

การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสเชื้อเข้าชั้นผิวหนัง
เทียบกับเข้ากล้ามเนื้อในผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2562
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Immune response to pre-exposure rabies vaccination via intradermal route compared
to intramuscular in kidney transplant recipients



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

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2019

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษ สุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสเชื้อเข้าชั้นผิวหนังเทียบกับเข้ากล้ามเนื้อ ในผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต
โดย	นายปวิตน์ พันแสน
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ นายแพทย์จกกพัฒน์ วนิชานันท์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์รุ่งโรจน์ พิทยศิริ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ นายแพทย์จกกพัฒน์ วนิชานันท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร)

..... กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์สรวุฒิ ศิวโมกษธรรม)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ นายแพทย์จักรพงษ์ บรมินهنทร์)

ปวัตน์ พื้นแสน : การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสเชื้อเข้าชั้นผิวหนังเทียบกับเข้ากล้ามเนื้อในผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต. (

Immune response to pre-exposure rabies vaccination via intradermal route compared to intramuscular in kidney transplant recipients) อ.ที่ปรึกษาหลัก :

อ. นพ.จกพัฒน์ วนิชานนท์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ศ. นพ.ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร

บทนำ การฉีดวัคซีนในผู้ปลูกถ่ายอวัยวะมักได้ผลการกระตุ้นต่ำกว่าคนทั่วไปเนื่องจากผู้ปลูกถ่ายอวัยวะได้รับยากดภูมิ สำหรับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ฉีดวัคซีนแบบเข้าชั้นผิวหนัง 2 ตำแหน่งหรือเข้ากล้ามเนื้อ 1 ตำแหน่งก็ได้ แต่ยังไม่มีความเกี่ยวข้องกับผลการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในคนไข้กลุ่มนี้

วิธีการ ผู้เข้าร่วมวิจัยได้แก่ผู้ปลูกถ่ายไตที่มีอายุมากกว่า 18 ปี และได้รับการปลูกถ่ายมาแล้วมากกว่า 3 เดือน ผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มแรกได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าด้วยวิธีการฉีดเข้าชั้นผิวหนัง 2 ตำแหน่ง และกลุ่มที่ 2 ได้รับวัคซีน ๑ ด้วยวิธีการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 1 ตำแหน่ง จากนั้นทำการวัดระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้าในวันที่ 42 และเปรียบเทียบผลระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม

ผลลัพธ์ มีผู้เข้าร่วมทั้งหมด 33 ราย ระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้า ณ วันที่ 42 หลังจากเริ่มฉีดวัคซีน ผู้เข้าร่วม 26 คนมีระดับภูมิคุ้มกัน ≥ 0.5 IU/ml คิดเป็นร้อยละ 78.8 แบ่งเป็น 12 คน หรือร้อยละ 70 ในกลุ่มที่ฉีดเข้าชั้นผิวหนัง และ 14 ราย หรือร้อยละ 87.5 ในกลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ โดยกลุ่มที่ฉีดเข้าชั้นผิวหนังมีค่าเฉลี่ยภูมิคุ้มกันเท่ากับ 2.51 และกลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อมีค่าเฉลี่ยภูมิคุ้มกันเท่ากับ 5.24 อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างทั้ง 2 อย่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป ผลการกระตุ้นภูมิคุ้มกันหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้ผลต่ำกว่าประชากรทั่วไป โดยการฉีดด้วยวิธีเข้ากล้ามเนื้อมีแนวโน้มจะได้ผลดีกว่าการฉีดเข้าชั้นผิวหนัง

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2562

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6174057830 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: rabies, kidney transplant, vaccine

Pawat Phuensan : Immune response to pre-exposure rabies vaccination via intradermal route compared to intramuscular in kidney transplant recipients.

Advisor: Jakapat Vanichanan, M.D. Co-advisor: Prof. TERAPONG TANTAWICHIEEN, M.D.

Introduction: Pre-exposure (PrEP) rabies vaccination is recommended in solid organ transplant recipients who travel to endemic areas. Poor immunogenicity after routine vaccination has been established in this patient population. The World Health Organization recommends 2-site ID or 1-site IM on days 0, 7 and between 21 to 28 for PrEP in immunocompromised individuals, but immunogenicity of these regimens has never been evaluated.

Methods: We conducted a single-center, open-label, computer-based randomized controlled pilot study during February and March 2020. Patients aged above 18 years who underwent kidney transplants more than 3 months prior were enrolled. Participants were randomly assigned to receive either a 2-site ID or a 1-site IM PrEP vaccine on day 0, 7 and 28. Rabies virus neutralizing antibody (RVNA) was measured at day 42 and results were compared between the 2 groups.

Results: A total of 33 patients were enrolled and vaccinated, including 17 in the ID group and 16 in the IM group. Overall seroconversion rate was 78.8%. In comparison, participants receiving the IM vaccination trended to have a higher seroconversion rate (87.5 vs. 70%) and a geometric mean titer (GMT) (5.24 vs. 2.51 IU/ml). However, the results were not significantly different. Mild adverse effects occurred similarly in both groups.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2019

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอพระคุณศ.นพ.ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร อ.นพ.จักษพัฒน์ วนิชานันท์ พญ.สุดา พันธุ์รินทร์ และ
เจ้าหน้าที่ของสถานเสาวภา สภากาชาดไทย ทุกท่าน สำหรับความอนุเคราะห์และความช่วยเหลือที่ทำให้
งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงได้

ปวัตน์ พันแสน



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
ตารางที่.....	ช
รูปที่.....	ฌ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	4
1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	4
1.4 สมมติฐาน.....	5
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น	5
1.6 กรอบความคิดงานวิจัย.....	6
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย	6
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	7
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข.....	7
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
3.1 รูปแบบงานวิจัย	11
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย.....	11
3.2.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษา (inclusion criteria).....	11
3.2.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria).....	11

3.2.3 การคำนวณขนาดประชากรตัวอย่าง	11
3.2.4 วิธีการศึกษา	12
3.3 การรวบรวมข้อมูล.....	13
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล	14
3.5 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	14
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	16
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา	16
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากร	18
4.3 ข้อมูลสัดส่วนผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันกับวิธีการฉีด.....	20
4.4 ข้อมูลผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันกับปัจจัยอื่น ๆ	23
4.5 ผลข้างเคียง.....	25
บทที่ 5 สรุปผลงานวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	26
5.1 สรุปผลงานวิจัย.....	26
5.2 อภิปรายผล.....	26
5.3 ข้อเสนอแนะ	28
บรรณานุกรม.....	31
ภาคผนวก.....	34
ภาคผนวก ก แบบบันทึกข้อมูลทางคลินิก (case record form)	35
ภาคผนวก ข เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย.....	43
ภาคผนวก ค เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับอาสาสมัคร	50
ประวัติผู้เขียน.....	53

ตารางที่

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา.....	19
ตารางที่ 2 แสดงความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ณ วันที่ 42 ภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรค พิษสุนัขบ้าก่อนสัมผัสเชื้อ	21
ตารางที่ 3 เปรียบเทียบปัจจัยต่าง ๆ ระหว่างกลุ่มผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้า ≥ 0.5 และ < 0.5 IU/ml.....	24



รูปที่

	หน้า
รูปที่ 1 แสดงวิธีการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสเชื้อ	2
รูปที่ 2 แสดงวิธีการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้าแบบหลังสัมผัสโรค	3
รูปที่ 3 กรอบความคิดงานวิจัย	6
รูปที่ 4 แสดงวิธีการศึกษา	13
รูปที่ 5 แสดงขั้นตอนการสุ่มกลุ่มตัวอย่าง	17
รูปที่ 6 แสดงระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้า (rabies virus neutralizing antibody) ของ ผู้เข้าร่วมแต่ละกลุ่ม	22



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

โรคพิษสุนัขบ้าเกิดจากเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้า (Rabies virus) ซึ่งเป็นเชื้อในวงศ์ *Rhabdoviridae* และสกุล *Lyssavirus* ^[1] มีรังโรค (reservoir) เป็นสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่น สุนัข ค้างคาว เป็นต้น การติดเชื้อเกิดจากเชื้อไวรัสที่อยู่ในน้ำลายของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเข้าสู่ร่างกายมนุษย์ผ่านทางผิวหนังที่มีแผลหรือเยื่อเปิดต่าง ๆ แล้วเข้าสู่ระบบประสาทผ่านทางแผ่นเชื่อมประสาทสัง การและกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction) เคลื่อนผ่านเส้นประสาทส่วนปลายและผ่านเข้าสู่สมองต่อไป ^[2]

โรคพิษสุนัขบ้าเป็นโรคที่พบได้บ่อยในประเทศไทย โดยข้อมูลจากกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ปีพ.ศ. 2560 ประเทศไทยมีรายงานผู้เสียชีวิต 11 ราย ที่ฉะเชิงเทราและชลบุรี จังหวัดละ 3 ราย ที่สุรินทร์ สมุทรปราการ บุรีรัมย์ อุบลราชธานีและร้อยเอ็ด จังหวัดละ 1 ราย และปี พ.ศ. 2561 ตั้งแต่เดือนมกราคมถึงเดือนกรกฎาคม มีรายงานผู้เสียชีวิต 14 ราย ที่ ระยองและบุรีรัมย์ จังหวัดละ 2 ราย สุรินทร์ สงขลา ตรัง นครราชสีมา ประจวบคีรีขันธ์ พัทลุง หนองคาย ยโสธร กาฬสินธุ์ และมุกดาหารจังหวัดละ 1 ราย ^[3] ในส่วนของนักท่องเที่ยว มีรายงานว่า มีนักท่องเที่ยวโดนสุนัขกัด 13 รายต่อนักท่องเที่ยว 1,000 ราย ^[4] และจากการศึกษาในประเทศไทยนั้นพบว่า นักท่องเที่ยวถูกสุนัขจรจัดกัดและเลียสูงถึง 1.11 และ 3.12 รายต่อนักท่องเที่ยว 100 คน โดยมีนักท่องเที่ยวเพียง 11% เท่านั้นที่ได้รับการฉีดวัคซีนแบบก่อนสัมผัสเชื้อครบถ้วน ^[5]

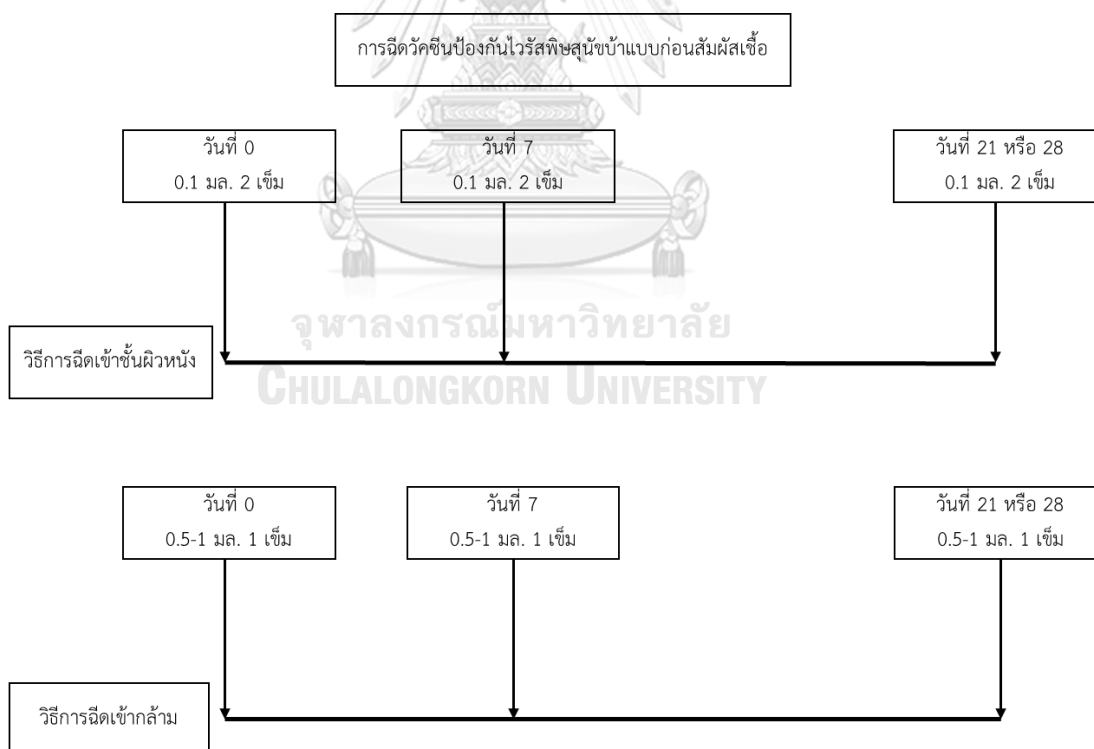
ถึงแม้จะมีความพยายามในการควบคุมการติดเชื้อในสุนัขด้วยการฉีดวัคซีนแก่สุนัข แต่จากการสำรวจในเขตกรุงเทพมหานคร พบว่า ยังมีสุนัขเร่ร่อนถึงจำนวนร้อยละ 38 ที่ไม่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้า ^[6]

ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาโรคพิษสุนัขบ้า เมื่อผู้สัมผัสเชื้อเกิดโรคพิษสุนัขบ้าแล้วจะมีอัตราการเสียชีวิต 100 ดังนั้นการป้องกันจึงเป็นวิธีการที่สำคัญที่สุดเพื่อไม่ให้ผู้ที่ได้รับเชื้อเกิดเป็นโรคพิษสุนัขบ้า โดยการป้องกันที่สำคัญคือการล้างแผลและการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า

การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามีทั้งวิธีการฉีดก่อนสัมผัสเชื้อ (pre-exposure prophylaxis; PrEP) และการฉีดหลังสัมผัสเชื้อ (post-exposure prophylaxis; PEP) และการให้ immunoglobulin สำหรับการสัมผัสเชื้อที่มีความเสี่ยงสูง

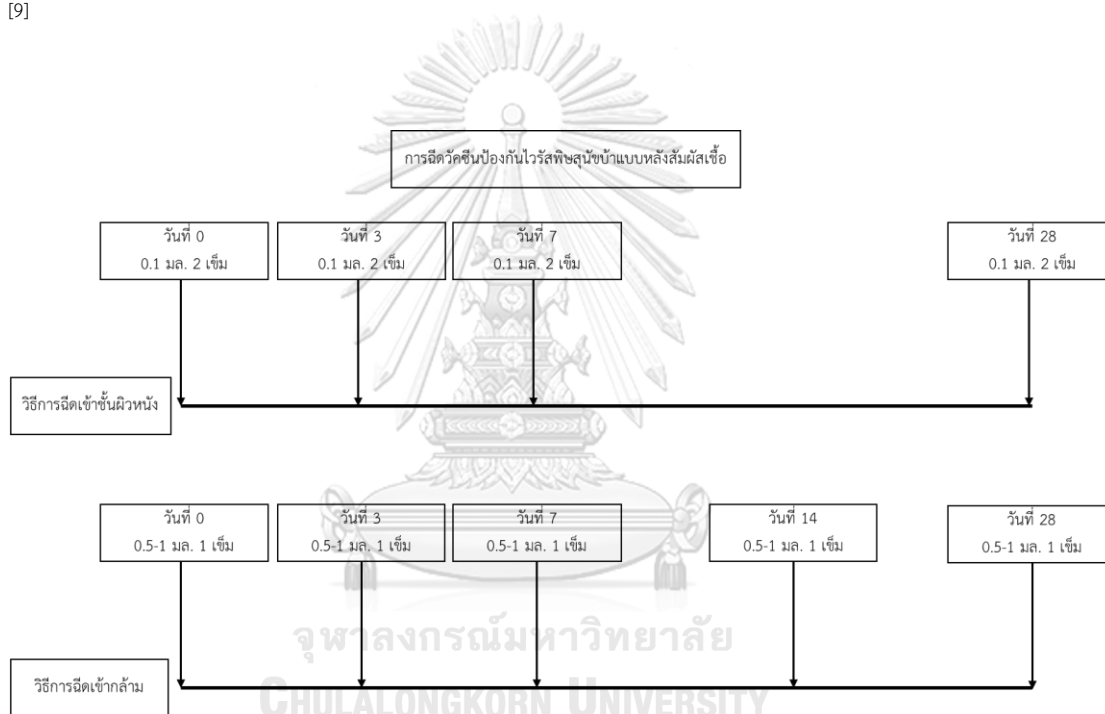
สำหรับประเทศไทย ใช้แนวทางการปฏิบัติของสถานเสาวภา สภากาชาดไทย ปี 2561 ^[7]

การฉีดก่อนสัมผัสเชื้อ มี 2 วิธี คือ การฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular regimen: IM) โดยใช้วัคซีน 1 เข็ม [1 มิลลิลิตร(มล.) หรือ 0.5 มล.แล้วแต่ชนิดของวัคซีนใน 1 หลอดเมื่อละลายแล้ว] ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเนื้อต้นแขน (deltoid) ในวันที่ 0, 7 และ 21 หรือ 28 และการฉีดเข้าชั้นผิวหนัง (intradermal regimen: ID) โดยใช้วัคซีน 0.1 มล.ต่อจุด จำนวน 2 จุด ฉีดเข้าชั้นผิวหนัง บริเวณต้นแขนในวันที่ 0, 7 และ 21 หรือ 28 เช่นเดียวกัน ซึ่งการฉีดแบบก่อนสัมผัสในคนทั่วไปเขื่อนั้นมีข้อดีคือ หากสัมผัสเชื้อภายหลังจะทำการฉีดวัคซีนกระตุ้นโดยไม่ต้องได้รับ immunoglobulin วิธีการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสเชื้อดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงวิธีการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสเชื้อ

ส่วนการฉีดหลังสัมผัสเชื้อ มี 2 วิธีเช่นกัน คือ สูตรการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ โดยใช้สูตร ESSEN (standard WHO intramuscular regimen) (1-1-1-1-0) โดยฉีดวัคซีน 1 เข็ม (1 มล. หรือ 0.5 มล.แล้วแต่ชนิดของวัคซีนใน 1 หลอดเมื่อละลายแล้ว) เข้าบริเวณกล้ามเนื้อต้นแขนในวันที่ 0, 3, 7, 14 และ 28 และสูตรการฉีดเข้าชั้นผิวหนังโดยใช้สูตร TRC-ID (2-2-2-0-2-0)^[8] โดยฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนังบริเวณต้นแขน 2 ข้าง ข้างละ 1 จุด (รวม 2 จุด) ปริมาณจุดละ 0.1 มล. ในวันที่ 0, 3, 7 และ 28 ดังแสดงในรูปที่ 2 สำหรับการฉีดในประชากรทั่วไปนั้น แนะนำให้ใช้วิธีการฉีดเข้าชั้นผิวหนัง เนื่องจากประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน แต่วิธีการฉีดเข้าชั้นผิวหนังจะใช้ปริมาณวัคซีนต่อครั้งน้อยกว่า [9]



รูปที่ 2 แสดงวิธีการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้าแบบหลังสัมผัสโรค

สำหรับการปลูกถ่ายอวัยวะ ในปัจจุบันมีผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะมากขึ้นเรื่อย ๆ ทั้งในต่างประเทศและในประเทศไทยเอง การปลูกถ่ายอวัยวะสามารถช่วยในผู้ป่วยโรคเรื้อรังระยะสุดท้ายต่าง ๆ สามารถกลับมาใช้ชีวิตที่ดีขึ้นได้ สำหรับในประเทศไทย ข้อมูลจากสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย เฉพาะในปีพ.ศ. 2560 มีผู้ได้รับการปลูกถ่ายหัวใจ 20 ราย และปลูกถ่ายไต 709 ราย และจำนวนผู้ได้รับการปลูกถ่ายมีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ทุกปี^[10]

ภายหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ปลูกถ่ายจะต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันหลายชนิดเพื่อป้องกันปฏิกิริยาร่างกายต่อต้านอวัยวะ (graft rejection) ซึ่งยากดภูมิคุ้มกันเหล่านี้ส่งผลให้การฉีดวัคซีนสร้างภูมิคุ้มกันไม่ได้เท่าในคนปกติ ในปัจจุบันได้มีคำแนะนำสำหรับการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้าในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะที่ต้องการเดินทางไปยังพื้นที่ที่มีโรคพิษสุนัขบ้าระบาด แต่ยังไม่มีความรู้เกี่ยวกับประสิทธิภาพของการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในประชากรกลุ่มนี้

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก

ในวันที่ 42 หลังเริ่มฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสเชื้อ ในผู้ปลูกถ่ายไต สัดส่วนผู้ที่มีระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้ามากกว่า 0.5 IU/ml จากการฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนัง จะไม่น้อยกว่าจากการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือไม่

คำถามรอง

- ค่าเฉลี่ยระดับภูมิคุ้มกัน (geometric mean titer) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ที่ 42 วัน หลังเริ่มฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้าด้วยวิธีเข้าชั้นผิวหนังและเข้ากล้ามเนื้อเป็นเท่าไร
- ผลข้างเคียงของการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าเข้าชั้นผิวหนังและเข้ากล้ามเนื้อในผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นอย่างไร
- ปัจจัยที่ส่งผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้และไม่ได้ของการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าคืออะไรบ้าง

1.3 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาว่า ในวันที่ 42 หลังเริ่มฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสเชื้อ ในผู้ปลูกถ่ายไต สัดส่วนผู้ที่มีระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้ามากกว่า 0.5 IU/ml จากการฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนัง จะไม่น้อยกว่าจากการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือไม่

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาว่า

- ค่าเฉลี่ยระดับภูมิคุ้มกัน (geometric mean titer) ในผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต ที่ 42 วัน หลังเริ่มฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าด้วยวิธีเข้าชั้นผิวหนังและเข้ากล้ามเนื้อเป็นเท่าไร
- ผลข้างเคียงของการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าเข้าชั้นผิวหนังและเข้ากล้ามเนื้อในผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นอย่างไร
- ปัจจัยที่ส่งผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้และไม่ได้ของการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าคืออะไรบ้าง

1.4 สมมติฐาน

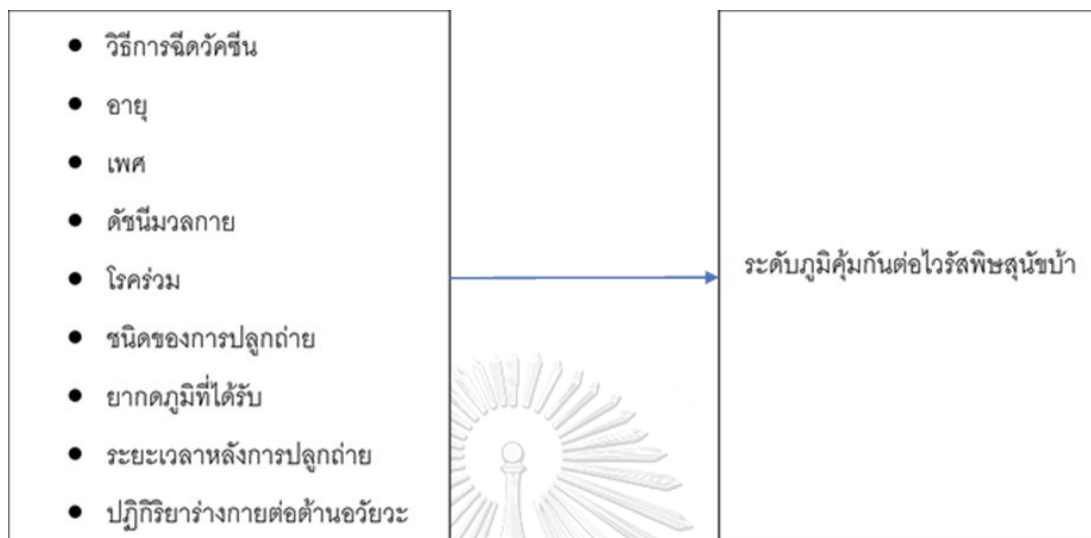
ในวันที่ 42 หลังเริ่มฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสเชื้อ ในผู้ปลูกถ่ายไต สัดส่วนผู้ที่มีระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้ามากกว่า 0.5 IU/ml จากการฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนังสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ไม่น้อยกว่าจากการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ระดับแอนติบอดีต่อไวรัสพิษสุนัขบ้า (rabies viral neutralizing antibody [RVNA]) มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้าได้

การฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนังและเข้ากล้ามเนื้อทำโดยผู้มีความเชี่ยวชาญและฉีดได้ถูกต้องทุกคน

1.6 กรอบความคิดงานวิจัย



รูปที่ 3 กรอบความคิดงานวิจัย

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

ระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้า หมายถึง ระดับแอนติบอดีต่อไวรัสพิษสุนัขบ้า (Rabies neutralizing antibody) ที่วัดด้วยวิธี Rapid Fluorescent Foci Inhibition Test (RFFIT) โดยตรวจที่สถานเสาวภา สภากาชาดไทย

การติดเชื้อไวรัส Cytomegalovirus หมายถึง การตรวจพบระดับไวรัส Cytomegalovirus ในเลือดมากกว่า 20 copies/ml

วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า หมายถึง วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิด Purified Chick Embryo Cell (PCEC) rabies vaccine ยี่ห้อ Rabipur® ปริมาณวัคซีน 0.5 มิลลิลิตรต่อ vial

ภาวะต่อต้านอวัยวะที่ได้รับการปลูกถ่าย (rejection) วินิจฉัยจากการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจด้วยวิธีทางพยาธิวิทยา หรือการทำงานของไตลดลงโดยไม่มีสาเหตุอื่น ร่วมกับได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

ทราบความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันของวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าหลังการฉีดวัคซีน เข็มที่สามและเข้าในหนังสือในผู้ปลูกถ่ายอวัยวะและปัจจัยที่ส่งผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ซึ่งสามารถนำไปต่อยอดการทดลองในอนาคตเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของวัคซีนรวมถึงคำแนะนำในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะในอนาคต

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข

อุปสรรค ผู้เข้าร่วมงานวิจัยมีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่ายในการเดินทาง
มาตรการในการแก้ไข พิจารณาให้ค่าตอบแทนแก่ผู้เข้าร่วมงานวิจัย



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาประสิทธิภาพของการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าด้วยสูตร TRC-ID ซึ่งทำในอาสาสมัครนักศึกษาสัตวแพทย์พบว่า วัคซีนสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ร้อยละ 100^[8] โดยประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าจะวัดจากสัดส่วนของผู้รับวัคซีนซึ่งมีแอนติบอดีมากกว่า 0.5 IU/ml ที่ 14 วันหลังจากเริ่มฉีดวัคซีน โดยวัดด้วยวิธี rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) หรือ fluorescent antibody virus neutralization test (FAVN) ซึ่งเป็นระดับแอนติบอดีที่สามารถป้องกันการเกิดโรคพิษสุนัขบ้าได้^[11] สำหรับประสิทธิภาพของวัคซีนเมื่อนำไปใช้จริง พบว่าการฉีดเข้าชั้นผิวหนังสามารถป้องกันการเกิดโรคพิษสุนัขบ้าได้ร้อยละ 100 และการตรวจแอนติบอดีพบว่า ระดับแอนติบอดีที่ 14 วันหลังเริ่มฉีดได้ระดับมากกว่า 0.5 IU/ml ร้อยละ 100^[12] มีรายงานของความล้มเหลวในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าทั้ง 2 วิธีเช่นกัน^[13, 14] อย่างไรก็ตาม ถือว่าพบได้น้อยมาก เมื่อเทียบกับปริมาณผู้ได้รับวัคซีนทั้งหมด ในด้านของความปลอดภัย พบว่า ผลข้างเคียงของวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าที่พบได้บ่อยคือ ผลข้างเคียงจากการฉีดยา เช่น อาการปวด มีไข้ เป็นต้น^[12] โดยไม่พบว่าเคยมีผู้ได้รับผลข้างเคียงรุนแรงจากการฉีดวัคซีน ส่วนผลข้างเคียงเรื่องการปฏิเสธอวัยวะ (organ rejection) ในผู้รับการปลูกถ่ายอวัยวะจากข้อมูลของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ (influenza vaccine) ซึ่งมีการใช้กันอย่างแพร่หลาย พบว่า การฉีดวัคซีนไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงของการปฏิเสธอวัยวะ^[15-19]

ปัจจัยที่มีผลต่อความสำเร็จของการให้วัคซีนโดยทั่วไปนั้นประกอบด้วย ปัจจัยเกี่ยวกับคนไข้ และปัจจัยเกี่ยวกับวัคซีน ปัจจัยเกี่ยวกับคนไข้ ได้แก่ ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง อายุ ภาวะโภชนาการ โรคประจำตัว เป็นต้น ส่วนปัจจัยเกี่ยวกับวัคซีน เช่น ความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของตัววัคซีนบางชนิดที่น้อยกว่าร้อยละ 100 อยู่แล้ว หรือไม่ครอบคลุมเชื้อทุกสายพันธุ์^[20] สำหรับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า เนื่องจากความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันจากการทดสอบคือร้อยละ 100 ดังนั้น การกระตุ้นภูมิคุ้มกันไม่ได้จึงน่าจะเป็นปัจจัยเกี่ยวกับคนไข้ ซึ่งยังไม่มีการศึกษาไว้

ในผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ ซึ่งมีความบกพร่องของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น ในผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน รอยด์ ออร์พินท์และคณะได้ทำการศึกษาโดยการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าด้วยวิธีเข้าชั้นผิวหนัง

ด้วยสูตร TRC-ID PEP (2-2-2-0-2) ให้แก่ อาสาสมัครที่ได้รับยากกลุ่มสเตรอยด์รับประทานหรือฉีดในขนาดเท่ากับหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 20 มิลลิกรัมต่อวันเป็นระยะเวลามากกว่า 21 วัน หรือได้รับ ยาสเตรอยด์ในขนาดสะสมเทียบเท่าหรือมากกว่าเพรดนิโซโลน 700 มิลลิกรัมและกำลังรับประทาน อยู่ขนาดเทียบเท่าหรือมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งถือเป็นขนาดยาที่มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน ผลการ ทดลองปรากฏว่า มีอาสาสมัครที่มีระดับภูมิคุ้มกันมากกว่า 0.5 IU/ml ซึ่งเป็นระดับที่ป้องกันโรคได้ 13 คนจากอาสาสมัครทั้งหมด 16 คน คิดเป็นร้อยละ 81^[21] ส่วนในผู้ป่วยโรคเอดส์ มีการศึกษาของอี ระพงษ์ ตันตวิเชียรและคณะ โดยทำการทดลองฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าเข้าชั้นผิวหนัง 4 ตำแหน่ง (4-4-4-0-2-2) ในผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีเม็ดเลือดขาวชนิด CD4+ น้อยกว่า 200 ต่อมิลลิลิตร พบว่า มีผู้ที่มีระดับภูมิคุ้มกันมากกว่า 0.5 IU/ml 7 คน จากทั้งหมด 10 คน คิดเป็นร้อยละ 70 ซึ่ง พบว่ามีการตอบสนองต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยปกติ^[22]

สำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะซึ่งต้องได้รับยากกดภูมิคุ้มกัน ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการ กระตุ้นภูมิคุ้มกันของวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ายังมีอยู่อย่างจำกัด จากรายงานของ Cramer และ คณะ ซึ่งเก็บข้อมูลจากคนไข้เด็กที่รับการปลูกถ่ายอวัยวะ 8 คนรับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า หลังสัมผัสเชื้อด้วยวิธีเข้ากล้ามเนื้อ พบว่า อัตราการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ 1 เดือน เท่ากับร้อยละ 87.5^[23] ในผู้ใหญ่ มีข้อมูลจากรายงานของ Rodríguez-Romo และคณะ ซึ่งรายงานคนไข้ปลูกถ่ายไต 1 คน ได้รับการฉีดวัคซีนด้วยวิธีเข้ากล้ามเนื้อหลังจากถูกสุนัขกัด การกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ผลดีที่ 10 และ 16 วัน หลังการฉีดวัคซีน^[24] เมื่อนำข้อมูลจากทั้ง 2 รายงานมาวิเคราะห์แบบ meta-analysis พบว่า การ ตอบสนองต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเชื้อพิษสุนัขบ้าเท่ากับร้อยละ 89^[25] ส่วนประสิทธิภาพของวิธีการ ฉีดเข้าในชั้นผิวหนังนั้นและการฉีดวัคซีนก่อนการสัมผัสเชื่อนั้นยังไม่มีข้อมูล อย่างไรก็ตามปัจจุบันมี คำแนะนำให้ฉีดวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้าแบบก่อนการสัมผัสเชื้อในผู้ปลูกถ่ายอวัยวะที่มีแผนการ เดินทางท่องเที่ยวไปยังประเทศที่มีความเสี่ยงสูง^[26]

ปัจจุบันแนวทางการปฏิบัติของสถานเสาวภา สภากาชาดไทย ปี 2561 สำหรับผู้ป่วยปลูก ถ่ายอวัยวะ มีคำแนะนำเกี่ยวกับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าหลังสัมผัสเชื้อ โดยแนะนำให้ฉีด วัคซีนด้วยวิธีเข้ากล้ามเนื้อเช่นเดียวกับผู้ป่วยปกติและพิจารณาที่จะเจาะเลือดตรวจระดับของแอนติบอดีต่อ เชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้า (rabies neutralizing antibody titer) ในวันที่ 14 ภายหลังจากได้รับวัคซีนเพื่อดูว่า มีภูมิคุ้มกันเพียงพอป้องกันโรคหรือไม่^[7] สำหรับการฉีดก่อนสัมผัสเชื่อนั้นองค์การอนามัยโลก [World Health Organization (WHO)] แนะนำว่า ฉีดด้วยวิธีเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าชั้นผิวหนังก็ได้โดยใช้

วัคซีน 1 เข็ม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อต้นแขน (deltoid) ในวันที่ 0, 7 และ 21 หรือ 28 ส่วนการฉีดเข้าชั้นผิวหนัง (intradermal regimen: ID) ใช้วัคซีน 0.1 มล.ต่อจุด จำนวน 2 จุด ฉีดเข้าชั้นผิวหนัง บริเวณต้นแขนในวันที่ 0, 7 และ 21 หรือ 28 ^[27] ซึ่งการฉีดเข้าชั้นผิวหนังนั้นมีความแตกต่างระหว่างแนวทางการปฏิบัติของ WHO และสถานเสาวภา สภากาชาดไทยกล่าวคือของสภากาชาดไทยแนะนำให้ฉีดวัคซีน 0.1 มล.จำนวน 1 จุดต่อครั้งในวันที่ 0, 7 และ 21 หรือ 28 แต่อย่างไรก็ตามคำแนะนำดังกล่าวมาจากความเห็นของผู้เชี่ยวชาญโดยไม่ได้มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่นำมาสนับสนุนชัดเจน



บทที่ 3

วิธีการดำเนินงานวิจัย

3.1 รูปแบบงานวิจัย

การทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial)

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย

3.2.1 เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษา (inclusion criteria)

- เป็นผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต
- ไตที่ได้รับการปลูกถ่ายยังสามารถทำงานได้ (functioning renal allograft)
- อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี

3.2.2 เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

- อยู่ในช่วงไม่เกิน 3 เดือนหลังการปลูกถ่ายไตหรือการรักษาภาวะต่อต้านอวัยวะที่ได้รับการปลูกถ่าย (rejection)
- มีไข้ในช่วง 1 สัปดาห์ก่อนการรับวัคซีน
- มีการติดเชื้อไวรัส Cytomegalovirus ขณะที่ประเมินเข้ารับการศึกษา
- เคยได้รับวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อนหรือตรวจพบระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้า ≥ 0.5 IU/ml ตั้งแต่ก่อนการฉีดวัคซีน
- มีภาวะไตที่ได้รับการปลูกถ่ายล้มเหลวและต้องได้รับการล้างไต
- มีข้อห้ามในการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าชั้นผิวหนัง

3.2.3 การคำนวณขนาดประชากรตัวอย่าง

เนื่องจากยังไม่เคยมีการทดลองการตอบสนองของวัคซีนพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสเชื้อในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะมาก่อนจึงไม่มีอัตราการเกิดภูมิคุ้มกันของประชากรกลุ่มนี้ แต่จากกรณีศึกษาขนาดเล็กพบว่ามีประสิทธิภาพอยู่ที่ประมาณ 90% ในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะภายหลังการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อหลังการสัมผัสเชื้อซึ่งไม่ต่างจากในคนปกติที่มีการตอบสนองร้อยละ 92 – 100 จึงใช้

การตอบสนองที่ 96% ในการทดลองนี้ เมื่อคำนวณขนาดประชากรเพื่อการทดสอบแบบแสดงความไม่ด้อยกว่า (non-inferiority) จึงใช้สูตร

$$n_2 = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{(\epsilon - \delta)^2} \left[\frac{p_1(1-p_1)}{k} + p_2(1-p_2) \right]$$

$$\epsilon = p_1 - p_2$$

$$k = \frac{n_1}{n_2}$$

$$n_1 = kn_2$$

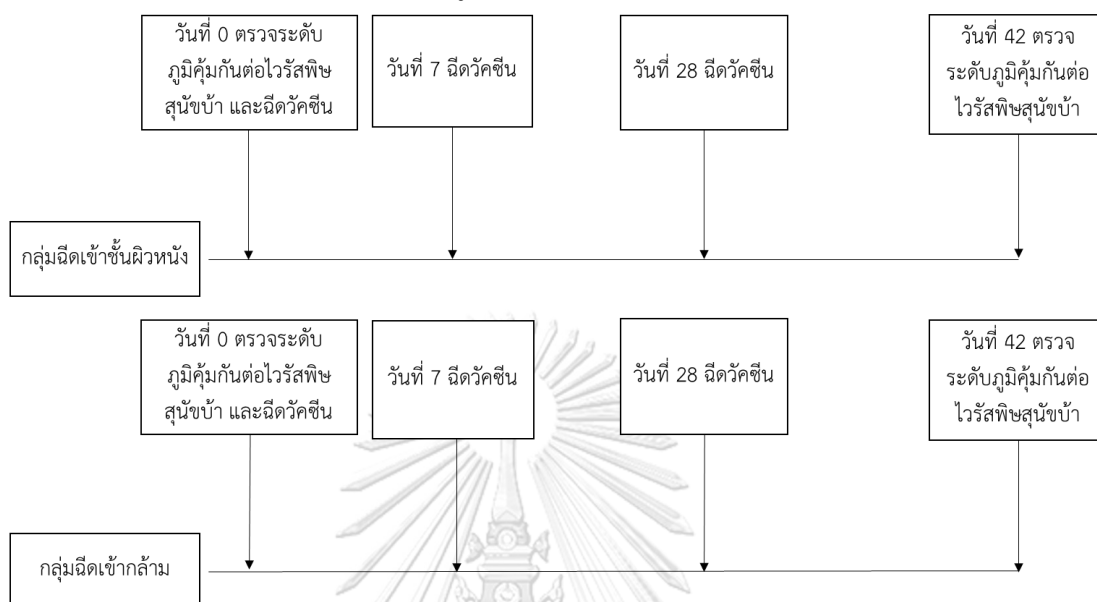
กำหนดให้ทั้งกลุ่มที่ได้รับวัคซีนทางกล้ามเนื้อและในชั้นผิวหนังมีสัดส่วนในการเกิดภูมิคุ้มกัน (p_1 และ p_2) = 0.92 โดยกำหนดให้ non-inferior margin (δ) = 0.1, α = 0.05 และ Power (β) = 0.2 จะได้ค่าจำนวนกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 48 รายต่อกลุ่ม และคำนวณเผื่อมีผู้เข้าร่วมที่ไม่สามารถมาตามกำหนดได้ (loss-to-follow-up) ร้อยละ 10 จะได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 52 รายต่อกลุ่ม

3.2.4 วิธีการศึกษา

1. สุ่มรายชื่อผู้เข้าร่วมการทดลองจากรายชื่อผู้ปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และนำมาพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเลือกและเกณฑ์การคัดเลือกรอก โดยมีการตรวจระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้าในผู้ที่ไม่มีการได้รับการได้รับวัคซีน
2. แบ่งกลุ่มตัวอย่างแบบสุ่มในอัตราส่วน 1:1 ด้วยวิธี computer-generated schedule in blocks of 4 เป็น 2 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่ฉีดเข้าชั้นผิวหนังและกลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ
3. กลุ่มที่ฉีดเข้าชั้นผิวหนัง ได้วัคซีน 0.1 มิลลิลิตรต่อจุด จำนวน 2 จุด ฉีดเข้าในผิวหนังบริเวณต้นแขนในวันที่ 0, 7 และ 28
4. กลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ได้รับวัคซีน 1 เข็ม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเนื้อต้นแขนในวันที่ 0, 7 และ 28
5. เก็บรวบรวมข้อมูลตามแบบบันทึกข้อมูล (case record form) ด้วยการสัมภาษณ์ และดูจากเวชระเบียน
6. เจาะเลือดผู้เข้าร่วมการทดลองทั้ง 2 กลุ่มเพื่อตรวจระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้า วันที่ 42 หลังเริ่มฉีดวัคซีน โดยใช้เลือดปริมาณ 5 มิลลิลิตร
7. กรณีที่ผู้เข้าร่วมการทดลองประสบเหตุการณ์ที่มีความเสี่ยงจะติดเชื้อพิษสุนัขบ้า เช่น ถูกสุนัขกัด เป็นต้น ในระหว่างที่ยังอยู่ในโครงการ จะดำเนินการให้ผู้เข้าร่วม ๆ ได้รับการรักษาตามแนวทางการรักษาในปัจจุบัน เช่น immunoglobulin, ยาฆ่า

เชื้อ ตามข้อบ่งชี้และความเห็นของผู้เชี่ยวชาญด้านโรคพิษสุนัขบ้า และไม่นำข้อมูล
มาวิเคราะห์ในการทดลองนี้

วิธีการศึกษาโดยสรุปดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 แสดงวิธีการศึกษา

3.3 การรวบรวมข้อมูล

1. เก็บข้อมูลของผู้เข้าร่วมงานวิจัย โดยการค้นหาจากเวชระเบียนและการสอบถามจาก
ผู้เข้าร่วมหรือญาติ ได้แก่

- ข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง
ดัชนีมวลกาย สาเหตุของโรคไตวายเรื้อรัง วิธีการฟอกไตที่เคยใช้ ระยะเวลาที่เคย
ฟอกไต โรคร่วมอื่น ๆ ยาตกภูมิที่เคยได้รับ ประเภทของการปลูกถ่ายอวัยวะ
ระยะเวลาหลังการปลูกถ่าย ยาตกภูมิที่เคยได้รับ
- ข้อมูลเกี่ยวกับการปลูกถ่ายไต ได้แก่ ประเภทของการปลูกถ่ายไต อายุของผู้บริจาค
ไต อายุของผู้ปลูกถ่ายไตขณะที่ทำการปลูกถ่าย ความเสี่ยงทางภูมิคุ้มกัน
(immunologic risks) ยาตกภูมิที่ได้รับก่อนทำการปลูกถ่าย ระหว่างการปลูกถ่าย
และที่ได้รับอยู่ในปัจจุบัน วันที่ทำการปลูกถ่าย ภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่าย
ประวัติเคยมีปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะใหม่ (organ rejection) และการรักษาที่ได้รับ
- ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ Complete blood count, blood urea
nitrogen, creatinine และ estimated glomerular filtration rate

2. เจาะเลือดเพื่อวัดระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้าก่อนฉีดวัคซีน

3. ผู้เข้าร่วมรับการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้าด้วยวิธีการฉีดเข้าชั้นผิวหนังหรือเข้ากล้ามเนื้อตามที่สุดได้ และทำนัดเพื่อรับการฉีดวัคซีนต่อจนครบตามกำหนด
4. เจาะเลือดเพื่อวัดระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้า ณ วันที่ 42 หลังจากเริ่มการฉีดวัคซีนครั้งแรก
5. วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผล

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานนำเสนอในรูปแบบของร้อยละสำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ และค่าเฉลี่ยหรือมัธยฐานสำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ

จำนวนของผู้ที่มีระดับภูมิคุ้มกันมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 IU/ml วิเคราะห์ด้วยระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันสำเร็จและไม่สำเร็จ วิเคราะห์โดยใช้ chi-square test สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ และใช้ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ P value <0.05

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS statistics version 22

3.5 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม

ครอบคลุมหลักจริยธรรมการวิจัยในคน 3 ข้อ ได้แก่

1. หลักความเคารพในบุคคล (respect for person) คือ ไม่มีการเปิดเผยชื่อของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย รวมถึงรักษาความลับของผู้ป่วยเป็นสำคัญ และผู้เข้าร่วมต้องให้การยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรก่อนเข้าร่วมการวิจัย
2. หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/non-maleficence) ผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะได้รับการฉีดวัคซีนพิษสุนัขบ้าโดยไม่มีค่าใช้จ่าย ประโยชน์ที่ได้คือผู้เข้าร่วมจะมีภูมิคุ้มกันต่อพิษสุนัขบ้า ซึ่งช่วยลดความเสี่ยงที่จะติดโรคพิษสุนัขบ้า และการกระตุ้นภูมิในภายหลังมีโอกาสกระตุ้นได้ดีกว่าผู้ที่ไม่เคยฉีด ส่วนความเสี่ยงจากการฉีดวัคซีนมีน้อยเนื่องจากเป็นวัคซีนที่ใช้มานานแล้วและไม่มีการรายงานผลข้างเคียงรุนแรง ผลข้างเคียงที่พบได้ ได้แก่ อาการอักเสบบริเวณที่ฉีดวัคซีน ไข้เป็นต้น สำหรับปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะนั้นปัจจุบันพบว่าไม่มีความเกี่ยวข้องกับการฉีดวัคซีนโดยเฉพาะวัคซีนใช้หัวใจใหญ่ ส่วนวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าไม่มีข้อมูลแต่จากการฉีดให้ผู้เปลี่ยนไตแบบภายหลังการสัมผัสนั้นไม่พบว่ามีอาการ

ปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะ ผู้เข้าร่วมงานวิจัยอาจมีความเสี่ยงจากการเจาะเลือดเพื่อ
ตรวจระดับแอนติบอดีซึ่งมีความเสี่ยงเหมือนการเจาะเลือดทั่วไปและไม่ร้ายแรง

3. หลักความยุติธรรม (justice) คือมีเกณฑ์การคัดเข้าและออกชัดเจน

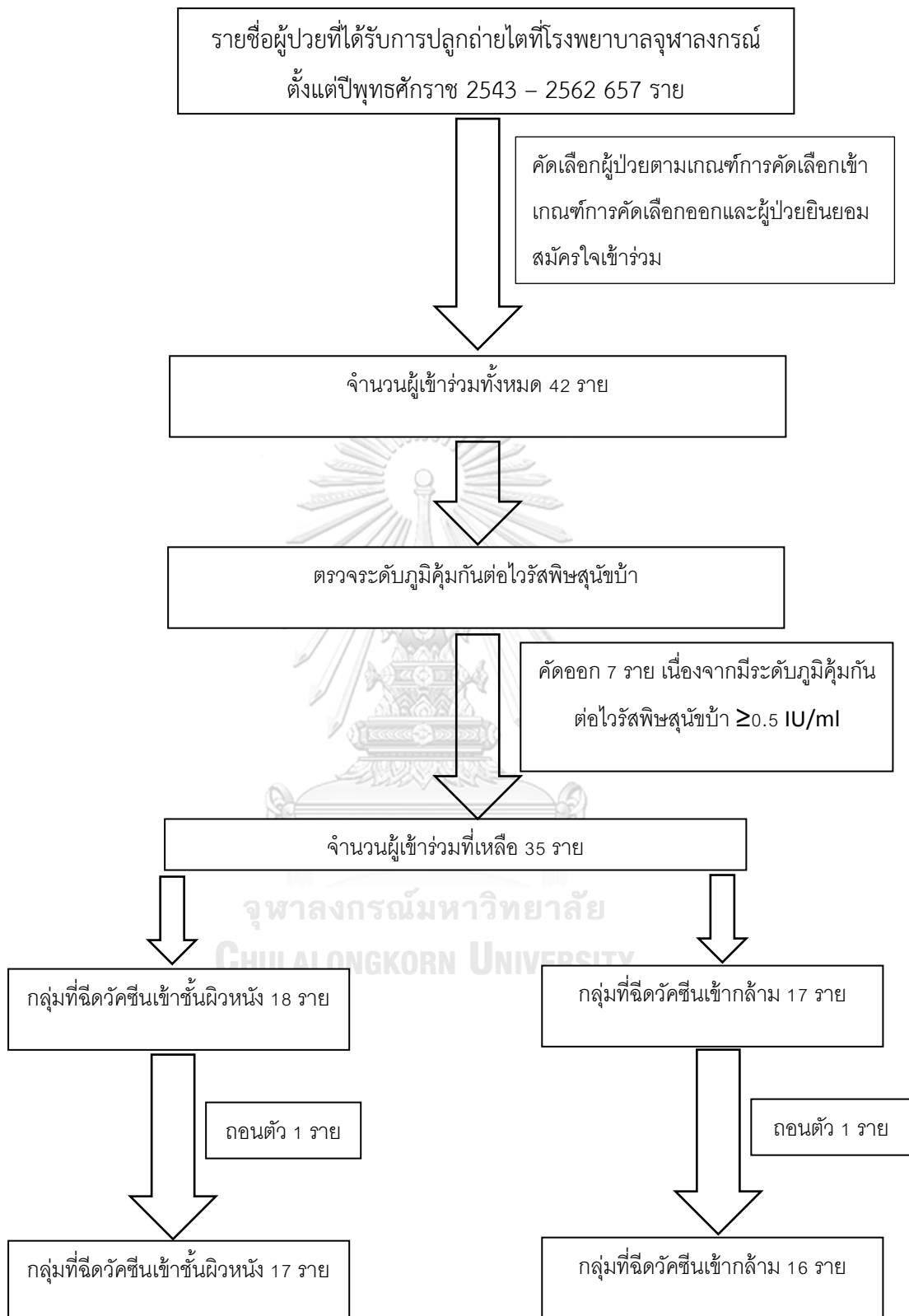


บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

จากการสืบค้นรายชื่อผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ปี พุทธศักราช 2543 – 2562 มีจำนวนทั้งหมด 657 ราย ผู้ป่วยทั้งหมด 657 รายได้รับการทบทวนเวชระเบียน และทำการคัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้า เกณฑ์การคัดเลือกออกและผู้ป่วยยินยอมสมัครใจเข้าร่วม เหลือจำนวนผู้เข้าร่วมทั้งหมด 42 ราย ผู้เข้าร่วมทั้ง 42 ราย ได้รับการตรวจเลือดหาภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้า (rabies virus neutralizing antibody) ก่อนเริ่มการฉีดวัคซีน พบว่ามีผู้เข้าร่วม 7 ราย มีระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้า ≥ 0.5 IU/ml จึงทำการคัดเลือกออก จึงเหลือผู้เข้าร่วม 35 ราย ผู้เข้าร่วมทั้ง 35 ราย ได้รับการแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ฉีดเข้าชั้นผิวหนัง 18 ราย และกลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 17 ราย หลังจากทำการฉีดวัคซีนครั้งที่ 2 มีผู้เข้าร่วมกลุ่มละ 1 ราย ขอถอนตัวจากงานวิจัย จึงเหลือผู้เข้าร่วมทั้งหมด 33 รายที่ได้รับวัคซีนครบและได้รับการตรวจระดับภูมิคุ้มกันในวันที่ 42 หลังจากเริ่มฉีดวัคซีนครั้งแรก



รูปที่ 5 แสดงขั้นตอนการสุ่มกลุ่มตัวอย่าง

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากร

กลุ่มประชากรที่เข้าร่วมทั้งหมด 33 ราย เป็นผู้ชาย 17 ราย คิดเป็นร้อยละ 51.5 ผู้หญิง 16 คน คิดเป็นร้อยละ 48.5 มีค่ามัธยฐาน (median) ของอายุเท่ากับ 49 ปี โดยมีค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range) เท่ากับ 13 ปี ผู้เข้าร่วม 17 ราย ได้รับไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต (living-donor kidney transplant) คิดเป็นร้อยละ 51.5 และ 16 รายเป็นผู้ได้รับไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต (cadaveric-donor kidney transplant) ระยะเวลาจากการเปลี่ยนไตมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 39 เดือน โดยมีค่าพิสัยระหว่างควอไทล์เท่ากับ 39.5 เดือน ผู้เข้าร่วม 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.5 มีประวัติเคยติดเชื้อ cytomegalovirus ผู้เข้าร่วม 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 24.2 มีโรคประจำตัวเป็นโรคเบาหวาน ค่าเฉลี่ยของอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate) ของผู้เข้าร่วมทั้งหมด เท่ากับ 64.43 มิลลิลิตรต่อนาที ค่าเฉลี่ยของปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte (absolute lymphocyte count) เท่ากับ 2085.15 เซลล์ต่อไมโครลิตร ผู้เข้าร่วม 29 คน คิดเป็นร้อยละ 87.9 ได้รับยากดภูมิ 3 ชนิด ส่วนอีก 4 คนที่เหลือ ได้รับยากดภูมิ 2 ชนิด ยากดภูมิที่ผู้เข้าร่วมได้รับมากที่สุดได้แก่ เพรดนิโซโลน (prednisolone) ร้อยละ 97 รองลงมา ได้แก่ ไมโคฟีโนเลท โมฟีทิล (mycophenolate mofetil) ร้อยละ 69.7 และซิโรลิมุส (sirolimus) ร้อยละ 27.3 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรดังแสดงในตารางที่ 1 เมื่อเปรียบเทียบกันแล้ว กลุ่มที่ฉีดเข้าชั้นผิวหนังมีการใช้ยาซิโรลิมุสน้อยกว่ากลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้ออย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่า $P=0.039$ ข้อมูลด้านอื่น ๆ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา

	ผู้เข้าร่วมทั้งหมด (33 ราย)	กลุ่มที่ฉีดเข้าชั้น ผิวหนัง (17 ราย)	กลุ่มที่ฉีดเข้า กล้ามเนื้อ (16 ราย)	P- value
อายุ (ปี), median (IQR)	49 (13)	52 (10.5)	44 (20)	0.381
เพศหญิง	16 (48.5)	7 (44.2)	9 (56.25)	0.387
ดัชนีมวลกาย, mean (SD)	23.16 (4.72)	23.27 (4.63)	23.03 (4.97)	0.886
ระยะเวลาหลังปลูกถ่าย (เดือน), median (IQR)	39 (39.5)	47 (48.5)	33.5 (32.5)	0.858
ประเภทของการปลูกถ่ายไต				0.387
ไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต	16 (48.5)	7 (41.2)	9 (56.25)	
ไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต	17 (51.5)	10 (58.8)	7 (43.75)	
ประวัติเคยติดเชื้อ cytomegalovirus	15 (45.5)	8 (47.1)	7 (43.75)	0.849
ประวัติเคยมีปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะใหม่	9 (27.3)	5 (29.4)	4 (25)	0.776
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte cells/ μ L, mean (SD)	2085.15 (1113.52)	1744.12 (602.06)	2447.50 (1409.49)	0.069
อัตราการกรองของไต (mL/min/1.73m ²), mean (SD)	64.43 (15.99)	64.25 (18.99)	64.63 (12.68)	0.948
ชนิดของยากดภูมิที่ได้รับ				
Prednisolone	32 (97)	17 (100)	15 (93.75)	0.295
Tacrolimus	30 (90.9)	15 (88.2)	15 (93.75)	0.582
Cyclosporin	1 (3)	1 (5.9)	0 (0)	0.325
Mycophenolate mofetil	23 (69.7)	14 (82.4)	9 (56.25)	0.103
Sirolimus	9 (27.3)	2 (11.8)	7 (43.75)	0.039
Evarolimus	2 (6.1)	1 (5.9)	1 (6.25)	0.965
จำนวนยากดภูมิที่ได้รับ				0.316
สอง	4 (12.1)	3 (17.6)	1 (6.25)	
สาม	29 (87.9)	14 (82.4)	15 (93.75)	

ข้อมูลเชิงคุณภาพ (categorical data) แสดงเป็นความถี่และร้อยละ

ข้อมูลเชิงปริมาณ (continuous data) แสดงเป็นค่ามัธยฐาน (median) และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range) หรือค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

4.3 ข้อมูลสัดส่วนผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันกับวิธีการฉีด

ผู้เข้าร่วมทั้ง 33 รายได้รับการตรวจระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้า (rabies viral neutralizing antibody) ณ วันที่ 42 หลังจากเริ่มฉีดวัคซีน ผู้เข้าร่วม 26 คนมีระดับภูมิคุ้มกัน ≥ 0.5 IU/ml คิดเป็นร้อยละ 78.8 แบ่งเป็น 12 คน หรือร้อยละ 70 ในกลุ่มที่ฉีดเข้าชั้นผิวหนัง และ 14 ราย หรือร้อยละ 87.5 ในกลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า $P=0.235$

ค่าเฉลี่ยภูมิคุ้มกัน (geometric mean titer) ของผู้เข้าร่วมทั้งหมดเท่ากับ 3.84 โดยมีส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) เท่ากับ 5.56 โดยกลุ่มที่ฉีดเข้าชั้นผิวหนังมีค่าเฉลี่ยภูมิคุ้มกันเท่ากับ 2.51 และกลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อมีค่าเฉลี่ยภูมิคุ้มกันเท่ากับ 5.24 ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 2 และรูปที่ 6

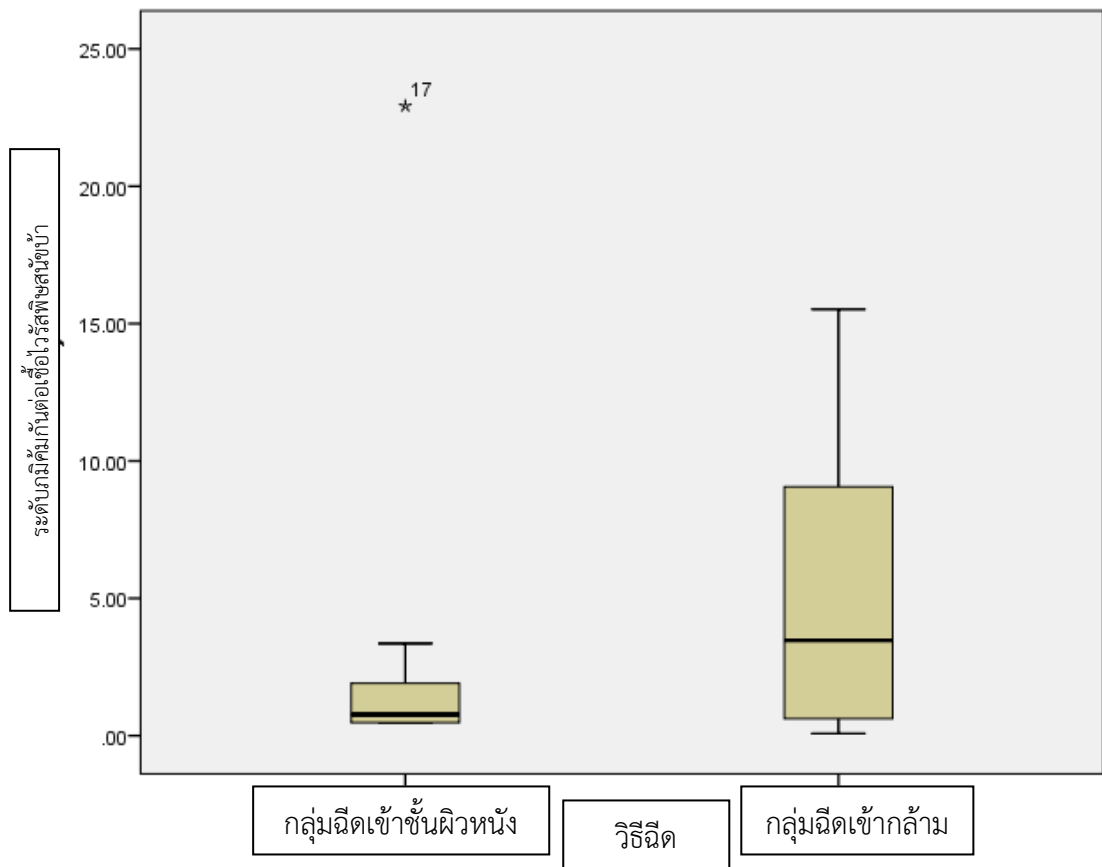


ตารางที่ 2 แสดงความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกัน ณ วันที่ 42 ภายหลังจากฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าก่อนล้มผัสเชื้อ

	ผู้เข้าร่วมทั้งหมด (33 ราย)	กลุ่มที่ฉีดเข้าชั้นผิวหนัง (17 ราย)	กลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (16 ราย)	P-value
จำนวนผู้เข้าร่วมที่มีระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้า ≥ 0.5 IU/ml	26 (78.8)	12 (70.59)	14 (87.5)	0.235
ค่าเฉลี่ยภูมิคุ้มกัน (geometric mean titer), IU/ml, mean (SD)	3.84 (5.56)	2.51 (5.35)	5.24 (5.61)	0.166

ข้อมูลเชิงคุณภาพ (categorical data) แสดงเป็นความถี่และร้อยละ

ข้อมูลเชิงปริมาณ (continuous data) แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD)



รูปที่ 6 แสดงระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสพิษสุนัขบ้า (rabies virus neutralizing antibody) ของผู้เข้าร่วมแต่ละกลุ่ม

4.4 ข้อมูลผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันกับปัจจัยอื่น ๆ

เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาแบ่งกลุ่มตามการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน คือ ระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้า ≥ 0.5 IU/ml และกลุ่มที่ไม่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน คือ ระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้า < 0.5 IU/ml และวิเคราะห์ว่ามีปัจจัยใดบ้างที่ทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญ ผลการวิเคราะห์พบว่า ไม่มีปัจจัยใดที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและผู้ที่ไม่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ดังแสดงในตารางที่ 3



ตารางที่ 3 เปรียบเทียบปัจจัยต่าง ๆ ระหว่างกลุ่มผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้า ≥ 0.5 และ < 0.5 IU/ml

	กลุ่มที่มีระดับภูมิคุ้มกัน ≥ 0.5 (26 ราย)	กลุ่มที่มีระดับภูมิคุ้มกัน < 0.5 (7 ราย)	P-value
อายุ (ปี), median (IQR)	49.5 (11.75)	47 (23)	0.928
เพศหญิง	13 (50)	3 (42.9)	1.0
ดัชนีมวลกาย, mean (SD)	23.6 (5.02)	21.5 (3.17)	0.304
ระยะเวลาหลังปลูกถ่าย (เดือน), median (IQR)	38 (46.5)	47 (27)	0.928
ประเภทของการปลูกถ่ายไต			0.225
ไตจากผู้บริจาคที่เสียชีวิต	11 (42.3)	5 (71.4)	
ไตจากผู้บริจาคที่มีชีวิต	15 (57.7)	2 (28.6)	
ประวัติเคยติดเชื้อ cytomegalovirus	11 (42.3)	4 (57.1)	0.674
ประวัติเคยมีปฏิกิริยาต่อต้านอวัยวะใหม่	6 (23.1)	3 (42.9)	0.358
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte cells/ μ l, mean (SD)	2157.69 (1212.45)	1815.71 (616.65)	0.480
อัตราการกรองของไต (mL/min/1.73m ²), mean (SD)	65.12 (15.65)	61.88 (18.24)	0.641
ชนิดของยากดภูมิที่ได้รับ			
Prednisolone	25 (96.2)	7 (100)	1.0
Tacrolimus	23 (92.0)	7 (100)	1.0
Cyclosporin	1 (3.85)	0 (0)	1.0
Mycophenolate mofetil	17 (65.4)	6 (85.7)	0.397
Sirolimus	8 (30.8)	1 (14.3)	0.642
Evarolimus	2 (7.7)	0 (0)	1.0
จำนวนยากดภูมิที่ได้รับ			0.555
สอง	4 (15.4)	0 (0)	
สาม	22 (84.6)	7 (100)	

ข้อมูลเชิงคุณภาพ (categorical data) แสดงเป็นความถี่และร้อยละ

ข้อมูลเชิงปริมาณ (continuous data) แสดงเป็นค่ามัธยฐาน (median) และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (interquartile range) หรือค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

4.5 ผลข้างเคียง

จากผู้เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด พบว่า มีรายงานอาการบวมแดงบริเวณที่ฉีดวัคซีน 1 คนในกลุ่มที่ฉีดเข้าชั้นผิวหนัง ส่วนในกลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อไม่พบผลข้างเคียงบริเวณที่ฉีดวัคซีน ผู้เข้าร่วมในกลุ่มที่ฉีดเข้าชั้นผิวหนัง 1 คน มีการปรับระดับยาคุมกำเนิดอีวาโรลิมุส (evarolimus) เนื่องจากระดับยาในเลือดต่ำ (suboptimal level) ไม่มีผู้เข้าร่วมคนใดมีผลข้างเคียงเกี่ยวกับการทำงานของไต



บทที่ 5

สรุปผลงานวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลงานวิจัย

จากผลการตรวจระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้า (rabies virus neutralizing antibody) ณ วันที่ 42 หลังจากเริ่มฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสเชื้อ (pre-exposure rabies vaccination) ในกลุ่มประชากรที่เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยพบว่า การฉีดด้วยวิธีเข้าชั้นผิวหนังในวันที่ 0, 7 และ 28 มีสัดส่วนผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (seroconversion) ร้อยละ 70 โดยมีค่าเฉลี่ยภูมิคุ้มกัน 2.51 IU/ml และการฉีดด้วยวิธีเข้ากล้ามเนื้อในวันที่ 0, 7 และ 28 มีสัดส่วนผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันร้อยละ 87.5 โดยมีค่าเฉลี่ยภูมิคุ้มกัน (geometric mean titer) 5.24 IU/ml ทั้งสัดส่วนผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและค่าเฉลี่ยภูมิคุ้มกันของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

5.2 อภิปรายผล

ผลการวิจัยนี้พบว่า สัดส่วนผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้าในกลุ่มประชากรที่เป็นผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีค่าต่ำกว่าสัดส่วนผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันหลังการฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนังในกลุ่มประชากรทั่วไปซึ่งอยู่ที่ร้อยละ 99.3^[28] การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันซึ่งต่ำกว่าปกตินี้สอดคล้องไปกับผลการวิจัยในกลุ่มประชากรผู้ปลูกถ่ายอวัยวะที่เป็นเด็กกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี (human immunodeficiency virus) ที่มีค่า CD4 <200 เซลล์ต่อไมโครลิตร และกลุ่มผู้ที่ได้รับยาสเตียรอยด์ โดยสัดส่วนผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในกลุ่มประชากรดังกล่าวมีค่าร้อยละ 87.5 70 และ 81 ตามลำดับ^[21, 23, 29] นอกจากนี้ ค่าเฉลี่ยภูมิคุ้มกันของผู้เข้าร่วมทั้งหมดในงานวิจัยนี้เท่ากับ 3.84 IU/ml ก็มีค่าต่ำกว่าการศึกษาในอดีต^[30, 31] ผลการวิจัยเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (adaptive immunity) ที่ตอบสนองไม่ติจากยากดภูมิหรือจากโรคต่าง ๆ ส่งผลต่อการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้า

ในเปรียบเทียบด้วยวิธีการฉีดวัคซีน ในกลุ่มประชากรทั่วไป การฉีดด้วยวิธีเข้าชั้นผิวหนังและวิธีเข้ากล้ามเนื้อมีความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเหมือนกันและสามารถใช้กับทั้งการฉีดป้องกันก่อนสัมผัสเชื้อและหลังสัมผัสเชื้อ^[32] อย่างไรก็ตาม ค่าเฉลี่ยภูมิคุ้มกันของกลุ่มที่ฉีดเข้าชั้นผิวหนังมีแนวโน้มจะต่ำกว่ากลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ซึ่งอาจจะเป็นปัญหาในประชากรที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง^[33] ในงานวิจัยนี้ พบว่า สัดส่วนผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในกลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อเท่ากับร้อยละ 87.5 ซึ่งตรงกับข้อมูลจากการฉีดป้องกันหลังสัมผัสเชื้อด้วยวิธีเข้ากล้ามเนื้อในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่เป็นเด็ก^[23] ส่วนการฉีดเข้าชั้นผิวหนังมีสัดส่วนผู้ที่มีการตอบสนองการภูมิคุ้มกันเพียงร้อยละ 70 เท่านั้น นอกจากนี้ ค่าเฉลี่ยภูมิคุ้มกันของกลุ่มที่ฉีดเข้าชั้นผิวหนังก็ต่ำกว่ากลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อด้วยเช่นกัน ปัจจัยอื่น ๆ ที่เคยมีการศึกษาว่าส่งผลให้การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีนแยกลง ได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี รับประทานไมโคฟีโนเลทโมฟีทิล และการฉีดวัคซีนภายในระยะเวลา 6 เดือนหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยเป็นผลการศึกษาจากการฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่^[34, 35] ในงานวิจัยนี้ ปัจจัยต่าง ๆ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม ยกเว้นการได้รับยาซิโรลิมุส (sirolimus) ซึ่งกลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อมีสัดส่วนผู้ได้รับยานี้ได้รับสูงกว่ากลุ่มที่ฉีดเข้าชั้นผิวหนัง

แนวทางเวชปฏิบัติโรคพิษสุนัขบ้าขององค์การอนามัยโลกได้มีคำแนะนำสำหรับผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันบกพร่องว่า การฉีดวัคซีนแบบป้องกันก่อนสัมผัสโรคสามารถทำได้ด้วยวิธีการฉีดเข้าชั้นผิวหนังหรือเข้ากล้ามเนื้อก็ได้ ในวันที่ 0 7 และ 21 หรือ 28^[32] ในงานวิจัยนี้ การฉีดวัคซีนทั้งสองวิธีสร้างภูมิคุ้มกันได้ไม่ตี ผลงานวิจัยช่วยแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการตรวจระดับภูมิคุ้มกันหลังการฉีดวัคซีนในคนไข้กลุ่มนี้ นอกจากนี้ แม้ว่าสัดส่วนผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและค่าเฉลี่ยทางภูมิคุ้มกันของการฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนังและเข้ากล้ามเนื้อไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การฉีดเข้าผิวหนังมีแนวโน้มว่าจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้มากกว่าการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ดังนั้น การฉีดเข้ากล้ามเนื้ออาจจะเป็นวิธีการฉีดวัคซีนที่เหมาะสมกว่าสำหรับผู้ปลูกถ่ายอวัยวะ

สำหรับปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อการตอบสนองภูมิคุ้มกัน ในงานวิจัยไม่พบว่ามีปัจจัยใดที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและกลุ่มที่ไม่มีการตอบสนอง อย่างไรก็ตาม งานวิจัยไม่ได้ออกแบบมาเพื่อทดสอบปัจจัยเหล่านี้และจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่น้อยจึงยังไม่สามารถสรุปผลของปัจจัยเหล่านี้ต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่ทดสอบประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันของการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคในผู้ปลูกถ่ายอวัยวะ อย่างไรก็ตาม งานวิจัยนี้ยังมีข้อจำกัด

หลายประการในการแปลผล ประการแรกคือจำนวนผู้เข้าร่วมซึ่งมีไม่ถึงขนาดตัวอย่างที่คำนวณ ทำให้ผลการทดลองที่ได้ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติมีโอกาสเป็นผลลบลงได้ แม้ว่างานวิจัยนี้จะมีผู้เข้าร่วมทั้งหมด 33 ราย จากที่คำนวณขนาดตัวอย่างที่ต้องการไว้ที่ 104 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 31.7 โดยแบ่งเป็นผู้เข้าร่วมในกลุ่มที่ฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนัง 17 ราย และกลุ่มที่ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 16 ราย แต่เมื่อเทียบกับข้อมูลจากงานวิจัยและรายงานประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำอื่น ๆ ที่เคยมีมาแล้ว จำนวนผู้เข้าร่วมงานวิจัยของทั้ง 2 กลุ่มนี้ก็ยังไม่ถือว่าน้อยไปกว่างานวิจัยอื่น ๆ เพื่อแก้ไขปัญหานี้ จึงควรมีการรับผู้เข้าร่วมที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าและออกเพิ่มเติมเพื่อให้ได้จำนวนผู้เข้าร่วมตามที่คำนวณไว้ ประการที่สอง งานวิจัยนี้ดูระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าถึงวันที่ 42 เท่านั้น จึงไม่สามารถบอกประสิทธิภาพในการป้องกันระยะยาวได้ จึงควรมีการเก็บข้อมูลระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้าต่อเนื่องเพื่อดูประสิทธิภาพในระยะยาวต่อไป และควรมีการวิจัยเกี่ยวกับผลของการฉีดวัคซีนกระตุ้น (booster dose) ในคนไข้กลุ่มนี้ต่อไปด้วย

5.3 ข้อเสนอแนะ

1. งานวิจัยนี้ยังขาดกลุ่มตัวอย่างอีกจำนวนมาก ดังนั้นการขยายระยะเวลาวิจัยต่อเพื่อเก็บกลุ่มตัวอย่างเพิ่มจะช่วยให้งานวิจัยนี้มีผลการวิเคราะห์ที่ดียิ่งขึ้น นอกจากนี้ ยังอาจนำข้อมูลเบื้องต้นของผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ได้จากงานวิจัยนี้มาคำนวณหาขนาดกลุ่มตัวอย่างที่ต้องการใหม่ได้
2. เนื่องจากงานวิจัยนี้มีการเก็บระดับภูมิคุ้มกันถึงวันที่ 42 หลังเริ่มฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสเชื้อ ซึ่งสามารถบอกความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันได้ แต่ยังคงขาดข้อมูลว่าภูมิคุ้มกันดังกล่าวสามารถคงอยู่ได้นานแค่ไหน ซึ่งเป็นข้อมูลที่สำคัญต่อการนำไปใช้จริง ดังนั้นจึงควรเก็บข้อมูลเพื่อดูระดับภูมิคุ้มกันต่อเนื่องไปถึง 1 ปี และอาจทำการกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้วยการฉีดวัคซีนกระตุ้น (booster dose) เพื่อดูว่าสามารถกระตุ้นให้ระดับภูมิคุ้มกันเพิ่มสูงขึ้นเหมือนในประชากรทั่วไปได้หรือไม่
3. ประชากรกลุ่มนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ซึ่งส่งผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ โดยปัจจัยหนึ่งซึ่งน่าจะมีความสำคัญคือ ชนิดและขนาดของยากดภูมิที่ได้รับ ซึ่งมีชนิดและขนาดยาที่หลากหลายมาก

เมื่อมีกลุ่มตัวอย่างมากขึ้น ควรจะวิเคราะห์ดูผลของปัจจัยอื่น ๆ ต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอีกครั้ง





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บรรณานุกรม

1. Conzelmann, K.K., et al., *Molecular cloning and complete nucleotide sequence of the attenuated rabies virus SAD B19*. *Virology*, 1990. 175(2): p. 485-99.
2. Fooks, A.R., et al., *Rabies*. *Nat Rev Dis Primers*, 2017. 3: p. 17091.
3. *Situation Awareness Team Weekly Report Situation of Rabies in Region 7*. 2561.
4. Di Quinzio, M. and A. McCarthy, *Rabies risk among travellers*. *CMAJ*, 2008. 178(5): p. 567.
5. Piyaphanee, W., et al., *Risk of potentially rabid animal exposure among foreign travelers in Southeast Asia*. *PLoS Negl Trop Dis*, 2012. 6(9): p. e1852.
6. Kasempimolporn, S., et al., *Prevalence of rabies virus infection and rabies antibody in stray dogs: a survey in Bangkok, Thailand*. *Prev Vet Med*, 2007. 78(3-4): p. 325-32.
7. Queen Saovabha Memorial Institute Thai Red Cross, *QSMI Guideline for Post-Exposure Rabies Treatment*. 2018.
8. Khawplod, P., et al., *Revision of the Thai Red Cross intradermal rabies post-exposure regimen by eliminating the 90-day booster injection*. *Vaccine*, 2006. 24(16): p. 3084-6.
9. Briggs, D.J., et al., *Antibody response of patients after postexposure rabies vaccination with small intradermal doses of purified chick embryo cell vaccine or purified Vero cell rabies vaccine*. *Bull World Health Organ*, 2000. 78(5): p. 693-8.
10. สมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย, รายงานข้อมูลการปลูกถ่ายอวัยวะประจำปี พ.ศ. 2560. 2560.
11. SAGE Working Group on Rabies vaccines and immunoglobulins and the Who Health Organization (WHO) Secretariat, *Background paper: Proposed Revision of the Policy on Rabies Vaccines and Rabies Immunoglobulin*. 2017.
12. Chutivongse, S., et al., *Postexposure prophylaxis for rabies with antiserum and intradermal vaccination*. *Lancet*, 1990. 335(8694): p. 896-8.
13. Shantavasinkul, P., et al., *Failure of rabies postexposure prophylaxis in patients presenting with unusual manifestations*. *Clin Infect Dis*, 2010. 50(1): p. 77-9.
14. Wilde, H., *Failures of post-exposure rabies prophylaxis*. *Vaccine*, 2007. 25(44): p.

- 7605-9.
15. Hurst, F.P., et al., *Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. 6(5): p. 1192-7.
 16. Vermeiren, P., et al., *Influenza vaccination and humoral alloimmunity in solid organ transplant recipients*. Transpl Int, 2014. 27(9): p. 903-8.
 17. Scharpe, J., et al., *Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients*. Am J Transplant, 2008. 8(2): p. 332-7.
 18. Candon, S., et al., *Humoral and cellular immune responses after influenza vaccination in kidney transplant recipients*. Am J Transplant, 2009. 9(10): p. 2346-54.
 19. Chong, P.P., L. Handler, and D.J. Weber, *A Systematic Review of Safety and Immunogenicity of Influenza Vaccination Strategies in Solid Organ Transplant Recipients*. Clin Infect Dis, 2018. 66(11): p. 1802-1811.
 20. Heininger, U., et al., *The concept of vaccination failure*. Vaccine, 2012. 30(7): p. 1265-8.
 21. Lertvannavit, o., *Immune response to rabies vaccination in volunteers who take steroid medication*, in Department of Medicine, Faculty of Medicine. 2012, Chulalongkorn University.
 22. Jaijaroensup, W., et al., *Postexposure rabies vaccination in patients infected with human immunodeficiency virus*. Clin Infect Dis, 1999. 28(4): p. 913-4.
 23. Cramer, C.H., 2nd, et al., *Immune response to rabies vaccination in pediatric transplant patients*. Pediatr Transplant, 2008. 12(8): p. 874-7.
 24. Rodriguez-Romo, R., et al., *Immune response after rabies vaccine in a kidney transplant recipient*. Transpl Infect Dis, 2011. 13(5): p. 492-5.
 25. Eckerle, I., et al., *Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review*. PLoS One, 2013. 8(2): p. e56974.
 26. Kotton, C.N., *Immunization after kidney transplantation-what is necessary and what is safe?* Nat Rev Nephrol, 2014. 10(10): p. 555-62.
 27. World Health Organization, *Rabies vaccines and immunoglobulins: WHO position*. 2018.
 28. De Pijper, C.A., et al., *Rabies antibody response after two intradermal pre-*

- exposure prophylaxis immunizations: An observational cohort study.* Travel Med Infect Dis, 2018. 22: p. 36-39.
29. Tantawichien, T., et al., *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(10): p. E122-4.
30. Wongsaroj, P., et al., *Rabies neutralizing antibody after 2 intradermal doses on days 0 and 21 for pre-exposure prophylaxis.* Vaccine, 2013. 31(13): p. 1748-51.
31. Mansfield, K.L., et al., *Rabies pre-exposure prophylaxis elicits long-lasting immunity in humans.* Vaccine, 2016. 34(48): p. 5959-5967.
32. World Health Organization, *Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018.* 2018.
33. Denis, M., et al., *An overview of the immunogenicity and effectiveness of current human rabies vaccines administered by intradermal route.* Vaccine, 2019. 37 **Suppl** 1: p. A99-A106.
34. Hirzel, C. and D. Kumar, *Influenza vaccine strategies for solid organ transplant recipients.* Curr Opin Infect Dis, 2018. 31(4): p. 309-315.
35. Cordero, E., et al., *Therapy with m-TOR inhibitors decreases the response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in solid organ transplant recipients.* Am J Transplant, 2011. 11(10): p. 2205-13.

ภาคผนวก



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก
แบบบันทึกข้อมูลทางคลินิก (case record form)

Case record form

Data at enrollment

Demographic data

Age _____ year Gender male female

Weight _____ kg Height _____ centimeters

BMI _____ kg/m²

Cause of ESRD

Mode of dialysis prior to transplant hemodialysis peritoneal dialysis

Duration of renal replacement therapy _____

Other comorbidities

Immunosuppressive prior to transplant No Yes

Transplant related data

Type of transplant 1. Cadaveric 2. Living

Age of donor _____ Age of recipient at transplant _____

Immunological risk

HLA-mismatch HLA-A _____ HLA-B _____ HLA-DR _____

PRA _____ %

DSA _____ titer _____ Cross match positive negative**Pre-transplant intervention**IVIg No YesPlasmapheresis No YesAnti-CD20 No Yes**Peri-transplant intervention**

Induction immunosuppression

1. ATG No Yes, dose _____2. Basiliximab No Yes, dose _____3. Methylprednisolone No Yes, dose _____

4. Other agent _____ dose _____

Post-transplant data

Date of transplant _____

Require renal replacement therapy after transplant Yes No**Infectious complication**1. Bacterial infections No Yes, organism _____ Site _____

Date of infection diagnosed _____

Treatment _____ Duration _____

2. Viral infections No Yes, organism _____ Site _____

Date of infection diagnosed _____

Treatment _____ Duration _____

2.1 Post-transplant CMV viremia No Yes

Date of infection diagnosed _____

Treatment _____ Duration _____

Highest CMV plasma level _____ copies/ml

2.2 Post-transplant BK viremia No Yes

Date of infection diagnosed _____

Treatment _____ Duration _____

Highest BK plasma level _____ copies/ml

3. Fungal infections No Yes, organism _____ Site _____

Date of infection diagnosed _____

Treatment _____ Duration _____

4. Parasitic infections No Yes, organism _____ Site _____

Date of infection diagnosed _____

Treatment _____ Duration _____

Rejection

Diagnosis of rejection No yes

Type of rejection ABMR TCMR Mixed

Date of diagnosis _____

Treatment of rejection

1. IVIG No Yes Date _____2. Plasmapheresis No Yes Date _____3. Anti-CD20 No Yes Date _____4. T-cell depleted agent (ATG) No Yes Date _____5. Methylprednisolone No Yes Date _____6. Other No Yes Date _____**Other post-transplant data**Recurrent of underlying kidney disease No YesDiabetes No Yes, previous DM / NODAT

Glucose within 3 months FBS _____ HbA1C _____

CBC WBC _____ ANC _____ ALC _____

Hb _____ Platelet _____

Kidney function BUN _____ Creatinine _____ eGFR _____

Current maintenance immunosuppression (dose in mg/day)

 1. Prednisolone _____ mg 5. Azathioprine _____ mg 2. Tacrolimus _____ mg 6. Sirolimus _____ mg 3. Cyclosporine _____ mg 7. Evarolimus _____ mg 4. Mycophenolate _____ mg 8. Other _____

Plasma immunosuppressive level within 6 months _____

Data on the first vaccination date

Date of vaccination _____

Duration from transplant _____

Vital Sign BT : °C RR : / min
 PR :/ min BP :mmHg

Route of vaccination 1. ID 2. IM

Vaccination Lot _____

Baseline rabies antibody by RFFIT _____ IU/ml

The second visit D7

Date of vaccination _____

Vital Sign BT : °C RR : / min
 PR :/ min BP :mmHg

Complication from vaccination

1. Systemic

Fever Yes No Measure ____ °C Severity grade _____Myalgia Yes No Severity grade _____Headache Yes No Severity grade _____

Other _____

2. Local

Pain Yes No Severity grade _____Pruritus Yes No Severity grade _____

Other _____

New complications from transplantation (since last visit)

1. Infection No Yes, organism _____ Site _____

Date of infection diagnosed _____

2. Rejection No yes

Type of rejection ABMR TCMR Mixed Date of diagnosis _____

3. Current immunosuppression Unchanged Changed _____

The third visit D28

Date of vaccination _____

Vital Sign BT : °C RR : / min

PR : / min BP : mmHg

Complication from vaccination

1. Systemic

Fever Yes No Measure _____ °C Severity grade _____

Myalgia Yes No Severity grade _____

Headache Yes No Severity grade _____

Other _____

2. Local

Pain Yes No Severity grade _____Pruritus Yes No Severity grade _____

Other _____

New complications from transplantation (since last visit)

1. Infection No Yes, organism _____ Site _____

Date of infection diagnosed _____

2. Rejection No yesType of rejection ABMR TCMR Mixed Date of diagnosis _____3. Current immunosuppression Unchanged Changed

Vaccination Lot _____

**The forth visit D 42**

New complications from transplantation (since last visit)

1. Infection No Yes, organism _____ Site _____

Date of infection diagnosed _____

Treatment _____ Duration _____

2. Rejection No yes

Type of rejection ABMR TCMR Mixed Date of diagnosis _____

Treatment _____

3. Current immunosuppression Unchanged Changed _____

Plasma immunosuppressive level since last visit _____

Other post-transplant data

Recurrent of underlying kidney disease No Yes

Diabetes No Yes, previous DM / NODAT

Glucose within 3 months FBS _____ HbA1C _____

CBC WBC _____ ANC _____ ALC _____

Hb _____ Platelet _____

Kidney function BUN _____ Creatinine _____ eGFR _____

Rabies antibody by RFFIT at D 42 _____ IU/ml

ภาคผนวก ข

เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย

การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสเชื้อเข้าชั้นผิวหนังเทียบกับเข้ากล้ามเนื้อในผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต

ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ	นพ.ปวัฒน์ พันแสน
ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย	หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์
หมายเลขโทรศัพท์ที่ทำงาน	022564000 ต่อ 80506
หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง	0815625652

ผู้วิจัยร่วม (ทุกท่าน)

ชื่อ	นพ.จกภัทพัฒน์ วนิชานันท์
ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย	หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์
หมายเลขโทรศัพท์ที่ทำงาน	022564000 ต่อ 80506
หมายเลขโทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง	0818544587
ชื่อ	ศ.นพ.ธีระพงษ์ ตันตวิเชียร
ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย	หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์
เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน	022564000 ต่อ 80506
เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง	-

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ปลูกถ่ายไต ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ประเทศไทยเป็นแหล่งที่มีโรคพิษสุนัขบ้าชุกชุม โดยในปีพ.ศ.2561 มีผู้เสียชีวิตจากโรคนี้อย่างน้อย 14 ราย เนื่องจากยังไม่มีวิธีการรักษาในปัจจุบัน เมื่อผู้สัมผัสเชื้อเกิดโรคพิษสุนัขบ้าแล้วจะมีอัตราตาย 100 เปอร์เซ็นต์ ดังนั้นการป้องกันจึงเป็นวิธีการที่สำคัญที่สุดเพื่อไม่ให้ผู้ที่ได้รับเชื้อเกิดเป็นโรคพิษสุนัขบ้า การป้องกันที่สำคัญคือการล้างแผลและการฉีดวัคซีน สำหรับบุคคลทั่วไป แนวทางการปฏิบัติของสถานเสาวภา สภากาชาดไทย ปี 2559 มีวิธีการฉีด 2 วิธี ได้แก่ การฉีดเข้ากล้ามเนื้อและการฉีดเข้าชั้นผิวหนัง ซึ่งมีประสิทธิภาพร้อยละ 100 ทั้งสองวิธี ในปัจจุบันได้มีคำแนะนำสำหรับการฉีดวัคซีนพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคในผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะที่ต้องการเดินทางไปยังพื้นที่ที่มีโรคพิษสุนัขบ้า แต่ยังไม่มีการทดสอบประสิทธิภาพของการฉีดวัคซีนพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคทั้งทางการฉีดเข้าชั้นผิวหนังและการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาว่าจำนวนผู้ที่มีระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสพิษสุนัขบ้ามากกว่า 0.5 IU/ml (seroconversion) ในวันที่ 42 หลังเริ่มฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสเชื้อให้แก่ผู้ปลูกถ่ายไตโดยการฉีดวัคซีนเข้าชั้นผิวหนัง มีความแตกต่างจากการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือไม่

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะทำการสุ่มว่า ท่านจะได้รับการฉีดวัคซีนด้วยวิธีเข้าชั้นผิวหนังหรือวิธีเข้ากล้ามเนื้อ จากนั้น ผู้วิจัยจะขอตรวจเลือด ปริมาณ 5 มิลลิลิตร (1 ซ้อนชา) เพื่อตรวจระดับแอนติบอดีต่อไวรัสพิษสุนัขบ้าก่อนการฉีดวัคซีน และทำการฉีดวัคซีนให้ท่าน จากนั้น จะทำการนัดหมายท่านเพื่อรับวัคซีนครั้งต่อไป ในวันที่ 7 และ 28 หลังจากเริ่มฉีดวัคซีน และขอตรวจเลือด ปริมาณ 5 มิลลิลิตร ในวันที่ 42 หลังจากเริ่มฉีดวัคซีน เพื่อตรวจระดับแอนติบอดีต่อไวรัสพิษสุนัขบ้าหลังการฉีดวัคซีน ระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ ประมาณ 6 สัปดาห์ และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 4 ครั้ง

สิ่งที่อาสาสมัครพึงปฏิบัติเมื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใครขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ท่านสามารถรับประทานยาประจำตัวของท่านได้ตามปกติ โดยไม่มีผลกระทบจากการฉีดวัคซีน

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับวัคซีนพิษสุนัขบ้าที่ศึกษาทั้งหมดดังนี้

จากข้อมูลที่มีในปัจจุบัน ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงของวัคซีน พบเพียงแต่ผลข้างเคียงจากการฉีด เช่น บวม แดง ร้อน บริเวณที่ฉีด และอาจมีอาการไข้ต่ำ ตัวร้อน ในได้ช่วง 2-3 วันหลังฉีดวัคซีน ซึ่งสามารถบรรเทาอาการได้ด้วยยาลดไข้ เช่น พาราเซตามอล และการฉีดวัคซีนนี้ไม่มีผลข้างเคียงต่อการปลูกถ่ายอวัยวะของท่าน อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยจะติดตามผลข้างเคียงต่าง ๆ อย่างต่อเนื่อง

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอลงตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การ

รักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านมีโอกาที่จะมีภูมิคุ้มกันโรคพิษสุนัขบ้าซึ่งสามารถป้องกันการเสียชีวิตจากโรคนี้ได้ อย่างไรก็ตาม การฉีดวัคซีนนี้ไม่ได้รับรองว่าจะสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ร้อยละ 100 และหากท่านได้รับเชื้อพิษสุนัขบ้าในอนาคต ท่านยังจำเป็นต้องพบแพทย์เพื่อรับการรักษาอย่างเหมาะสม

ทางเลือกอื่นในกรณีที่อาสาสมัครไม่เข้าร่วมในการวิจัย

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติตามดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน อีกทั้งจะได้รับการชดเชยการสูญเสียเวลา เสียรายได้ตามความเหมาะสม

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นพ.ปวัฒน์ พันแสน ที่หมายเลขโทรศัพท์ 0815625652 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับการฉีดวัคซีนพิษสุนัขบ้าตามกำหนดในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะได้รับเงินสนับสนุนการเดินทางจำนวน 300 บาททุกครั้งที่มาเข้าพบผู้ทำการวิจัยตามที่ระบุไว้ทั้งหมด 4 ครั้ง

การประกันภัยเพื่อคุ้มครองผู้เข้าร่วมวิจัย

ไม่มี

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ นพ.ปวิรัตน์ พันแสน หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยขอเก็บตัวอย่างสำหรับตรวจซ้ำ เพื่อยืนยันความถูกต้องของผลการทดลองเป็นระยะเวลา 10 ปี

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

- ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
- ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
- ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
- ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย

- ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
- ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
- ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
- ท่านจะได้รับทราบว่า การยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
- ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
- ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์ 0-2256-4493 ในเวลาราชการ หรือ e-mail: medchulairb@chula.ac.th

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

ภาคผนวก ค

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับอาสาสมัคร

การวิจัยเรื่อง การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสเชื้อ
เข้าชั้นผิวหนังเทียบกับเข้ากล้ามเนื้อในผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไต

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

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่
..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม
และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม
ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำ
วิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะ
เกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอใน
การซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่
ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการ
การรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล
และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึง
ได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ
ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ
พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามา
ตรวจและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความ
ถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการ
ตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

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

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ (ถ้าไม่มีให้ตัดออก)

- ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ
 มีแต่ไม่มีการขอเก็บ
 มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

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

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย

อย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

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

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



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ปวัฒน์ พันแสน
วัน เดือน ปี เกิด	19 กุมภาพันธ์ 2533
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประกาศนียบัตรชั้นสูงทางวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก สาขาอายุรศาสตร์ วุฒิบัตรเป็นผู้มีความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขา อายุรศาสตร์ แพทย์สภา
ที่อยู่ปัจจุบัน	288/131 ถ.สุขาภิบาล 5 แขวงออเงิน เขตสายไหม กรุงเทพฯ 10330



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY