจำพวกเสียง ภาพ กลิ่น การสัมผัสที่อ่อน โดยจะมีการหดตัวของกะบังลมจากการกระตุ้นของ respiratory protective reflex ส่วนสภาพความรู้สึกตัวเริ่มตั้งแต่ กระสับกระส่าย ปกติ จนถึง

ซึมเศร้า อาการทางระบบประสาทมีได้ตั้งแต่ hyperreflexia , การทำงานของระบบประสาท cholinergic ที่มากขึ้น ได้แก่ น้ำลายไหลมากขึ้น น้ำตาหลังมากขึ้น ม่านตาขยายตัว ใช้ ในระยะที่มีสับสน อาจมีการเปลี่ยนแปลงของรูม่านตาไม่เท่ากันระหว่างตา 2 ข้าง (anisocoria) หรือมี generalized piloerection, neurogenic pulmonary edema, excessive sweating, priapism และ spontaneous ejaculation มีรายงานผู้ป่วยที่มาด้วยชักโดยมักพบก่อนระยะสุดท้าย ผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายใน 7 วัน (โดยเฉลี่ยอยู่ในช่วง 5 วัน) หลังจากเริ่มแสดงอาการ

b. อาการอัมพาต (Dumb or Paralytic rabies)

ระยะนี้พบได้ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้า ไม่ค่อยมี cerebral involvement จนกระทั่งระยะสุดท้าย มักพบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสกับค้างคาวหรือผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนไม่ถูกวิธี ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการชา อ่อนแรง phobic spasm พบได้ร้อยละ 50 โดยอาการอ่อนแวมักเริ่มบริเวณที่ถูกกัดก่อนและไปที่ตำแหน่งอื่นรวมถึง bulbar และ respiratory muscles สามารถพบอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อบริเวณหน้า 2 ข้าง (bilateral facial weakness) เหมือนที่พบใน Guillain-Barre' syndrome ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกโรค ร่วมกับ bladder dysfunction ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการของ myoedema (swelling of muscles) ผู้ป่วยมักเสียชีวิตภายใน 2 อาทิตย์หลังจากเริ่มแสดงอาการ

4. ระยะชักและหมดความรู้สึกลึก (Coma)

มักจะมีลักษณะการหายใจที่ผิดปกติได้แก่ เร็ว ไม่สม่ำเสมอ หายใจตามมาด้วยอ่อนแอร่วมกับหมดความรู้สึกลึกตัว มีลักษณะการหายใจแบบ inspiratory spasms ร่วมกับอาการที่แสดงถึง pituitary dysfunction เช่น ในกลุ่ม inappropriate antidiuresis หรือ diabetes insipidus หัวใจเต้นผิดปกติ หวหะ โดยเฉพาะลักษณะ supraventricular tachycardia และ bradycardia เป็นผลจากการทำงานของก้านสมองที่ผิดปกติหรือกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ผู้ป่วยมักเสียชีวิตจากระบบการหายใจที่ล้มเหลวและระบบการหมุนเวียนที่ล้มเหลว

5. เสียชีวิต หรือ ฟื้นตัว (Death or recovery)

อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าคิดเป็นร้อยละ 100 มีรายงานถึงผู้ป่วยที่รอดชีวิตแต่ทั้งหมดได้รับวัคซีนมาบ้างก่อนที่จะมีอาการ

การวินิจฉัยโรค

ถือเป็นกุญแจสำคัญที่จะนำไปสู่ความปลอดภัยแก่ทั้งคนและสัตว์ที่สัมผัสโรค การซักประวัติ สัตว์ป่วยอย่างรอบคอบ โดยเฉพาะประวัติเกี่ยวกับการได้รับวัคซีนป้องกันโรคล่วงหน้า โอกาสของการได้รับเชื้อในสัตว์ อาการทางคลินิกเริ่มแรกที่สัตว์แสดง และการที่จะต้องวินิจฉัยแยกโรคออกจากโรคอื่นๆ ที่มีอาการทางคลินิกบางอย่างคล้ายคลึงกันเช่น การติดเชื้อระบบประสาทส่วนกลางที่เกิดจาก herpes simplex virus, arboviruses, poliomyelitis, cerebral malaria, tetanus, botulism และ complicated rickettsial diseases รวมถึง ภาวะที่ไม่ใช่ภาวะติดเชื้อได้แก่ GBS, การได้รับพิษ, ยาและแอลกอฮอล์, allergic postvaccinal encephalomyelitis และ acute porphyria รวมถึง rabies hysteria

การวินิจฉัยโรคอาศัยอาการที่เข้าได้ร่วมกับประวัติที่มีโอกาสเสี่ยงรับเชื้อเช่นประวัติที่พักอาศัย ประวัติสัมผัส รวมถึงเดินทางไปในที่ที่มีการระบาดของโรคพิษสุนัขบ้า โดยพบว่าร้อยละ 5 ถึง 20 ของผู้ป่วยที่เป็นโรคพิษสุนัขบ้าไม่ได้รับประวัติสัมผัสกับสัตว์ นอกจากนี้ยังต้องอาศัยการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการ

เมื่อให้การวินิจฉัยเบื้องต้นว่าสงสัยจะเป็นโรคพิษสุนัขบ้าแล้ว คณะผู้เชี่ยวชาญโรคพิษสุนัขบ้าขององค์การอนามัยโลกแนะนำให้กักขังสัตว์ไว้ดูอาการเป็นเวลา 10 วัน เนื่องจากสุนัขที่ได้รับเชื้อพิษสุนัขบ้าที่เริ่มแสดงอาการของโรคที่พอจะบอกได้นั้นจะมีอาการทางคลินิกเปลี่ยนแปลงชัดเจนขึ้นอย่างรวดเร็วและส่วนมากมักจะตายภายในช่วงระยะเวลาเพียง 3-5 วันซึ่งในระหว่างการกักขังดูอาการนี้หากสัตว์ที่กักขังตายลงก็ควรส่งตรวจชันสูตรโรคทันที

การเก็บตัวอย่างส่งตรวจ โรคพิษสุนัขบ้าในสัตว์^(9, 11, 12)

ถ้าเป็นสุนัขหรือแมว ที่สามารถกักขังได้ ให้กักสัตว์อยู่ในบริเวณไม่ให้หนีไปได้ เพื่อเฝ้าดูอาการประมาณ 10 วันถ้าสัตว์แสดงอาการป่วยหรือไม่สามารถกักขังสัตว์นั้นได้หรือถ้าเป็นสัตว์ชนิดอื่นให้รีบทำลายสัตว์นั้นและรีบส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการทันที

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

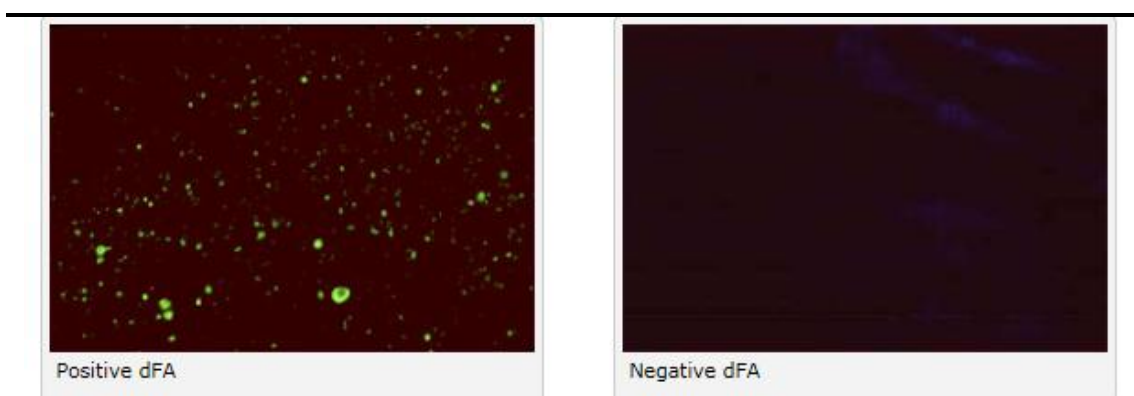
สิ่งที่ต้องระวัง คือ ผู้ที่ตัดหัวสัตว์ต้องไม่มีแผลที่มือ และต้องใส่ถุงมือยางหนา ซากสัตว์ที่เหลือให้ฝังดินลึกประมาณ 50 ซม. มิดที่ใช้ตัดหัวสัตว์ เครื่องมือที่ใช้ต้องต้มให้เดือดอย่างน้อย 10 นาที เพื่อฆ่าเชื้อ และต้องทำความสะอาดบริเวณที่ตัดหัวสัตว์ด้วยผงซักฟอกหรือน้ำยาฆ่าเชื้อโรค

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

1. DFA (direct fluorescent antibody) staining

เป็นวิธีการตรวจหาแอนติเจนของเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้าในตัวอย่างโดยอาศัยปฏิกิริยาของแอนติบอดีที่ติดฉลากด้วยสารเรืองแสงจับกับแอนติเจนที่จำเพาะของไวรัสพิษสุนัขบ้าในเนื้อสมองสามารถตรวจสอบโดยดูจากกล้องจุลทรรศน์ฟลูออเรสเซนซ์ จัดเป็นการวินิจฉัยมาตรฐาน

รูปที่ 3 ตรวจหาแอนติเจนต่อเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้าด้วยวิธี direct fluorescent antibody⁽¹²⁾



2. การตรวจยืนยันด้วยการแยกเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้าในกรณีที่ผลการตรวจหาแอนติเจนด้วยวิธี DFA เป็นลบสามารถตรวจยืนยันได้โดยวิธีการดังต่อไปนี้

2.1 Mouse Inoculation Test (MIT)

เป็นการตรวจยืนยันโรคพิษสุนัขบ้าโดยนำตัวอย่างมาฉีดเข้าในสมองหนูทดลอง และตรวจสอบดูอาการของหนูทดลอง 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 แล้วนำไปฉีดเข้าหนูทดลองและตรวจสอบว่ามีหนูตายหรือรอดชีวิตเท่าใด จากนั้น นำมาคำนวณหาค่าระดับแอนติบอดี

4.2 Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test (RFFIT)

หลักการเดียวกับวิธี MNT แต่จะนำมาทดสอบใน เซลล์เพาะเลี้ยง BHK21 แทนการฉีดหนู เป็นวิธีที่ใช้ในปัจจุบัน

วัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าสำหรับคน^(1, 8, 10)

การดูแลรักษาผู้สัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าหรือสงสัยว่าสัมผัส

การสัมผัส หมายถึงการถูกกัด ข่วน หรือน้ำลายกระเด็นเข้าบาดแผลหรือผิวหนังที่มีรอยถลอกหรือถูกเลียที่เยื่อปาก จมูก ตาหรือ กินอาหารดิบที่ปรุงจากสัตว์ หรือผลิตภัณฑ์จากสัตว์ที่เป็นโรคพิษสุนัขบ้า

ผู้สัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า หมายถึง ผู้สัมผัสกับสัตว์หรือผู้ป่วยที่ได้รับการพิสูจน์หรือสงสัยว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้า รวมถึงกรณีที่สัตว์หนีหายและสัตว์ไม่ทราบประวัติ

1. การวินิจฉัยภาวะเสี่ยงโรคจากการสัมผัส

1. 1 ระดับความเสี่ยงต่อการติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าจากลักษณะการสัมผัสกับสัตว์ แบ่งตาม WHO category ตามความรุนแรงของบาดแผล

ตารางที่ 2 แสดงระดับความเสี่ยงต่อการติดเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าจากลักษณะการสัมผัสกับสัตว์^(1,3)

ระดับความเสี่ยง	ลักษณะการสัมผัส	การปฏิบัติ
กลุ่มที่ 1 การสัมผัส ที่ไม่ติดโรค	<ul style="list-style-type: none"> - การถูกตอตัวสัตว์ บ้วนน้ำ บ้วนอาหาร ผิวหนังไม่มีแผลหรือรอยถลอก - ถูกเลีย สัมผัสน้ำลาย หรือเลือดสัตว์ ผิวหนังไม่มีแผลหรือรอยถลอก 	<ul style="list-style-type: none"> - ล้างบริเวณสัมผัส - ไม่ต้องฉีดวัคซีน
กลุ่มที่ 2 การสัมผัสที่ มีโอกาสติดโรค	<ul style="list-style-type: none"> - ถูกจับเป็นรอยข่วนที่ผิวหนังไม่มีเลือดออก หรือเลือดออกชิบๆ - ถูกข่วนที่ผิวหนังเป็นรอยถลอก (abrasion) ไม่มีเลือดออกหรือเลือดออกชิบๆ - ถูกเลีย โดยที่น้ำลายถูกผิวหนังที่มีแผลหรือรอยถลอกหรือรอยขีดข่วน 	<ul style="list-style-type: none"> - ล้างและรักษาแผล - ฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า* (rabies vaccine*)
กลุ่มที่ 3 การสัมผัส ที่มีโอกาส ติดโรคสูง	<ul style="list-style-type: none"> - ถูกกัด โดยฟันสัตว์แทงทะลุผ่านผิวหนังแผลเดียวหรือหลายแผล และมีเลือดออก (Laceration) - ถูกข่วน จนผิวหนังขาดและมีเลือดออก - ถูกเลียหรือน้ำลาย สิ่งคัดหลั่ง ถูกเย็บหูของตา ปาก จมูก หรือแผลลึก แผลที่มีเลือดออก - มีแผลที่ผิวหนัง และสัมผัสสารคัดหลั่งจากร่างกายสัตว์ ชากสัตว์ เนื้อสมองของสัตว์ รวมทั้งการข่วนและชากสัตว์และลอกหนังสัตว์*** - กินอาหารดิบที่ปรุงจากสัตว์หรือผลิตภัณฑ์จากสัตว์ที่เป็นโรคพิษสุนัขบ้า 	<ul style="list-style-type: none"> - ล้างและรักษาแผล - ฉีดวัคซีนและอิมมูโนโกลบูลิน (rabies vaccine และ RIG**) โดยเร็วที่สุด

* หุดยฉีดวัคซีนเมื่อสัตว์ (เฉพาะสุนัขและแมว) เป็นปกติ ตลอดระยะเวลาที่กักขังเพื่อดูอาการ 10 วันถ้าสุนัขและแมวตายในช่วงที่กักขังเพื่อดูอาการให้ฉีดวัคซีนจนครบ

** กรณีถูกกัดเป็นแผลที่บริเวณใบหน้า ศีรษะ คอ มือ และนิ้วมือ ไม่ว่าจะเป็นแผลเล็กหรือแผลใหญ่ หรือที่บริเวณอื่น นอกเหนือจากนั้น ถ้าเป็นแผลลึก แผลลึกขนาดมาก หรือ ถูกกัดหลายแผล ถือว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสูง และระยะพักตัวสั้น อาจพิจารณาให้ฉีดอิมมูโนโกลบูลินโดยเร็วที่สุด และต้องให้ความสำคัญอย่างยิ่งต่อการล้างแผลด้วยน้ำและสบู่

*** ให้พิจารณาความเสี่ยงว่ามากน้อยตามลักษณะการสัมผัสเป็นรายๆ ไป แม้ว่ายังไม่เคยมีรายงานการติดต่อจากคนสู่คน

-แต่มีรายงานการติดต่อผ่านการเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ เช่น กระจกตา ปอด ตับ ไต

-มีรายงานพบเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้าในสารคัดหลั่งของผู้ป่วย เช่น น้ำลาย ปัสสาวะ เป็นต้น ดังนั้นการสัมผัสใกล้ชิด เช่น น้ำลายผู้ป่วยกระเด็นเข้าปาก ตา บาดแผล หรือถูกผู้ป่วยโรคพิษสุนัขบ้ากัดถือว่ามีความเสี่ยง ให้ปฏิบัติต่อผู้ที่สัมผัสผู้ป่วยเหมือนกับผู้ที่สัมผัสสัตว์ป่วย

1.2 ข้อเสนอแนะการปฏิบัติตามลักษณะของสัตว์ที่สัมผัสและสาเหตุที่ถูกกัด

ตารางที่ 3 แสดงข้อเสนอแนะการปฏิบัติตามลักษณะสัตว์ที่สัมผัสและสาเหตุที่ถูกกัด⁽¹³⁾

ลักษณะของสัตว์ที่สัมผัส	การวินิจฉัยขั้นต้น	ข้อเสนอแนะการปฏิบัติ
<ul style="list-style-type: none"> - สุนัขและแมวที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าประจำปี หรือเคยได้รับการฉีดวัคซีนมาก่อนอย่างน้อย 2 ครั้ง และครั้งหลังสุดไม่เกิน 1 ปี 	<ul style="list-style-type: none"> - สุนัขและแมวที่ได้รับการฉีดวัคซีนลักษณะนี้ ส่วนใหญ่มีภูมิคุ้มกันเพียงพอต่อโรคพิษสุนัขบ้า 	<p>หากถูกกัดโดยมีเหตุโน้มนำ เช่น การทำร้าย หรือแก่งัดสัตว์ พยายามแยกสัตว์ที่กำลังต่อสู้กัน เข้าใกล้สัตว์หวงอาหาร หรือลู่อ่อน ยังไม่ต้องให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแก่ผู้สัมผัส แต่ควรกักขังสุนัข แมว ไว้ดูอาการอย่างน้อย 10 วัน ถ้าสัตว์มีอาการสงสัยโรคพิษสุนัขบ้าให้รีบฉีดวัคซีน หรือ วัคซีนและอิมมูโนโกลบูลิน</p>
<ul style="list-style-type: none"> - สุนัขและแมวที่ได้รับการเลี้ยงดูอย่างดี ถูกกักขังบริเวณ ทำให้มีโอกาสสัมผัสสัตว์อื่นน้อย 	<ul style="list-style-type: none"> - สุนัขและแมวที่เลี้ยงลักษณะนี้มักไม่เป็นโรคพิษสุนัขบ้า 	
<ul style="list-style-type: none"> - สุนัขและแมวที่ยังไม่แสดงอาการ ขณะที่กัดอาจเป็นโรคพิษสุนัขบ้าได้ และเชื่อจะออกมาขับน้ำลาย ก่อนแสดงอาการได้ภายใน 10 วัน (โดยเฉลี่ยระหว่าง 1 - 6 วัน) 	<ul style="list-style-type: none"> - สุนัข และ แมว ที่ อากา ร ปก ตี ช ณะ กั ด อาจ เป็น โรค พิษ สุนัข บ้า ได้ ต้อง ดู ประวั ตี ว่า มี การ ฉี ด วั ค ซิ น และ เลี้ย ง ดู อย่าง ดี ด้วย จึง จะ ไม่ เสี่ยง ต่อ การ เป็น โร ค 	<p>หากถูกกัดโดยไม่มีเหตุโน้มนำ เช่น อยู่ดีๆ สุนัข ก็วิ่งเข้ามากัดโดยไม่มีเหตุ กัดเจ้าของ คนเลี้ยง คนให้อาหาร ให้ฉีดวัคซีน หรือวัคซีนและอิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแก่ผู้สัมผัส พร้อมทั้งกักขังสัตว์ไว้ดูอาการ หากสุนัข แมว ปกติใน 10 วัน จึงหยุดฉีด</p>
<ul style="list-style-type: none"> - สุนัขและแมวที่มีอาการผิดปกติ หรือมีอาการเปลี่ยนไป เช่น ไม่เคยกัดใคร แต่เปลี่ยนนิสัยเป็นดุร้าย กัดเจ้าของ กัดคนหลายๆ คน หรือสัตว์หลาย ๆ ตัว ในเวลาใกล้เคียงกัน หรือมีอาการเชื่องซึม เปลี่ยนไปจากเดิม 	<ul style="list-style-type: none"> - สุนัขและแมวที่น่าสงสัยว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้า 	<p>ให้วัคซีน หรือวัคซีนและอิมมูโนโกลบูลิน โดยเร็วที่สุด หากสัตว์ตายให้ส่งตรวจหาเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า</p> <p><u>ถ้าผลการตรวจเป็นลบ แต่สัตว์มีอาการน่าสงสัย อาจพิจารณาให้ฉีดวัคซีนต่อไปจนครบ</u></p> <p><u>ถ้าผลการตรวจเป็นบวก ให้ฉีดวัคซีนจนครบชุด</u></p>
<ul style="list-style-type: none"> - สุนัข แมว ค้างคาว สัตว์จรจัด สัตว์ป่า ที่กัดแล้วหนีหายไปหรือผู้ถูกกัดจำสัตว์ที่กัดไม่ได้ - สัตว์เลี้ยงอื่นๆ ที่เป็นสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่น กระรอก กระแต หนู ฯลฯ 	<ul style="list-style-type: none"> - สัตว์เหล่านี้ต้องถือเสมือนว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้า 	<p>ให้วัคซีน หรือวัคซีนและอิมมูโนโกลบูลิน เหมือนกับว่าสัตว์นั้นเป็นโรคพิษสุนัขบ้า</p>

2. การดูแลรักษาผู้สัมผัสโรค

2.1 ปฐมพยาบาลบาดแผลโดยทันที

-ล้างแผลด้วยน้ำฟอกสบู่หลายๆ ครั้ง ล้างสบู่ออกให้หมด ถ้าแผลลึกให้ล้างถึงก้นแผลอย่างน้อย 15 นาที ระวังอย่าให้แผลซ้ำ ห้ามใช้ครีมใด ๆ ทา

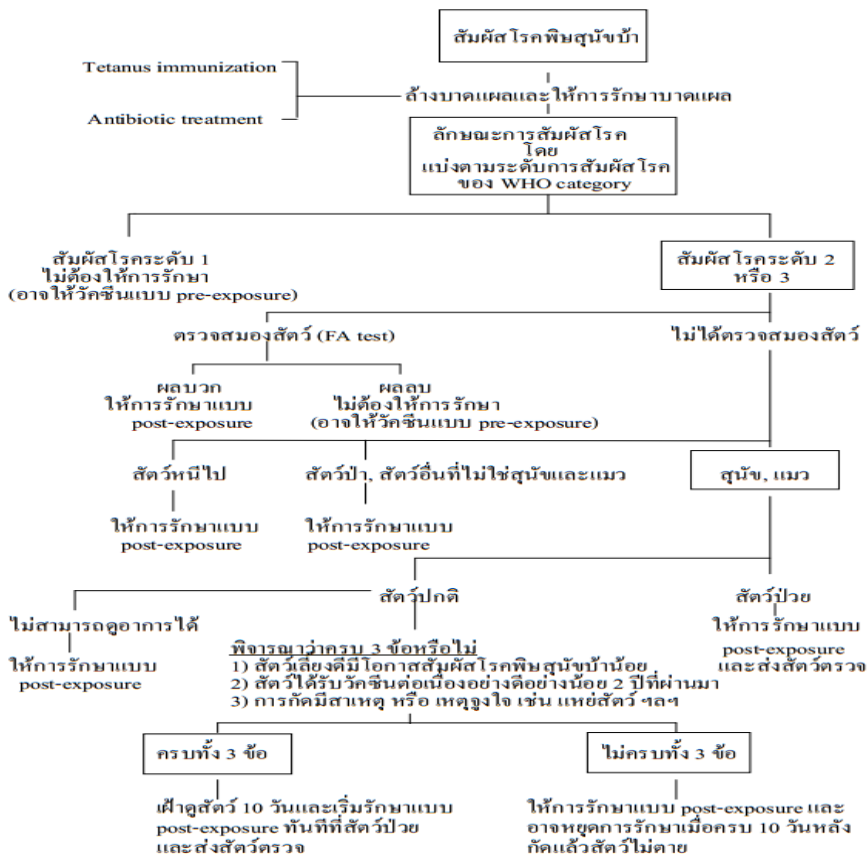
-เช็ดแผลด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อ ควรใช้ยาโพวิโดนไอโอดีน (povidone iodine) หรือฮิปีเทนในน้ำ (hibitane in water) ถ้าไม่มีให้ใช้แอลกอฮอล์ 70% หรือทิงเจอร์ไอโอดีน

- 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

รูปที่4 สรุปแนวทางการดูแลผู้ป่วย⁽¹⁰⁾



3. การให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแก่ผู้สัมผัสโรค (post-exposure immunization)

แบ่งวัคซีนสำหรับในคนออกเป็น 2 ชนิดใหญ่ ๆ คือวัคซีนเตรียมจากเนื้อเยื่อสัตว์และวัคซีนเตรียมจากเซลล์เพาะเลี้ยง โดยวัคซีนเตรียมจากเนื้อเยื่อสัตว์ ได้แก่วัคซีนเตรียมจากสมองสัตว์ เช่นแกะ (sheep brain vaccine) และฆ่าเชื้อโดยใช้สารเคมี และวัคซีนที่เตรียมจากสมองหนูแรกเกิด (suckling mouse brain vaccine) โดยเลี้ยงเชื้อไวรัสในสมองลูกหนูแรกเกิดแล้วฆ่าเชื้อเช่นกัน แต่วัคซีนทั้งสองชนิดนี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในผู้รับและอัตราการแพ้ได้สูงกว่า ในประเทศไทยเลิกใช้แล้วทั้งสองชนิด

วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงและวัคซีนไขเป็ดฟักบริสุทธิ์เป็นวัคซีนซึ่งกระตุ้นทำให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันโรคได้ดีกว่า, ผลข้างเคียงน้อยกว่า รวมถึงจำนวนเข็มที่ฉีดวัคซีนน้อยกว่า

ตารางที่ 4 วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าสำหรับคนที่ใช้ในประเทศไทยในปัจจุบัน⁽¹³⁾

วัคซีน	ผลิตจาก	วิธีการทำให้ เชื้อตาย	ไวรัส ไตเตอร์	บริษัท ผู้ผลิต	ลักษณะ
Purified Chick Embryo Cell Rabies Vaccine (PCECV) Rabipur®	ผลิตจากการเลี้ยงเชื้อ fixed rabies virus พันธุ์ Flury LEP-C25 ใน primary chick embryo fibroblast cells.	ทำให้เชื้อตาย (inactivated) ด้วย beta-propiolactone 0.025%	มีไวรัสไตเตอร์ >10 ⁵ TCID ₅₀ /ml (Tissue Culture Infectious Dose) และ antigenic value >2.5 IU/ml	Chiron Behring GmbH เยอรมัน อินเดีย	เป็นวัคซีนผงแห้งพร้อม sterile water for injection เมื่อละลายแล้วเป็นน้ำใสไม่มีสี ขนาด 1 ml
Purified Vero Cell Rabies Vaccine (PVRV) - VERORAB®	ผลิตจากการเลี้ยงเชื้อ fixed rabies virus พันธุ์ PMWI 138-1503-3M ใน Vero cells	ทำให้เชื้อตาย (inactivated) ด้วย beta-propiolactone 0.025%	มีไวรัสไตเตอร์ >10 ^{7.5} LMD ₅₀ /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®	ผลิตจากการเลี้ยงเชื้อ fixed rabies virus พันธุ์ L.Pasteur 2061 15 passages ใน Vero cells	ทำให้เชื้อตาย (inactivated) ด้วย beta-propiolactone 0.025%	มีไวรัสไตเตอร์ 10 ⁶ PFU/ml และ antigenic 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
Chromatographically Purified Vero Cell Rabies Vaccine (CPRV) - SPEEDA®	ผลิตจากการเลี้ยงเชื้อ fixed rabies virus พันธุ์ L. Pasteur PV2061 ใน Vero cells	ทำให้เชื้อตาย (Inactivated) ด้วย beta-propiolactone 0.025%	มีไวรัสไตเตอร์ 10 ⁶ -10 ⁷ LgLD50/ml และ antigenic value > 2.5 IU/0.5ml	Liaoning Cheng Da Biotechnology จีน	เป็นวัคซีนผงแห้ง พร้อมน้ำยาละลาย (sterile water for infection) เมื่อละลายแล้วเป็นน้ำใส 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* ในตัวอ่อนไข่เป็ดฟัก (embryonated duck eggs)	ทำให้เชื้อตาย (inactivated) ด้วย beta-propiolactone 0.025% และผ่านขบวนการ ทำให้บริสุทธิ์ยิ่งขึ้น	มีไวรัสไตเตอร์ >10 ⁷ 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 จะเป็นสารแขวนตะกอนสีขาวขุ่นเล็กน้อย เนื่องจากมี Thiomersal ซึ่งเป็นสารถนอม (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 ⁷ MLD /ml (Minimum Lethal Dose in mice) และ antigenic value >2.5 IU/ml	Sanofi Pasteur ฝรั่งเศส	เป็นวัคซีนผงแห้ง พร้อม sterile water for injection เมื่อละลายแล้วเป็นน้ำใสสีชมพู ขนาด 1 ml

* PM = Pitman Moore

** มีการจดทะเบียนในประเทศไทย แต่ไม่มีจำหน่าย

ปัจจุบันองค์การอนามัยโรคได้กำหนดว่าการให้วัคซีนภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าให้ใช้ วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงและวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์ โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular) หรือการฉีดเข้าในผิวหนัง (intradermal) โดยถือหลักการว่าการให้วัคซีนในช่วง 14 วันแรกจะกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันในการป้องกันโรคโดย Rabies neutralizing antibody (Nab.) จะขึ้นสูงมากกว่า 0.5 IU/ml ซึ่งเป็นระดับที่ถือว่าเพียงพอในการป้องกันโรคได้ประมาณวันที่ 10-14 หลังให้วัคซีน และวัคซีนที่ให้ในวันที่ 28 หรือหลังจากนั้นจะทำให้ภูมิคุ้มกันอยู่ได้นานขึ้น การให้วัคซีนแต่ละสูตรจะมีทั้งข้อดีและข้อเสียต่างกันทั้งในแง่ของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้น การประหยัดวัคซีน จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมารับวัคซีน การฉีดวัคซีนสูตรต่างๆ ได้มีการศึกษาในวัคซีนหลายชนิด ปัจจุบันองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้ใช้สูตรการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าเพียง 4 สูตร การฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบวิธีมาตรฐาน (standard intramuscular regimen : ESSEN), การฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบ 2-1-1 (multisite intramuscular regimen; Zagreb), 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) และการฉีดเข้าในผิวหนังแบบหลายจุด (8-site intradermal, Oxford) แต่ในประเทศไทยแนะนำให้ใช้เพียง 2 สูตรเท่านั้น

1. การฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบวิธีมาตรฐาน (standard intramuscular regimen : ESSEN: 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⁽¹⁴⁾ การฉีดควรใช้เข็มขนาด ความยาวไม่น้อยกว่า 1-1 1/2 นิ้ว ในวันที่ 0 (วันแรกที่ได้รับวัคซีน) 3, 7, 14 และวันที่ 28 หรือ 30 ปัจจุบันในสหรัฐอเมริกาและองค์การอนามัยโลกได้ยกเลิกการฉีดในวันที่ 28 (ใช้เพียง 4 เข็มคือ วันที่ ฉีดในวันที่ 0, 3, 7 และ 14: 1-1-1-0) เพราะพบว่าภูมิคุ้มกันสูงเพียงพอในสัตว์ทดลองและในมนุษย์และไม่มีผู้เสียชีวิตในกรณีผู้ป่วยไม่ได้รับเข็มที่ 5 อย่างไรก็ตามการฉีดวิธีนี้แนะนำให้ใช้ เฉพาะในคนปกติ (immunocompetent host) เพื่อการป้องกันภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าเท่านั้น การฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบวิธีมาตรฐานไม่มีความจำเป็นที่จะต้องตรวจภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการฉีด วัคซีนยกเว้นผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่อาจมีผลทำให้การสร้างภูมิคุ้มกันโรคโดยเฉพาะ rabies Nab titer ไม่ดีพอ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾ มีการศึกษาพบว่าการฉีดวิธีนี้ให้ภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นได้ดี ผู้ป่วยทุกคนจะมี ภูมิคุ้มกันตรวจพบได้ตั้งแต่วันที่ 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^(16, 20) จากการศึกษาเมื่อติดตามผู้ป่วย 1-2 ปี พบว่าไม่มีรายใดป่วยเป็นโรคพิษ สุนัขบ้า และพบว่าเมื่อจำเป็นต้องให้ RIG ภายใน 7 วันแรกของการฉีดวัคซีนเนื่องจากการสัมผัส โรครุนแรงก็ไม่พบว่าการสร้างภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการฉีดวัคซีนวิธีนี้ อย่างไรก็ตามการฉีดวัคซีน วิธีนี้มีค่าใช้จ่ายสูงและผู้ป่วยต้องมาฉีดยา 5 ครั้ง

การฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบ 2-1-1 (multisite intramuscular regimen; Zagreb: 2-0-1-0-1) โดยการ ให้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงทุกชนิดหรือวัคซีนไข่เป็ดฟักชนิดบริสุทธิ์ (PDEV) ในขนาด 1 หลอดฉีดเข้า กล้ามเนื้อ ฉีดให้ผู้ป่วย 2 หลอดในวันแรก (วันที่ 0) โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อบริเวณต้นแขน (deltoid muscle) 2 ข้างๆ ละ 1 หลอด และให้อีก 1 หลอดเข้ากล้ามเนื้อวันที่ 7 และ 21 หรือ 28 ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ สูตรนี้ในประเทศไทย สูตรนี้พบว่ามีข้อดีก็คือทำให้เกิดภูมิคุ้มกัน (rabies Nab titer) ขึ้นอย่างรวดเร็ว กว่าวิธีการฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบวิธีมาตรฐาน ประหยัดการใช้วัคซีนและผู้ป่วยมารับวัคซีนน้อยครั้งกว่า⁽²¹⁾ แต่อาจมีข้อเสียในแง่ของแพทย์ไม่เห็นบาดแผลของผู้ป่วยในวันที่ 3 หลังฉีดเพราะอาจมีการติดเชื้อที่ แผล ได้กำหนดว่าการฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบ 2-1-1 ไม่ควรนำมาใช้ร่วมกับการให้ RIG ควรใช้เฉพาะใน ผู้ป่วยที่มีบาดแผลใน WHO category 2 เท่านั้น อย่างไรก็ตามมีรายงานพบว่าการใช้วัคซีน PCECV หรือ PVRV (ซึ่งมี rabies antigenicity สูงถึง 10 IU/หลอด) ร่วมกับ RIG โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบ 2-1-1 พบว่าการก่อกำเนิดภูมิคุ้มกันจะเกิดขึ้นในวันที่ 14 แต่พบว่า rabies Nab titers ก็ยังสูงกว่า 0.5 IU/มล. และ ผู้ป่วยทุกรายก็มีระดับภูมิคุ้มกันมากกว่า 0.5 IU/มล. ที่ 1 ปีหลังฉีด^(22, 23)

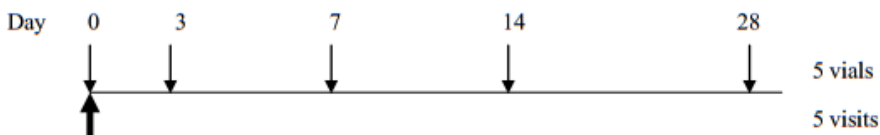
2. การฉีดเข้าในผิวหนัง(*intradermal*) แบบ *Thai Red Cross (original TRC regimen : 2-2-2-0-1-1* หรือ *modified TRC แบบ 2-2-2-0-2-0*) โดยการใช้วัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงฉีดเข้าในผิวหนัง (*intradermal*) โดยใช้ปริมาณ 0.1 มล.ของวัคซีนที่ใช้สำหรับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ โดยให้ฉีดเข้าไปในผิวหนัง 2 จุด ในวันแรก (วันที่ 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) และพบว่าสามารถให้RIGร่วมได้โดยไม่รบกวนการสร้าง⁽²⁴⁻²⁷⁾ภูมิคุ้มกัน ข้อดีของการใช้สูตรนี้ก็คือประหยัดค่าใช้จ่ายของวัคซีน แต่ในสถานที่ที่ให้บริการผู้ป่วยน้อย วัคซีนจะเหลือและเมื่อผสมวัคซีนแล้วเก็บไว้ในที่เย็น 2-8 °ซ และต้องใช้ให้หมดภายใน 6 - 8 ชั่วโมง⁽²⁸⁻³¹⁾ เนื่องจากอาจมีการปนเปื้อน แม้ว่ามีรายงานในประเทศไทยพบว่าการละลายวัคซีนและเก็บในตู้เย็น 4-10 °ซ(น้อยกว่า 7 วัน)พบว่า rabies antigenicity ของวัคซีนแม้ลดลงบ้างแต่ก็ยังมากกว่า 2.5 IU/หลอด และไม่มีผลต่อการสร้างภูมิคุ้มกันเมื่อนำไปให้แก่ผู้ป่วย อย่างไรก็ตามอาจมีปัญหากว่า วัคซีนนั้นมี rabies antigenicity ต่ำหรือการเก็บวัคซีนในที่เย็นไม่ดีพอรวมทั้งอาจมีการปนเปื้อนจากการที่นำมาใช้หลายครั้ง ผู้เขียนมีความเห็นว่าในประเทศไทยสามารถฉีดแบบเข้าในผิวหนังได้ทั่วไป โดยในกรณีที่มีวัคซีนเหลือควรนำมาฉีดให้แก่บุคคลหรือบุคคลที่คาดว่าจะมีโอกาสถูกสัตว์กัดแบบ 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

การฉีดเข้าในผิวหนังแบบหลายจุด(*multi-site intradermal regimen*)อื่นๆที่ไม่แนะนำให้ใช้ใน ประเทศไทย เช่น 8-site intradermal regimen(Oxford regimen) โดยการใช้วัคซีนขนาด 0.1 มล. ของ วัคซีน HDCV, PVRV และ PCECV ฉีดเข้าในผิวหนัง (*intradermal*) โดยฉีดเข้าบริเวณต้นแขน ต้นขา บริเวณสะบักด้านหลังทั้ง 2 ข้าง และบริเวณหน้าท้องด้านล่าง 2 ข้าง (ทั้งหมด 8 จุด) ในวันแรก (วันที่ 0) และฉีดขนาดเดียวกันบริเวณต้นแขน, ต้นขา (ทั้งหมด 4 จุด) ในวันที่ 7 ฉีดในขนาดเดิมในวันที่ 30 และ 90 ครั้งละ 1 จุด บริเวณต้นแขน (8-0-4-0-1-1) ถ้าจำเป็นต้องให้RIGร่วมด้วยก็ไม่มีผลต่อภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้น มีข้อแนะนำให้ใช้สูตรนี้ในกรณีที่ไม่สามารถให้RIGได้อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยเด็กที่เสียชีวิตโดยการฉีดสูตรนี้ในผู้ป่วยที่มีบาดแผลแบบ WHO categories 3 ที่ใบหน้าและข้อศอกโดยไม่ได้รับRIGและมีรายงานพบว่าการฉีดด้วยวิธีนี้ไม่สามารถทำให้เกิดภูมิคุ้มกันโรคได้ในช่วง สัปดาห์แรกซึ่งแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดสูตรนี้ในกรณีที่มีการสัมผัสโรค WHO categories 3 ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับRIGร่วมด้วยเสมอปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้สูตรนี้ในประเทศไทยการฉีดสูตรนี้อาจทำให้มีความเจ็บปวดมากกว่าสูตรอื่นและอาจไม่สะดวกในการฉีด โดยเฉพาะการฉีดผู้ป่วยสตรี

รูปที่ 5 สูตรการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลก^(10, 28)

Standard intramuscular regimen

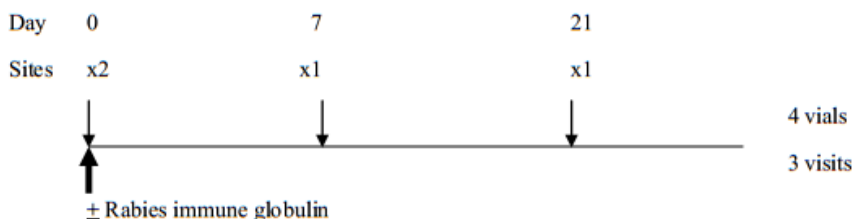
Dose: one IM dose (1.0 or 0.5 มล.) into deltoid muscle



± Rabies immune globulin

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

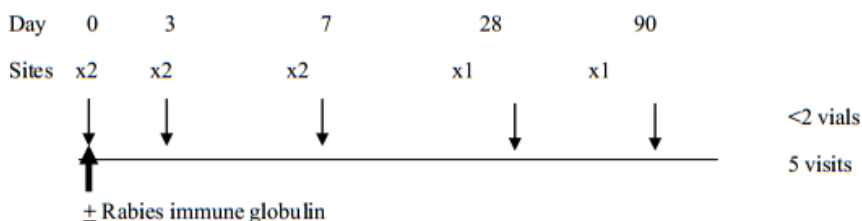
Dose: one IM dose (1.0 or 0.5 มล.) into deltoid muscle



± Rabies immune globulin

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

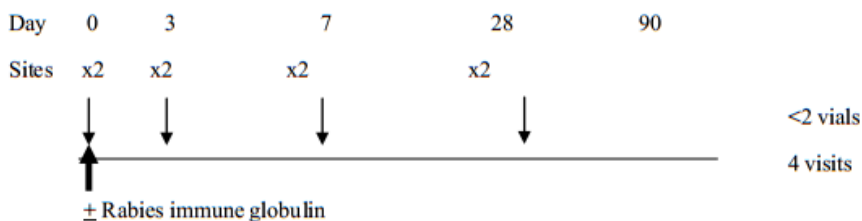
Dose: 0.1 มล. ID per site โดยวัคซีนมีความแรงอย่างน้อย 0.7 IU/0.1 มล.



± Rabies immune globulin

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

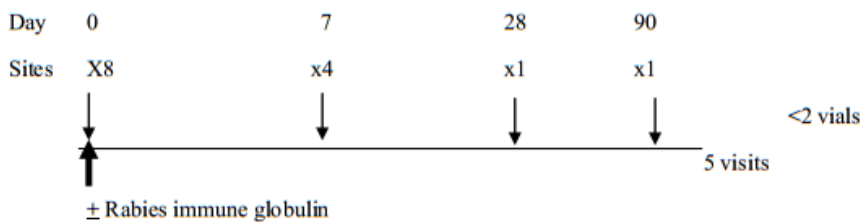
Dose: 0.1 มล. ID per site โดยวัคซีนมีความแรงอย่างน้อย 0.7 IU/0.1 มล.



± Rabies immune globulin

8-site Intradermal regimen (8-0-4-0-1-1)

Dose: 0.1 มล. ID per site



± Rabies immune globulin

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 ทุกกรายที่ไม่เคยรับวัคซีนมาก่อน ต้องได้รับอิมมูโนโกลบูลินร่วมกับวัคซีนเซลล์เพาะเลี้ยงหรือวัคซีนไข่เป็ดฟักบริสุทธิ์

ตารางที่ 5 แสดงชนิดของ immunoglobulin⁽²⁵⁾

RIG	วิธีการผลิต	บริษัทผู้ผลิต	ผลข้างเคียง
1. ชนิดผลิตจากซีรัมม้า (Equine Rabies Immunoglobulin, ERIG) ขนาดบรรจุ : 5 ml (1000 IU) ขนาดที่ใช้ : 40 IU/kg	เตรียมโดยการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าให้กับม้าและฉีดกระตุ้นจนกระทั่งมีแอนติบอดีอยู่ในระดับสูงพอจึงเจาะโลหิตมาแยกซีรัมผลิตเป็นอิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า	- สถานเสาวภา สภากาชาดไทย - Sanofi Pasteur ฝรั่งเศส - Bema Swiss Serum and Vaccine Institute สวิตเซอร์แลนด์	อิมมูโนโกลบูลินที่ใช้อยู่ในปัจจุบันนี้ผ่านกระบวนการทำให้บริสุทธิ์มากขึ้น มีอัตราการแพ้ซีรัม (Serum sickness) ประมาณ 1-2% ซึ่งอาจเกิดในระยะ 7-14 วันหลังฉีด อาจเกิดการแพ้ทันทีแบบเฉียบพลัน (anaphylaxis) หลังฉีดได้แต่พบน้อยมากเพียง 0.03% อาการแพ้ส่วนใหญ่มักไม่รุนแรงสามารถรักษาได้โดยไม่ต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล
2. ชนิดผลิตจากซีรัมคน (Human Rabies Immunoglobulin, HRIG) ขนาดบรรจุ : 2 ml (300 IU) 5 ml (750 IU) ขนาดที่ใช้ : 20 IU/kg	เตรียมโดยการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าให้กับคนและฉีดกระตุ้นจนกระทั่งมีแอนติบอดีอยู่ในระดับสูงพอซึ่งสามารถแยกพลาสมาผลิตเป็นอิมมูโนโกลบูลินป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าโดยวิธีปราศจากเชื้อที่ติดต่อทางเลือด (blood borne infection)	- ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย - Sanofi Pasteur ฝรั่งเศส - Bema Swiss Serum and Vaccine Institute สวิตเซอร์แลนด์	การใช้อิมมูโนโกลบูลินชนิดนี้ไม่พบมีการแพ้รุนแรง บางคนอาจมีไข้หรือเจ็บบริเวณที่ฉีดเพียงเล็กน้อย

การรักษา^(32, 33)

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

ผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะมีการติดเชื้อควรต้อง contact และ droplet isolation โดยผู้ดูแลผู้ป่วยต้องมีการสวมถุงมือ แว่น เลือกกาวน์ผ้าปิดปาก เมื่อต้องสัมผัสผู้ป่วย ผู้ที่สัมผัสผู้ป่วยก่อนแสดงอาการรวมถึงบุคลากรทางการแพทย์ที่สัมผัสผู้ป่วยควรได้รับวัคซีน

การป้องกันและควบคุมโรค⁽¹³⁾

โรคพิษสุนัขบ้าเป็นโรคที่ต้องรายงานโดยเร่งด่วน เพื่อที่ผู้ที่เกี่ยวข้องจะได้ดำเนินการสอบสวนโรคพร้อมทั้งประสานงานกับหน่วยงานควบคุมโรคในสัตว์และท้องถิ่น เพื่อกำจัดแหล่งรังโรคควบคู่ไปกับการค้นหาคนหรือสัตว์ที่อาจได้รับเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า เพื่อรับการป้องกันโรคที่ถูกต้อง และเพื่อให้ผู้สงสัยว่าได้รับเชื้อโรคพิษสุนัขบ้าได้รับการป้องกันหรือกำจัดสัตว์ที่สงสัยว่าได้รับเชื้อโรคพิษสุนัขบ้า ในกรณีที่มีผู้ถูกสุนัขที่เป็นหรือสงสัยว่าเป็นโรคพิษสุนัขบ้ากัดหรือข่วน ควรจะดำเนินการดังนี้

แจ้งให้หน่วยงานที่เกี่ยวข้องในพื้นที่ทราบ เพื่อติดตามผู้สัมผัสโรครายอื่นๆ รวมทั้งประสานกับปศุสัตว์ในพื้นที่ควบคุมโรคในสัตว์ กระบวนการที่สำคัญที่สุดของการป้องกันควบคุมโรคพิษสุนัขบ้า คือการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในสุนัข ซึ่งเป็นสัตว์นำโรคให้มีภูมิคุ้มกันหมู่ (herd immunity) รวมทั้งการควบคุมประชากรสุนัขและลดความเสี่ยงจากการถูกสุนัขกัด ต้องพยายามฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าให้ได้อย่างน้อยร้อยละ 80 ของจำนวนสุนัขทั้งหมดในพื้นที่ในเวลาใกล้เคียงกัน การที่จะบรรลุจุดมุ่งหมายดังกล่าวจำเป็นต้องได้รับความร่วมมือจากทุกหน่วย และที่สำคัญคือ หน่วยงานสาธารณสุข ปศุสัตว์ และองค์กรปกครองท้องถิ่น ผู้เลี้ยงสุนัขและประชาชน

ในปัจจุบันยาสเตียรอยด์มีการนำมาใช้ในการรักษาโรคต่างๆ มากขึ้น ซึ่งยานอกจากจะมีผลในการรักษาโรคแล้วยังมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันที่เปลี่ยนแปลงหลายอย่างได้แก่ ผลต่อเม็ดเลือดขาว ชนิดนิวโทรฟิลล์ ลิมโฟไซต์ รวมถึงมาโครฟาจ มีการศึกษาที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่าง วิธีการบริหารยา ปริมาณยาที่ได้รับในแต่ละวัน ปริมาณยาที่ได้รับสะสม รวมถึงระยะเวลาที่ได้รับยาวามีผลต่อการติดเชื้อ Andreas E. Stuck และคณะ⁽³⁴⁾ ได้ทำการวิจัย meta-analysis โดยเก็บรวบรวมงานวิจัย 71 รายงาน รวมผู้ป่วย 4,198 คน โดยแบ่งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ (systemic) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา และต้องไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น รวมถึงต้องไม่ได้รับยาฆ่าเชื้อ ร่วมกับ ผลการรวบรวมผู้ป่วยส่วนใหญ่ อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 46.1 ปี พบว่าการที่ผู้ป่วยได้รับยาสเตียรอยด์มีโอกาสดิเชื้อร้อยละ 12.7 มากกว่ากลุ่มควบคุมร้อยละ 8 ($P < 0.001$) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญโดยพบว่าปริมาณสะสมเทียบเท่าเพรดนิโซโลนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 700 มิลลิกรัม หรือได้รับยาต่อวันน้อยกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่พบการติดเชื้อมากกว่าในกลุ่มควบคุม แต่ในขนาดยาที่มากกว่าจะมีผลต่อการติดเชื้อที่มากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโรคที่ได้รับยาสเตียรอยด์พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มโรคทางระบบประสาท มีโอกาสดิเชื้อมากกว่ากลุ่มอื่น ได้แก่ โรคทางเดินอาหาร โรคไต เป็นต้น ทั้งนี้อาจจะเกิดจากปัจจัยโรคทางระบบประสาทที่มีความรุนแรงมากกว่าทำให้ต้องการขนาดเพรดนิโซโลนที่มากกว่า เป็นผลทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อมากขึ้น แต่ทั้งนี้จากการวิจัยไม่สามารถสรุปได้ว่าสาเหตุที่แท้จริงเป็นจากสเตียรอยด์ปริมาณที่มากขึ้นหรือเป็นผลจากโรคเดิมผู้ป่วย นอกจากนี้ปัจจัยอื่นที่อาจจะมีผลต่อระดับยาสเตียรอยด์ ได้แก่ อายุ ภาวะไตวาย หรือตับที่ผิดปกติ ยาที่รับประทานร่วมด้วย เช่น ketoconazole หรือ ยาคุมกำเนิด จะมีผลลดการ metabolism ของยา ทำให้ระดับยาสูงกว่าผู้ป่วยปกติอาจเป็นเหตุให้เกิดการติดเชื้อได้ในขนาดที่ต่ำกว่า ในทางตรงข้ามถ้ามีภาวะที่กระตุ้นให้เกิดการทำลายของยามากขึ้น เช่น ได้รับยา phenytoin, barbiturates, rifampicin หรือภาวะไตรอยด์เป็นพิษ จะมีผลทำให้ระดับยาลดลงส่งผลต่อการกดภูมิคุ้มกันลดลง

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงระดับยาสเตียรอยด์กับระดับภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อวัคซีนพิษสุนัขบ้าโดยตรง แต่มีการศึกษาที่โดย A. de Roux⁽³⁵⁾ โดยทำในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพองที่ได้รับสเตียรอยด์ (systemic) ในขนาดอย่างน้อย 10 มิลลิกรัม/วันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 อาทิตย์ก่อนเข้าร่วมวิจัยและต้องรับประทานต่อเนื่องอย่างน้อย 3 อาทิตย์หลังจากฉีดวัคซีน และดูการตอบสนองต่อวัคซีน 23-valent pneumococcal polysaccharide (23-PPV) โดยติดตามระดับภูมิคุ้มกันโดยวิธี ELISA ที่ก่อนรักษา, 3 เดือน และ 12 เดือน โดยมีจำนวนผู้ป่วย 60 ราย พบว่าระดับภูมิคุ้มกันไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้และไม่ได้รับสเตียรอยด์

M. C. Kapetanovic และคณะ⁽³⁵⁾ ได้ทำการศึกษาผลของเพรดนิโซโลน, methotrexate, TNF blocker ต่อการตอบสนองของวัคซีน pneumococcal polysaccharide ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis โดยใช้ 23-valent pneumococcal vaccine และวัดระดับภูมิคุ้มกันก่อนรักษาและหลังรักษาที่ 4-6

อาทิพย์ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ TNF blocker มีการตอบสนองที่ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ TNF blocker + MTX หรือ MTX เพียงอย่างเดียว โดยพบว่าในกลุ่ม MTX มีการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันต่ำสุด ไม่พบผลของเพรดนิโซโลนต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน

Marguerite Pappaioanou⁽³⁶⁾ ได้ทำการศึกษาการตอบสนองของวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า 0.1 ซีซี intradermal วันที่ 0,7,28 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา chloroquine ในขนาดที่ใช้ในการป้องกันโรคมาลาเรีย 300 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ และติดตามดูระดับการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ 28, 49, 105 พบว่ามีระดับต่ำกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา chloroquine อย่างมีนัยสำคัญ

จากการศึกษาข้างต้นยังไม่มีการศึกษาผลของสเตียรอยด์โดยตรงต่อระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบงานวิจัย การศึกษาเชิงการทดลอง (experimental study)

ประชากร (population)

คือ อาสาสมัครที่ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากุ่มสเตียรอยด์ในขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลาอย่างน้อย 21 วันหรือได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดสะสมเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัมและกำลังรับประทานอยู่ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวัน

ตัวอย่าง (sample)

คือ อาสาสมัครที่ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากุ่มสเตียรอยด์ในขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัมต่อวัน หรือได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดสะสมเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัมและกำลังรับประทานอยู่ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวันที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลอื่น ๆ ที่ยินดีเข้าร่วมงานวิจัย ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2555 ถึงวันที่ 1 พฤษภาคม 2556

เกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่าง (Inclusion Criteria)

1. อาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยากุ่มสเตียรอยด์ในขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 21 วันหรือได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดสะสมเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัมและกำลังรับประทานอยู่ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวัน
2. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีถึง 60 ปี
3. อาสาสมัครที่ยินยอมให้ความร่วมมือในการศึกษาและมาเจาะเลือดฉีดวัคซีนได้ตามกำหนดนัด

เกณฑ์ในการตัดตัวอย่างออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อนหรือมีภูมิคุ้มกันต่อพิษสุนัขบ้า (ตรวจพบ Rabies neutralizing Ab \geq 0.5 IU/ml ที่เวลาเริ่มต้นศึกษา)
2. แพ้ Rabies vaccine หรือส่วนประกอบใด ๆ ของวัคซีน

3. มีข้อห้ามในการบริหารยาฉีดเข้าผิวหนัง (intradermal) เช่น bleeding tendency
4. อาสาสมัครที่ได้รับ ยาเคมีบำบัด หรือได้รับยา antimalarials
5. อาสาสมัครที่ติดเชื้อเอชไอวีโดยได้จากการช้กประวัติและตรวจร่างกาย
6. อาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น lymphoma
7. อาสาสมัครที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร

ขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาก่อนหน้านี้ถึงระดับภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตรอยด์มาก่อน จึงจัดเป็น preliminary study เหมือนกับการศึกษาในผู้ป่วย HIV ที่มี CD4 ต่ำจำนวน 10 รายซึ่งทำโดยสถานเสาวภาโดย ศ.นพ. ชีระพงษ์ ตันทวีเชียร² จากการศึกษาครั้งนี้จึงคิดเป็นจำนวน อาสาสมัคร 15 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ข้อมูลของผู้ป่วยที่มีอยู่ของการศึกษาจะนำมาวิเคราะห์ด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for window version 17.0

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว สาเหตุของการรับประทานยาสเตรอยด์ ยาที่รับประทานร่วมด้วย

วิธีการเก็บข้อมูล

1. การเก็บข้อมูลประวัติทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว สาเหตุของการรับประทานยาสเตรอยด์ และรายการยาที่ใช้ประจำ จากเวชระเบียนและการสัมภาษณ์โดยแพทย์ผู้วิจัย ในครั้งแรก
2. การเก็บข้อมูลผลข้างเคียงจากการได้รับวัคซีน จากการศึกษาตรวจร่างกายและการสัมภาษณ์โดยแพทย์ผู้วิจัย ในทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาเจาะเลือด
3. การเก็บข้อมูลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (Rabies neutralizing antibody โดยวิธี RFFIT (Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test) ส่งตรวจที่สถานเสาวภา สภากาชาดไทย ก่อนการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าและในวันที่ 14 และวันที่ 90 หลังจากวันฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า โดยผลลัพธ์หลัก(primary outcome)คือ

สัดส่วนอาสาสมัครที่มีระดับ Rabies neutralizing antibody มากกว่าหรือเท่ากับ 0.05 IU/ml ในวันที่ 14 และผลลัพธ์อันดับรอง(secondary outcome)คือ สัดส่วนอาสาสมัครที่มีระดับ Rabies neutralizing antibody มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml ในวันที่ 90

การดำเนินการวิจัย

1. อาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มสเตียรอยด์รับประทานหรือฉีดในขนาดเท่ากับหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัม/วันเป็นระยะเวลามากกว่า 21 วัน หรือได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดสะสมเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัมและกำลังรับประทานอยู่ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวันจะได้รับการอธิบายถึงโครงการวิจัย อาสาสมัครที่เข้าโครงการจะได้เซ็นใบยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย (ภาคผนวก ก)
2. แพทย์ผู้วิจัยทำการตรวจสอบคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าออก ข้างต้น
3. แพทย์ผู้วิจัยทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย ทบทวนข้อมูลระบบต่างๆ ตามแบบบันทึกข้อมูลและบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลอาสาสมัคร (ภาคผนวก ข หัวข้อข้อมูลทั่วไปและ Baseline Laboratory Test)
4. แพทย์ผู้วิจัยทำการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าPurified Vero cell rabies vaccine (PVRV) modified TRC-ID regimen โดยฉีดเข้าผิวหนัง (intradermal) 2 จุด จุดละ 0.1 มิลลิตรในวันแรก (วันที่ 0) วันที่ 3 วันที่ 7 วันที่ 28 (แบบแผน 2-2-2-0-2-0) บริเวณที่ฉีดคือ ต้นแขนข้างซ้ายและข้างขวา (left และ right upper arm)
5. แพทย์ผู้วิจัยทำการติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยทุกครั้งที่อาสาสมัครมารับวัคซีนตามนัด และบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลอาสาสมัคร (ภาคผนวก ข หัวข้อ Day 90 Laboratory Test)
6. แพทย์ผู้วิจัยทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจวัด ระดับ Rabies virus neutralizing antibody titers (IU/mL) ในวันเริ่มต้นวิจัย (วันที่ 0) วันที่ 14 และวันที่ 90 บันทึกข้อมูลลงในใบเก็บข้อมูลอาสาสมัครปริมาณครั้งละ 2 ซ้อนชา (10 ซีซี) รวมทั้งหมดตลอดการวิจัยคิดเป็นปริมาณเลือด 6 ซ้อนชา (30 ซีซี)(ภาคผนวก ข)
7. วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผลการวิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลของอาสาสมัครที่มี ณ วันที่ 14 ของการศึกษาจะนำมาวิเคราะห์ด้วยคอมพิวเตอร์ โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS for window version 17.0 โดยกำหนดระดับของการทดสอบ ทางสถิติไว้ที่ $\alpha = 0.05$ ดังนี้

1. สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไป อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ค่าทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ผลข้างเคียงจากการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า
2. สัดส่วนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในวันที่ 14 และวันที่ 90 ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95
3. Independent T-test เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อระดับภูมิคุ้มกัน โดยเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มที่มี Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml และมากกว่า 0.5 IU/ml
4. Spearman correlation เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสเต็มเซลล์กับระดับของ Nab.

ระยะเวลาดำเนินการวิจัย ตั้งแต่วันที่ 1 ต.ค.2555– 1 พ.ค. 2556

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

พิจารณาตามหลักจริยธรรมการวิจัยในคน 3 ข้อ ได้แก่ หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) โดยการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระ ในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของอาสาสมัคร โดยไม่มี identifier ในแบบบันทึกข้อมูลที่จะระบุถึงตัวอาสาสมัคร รวมถึงหลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) โดยอาสาสมัครจะได้รับการฉีดวัคซีนในการป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้ไม่พบอันตรายจากการฉีดวัคซีนที่รุนแรง ยกเว้นอาจมีวามแดงบริเวณที่ได้รับวัคซีน โดยทางผู้วิจัยจะมีการติดตามและดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น รวมถึงหลักยุติธรรม คือมีเกณฑ์การคัดเข้าและออกชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างงานวิจัยและมาตรการในการแก้ไข

ตารางที่ 6 แสดงอุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างงานวิจัยและมาตรการแก้ไข

ปัญหา	การแก้ไข
1. ความร่วมมือของอาสาสมัครในการเจาะเลือดและฉีดวัคซีน อาสาสมัครไม่สมัครใจที่จะได้รับวัคซีนระหว่างการวิจัย	กรณีที่มีอาสาสมัครออกจากการศึกษาหลังจากที่รับอาสาสมัครเข้าในการวิจัยครบตามจำนวนที่ประมาณไว้ แพทย์ผู้วิจัยจะทำการเชิญอาสาสมัครรายใหม่เข้าร่วมการวิจัยให้ได้จำนวนตามที่ประมาณไว้
2. กรณีอาสาสมัครมาฉีดยาหรือเจาะระดับ Rabies neutralizing Antibodies ไม่ตรงตามวันนัด	ทำการติดตามอาสาสมัครทางโทรศัพท์ กรณีอาสาสมัครมาติดตามหลังวันกำหนดนัดฉีดยาหรือเจาะระดับ Rabies neutralizing Antibodies หลังวันกำหนดนัด
3. จำนวนอาสาสมัครที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ไม่เพียงพอต่อการศึกษา	ขอเพิ่ม Center ในการทำวิจัย
4. กรณีอาสาสมัครเกิดผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีน	แก้ไขและปฏิบัติตามการจัดการที่ระบุไว้ใน Human Rabies Prevention United States, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ⁽³⁷⁾
5. การวิจัยมีค่าใช้จ่ายและงบประมาณสูงเนื่องจากการเป็นกรวิจัยทดลองยาในอาสาสมัคร จึงมีค่าใช้จ่ายได้แก่ค่าวัคซีน ค่าตรวจ Rabies neutralizing Ab นอกจากนี้ยังมีค่าเจาะเลือดข้อมูลพื้นฐานทางห้องปฏิบัติการข้างต้นทั้งเมื่อเริ่มและสิ้นสุดการได้รับวัคซีน ทั้งนี้เพื่อความปลอดภัยของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัย	ขอทุนสนับสนุนจากองค์กรที่เป็นกลาง

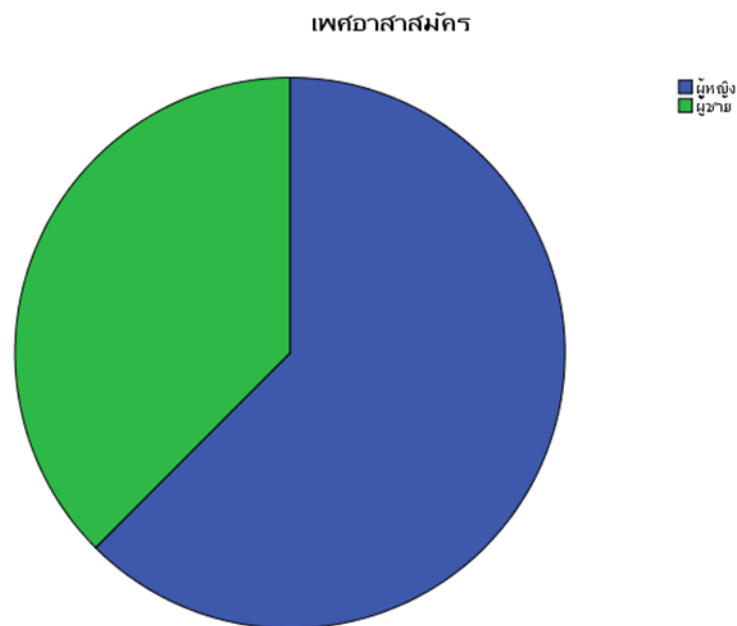
บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิเคราะห์

อาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยากุ่มสเดียรอยด์รับประทานหรือฉีดในขนาดเท่ากับหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัม/วันเป็นระยะเวลามากกว่า 21 วัน หรือได้รับยาสเดียรอยด์ในขนาดสะสมเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัมและกำลังรับประทานอยู่ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อวัน ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลอื่นที่สนใจเข้าร่วมทั้งหมด 17 ราย โดยเริ่มตั้งแต่ 1 ต.ค.2555 ถึง 1 พ.ค. 2556 มีอาสาสมัคร 1 รายที่เจาะเลือดระดับภูมิคุ้มกันพบว่า มี Nab. ขึ้นมากกว่า 0.5 IU/ml ตั้งแต่ก่อนการฉีดวัคซีน จึงเหลืออาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 16 ราย ประกอบด้วยเพศหญิง 10 ราย (62.5%) เพศชาย 6 ราย (37.5%)

รูปที่ 6 แสดงอัตราส่วนอาสาสมัครแบ่งตามเพศที่เข้าร่วมการศึกษา



ในอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา 15 ราย ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าครบตามกำหนดนัด คือในวันที่ 0,3,7,28 มี 1 รายที่ปฏิเสธการเข้าร่วมการฉีดวัคซีนต่อในวันที่ 28 เนื่องจากมีปัญหาเกล็ดเลือดต่ำอันเนื่องจากโรคประจำตัวเดิมของผู้ป่วย

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษามีอายุเฉลี่ย (mean) เท่ากับ 39.7 ± 9.4 ปี และค่ามัธยฐาน (median) 38.1 ปี โดยมีค่าอยู่ในช่วงตั้งแต่ 21-53 ปี อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษารับประทานสเตียรอยด์ขนาดสะสมในช่วง 1 ปี เทียบเท่าเพรดนิโซโลนคิดเป็นค่าเฉลี่ย (mean) 5,454 มก., ค่ามัธยฐาน (median) 5,530 มก. และรับประทานยาสเตียรอยด์ขณะเข้าร่วมโครงการขนาดเทียบเท่าเพรดนิโซโลนคิดเป็นค่าเฉลี่ย (mean) 20.3 มก.ต่อวัน, ค่ามัธยฐาน (median) 20 มก.ต่อวัน

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษามีค่าดัชนีมวลกาย คิดเป็นค่าเฉลี่ย (mean) 25.38 kg/m^2 , ค่ามัธยฐาน (median) 23.86 kg/m^2 โดยจัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ดัชนีมวลกาย $18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$) จำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 56 มีจำนวน 4 ราย คิดเป็นร้อยละ 25 จัดอยู่ในเกณฑ์ท้วม (ค่าดัชนีมวลกาย $25.0-29.9 \text{ kg/m}^2$) และมีจำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 19 จัดอยู่ในเกณฑ์อ้วน (ค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 30 kg/m^2) ดังตารางที่แสดง

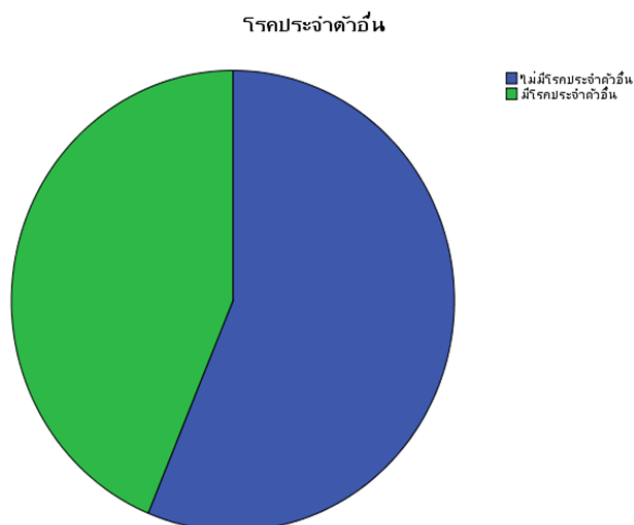
ตารางที่ 7 แสดงอัตราส่วนดัชนีมวลกายของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา

ดัชนีมวลกาย (BMI) kg/m^2	จำนวน	ร้อยละ
<18.5	0	0
18.5-24.9	9	56
25.0-29.9	4	25
30.0 and above	3	19

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษามีโรคประจำตัวที่เป็นข้อบ่งชี้ในการได้รับยาสเตียรอยด์ได้แก่ โรคเลือด จำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 37.5 (AIHA, hypereosinophilia, ITP) โรคผิวหนัง จำนวน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.2 (lupus profundus, pemphigus foliaceus, pemphigus vulgaris, alopecia areata) โรคไตจำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.8 (nephrotic syndrome) โรคปอด จำนวน 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.3 (COPD) และมี 1 ราย ร้อยละ 6.3 ที่รับประทานยาสเตียรอยด์เนื่องจากโรคเลือดและโรคผิวหนัง (Evans syndrome, bullous LE)

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา มีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วย 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 43.8 โดยส่วนใหญ่เป็น ความดันโลหิตสูง 3 ราย ไ้มนันในโลหิตสูง 4 ราย โรคหัวใจขาดเลือด 1 ราย วัณโรคปอด 1 ราย โรคลมชัก 1 ราย

รูปที่ 7 แสดงอัตราส่วนโรคประจำตัวร่วมอื่นของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ



อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษามีรับประทานยาอื่นร่วมด้วยที่อาจมีผลต่อระดับภูมิคุ้มกัน 5 ราย โดยรับประทาน azathioprine 3 ราย cyclosporine 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 31 ของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษา

อาสาสมัครทั้งหมด 17 ราย มีจำนวน 16 ราย ที่ผลเจาะเลือดไม่พบระดับ Nab ในเลือด มีเพียง 1 รายที่เจาะพบระดับ Nab. ก่อนเข้าร่วมโครงการ โดยอาสาสมัครทั้งหมด 16 ราย หลังจากได้รับวัคซีนพบว่าระดับ Nab. ในวันที่ 14 เพิ่มขึ้นจากวันแรกที่ได้รับวัคซีน โดยมีเพียง 13 รายที่มีระดับ Nab. มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml คิดเป็นร้อยละ 81 โดยมีค่าเฉลี่ยระดับของภูมิคุ้มกัน (GMTs) อยู่ที่ 2.63 IU/ml โดยอยู่ในช่วงตั้งแต่ 0.34-21.95 IU/ml และมีอาสาสมัครจำนวน 3 รายที่ระดับ Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml ซึ่งอยู่ในระดับที่ไม่เพียงพอในการป้องกันโรค

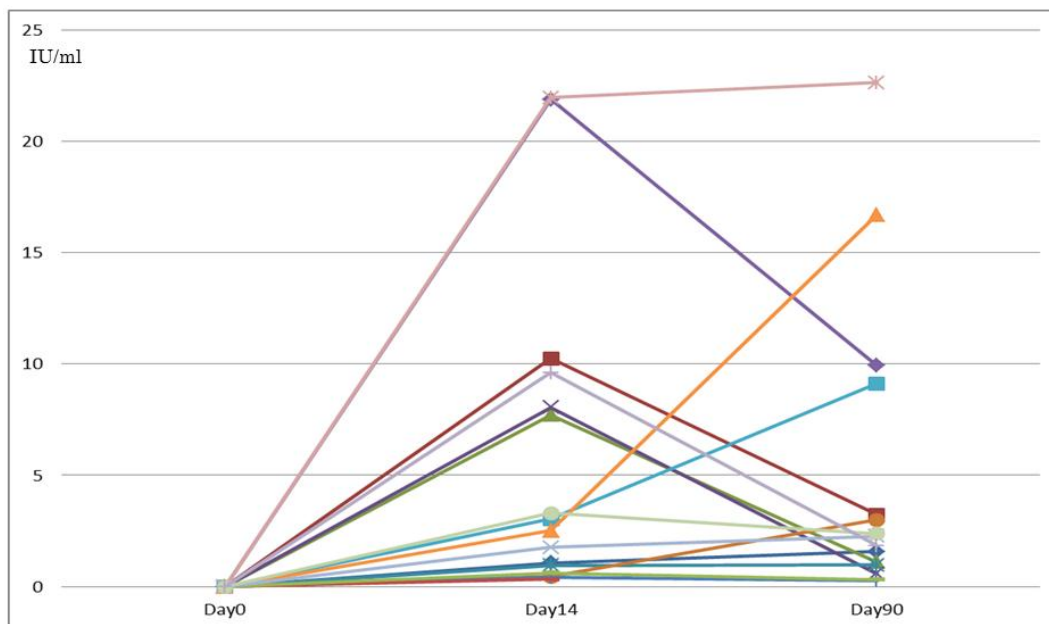
ในวันที่ 90 หลังจากได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามีอาสาสมัคร 1 รายออกจากการศึกษาเหลืออาสาสมัครที่ได้รับการเจาะเลือด 15 ราย ในจำนวนนี้มี 2 รายที่มีระดับ Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml คิดเป็นร้อยละ 86 โดยมีค่าเฉลี่ยระดับภูมิคุ้มกัน (GMTs) อยู่ที่ 2.30 IU/ml โดยอยู่ในช่วงตั้งแต่ 0.28-22.63 IU/ml

ตารางที่ 8 แสดงระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าก่อนและหลังได้รับวัคซีน

คนที่	ระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าก่อน ได้รับวัคซีน (IU/ml)	ระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้า หลังได้รับวัคซีน 14 วัน (IU/ml)	ระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้า หลังได้รับวัคซีน 90 วัน (IU/ml)
1	Negative	0.34	-
2	Negative	0.42	0.28
3	Negative	0.44	3.01
4	Negative	0.62	0.31
5	Negative	0.96	0.98
6	Negative	1.07	1.57
7	Negative	1.77	2.27
8	Negative	2.52	16.71
9	Negative	3.03	9.11
10	Negative	3.31	2.38
11	Negative	7.71	1.11
12	Negative	8.05	0.58
13	Negative	9.61	1.83
14	Negative	10.25	3.22
15	Negative	21.88	9.93
16	Negative	21.95	22.63
17	0.15	270.85	-

เมื่อเปรียบเทียบระดับภูมิคุ้มกันวันที่ 14 กับ 90 มีอาสาสมัครจำนวน 7 รายที่มีระดับภูมิคุ้มกัน
ในวันที่ 90 เพิ่มจากวันที่ 14 คิดเป็นร้อยละ 46

รูปที่ 8 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับภูมิคุ้มกันที่ตรวจพบภายหลังได้รับวัคซีนในวันที่ 14 และ 90



จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มที่มีระดับภูมิคุ้มกันที่น้อยกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 14 กับโรคประจำตัวของผู้ป่วยที่เป็นสาเหตุให้ได้รับยาสเตียรอยด์โดยพบว่ามี 3 รายคิดเป็นร้อยละ 100 มีโรคประจำตัวผิวหนังได้แก่ Lupus profundus, Pemphigus foliaceus, Evans syndrome with bullous LE ในขณะที่ในกลุ่มที่มีระดับภูมิคุ้มกันมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml มีโรคประจำตัวผิวหนังเพียง 3 รายจาก 13 รายคิดเป็นร้อยละ 23.1 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P=0.013$) นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาในการรับประทานยาโดยในกลุ่มที่มีระดับภูมิคุ้มกันน้อยกว่า 0.5 IU/ml มี 3 รายคิดเป็นร้อยละ 100 ที่รับประทานยาสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานานกว่า 1 ปี ในขณะที่กลุ่มที่มีระดับภูมิคุ้มกันมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml มีเพียง 4 รายจาก 13 รายคิดเป็นร้อยละ 30.8 ที่รับประทานยาสเตียรอยด์มานานกว่า 1 ปี ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.029$) โดยเมื่อเปรียบเทียบเฉพาะในกลุ่มที่ทานยาสเตียรอยด์มานานกว่า 1 ปีพบว่าในกลุ่มที่มีภูมิคุ้มกันน้อยกว่า 0.5 IU/ml และกลุ่มที่ภูมิคุ้มกันมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml มีปริมาณสะสมสเตียรอยด์สะสม 6,988 มก. และ 8,741 มก. ตามลำดับแต่ไม่พบความแตกต่างกันที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.604$) แสดงให้เห็นว่าปัจจัยทางด้านโรคประจำตัวโรคผิวหนังกับระยะเวลาที่รับประทานยาสเตียรอยด์ อาจมีผลต่อระดับภูมิคุ้มกัน โดยไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง เพศ, อายุ, ดัชนีมวลกาย (BMI), โรคประจำตัวอื่นที่เป็นร่วมด้วย, การรับประทานยากดภูมิอื่น ระหว่างกลุ่มที่มี Nab. มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml กับกลุ่มที่มี Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml โดยในกลุ่มที่มี Nab. มากกว่าหรือเท่ากับ

0.5 IU/ml มีอัตราส่วนเพศชาย:หญิง 5:8 อายุเฉลี่ย 40.9 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 25.83 มีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วยร้อยละ 58.84 มีรับประทานยากดภูมิคุ้มกันอื่นร่วมด้วยร้อยละ 30.76 และในกลุ่มที่มี Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml มีอัตราส่วนเพศชาย:หญิง 1:2 อายุเฉลี่ย 34.5 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 23.41 โดยไม่พบว่ามีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วย มีรับประทานยากดภูมิคุ้มกันอื่นร่วมด้วยร้อยละ 33.33

เมื่อนำมาหาความสัมพันธ์ระหว่าง 2 กลุ่มที่มีระดับ Nab. มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml เทียบกับกลุ่มที่มี Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 14 กับปริมาณสเตียรอยด์ไม่พบความสัมพันธ์ทางสถิติระหว่างปริมาณที่ได้รับสะสมในช่วง 1 ปีก่อนเข้าร่วมการศึกษา ($p=0.415$) และปริมาณขณะเข้าร่วมการศึกษา ($p=0.466$) โดยมีค่าเฉลี่ยปริมาณสเตียรอยด์ที่ได้รับสะสมในช่วง 1 ปีก่อนเข้าร่วมการศึกษา (mean) 5,100 มก. (range 700-10,900) และ 6,988 มก. (range 1,205-10,580) ตามลำดับ และค่าเฉลี่ยขณะเข้าร่วมการศึกษา 19.62 มก. (range 10-30), และ 23.33 มก. (range 20-25) ตามลำดับ

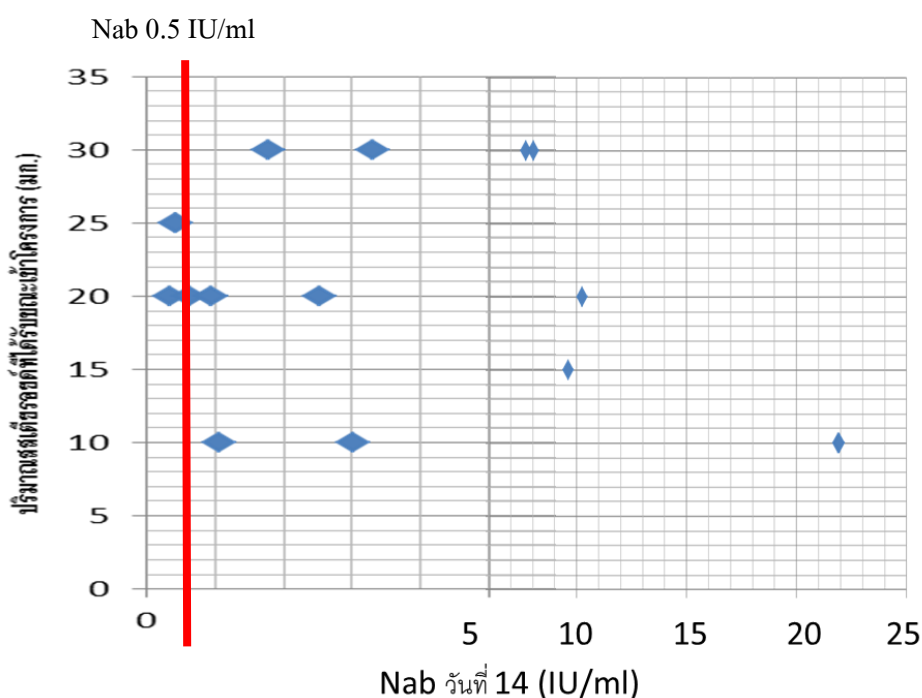
ตารางที่ 9 แสดงคุณสมบัติของอาสาสมัครระหว่างกลุ่มที่มี Nab. มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml กับกลุ่มที่น้อยกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 14

คุณสมบัติอาสาสมัคร	กลุ่มอาสาสมัครที่มีระดับ RFFIT ≥ 0.5 IU/ml 13 ราย	กลุ่มอาสาสมัครที่มีระดับ RFFIT < 0.5 IU/ml 3 ราย	p-value
เพศชาย : หญิง	5:8	1:2	0.869
อายุ (ปี)	40.9	34.5	0.308
ดัชนีมวลกาย (กก/ม ²)	25.83	23.41	0.496
โรคประจำตัวที่เป็นข้อบ่งชี้ในการรับประทานยาสเตียรอยด์	AIHA (3), NS (3), Hypereosinophilia (2), Pemphigus vulgaris (2), Alopecia areata (1), ITP (1), COPD (1)	Lupus profundus (1), Pemphigus foliaceus (1), Evans syndrome and bullous LE (1)	
ระยะเวลารับประทานยาสเตียรอยด์มากกว่า 1 ปี	4 (30.8%)	3 (100%)	0.029
โรคประจำตัวอื่น เช่น ความดันโลหิตสูง, ไชมันในเลือดสูง, หัวใจ, วัณโรคปอด, ลมชัก (%)	7 (58.84)	0 (0)	0.090
ยากดภูมิคุ้มกันอื่นที่รับประทานร่วม (%)	4 (30.76)	1 (33.33)	0.931
ปริมาณยาสเตียรอยด์ที่รับประทานสะสมในช่วง 1 ปีก่อนเข้าร่วมโครงการ (มก.)	5,100 range 700-10,900	6,988 range 1,205-10,580	0.415
ปริมาณยาสเตียรอยด์ที่รับประทานขณะเข้าร่วมโครงการ (มก.)	19.62 range 10-30	23.33 range 20-25	0.466

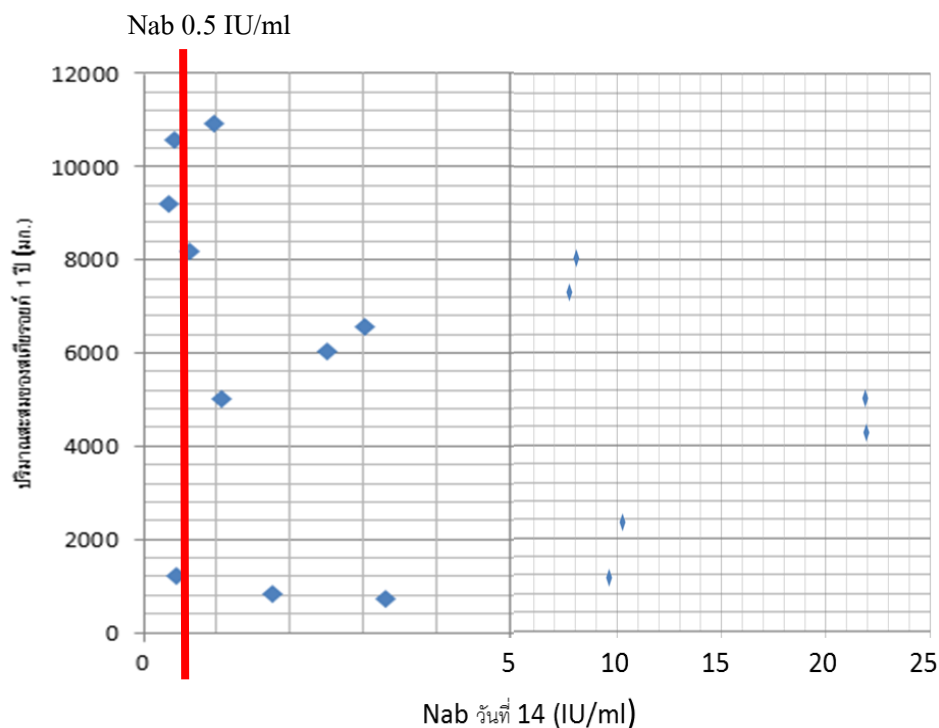
มีข้อสังเกตคุณสมบัติฐานเพิ่มเติมที่อาจจะมีผลต่อระดับการตอบสนองของวัคซีน Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml โดยในกลุ่มที่มี Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml. ในวันที่ 14 พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาสเตียรอยด์

ขณะเข้าร่วมการศึกษามากกว่าหรือเท่ากับ 20 มก./วัน คิดเป็นร้อยละ 100 ในขณะที่กลุ่มที่มี Nab. มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml จะมีผู้ป่วยเพียง 8 รายจากจำนวน 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.5 และไม่พบผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์ขนาดน้อยกว่า 20 มก./วันที่มีระดับของภูมิคุ้มกัน Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml เลย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.195$) เมื่อนำมาคำนวณความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสะสมของสเตียรอยด์ที่ได้รับสะสมในช่วง 1 ปีก่อนเข้าร่วมการศึกษากับระดับภูมิคุ้มกันในวันที่ 14 และ 90 มีแนวโน้มถึงความสัมพันธ์ผกผันกัน กล่าวคือในปริมาณสเตียรอยด์ที่มากขึ้นมีผลทำให้ระดับภูมิคุ้มกันมีค่าต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.034, 0.018$) และเมื่อคำนวณความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสเตียรอยด์ขณะเข้าร่วมโครงการกับระดับภูมิคุ้มกันที่เพิ่มขึ้นในวันที่ 14 พบว่ามีแนวโน้มถึงความสัมพันธ์ผกผันกันเช่นเดียวกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.175$) ในขณะที่วันที่ 90 มีความสัมพันธ์ผกผันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.043$)

รูปที่ 9 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสเตียรอยด์ที่ได้รับขณะเข้าร่วมโครงการกับระดับ Nab. ในวันที่ 14



รูปที่ 10 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสะสมของสเตียรอยด์ที่ได้รับ 1 ปีก่อนเข้าร่วมโครงการ
กับระดับ Nab. ในวันที่ 14



อาสาสมัครที่มีระดับภูมิคุ้มกันในวันที่ 14 หรือ 90 น้อยกว่า 0.5 IU/ml มีจำนวน 4 รายจาก
จำนวนทั้งหมด 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 25

ตารางที่ 10 แสดงคุณสมบัติของผู้ป่วยที่มีระดับ Nab.<0.5 IU/ml ในวันที่ 14 และ 90

age	sex	BMI	Underlying disease	Co-disease	Other immuno suppressive.	Acc. dose of steroid	Curr. dose of steroid	Duration	Nab. day 14	Nab. day 90
21	F	22.89	Evans syndrome & bullous LE	-	-	9180	20	>1 year	0.34	-
33	M	23.99	Pemphigus foliaceus	-	Azathioprine 150 mg./day	10,580	25	>1 year	0.42	0.28
49	F	23.37	Lupus profundus	-	-	1,205	25	>1 year	0.44	3.01
29	M	36.29	Nephrotic syndrome	HT	Cyclosporine 200 mg./day	8,185	20	<1 year	0.62	0.31

ในอาสาสมัครที่มีระดับ Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 90 เป็นผู้ป่วยโรค Nephrotic syndrome ซึ่งมีระดับ Nab. วันที่ 14 มากกว่า 0.5 IU/ml แต่มีระดับลดลงในวันที่ 90 หลังได้รับวัคซีน
อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการฉีดวัคซีน เช่น anaphylaxis, angioedema มีพบแดงบริเวณที่ฉีดยาจำนวน 2 ราย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

ภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง (purified vero rabies vaccine PRVC) แบบหลังสัมผัสโรค โดยวิธีการฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง ในวันที่ 0,3,7,28 ในอาสาสมัครที่ได้รับยาสเตียรอยด์ จำนวน 16 รายนั้น มีสัดส่วนการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าด้วยวิธีการตรวจวัดระดับ Nab. ในวันที่ 14 คิดเป็นร้อยละ 81 โดยมีค่าเฉลี่ยระดับของภูมิคุ้มกัน (GMTs) อยู่ที่ 2.63 IU/ml โดยปัจจัยที่มีผลต่อระดับ Nab. ที่ต่ำกว่า 0.5 IU/ml จากการศึกษานี้ได้แก่โรคประจำตัวของผู้ป่วยที่เป็นสาเหตุให้ได้รับยาสเตียรอยด์ ในกลุ่มโรคประจำตัวผิวหนัง ($P=0.013$) นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาในการรับประทานยาสเตียรอยด์ที่มากกว่า 1 ปี ($P=0.029$) นอกจากนี้ปริมาณสเตียรอยด์ที่ได้รับในช่วง 1 ปีก่อนเข้าร่วมโครงการมีความสัมพันธ์ผกผันกับระดับภูมิคุ้มกันในวันที่ 14 และ 90 ($P=0.034, 0.018$) รวมถึงปริมาณสเตียรอยด์ขณะเข้าร่วมโครงการมีความสัมพันธ์ผกผันกับระดับภูมิคุ้มกันในวันที่ 90 ($P=0.043$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อพิจารณาในปริมาณของยาสเตียรอยด์ที่ทานขณะเข้าร่วมโครงการตั้งแต่ 20 กรัมต่อวันมีแนวโน้มจะส่งผลให้ระดับภูมิคุ้มกันต่ำกว่าระดับที่ป้องกันโรคได้ในวันที่ 14 และ 90 หลังได้รับวัคซีน จากการศึกษาพบว่าภายหลังได้รับการฉีดวัคซีนแล้วไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง ที่พบคือมีแดงบริเวณที่ฉีดยา ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้ในคนทั่วไปเช่นกัน

อภิปรายผลการวิจัย

อาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยากลับสเตียรอยด์ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การวิจัยได้แก่ได้รับการรักษาด้วยยากลับสเตียรอยด์รับประทานหรือฉีดในขนาดเท่ากับหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัม/วันเป็นระยะเวลามากกว่า 21 วัน หรือได้รับยาสเตียรอยด์ในขนาดสะสมเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัมและกำลังรับประทานอยู่ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวัน ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สาเหตุที่เลือกยาสเตียรอยด์เนื่องจากมีข้อมูลแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างยากับระดับภูมิคุ้มกันร่างกายโดยยาสเตียรอยด์มีผลต่อความผิดปกติของ macrophage ซึ่งส่งผลให้เกิดขบวนการ phagocytosis ที่ผิดปกติและทำให้ความสามารถในการทำหน้าที่ antigen presenting cell ลดลงส่งผลให้ B-cell lymphocyte ไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันที่จำเพาะได้เพียงพอ รวมถึง T-cell lymphocyte ที่มีปริมาณลดลงในกระแสเลือด⁽⁶⁾ ซึ่งอาจส่งผลต่อการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าซึ่งเป็นวัคซีนกลุ่มที่เป็น Protein vaccine ซึ่งต้อง

อาศัย T-cell (T cell dependent antigen) ทำให้สร้างระดับภูมิคุ้มกันได้ไม่เพียงพอ ส่วนสาเหตุที่เลือกระดับยาระดับนี้เนื่องจากมีการศึกษาก่อนหน้านี้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสเตียรอยด์และโอกาสติดเชื้อจัดทำโดย Andreas E. Stuck และคณะ⁽³⁴⁾ พบว่าการที่ผู้ป่วยได้รับยาสเตียรอยด์มีโอกาสติดเชื้อมากกว่าโดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับยาปริมาณสะสมเทียบเท่าเพรดนิโซโลนมากกว่า 700 มิลลิกรัม หรือได้รับยาต่อวันมากกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิกรัม/วัน แต่ยังไม่มีการศึกษาโดยตรงถึงระดับยาสเตียรอยด์ต่อผลระดับภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนรวมถึงวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า จากการศึกษาที่มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 16 ราย เนื่องจากมีอาสาสมัครที่ไม่เข้าเกณฑ์จำนวนมาก ได้แก่มีประวัติได้รับวัคซีนมาก่อน ได้รับยาเคมีบำบัด รวมถึงผู้ป่วยปฏิเสธการเข้าร่วมเนื่องจากต้องเจ็บตัวจากการฉีดยาเข้าชั้นผิวหนังหลายครั้ง รวมถึงผู้ที่ปฏิเสธการได้รับการฉีดวัคซีนมาก่อนแต่พบว่ามีการติดเชื้อภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นมาก่อนได้รับการฉีดวัคซีน 1 ราย ไม่มีรายใดขาดการได้รับวัคซีนหรือติดตามผลใน 14 วันแรก มีเพียง 1 รายที่ขอออกจากการศึกษาหลังวันที่ 14 เนื่องจากโรคประจำตัวที่เป็นอยู่ในจำนวนอาสาสมัคร 16 รายประกอบด้วยเพศหญิง 10 ราย (62.5%) เพศชาย 6 ราย (37.5%) อายุเฉลี่ย (mean) 39.7 ปีซึ่งค่าอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกับค่ามัธยฐานของอายุ ซึ่งอายุที่มากอาจมีผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ลดลงได้ แต่การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว โดยมีช่วงอายุตั้งแต่ 21-53 ปี

อาสาสมัครส่วนใหญ่มีค่าดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์ปกติถึงค่อนข้างอ้วน โดยมีค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย(mean) คือเท่ากับ 25.38 kg/m^2 มีจำนวน 9 รายคิดเป็นร้อยละ 56.3 จัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ คือมีค่าดัชนีมวลกาย $18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$ อีก 4 รายคิดเป็นร้อยละ 25 จัดอยู่ในเกณฑ์ท้วม คือมีค่าดัชนีมวลกาย $25.0 - 29.9 \text{ kg/m}^2$ และมี 3 รายคิดเป็นร้อยละ 19 จัดอยู่ในเกณฑ์ อ้วน คือมีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 30 kg/m^2 นอกจากนี้โรคร่วมที่พบได้ส่วนใหญ่ ได้แก่ความดันโลหิตสูงจำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 30 ส่วนใหญ่ต้องใช้อาบน้ำควบคุมความดันตั้งแต่ 1-2 ชนิดโดยสามารถควบคุมได้ค่อนข้างดี

สาเหตุที่ทำให้อาสาสมัครได้รับยาสเตียรอยด์ โดยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเลือดจำนวน 6 ราย โรคผิวหนัง 5 ราย โรคไต 3 ราย โรคปอด 1 ราย และมีโรคร่วมเลือดและผิวหนัง 1 ราย โดยมีขนาดสะสมของสเตียรอยด์ในอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาในช่วง 1 ปีเทียบเท่าเพรดนิโซโลนคิดเป็นค่าเฉลี่ย(mean) 5,454 มก.ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับค่ามัธยฐาน และขนาดสเตียรอยด์ขณะเข้าร่วมโครงการขนาดเทียบเท่าเพรดนิโซโลนคิดเป็นค่าเฉลี่ย(mean) 20.3 มก.ต่อวันซึ่งมีค่าใกล้เคียงมัธยฐาน

การวัดระดับของภูมิคุ้มกันโดยวิธีการตรวจวัดระดับ Rabies neutralizing antibody พบว่ามี 1 รายที่มีภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นมาก่อน Nab. มากกว่า 0.5 IU/ml ซึ่งอาสาสมัครปฏิเสธการได้รับวัคซีนมาก่อนซึ่งการมีภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าไม่สามารถเกิดได้เองตามธรรมชาติแสดงว่าอาสาสมัครต้องเคยได้รับวัคซีนมาก่อน จากการสัมภาษณ์อาสาสมัครปฏิเสธการได้รับวัคซีนในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา จึงอาจเป็นไปได้ว่าอาสาสมัครเคยได้รับการฉีดวัคซีนแต่นานมากกว่า 10 ปีมาแล้ว ทั้ง 16 รายตรวจไม่พบค่า Nab. ก่อนเข้าร่วมการศึกษา อาสาสมัครได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบหลัง

สัมผัสโรคสูตร Modified Thai Red Cross Regimen โดยพบสัดส่วนของอาสาสมัครที่มีภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าได้แก่สามารถตรวจวัดระดับ Nab. มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml คิดเป็นร้อยละ 81 ในวันที่ 14 และร้อยละ 86 ในวันที่ 90 ซึ่งแม้ว่าจะเป็นอัตราส่วนที่สูงแต่การที่เป็นโรคพิษสุนัขบานั้นเป็นแล้วถึงตาย ประสิทธิภาพของวัคซีนจึงควรใกล้เคียง 100% เมื่อพิจารณาถึงภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้น พบว่ามีค่าเฉลี่ย(GMTs)เท่ากับ 2.63 IU/ml สาเหตุที่เลือกใช้สูตรวัคซีน Modified Thai Red Cross โดยวิธีฉีดวัคซีนเข้าในผิวหนังเนื่องจากเป็นวิธีที่สามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีและใช้ปริมาณวัคซีนน้อยกว่าร่วมกับจำนวนครั้งที่มาเพียง 4 ครั้งและจากข้อมูลประสิทธิภาพของวัคซีนสูตรนี้โดยทำการศึกษาในคนภูมิคุ้มกันปกติโดยระดับภูมิคุ้มกันจากการได้รับวัคซีนทำโดยผลกามาตและคณะ⁽³⁸⁾ โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบการฉีดวัคซีน 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 (2-2-2-1-1) โดยใช้วัคซีน CPRV และ PVRV เลย แสดงว่าการได้รับวัคซีน PVRV ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับสเตียรอยด์มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันน้อยกว่าประชากรกลุ่มทั่วไป

ทั้งนี้เมื่อวิเคราะห์แล้วพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นกับลักษณะทางคลินิกของอาสาสมัครที่ได้รับยาสเตียรอยด์โดยพบว่าโรคประจำตัวผิวหนังและระยะเวลาที่รับประทานยามากกว่า 1 ปี มีแนวโน้มพบมากกว่าในกลุ่มที่มีระดับ Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 14 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.013$ และ $P=0.029$) นอกจากนี้ยังพบว่าในปริมาณยาสเตียรอยด์ที่รับประทานขณะเข้าร่วมการศึกษาที่ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 20 มก. มีแนวโน้มพบในอัตราส่วนที่มากกว่าในกลุ่มที่มี Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 14 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.195$) และยังพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับภูมิคุ้มกันในวันที่ 14 และ 90 กับปริมาณยาสเตียรอยด์ที่รับประทานสะสมก่อนเข้าร่วมโครงการในทิศทางผกผันกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.034$ และ 0.018) นอกจากนี้ปริมาณยาสเตียรอยด์ที่ได้รับขณะเข้าร่วมโครงการกับระดับภูมิคุ้มกันในวันที่ 90 มีความสัมพันธ์ในทิศทางผกผันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ($P=0.043$) ส่วนปัจจัยเรื่องเพศ อายุ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัวร่วมอื่น รวมถึง ยาที่รับประทานร่วมที่อาจมีผลต่อระดับภูมิคุ้มกัน ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม

สมมุติฐานเดิมที่มีความกังวลเกี่ยวกับผลของยาสเตียรอยด์ต่อความผิดปกติของ macrophage ซึ่งส่งผลให้เกิดขบวนการ phagocytosis ที่ผิดปกติและทำให้ความสามารถในการทำหน้าที่ antigen presenting cell ลดลงส่งผลให้ B-cell lymphocyte ไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันที่จำเพาะได้เพียงพอ

รวมถึง T-cell lymphocyte ที่มีปริมาณลดลงในกระแสเลือด⁽⁶⁾ซึ่งอาจส่งผลต่อการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าซึ่งเป็นวัคซีนกลุ่มที่เป็น Protein vaccine ซึ่งต้องอาศัย T-cell lymphocyte (T cell dependent antigen) ทำให้สร้างระดับภูมิคุ้มกันได้ไม่เพียงพอ แต่การศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาการทำงานของ macrophage และ lymphocyte โดยตรงทำให้ไม่ทราบว่ามีความผิดปกติดังกล่าวเกิดขึ้นจริงหรือไม่เพียงใด ซึ่งจากหลักการดังกล่าวอาจมีผลทำให้ระดับภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์มีระดับภูมิคุ้มกันขึ้นไม่เพียงพอในระดับป้องกันโรค โดยพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับภูมิคุ้มกันที่น้อยลงกับปริมาณสเตียรอยด์ขนาดสะสมที่มากขึ้นจากการศึกษานี้ แต่เนื่องจากจำนวนอาสาสมัครที่ศึกษามีปริมาณน้อย ทำให้ไม่สามารถคำนวณถึงความสัมพันธ์ที่ชัดเจนทางสถิติ

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำในอาสาสมัครกลุ่มต่างๆ เช่น เหาหวาน, HIV ที่มีระดับ CD 4 ต่ำ, โรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการล้างไต 2 ครั้งต่อสัปดาห์ พบว่ามีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่แตกต่างกัน เช่น จากการศึกษาของธีระพงษ์ ตันทวีเชิธรและคณะ⁽³⁾ทำในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็น HIV 10 รายพบว่าในผู้ป่วยที่มีระดับ CD 4 น้อยกว่า 200/ul จำนวน 3 ใน 7 รายมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า (4-4-4-0-2-2) น้อยกว่าระดับที่ป้องกันโรค โดยพบ Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 14 หลังจากได้รับวัคซีน แม้ว่าจะได้รับวัคซีนฉีดเข้าในผิวหนังในขนาดเป็น 2 เท่าเทียบกับผู้ป่วยปกติ โดยในสมมุติฐานที่ผู้ป่วย HIV จะมีความบกพร่องในการลดจำนวนของ T helper cell (CD4) ซึ่งมีความจำเป็นในการส่งสัญญาณต่อการทำงานของ B cell lymphocyte ในการสร้าง antibody ซึ่งก็คือภูมิคุ้มกันต่อวัคซีน โดยจากงานวิจัยนี้ได้ให้คำแนะนำในการปฏิบัติในกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่านอกจากจะมีการรักษาบาดแผลที่ถูกต้อง ร่วมกับการให้ immunoglobulin การวัดระดับภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีนก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำในรายที่มีบาดแผลถูกกัดที่รุนแรง นอกจากนี้อาจต้องมีการศึกษาต่อถึงการเพิ่มปริมาณวัคซีนรวมถึงการฉีด immunoglobulin เข้าในรายที่ภูมิคุ้มกันไม่ขึ้นด้วย

นอกจากนี้ยังมีรายงาน โดย Emile H. และคณะ⁽³⁹⁾ในผู้ป่วยที่เป็น B cell lymphoma ระยะที่ 4 ที่ถูกหมาจิ้งจอกที่เป็นโรคพิษสุนัขบ้ากัด โดยได้รับวัคซีนฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (1-1-1-1-1) พบว่ามีระดับภูมิคุ้มกันหลังให้ได้รับวัคซีน 0.2 IU/ml ผู้ป่วยได้รับการฉีดวัคซีนซ้ำในขนาด 2 เท่า หลังจากนั้นจึงมีระดับภูมิคุ้มกันอยู่ที่ 2.73 IU/ml ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด 7 เดือนต่อมาพบว่าหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดพบว่าระดับภูมิคุ้มกันลดลง 0.15 IU/ml ผู้ป่วยต้องได้รับการฉีดวัคซีนกระตุ้นซ้ำ โดยในสมมุติฐานโรค B cell lymphoma เป็นความผิดปกติของการแบ่งตัวที่มากกว่าปกติของ B lymphocyte ซึ่งมีบทบาทในการสร้าง antibody ต่อวัคซีน ซึ่งน่าจะเป็นเหตุให้มีการตอบสนองต่อวัคซีนไม่ดี ร่วมกับในระยะหลังในผู้ป่วยรายนี้มีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วยอาจเป็นเหตุให้ระดับภูมิคุ้มกันลดลงจากรายงานนี้ได้แนะนำว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรมีการให้วัคซีนเพิ่มขนาดรวมถึงติดตามค่า Nab. เป็น

ระยะอย่างน้อย 1 ปี และแนะนำเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดถ้าสามารถทำได้จนกว่าจะมีระดับภูมิคุ้มกันขึ้นถึงระดับที่ป้องกันโรคได้

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานทำโดย วราภรณ์ พลเมือง⁽⁴⁾ โดยใช้สมมุติฐานว่าโรคเบาหวานทำให้เกิดความผิดปกติของภูมิคุ้มกันได้ตั้งแต่ macrophage ทำงานไม่ดีทำให้หน้าที่ในการเป็น antigen presenting cell ได้ไม่ดี ส่งผลให้ B cell lymphocyte ไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้เพียงพอ รวมถึงอาจพบมีความผิดปกติของ T cell lymphocyte ร่วมด้วย ร่วมกับมีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่กับไวรัสตับอักเสบบีพบว่ามีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันระดับต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวาน 33 ราย ระยะเวลาเฉลี่ยของการเป็นเบาหวาน 6.9 ปีโดยมีค่าเฉลี่ยน้ำตาลสะสม (HbA1C) 8.62 % โดยให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรค PVRV โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0, 7 และ 28 พบว่ามีระดับ Nab. คิดเป็นร้อยละ 100 ในวันที่ 42 หลังจากได้รับวัคซีนเข็มแรก ซึ่งจากการศึกษานี้ไม่พบผลที่แตกต่างอาจเป็นผลเนื่องจากไม่มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันหรือมีความผิดปกติเกิดขึ้นแต่ไม่มากพอในการส่งผลต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตวายที่ล้างไต 2 ครั้งต่อสัปดาห์ทำโดย ชีรภาพ ฐานิสโรซึ่งมีสมมุติฐานคล้ายกัน โดยทำในผู้ป่วย 14 รายที่ได้รับการล้างไตทางเส้นเลือดสามต่อสัปดาห์ 2 ครั้งต่อสัปดาห์พบว่าร้อยละ 100 มีระดับภูมิคุ้มกันมากกว่าระดับป้องกันโรคในวันที่ 14 นับจากฉีดวัคซีนวันแรก และร้อยละ 92.8 ในวันที่ 90 การศึกษาต่อมาทำโดย Mastroeni I. และคณะ⁽⁴⁰⁾ เปรียบเทียบในผู้ป่วย 260 คน โดยเปรียบเทียบผู้ป่วยระหว่างอายุมากกว่า 50 ปีกับกลุ่มที่อายุ 11-25 ปีพบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีการตอบสนองต่อวัคซีนในระดับที่ป้องกันโรคแต่เมื่อดูในระดับภูมิคุ้มกันพบว่าในกลุ่มที่อายุมากกว่า 50 ปี มีการตอบสนองภูมิคุ้มกันน้อยกว่าจากการศึกษานี้แนะนำว่าอาจพิจารณาเพิ่มครั้งของการฉีดวัคซีนในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากและมีแนวโน้มที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันน้อยกว่ากลุ่มคนทั่วไป จะเห็นได้ว่าจากงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ทำในกลุ่มผู้ป่วยพบว่าประเภทและระดับความรุนแรงของภาวะภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติที่แตกต่างกันมีผลทำให้ระดับภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อโรคพิษสุนัขบ้าต่างกัน จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่มีระดับภูมิคุ้มกัน Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 14 มีจำนวน 3 ราย โดยในทั้ง 3 รายมีโรคประจำตัวที่เป็นเหตุให้ได้รับประทานยาสเตียรอยด์ได้แก่ โรคผิวหนัง Lupus profundus, Pemphigus foliaceus, Evan syndrome and bullous LE ซึ่งในโรคประจำตัวเองที่มีความผิดปกติในภูมิคุ้มกันในชั้นบริเวณผิวหนังและชั้นใต้ผิวหนังอาจมีผลทำให้การกระตุ้นทางภูมิคุ้มกันผ่านทางชั้นผิวหนังได้น้อยกว่าคนทั่วไปเมื่อเปรียบเทียบกับในกลุ่มที่มี Nab. มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml ซึ่งพบโรคประจำตัวโรคผิวหนังเพียง 3 ราย จากทั้งหมด 13 ราย มี 2 รายที่เป็น pemphigus vulgaris และมี 1 รายเป็นจาก Alopecia areata

ก่อนหน้านี้มีการศึกษาถึงปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าอันเป็นผลจากการรับประทานยา โดยมีการศึกษาโดย Marguerite P. และคณะ⁽³⁶⁾ ในสัตว์แพทย์ที่ได้รับวัคซีนโรค

พิษสุนัขบ้าร่วมกับ Chloroquine ขนาด 300 มก.ต่อสัปดาห์ซึ่งเป็นขนาดยาที่ใช้ในการป้องกันโรค มาลาเรียก่อนที่จะเข้าไปในพื้นที่ระบาด โดยเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา Chloroquine โดยใช้วัคซีน HDCV.ฉีดเข้าในผิวหนังในวันที่ 0, 7, 28 พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา Chloroquine มีระดับ ภูมิคุ้มกันหลังฉีดวัคซีนที่ต่ำกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญ โดยได้อธิบายสมมุติฐานจากการ ทดลองในหนูพบว่า Chloroquine มีผลต่อการเพิ่มระดับ PH ใน lysosome ซึ่งอยู่ในขั้นตอนหนึ่งของการ กระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีน ได้แก่ หลังจากที่ร่างกายได้รับวัคซีนที่เป็น antigen ตัว macrophage จะทำหน้าที่ phagocytosis และ lysosomal enzyme ที่อยู่ใน lysosomes ของ macrophage จะช่วยส่ง สัญญาไปที่ T cell lymphocyte และทำงานร่วมกับ B cell lymphocyte สร้าง antibody ตอบสนองต่อ วัคซีน การที่ยาทำให้ระดับ PH ใน lysosome เปลี่ยนไปจะมีผลต่อการทำงานของ lysosomal enzyme ทำให้การสร้าง antibody ต่อวัคซีนลดลงนอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงยา Chloroquine ที่สามารถยับยั้ง การสร้าง immunoglobulin จาก lymphocyte เอง ซึ่งจากการศึกษานี้ได้ตัดผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ออกไป

จากการศึกษานี้มีผู้ป่วยบางรายได้รับการรักษาด้วย azathioprine ซึ่งยาตัวนี้เมื่อเข้าสู่ร่างกาย จะเปลี่ยนแปลงเป็น mercaptopurine ซึ่งจะยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้าง DNA ซึ่งจะส่งผลกระทบต่อ การแบ่งตัวของ T cell และ B cell lymphocyte ซึ่งอาจมีผลต่อการสร้างภูมิคุ้มกันต่อวัคซีน ร่วมกับมีบาง รายได้รับยา cyclosporine ซึ่งยาตัวนี้จะจับกับ cyclophilin สร้างเป็น complex ยับยั้งการทำงานของ enzyme calcineurin ซึ่งจะมีผลต่อการทำงานของ T cell lymphocyte ก่อนหน้านี้นี้มีรายงาน โดย Rodríguez-Romo R⁽⁴¹⁾ และคณะในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนถ่ายไตโดยได้รับยา cyclosporine 120 มก./ วัน., mycophenolate mofetil (MMF) 750 มก./วัน ,และ prednisone 5 มก./วัน และได้รับวัคซีน PVRV (1-1-1-1) พบว่ามีระดับภูมิคุ้มกันมากขึ้นในระดับที่ป้องกันโรคหลังครั้งที่ 3 แต่หลังจากติดตาม 28 วันพบว่า มีระดับ Nab. ที่ลดลง ผู้ป่วยได้รับการฉีดวัคซีนซ้ำร่วมกับบด MMF และลดขนาดยา cyclosporine หลังจากติดตามไป 12 เดือนพบว่ายังมีระดับภูมิคุ้มกันที่เพียงพอในการป้องกันโรค ซึ่ง ผลของภูมิคุ้มกันที่มากขึ้นอาจเป็นผลจากการลดขนาดยากดภูมิคุ้มกันร่วมกับมีการฉีดวัคซีนกระตุ้นจาก แต่จากการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของการได้รับยาใน 2 กลุ่มที่มี Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml และ กลุ่มที่มี Nab. มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml ในวันที่ 14

เมื่อพิจารณาคุณลักษณะของอาสาสมัครที่มีระดับ Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 90 มี 2 ราย โดย 1 รายเป็นผู้ป่วย Pemphigus foliaceus ที่มีระดับ Nab. ในวันที่ 14 น้อยกว่า 0.5 IU/ml อีกราย เป็นผู้ป่วย Nephrotic syndrome ที่มีระดับ Nab. ในวันที่ 14 มากกว่า 0.5 IU/ml แต่มีระดับลดลงใน วันที่ 90 โดยผู้ป่วยรับประทานยา cyclosporine ร่วมกับรับประทานยาเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัมต่อ วัน และมีประวัติรับประทานยาเพรดนิโซโลนสะสมในช่วง 1 ปี 8,185 มก. ซึ่งมีหลายปัจจัยที่อาจเป็น เหตุทำให้ระดับ Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 90

ในกลุ่มที่มีระดับ Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml ในวันที่ 14 และ 90 ทุกรายมีประวัติทานเพรดนิโซโลนมากกว่า 20 มิลลิกรัม ระดับยาเพรดนิโซโลนที่มากกว่า 20 มก.ต่อวัน อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ระดับ Nab. น้อยกว่า 0.5 IU/ml

เมื่อพิจารณาถึงการตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์พบว่าได้ผลร้อยละ 81 ในวันที่ 14 และร้อยละ 86 ในวันที่ 90 คิดเป็นอัตราการตอบสนองของอาสาสมัครที่ได้รับยาสเตียรอยด์ต่อวัคซีนในวันที่ 14 และ 90 คิดเป็นร้อยละ 75 ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงระดับยาสเตียรอยด์กับระดับภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อวัคซีนพิษสุนัขบ้าโดยตรงแต่มีการศึกษาโดย A. de Roux⁽¹⁴⁾ โดยทำในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพองที่ได้รับสเตียรอยด์ (systemic) ในขนาดอย่างน้อย 10 มิลลิกรัม/วันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 อาทิตย์ก่อนเข้าร่วมวิจัยและต้องรับประทานต่อเนื่องอย่างน้อย 3 อาทิตย์หลังจากฉีดวัคซีน และดูการตอบสนองต่อวัคซีน 23-valent pneumococcal polysaccharide (23-PPV) ซึ่งเป็น protein vaccine โดยติดตามดูระดับภูมิคุ้มกันโดยวิธี ELISA ที่ก่อนรักษา, 3 เดือน และ 12 เดือนโดยมีจำนวนผู้ป่วย 60 ราย พบว่าระดับภูมิคุ้มกัน ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้และไม่ได้รับสเตียรอยด์

ทั้งนี้ผลของการตอบสนองต่อวัคซีนที่ลดลงจากการศึกษานี้ อาจเป็นปัจจัยส่วนหนึ่งจากสเตียรอยด์เองทั้งในแง่ขนาดและระยะเวลาที่รับประทาน , ปัจจัยทางด้านโรคประจำตัวที่เป็นอยู่ ส่วนในแง่โรคประจำตัวร่วมอื่น และการรับประทานยาอื่นร่วมด้วยอาจมีผลต่อการตอบสนองต่อวัคซีน แต่ไม่พบความสัมพันธ์ทางสถิติจากการศึกษานี้ ส่วนผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าจากการศึกษานี้ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงเช่น anaphylaxis, angioedema มีพบเพียง 2 รายที่มีอาการบวมแดงบริเวณที่ฉีดยา ซึ่งไม่ต้องได้รับการรักษาอะไร

ข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจากการศึกษานี้เป็น Experimental Study และใช้การเปรียบเทียบแบบ historical control เนื่องจากเราต้องการดูสัดส่วนการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้า แม้ว่าสัดส่วนการตอบสนองที่ 14 วันจะเป็นร้อยละ 81 และ 90 วันเป็นร้อยละ 86 แต่เราไม่ทราบว่าระดับของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นเทียบเท่ากับคนทั่วไปหรือไม่ ควรที่จะมีการศึกษาแบบ randomized placebo control trial เปรียบเทียบกับคนทั่วไป เนื่องจากโรคพิษสุนัขบ้ามีอัตราการตายสูงจึงแนะนำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อถูกสัตว์ที่สงสัยว่าจะเป็นโรคพิษสุนัขบ้าก็ควรต้องมีการติดตามวัดระดับภูมิคุ้มกันหลังจากได้รับวัคซีน หรืออาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมปริมาณขนาดวัคซีนและวิธีการฉีดที่เหมาะสมในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้มีระดับที่เพียงพอในการป้องกันโรคในอนาคต
2. การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ดูระดับภูมิคุ้มกันในวันที่ 14 และวันที่ 90 วันหลังจากฉีดวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าแบบหลังสัมผัสโรค โดยวิธีการฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง แม้ว่าจะมีรายงานในคนทั่วไปว่าการตอบสนองของภูมิคุ้มกันไม่แตกต่างกับวิธีการฉีดเข้าชั้นกล้ามเนื้อ แต่ขั้นตอนในการสร้างภูมิคุ้มกันก็แตกต่างกันซึ่งอาจมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของภูมิคุ้มกันที่ระดับแตกต่างกัน
3. ควรมีการติดตามระดับของ Rabies neutralizing antibody ในระยะเวลาที่นานกว่านี้ เช่น 180 วันและ 1 ปีเพื่อดูว่าระดับภูมิคุ้มกันยังคงอยู่ถึงระดับที่สามารถป้องกันโรคได้หรือไม่
4. ในการศึกษาส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดเพรดนิโซโลนชนิดรับประทานเป็นผู้ป่วยนอกเป็นหลัก ซึ่งอัตราส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับภูมิคุ้มกันขึ้นอาจมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดอื่นหรือรูปแบบฉีดหรือเป็นผู้ป่วยใน
5. ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรมีการติดตามถึงระดับการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าว่าเมื่อผู้ป่วยโดนสุนัขกัดซ้ำการฉีดวัคซีนแบบ (booster) ว่ามีระดับเพียงพอในการป้องกันโรคหรือไม่ อาจจำเป็นต้องฉีดวัคซีนใหม่ทั้งชุดหรือควรมีการติดตามระดับของ Rabies neutralizing antibody เพื่อดูว่าระดับภูมิคุ้มกันยังคงอยู่ที่ระดับที่สามารถป้องกันโรคได้หรือไม่

รายการอ้างอิง

- (1) ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร. การดูแลบาดแผลสัตว์กัดและการรักษาผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า. In: ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร, editor. Updates antimicrobial agent and vaccinations. กรุงเทพฯ: สถานเสาวภา สภากาชาดไทย; 2544. p. 163-93.
- (2) สำนักโรคบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. Rabies. [Internet]. 2013 [cited 29 เม.ย. 2556]. Available from: <http://www.boe.moph.go.th/>.
- (3) Tantawichien T, Jaijaroensup W, Khawplod P, Sitprija V. Failure of multiple-site intradermal postexposure rabies vaccination in patients with human immunodeficiency virus with low CD4+ T lymphocyte counts. Clin Infect Dis 2001;33:E122-4.
- (4) Polamaung W. Immunological response to pre-exposure rabies vaccine in type 2 diabetic patients. [thesis]. Bangkok: Chulalongkorn University; 2002.
- (5) Tanisaro T, Tantawichien T, Tiranathanagul K, Susantitaphong P, Chirananthavat T, Praditpornsilpa K, et al. Neutralizing antibody response after intradermal rabies vaccination in hemodialysis patients. Vaccine 2010;28:2385-7.
- (6) Natalie C. Klein CH-UG, Burke A. Cunha. Infections associated with steroid use. Infect Dis Clin North Am 2001;15:423-32.
- (7) Center of Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence [Internet]. 1993 [cited 2013 Apr 29]. Available from: www.cdc.gov/rabies/.
- (8) ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร. การป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าและดูแลรักษาผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า. กรุงเทพฯ: สถานเสาวภา สภากาชาดไทย; 2554.
- (9) Bassin SL, Rupprecht CE, Bleck TP. Rhabdoviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. p. 2249-58.
- (10) สุกดา สีนบุญเรือง, ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร. การป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าและการดูแลรักษาผู้ป่วยภายหลังสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้า. [Internet]. 2553 [cited 29 เม.ย. 2556]. Available from: <http://www.saovabha.com/>.

- (11) ศูนย์ข้อมูลโรคติดเชื้อและพาหะนำโรค. การตรวจวินิจฉัยโรคพิษสุนัขบ้าทางห้องปฏิบัติการ [Internet]. 2547 [cited 29 เม.ย. 2556]. Available from: <http://webdb.dmsc.moph.go.th/>.
- (12) Center of Disease Control and Prevention. Rabies [Internet]. 2013 [cited 2013 Apr 29]. Available from: <http://www.cdc.gov/rabies/>.
- (13) สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค. แนวทางเวชปฏิบัติโรคพิษสุนัขบ้าและคำถามที่พบบ่อย. นนทบุรี: สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค; 2555.
- (14) de Roux A, Schmidt N, Rose M, Zielen S, Pletz M, Lode H. Immunogenicity of the pneumococcal polysaccharide vaccine in COPD patients. The effect of systemic steroids. *Respir Med* 2004;98:1187-94.
- (15) Suntharasamai P. Clinical trials of rabies vaccines in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1988;19:537-47.
- (16) Anderson LJ, Sikes RK, Langkop CW, Mann JM, Smith JS, Winkler WG, et al. Postexposure trial of a human diploid cell strain rabies vaccine. *J Infect Dis* 1980;142:133-8.
- (17) 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;236:2751-4.
- (18) Nicholson KG, Turner GS, Aoki FY. Immunization with a human diploid cell strain of rabies virus vaccine: two-year results. *J Infect Dis* 1978;137:783-8.
- (19) Gibbons RV, Rupprecht CE. Postexposure rabies prophylaxis in immunosuppressed patients. *JAMA* 2001;285:1574-5.
- (20) Plotkin SA, Wiktor TJ, Koprowski H, Rosanoff EI, Tint H. Immunization schedules for the new human diploid cell vaccine against rabies. *Am J Epidemiol* 1976;103:75-80.
- (21) 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;4:245-8.
- (22) 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;24:461-6.

- (23) Warrell MJ NK, Warrell DA, Suntharasamai P, Chanthavanich P, Viravan C, et al. Economical multiple-site intradermal immunization with human diploid-cell-strain vaccine is effective for post-exposure rabies prophylaxis. *Lancet* 1985; .
- (24) Wilde H, Hemachudha T. How far can the antigen content of tissue culture rabies vaccine be reduced safely? *Vaccine* 2006;24:1489.
- (25) 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. *Clin Infect Dis* 1995;20:646-51.
- (26) Chutivongse S, Wilde H, Supich C, Baer GM, Fishbein DB. Postexposure prophylaxis for rabies with antiserum and intradermal vaccination. *Lancet* 1990;335:896-8.
- (27) Warrell MJ, Warrell DA. Intradermal regimens for rabies postexposure prophylaxis: more confusion. *Clin Infect Dis* 2002;35:213-5; author reply 5.
- (28) Nicholson KG, Burney MI, Ali S, Perkins FT. Stability of human diploid-cell-strain rabies vaccine at high ambient temperatures. *Lancet* 1983;1:916-8.
- (29) 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;80:172.
- (30) Khawplod P, Tantawichien T, Wilde H, Limusanno S, Saikasem A, Raksakate S. Use of rabies vaccines after reconstitution and storage. *Clin Infect Dis* 2002;34:404-6.
- (31) 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;20:2240-2.
- (32) Jackson AC. Current and future approaches to the therapy of human rabies. *Antiviral Res* 2013.
- (33) Jackson AC. Rabies in the critical care unit: diagnostic and therapeutic approaches. *Can J Neurol Sci* 2011;38:689-95.
- (34) Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11:954-63.
- (35) Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jonsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal

- polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:106-11.
- (36) Papaioanou M, Fishbein DB, Dreesen DW, Schwartz IK, Campbell GH, Sumner JW, et al. Antibody response to preexposure human diploid-cell rabies vaccine given concurrently with chloroquine. *N Engl J Med* 1986;314:280-4.
- (37) MMWR. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: Use of Vaccines and Immune Globulins in Persons with Altered immunocompetence *CDC*1993;44.
- (38) 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;24:3084-6.
- (39) Hay E, Derazon H, Bukish N, Scharf S, Rishpon S. Postexposure rabies prophylaxis in a patient with lymphoma. *JAMA* 2001;285:166-7.
- (40) Mastroeni I, Vescia N, Pompa MG, Cattaruzza MS, Marini GP, Fara GM. Immune response of the elderly to rabies vaccines. *Vaccine* 1994;12:518-20.
- (41) Rodriguez-Romo R, Morales-Buenrostro LE, Lecuona L, Escalante-Santillan N, Velasco-Villa A, Kuzmin I, et al. Immune response after rabies vaccine in a kidney transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2011;13:492-5.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (Research Subject Information Sheet)

ชื่อโครงการวิจัย

การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในอาสาสมัครที่ได้รับยาสเตรปโตซัยด์

วันที่ชี้แจง/...../.....

ชื่อผู้วิจัย

แพทย์หญิง อรพิน เลิศวรรณวิทย์ สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร 0858333050

ชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แพทย์หญิง สุดา สีนุญเรือง สถานเสาวภา สภากาชาดไทย

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมการวิจัยเรื่องนี้ แต่ก่อนที่ท่านจะตกลงใจเข้าร่วมโครงการวิจัยหรือไม่ โปรดอ่านข้อความในเอกสารนี้ทั้งหมด เพื่อให้ทราบว่า เหตุใดท่านจึงได้รับการเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ โครงการวิจัยนี้ทำเพื่ออะไร หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านจะต้องทำอะไรบ้าง รวมทั้งข้อดีและข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างโครงการวิจัยนี้

ในเอกสารนี้ อาจมีข้อความที่ท่านอ่านแล้วไม่เข้าใจ โปรดสอบถามผู้วิจัยหรืออาจารย์ที่ปรึกษาโครงการวิจัยนี้ ให้ช่วยอธิบายจนกว่าจะเข้าใจตลอด ท่านอาจขอเอกสารนี้กลับไปอ่านที่บ้านเพื่อปรึกษาหารือกับญาติพี่น้องหรือแพทย์ที่ท่านรู้จัก ให้ช่วยคิดว่าควรจะเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้หรือไม่ การเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้จะต้องเป็นความสมัครใจของท่าน ไม่มีการบังคับหรือชักจูง ถึงแม้ท่านจะไม่เข้าร่วมในโครงการวิจัยท่านก็จะได้รับการรักษาพยาบาลตามปกติ การไม่เข้าร่วมหรือถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลกระทบต่อ การได้รับบริการ การรักษาพยาบาล หรือผลประโยชน์ที่พึงจะได้รับของท่านแต่อย่างใด

โปรดอย่าลงลายมือชื่อของท่านในเอกสารนี้ จนกว่าท่านจะแน่ใจว่ามีความประสงค์จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จริง คำว่า “ท่าน” ในเอกสารนี้ หมายถึงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในฐานะเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้

โครงการวิจัยนี้มีที่มาอย่างไร และวัตถุประสงค์ของโครงการ

บาดแผลสัตว์กัดเป็นปัญหาที่พบบ่อยในประเทศไทย เนื่องจากประชนนิยมเลี้ยงสัตว์ 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

ในปัจจุบันมีผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน โดยเฉพาะยาในกลุ่มสเตียรอยด์เป็นจำนวนมากขึ้น ได้แก่ โรคปอด (asthma, COPD., interstitial fibrosis) , โรคข้อ (SLE, RA, Sarcoidosis, temporal arteritis, vasculitis), โรคตา (uveitis), โรคเลือด (ITP, AIHA), โรคทางเดินอาหาร (crohn's disease), ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะรวมถึงโรคติดเชื้อบางโรคเพื่อลดการอักเสบ (PCP, tuberculous meningitis) เป็นต้น โดยยาสเตียรอยด์จะมีผลต่อภูมิคุ้มกันหลายกลไก โดยเฉพาะเมื่อได้รับในปริมาณมากและระยะเวลาานทำให้มีโอกาสติดเชื้อได้ง่ายกว่าผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ได้รับยา โดยทั้งนี้ปัจจัยของยาสเตียรอยด์ที่มีผลต่อภูมิคุ้มกันนั้นขึ้นอยู่กับลักษณะการบริหารยา ปริมาณที่ได้รับ รวมถึงระยะเวลา นอกจากนี้ปัจจัยอื่นที่อาจมีผล ได้แก่ โรคประจำตัว, การรับประทานยาอื่นร่วมด้วย ปัจจุบันยังไม่มีการเก็บข้อมูลที่แน่นอนถึงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์ในประเทศไทยเป็นจำนวนที่ชัดเจน ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเชื่อว่าการตอบสนองต่อการสร้างภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนมีความแตกต่างขึ้นอยู่กับปริมาณและชนิดของยากดภูมิคุ้มกัน การส่งตรวจปริมาณภูมิคุ้มกันหลังจกฉีดวัคซีนจะช่วยในการบอกถึงความจำเป็นในการฉีดป้องกันเพิ่มเติมต่อไป

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนในผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์ซึ่งถือว่าเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องว่ามี การตอบสนองของระดับภูมิคุ้มกันอาจน้อยกว่าคนปกติทั่วไป เมื่อเป็นเช่นนั้นเมื่อผู้ป่วยโดนสุนัขบ้ากัดแม้ว่าจะได้รับการฉีดวัคซีนผู้ป่วยก็มีโอกาสติดโรคพิษสุนัขบ้าได้สูง จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ว่าการฉีดวัคซีนในขนาดปกติจะสามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้เพียงพอหรือไม่หลัง

ฉีดวัคซีน ซึ่งถ้าพบว่าระดับภูมิคุ้มกันไม่เพียงพอต่อการป้องกัน โรคก็อาจจำเป็นต้องได้รับการฉีดวัคซีนเพิ่มขนาดขึ้นเป็น 2 เท่า อย่างไรก็ตามยังไม่มีสูตรการให้วัคซีนที่แน่นอนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ซึ่งหลักการปฏิบัติจริงก็ยังคงฉีดวัคซีนขนาดเหมือนคนปกติทั่วไป

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพราะคุณสมบัติที่เหมาะสมดังต่อไปนี้

อาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยากุ่มสเตียรอยด์ในขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัมต่อวันเป็นระยะเวลามากกว่า 21 วัน หรือรับประทานยากุ่มสเตียรอยด์ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 10 มิลลิกรัมต่อวันร่วมกับมีประวัติได้รับสเตียรอยด์ขนาดสะสมเทียบเท่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัม ที่หน่วยอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ และโรงพยาบาลที่มีผู้ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2555 ถึงวันที่ 1 พฤษภาคม 2556 และมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี แต่น้อยกว่า 60 ปี ที่ยินยอมให้ความร่วมมือในการศึกษา

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้หากท่านมีคุณสมบัติดังต่อไปนี้

1. เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อนหรือมีภูมิคุ้มกันต่อพิษสุนัขบ้า (ตรวจพบ Rabies neutralizing Ab \geq 0.5 IU/ml ที่เวลาเริ่มต้นศึกษา)
2. แพ้ Rabies vaccine หรือส่วนประกอบใด ๆ ของวัคซีน
3. มีข้อห้ามในการบริหารยาฉีดเข้าผิวหนัง (intradermal) เช่น bleeding tendency
4. อาสาสมัครที่รับประทานยาซึ่งมีผลกดภูมิคุ้มกันชนิดอื่นเช่น ยาเคมีบำบัด หรือได้รับยา antimalarials
5. อาสาสมัครที่ติดเชื้อเอชไอวีโดยได้จากการชกประวัติและตรวจร่างกาย
6. อาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น lymphoma
7. อาสาสมัครที่ตั้งครรภ์และให้นมบุตร

สถานที่ทำโครงการวิจัย และจำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

สถานที่ทำโครงการวิจัยนี้คือ ภาควิชาโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลที่มีผู้ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

ระยะเวลาที่ท่านจะต้องร่วมโครงการวิจัยและจำนวนครั้ง

ระยะเวลาที่ท่านต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยหลังจากที่ท่านตกลงยินยอมให้ความร่วมมือในการศึกษา วันแรกแพทย์ผู้วิจัยทำการตรวจสอบคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าออก ข้างต้น ได้แก่ ชัก

ประวัติ ตรวจร่างกาย ทบทวนข้อมูลระบบต่างๆ และเจาะเลือดภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้า แพทย์ผู้วิจัยจะทำการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าของสภากาชาดไทย Purified Vero cell rabies vaccine (PVRV) เข้าผิวหนัง โดยทำการฉีดวัคซีน 2 จุดจุดละ 0.1 มิลลิลิตรที่ต้นแขนข้างซ้ายและขวานับเป็นวันแรกและนัดผู้ป่วยฉีดวัคซีนวันที่ 3 วันที่ 7 วันที่ 28 นับจากวันแรก แพทย์ผู้วิจัยทำการติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยทุกครั้งที่คุณป่วยมารับวัคซีน แพทย์ผู้วิจัยทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อส่งตรวจระดับแอนติบอดีตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าครั้งละ 10 ซีซี หรือประมาณ 2 ซ่อนชา ในวันแรก วันที่ 14 และวันที่ 90 นับจากวันแรก ทั้งนี้แพทย์ผู้วิจัยทำการติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยทุกครั้งที่คุณป่วยมารับวัคซีนและหลังได้รับวัคซีนครั้งสุดท้ายอีก 30 วัน

หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ ท่านจะต้องปฏิบัติตามขั้นตอน หรือได้รับการปฏิบัติอย่างไรบ้าง

เมื่อท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยท่านจะได้รับการตรวจร่างกาย ประกอบด้วย การชั่งน้ำหนัก วัด ส่วนสูง วัดความดันโลหิต ท่านจะได้รับการนัดหมายให้มาพบแพทย์ผู้วิจัยตามกำหนดข้างต้น โดยระหว่างที่ท่านได้รับวัคซีนอยู่นั้นผู้วิจัยจะโทรศัพท์ถึงท่านเพื่อสอบถามถึงอาการไม่พึงประสงค์ ตลอดจนปัญหาต่างๆของท่าน เมื่อท่านมาพบผู้วิจัยตามนัดท่านจะได้รับการตรวจร่างกาย ติดตามอาการไม่พึงประสงค์ ตลอดระยะเวลาที่ทำการวิจัย

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะได้รับเอกสารชี้แจงและหนังสือยินยอมที่มีข้อความเดียวกันกับที่นักวิจัยเก็บไว้และได้ลงลายมือชื่อของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้ให้คำอธิบายเพื่อขอความร่วมมือให้เข้าร่วมโครงการวิจัยและวันที่ที่ลงชื่อเก็บไว้เป็นส่วนตัว 1 ชุด

ความไม่สุขสบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่อาจได้รับจากกรรมวิธีการวิจัย และการป้องกัน/แก้ไขที่หัวหน้าโครงการวิจัยเตรียมไว้หากมีเหตุการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้น

ความไม่สุขสบาย หรือความเสี่ยงต่ออันตรายที่ท่านอาจจะได้รับคือ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า โดยอาจจะมีอาการบริเวณที่ฉีดยา ได้แก่ ปวด แดง บวมหรือคันบริเวณที่ฉีด และอาการทั่วไป ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ปวดเมื่อย กล้ามเนื้อ วิงเวียน ซึ่งเป็นอาการที่ไม่เป็นอันตรายร้ายแรงต่อผู้ป่วย ผู้วิจัยจะให้ความรู้แก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น เพื่อให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยสามารถสังเกตและแจ้งแพทย์หรือผู้วิจัยทันทีที่เกิดอาการ นอกจากนี้ผู้วิจัยจะโทรศัพท์สอบถามและติดตามอาการและปัญหาต่างๆระหว่างเข้าร่วมโครงการของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย รวมถึงให้เบอร์ติดต่อได้ตลอดเวลา

ประโยชน์ที่อาจจะได้รับการวิจัย

ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการวิจัย คือ จะได้รับการตรวจร่างกายเบื้องต้นทุกครั้งที่ท่านมาตามวันกำหนดนัด และประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัยต่อส่วนรวมคือ ได้ข้อมูลประสิทธิผลของการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในขนาดปกติ ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา กลุ่มสเตียรอยด์ เพื่อใช้ประกอบการพิจารณาการสั่งใช้ที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าต่อไป

ท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงจากการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้อาจจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยอื่นในการวางแผนการรักษาในอนาคต

ค่าใช้จ่ายที่ท่านจะต้องรับผิดชอบระหว่างโครงการวิจัย

ค่าใช้จ่ายที่ท่านจะต้องรับผิดชอบระหว่างโครงการวิจัยคือ ค่าใช้จ่ายด้านการรักษาอื่นๆที่ท่านรักษาอยู่เป็นประจำโดยที่ไม่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ส่วนที่ท่านจะได้รับการจากโครงการวิจัยโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายคือ ค่าวัคซีนที่ใช้ในการวิจัย ค่าตรวจเลือดที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย และท่านจะได้รับค่าเดินทาง 500 บาททุกครั้งที่ท่านมาตามวันกำหนดฉีดวัคซีนและวันเจาะเลือดคือในวันที่ 0, วันที่ 14 และ วันที่ 90

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านมีทางเลือกอื่นอย่างไรบ้าง

หากท่านไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ท่านมีทางเลือกอื่นคือ จะได้รับการบริการรักษาตามปกติ

หากมีอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้เกิดขึ้นจะติดต่อกับใคร และจะได้รับการปฏิบัติอย่างไร

หากมีอันตรายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้เกิดขึ้นท่านสามารถติดต่อกับ แพทย์หญิง อรพิน เลิศวรรณวิทย์ สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ โทร 0858333050 ตลอด 24 ชั่วโมง กรณีที่มีเหตุการณ์ฉุกเฉินท่านสามารถโทรศัพท์ติดต่อผู้วิจัยได้ทันที ซึ่งหากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเกิดอันตรายจากอาการไม่พึงประสงค์จากการวิจัย ผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาให้กับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยในโรงพยาบาลรัฐบาลที่เข้าร่วมวิจัย

หากท่านมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย จะสอบถามได้จากใคร

1. แพทย์หญิง อรพิน เลิศวรรณวิทย์ สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร 085-8333050

2. ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
3. แพทย์หญิง สุดา สีนุญเรือง สถานเสาวภา สภากาชาดไทย

หากท่านรู้สึกว่าการปฏิบัติอย่างไม่เป็นธรรมในระหว่างการวิจัยนี้ ท่านอาจแจ้งเรื่องได้ที่

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เบอร์โทร 02-2564455 ต่อ 14,15

ข้อมูลส่วนตัวของท่านที่ได้จากโครงการวิจัยครั้งนี้จะถูกนำไปใช้ดังต่อไปนี้

ผู้วิจัยจะนำเสนอข้อมูลจากโครงการวิจัยนี้ในรูปแบบที่เป็นสรุปผลการวิจัยโดยรวม เพื่อประโยชน์ทางวิชาการ โดยไม่เปิดเผย ชื่อ นามสกุล ที่อยู่ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเป็นรายบุคคล และมีมาตรการในการเก็บรักษาข้อมูลทั้งส่วนตัวและข้อมูลที่ได้จากโครงการวิจัย โดยการเปิดเผยข้อมูลต่อหน่วยงานต่างๆที่เกี่ยวข้อง กระทำได้เฉพาะกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการเท่านั้น เลือดที่ได้รับการส่งตรวจจะทำลายทิ้งหลังทราบสรุปผลการวิจัย

ท่านจะถอนตัวออกจากโครงการวิจัยหลังจากได้ลงนามเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้วได้หรือไม่

ท่านสามารถถอนตัวออกจากโครงการวิจัยได้ตลอดเวลา โดยไม่เกิดผลเสียใดๆตามมา และท่านอาจถูกขอให้ออกจากโครงการวิจัยโดยหัวหน้าโครงการวิจัย ในกรณีที่ท่านได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคที่อาจเป็นอันตรายจากการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า หรือได้รับยาที่อาจมีผลกระทบต่อผลการวิจัย หรือเกิดการไม่พึงประสงค์จากวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า

หากมีข้อมูลใหม่ที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลนั้นโดยหัวหน้าโครงการวิจัยหรือผู้ร่วมวิจัยทันที

หากผู้วิจัยมีข้อมูลเพิ่มเติมทั้งด้านประโยชน์และโทษที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันทีโดยไม่ปิดบัง

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (Consent Form)

การวิจัยเรื่อง: Immune Response to Rabies Vaccination in Volunteers who take steroid medication
(การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ในอาสาสมัครที่ได้รับยาสเตียรอยด์)

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....

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 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในรูปแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้น ได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ข

CASE REPORT FORM

ชื่อนามสกุล

ที่อยู่

เบอร์โทรศัพท์ต่อ

Check list

Inclusion criteria

- 1. subject aged 18-60 years of age
- 2. subject is taking steroid medication
 - 2.1 equivalent dose at least 20 mgs. of prednisolone for duration at least 21 days or
 - 2.2 accumulation equivalent dose prednisolone 700 mgs. and now is taking equivalent dose at least 10 mgs
- 3. subject was informed about the study and signed the informed consent form
- 4. subject is able to comply with the follow-up schedule of the protocol

Exclusion criteria

- 1. Reported history of previous rabies immunization
- 2. Known allergy to rabies vaccine
- 3. Contraindication for intradermal injection
- 4. Subject has received chemotherapy 2 months prior to this study
- 5. Subject is taking chloroquine or other anti-malarial treatment
- 6. History or physical examination compatible with HIV infected subject
- 7. Subject was diagnosed lymphoma
- 8. Subject who are pregnant and breastfeeding

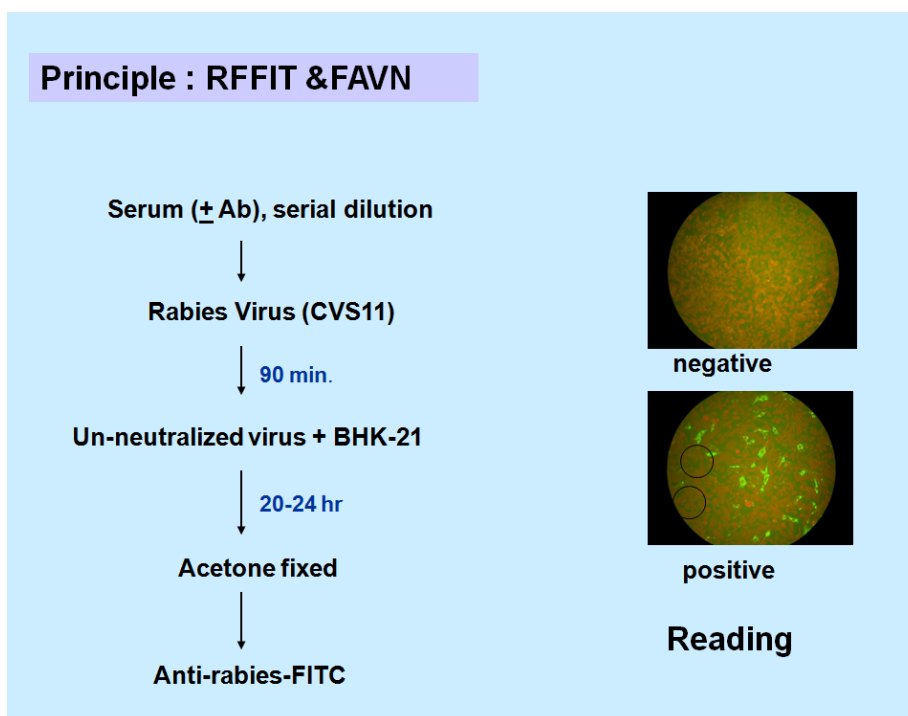
แบบเก็บข้อมูลอาสาสมัคร

ID.....							Code
ข้อมูลทั่วไป							
เพศ <input type="checkbox"/> ชาย <input type="checkbox"/> หญิง อายุ.....ปี							
ยา corticosteroid							
ชนิดของยาที่ได้รับขนาด.....เทียบเท่า prednisolone.....mg/day,							
Accumulation dose.....							
Duration.....							
Indication							
โรคประจำตัวอื่น							
ยาอื่นที่รับประทานร่วมด้วย.....							
ยาที่ได้รับเพิ่มขณะอยู่ในช่วงเวลาวิจัย.....							
ประวัติแพ้ยา							
ความเจ็บป่วย/admit ขณะที่อยู่ในงานวิจัย							
.....							
.....							
Baseline Laboratory Test							
น้ำหนัก.....Kg ส่วนสูง.....cm BMIkg/m ²							
Fasting Blood Sugar (mg/dL)							
Day 90 Laboratory Test							
น้ำหนัก.....Kg ส่วนสูง.....cm BMI.....							
Rabies neutralizing antibody titers (IU/mL)							
Day 0/...../..... = IU/mL							
Day 14/...../..... = IU/mL							
Day 90/...../..... = IU/mL							
ADVERSE REACTIONS							
	Day 0	Day 3	Day 7	Day 28			
	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...			
Local reactions at injection site							
Pain(score)							
Erythema (size cm.)							
Swelling (size cm.)							
Itching							
Systemic reactions							

ภาคผนวก ค

แสดงวิธีการตรวจวัดระดับ Rabies neutralizing antibody โดยวิธี RFFIT

ตัวอย่างซีรัมของผู้ป่วยจะถูก inactivate ด้วยความร้อนที่ 56 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที โดยใช้ 2% bovin serum เป็นตัวทำละลายให้เป็นสารละลายที่มีความเจือจาง 2 เท่า (two fold) ใน 96-well tissue culture plate แล้วผสมด้วย standard strain of rabies แล้วทำการ incubation ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสใน 5% CO₂ incubator นาน 90 นาที จากนั้นใส่ 1.5×10^6 cell/ml of Baby Hamster Kidney-21 แล้วทำการ incubation ต่อเป็นเวลา 20 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 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 ใดก็ตามถือว่าเป็น 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 อรพิน เลิศวรรณวิทย์

วัน เดือน ปี เกิด 7 พฤษภาคม พ.ศ. 2524

ภูมิลำเนา กรุงเทพฯ

ประวัติการศึกษา

- ชั้น ประถมศึกษาและมัธยมศึกษา โรงเรียน อัสสัมชัญคอนเวนนต์ (พ.ศ. 2530-2541)
- แพทยศาสตร์บัณฑิต วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล (พ.ศ. 2541-2547)
- วุฒิบัตรสาขาอายุรศาสตร์ทั่วไป โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า (พ.ศ. 2550-2553)
- กำลังศึกษา อายุรศาสตร์ต่อยอดสาขาโรคติดเชื้อ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (พ.ศ. 2554- ปัจจุบัน)

ประวัติการทำงาน

- แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลมะการักษ์ จังหวัด กาญจนบุรี (พ.ศ.2547-2548)
- แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลตากสิน จังหวัด กรุงเทพฯ (พ.ศ. 2548-2550)
- แพทย์ประจำโรงพยาบาลตากสิน จังหวัด กรุงเทพฯ (พ.ศ. 2553-2554)