

การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า
(แบบก่อนสัมผัสโรค) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2



นางสาว วราภรณ์ พลเมือง

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-3099-3

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

IMMUNOLOGICAL RESPONSE TO PRE-EXPOSURE RABIES VACCINE
IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

Miss Waraporn Polamaung

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-3099-3

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (แบบ ก่อนสัมผัสโรค) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2
โดย	นางสาว วราภรณ์ พลเมือง
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ นายแพทย์ วราภณ วงศ์ถาวรวัฒน์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

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

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์ นายแพทย์ วราภณ วงศ์ถาวรวัฒน์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร)

.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ชุษณา สอนกระต่าย)

.....กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ ภาสกร วัฒนธาดา)

วารสาร วารสาร วารสาร : การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (แบบก่อนสัมผัสโรค) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 (IMMUNOLOGICAL RESPONSE TO PRE-EXPOSURE RABIES VACCINE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา : อ. นพ. วราภณ วงศ์ถาวรวาวัฒน์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. นพ. ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร; 52 หน้า. ISBN 974-17-3099-3.

ความสำคัญและที่มา : ผู้ป่วยเบาหวานบางรายมีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันได้แก่ ความผิดปกติของลิมโฟซัยท์ชนิดทีเซลล์ และความสามารถในการจับกินของแมคโครฟาจ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อระดับภูมิคุ้มกันที่จะเกิดขึ้นภายหลังได้รับการฉีดวัคซีน แต่ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของวัคซีนในผู้ป่วยเบาหวานนั้นมีน้อย และยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนเนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่เน้น ศึกษาจากวัคซีนชนิดที่มนุษย์มีภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นตามธรรมชาติได้ เช่น วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่และวัคซีนป้องกันการติดเชื้อโมคคอคคอลล ส่วนโรคพิษสุนัขบ้าแม้เป็นโรคที่มีอันตรายถึงกับชีวิตแต่ก็สามารถป้องกันได้ด้วยวัคซีนซึ่งมีประสิทธิภาพสูง การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ่านั้นมีจำนวนมากถึง 240,000 รายต่อปี จึงควรมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของวัคซีนโรคพิษสุนัขบ้าในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาสัดส่วนของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับภูมิคุ้มกันถึงระดับป้องกันโรคภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรค

รูปแบบการวิจัย : การศึกษาเชิงพรรณนา

ระเบียบวิธีวิจัย : ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์จำนวน 33 คน ทุกคนจะได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรค โดยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ในวันที่ 0,7 และ 28 ตามลำดับ โดยจะมีการวัดระดับภูมิคุ้มกันในวันก่อนที่จะฉีดวัคซีนและวันที่ 42 หลังจากฉีดวัคซีนเข็มแรก

ผลการวิจัย : ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ทุกคนมีระดับภูมิคุ้มกันถึงระดับที่สามารถป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้ (ระดับภูมิคุ้มกัน > 0.5 ยูนิตต่อมิลลิลิตร) และระดับค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกันคือ 20.82 ยูนิตต่อมิลลิลิตร โดยมีค่าอยู่ในช่วง 2.04 ถึง 92.54 ยูนิตต่อมิลลิลิตร ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการเป็นเบาหวาน, ระดับการควบคุมน้ำตาลหรือผลแทรกซ้อนของเบาหวานกับการเกิดภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อวัคซีนและไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยเบาหวานที่มาศึกษาครั้งนี้เลย

สรุป : ผู้ป่วยเบาหวานมีภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อโรคพิษสุนัขบ้าได้ดี ณ 42 วัน ภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรค

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
 ปีการศึกษา 2545 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4475263630 : MAJOR MEDICINE (ENDOCRINOLOGY)

KEYWORD : IMMUNOLOGICAL RESPONSE/PRE-EXPOSURE RABIES / VACCINATION/TYPE 2 DIABETIC PATIENT

WARAPORN POLAMAUNG : IMMUNOLOGICAL RESPONSE TO PRE-EXPOSURE RABIES VACCINE IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS. THESIS ADVISOR : VARAPHON VONGTHAVARAVAT, M.D., THESIS COADVISOR : ASSOC. PROF. TERAPONG TANTAWICHIEEN, M.D. 52 pp. ISBN 974-17-3099-3.

Background : Some diabetic patients have defects in T lymphocyte function and phagocytic activity of macrophages that can affect immunogenicity after vaccination. Immunological response after vaccination in diabetic patients have been inconclusive, partly due to inability to exclude the natural immunity factor for example studies on influenza and pneumococcal vaccines. Rabies is a life-threatening disease but can be prevented by vaccination which is highly effective. Rabies vaccination is quite common in Thailand (up to 240,000 patients/year) We studied pre-exposure rabies vaccination in diabetic patients to determine the effectiveness of rabies vaccine in preventing this common and life-threatening disease.

Objective : To study the response of pre-exposure rabies intramuscular vaccination in diabetic patients.

Design : Descriptive study

Subjects and Method: Thirty-three type2 diabetic patients who visited Chulalongkorn diabetic clinic were enrolled. All patients received three doses of 0.5 ml purified vero rabies vaccine intramuscularly on day 0 , 7 and 28. Rabies neutralizing antibody (Nab) titers were determined by the rapid fluorescent focus inhibition test on day 0 and 42.

Results: All patients developed protective antibody concentration (Nab > 0.5 IU/ml) against rabies on day 42.(Response rate 100%) The geometric mean of Nab titers are 20.82 IU/ml (range 2.04-92.54). No correlation between levels of antibody and any patient characteristics e.g. duration of diabetes, glycemic control or diabetic complications. No serious adverse effects or systemic reactions were reported.

Conclusion : All Diabetic patients have protective immunological response after intramuscular pre-exposure rabies vaccine at day 42 post immunization.

Department Medicine Student's signature _____
 Field of study Medicine Advisor's signature _____
 Academic year 2002 Co-advisor's signature _____

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของอาจารย์นายแพทย์ วราภณ วงศ์ถาวรวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ รองศาสตราจารย์นายแพทย์ธีระพงษ์ ตันทวีเชียร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นที่มีประโยชน์ ต่อการวิจัยด้วยดีมาตลอด

ขอขอบพระคุณผู้ที่ได้ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการวิจัยได้แก่

อาจารย์นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์	ประธานคณะกรรมการบัณฑิตศึกษา
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ชูษณา สอนกระต่าย	กรรมการบัณฑิตศึกษา
อาจารย์นายแพทย์ภาสกร วัชรธาดา	กรรมการบัณฑิตศึกษา
รองศาสตราจารย์นายแพทย์สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร	หัวหน้าสาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตะ บอลิซึม
นายแพทย์ประถม สวรรค์ปัญญาเลิศ	ผู้อำนวยการสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์ สาธารณสุข
นางสาวศิริมา ปัทมดิลก	สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข
นางसानิตย์ คัมภีร์ศาสตร์	“ “
นางสาววราภรณ์ จิธานนท์	พยาบาลสภากาชาดไทย
พยาบาลและเจ้าหน้าที่แผนกผู้ป่วยนอกตึก ภปร ชั้น 3	สภากาชาดไทย
นางสาวภัททา ผู้มีศีล หน่วยศูนย์โรคทางสมอง	สภากาชาดไทย
นางไศภิตศจี ปสาทรรัตน์ นักวิทยาศาสตร์	สภากาชาดไทย
นางสาวอภาภรณ์ การินทร์	เจ้าหน้าที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะ บอลิซึม
นางสาวอัญชลี พัชรภรณ์	เจ้าหน้าที่งานบัณฑิตศึกษาภาควิชา อายุรศาสตร์
แพทย์หญิงทิพาพร ธาระวานิช	แพทย์ประจำบ้านต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช-ซ
สารบัญตาราง.....	ณ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำอธิบายคำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ	
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....	3
1.5 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
2.1 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	5 -11
3. วิธีดำเนินการวิจัย	
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	12
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย.....	12
3.3 การสังเกตและการวัด.....	13
3.4 วิธีการ.....	17
3.5 การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	18
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	18
3.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	18
3.8 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข.....	18
3.9 การบริหารงานวิจัยและตารางปฏิบัติงาน.....	19
3.10 งบประมาณ.....	19

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

4. ผลการวิจัย.....	20 - 30
5. อภิปรายผลการวิจัย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ	
5.1 อภิปรายผลการวิจัย.....	31-36
5.2 สรุปผลการวิจัย.....	38
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	39
รายการอ้างอิง.....	40-42
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก.....	44-45
ภาคผนวก ข.....	46-48
ภาคผนวก ค.....	49
ภาคผนวก ง.....	50
ภาคผนวก จ.....	51
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	52

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางลำดับที่	หน้า
1. แสดงระดับการศึกษาของผู้ป่วยเบาหวานที่เข้าร่วมวิจัย.....	21
2. แสดงค่าดัชนีความอ้วนของผู้ป่วยเบาหวานที่เข้าร่วมวิจัย.....	21
3. แสดงการควบคุมโรคเบาหวานของผู้ป่วยเบาหวานที่เข้าร่วมวิจัย.....	22
4. แสดงวิธีการรักษาโรคเบาหวานของผู้ป่วยเบาหวานที่เข้าร่วมวิจัย.....	23
5. แสดงชนิดของยาเม็ดลดระดับน้ำตาลของผู้ป่วยเบาหวานที่เข้าร่วมวิจัย.....	23
6. แสดงระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าก่อนและหลังการฉีดวัคซีน.....	27
7. ตารางแสดงผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า.....	30



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ตามลำดับที่	หน้า
1. แสดงกรอบความคิดในการวิจัย.....	3
2. แสดงวิธี Rapid Fluorescent focus inhibition test.....	14
3. แสดงภาวะแทรกซ้อนทางตาจากโรคเบาหวาน	24
4. แสดงภาวะแทรกซ้อนทางไตจากโรคเบาหวาน	25
5. แสดงระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าก่อนและหลังการฉีดวัคซีน.....	29



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายคำย่อ

PVRV	= purified vero cell vaccine
REFIT	= rapid fluorescent focus inhibition test
Nab	= neutralizing antibody
GMT	= Geometric mean titer
BHK	= Baby Hamster Kidney
FITC	= fluorescene isothiocyanate
IU/ml	= international units per milliliter
HbA _{1c}	= Hemoglobin A _{1c}
DR	= diabetic retinopathy
PDR	= Proliferative diabetic retinopathy
BDR	= Background diabetic retinopathy
DN	= diabetic nephropathy



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

เบาหวานเป็นโรคที่มีความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและพลังงาน ที่มีผลต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย เป็นโรคที่มีโอกาสติดเชื้อได้ง่าย และเมื่อการติดเชื้อมักมีอาการทางคลินิกรุนแรงกว่าคนปกติ อันเป็นผลจากความผิดปกติเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน American Diabetes Association (ADA) จึงแนะนำให้ผู้ป่วยเบาหวานรับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ (Influenza Vaccine) และวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส (Pneumococcal Vaccine) ประสิทธิภาพของวัคซีนทั้งสองชนิดนี้ในผู้ป่วยเบาหวานนั้นมีเท่ากับในคนปกติ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถสรุปดังกล่าวได้ในผู้ป่วยเบาหวานเมื่อได้รับการฉีดวัคซีนชนิดอื่น ๆ เนื่องจากข้อมูลการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนในผู้ป่วยเบาหวานมีน้อย ข้อมูลส่วนใหญ่เป็นกลุ่มวัคซีนที่เป็นโพลีแซคคาไรด์ (Polysaccharide vaccine) ได้แก่ วัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่และวัคซีนป้องกันโรคติดเชื้อนิวโมคอคคัส กรณีวัคซีนกลุ่มที่เป็นโปรตีน (Protein Vaccine) เช่น วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B Vaccine) พบว่ามีระดับภูมิคุ้มกันต่ำกว่าในคนปกติในหลายรายงาน นอกจากนี้ผู้ป่วยเบาหวานเองอาจมีการติดเชื้อตามธรรมชาติ เช่น Hepatitis B Virus เกิดภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติ ทำให้ยังไม่สามารถสรุปผลได้ ส่วนการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันโรคสุนัขบ้า (Rabies vaccine) ซึ่งเป็นวัคซีนที่ทำมาจากโปรตีน (Protein Vaccine) นั้น ยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อนในผู้ป่วยเบาหวาน

โรคพิษสุนัขบ้าเป็นโรคติดเชื้อทางระบบประสาทที่ร้ายแรง ผู้ป่วยที่มีอาการของโรคพิษสุนัขบ้าผู้ป่วยมักเสียชีวิตทุกราย โรคนี้เป็นโรคที่สามารถป้องกันได้ โดยวัคซีนป้องกันชนิดฉีดป้องกันแบบก่อนสัมผัสโรคและชนิดป้องกันหลังสัมผัสโรค และเซรุ่มป้องกันโรค (rabies immunoglobulin, RIG) ให้ในกรณีที่มีบาดแผลรุนแรง เช่น มีเลือดออก ตามมาตรฐานขององค์การอนามัยโลก ผู้ป่วยเคยได้รับการฉีดวัคซีนครบมาก่อน (ทั้งแบบก่อนและหลังสัมผัสโรค) นั้นจะไม่จำเป็นต้องได้รับเซรุ่ม (immunoglobulin) อีก เซรุ่มหรือ immunoglobulin มี 2 ชนิด คือ ชนิดที่ทำมาจากเซลล์มนุษย์ (human rabies immunoglobulin - HRIG) และชนิดที่ทำมาจากผลิตภัณฑ์ของม้า (Equine Rabies immunoglobulin - ERIG) แม้ ERIG มีราคาถูกกว่าแต่มีโอกาสแพ้ได้และในอนาคตจะไม่มีการผลิต ERIG อีกต่อไป จำเป็นต้องใช้ HRIG แทน ซึ่งมีราคาแพงมาก จึงได้มีการส่งเสริมการฉีดวัคซีนป้องกันแบบชนิดก่อนสัมผัสโรคเพิ่มขึ้น ซึ่งการฉีดวัคซีนป้องกันแบบก่อนสัมผัสโรคนั้นนอกจากจะทำให้ไม่จำเป็นต้องได้รับ immunoglobulin แล้วยังมีประโยชน์อื่น ๆ คือ ช่วยป้องกันกรณีสัมผัสโรคโดยไม่รู้ตัว

และไม่เคยพบความล้มเหลวในการป้องกันพิษสุนัขบ้าเลย อื่นๆ การฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า นั้น โดยทั่วไปแล้วไม่จำเป็นต้องตรวจระดับภูมิคุ้มกันตอบสนอง (rabies neutralizing antibody) ว่าเพียงพอหรือไม่หลังฉีดวัคซีน ยกเว้นกรณีที่สงสัยว่าผู้ป่วยมีโอกาสที่จะมีภูมิคุ้มกันไม่สูงเพียงพอ เช่น ผู้ป่วยเอดส์ เป็นต้น ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานนั้นไม่เคยมีข้อมูลว่าการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าจะมีระดับภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อกันขึ้นได้เพียงพอหรือไม่ ในปัจจุบันนั้นยังมีได้มีคำแนะนำให้ตรวจระดับภูมิคุ้มกันหลังฉีด จึงเห็นควรที่จะมีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยเบาหวาน

ประเทศไทยเป็นพื้นที่ที่มีความชุกของโรคพิษสุนัขบ้าสูง (endemic area) ชาวต่างประเทศเมื่อเดินทางมาประเทศไทยมักได้รับคำแนะนำการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคเนื่องจากอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานนั้นเพิ่มขึ้นทั่วโลก เราจึงจำเป็นต้องทราบว่าการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยเบาหวานมีประสิทธิภาพเพียงใด ถ้าพบว่าระดับภูมิคุ้มกันขึ้นได้ไม่เพียงพอจะได้รับเซรุ่ม (Immunoglobulin) เพราะถ้ารอจนถึงที่ผู้ป่วยมีอาการของโรคพิษสุนัขบ้าแล้วนั้นผู้ป่วยมักเสียชีวิตทุกราย

คำถามการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก คือ ณ วันที่ 42 หลังจากฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคแล้วนั้น สัดส่วนของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับภูมิคุ้มกันถึงระดับป้องกันโรคเป็นเท่าไร

คำถามรอง คือ ผู้ที่ตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแตกต่างกันมีความสัมพันธ์กับปัจจัยใดบ้างเช่นระดับน้ำตาลในเลือด ภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ระยะเวลาที่เป็นเบาหวาน

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์ทั่วไป

เพื่อศึกษาสัดส่วนของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับภูมิคุ้มกันถึงระดับป้องกันโรคเป็นเท่าไร ภายหลังจากฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรค

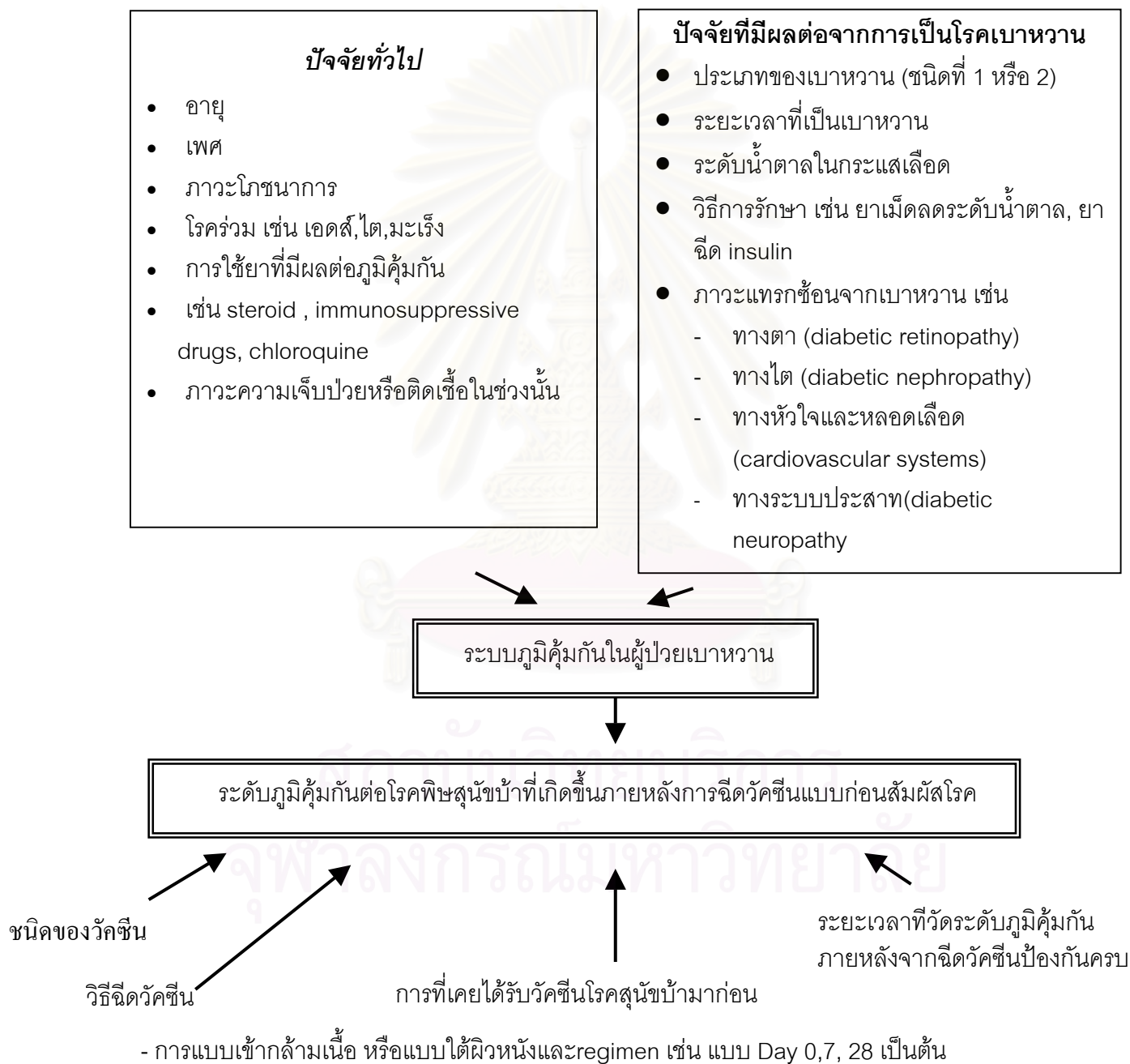
วัตถุประสงค์เฉพาะ

เพื่อศึกษาสัดส่วนของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับภูมิคุ้มกันถึงระดับป้องกันโรคเป็นเท่าไร ภายหลังจากฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคด้วยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อ จำนวน 3 เข็ม (ตามเวลาวันที่ 0, 7, และ 28 ตามลำดับ) เมื่อวัดระดับภูมิคุ้มกันที่ วันที่ 42 หลังฉีดวัคซีน

สมมุติฐานของการวิจัย (Hypothesis)

อัตราการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเข้ากล้ามเนื้อ แบบก่อนสัมผัสโรคในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะถึงระดับป้องกันโรค (Protective Antibody) ได้ในอัตราร้อยละ 98 ที่ความเชื่อมั่นร้อยละ 95

แผนภาพที่ 1 กรอบความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

ระดับ Rabies neutralizing antibody ที่สูงมากกว่า 0.5 IU/ml ถือว่า ถึงระดับป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (protective level)

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefits & application)

ผู้ที่เข้ารับการศึกษาคือจะได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าและทราบผลการฉีดวัคซีนว่าสามารถทำให้เกิดภูมิคุ้มกันเพียงพอที่จะป้องกันการเกิดโรคพิษสุนัขบ้าหรือไม่

หากผลการศึกษาพบว่าอัตราการตอบสนองของภูมิคุ้มกันนั้นสูงจะได้มีความมั่นใจในเวชปฏิบัติที่จะได้ไม่ต้องตรวจระดับภูมิคุ้มกันภายหลังฉีดวัคซีนในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานเช่นเดียวกับคนทั่วไป

แต่หากผลการศึกษาพบว่าอัตราการตอบสนองต่ำจะได้จัดเป็นแนวทางในการรักษาที่เหมาะสมต่อไป เช่น ควรตรวจระดับภูมิคุ้มกันภายหลังฉีดวัคซีนในผู้ป่วยเบาหวานหรือกรณีผู้ป่วยเบาหวานที่สัมผัสโรครุนแรง เช่น ถูกสัตว์กัดมีเลือดออกนั้นควรจะให้ immunoglobulin ทุกสาย เพื่อลดโอกาสการเกิดโรคพิษสุนัขบ้าลงได้ เป็นการก่อให้เกิดความรู้และกระตุ้นความสนใจเกี่ยวกับการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยเบาหวานเพิ่มขึ้นอาจมีการศึกษาถึงวัคซีนอื่นๆ เช่น tetanus เป็นต้น และอาจทำให้เกิดการค้นคว้าวิจัยต่อไปถึงวิธีการที่จะทำให้ภูมิคุ้มกันเกิดได้ดีขึ้น เช่น ฉีดวัคซีนปริมาณเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่า เป็นต้น หรืออาจมีการค้นคว้าลงในรายละเอียดเกี่ยวกับสภาพภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยเบาหวานเพิ่มขึ้นว่ามีความผิดปกติในขั้นตอนใดซึ่งอาจนำไปใช้ในการป้องกันการติดเชื้ออื่นๆ ได้ต่อไป

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of the related literatures)

เบาหวานและระบบภูมิคุ้มกัน

โรคเบาหวานเป็นโรคหนึ่งที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน จะเห็นได้จากการติดเชื้อบางอย่างเพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยที่มีระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น malignant external otitis และ rhinocerebral mucormycosis, หรือการติดเชื้อบางอย่างที่รุนแรงในผู้ป่วยเบาหวาน เช่น emphysematous cystitis, emphysematous pyelonephritis, emphysematous cholecystitis และ acute necrotizing fasciitis เป็นต้น และมีการพบอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อบางโรคเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน เช่น วัณโรค, ปอดอักเสบติดเชื้อแกรมลบ (gram-negative pneumonia) และการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น โดยที่การติดเชื้อต่าง ๆ นี้ พบว่านอกจากจะมีความสัมพันธ์กับการควบคุมระดับน้ำตาลที่ไม่ดี ภาวะความเป็นกรดในเลือดแล้วยังมีปัจจัยอื่นๆ เช่น อายุ โรคร่วม เช่น โรคไตวาย เป็นต้น ทำให้ยากที่จะกล่าวว่าโรคเบาหวานเป็นสาเหตุโดยตรงแต่เพียงอย่างเดียว เมื่อพิจารณาโรคภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติในผู้ป่วยเบาหวาน พบว่าเริ่มตั้งแต่ Primary Barrier เช่น บริเวณผิวหนังที่ป้องกันการติดเชื้อในด้านแรกของผู้ป่วยเบาหวานนั้นมีความผิดปกติ เช่น ทำมีผิวหนังที่แห้ง แตกง่ายหรือมีเชื้อราเข้ามาก่อน ทำให้มีแผลที่เท้าจากโรคเบาหวาน (Diabetic foot) ได้ง่ายขึ้น หรือการที่ผู้ป่วยเบาหวานมีการปัสสาวะที่ผิดปกติ มีการค้างของปัสสาวะ ทำให้พบการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะเพิ่มขึ้นได้² ส่วนข้อมูลเกี่ยวกับความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันในระดับอื่น ๆ เช่น phagocytic activity, cell-mediated immunity นั้น ข้อมูลมีความขัดแย้งกันทั้งนี้ เนื่องจากผู้ป่วยเบาหวานนั้นมีลักษณะแตกต่างกัน (heterogeneous diseases) เช่น เบาหวานชนิดที่ 1 หรือ ชนิดที่ 2, ระดับการควบคุมโรคเบาหวาน ภาวะความเป็นกรดในเลือด หรือโรคร่วมที่อาจมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน ดังเช่น ภาวะไตวาย เป็นต้น ข้อมูลเกี่ยวกับการลดลงของ agglutinating antibody ต่อ Salmonella typhi, E.coli และ S.aureus ในบางรายงาน² และมีรายงานเกี่ยวกับความสามารถในการ opsonization และ killing แบคทีเรียบางชนิดลดลงในขณะที่ บางรายงานไม่พบความผิดปกติดังกล่าว^{3,4} Bagdade⁵ พบว่า adherence ของ polymorphonuclear cell ลดลงซึ่งไม่สามารถแก้ไขได้บางส่วนภายหลังการควบคุมระดับน้ำตาล เช่นเดียวกับ Robert และคณะ⁶ ที่พบว่า mobilization ของเม็ดเลือดขาวลดลงเล็กน้อย แต่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ Donovan⁷ และคณะซึ่งใช้ microcinematography และ video วัดการเคลื่อนที่ chemotaxis ของ polymorphonuclear cell พบว่าปกติ ส่วน phagocytosis และ

intracellular killing ของ bacteria โดย polymorphonuclear นั้นพบว่า มีความผิดปกติ ในรายงานของ Tan และคณะ⁸ ที่ใช้ S.aureus ในการศึกษา โดยที่ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับน้ำตาลกับความผิดปกติดังกล่าว เช่นเดียวกับรายงานจาก Repine⁹ และรายงานจาก Nolan¹⁰ นอกจากนี้มีรายงานของ Nielsen และคณะ¹¹ ที่พบว่า polymorphonuclear cell ของผู้ป่วยเบาหวาน มีการสร้าง superoxide radicals ได้ลดลงในหลอดทดลองที่มีระดับน้ำตาลสูงและจะดีขึ้นเมื่อน้ำตาลลดลงหรือมีการใช้ insulin และ Noriyuki¹² พบว่าการใช้ epalrestat หรือ aldose reductase inhibitor ช่วยทำให้ polymorphonuclear cells จากผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับน้ำตาลสูง มีความสามารถในการฆ่าเชื้อได้ดีขึ้นในหลอดทดลอง นอกจากนี้ในผู้ป่วยเบาหวานบางรายพบว่ามี ความผิดปกติของ natural killer cell, มีการลดลงของ lymphocyte blastogenesis, มี CD₄/CD₈ lymphocyte ratio ลดลง¹³ และพบว่า monocyte มี phagocytic ที่ผิดปกติด้วย^{13,14} ส่วนการตอบสนองของ lymphocyte ต่อ phytohemagglutinin นั้น ผลไม่คงที่ (inconsistency)² และ delayed type hypersensitivity ต่อ antigen นั้น แตกต่างกันไปขึ้นกับชนิดของ antigen ที่ใช้ในการศึกษา เช่น กรณี candida พบว่ามีความผิดปกติ^{1,2,3} ในขณะที่ใน influenza นั้นผิดปกติเฉพาะกรณีที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง (HbA_{1c}>6.5%) และในบางการศึกษาพบว่าความผิดปกตินั้นอาจเป็นผลมาจากภาวะทุโภชนาการได้^{1,2} เห็นได้ว่าความผิดปกติเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยเบาหวานนั้นยังสรุปไม่ได้ชัดเจน เนื่องจากความหลากหลายของผู้ป่วยเบาหวานดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

เบาหวานและภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นหลังได้รับวัคซีน

โรคเบาหวานและการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อวัคซีน จากการที่โรคเบาหวานมีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันที่หลากหลาย ในส่วนที่มีความเกี่ยวข้องกับการฉีดวัคซีนมีได้ตั้งแต่ macrophage หากมีความสามารถในการ phagocytosis ที่ผิดปกติ จะทำให้ความสามารถในการทำหน้าที่เป็น antigen presentine cell ได้ไม่ดี ส่งผลให้ B cell lymphocyte ไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันที่จำเพาะได้เพียงพอ บางรายงานพบความบกพร่องในการสร้าง circulating B cells , specific Ig M และ Ig G antibody ตอบสนองต่อวัคซีน¹³ บางรายงานพบความผิดปกติของ T cell lymphocyte ร่วมด้วย โดยมีความแตกต่างตามระดับการควบคุมเบาหวาน¹³ วัคซีนกลุ่ม Protein Vaccine ซึ่งต้องอาศัย T cell (T cell dependent antigen) เช่น hepatitis, tetanus และ rabies อาจสร้างภูมิคุ้มกันได้ไม่เพียงพอ เมื่อพิจารณาการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของวัคซีนในผู้ป่วยเบาหวานนั้น พบว่ามีข้อมูลที่เป็นหลักฐานแบบ randomized placebo controlled trial น้อยและโอกาสทำได้ยาก เพราะต้องใช้จำนวนผู้ป่วยค่อนข้างมากและอาจมีปัญหาด้านจริยธรรมได้ ข้อมูลส่วนใหญ่จึงจัดอยู่ใน 3 ลักษณะ คือ clinical trial ที่รวมกลุ่มเสี่ยง เช่น ผู้ป่วยเบาหวานไว้ด้วย , การศึกษาแบบ indirect cohort analysis ซึ่งการที่ผู้ป่วยมีความหลากหลาย (heterogeneous) ทำให้ข้อมูลถูกจำกัด , การมี bias ในการศึกษา เช่น selection bias จากการศึกษาในโรงพยาบาลหรือสถานดูแลผู้ป่วย (Nursing home) ทำให้ไม่ใช่ลักษณะของผู้ป่วยเบาหวานที่แท้จริง หรือการเลือก control ที่ได้รับการฉีดวัคซีนอยู่แล้วนั้นอาจเป็นกลุ่มที่มีโรคร่วมอื่น ๆ (comorbidity) อยู่ด้วยท้ายที่สุด บางรายงานเป็นการเปรียบเทียบโดยใช้ผลการศึกษาในอดีตเป็นตัวเปรียบเทียบ (historical control) เป็นต้น โดยที่การศึกษาเกี่ยวกับการตอบสนองภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังการฉีดวัคซีนนั้น ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในวัคซีนป้องกันเชื้อ pneumococcus , influenza และไวรัสตับอักเสบบี และมีรายงานเกี่ยวกับวัคซีนป้องกันคางทูม หัด และ หัดเยอรมัน (MMR Vaccine) และ yellow fever vaccine บ้างเล็กน้อย โดยผลของวัคซีนป้องกัน influenza นั้น รายงานส่วนใหญ่พบว่า ผลการตอบสนองของภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยเบาหวานใกล้เคียงกับคนทั่วไป ในขณะที่ทั่วไปที่บางรายงานพบว่าผู้ป่วยเบาหวานจะมีระดับการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ต่ำกว่าโดยเมื่อพิจารณาในรายละเอียดจะพบว่า ผู้ป่วยเบาหวานบางกลุ่มนั้นมีการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันน้อย เช่น การศึกษาของ Pozzilli และคณะ พบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ไม่ตอบสนองต่อ Influenza vaccine ทั้งสามสายพันธุ์ มีถึงร้อยละ 19 ในขณะที่กลุ่มควบคุมที่ไม่ตอบสนองต่อ Influenza vaccine มีแค่ร้อยละ 10 ($P < 0.01$) โดยที่ผู้ที่ไม่ตอบสนองที่เป็นเบาหวานนั้นมีอายุที่ค่อนข้างมาก (มากกว่า 50 ปี) และมีภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากเบาหวานทั้งสิ้น เช่น ภาวะแทรกซ้อนทางตา (retinopathy) ภาวะแทรกซ้อนทางไต (nephropathy)¹⁶ เป็นต้น และการศึกษา

ของ Diepersloot และคณะ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนทั้ง 2 สายพันธุ์นั้นพบมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างน้อยมีนัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.05$ และไม่บอกรายละเอียดของผู้ที่ไม่ตอบสนอง ส่วนในรายงานของ Brain และคณะ พบว่าได้ผลไม่แตกต่างจากคนปกติ ในรายงานไม่ได้ระบุว่าผู้ป่วยเบาหวานกลุ่มที่ศึกษานั้น มีภาวะแทรกซ้อนแล้วหรือไม่¹⁷ และการศึกษาของ Dorrell และคณะนั้น ข้อมูลในผู้ป่วยเบาหวานได้จากการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ความน่าเชื่อถือจึงไม่ดีนัก¹⁸ ส่วนการศึกษาของ Madhun และคณะ¹⁹ กับการศึกษาของ Mc Elhaney และคณะนั้น²⁰ มีการศึกษาในรายละเอียดของระบบภูมิคุ้มกัน มีการวัดผลทั้ง T cell และ HIR นั้น พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ในผู้ป่วยเบาหวานและคนปกติ แต่อย่างไรก็ตามจำนวนผู้เข้ารับการศึกษามีน้อย ส่วนวัคซีนป้องกันเชื้อ Pneumococcal นั้นเป็น polysaccharide vaccine ซึ่งการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบที่ไม่ต้องพึ่ง T cell lymphocyte นั้น การศึกษาส่วนใหญ่พบว่ามีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันได้ใกล้เคียงกันในคนปกติ แต่เมื่อพิจารณาในรายละเอียดจะพบข้อจำกัดบางอย่างในการแปลผลเช่น รายงานผลของ Pneumococcal vaccine โดย Michael และคณะนั้น เป็นการศึกษาขนาดใหญ่แต่มีข้อจำกัดที่พบว่า ระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ Pneumococcal ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานสูงกว่าคนทั่วไป ตั้งแต่อ่อนฉีดวัคซีนแล้ว และการศึกษานี้มีเกณฑ์ในการคัดตัวอย่างออกจากการศึกษาคือ กรณีที่มีการทำงานของไตผิดปกติ (Creatinine > 2 mg%) ดังนั้นจึงควรระวังในการนำไปแปลผลในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีการทำงานของไตที่ผิดปกติด้วย²¹ ส่วนอีกรายงานจาก Thomas และคณะนั้น มีข้อจำกัดเรื่องนี้เช่นเดียวกัน และไม่มีการระบุผลแทรกซ้อนจากเบาหวานอีกด้วย นอกจากนี้การที่วัคซีนมีหลายสายพันธุ์ ผลการศึกษาแตกต่างกันในแต่ละสายพันธุ์แม้ว่าผลโดยรวมจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²² ส่วนวัคซีนป้องกันคางทูม หัด และหัดเยอรมัน (MMR vaccine) ที่ศึกษาโดย Hitunen และคณะนั้นพบว่า IgG ต่อ Mump ในผู้ป่วยเบาหวานนั้นมีระดับต่ำกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งเป็นพี่น้องของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.005$ ในขณะที่ Rubella และ Measle IgG นั้นไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาคือเบาหวานชนิดที่ 1 จำนวน 364 คน และกลุ่มควบคุมที่เป็นพี่น้องของผู้ป่วย 240 คน และกลุ่มควบคุมที่มีอายุและเพศใกล้เคียงผู้ป่วยอีก 59 คน จึงถือได้ว่าเป็นการศึกษาที่มีขนาดใหญ่ แต่เนื่องจาก โรคคางทูม หัด และหัดเยอรมันเป็นโรคที่ติดต่อดี การวัดระดับภูมิคุ้มกันหลังจากฉีดวัคซีนไปแล้ว นานถึง 2.5 ปีนั้น อาจแปลผลได้ไม่ถูกต้อง²³ ส่วนวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี Pozzilli และคณะได้ศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ดีจำนวน 20 คนเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมจำนวน 47 คนพบว่า ระดับภูมิคุ้มกันเฉลี่ยในผู้ป่วยเบาหวานเท่ากับ 50 mIU/ml. ในขณะที่กลุ่มควบคุมเท่ากับ 230 mIU/ml. โดยมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $P < 0.001$ ทั้งนี้ยังพบความสำคัญทางคลินิกที่ผู้ป่วยจำนวน 8 คน (ร้อยละ 40) มีระดับภูมิคุ้มกันไม่ถึง protective level คือระดับ 30 mIU/ml. แต่ในการศึกษานี้

ยังต้องระวังว่า การตอบสนองของวัคซีนที่ต่ำ อาจเป็นผลจากลักษณะทางพันธุกรรม เช่น HLADR7 ที่พบในกลุ่มผู้ป่วยมากกว่ากลุ่มควบคุม²⁴ เมื่อพิจารณาการศึกษาของ Douvin และคณะ ซึ่งศึกษาวัคซีนป้องกันไวรัสฮิสเทบ 2 ชนิด คือชนิดที่มีและไม่มี pre-S2 antigen ว่ามีประสิทธิภาพแตกต่างกันหรือไม่ในผู้ป่วยเบาหวานเป็นเป้าหมายหลักของการศึกษา ซึ่งผลการศึกษาพบว่าไม่แตกต่างกัน แต่เป็นที่น่าสังเกตว่า ระดับภูมิคุ้มกันที่ตอบสนอง (resopnse rate) ภายหลังจากฉีดวัคซีนครบ 3 เข็มนี้มีอัตราตอบสนองร้อยละ 57.7 ซึ่งถือว่าค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับจากกลุ่มคนทั่วไปในการศึกษาอื่น (Historical control) ที่มีการตอบสนองถึงร้อยละ 95 แม้ว่าการฉีดกระตุ้นเข็มที่ 4 จะสามารถเพิ่มอัตราการตอบสนองในผู้ป่วยเบาหวานได้เพิ่มร้อยละ 91.5 และในการศึกษานี้พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างผลการควบคุมระดับน้ำตาลต่อการตอบสนองของวัคซีน ($R=-0.15$ ที่ $P= 0.2$) และข้อดีของการศึกษานี้ คือ ได้มีการควบคุมเรื่องตัวกวนจากพันธุกรรมด้วย (HLA DR7)²⁵ จะเห็นได้ว่า ประสิทธิภาพของวัคซีนแต่ละชนิดในผู้ป่วยเบาหวานนั้นยังไม่แน่นอน นอกจากนี้ การศึกษาที่ผ่านมาทั้งหมดนั้น ร่างกายสามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้เองตามธรรมชาติ(natural immunity) ในขณะที่ภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าไม่มีตามธรรมชาติ จึงควรศึกษาวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยเบาหวาน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า

วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าเป็นโปรตีนวัคซีน (protein vaccine) ซึ่งเป็นวัคซีนที่ได้มาจากเซลล์เพาะเลี้ยงและจากเซลล์ไข่ที่ฟัก ซึ่งในประเทศไทยมี 4 ชนิด คือ

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

โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้านของ immunogenicity และ side effect ในวัคซีนแต่ละชนิด²⁶

การให้วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า นั้น มีทั้งรูปแบบการให้แบบก่อนและแบบหลังสัมผัสโรค โดยการตรวจสอบระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นนั้นว่าสามารถป้องกันโรคได้หรือไม่ เดิมมีการตรวจสอบโดยวิธีวัดระดับภูมิคุ้มกัน (antibody) ซึ่งใช้เทคนิค enzyme – linked immunosorbent assay (ELISA) แต่ต่อมาได้มีการพัฒนาเป็นการตรวจสอบด้วย neutralizing antibody ซึ่งมีวิธีที่ได้รับการยอมรับเป็นมาตรฐานคือ วิธี rapid fluorescent focus inhibition test หรือ RFFIT ซึ่งจะถือว่าป้องกันโรคได้ คือระดับที่มากกว่า 0.5 IU/ml²⁷ ซึ่งพบว่าการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคที่ฉีดโดยวิธีการฉีดเข้ากล้ามเนื้อจำนวน 3 เข็ม ในวันที่ 0 , 7 และ 28 ตามลำดับ พบว่ามีสัดส่วนของผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีนด้วยวิธีดังกล่าว สามารถสร้างระดับภูมิคุ้มกันได้ถึงระดับป้องกันโรคได้ คิดเป็นร้อยละ 100^{26, 27} โดยข้อมูลในคนไทยพบว่ามีความเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกันนั้นมีรายงานไว้ 12.29 IU/ml โดยมีค่าอยู่ระหว่าง 3.74 ถึง 54.81 IU/ml²⁸ หรือ 8.99 IU/ml โดยมีค่าอยู่ระหว่าง 4.2 - 20.09 IU/ml²⁹ เป็นต้น จะเห็นได้ว่าระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นสูงกว่าระดับป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้มาก ส่วนการศึกษาในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องว่าจะสามารถสร้างระดับภูมิคุ้มกันได้เพียงพอหรือไม่ในที่ค่อนข้างน้อย ที่มีรายงานไว้คือ ศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อ เอชไอ วี ที่มีระดับภูมิคุ้มกันต่ำ ($CD_4 < 300/mm^2$) พบว่าไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้เพียงพอ³⁰ และมีรายงานกรณีผู้ป่วยมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) ที่ได้รับยาเคมีบำบัดอยู่ไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้เพียงพอ³¹ และในประเทศไทยมีการศึกษาระดับของภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยที่ตีบแข็งจำนวน 20 คน โดยพบว่าทุกคนสามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้เพียงพอ แต่ไม่ได้รายงานไว้ในวารสารใด ๆ ยังไม่พบการศึกษาของระดับภูมิคุ้มกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยเบาหวานทั้งจากการค้นคว้าจาก Medline หรือผู้เชี่ยวชาญ และผู้วิจัยในเรื่องเกี่ยวกับโรค

พิษสุนัขบ้า ส่วนความปลอดภัยของวัคซีนพบว่า มีความปลอดภัยสูง มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาตอบสนองรุนแรง (significant systemic reaction) และปฏิกิริยาตอบสนองเฉพาะที่ที่รุนแรง (serious local reaction) น้อยกว่า ร้อยละ 1³² อาการข้างเคียงเล็กน้อยที่พบได้แก่ ไข้ (ร้อยละ 1)^{27,32,33} และเคยมีรายงานการเกิด Guillain-Barre syndrome 2 ราย จากการใช้วัคซีนชนิด HDCV (human diploid cell rabie vaccine) จากที่เคยมีการใช้วัคซีนมากกว่า 6 แสนคน ซึ่งกรณีนี้ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าเป็นผลแทรกซ้อนจากวัคซีน³³ และยังไม่เคยมีรายงานการเกิดโรคนี้ในวัคซีนชนิด PVRV (purified vero cell rabie vaccine) ซึ่งใช้ในการศึกษา



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research method)

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (descriptive study)

ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ 2 (เกณฑ์ตาม diagnostic criteria ของ American Diabetic Association (ADA)) ที่มีอายุอยู่ในช่วง 15-60 ปี

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population) และการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย

ประชากรเป้าหมายทุกคนที่ยินดีเข้าร่วมโครงการหลังจากได้รับคำอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว (consecutive sampling) โดยผู้ป่วยทั้งหมดจะเป็นผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งจะมีลักษณะใกล้เคียงกับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยทั่วไปของประเทศไทย ทั้งลักษณะการกระจายของอายุ เพศ การรักษาที่ได้รับ และผลแทรกซ้อนที่เป็นอยู่

กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

กลุ่มผู้ป่วยเบาหวาน (Case)

1. อายุ 15-60 ปี ไม่จำกัดเพศ
2. ได้รับการวินิจฉัยโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 ตามเกณฑ์ของ ADA

กฎเกณฑ์การตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มีประวัติแพ้วัคซีนใดๆในอดีต ตรวจสอบโดยใช้วิธีสอบถามและดูจากบัตรผู้ป่วยนอก (OPD card)
2. รับประทานดังต่อไปนี้
 - Chloroquine (ยารักษามาเลเรีย)
 - Steroid
 - Immunosuppressive drugs

โดยใช้วิธีสอบถามผู้ป่วยและสำรวจชนิดของยาที่ได้รับในปัจจุบันจากการที่ผู้ป่วยนำยาที่ได้รับประทานทั้งหมดในปัจจุบันมาให้แพทย์ดูร่วมกับการตรวจสอบจาก OPD Card

3. มีประวัติเป็นโรคเอดส์ หรือ ผล Anti-HIV Antibody positive โดยจะตรวจเลือด (Anti HIV) ในผู้ป่วยทุกรายที่ลงรายชื่อในใบยินยอมตรวจเลือดเอช ไอ วี หลังจากให้คำแนะนำก่อนตรวจเลือด (pre-counseling) แล้ว

4. มีประวัติผ่าตัดม้าม (splenectomy) และมีแผลผ่าตัดที่หน้าท้อง

5. เคยมีประวัติโรคตับ หรือเคยมีตาเหลืองมาก่อน โดยการสอบถามจากผู้ป่วยและตรวจสอบจาก OPD card

6. เป็นเบาหวานเนื่องมาจากสาเหตุอื่น (secondary diabetes) เช่น cushing' s syndrome และ acromegaly เป็นต้น โดยใช้วิธีซักประวัติ ตรวจร่างกาย และบันทึกที่มีใน OPD card

7. มีโรคร่วมอื่น ๆ ที่มีได้เป็นผลสืบเนื่องจากโรคเบาหวาน เช่น มะเร็ง SLE (systemic lupus erythematus) หรือ Rheumatic arthritis เป็นต้น โดยใช้วิธีซักประวัติ ตรวจร่างกาย และบันทึกที่มีใน OPD card

8. มีภาวะความเจ็บป่วย หรือติดเชื้อใดๆ ในช่วงก่อนเข้ารับการศึกษาภายใน 4 สัปดาห์ โดยใช้วิธีซักประวัติ ตรวจร่างกาย และบันทึกที่มีใน OPD card

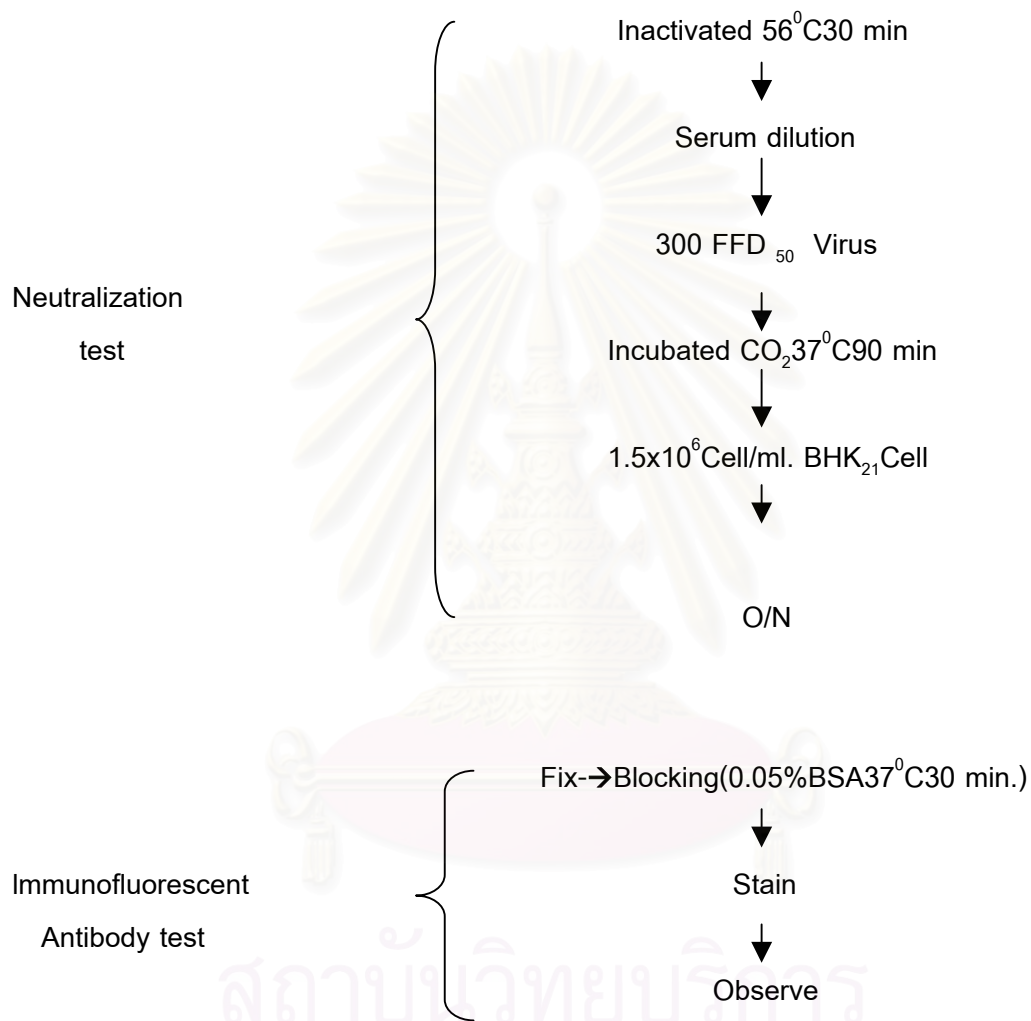
9. หญิงมีครรภ์และหญิงให้นมบุตร โดยใช้วิธีซักประวัติ

10. มีประวัติได้รับวัคซีนหรือเซรุ่มป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อน

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

การวัด rabies neutralizing antibody (Nab) ด้วยวิธี rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) ตามขั้นตอนดังรูป โดย serum sample จะถูก inactivate ด้วยความร้อนที่ 56 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที ใช้ 2 % bovin serum เป็น diluent ให้เป็น two-fold dilution ใน 96 – wells of tissue culture plates แล้ว mixed ด้วย standard strain of rabies virus incubate ที่ 37 องศาเซลเซียส ใน 5% CO₂ incubator นาน 90 นาที จากนั้นใส่ 1.5 X 10⁶ cell/ml of BHK₂₁ (Baby Hamster Kidney –21) แล้ว incubate อีกนาน 20 ชั่วโมง ที่ 37 องศาเซลเซียส ใน 5% CO₂ incubator. Plates จะถูก fix ด้วย 80% acetone และ stain ด้วย FITC (fluorescence isothiocyanate) – labelled antirabies conjugate นาน 30 นาทีที่ 37 องศาเซลเซียส แล้วนำไปดูด้วย fluorescent microscope แต่ละ well จะได้รับการอ่าน 8 fields ถ้าพบอย่างน้อย 1 positive cell ใน field ใดก็ตามถือว่า positive ใช้ 50% inhibition of fluorescence และคำนวณโดย

ใช้วิธีของ Reed and muench Nab titers จะวัดออกมาเป็น international units per milliliter (IU/ml) โดย ใช้ WHO Standard Immune Serum (Paul-Ehrlich-Institut Tollwut-Standard-Serum WS3) เป็น reference serum



แผนภาพที่ 2 รูปแสดงวิธี Rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT)

การวัดปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อระดับภูมิคุ้มกัน (ตัวแปรอื่นๆ)

1. การวัดระดับน้ำตาลในกระแสเลือด โดยวัดระดับน้ำตาลสะสมชนิด HbA_{1c} ด้วยวิธี immunoassay (โดยวัดในวันแรกที่ฉีดวัคซีน) และแบ่งกลุ่มตามระดับการควบคุมดังนี้

HbA_{1c} < 6 % ถือว่า ปกติ

HbA_{1c} < 7% ถือว่า ภาวะเบาหวานนั้นพอควบคุมได้

HbA_{1c} > 8% ถือว่า ภาวะเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ จำเป็นต้องปรับปรุงการรักษา

2. การตรวจภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานทางตาจากจักษุแพทย์ โดยเก็บจากข้อมูลที่บ้านที่กไว้ ใน OPD card ส่วนของการตรวจร่างกายประจำปีของผู้ป่วยเบาหวาน (yearly evaluation) แบ่งกลุ่มเป็น

กลุ่มที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางตา

กลุ่มที่มีภาวะแทรกซ้อนทางตาแบบ background diabetic retinopathy

กลุ่มที่มีภาวะแทรกซ้อนทางตาแบบ proliferative diabetic retinopathy

11. การตรวจภาวะแทรกซ้อนทางไตจากโรคเบาหวาน โดยดูจากระดับไข่ขาวในปัสสาวะ แบ่งเป็น

กลุ่มที่ไม่มีไข่ขาวรั่วทางปัสสาวะ

กลุ่มที่มี microalbuminuria

กลุ่มที่มี macroalbuminuria

กลุ่มที่ไตวาย (renal failure)

12. การตรวจภาวะแทรกซ้อนจากทาง cardiovascular system (CVS) โดยแบ่งเป็น

- กลุ่มที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทาง CVS จากประวัติ การตรวจร่างกายและผลจากห้องปฏิบัติการ

- กลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวเช่น มี typical angina, EKG แสดง ลักษณะของหัวใจขาดเลือด เคยได้รับการฉีดสีที่เส้นเลือดหัวใจพบการตีบของเส้นเลือด, เคยเป็น อัมพฤกษ์ เป็นต้น

5. การตรวจระดับภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท neuropathy โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มี และไม่มี ภาวะกระดูกแทรกซ้อนดังกล่าว จากการตรวจ pain sensation, proprioception และ deep tendon reflex โดยแพทย์ หากมีอย่างใดอย่างหนึ่งผิดปกติถือว่าภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว ซึ่งข้อมูลนี้จะมีบันทึกไว้ใน OPD card ส่วนการตรวจร่างกายประจำปี (yearly evaluation) โดยใช้วิธีสัมภาษณ์ ข้อมูลจากผู้ป่วย ร่วมกับการดูจาก OPD card

6. ระยะเวลาที่เป็นเบาหวาน โดยบันทึกเป็นจำนวนปีที่ผู้ป่วยทราบว่าเป็น ร่วมกับข้อมูลที่จะมีบันทึกไว้ใน OPD card

7. ภาวะโภชนาการแบ่งเป็นกลุ่มตามระดับ BMI และระดับ albumin ได้แก่ กลุ่มที่มีภาวะทุโภชนาการ คือกลุ่มที่มี BMI < 20 kg/m² หรือ serum albumin < 3 mg % โดยการชั่งน้ำหนักและวัด ส่วนสูง ร่วมกับการตรวจเลือดดูระดับไข่ขาว (albumin) ในวันแรกของการฉีดวัคซีน

การควบคุมตัวกวน (Confounding factors)

1. อายุและเพศ โดยวิธี รับผู้ป่วยทุกคนที่ยินดีเข้าร่วมโครงการโดยไม่จำกัดเพศ และอายุอยู่ในช่วง 15-60 ปี เพราะคนที่อายุมากกว่า 60 ปี อาจมีปัญหาระดับภูมิคุ้มกันไม่เพียงพอ อาจเป็นผลมาจากอายุของผู้ป่วยเอง

2. โรคร่วม เช่น AIDS โดยวิธีตัดทิ้ง (exclusion)

3. การใช้ยาที่มีผลต่อภูมิคุ้มกัน, ภาวะความเจ็บป่วย หรือติดเชื้อมาก่อนการฉีดวัคซีน ใช้วิธีตัดทิ้ง (exclusion)

4. ชนิดของวัคซีน วิธีที่ฉีดทั้ง route และ regimen ควบคุมโดยใช้ชนิดเดียวกันทั้งหมดและใช้วิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อทั้งหมด และวัดระดับของภูมิคุ้มกันในวันเดียวกันทุกคนภายหลังฉีดวัคซีนเข็มแรกแล้ว 42 วัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$\text{สูตร } n = \frac{z_{\alpha}^2 pq}{d^2}$$

$Z_{\alpha} = Z_{0.05} = 1.96$ (two tail) เมื่อกำหนดความเชื่อมั่น 95 %

$d = \text{acceptable error}$ คิดเป็น ร้อยละ 5 = 0.05

$p = \text{อัตราการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ถึงระดับป้องกันโรค (Nab titer > 0.5) จากที่เคยมีรายงานไว้}^{26,27}$ คือ 0.98

$$q = 1 - p = 1 - 0.98 = 0.02$$

$$n = \frac{1.96^2 (0.98)(0.02)}{0.05^2}$$

$$n = 30$$

ถ้าคาดว่าจำนวนที่อาจจะหายไปหรือขาดการติดต่อคิดเป็น 10 %

ดังนั้น n per group = n ที่คำนวณได้

$$(1 - \text{dropout rate})$$

$$= 30 / (1 - 0.1) = 33$$

ดังนั้นต้องการจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด 33 คน

วิธีการศึกษา (Intervention)

1. ชักประวัติ ทบทวนระบบต่างๆ (review of systems) ตรวจร่างกาย การตรวจสอบยาที่ได้รับ และรวบรวมข้อมูลต่างๆ ตามแบบบันทึกข้อมูลดังในภาคผนวก
 2. ให้ผู้เข้ารับการศึกษา ลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการรักษา (inform consent)
 3. ตรวจเลือดที่ day 0 ดูระดับ Hb A1C , serum albumin และ Nab titer
 4. ฉีดวัคซีน purified vero cell rabies vaccine (PVRV) 1 vial ที่ต้นแขนซ้าย (deltoid) ในวันที่ 0, 7 และ 28 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยจะมาฉีดวัคซีนที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- วัคซีนที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ TRCS – VERORAB lot number U0525 – 1 ซึ่งมาจาก Wistar rabies PM/W 138 – 1503 – 3M strain ซึ่งมี protective activity มากกว่าหรือเท่ากับ 2.5 international units
5. ผู้ฉีดวัคซีนสอบถามและบันทึกผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจาก การฉีดวัคซีนเข็มก่อนหน้านั้น

6. ตรวจเลือดระดับ Nab titer อีกครั้งใน day 42 หลังการฉีดวัคซีนเข็มแรกส่งตรวจที่สถานเสาวภา สภากาชาดไทย โดยไม่แจ้งชื่อผู้ป่วย จะใช้เป็นรหัสแทนชื่อผู้ป่วย

7. สุ่มตรวจเลือดซ้ำในบางราย เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของการตรวจระดับภูมิคุ้มกัน

การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ข้อมูลทั้งหมด ประวัติ ตรวจร่างกาย ผลเลือด ต่างๆ เช่น HbA_{1c} รวมถึงผล Nab titer จะได้รับการบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลดังกล่าว โดยผู้ทำการวิจัยเป็นผู้รวบรวม ทั้งนี้รวมถึงผลการบันทึกผลข้างเคียง หลังจากการฉีดวัคซีนที่พยาบาลบันทึกไว้ด้วย

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

- อัตราการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นในวันที่ 0 และ 42 แสดงผลเป็นร้อยละ และค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95
- ดูความสัมพันธ์ของอัตราการตอบสนองต่อวัคซีนกับปัจจัยต่างๆ เช่น ระดับน้ำตาลในเลือด , ระยะเวลาที่เป็นเบาหวาน และการรักษาที่ได้รับหรือผลแทรกซ้อน โดยใช้ multiple logistic regression
- รายงานผลการแทรกซ้อนแต่ละอย่างของวัคซีนเป็นร้อยละ

ปัญหาทางจริยธรรม

- ได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent)
- ส่งให้คณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อขอความเห็นชอบก่อน

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and problem solving strategies)

1. กรณีที่ฉีดวัคซีนไม่ตรงวันนัด จะแก้ไขโดยโทรศัพท์ติดตามมาและเลื่อนวันฉีดวัคซีนให้และวัดระดับภูมิคุ้มกันภายหลังจากฉีดวัคซีนเข็มสุดท้ายครบ 2 สัปดาห์แทน
2. กรณีที่ฉีดวัคซีนไม่ครบ 3 เข็ม ไม่ว่าจะกรณีใดๆ จะติดตามผู้ป่วยมาวัดระดับภูมิคุ้มกันอย่างน้อย 1 ครั้ง เพื่อดูการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกัน
3. กรณีที่ผู้เข้ารับการศึกษากลุกสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมกัดหรือสัมผัสโรคในรูปแบบที่จะต้องรับ immunoglobulin จะตรวจระดับภูมิคุ้มกันก่อนที่จะเริ่มฉีด immunoglobulin

4. ผู้ที่ยินดีเข้าร่วมการวิจัยอาจเป็นผู้ป่วยที่อาศัยอยู่เฉพาะในกรุงเทพฯ เพราะผู้เข้าร่วมการวิจัยต้องเดินทางมาเพื่อฉีดวัคซีนและตรวจเลือดรวมทั้งสิ้น 4 ครั้ง ซึ่งต้องดูลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่าแตกต่างจากผู้ป่วยเบาหวานโดยทั่วไปหรือไม่

การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration & time schedule)

การดำเนินงาน	2544			2545												2546			
	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4
1. การศึกษาเตรียมงาน	*	*	*	*	*	*													
2. รวบรวมข้อมูล					*	*	*	*	*	*	*	*	*	*					
3. วิเคราะห์ข้อมูล												*	*	*					
4. สรุปและเขียนรายงาน															*	*	*	*	
5. รายงานผล																		*	

งบประมาณ

หมวดค่าครุภัณฑ์

Rabies vaccine (PVRV) ราคา 350 บาท / dose = $350 \times 3 \times 33 = 34,650$ บาท (3 dose ต่อคน)

หมวดค่าวัสดุ

ค่าตรวจ neutralizing antibody ครั้งละ 23,000 บาท (2 ครั้งต่อคน)

ค่าตรวจ anti HIV 100 บาท / คน $100 \times 33 = 3,300$ บาท

ค่าตรวจ albumin 50 บาท / คน $50 \times 33 = 1,650$ บาท

ค่าหลอดเก็บเลือดสำหรับส่งตรวจ 3,050 บาท

หมวดค่าตอบแทน

ค่าเดินทางแก่ผู้ป่วยมาติดต่อตามนัด วันที่ 0, 7, 28 และ 42 ครั้งละ 100 = $500 \times 33 = 16,500$ บาท

รวมค่าใช้จ่ายทั้งหมดประมาณ

82,150 บาท

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยเบาหวานจากคลินิกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การวิจัยและสนใจเข้าร่วมการศึกษา จำนวนทั้งสิ้น 33 ราย โดยรับตามลำดับ (consecutive sampling) จนครบตามจำนวนตามที่คำนวณไว้ โดยเริ่มตั้งแต่เดือน กรกฎาคม 2544 ถึงเดือนกันยายน 2545 ผู้ป่วยทุกรายมาฉีดวัคซีนต้องตามวันที่กำหนด คือในวันที่ 0, 7 และ 28 ตามลำดับ ยกเว้นผู้ป่วยรายที่ 3 ที่มารับฉีดวัคซีนเข็มที่ 3 ไม่ตรงวันนัด โดยจะฉีดช้ากว่ากำหนด 4 วัน คือ ฉีดในวันที่ 32 แทน เนื่องจากผู้ป่วยจำวันนัดผิดพลาดและผู้ป่วยทุกรายมาตรวจภูมิคุ้มกันถูกต้องตามวันนัดคือวันที่ 0 และ 42 เมื่อนับวันจากการฉีดวัคซีนเข็มแรก ยกเว้นผู้ป่วยรายที่ 16 ซึ่งได้รับการตรวจภูมิคุ้มกันช้ากว่าที่กำหนดไว้ 2 วัน คือการตรวจในวันที่ 44 แทน เนื่องจากผู้ป่วยติดธุระจำเป็นไม่สามารถมาตรวจตามวันนัดดังกล่าวได้โดยมิได้แจ้งล่วงหน้า

ส่วนกรณีการตรวจเลือดเอช ไอ วี (HIV antibody) นั้น ภายหลังจากให้คำปรึกษาก่อนตรวจเลือด (precounseling) แล้วนั้น มีผู้ป่วยที่ยินยอมตรวจเลือดเอช ไอ วี มีทั้งสิ้น 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 69.7 โดยที่ทุกคนผลเลือดเป็นลบ ส่วนคนที่ไม่ได้ตรวจเลือดนั้นจากประวัติไม่พบความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอช ไอ วี เช่น การได้รับเลือด การใช้เข็มฉีดยาหรือการเที่ยวผู้หญิง และไม่มีอาการหรืออาการแสดงของการติดเชื้อเอช ไอ วี แต่อย่างใด

ผู้ป่วยเบาหวานที่เข้าร่วมการศึกษารวมทั้งสิ้น 33 คน ประกอบด้วย เพศหญิง 21 คน คิดเป็นร้อยละ 64 เพศชาย 12 คน คิดเป็นร้อยละ 36

คิดเป็นอัตราส่วน หญิงต่อชาย เท่ากับ 2:1

ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษามีอายุเฉลี่ย (mean) 46.6 ± 7.3 ปี ค่าฐานนิยม (mode)= 46 ปี และค่ามัธยฐาน (median)= 46.9 ปี โดยอยู่ในช่วงตั้งแต่ 31 ถึง 58 ปี

ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษามีระยะเวลาการเป็นเบาหวานเฉลี่ย (mean) 6.9 ± 0.7 ปี, ฐานนิยม (mode)= 5 ปี และมัธยฐาน (median)= 6 ปี โดยมีระยะเวลาการเป็นเบาหวานตั้งแต่ 1 ถึง 15 ปี

ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาที่ระดับการศึกษาส่วนใหญ่อยู่ในระดับประถมศึกษา มัธยมศึกษาตอนต้น และมหาวิทยาลัยโดยคิดเป็นร้อยละ 42.4 , 21.2 และ 21.2 ตามลำดับ โดยมีรายละเอียดของระดับการศึกษาตามที่แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ระดับการศึกษา

ระดับการศึกษา	จำนวน	ร้อยละ
ประถมศึกษา	14	42.4
มัธยมศึกษาตอนต้น	7	21.2
มัธยมศึกษาตอนปลาย	4	12.1
วิทยาลัย	1	3.0
มหาวิทยาลัย	7	21.2
รวม	33	100

ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาล้วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 57.6 จะค่อนข้างท้วม (overweight) หรือ BMI อยู่ระหว่าง 23.1 ถึง 29.9 kg/m² โดยมีค่าดัชนีความอ้วนเฉลี่ย (body mass index หรือ BMI) เฉลี่ยคือ 27.5 kg/m² โดยมีค่าอยู่ในช่วง 17.5 ถึง 41.7 kg/m² โดยมีรายละเอียดดังแสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ค่าดัชนีความอ้วน (Body mass index หรือ BMI)

ค่าดัชนีความอ้วน(BMI)	จำนวน	ร้อยละ
< 18.5 (ผอม)	1	3.0
18.5 – 23 (ปกติ)	5	15.2
23.1 – 29.9 (ท้วม)	19	57.6
30 – 34.9 (อ้วน)	6	18.2
≥ 35 (อ้วนอันตราย)	2	6.1

ผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 54.5 มีระดับน้ำตาลสูงในระดับที่ต้องปรับการรักษาหรือมีระดับน้ำตาลสะสม (HbA1C) มากกว่าหรือเท่ากับ 8 โดยที่มีระดับน้ำตาลสะสมเฉลี่ย 8.62% และมีค่าอยู่ในช่วงตั้งแต่ 6.5% ถึง 15.4% โดยมีรายละเอียดดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ระดับการควบคุมโรคเบาหวาน

ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสม ในช่วง 3 เดือน (HbA _{1c})	จำนวน	ร้อยละ
< 7 หรือระดับที่ควบคุมได้	2	6.1
7 – 7.99	13	39.4
≥ 8 หรือระดับที่ต้องปรับการรักษา	18	54.5
รวม	33	100

ผู้เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่คิดเป็นร้อยละ 63.6 รักษาโรคเบาหวานด้วยการใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาล และร้อยละ 33.3 มีการใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลร่วมกับการใช้ยาฉีดอินซูลิน โดยมีการใช้อินซูลินเฉลี่ย (mean) วันละ 52.6 ยูนิต และค่ามัธยฐาน (median) ของการใช้อินซูลิน 44 ยูนิต ซึ่งมีปริมาณตั้งแต่วันละ 7 ยูนิต จนถึงมีปริมาณการใช้อินซูลินต่อวันสูงถึง 166 ยูนิต โดยมีรายละเอียดของวิธีการรักษาแสดงไว้ในตารางที่ 4 และตารางที่ 5 แสดงชนิดของยาเม็ดลดระดับน้ำตาลที่ใช้และจำนวนผู้ใช้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4 วิธีการรักษาโรคเบาหวานในการศึกษา

วิธีการรักษา	จำนวน	ร้อยละ
การควบคุมอาหารอย่างเดียว	1	3
ยาเม็ดลดระดับน้ำตาล	21	63.6
ยาฉีดอินซูลินอย่างเดียว	0	0
ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลร่วมกับยาฉีดอินซูลิน	11	33.3
รวม	33	100

ตารางที่ 5 ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลที่ใช้ในการศึกษา

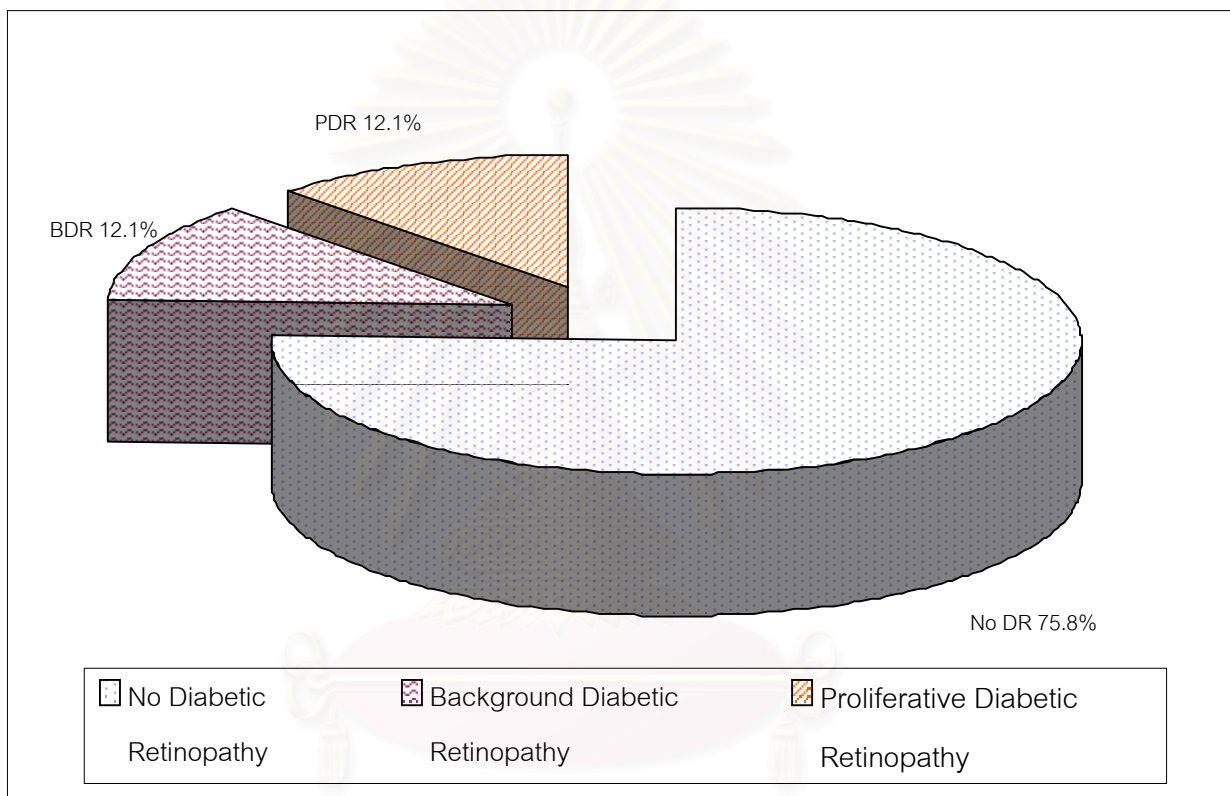
ยา	จำนวน	ร้อยละ
sulfonylurea	1	3.1
metformin	14	43.8
sulfonylurea และ metformin	15	46.9
sulfonylurea , metformin และ glucosidase inhibitor	2	6.3
รวม	32	100

ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษามีผลแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานแล้วดังนี้ คือ

- มีภาวะทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular system) โดยมีผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน (cerebral infarction) จำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 6.1 ไม่มีใครเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด ไม่มีใครมีปัญหาหลอดเลือดของขาอุดตัน
- มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทจากโรคเบาหวาน (diabetic neuropathy) จำนวน 3 คน คิดเป็นร้อยละ 9.1
- มีผู้ป่วย 2 คน คิดเป็นร้อยละ 6.1 ที่มีแผลที่เท้าอันเนื่องมาจากโรคเบาหวาน (diabetic foot)
- มีภาวะแทรกซ้อนทางตาจากโรคเบาหวานแล้วร้อยละ 24.2 โดยแบ่งเป็นกลุ่ม background diabetic retinopathy (BDR) คิดเป็นร้อยละ 21.2 และกลุ่ม proliferative diabetic retinopathy (PDR) คิดเป็นร้อยละ 21.2 ตามลำดับ ซึ่งแสดงไว้ในแผนภาพที่ 3

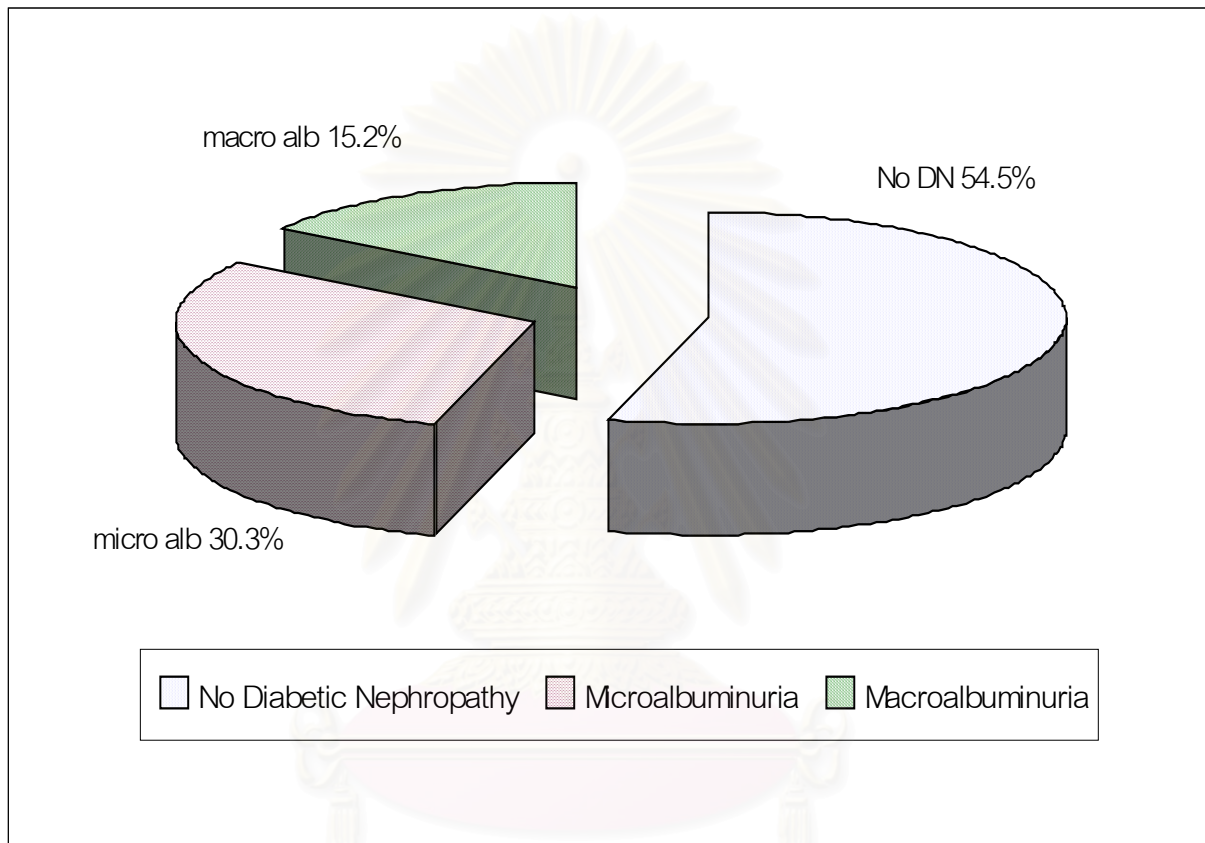
- มีภาวะแทรกซ้อนทางไตจากโรคเบาหวาน (diabetic nephropathy) แล้ว ร้อยละ 45.2 โดยแบ่งเป็นกลุ่ม macroalbuminuria คิดเป็นร้อยละ 15.2 และกลุ่ม microalbuminuria คิดเป็นร้อยละ 30.3 โดยที่ยังไม่มีผู้ใดมีภาวะไตวายเกิดในช่วงที่ศึกษาอยู่ ซึ่งรายละเอียดของภาวะแทรกซ้อนทางไตจากโรคเบาหวานได้แสดงไว้ในแผนภาพที่ 4

แผนภาพที่ 3 แสดงภาวะแทรกซ้อนทางตาจากโรคเบาหวาน (Diabetic retinopathy)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภาพที่ 4 แสดงภาวะแทรกซ้อนทางไตจากโรคเบาหวาน (Diabetic nephropathy)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลการศึกษาเกี่ยวกับระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้า ในผู้ป่วยเบาหวานกลุ่มนี้ พบว่า ก่อนฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าไม่มีผู้เข้าร่วมรับการศึกษาค้นใดมีภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นมาก่อน ทุกคนมีระดับของภูมิคุ้มกันที่วัดโดยวิธี rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) มีระดับน้อยกว่า 0.03 IU/ml นั่นคือระดับสัดส่วนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีระดับภูมิคุ้มกันถึงระดับป้องกันโรค (RFFIT > 0.5 IU/ml) คือ 0 ในวันก่อนที่จะเริ่มฉีดวัคซีน และในวันที่ 42 หรือ 2 สัปดาห์ ภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคในผู้ป่วยเบาหวานกลุ่มนี้ พบว่าทุกคนมีระดับภูมิคุ้มกันโรคพิษสุนัขบ้าถึงระดับที่ป้องกันโรคได้ (RFFIT > 0.5 IU/ml) หรือแสดงว่าสัดส่วนของผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับภูมิคุ้มกันถึงระดับป้องกันโรคได้คิดเป็นร้อยละ 100 โดยมีระดับภูมิคุ้มกันเฉลี่ย (mean) คือ 20.82 IU/ml มีค่ามัธยฐานของระดับภูมิคุ้มกันคือ 15.12 IU/ml โดยที่มีค่าตั้งแต่ 2.04 IU/ml ถึง 92.54 IU/ml โดยข้อมูลรายละเอียดของระดับภูมิคุ้มกันได้แสดงไว้ในตารางที่ 6 และพบว่าข้อมูลมีลักษณะการกระจายแบบปกติตามแผนภูมิที่ 5 ที่แสดงถึงภูมิคุ้มกันโรคพิษสุนัขบ้าในวันที่ 42 ภายหลังการฉีดวัคซีน โดยที่มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) คือ 18.28 IU/ml เมื่อคำนวณเป็นค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ว่าค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกันนี้อยู่ในช่วง 14.34 IU/ml ถึง 27.3 IU/ml (95% confidence interval = 14.34 – 27.3 IU/ml)

ตารางที่ 6 แสดงระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าโดยวิธี RFFIT

คนที่	ผลระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้า (IU/ml) หลังฉีดวัคซีนแล้ว 2 สัปดาห์หรือวันที่ 42 เมื่อนับจากเข็มแรก
1	92.54
2	4.07
3* ▲	9.88
4	9.5
5	15.08
6	5.77
7	19.65
8	12.22
9	8.45
10 ▲	21.98
11	2.04
12	13.19
13	10.56
14	13.94
15 ▲	23.74
16**	9.19
17 ▲	33.79
18	39.57
19	53.14
20 ▲	18.8
21	17.24
22 ▲	15.26
23	16.39
24 ▲	28.02
25	15.12
26	13.07
27	11.59
28 ▲	58.29
29 ▲	31.32
30	8.64
31	18.49
32 ▲	30.17
33	6.34

* ผู้ป่วยมารับการฉีดวัคซีนเข็มที่ 3 ไม่ตรงวันนัด โดยฉีดช้ากว่าที่กำหนดไว้ 4 วัน

** ผู้ป่วยได้รับการตรวจภูมิคุ้มกันช้ากว่าที่กำหนดไว้ 2 วัน (ตรวจในวันที่ 44 ภายหลังจากการฉีดวัคซีนเข็มที่ 1)

▲ ผู้ป่วยเป็นหวัด 1 ครั้ง ในระหว่างช่วงเวลาที่นับตั้งแต่การฉีดวัคซีนเข็มแรกจนถึงการตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกันในวันที่ 42

ระดับภูมิคุ้มกันในวันที่ 42 ภายหลังจากฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคในผู้
ป่วยเบาหวาน

มีค่าเฉลี่ย (mean) คือ 20.82 IU/ml

มีค่ามัธยฐาน (median) คือ 15.12 IU/ml

มีค่าต่ำที่สุด (minimum) คือ 2.04 IU/ml

มีค่าสูงที่สุด (maximum) คือ 92.54 IU/ml

มีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) คือ 18.28 IU/ml

โดยมีค่าความเชื่อมั่นที่ 95 % ว่าค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกันนี้อยู่ระหว่าง 14.34 ถึง 27.3 IU/ml

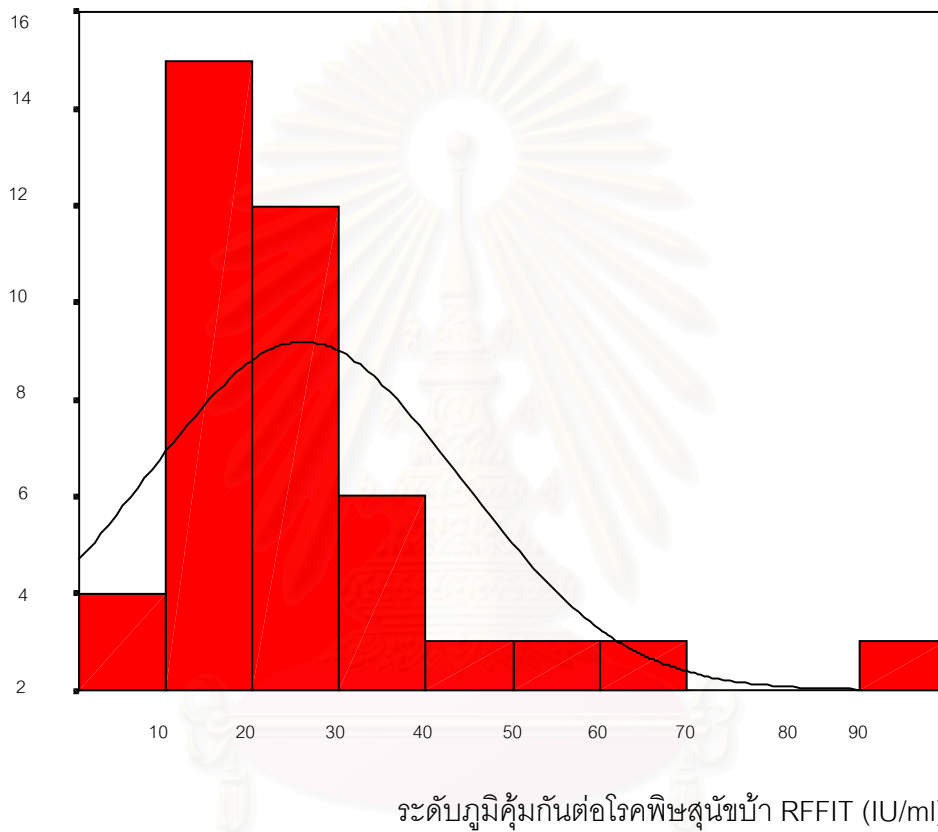
(95% confidence interval = 14.34 – 27.30)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 5 ระดับของภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าเมื่อวัดโดยวิธี RFFIT ในวันที่ 42 ภาย
หลังการฉีดวัคซีน

จำนวนคน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การวิเคราะห์สถิติไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นกับลักษณะทางคลินิกใด ๆ ของผู้ป่วยเบาหวานที่เข้ารับการรักษา ได้แก่ เพศ, อายุ ค่าดัชนีความอ้วน(BMI), ระยะเวลาที่เป็นเบาหวาน วิธีการรักษาโรคเบาหวาน, ชนิดของยาที่ใช้ลดระดับน้ำตาล, ผลแทรกซ้อนด้านต่าง ๆ เช่น ภาวะหลอดเลือดสมองอุดตัน ภาวะแทรกซ้อนทางตา ภาวะแทรกซ้อนทางไต ภาวะระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติอื่นเนื่องมาจากโรคเบาหวาน และผลที่แพ้จากโรคเบาหวาน

ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาส่วนใหญ่ไม่มีผลข้างเคียงภายหลังการฉีดวัคซีน โดยที่ผู้เข้าร่วมการศึกษาก็ที่ไม่มีผลข้างเคียงใด ๆ จำนวน 17 คน จากผู้เข้าร่วมการศึกษทั้งสิ้น 33 คน หรือ คิดเป็นร้อยละ 55 ที่ไม่พบผลข้างเคียง พบคนที่มีผลข้างเคียงจำนวน 16 คน คิดเป็นร้อยละ 48.5 ซึ่งส่วนใหญ่จะมีอาการปวดเมื่อยตามตัวและบริเวณที่ฉีดยา คิดเป็นร้อยละ 21.2 และ 12.1 ตามลำดับ โดยมีรายละเอียดตามตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นภายหลังจากที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคด้วยวิธีการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

ผลข้างเคียง	จำนวนคน	คิดเป็นร้อยละเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีนทั้งหมด 33 คน
ปวดบริเวณที่ฉีด	4	12.1
ปวดเมื่อยทั่วตัว	7	21.2
ปวดหรือมีน็ศีรษะ	3	9.1
ปวดตามข้อ	2	6.1
รวม	16	48.5

โดยที่ผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงนั้นจะมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่ง มีผู้ป่วย 1 คน ที่มีอาการปวดต้นแขนร่วมกับอาการปวดเมื่อยทั่วตัว และผลข้างเคียงนั้นส่วนใหญ่เกิดขึ้น 1-2 ครั้ง ของการได้รับการฉีดวัคซีน แต่มีผู้ป่วย 1 คน ที่มีอาการปวดเมื่อยตามตัวภายหลังการฉีดวัคซีนทั้ง 3 ครั้ง แต่ไม่พบว่ามีอาการอื่น ๆ ร่วม นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วย 1 คน ที่ปวดศีรษะภายหลังจากการฉีดวัคซีนเข็มแรกและมีอาการปวดศีรษะและเมื่อยต้นแขนหลังจากการฉีดวัคซีนเข็มสุดท้ายซึ่งในเวลาต่อมาได้ตรวจพบว่ามีอาการปวดไหล่เมื่อมีการเคลื่อนไหวในทุกทิศทางและไม่สามารถเคลื่อนไหวได้เต็มที่หรือที่เรียกว่า ข้อไหล่ติด (Frozen Shoulder) โดยเป็นข้างเดียวกันกับข้างที่ได้รับการฉีดวัคซีน โดยที่มีอาการข้อไหล่ติดในระยะเวลา 1 เดือน ภายหลังจากได้รับการฉีดวัคซีนเข็มสุดท้าย ภายหลังจากฝึก

ภาพถ่ายบำบัดอาการดีขึ้น และมีผู้ป่วย 1 คน ที่เป็นลมภายหลังการตรวจเลือดและฉีดวัคซีนเข็มแรก โดยที่ผู้ป่วยรายนี้มีประวัติเป็นลมภายหลังจากถูกเจาะเลือดมาก่อนหน้านี้ และเมื่อนอนพักประมาณ 5 นาที ผู้ป่วยอาการหายเป็นปกติ และไม่มีผู้ใดในการศึกษานี้ที่แพ้วัคซีนหรือมีผลข้างเคียงที่รุนแรงใด ๆ ภายหลังการฉีดวัคซีน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

ผู้ป่วยเบาหวานที่เข้าร่วมการศึกษานี้จำนวนทั้งสิ้น 33 คน ครบจำนวนที่คำนวณขนาดตัวอย่างไว้โดยไม่มีผู้ใดขาดการรับวัคซีนหรือการติดตามผล ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นหญิงมากกว่าชายในอัตราส่วนผู้ป่วยหญิง 2 คน ต่อ ผู้ป่วยชาย 1 คน ซึ่งเป็นไปตามธรรมชาติของโรคเบาหวานซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเป็นหญิงซึ่งไม่พบว่ามีส่วนสัมพันธ์กับระดับของภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าซึ่งเป็นผลเช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ และผู้เข้าร่วมนี้ส่วนใหญ่มีการศึกษาระดับประถมศึกษาถึงมัธยมศึกษา ซึ่งเป็นลักษณะซึ่งพบได้ในประชากรไทย ส่วนการที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ศึกษานี้มีอายุเฉลี่ยค่อนข้างมากคือ ประมาณ 46 ปี ซึ่งค่าอายุเฉลี่ยใกล้เคียงกับค่าฐานนิยมและค่ามัธยฐานของอายุ ซึ่งอายุนั้นอาจมีผลต่อระดับภูมิคุ้มกันได้แต่ในการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว การที่การกระจายอายุของผู้ป่วยเบาหวานในการศึกษานี้เป็นแบบปกติ (normal distribution) โดยมีช่วงตั้งแต่อายุ 31 ปี จนถึงอายุ 58 ปี น่าจะเป็นส่วนให้ผู้ป่วยในการศึกษานี้เป็นตัวแทนของประชากรทั่วไปได้ เมื่อพิจารณาระยะเวลาการเป็นเบาหวานเฉลี่ยประมาณ 6.9 ปี ซึ่งใกล้เคียงกับค่าฐานนิยมและค่ามัธยฐานคือ 5 ปี และ 6 ปี ตามลำดับ โดยมีระยะเวลาการเป็นเบาหวานตั้งแต่ 1 ปี ถึง 15 ปี ซึ่งลักษณะต่าง ๆ เหล่านี้ใกล้เคียงกับลักษณะของผู้ป่วยเบาหวานทั่วไป ๆ ในประชากร และไม่พบว่าส่งผลถึงระดับภูมิคุ้มกัน

ผู้ป่วยเบาหวานในกลุ่มศึกษานี้ส่วนใหญ่ค่อนข้างอ้วน ซึ่งค่าดัชนีความอ้วน (BMI) เฉลี่ยคือ 27.5 kg/m^2 โดยที่ร้อยละ 57 ของผู้ป่วยเบาหวานกลุ่มนี้จะมี $\text{BMI} > 23 \text{ kg/m}^2$ ถือว่าค่อนข้างอ้วนหรือท้วม (overweight) ในขณะที่กลุ่มที่อ้วน (obesity หรือ $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) คิดเป็นร้อยละ 18.5 และ 6.1 ตามลำดับ ซึ่งในกลุ่มที่อ้วนนี้ต้องระวังการฉีดวัคซีนซึ่งเป็นการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ได้มีการเลือกใช้เข็มฉีดยาให้มีขนาดเพียงพอที่จะสามารถฉีดเข้าถึงชั้นกล้ามเนื้อได้ซึ่งปัญหานี้เป็นอุปสรรคที่ไม่ได้คาดคิดไว้ก่อน แต่ขณะที่ทำการศึกษาที่คำนึงถึงว่ากรณีการที่ฉีดไม่ถึงชั้นกล้ามเนื้อนั้นจะเป็นตัวกวน (Confounder) ตัวหนึ่งจึงได้แก้ไขที่การปรับขนาดของเข็มฉีดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายโดยการปรับนี้เป็นไปโดยคนคนเดียวกันตลอด ส่วนผู้ป่วยที่ผอม 1 คนนั้น แม้ว่าโดยส่วนใหญ่ของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 นั้น มักจะอ้วน แต่พบบางส่วนที่ผอมได้ โดยที่ได้แยกผู้ป่วยเบาหวานกลุ่มที่ 1 ออกไปได้ชัดเจน เพราะผู้ป่วยรายนี้รักษาโรคเบาหวานด้วยการควบคุมอาหารโดยไม่ต้องพึ่งอินซูลินในการรักษาเหมือนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และผู้ป่วยเบาหวานรายที่ผอมนี้มีอายุ 54 ปีแล้ว ซึ่งไม่ใช่ลักษณะของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่ส่วนใหญ่อายุน้อย และผู้ป่วยรายนี้ไม่มีโรคหรือยาอื่น ๆ ที่ทำให้เกิดโรคเบาหวานซึ่งเป็นเกณฑ์คัดออกจากการศึกษา

ด้วย ส่วนผลการสร้างระดับภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยรายนี้ได้ 16.39 IU/ml ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่สามารถป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้

ส่วนกรณีการตรวจเลือดเอช ไอ วี หรือ การตรวจเอ็ดส์ซึ่งหากพบว่ามี การติดเชื้อ เอช ไอ วี หรือการติดเชื้อเอ็ดส์นั้นจะต้องถูกตัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria) เนื่องจากการตรวจเลือดเอช ไอ วี นั้น เป็นสิทธิของผู้ป่วย ดังนั้นเมื่อมีการให้คำปรึกษาก่อนตรวจเลือด (pre counselling) แล้วพบว่าผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษายินยอมตรวจเลือดเอช ไอ วี ทั้งสิ้น 23 ราย หรือร้อยละ 69.7

ส่วนกลุ่มคนที่ไม่ได้ตรวจเลือดนั้นจากประวัติไม่พบความเสี่ยงของการติดเชื้อ การตรวจร่างกายไม่มีลักษณะของโรคเอ็ดส์ และผลของระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในในกลุ่มคนที่ไม่ได้รับการตรวจเลือดเอช ไอ วี มีระดับป้องกันโรคได้ ดังนั้นการติดเชื้อเอช ไอ วี หรือโรคเอ็ดส์นั้นย่อมไม่เป็นตัวกวน (confounder) ในการศึกษา

เมื่อพิจารณาถึงระดับการควบคุมโรคเบาหวานในผู้ป่วยกลุ่มที่เข้ารับการศึกษานี้พบว่า มีระดับน้ำตาลสะสม (HbA_{1c}) เฉลี่ย 8.62 ซึ่งเทียบได้กับระดับน้ำตาลเฉลี่ย (mean plasma glucose) 211 mg% และเมื่อพิจารณาในแต่ละกลุ่มพบว่ากลุ่มที่ระดับน้ำตาลควบคุมได้ตามเป้าหมาย (HbA_{1c}<7%) นั้นมีเพียงร้อยละ 6.1 จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ มีระดับการควบคุมโรคเบาหวานได้ไม่ดีนัก ซึ่งอาจมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันได้แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับน้ำตาลกับระดับภูมิคุ้มกันในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่าการกระจายของระดับน้ำตาลเป็นแบบปกติ (normal distribution) มีคนที่ควบคุมน้ำตาลได้ดีมีระดับน้ำตาลสะสมคือ 6.5 % จนถึงคนที่ระดับน้ำตาลสูงมากมีระดับน้ำตาลสะสม 15.4 %หรือเทียบเท่ากับระดับน้ำตาลเฉลี่ย (mean plasma glucose) ช่วง 142 ถึงมากกว่า 345 mg% ซึ่งจะเห็นได้ว่าลักษณะการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษานี้สามารถครอบคลุมระดับน้ำตาลที่แตกต่างกัน ดังนั้นจึงสามารถเป็นตัวแทนของผู้ป่วยเบาหวานทั่วไปในประชากรได้

นอกจากการพิจารณาระดับน้ำตาลสะสม (HbA_{1c}) ในการบ่งชี้ถึงระดับการควบคุมโรคเบาหวานในระยะสั้นประมาณ 3 เดือนแล้ว เมื่อพิจารณาถึงการมีภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะการควบคุมระดับน้ำตาลที่ไม่ดีมาก่อนนั้นพบว่า มีความผิดปกติของระบบหลอดเลือดเล็ก (microvascular complication) ได้แก่ ภาวะแทรกซ้อนทางไต พบการมีไข่ขาวรั่วทางปัสสาวะชนิด microalbuminuria ร้อยละ 30.3 และชนิด macroalbuminuria ร้อยละ 15.2 ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยเบาหวานกลุ่มที่มารักษานั้นเป็นกลุ่มที่เริ่มมีภาวะแทรกซ้อนทางไตแล้วจะเป็นได้ว่าการรั่วของไข่ขาวรวมทั้งสิ้นถึงร้อยละ 45.5 โดยไม่มีใครที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่อง (creatinine > 2) ทั้งนี้ภาวะไตบกพร่องหรือไตวายนั้น พบว่ามีส่วนทำให้ระบบภูมิคุ้มกันลดลงได้ ซึ่งผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีเป็นระยะเวลาอนานนั้นมักจะมีภาวะไตวายร่วมด้วย การที่การศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยกลุ่มที่ไตวายเลย ทำให้การแปลผลการตอบ

สนองต่อภูมิคุ้มกันนั้นไม่สามารถอนุมานไปถึงกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไตวายร่วมด้วยได้ ส่วนสาเหตุที่ไม่พบกลุ่มที่ไตวายในการศึกษานี้ น่าจะเป็นจากจำนวนผู้เข้ารับการศึกษานั้นมีจำนวนน้อยและการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษายเป็นแบบ (consecutive) ทำให้ไม่สามารถจะคัดเลือกผู้ป่วยเบาหวานที่มีไตวายให้เข้าร่วมเป็นกรณีพิเศษได้

ส่วนภาวะแทรกซ้อนทางตาจากโรคเบาหวาน (diabetic retinopathy) นั้นพบได้ร้อยละ 24.2 และมีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท (diabetic neuropathy) ร้อยละ 9.1 ซึ่งแสดงถึงภาวะที่เคยควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีมาก่อน ส่วนหลอดเลือดใหญ่ที่พบโรคหลอดเลือดสมองอุดตันร้อยละ 6.1 แต่ไม่พบใครเลยที่มีหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดหรือเส้นเลือดของขาอุดตัน การตรวจพบแผลที่เท้าอันเนื่องมาจากเบาหวานร้อยละ 6.1 จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยเบาหวานที่เข้าร่วมในการศึกษานี้มีลักษณะของภาวะแทรกซ้อนใกล้เคียงกับผู้ป่วยเบาหวานทั่วไป แม้ว่าจะไม่พบบางภาวะแทรกซ้อน เช่น หลอดเลือดหัวใจอุดตัน ซึ่งน่าจะเป็นจากจำนวนผู้เข้ารับการศึกษานั้นมีค่อนข้างน้อยได้ การที่ผู้ป่วยเบาหวานที่เข้าร่วมในการศึกษานี้มีผลแทรกซ้อนค่อนข้างน้อยนี้อาจเป็นส่วนหนึ่งที่ทำให้เราไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับภูมิคุ้มกันกับผลแทรกซ้อนได้

เมื่อพิจารณาการวิธีการรักษาโรคเบาหวานนั้นพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 63.6 รักษาโดยวิธีการใช้ยาลดระดับน้ำตาล และมีกลุ่มที่ใช้ยาลดระดับน้ำตาลร่วมกับการฉีดอินซูลินร้อยละ 33.3 โดยที่มีกลุ่มที่รักษาด้วยวิธีควบคุมอาหารอย่างเดียวร้อยละ 3 ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้ตามปกติในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 การที่ไม่พบกลุ่มที่รักษาด้วยยาฉีดอินซูลินอย่างเดียวเลยนี้น่าจะเป็นจากผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และไม่มีใครที่ไตวาย ซึ่งมักเป็นเหตุผลที่จะทำให้มีการรักษาโรคเบาหวานด้วยการฉีดอินซูลินอย่างเดียวโดยไม่มียาเม็ดลดระดับน้ำตาลร่วมด้วย

ส่วนชนิดของยาเม็ดลดระดับน้ำตาลนั้นเป็นยาในกลุ่ม biguanide และ sulfonylurea เป็นหลัก โดยยา sulfonylurea ที่ใช้เป็นยา glipizide โดยมีการใช้ยา glucosidase inhibitor ร่วมด้วยเล็กน้อย ร้อยละ 6.3 จะเห็นได้ว่ามีการใช้ยาในกลุ่มที่ใช้อย่างกว้างขวางและมีการใช้มานานแล้ว แต่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มีใครได้รับยาลดระดับน้ำตาลตัวใหม่ ๆ เช่น กลุ่ม glitazone เลย ดังนั้นจึงไม่สามารถอนุมานผลของระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นไปยังกลุ่มที่เขียตัวอื่น ๆ ที่ไม่อยู่ในกลุ่มยาที่กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่เข้ารับการศึกษานี้ใช้ได้

การวัดระดับภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าโดยวิธี RFFIT นั้น พบว่าก่อนการฉีดวัคซีนผู้ป่วยเบาหวานทุกรายมีระดับน้อยกว่า 0.03 ซึ่งเป็นการยืนยันว่าไม่เคยมีการได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อนจริง นอกเหนือจากการซักประวัติเรื่องการถูกสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมกัดและการฉีดวัคซีน และเมื่อฉีดวัคซีนครบ 3 เข็ม ตามจำนวนที่ควรได้รับกรณีฉีดแบบป้องกันแบบก่อนสัมผัสโรค (pre-exposure rabies immunization) แล้ว ผู้ป่วยเบาหวานทุกรายสามารถสร้างระดับภูมิคุ้มกัน

ได้ถึงระดับที่ป้องกันโรคได้ (Nab titer มากกว่า 0.5 IU/ml) หรือ นั่นคือสัดส่วนของผู้ป่วยเบาหวานที่มีภูมิคุ้มกันถึงระดับป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าได้นั้น คือ ร้อยละ 100 ซึ่งเป็นสัดส่วนที่สูงมากตามประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าซึ่งมีคุณภาพดี และการที่โรคพิษสุนัขบ้านั้นเป็นโรคที่ถึงตายได้นั้น ประสิทธิภาพของวัคซีนควรใกล้เคียงร้อยละ 100

เมื่อพิจารณาระดับของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้น พบว่ามีค่าเฉลี่ย 20.82 IU/ml โดยที่มีค่าระดับใกล้เคียงกับข้อมูลในคนปกติ คือ จาก Alain และคณะที่พบค่าเฉลี่ย 27.4 IU/ml โดยที่มีระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ระหว่าง 23.1 ถึง 32.5 IU/ml²⁶ และรายงานจากประเทศไทยที่เคยมีรายงานค่าเฉลี่ยไว้ 12.9 IU/ml โดยที่ ค่าอยู่ระหว่าง 3.74 ถึง 54.81 IU/ml²⁸ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับภูมิคุ้มกันต่ำที่สุดนั้น คือ 2.04 IU/ml ซึ่งยังเป็นระดับที่สูงกว่าระดับป้องกันโรค (Nab > 0.5 IU/ml) ได้ถึง 4 เท่า ส่วนค่าสูงสุดของระดับภูมิคุ้มกันในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานนี้คือ 92.54 IU/ml และเมื่อพิจารณาแล้วจากแผนภาพที่ 5 จะเห็นว่ามีผู้ป่วยเบาหวาน 1 คน ที่มีค่าระดับภูมิคุ้มกันสูงเกินกว่าช่วงการกระจายปกติ (outliner) คือ คนที่มีระดับภูมิคุ้มกัน 92.54 IU/ml โดยที่เป็นผู้ป่วยหญิงอายุ 44 ปี เป็นเบาหวานมา 7 ปี ควบคุมน้ำตาลสะสมได้ HbA_{1c} 6.7% และยังมีผลแทรกซ้อนใด ๆ จากเบาหวาน เมื่อพิจารณาค่ามัธยฐานของระดับภูมิคุ้มกัน คือ 15.12 IU/ml ซึ่งจะพบว่าจะยังคงเป็นค่าที่สูงกว่าระดับที่ป้องกันโรคได้ถึง 30 เท่า และยังเป็นค่าที่ใกล้เคียงกับ ค่าเฉลี่ย(mean) ที่ได้ 20.82 IU/ml ด้วย

ทั้งนี้เมื่อวิเคราะห์แล้วไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นกับลักษณะทางคลินิกใด ๆ ของผู้ป่วยเบาหวาน เช่น อายุ , เพศ , ระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวาน , ระดับการควบคุมโรคเบาหวาน หรือผลแทรกซ้อนของโรคเบาหวาน ตลอดจนการได้รับยารักษาโรคเบาหวาน แสดงว่าจากสมมติฐานเดิมที่มีความกังวลเกี่ยวกับการทำงานของ macrophage ที่ไม่ดีหากมีระดับน้ำตาลสูง หรือการที่พบความผิดปกติของ lymphocyte ที่พบในผู้ป่วยเบาหวานบางรายนั้นที่อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของวัคซีนนั้นไม่ได้มีผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกันของโรคพิษสุนัขบ้า แต่เนื่องจากในการศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาการทำงานของ macrophage และ lymphocyte โดยตรงทำให้ไม่ทราบว่ามีผลผิดปกติดังกล่าวข้างต้นเกิดขึ้นหรือไม่ เพียงใด อย่างไรก็ตามแม้จะมีความผิดปกติเกิดขึ้นจริงแต่ความผิดปกตินั้นไม่ได้ส่งผลถึงการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ส่วนการที่มีผู้ป่วยเบาหวาน 1 รายนั้น มาฉีดวัคซีนช้ากว่าที่กำหนด 4 วัน ในเข็มที่ 3 นั้น ไม่พบว่ามีการเกิดภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นแตกต่างจากคนที่มาฉีดวัคซีนตามกำหนด และการที่มีผู้ป่วยเบาหวาน 1 ราย ที่มาวัดระดับภูมิคุ้มกันช้ากว่ากำหนดไป 2 วัน คือ ตรวจในวันที่ 44 แทนวันที่ 42 นั้น ไม่พบว่ามีการเกิดภูมิคุ้มกันแตกต่างจากคนที่มาตรวจภูมิคุ้มกันตามวันที่กำหนด ทั้งนี้อาจเป็นเนื่องจากภูมิคุ้มกันนั้นสามารถเกิดขึ้นได้ดีตั้งแต่ได้รับการฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 แล้ว และการวัดระดับภูมิคุ้มกันช่วง 2 สัปดาห์หลังฉีดวัคซีนเข็มสุดท้ายแล้วนั้น เป็นช่วง

เวลาที่ตีมีระดับภูมิคุ้มกันได้สูงอยู่แล้ว การตรวจเลือดเพื่อดูระดับภูมิคุ้มกันจึงไม่ส่งผลกระทบต่อมากนักเมื่อตรวจเข้าไป 2 วัน

เมื่อพิจารณาผลการตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยเบาหวานนั้น พบว่าได้ผลดีถึงร้อยละ 100 ซึ่งแตกต่างจากผลของการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี ทั้งที่เป็นกลุ่ม protein Vaccine ด้วยกันนั้น น่าจะเป็นจากการที่วัคซีนไวรัสตับอักเสบบีนั้น จะได้ผลดีเฉพาะในบางกลุ่มคน เช่น HLA เป็นต้น ซึ่งอาจเป็นตัวกวน (confounder) ในการศึกษาของก่อนหน้านี้ ในขณะที่ที่วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ่านั้นในคนปกติได้ผลดีและไม่ขึ้นกับ HLA นอกจากนี้การที่ไม่มีภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติจะช่วยให้เราสามารถพิจารณาประสิทธิภาพของวัคซีนได้ดีขึ้น ซึ่งภูมิคุ้มกันตามธรรมชาตินั้น เป็นตัวรบกวนการแปลผลระดับของภูมิคุ้มกันได้ ดังเช่นข้อมูลในโรคตับอักเสบบี, นิวมคอคคัส และอินฟลูเอนซา เป็นต้น

ดังนั้นข้อเด่นของการศึกษานี้คือการศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนชนิดที่ สามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้ดี มีผลกระทบตัวกวนอื่น ๆ น้อย HLA เป็นต้น และข้อสำคัญคือเป็นวัคซีนที่ไม่มีภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ ดังนั้นระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจึงเป็นภูมิคุ้มกันที่ได้รับจากวัคซีนแต่เพียงอย่างเดียว ส่วนข้อด้อยที่มีอยู่บ้างคือจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาไม่น้อยแม้จะเป็นจำนวนที่ได้มาจากการคำนวณขนาดตัวอย่างตามสถิติก็ตาม ทำให้ไม่สามารถอนุมานครอบคลุมถึงผู้ป่วยเบาหวานทั้งหมดได้ เช่น ไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะไตวายร่วมด้วย เป็นต้น เนื่องจากการคัดเลือกผู้ป่วยเป็นแบบรับเข้าร่วมการศึกษาตามลำดับ หากมีลักษณะตามเกณฑ์ของการรับเข้าศึกษา (consecutive sampling) จึงไม่สามารถคัดเลือกผู้ป่วยบางกลุ่มที่มีลักษณะพิเศษดังกล่าวเข้ามาร่วมได้

ส่วนผลข้างเคียงของการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยเบาหวานนั้น ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่น anaphylaxis แม้มีผู้ป่วย 1 คน เป็นลมหลังการตรวจเลือดฉีดวัคซีนเข็มแรก หลังนอนพักอาการดีขึ้นโดยไม่มีอาการใด ๆ และผู้ป่วยรายนี้เคยมีประวัติเป็นลมมาก่อนตอนที่เจาะเลือดทำให้คิดว่าการเป็นลมนี้น่าจะเป็นผลของการเจาะเลือดและการเจ็บช่วงที่ฉีดวัคซีนมากกว่าจะเป็นผลจากวัคซีนเอง แต่อย่างไรก็ได้รายงานไว้เพื่อเป็นประโยชน์ในการเก็บรวบรวมข้อมูลต่อไป ส่วนผลข้างเคียงที่พบคือ ปวดเมื่อยทั่วตัว (myalgia) ร้อยละ 21.2 , ปวดบริเวณที่ฉีด ร้อยละ 12.1 , ปวดหรือมีน็ศีรษะ ร้อยละ 9 , และปวดตามข้อ ร้อยละ 6 นั้นมีลักษณะใกล้เคียงกับที่เกิดขึ้นในคนทั่วไปจากการศึกษาก่อนหน้านี้ ส่วนการที่มีผู้ป่วย 1 คน ที่มีข้อไหล่ติด (frozen shoulder)

ซึ่งไม่มีในรายงานในคนปกติที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ามาก่อน โดยที่ผู้ป่วยรายนี้ในตอนแรกมีอาการปวดบริเวณที่ฉีดวัคซีนแม้เป็นระยะเวลาไม่นานอาการดีขึ้น แต่ 1 เดือนต่อมาพบมีข้อไหล่ติดนั้นอาจเป็นจากการที่ผู้ป่วยปวดบริเวณที่ฉีดทำให้เลี่ยงการขยับข้อไหล่ส่งผลให้ข้อไหล่ติดในเวลาต่อมา หรืออาจเป็นจากการที่โรคข้อไหล่ติดนั้นเองพบได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานเองอยู่แล้วโดยไม่เกี่ยวกับวัคซีนได้ อย่างไรก็ตามมีความระมัดระวังการเกิดข้อไหล่ติดกรณีที่มีการฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อต้นแขนไว้ด้วย ควรมีคำแนะนำการบริหารไหล่เพื่อป้องกันดังกล่าว



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สรุปผลการวิจัย

ภายหลังการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าชนิดเซลล์เพาะเลี้ยง (purified vero rabies vaccine : PVRV) แบบก่อนสัมผัสโรค โดยวิธีการฉีดเข้ากล้ามเนื้อต้นแขนในวันที่ 0, 7 และ 28 ในผู้ป่วยเบาหวานนั้น จำนวน 33 รายนั้น มีผลสัดส่วนการตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าด้วยวิธี RFFIT นั้น คิดเป็นร้อยละ 100 โดยมีค่าเฉลี่ยของระดับภูมิคุ้มกัน 20.82 โดยที่มีค่าความเชื่อมั่นที่ 95 % ว่าอยู่ระหว่าง 14.34 ถึง 27.30 IU/ml โดยที่ระดับที่สามารถป้องกันโรคได้คือ 0.5 IU/ ml และภายหลังการได้รับวัคซีนแล้วไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง ส่วนใหญ่มีอาการเล็กน้อย คือ ปวดบริเวณที่ฉีด และปวดเมื่อยตามตัว ซึ่งเป็นลักษณะของผลข้างเคียงที่พบได้ในคนทั่วไปที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ descriptive และใช้การเปรียบเทียบแบบ historical control ซึ่งเป็นผลจำกัดจากงบประมาณ แม้ว่าคำตอบของของภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าจะสูงมากเกือบร้อยละ 100 ในคนปกติก็ตาม ควรที่จะมีการศึกษาแบบ randomized placebo control trial ที่ใช้ผู้ป่วยเบาหวานจำนวนมากครอบคลุมหลากหลายของผู้ป่วยเบาหวาน และเปรียบเทียบกับคนทั่วไป เพราะการที่วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าไม่มีภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติ จะช่วยให้ตอบคำถามเกี่ยวกับประสิทธิภาพของวัคซีนในผู้ป่วยเบาหวาน
2. การศึกษานี้ซึ่งเป็นการศึกษาระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นใน 2 สัปดาห์ (หรือ 42 วัน) หลังจากฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าระดับภูมิคุ้มกันได้ถึง ระดับป้องกันโรคได้ ร้อยละ 100 แต่ถึงอย่างไรควรจะมีการตรวจระดับภูมิคุ้มกันนี้จะลดลงอย่างรวดเร็วหรือไม่ เช่น การตรวจระดับภูมิคุ้มกันซ้ำที่ 6 เดือน และ 1 ปี เป็นต้น และหากพบว่าระดับภูมิคุ้มกันต่ำจริง ควรมีการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้ากระตุ้น แล้ววัดระดับภูมิคุ้มกันเพื่อจะได้ทราบว่าสามารถกระตุ้นได้เพียงพอหรือไม่ หากพบว่าระดับภูมิคุ้มกันหลังการฉีดกระตุ้นแล้วระดับไม่เพียงพอที่จะป้องกันโรคจะได้ระมัดระวัง ผู้ป่วยเบาหวานที่เคยได้รับการฉีดวัคซีนมาก่อน เมื่อสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าอาจต้องใช้ immunoglobulin แทนที่จะใช้การฉีดวัคซีนกระตุ้นภูมิคุ้มกันเพียงอย่างเดียว
3. เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง การฉีดวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้าด้วยวิธีการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แต่มีการใช้วิธีการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (intradermal route) ด้วยในประเทศไทยจึงควรที่จะทำการศึกษาเพิ่มเติม เพราะขั้นตอนในการสร้างภูมิคุ้มกันมีความแตกต่างกันบ้างในขั้นตอนต้น ซึ่งอาจมีผลต่อการสร้างภูมิคุ้มกันได้ของผู้ป่วยเบาหวาน
4. ในการศึกษาไม่มีผู้ป่วยกลุ่มเบาหวานที่มีภาวะไตวายเข้าร่วม ทำให้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมนอกจะสรุปว่าผู้ป่วยเบาหวานทุกคนจะสามารถสร้างภูมิคุ้มกันต่อโรคพิษสุนัขบ้าได้ภายหลังการฉีดวัคซีน เนื่องจากภาวะไตวายเองนั้นมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกันด้วย
5. ควรสังเกตและรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของการเกิดข้อไหล่ติด (frozen shoulder) กับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อบริเวณต้นแขน (deltoid muscle) เพื่อจะได้ป้องกันต่อไป

รายการอ้างอิง

1. George ME. Diabetes and infection. In : Kenneth L Becker, editors. **Principles and practice of endocrinology and metabolism**. Philadelphia 2001:1424-7.
2. Brian PC, Joan IC. Host defense and infections in diabetes mellitus. In : Daniel Porte, editors. **Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus. The McGraw – Hill Companies** Companies 2003 : 601 – 610.
3. Kenton OS, James EP. Infectious emergencies in patients with diabetes mellitus. **Med Clin North Am** 1995 ; 79 : 53 – 77.
4. Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. **N Engl Med** 1999 ; 25 : 1906 – 12.
5. Bogdard JD, Stewart M, Walters E. Impaired granulocyte adherence. A reversible defect in host defense in patients with poorly controlled diabetes. **Diabetes** 1978 ; 27 : 677 – 81.
6. Robert GB, Peter ES, Melvin SS. Effect of alcohol and varicella disease on leukocyte mobilization, phagocytosis and intracellular bacterial killing. **N Engl J Med** 1970 ;
282 : 123 – 8.
7. Donovan RM, Elliot G, Yoo K. A computer – assisted image – analysis system for analyzing polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in patient with diabetes mellitus. **JID** 1987 ; 155 : 737 – 41.
8. Tan JS, Andersson JL, Watanakunakorn. Neutrophil function in diabetes mellitus. **J Lab Cline Med** 1975 ; 85 : 26 – 33.
9. Repine JE, Clawson CC, Gaetz FC. Bactericidal function of neutrophils from patients with acute bacterial infections and from diabetics. **J Infect Dis** 1980 ; 142 : 869 – 75.
10. Nolan CM, Beaty HN, Bagdade JD. Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. **Diabetes** 1978 ; 27 : 889 – 94.
11. Nielsen CP, Hindson DA. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst by elevated glucose concentration in vitro. **Diabetes** 1989 ; 38 : 1031 – 5.

12. Noriyuki S, Kenichi O, Koji K, Hiroyuki S. Epalrestat, an aldose reductase inhibitor, improves an impaired generation of oxygen – derived free radicals by neutrophils from poorly controlled NIDDM patients. **Diabetes Care** 1997 ; 20 : 995 – 8.
13. Steven AS, Gregory AP. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. **Diabetes Care** 2000 ; 23 : 95 – 108.
14. Katz S, Klein B, Fishman P, Djaldetti M. Phagocytic activity of monocytes from diabetic patients. **Diabetic Care** 1983 ; 6 : 479 – 82.
15. Diepersloot R, Bouter K, Beyer W, Hoekstr J, Masure N. Humoral immune response and delayed type hypersensitivity to influenza vaccine in patients with diabetes mellitus. **Diabetologia** 1987 ; 30 : 397 – 401.
16. Pozzilli P, Gale E, Visalli N, Baroni M, Cravari P, Frighi V, et al. The immune response to influenza vaccination in diabetic patients. **Diabetologia** 1986 ; 29 : 850 – 4.
17. Brain J, Leonard J, Alan W and Joseph P. Influenza immunization in adults with diabetes mellitus. **Diabetes Care** 1983 ; 6 : 475 – 8.
18. Dorrell L, Hassan I, Marshall S, Chakraverty P, Ong E. Clinical and serological response to and inactivated influenza vaccine in adults and healthy volunteers. **Int J STD** 1997 ; 8 : 776 – 9.
19. Madhun A, Cox R, Seime A, Sovik O and Haaheim L. Systemic and local response after parenteral influenza vaccination in juvenile diabetes patients and healthy controls : results from a pilot study. **Vaccine** 1998 ; 16 : 156 – 60.
20. McElhaney J, Pinkoski M, Leshelt K, Bleackley R and Meneilly G. Helper and cytotoxic T lymphocyte responses to influenza vaccination in healthy compared to diabetic elderly. **Vaccine** 1996 ; 14 : 539 – 44.
21. Michael M, Gerald S and Harvey M. Pneumococcal immunization in Adult Diabetics. **Diabetes** 1981 ; 30 : 119 – 21.
22. Thomas R, Diane C, Jack K, and Gerald S. Antibody response to polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine in diabetics. **Diabetes** 1980 ; 29 : 2624 – 4.
23. Hiltunen M, Hyoty H, Leinikki P, Akerblom HK, Tuomelehto J and Vesikari T. Low

- mumps antibody levels induced by mumps – measles – rubella vaccinations in type 1 diabetic children. **Diabet Med** 1994 ; 11 : 942 – 6.
24. Pozzilli P, Arduini P, Visalli N, Sutherland J, Pezzella M, Galli C, et al. Reduced protection against hepatitis B virus following vaccination in patients with type 1 diabetes. **Diabetologia** 1987 ; 30 : 817 – 9.
25. Douvin C, Simon D, Chartes MA, Deforges L, Bierling P, Lehner V, et al. Hepatitis B vaccination in diabetic patients. Randomized trial comparing recombinant vaccines containing and not containing pre – S2 antigen. **Diabetes care** 1997 ; 20 : 148 – 51.
26. Klietmannw, Kox J, Charbonnier C. Effectiveness and tolerance of pre – and post – exposure treatment with purified inactivated rabies vaccine prepared on vero cell line. **Vaccine** 1988 ; 6 : 39 – 43.
27. Alain S, Jean L, Michel L. Antibody persistence following pre – exposure regimens of cell – culture rabies vaccine : 10 years follow – up and proposal for a new booster policy. **J Infect Dis** 1998 ; 177 : 1290 – 5.
28. Wasi C, Thongcharoen P, Chaiprasithikul P. Pre – and post – exposure prophylactic studies on purified vero cell rabies vaccine. **Virus Disease in Asia** 1988 : 89 – 97.
29. Boe E, Nyland H. Guillain – Barre syndrome after vaccination with human diploid cell rabies vaccine. **Scand J infect Dis** 1980 ; 12 : 231 – 2.
30. Boe E, Nyland H. Guillain – Barre syndrome after vaccination with human diploid cell rabies vaccine. **Scand J infect Dis** 1980 ; 12 : 231 – 2.
31. Robert V, Charles E. Postexposure rabies prophylaxis in immunosuppressed patients. **JAMA** 2001 ; 285 : 1574 – 5.
32. Roumiantzeff M, Ajjan N, Vincent J. Experience with preexposure rabies vaccination. **Reviews of Infectious Diseases** 1988 ; 10 : 751 – 7.
33. Kositprapa C, Limsuwun K, Wilde H, Jaijaroenwong W, Saikasem , Akhawplod P, et al. Immune responses to simulate postexposure rabies booster vaccinations in volunteers who received preexposure vaccinations. **CID** 1997 ; 25 : 614 – 6.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้ารับการศึกษา

เกี่ยวกับระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังจากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคในคนที่เป็โรคเบาหวาน

1. คำชี้แจงเกี่ยวกับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าแบบก่อนสัมผัสโรคในคนที่เป็โรคเบาหวาน

โรคพิษสุนัขบ้าเป็นโรคติดเชื้อทางระบบประสาทที่ร้ายแรง ถ้าผู้ป่วยมีอาการของโรคพิษสุนัขบ้า ผู้ป่วยมักเสียชีวิตทุกราย ทั้งที่เป็นโรคที่สามารถป้องกันได้ โดยมีวัคซีนป้องกันชนิดฉีดป้องกันแบบก่อนสัมผัสโรคและชนิดป้องกันหลังสัมผัสโรค และมีการให้เซรุ่มป้องกันโรค ในกรณีที่มีบาดแผลรุนแรง ซึ่งหากผู้ป่วยเคยได้รับการฉีดวัคซีนครบมาก่อนนั้นจะไม่จำเป็นต้องได้รับเซรุ่ม เซรุ่มนั้นมี 2 ชนิด คือ ชนิดที่ทำมาจากเซลล์มนุษย์ และชนิดที่ทำมาจากผลิตภัณฑ์ของม้า แม้ชนิดที่ทำจากม้าจะมีราคาสูงกว่าแต่ก็มีโอกาสแพ้ได้และในอนาคตจะไม่มีการผลิตอีกต่อไป ทำให้มีการส่งเสริมการฉีดวัคซีนป้องกันแบบชนิดก่อนสัมผัสโรคเพิ่มขึ้น

ส่วนโรคเบาหวานนั้นระบบภูมิคุ้มกันที่น้อยกว่าปกติที่อาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของวัคซีนได้ และไม่เคยมีข้อมูลว่าการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าจะมีระดับภูมิคุ้มกันขึ้นได้เพียงพอหรือไม่ จึงมีการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันพิษสุนัขบ้าในผู้ป่วยเบาหวาน

2. คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการ ผลข้างเคียงและการปฏิบัติตัวภายหลังได้รับวัคซีน

ผู้เข้ารับการศึกษาจะได้รับการซักประวัติ และตรวจร่างกาย และตรวจเลือดดูว่ามีกรดติดเชื้อไวรัสเอดส์ (เอช ไอ วี) หรือไม่ เพื่อจะได้มั่นใจว่าผู้เข้ารับการศึกษาจะไม่มีโรคซึ่งส่งผลถึงระบบการสร้างภูมิคุ้มกัน กรณีที่ท่านมีผลเลือด เอช ไอ วี เป็นบวกหรือติดเชื้อนั้น ข้อมูลนี้จะเป็นความลับและรายงานผลเฉพาะผู้รับการศึกษาเท่านั้น และท่านจะได้รับคำแนะนำแนวทางการดูแลรักษาเกี่ยวกับโรคเอดส์ต่อไปโดยไม่ได้เกี่ยวข้องกับกรศึกษา นี้ หากท่านไม่ยินยอมตรวจเลือดเอช ไอ วี ท่านยังสามารถเข้าร่วมโครงการนี้ได้ โดยที่ผู้วิจัยจะไม่นำเลือดของท่านไปตรวจหาเชื้อ เอช ไอ วี

เมื่อท่านเข้าร่วมการศึกษานี้ท่านจะได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า ชนิดเซลล์เพาะเลี้ยงแบบก่อนสัมผัสโรค โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อต้นแขน ตามวิธีมาตรฐาน คือฉีดวัคซีนในวันที่ 0, 7, และ 28 วัน ตามลำดับเวลาดังกล่าว รวมทั้งสิ้น 3 เข็ม และมีการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับระดับภูมิคุ้มกันตอบสนองต่อโรคพิษสุนัขบ้าโดยจะเจาะวันแรกก่อนฉีดวัคซีนและเจาะอีกครั้ง วันที่ 42 หลังจากฉีดวัคซีนเข็มแรก ท่านจะได้รับการเจาะเลือดประมาณ 10 มิลลิลิตรผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้หลังการได้รับวัคซีน คือ ปวดบวม แดง คัน ตรงบริเวณที่ฉีดวัคซีนบางรายอาจมีไข้ต่ำๆ หรือปวดศีรษะ, ปวดเมื่อยตามตัวได้

โดยอาการจะหายไปภายใน 3-7 วันหลังจากฉีดวัคซีน หากท่านมีอาการข้างเคียงมาก ควรปรึกษาแพทย์ตามหมายเลขที่ให้ไว้ หรือมาพบแพทย์ที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3. ประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัยนี้

ท่านจะได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า จำนวน 3 เข็ม มูลค่า 1,050 บาท และได้รับการตรวจระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังการฉีดวัคซีน ซึ่งมีมูลค่า 350 บาท ส่วนประโยชน์ที่ทางการแพทย์จะได้รับคือความมั่นใจในประสิทธิภาพของการฉีดวัคซีนในผู้ป่วยเบาหวาน และหากพบว่าประสิทธิภาพของวัคซีนในผู้ป่วยเบาหวานต่ำจะได้มีการค้นคว้าวิจัยเพื่อแก้ไขปรับปรุง หรือมีการเฝ้าระวังภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยเบาหวานหลังฉีดวัคซีนต่อไป

4. คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้

ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย นี้จะไม่เสียค่าใช้จ่ายทั้งในส่วนของคุณค่าวัคซีน และค่าตรวจเลือดต่างๆ ดังกล่าว ข้างต้นและการเข้าร่วมการวิจัยนี้เป็นตามความสมัครใจของอาสาสมัคร ดังนั้นผู้เข้าร่วมสามารถปฏิเสธไม่เข้าร่วมได้หรือหลังเข้าร่วมการวิจัยแล้วก็สามารถถอนจากการศึกษาได้ตามสมัครใจ โดยที่การถอนตัวนั้นจะไม่ก่อให้เกิดอคติในการได้รับการรักษาพยาบาลต่อไป

2. คำยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้าได้อ่านและทำความเข้าใจข้อความทั้งหมดของใบยินยอมครบถ้วนดีแล้ว ข้าพเจ้ายินยอมที่เข้ารับการฉีดวัคซีนและตรวจเลือดตามเลือดตามวันเวลาที่กำหนดไว้ ด้วยความสมัครใจของข้าพเจ้าเอง โดยไม่มีการบังคับหรือให้อามิสสินจ้างใดๆ

วันที่/...../.....

ลงชื่อ (ผู้ยินยอม)

(.....)

..... (แพทย์ผู้ทำการวิจัย)

(.....แพทย์หญิงวราภรณ์ พลเมือง.....)

..... (พยาน)

(.....)

ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูล

1. No _____
2. HN _____
3. Name _____
4. Sex 1.male 2.female
5. Pregnancy and lactation
6. Age _____ years(15-60)
7. Tel _____
8. Graduate 1.primary school 2. Secondary school 3.high school 4.collage 5.university
9. DM criteria
 - 1.FPG>126
 - 2.polyuria polydipsia and random plasma glucose>200
10. Duration of DM _____ years
11. DKA by Hx
12. DKA by review OPD card
13. Cause of DM
 - 1.endocrinopathy e.g. cushing's syndrome
 - 2.pancreatic disorder e.g. chronic pancreatitis and tropical DM
 - 3.drug induced DM e.g. glucocorticoid
 - 4.genetic syndrome e.g. Prader-Willi syndrome,Trisomy 21
14. Treatment
 - 1.only diet control
 - 2.oral hypoglycemic agent
 - 3.insulin
 - 4.both 2 and 3
15. Oral hypoglycemic agent _____ type
 - 1.chlorpropamide
 - 2.glybenclamide
 - 3.glipizide

- 4.gliclazide
- 5.glimepiride(amaryl)
- 6.repaglinide(novonorm)
- 7.metformin
- 8.pioglitazone(actos)
- 9.rosiglitazone(avandia)
- 10.voglibose(basen)
- 11.acarbose(glucobay)
16. Insulin_____times/day
17. Insulin_____units/day
18. Current drugs_____type
- 1.antihypertensive
 - 2.antiplatelet or anticoagulant
 - 3.lipid lowering
 - 4.antianginal
 - 5._____
19. Hx or current immunosuppressive agent
- 1.steroid
 - 2.chemotherapy
 - 3.chloroquine
20. Associated disease not associate to DM e.g.SLE,RA,CA
21. Hx HIV positive
22. Current illness before include in this study within 4 weeks : Last time_____
23. Splenectomy
24. Hx liver disease or jaundice
25. Signs of chronic stigmata
26. IHD 1.no 2.yes
27. CVA 1.no 2.yes
28. Diabetic foot 1.no 2.yes
29. Neuropathy 1.no 2.yes
30. DR 1.no 2.BDR 3.PDR

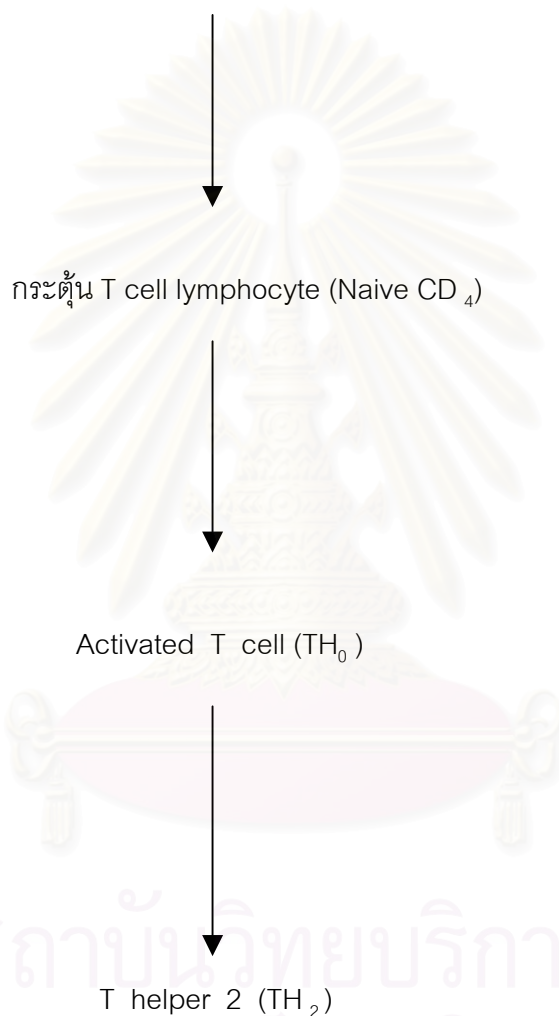
31. DN 1.no 2.micro 3.macro
32. Cr_____
33. Mammalian bite 1.no 2.yes last_____year
34. Hx receive rabies vaccine or immunoglobulin
35. vaccine allergy
36. BW _____ kg Ht _____ m
37. Day 0 _____ date vaccine 1. _____
38. Day 7 _____ date vaccine 2. _____
39. Day 28 _____ date vaccine 3. _____
40. Day 42 _____ date Nab titer _____
41. Nab titer Day before vaccine _____
42. Nab titer Day after vaccine _____
43. Albumin _____
44. Cr _____
45. Hb A1C
46. HIV _____
- ตัวอักษรหนาจะเกี่ยวข้องกับ Exclusion criteria

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

กลไกการสร้างภูมิคุ้มกันภายหลังการฉีดวัคซีนชนิดมาจากโปรตีน

Protein vaccine เช่น rabies, tetanus, hepatitis B ทำหน้าที่เป็น antigen เมื่อถูก macrophage มาจับกินทำให้ทำหน้าที่เป็น Antigen Presenting Cell (APC)



T helper 2 (TH₂)

สร้าง antibody ขึ้น

ภาคผนวก ง

ลักษณะการสัมผัสโรคพิษสุนัขบ้าและแนวทางการดูแลรักษาองค์การอนามัยโลก
(WHO categories)

WHO categories	ลักษณะของการสัมผัสโรค	การรักษา
1.	จับสัตว์ เลี้ยงสัตว์ ให้อาหารสัตว์ สัตว์เลียผิวหนังปกติ	ไม่ต้องให้การรักษา (อาจ พิจารณาให้วัคซีนแบบ pre-exposure)
2.	ถูกกัดเป็นรอยขีดไม่มีเลือดออก ถูกข่วนเล็กน้อยหรือรอยถลอกที่ ไม่มีเลือดออกชัดเจน สัตว์เลียผิวหนังที่มีบาดแผล	ให้วัคซีนอย่างเดียวแบบ post- exposure
3.	บาดแผลถูกกัดหรือถูกข่วนผ่านผิวหนัง (transdermal) มีเลือดออกชัดเจน สัตว์เลียหรือถูกน้ำลายสัตว์บริเวณเยื่อ เยื่อปาก ฯลฯ	ให้วัคซีนแบบ post-exposure ร่วมกับการให้ภูมิโกลบูลิน เช่น ป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า

ภาคผนวก จ

ตารางแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับน้ำตาลสะสม (HbA_{1c}) กับระดับน้ำตาลเฉลี่ย (Mean plasma glucose)

HbA _{1c} (%)	Mean plasma glucose (mg/dl)
6	135
7	170
8	205
9	240
10	275
11	310
12	345

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์

นางสาววราภรณ์ พลเมือง เกิดเมื่อวันที่ 25 ตุลาคม พ.ศ. 2515 ที่จังหวัดตราด สำเร็จการศึกษา แพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ เมื่อปี พ.ศ. 2538 เข้าทำงาน ในตำแหน่งนายแพทย์ 4 ที่กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี ตั้งแต่สำเร็จการ ศึกษาจนถึงปี พ.ศ. 2541 – 2544 ได้ลาศึกษาต่อแพทย์ประจำบ้าน ฝายอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลง กรณ์ หลังจบการศึกษาแล้ว ได้ลาศึกษาต่อในตำแหน่งแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาต่อมไร้ท่อและเมตะ บอลิสม ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เมื่อ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2544 จนถึงปัจจุบัน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย