

รายงานการศึกษา

ผลกระทบจากการให้วัคซีนรวมป้องกันโรคคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน และไวรัสตับอักเสบบี
ในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแห่งชาติ ต่ออัตราการเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี
ในเด็กที่เกิดจากมารดาที่เป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี

Effect of combined vaccine, DTP-HB under the National Immunization Program to prevent
children of HBsAg positive mothers from becoming Hepatitis B carriers

ที่ปรึกษาโครงการวิจัย

พญ.สุจิตรา นิมมานนิตย์

ที่ปรึกษากรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

หัวหน้าโครงการวิจัย

พญ.ปิยนิตย์ ธรรมาภรณ์พิลาศ

กลุ่มโรคติดต่อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน สำนักโรคติดต่อทั่วไป

กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

Tel. 02-5903199 Fax. 02-5918425 e-mail : piyanit@health.moph.go.th

ผู้ร่วมโครงการวิจัย

- สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดเชียงราย

นพ.สุรินทร์ สุมนาพันธ์ ผู้เชี่ยวชาญด้านเวชกรรมป้องกัน

นางเสาวณีย์ เป็ลยนพานิช งานควบคุมโรคติดต่อ

- จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศ.นพ.ยง ภู่วรวรรณ ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางไวรัสตับอักเสบบี

นส.อภิรดี เทียมบุญเลิศ ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางไวรัสตับอักเสบบี

- กรมควบคุมโรค

นพ.พรศักดิ์ อยู่เจริญ กลุ่มโรคติดต่อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน สำนักโรคติดต่อทั่วไป

นส.เอมอร ราษฎร์จำเริญสุข กลุ่มโรคติดต่อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน สำนักโรคติดต่อทั่วไป

หน่วยงานที่รับผิดชอบร่วม

สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทาง หน่วยปฏิบัติการวิจัยไวรัสตับอักเสบบี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรงพยาบาลของรัฐในจังหวัดเชียงราย

บทคัดย่อ :-

ความเป็นมา

ประเทศไทยได้ให้บริการวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี มาตั้งแต่ปี 2535 สามารถลดอัตราการเป็นพาหะในประชากรโดยรวมลงได้ตามเป้าหมาย แต่ยังไม่เคยประเมินอัตราการเป็นพาหะในเด็กทารกที่มารดาเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงสำคัญ และยังมีปัญหาถกเถียงมาโดยตลอดในเรื่องประสิทธิภาพของการให้วัคซีนตามตารางที่กระทรวงสาธารณสุขแนะนำ ซึ่งแตกต่างจากการให้วัคซีนที่แนะนำโดยนานาชาติ

วัตถุประสงค์

เพื่อทราบอัตราการเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบีหลังได้รับวัคซีนป้องกันโรคในเด็กซึ่งมารดาเป็นพาหะ ทั้งในกลุ่มที่มารดามี HBsAg และ HBeAg เป็นบวก และกลุ่มที่มารดามี HBsAg เป็นบวกเพียงอย่างเดียว และเพื่อทราบความแตกต่างในการป้องกันการเป็นพาหะในเด็กซึ่งมีมารดาเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี หลังได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี และวัคซีนรวมป้องกันโรคคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน ตามตารางปกติ (แรกเกิด, 2 เดือน, 4 เดือน และ 6 เดือน) และในแบบที่มีวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีเพิ่มขึ้นอีก 1 เข็ม เมื่ออายุ 1 เดือน (แรกเกิด, 1 เดือน, 2 เดือน, 4 เดือน และ 6 เดือน) และผลของปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่อาจเกี่ยวข้อง

วิธีการศึกษา

ขั้นตอนแรกเป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort ติดตามเด็กที่เกิดจากมารดาที่เป็นพาหะตับอักเสบบีที่เกิดในจังหวัดเชียงราย ระหว่างปี 2548-2549 ทุกราย เพื่อยืนยันประวัติการได้รับวัคซีนตับอักเสบบี และตรวจ HBsAg, HBeAg และ Anti-HBs ขั้นตอนที่สองเป็นการศึกษาแบบ case-control เปรียบเทียบจำนวนเข็มการได้รับวัคซีนตับอักเสบบี ระยะห่างระหว่างเข็มของวัคซีน และการมี HBeAg ในมารดา ระหว่างเด็กกลุ่มที่เป็นพาหะของโรค และกลุ่มเปรียบเทียบซึ่งไม่เป็นพาหะของโรค

ผลการศึกษา

อัตราการเป็นพาหะของโรคตับอักเสบบีในเด็กที่เกิดจากมารดาที่เป็นพาหะของโรคเท่ากับ ร้อยละ 2.88 อัตราการเป็นพาหะในกลุ่มที่มารดามี HBeAg เป็นบวก เท่ากับ ร้อยละ 8.82 และอัตราการเป็นพาหะในเด็กที่มารดามี HBeAg เป็นลบ เท่ากับ ร้อยละ 0.30 เด็กซึ่งมารดามี HBeAg เป็นบวก มีความเสี่ยงการเป็นพาหะสูงกว่าเด็กซึ่งมารดามี HBeAg เป็นลบ 34.5 เท่า (95%CI 4.2-283.3) ผลการวิเคราะห์แบบตัวแปรเชิงซ้อนเมื่อควบคุมปัจจัย HBeAg ในมารดาแล้ว พบว่าการได้รับวัคซีน HB เพิ่ม 1 เข็ม เมื่ออายุ 1 เดือน, ได้รับวัคซีนเข็มสองห่างจากเข็มแรก 70 วันขึ้นไป และได้รับวัคซีนเข็มสามห่างจากเข็มสอง 70 วันขึ้นไป มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับการเป็นพาหะในเด็ก แต่ไม่มีนัยทางสถิติ อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์ผลเชิงพรรณนา พบว่ามีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของอัตราการเป็นพาหะ เมื่อระยะห่างระหว่างเข็มวัคซีนเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน

สรุปวิจารณ์

อัตราการเป็นพาหะตับอักเสบบีที่พบ อยู่ในระดับต่ำมาก แสดงให้เห็นว่าแนวปฏิบัติในการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในปัจจุบันมีประสิทธิภาพดี อย่างไรก็ตามเด็กที่มีมารดาเป็นพาหะของโรคตับอักเสบบี โดยเฉพาะที่มารดามี HBeAg ร่วมด้วย อาจได้รับประโยชน์จากการรับวัคซีนตับอักเสบบีเพิ่มอีก 1 เข็ม เมื่ออายุ 1 เดือน ซึ่งการให้วัคซีนเพิ่มอีก 1 เข็มที่อายุนี้อาจส่งผลให้ระยะห่างระหว่างวัคซีนเข็มแรกและเข็มสอง และระยะห่างระหว่างวัคซีนเข็มสองและเข็มสามสั้นกว่าการให้วัคซีนตามตารางปกติด้วย

หลักการและเหตุผล

โรคไวรัสตับอักเสบบี เป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญปัญหาหนึ่ง ได้ประมาณการว่ามีผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีประมาณ 2 พันล้านคนหรือคิดเป็นร้อยละ 30 ของประชากรโลก และประมาณ 350 – 400 ล้านคนมีอาการตับอักเสบริื้อ ซึ่งสาเหตุให้เสียชีวิต นอกจากนี้ไวรัสตับอักเสบบียังเป็นสาเหตุของ โรคตับแข็ง และโรคมะเร็งตับ ตามลำดับ¹

ปัจจุบันในประเทศไทยมีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคตับปีละไม่น้อยกว่า 5,000 ราย ไม่รวมมะเร็งตับ ส่วนใหญ่เสียชีวิตจากตับแข็ง โรคตับเรื้อรัง และภาวะตับวาย ความสูญเสียในการดูแลรักษาเป็นมูลค่ามากมาย นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยเสียชีวิตจากมะเร็งตับ ประมาณ 11,000 – 12,000 รายในแต่ละปี โดยพบสูงสุดในเพศชาย ซึ่งพบว่าร้อยละ 60 ของผู้ป่วยมะเร็งตับมีความสัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบบี²

ในอดีตประเทศไทยเป็นประเทศที่มีความชุกของไวรัสตับอักเสบบีสูง มีอัตราการเป็นพาหะในประชากรประมาณร้อยละ 6-8 และพบว่าในหญิงตั้งครรภ์เป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี ประมาณร้อยละ 6 ซึ่งในจำนวนหญิงที่เป็นพาหะเหล่านี้จะตรวจพบ HBsAg ประมาณร้อยละ 40 ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงในการถ่ายทอดเชื้อจากการคาบูกทารกในระหว่างกระบวนการคลอด จากการศึกษาพบว่ามารดาที่ตรวจเลือดพบ HBsAg และ HBeAg ทารกมีโอกาสที่จะติดเชื้อร้อยละ 70-90 แต่ถ้ามารดาตรวจพบมีเพียง HBsAg อย่างเดียว โอกาสที่ทารกจะติดเชื้อจากการคาดคิดเป็นร้อยละ 5-20 เท่านั้น^{3,4,5} (โดยที่ยังไม่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี) และถ้าประมาณการว่าประเทศไทยมีเด็กเกิดใหม่ ประมาณปีละเกือบ 1 ล้านคน การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จากมารดาสู่ทารกจะประมาณ 2-3 % ของทารกแรกเกิด หรือประมาณ 20,000 - 30,000 คน ซึ่งส่วนใหญ่จะกลายเป็นพาหะภายในขวบปีแรก และจะมีการแพร่กระจายเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แบบ horizontal ต่อไปยังเด็กอื่น ทำให้อัตราการเป็นพาหะเพิ่มขึ้นเป็น 6-8 % ต่อไปอีก และจะกลายเป็นปัญหาเมื่อโตขึ้นเป็นผู้ใหญ่ที่เป็นพาหะและมีปัญหาตับอักเสบริื้อเรื้อรัง ตับแข็งและมะเร็งตับตามมา

ดังนั้นกระทรวงสาธารณสุข จึงได้มีนโยบายในการควบคุมป้องกันไวรัสตับอักเสบบี และได้เริ่มโครงการป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ด้วยวัคซีนในแผนพัฒนาสาธารณสุข ฉบับที่ 7 ของกระทรวงสาธารณสุขในปี พ.ศ. 2535 โดยให้รวมเข้าไปในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแห่งชาติ (EPI) ซึ่งเด็กทารกทุกคนของไทยจะได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี เมื่อแรกเกิด อายุ 2 เดือน และอายุ 6 เดือน รวมเป็น 3 ครั้ง⁶ ผลของการให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ในทารกแรกเกิด แบบ universal program ในแผนงานฯ ส่งผลกระทบที่เห็นได้อย่างชัดเจน คือ ลดอุบัติการณ์การเป็นพาหะในประชากร ลดอุบัติการณ์ป่วยด้วยโรคตับอักเสบบีแบบเฉียบพลัน ลดอุบัติการณ์ป่วยด้วยโรคตับเรื้อรัง ตับแข็ง และ ลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับปฐมภูมิในประชากรที่ได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี และเป็นผลให้ลดอัตราการแพร่กระจายของโรคลงได้อย่างมาก

จากการศึกษาด้านระบาดวิทยาในปี พ.ศ. 2541 ในจังหวัดสงขลา พบว่าทารกได้รับวัคซีนป้องกันโรคร้อยละ 85 และพบว่าในเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 15 ปี มีอัตราการเป็นพาหะเพียงร้อยละ 0.5 แสดงให้เห็นผลจากการให้วัคซีนในทารกแรกเกิด เป็นการลดอุบัติการณ์การติดต่อของโรค ทั้งทาง vertical transmission

และยังรวมถึงผลกระทบทาง horizontal transmission ทำให้พาหะลดลง การติดโรกระหว่างเด็กต่อเด็กก็จะลดลงตามไปด้วย

การศึกษาผลกระทบการให้วัคซีนตับอักเสบบีในทารกในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแห่งชาติ ในปี พ.ศ. 2542 ในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี ใน 5 จังหวัด ได้แก่ ลำปาง ลพบุรี อุตรธานี ชลบุรี และ นครศรีธรรมราช จำนวน 2225 คน พบว่า การเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี ในเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี โดยรวมเท่ากับ 2.3% แต่เด็กที่เกิดภายใต้แผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (ส่วนใหญ่อายุน้อยกว่า 10 ปี) มี อัตราการเป็นพาหะเพียงร้อยละ 0.7⁷

ในปี 2547 ได้มีการศึกษาผลกระทบของวัคซีนอีกครั้งหนึ่งโดยทำการศึกษาในประชากรอายุตั้งแต่ อายุ 6 เดือนขึ้นไป ใน 4 จังหวัด ได้แก่ เชียงราย ชลบุรี อุตรธานี และนครศรีธรรมราช จำนวน 6213 คน พบว่าเด็กที่เกิดภายหลังจากการให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ตามแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแห่งชาติ (ส่วนใหญ่อายุน้อยกว่า 15 ปี) มีอัตราการเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี เพียงร้อยละ 0.7⁸ แสดงให้เห็นถึง ประสิทธิภาพของการให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีได้เป็นอย่างดี

ตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงปี พ.ศ. 2549 นับเป็นเวลา 15 ปีแล้ว ที่มีการให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแห่งชาติ ได้มีการลงทุนด้านวัคซีนไปแล้วกว่า 2,000 ล้านบาท และสามารถลดอัตราการเป็นพาหะในประชากรโดยรวมลงได้ตามเป้าหมายแล้วก็ตาม แต่ประเทศไทยยังขาด ข้อมูลที่จำเป็นบางประการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอัตราการเป็นพาหะในเด็กทารกที่มารดาเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี (มีผลการตรวจเชื้อไวรัสเป็นบวก HBsAg positive and/or HBeAg positive ในขณะที่มาฝากครรภ์ ในสถานบริการสาธารณสุข) หลังจากเด็กได้รับวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี ครบถ้วนตามแผนงานฯ

นอกจากนี้ในปัจจุบัน กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขได้นำวัคซีนรวมป้องกันโรคคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน มาให้บริการร่วมกับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีชนิดเดี่ยว ในบางจังหวัดของ ประเทศไทย ซึ่งในขณะนี้ มีจำนวนทั้งสิ้น 25 จังหวัด กระจายอยู่ตามภูมิภาคต่างๆ ของประเทศ โดยแนะนำให้ วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีตอนแรกเกิด และให้วัคซีนรวมเมื่ออายุ 2 เดือน, 4 เดือน และ 6 เดือน ตามลำดับ และกำลังดำเนินการขยายโครงการให้ครอบคลุมทั่วประเทศ แต่ในทางปฏิบัติ การให้วัคซีน ป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีของแพทย์สำหรับเด็กที่เกิดจากมารดาที่เป็นพาหะตับอักเสบบี ยังแตกต่างกัน ไปในแต่ละสถานบริการ และมีความแตกต่างไปจากแผนงานฯ ของกระทรวงสาธารณสุข แพทย์ส่วนหนึ่ง ได้ให้วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี ตอนแรกเกิด, อายุ 1 เดือน และให้วัคซีนรวมตอนอายุ 2 เดือน, 4 เดือน และ 6 เดือน โดยเชื่อว่าจำเป็นต้องให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีอีก 1 เข็ม เมื่ออายุ 1 เดือน จึง สามารถป้องกันการติดเชื้อจากมารดาที่เป็นพาหะได้ดี โดยที่ไม่ต้องให้อิมมูโนโกลบูลินในการป้องกันการ ติดเชื้อจากมารดาสู่ทารก

ดังนั้นเพื่อตอบคำถามที่สำคัญดังกล่าว กรมควบคุมโรคจึงจัดให้มีการศึกษานี้ เพื่อให้ทราบข้อมูลที่ ชัดเจน และสามารถใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงในการวางแผนทางสาธารณสุขต่อไป

ตารางที่1 การให้วัคซีนป้องกันโรคตามแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแห่งชาติ

แรกเกิด	BCG, HB0
2 เดือน	DTP1, OPV1, DTP-HB1
4 เดือน	DTP2, OPV2, DTP-HB2
6 เดือน	DTP3, OPV3, DTP-HB3
9 - 12 เดือน	Measles
1.5 - 2 ปี	DTP4, OPV4, JE1, JE2
2.5 - 3 ปี	JE3
4 - 5 ปี	DTP5, OPV5
6 ปี	MMR
12 - 16 ปี	dT

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทราบถึงอัตราการเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบีหลังได้รับวัคซีนป้องกันโรคในเด็กทารกที่มารดาเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี
2. เพื่อทราบถึงประสิทธิภาพ และความแตกต่างของการให้วัคซีนรวมป้องกันโรคคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน และไวรัสตับอักเสบบี แบบที่แนะนำโดยกระทรวงสาธารณสุข และแบบที่มีวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีเพิ่มขึ้นอีก 1 เข็ม ในการป้องกันการเป็นพาหะในเด็กทารกซึ่งมีมารดาเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี และผลของปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่อาจเกี่ยวข้อง
3. เพื่อทราบถึงความเสี่ยงของการเป็นพาหะในเด็กทารกหลังได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี ในกรณีที่มารดามี HBsAg และ HBeAg เป็นบวก เปรียบเทียบกับเด็กกลุ่มที่มารดามี HBsAg เป็นบวกเพียงอย่างเดียว (HBeAg เป็นลบ)

ขอบเขตของโครงการวิจัย

ดำเนินการในสถานบริการสาธารณสุขของรัฐ ที่มีการให้บริการวัคซีนรวมป้องกันโรคคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน และไวรัสตับอักเสบบี ในงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคทุกแห่งภายในจังหวัดเชียงราย

ระยะเวลาดำเนินการ : วันที่ 1 มิถุนายน 2550 – 31 ตุลาคม 2550

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective Cohort Study) ในการศึกษาหลักในเด็ก และ case-control study ในการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในเด็ก การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย กรมควบคุมโรค (รหัสการวิจัยที่ 2/50-136) ผู้ร่วมโครงการทุกรายต้องลงชื่อในใบยินยอมด้วยความสมัครใจก่อนเข้าร่วมโครงการ

ขั้นที่ 1 การศึกษาแบบ Retrospective Cohort

ประชากรศึกษา

เด็กที่เกิดจากมารดาที่เป็นพาหะของโรคไวรัสตับอักเสบบี (HbsAg เป็นบวกในขณะที่มาฝากครรภ์) ซึ่งเกิดระหว่างปี พ.ศ.2548 – 2549 และอาศัยอยู่ในจังหวัดเชียงราย

เกณฑ์การคัดออก

- ไม่ทราบประวัติการได้รับวัคซีน หรือ มีประวัติการได้รับวัคซีนรวมป้องกันโรคคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน และไวรัสตับอักเสบบี ไม่ครบถ้วน หรือ ได้รับวัคซีนตับอักเสบบี เข็มแรกเกิดเมื่ออายุมากกว่า 1 วัน หรือ เด็กที่ได้รับ Hepatitis B Immunoglobulin เมื่อแรกเกิด
- มีโรคประจำตัวหรือโรคเรื้อรัง รวมทั้งโรคที่เป็นอันตรายจากการเจาะเลือด
- ไม่สามารถติดตามเด็กมารับการเจาะเลือดได้
- ผู้ปกครองไม่ยินยอมให้เข้าร่วมโครงการ

สมมติฐานการศึกษา

เด็กที่เกิดจากมารดาที่เป็นพาหะของโรคไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งได้รับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีเพิ่มอีก 1 เข็มเมื่ออายุ 1 เดือนจะมี อัตราการเป็นพาหะตับอักเสบบีต่ำกว่า เด็กที่เกิดจากมารดาที่เป็นพาหะของโรค และได้รับวัคซีนตามตารางการบริการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคปกติ

การจัดแบ่งกลุ่มตัวอย่างเด็กที่ได้รับวัคซีนรวมป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี :

แบบที่1 : ได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีเมื่อแรกเกิด และวัคซีนรวมคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน เมื่ออายุ 2 เดือน, 4 เดือน และ 6 เดือน (HB แรกเกิด, DTP-HB อายุ 2 เดือน, DTP-HB อายุ 4 เดือน และ DTP-HB อายุ 6 เดือน)

แบบที่2 : ได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีเมื่อแรกเกิด และอายุ 1 เดือน และได้รับวัคซีนรวมคอตีบ-บาดทะยัก-ไอกรน เมื่ออายุ 2 เดือน, 4 เดือน และ 6 เดือน (HB แรกเกิด, HB อายุ 1 เดือน, DTP-HB อายุ 2 เดือน, DTP-HB อายุ 4 เดือน และ DTP-HB อายุ 6 เดือน)

ขนาดตัวอย่าง

คำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้อัตราการเป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีในเด็กกลุ่มที่ได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีตอนแรกเกิด เมื่ออายุ 1 เดือน และอายุ 6 เดือน จากการศึกษาพบว่ามีอัตราร้อยละ

8-15^{9,10} เป็นเกณฑ์การคำนวณ โดยใช้สูตร Unmatched Cohort and Cross-Sectional Studies (Exposed and Unexposed) : ดังแสดงข้างล่างนี้

RR = 0.5, ความเชื่อมั่น Alpha เท่ากับ 95%, study power เท่ากับ 80%, สัดส่วนการเป็นพาหะในกลุ่มที่ได้วัคซีนตามแบบของงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค เท่ากับ 15% และสัดส่วนระหว่างกลุ่มตัวอย่างเท่ากับ 1:1

$$\text{สูตร } n = n' / 4 * [1 + \text{Sqrt}\{1 + 2(c+1) / (n' * p_0 * (rr-1))\}]^2$$

โดย n เท่ากับจำนวนของกลุ่มตัวอย่างแต่ละกลุ่ม

$$n' = [Z_{(1-\alpha/2)} \text{Sqrt}\{(c+1)p(1-p)\} + Z_{1-\beta} \text{Sqrt}\{c * p_0(1-p_0) + p * RR * (1-p_0RR)\}]^2 / c * (p_0(1-RR))^2$$

$$p = [(p_0 * RR) + (p_0 * c)] / (1+c)$$

$$p = (p_0 + cp_0) / (1+c)$$

$$q = 1-p$$

Reference: Joseph L. Fleiss, Statistical Methods for Rates and Proportions, 2nd edition, John Wiley & Sons, 1981, ISBN 0-471-06428-9, pp. 44-45

ผลการคำนวณได้ขนาดตัวอย่าง ดังนี้

อัตราการติดเชื้อ (ร้อยละ)	จำนวนตัวอย่าง (แบบที่1)	จำนวนตัวอย่าง (แบบที่2)	รวม
15	304	304	608

การเก็บรวบรวมข้อมูลการวิจัย

แบบสัมภาษณ์ ประกอบไปด้วยข้อคำถามเกี่ยวกับประวัติการได้รับวัคซีนตับอักเสบบีในอดีต ประวัติการเจ็บป่วยของเด็กและมารดา และข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ ชื่อ-สกุล เพศ ชื่อบิดา-มารดา วัน-เดือน-ปีเกิดเด็ก วัน-เดือน-ปีเกิดมารดา ที่อยู่

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ส่งน้ำเหลืองของกลุ่มตัวอย่างรายละเอียด 1-2 มล. ไปตรวจ ณ ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางไวรัสตับอักเสบบี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อตรวจหา HBsAg, anti-HBs และ anti-HBc โดยวิธี ELIZA ใช้ชุดตรวจของบริษัท Abbot laboratory (Murex^R), Wiesbaden, Germany

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา หาอัตราการเป็นพาหะของกลุ่มตัวอย่าง และหาค่าเฉลี่ย Geometric mean titer (GMT) ของระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี จำแนกตามการได้รับวัคซีนและปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้อง

ขั้นที่ 2 การศึกษาแบบ Case-Control

ประชากรศึกษา

กลุ่มศึกษา (Case) เด็กที่เข้าร่วมการศึกษาในขั้นที่ 1 และพบว่าเป็นพาหะของโรคไวรัสตับอักเสบบี หากมีจำนวนเกินจำนวนตัวอย่าง คัดเลือกเด็กโดยใช้การสุ่มเลือกอย่างง่าย

กลุ่มควบคุม (Control) เด็กที่เข้าร่วมการศึกษาในขั้นที่ 1 และพบว่าไม่เป็นพาหะของโรคไวรัสตับอักเสบบี หากมีจำนวนเกินจำนวนตัวอย่าง คัดเลือกเด็กโดยใช้การสุ่มเลือกอย่างง่าย

เกณฑ์การคัดออก

- ผลการตรวจยืนยันพบว่ามารดาไม่ได้เป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี
- ไม่สามารถติดตามมารดามารับการเจาะเลือดได้ เนื่องจาก มารดาไม่อยู่ในพื้นที่ หรือ มารดาไม่ยินยอมให้เข้าร่วมโครงการ หรือ มารดามีโรคประจำตัวหรือโรคเรื้อรัง รวมทั้งโรคที่เป็นอันตรายจากการเจาะเลือด

สมมติฐานการศึกษา

ปัจจัยต่อไปนี้ มีผลต่อการเป็นพาหะตับอักเสบบี ในเด็กที่เกิดจากมารดาที่เป็นพาหะของโรค ไวรัสตับอักเสบบี

- มารดามี HBeAg เป็นบวก
- การได้รับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีเพิ่มจากตารางสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคปกติอีก 1 เข็ม เมื่ออายุ 1 เดือน
- ระยะห่างของการได้รับวัคซีนตับอักเสบบีเข็มแรกและเข็มสอง
- ระยะห่างของการได้รับวัคซีนตับอักเสบบีเข็มสองและเข็มสาม

ขนาดตัวอย่าง

คำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้ โดยประมาณจากการศึกษาที่ผ่านมาว่าอัตราการตรวจพบ HBeAg ในมารดาของเด็กที่ไม่เป็นพาหะตับอักเสบบี (p_1) ร้อยละ 20^{9,10}

ความเสี่ยง OR เท่ากับ 2.5 โดยลดลงจากตัวเลขที่ได้จากการศึกษาที่ผ่านมาลง 4 เท่า เพื่อให้มีขนาดตัวอย่างมากขึ้น เพื่อให้สามารถควบคุมปัจจัยการได้รับวัคซีนในแบบที่ต่างกันด้วย ทั้งนี้ให้ ความเชื่อมั่น Alpha เท่ากับ 95%, study power เท่ากับ 80% และอัตราส่วน case : control เท่ากับ 1 : 2 เกณฑ์การคำนวณขนาดตัวอย่าง ใช้สูตร

$$\begin{aligned} \text{สูตร } n &= m'/4 [1 + \text{Sq}\{1 + (2(c+1)/m'c | p_2 - p_1|)\}]^2 \text{ โดย } n \text{ เท่ากับจำนวนของ case} \\ m' &= [Z_\alpha \text{Sq}\{(c+1)pq\} + Z_{1-\beta} \text{Sq}\{c p_1 q_1 + p_2 q_2\}]^2 / c(p_2 - p_1)^2 \\ p_2 &= p_1 * OR / [1 + p_1 (OR-1)] \\ p &= (p_1 + c p_1) / (1+c) \\ q &= 1 - p \end{aligned}$$

Reference : Joseph L. Fleiss, Statistical Methods for Rates and Proportions, 2nd edition, John Wiley & Sons, 1981, ISBN 0-47-06428-9, pp. 44-45

ผลการคำนวณได้ขนาดตัวอย่าง case = 80 และ control = 160

การเก็บรวบรวมข้อมูลการวิจัย

แบบสัมภาษณ์ ใช้ข้อมูลเดิมจากการศึกษาชั้นที่ 1

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ส่งน้ำเหลืองของมารดาได้กรายละ 1-2 มล. ไปตรวจ ณ ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางไวรัสตับอักเสบ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อตรวจหา HBsAg และ HBeAg โดยวิธี ELIZA ใช้ชุดตรวจของบริษัท Abbot laboratory (Murex^R), Wiesbaden, Germany

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ หาค่าความสัมพันธ์ ของปัจจัยเสี่ยง แบบวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariate analysis) โดยใช้ Chi square test, Odds Ratio (OR) และ 95% Confidence interval for OR และแบบวิเคราะห์ตัวแปรเชิงซ้อน (Multivariate analysis) โดยใช้ Multiple Logistic Regression

ผลการศึกษา

ขั้นที่ 1 การศึกษาแบบ Retrospective Cohort

จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการศึกษา

จากการค้นหารายชื่อ แม่ที่เป็นพาหะตัวอักเสบบี และคลอดบุตรในโรงพยาบาลในจังหวัดเชียงราย ระหว่างเดือนมกราคม 2548 ถึงเดือนมิถุนายน 2550 โดยค้นหาทะเบียนห้องคลอดของโรงพยาบาลรัฐทุกแห่ง พบมีรายชื่อแม่จำนวน 1327 คน ในจำนวนนี้ตัดออกจากการศึกษา 108 คน เนื่องจากมีที่อยู่นอกเขตจังหวัดเชียงราย หรือรายละเอียดไม่พอในการติดตาม (เช่น ขาดชื่อแม่ ที่อยู่ไม่สมบูรณ์) หรือลูกเสียชีวิต และอีก 209 คนเกิดในปี พ.ศ.2550 ซึ่งอายุยังไม่ครบเกณฑ์จะได้รับวัคซีนตัวอักเสบบีครบชุด คงเหลือ 1010 คน ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ที่เข้าร่วมการศึกษาได้

เมื่อทำการตรวจสอบประวัติวัคซีนเบื้องต้นจากทะเบียนประวัติของสถานอนามัยและโรงพยาบาลที่รับผิดชอบพื้นที่ ซึ่งแจ้งเป็นที่อยู่ของเด็กเมื่อแรกเกิด และติดตามหาที่อยู่ปัจจุบัน เพื่อติดต่อผู้ปกครองของเด็กให้เข้าร่วมในการศึกษา พบว่าจากรายชื่อเริ่มต้น 1010 คน เหลือเด็กที่เข้าเกณฑ์การศึกษาได้จริงจำนวน 633 คน ทั้งนี้ตัดออก เนื่องจากชื่อซ้ำ 3 คน แม่ไม่ได้เป็นพาหะตัวอักเสบบี 8 คน เสียชีวิตแล้ว 7 คน ได้รับวัคซีน HB แรกเกิดเมื่ออายุเกิน 1 วัน 20 คน ได้รับ DTP-HB3 ซ้ำทำให้ได้รับวัคซีนตัวอักเสบบีไม่ครบชุด 20 คน ย้ายออกจากพื้นที่แล้ว 125 คน และหาไม่พบอีก 194 คน เนื่องจากมีเด็กที่เข้าเกณฑ์จำนวนไม่มากกว่าตัวอย่างที่คำนวณได้มากนัก จึงเชิญเข้าร่วมการศึกษาทุกราย

เมื่อติดต่อเชิญผู้ปกครองเด็กทั้ง 633 คน ให้เข้าร่วมการศึกษา มีผู้ปกครองนำเด็กมาตามทีนัดหมายจำนวน 533 คน แต่มี 1 คนไม่ยินดีเข้าร่วมการศึกษา อีก 2 คนตรวจสอบซ้ำพบว่าแม่ไม่ได้เป็นพาหะของโรค และอีก 2 รายไม่สามารถเจาะเลือดเด็กได้ จึงเหลือจำนวนเด็กที่อยู่ในโครงการศึกษาจำนวน 528 คน รายชื่อแจกแจงรายอำเภอได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่เข้าเกณฑ์การศึกษา และที่เข้าร่วมโครงการศึกษาจริง แยกรายอำเภอ

อำเภอ	เข้าเกณฑ์ศึกษา	เข้าร่วมการศึกษา	อำเภอ	เข้าเกณฑ์ศึกษา	เข้าร่วมการศึกษา
เมือง	104	85	เวียงชัย	22	22
เชียงของ	35	30	เทิง	50	45
พาน	42	37	ป่าแดด	10	9
แม่จัน	52	46	เชียงแสน	17	14
แม่สาย	51	39	แม่สรวย	61	46
เวียงป่าเป้า	42	36	พญาเม็งราย	37	36
เวียงแก่น	28	24	ขุนตาล	17	14
แม่ฟ้าหลวง	30	11	แม่ลาว	12	12
เวียงเชียงรุ้ง	15	15	ดอยหลวง	8	7

อัตราการเป็นพาหะตับอักเสบบี

จากเด็กที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 528 คน พบว่าได้รับวัคซีน HB แรกเกิดเมื่ออายุเกิน 1 วันอีก 7 คนจึงได้ตัดออกจากการศึกษา เหลือจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่นำมาวิเคราะห์จำนวน 521 คน ในจำนวนนี้พบเป็นพาหะของโรคตับอักเสบบี (HBsAg เป็นบวก) จำนวน 15 คน คิดเป็นอัตราการเป็นพาหะของโรคตับอักเสบบีของกลุ่มตัวอย่างโดยรวมเท่ากับ ร้อยละ 2.88 (95%CI = 1.68-4.81) เมื่อแยกวิเคราะห์ตามการได้รับวัคซีนตับอักเสบบี พบมีเด็ก 240 คนได้รับวัคซีนตับอักเสบบีตามตารางปกติ ในกลุ่มนี้อัตราการเป็นพาหะเท่ากับร้อยละ 4.58 (95%CI = 2.43-8.28) ส่วนเด็กอีก 277 คนได้รับวัคซีนตับอักเสบบีเพิ่มจากตารางการเสริมภูมิคุ้มกันโรคปกติอีก 1 เข็มเมื่ออายุ 1 เดือน อัตราการเป็นพาหะในกลุ่มนี้เท่ากับร้อยละ 1.43 (95%CI = 0.46-3.87) รายละเอียดในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่เป็นพาหะตับอักเสบบี แยกตามการได้รับวัคซีนตับอักเสบบี

การได้รับวัคซีน HB	จำนวนเด็กทั้งหมด	จำนวนพาหะ	ร้อยละของการเป็นพาหะ	95% CI
ได้รับเพิ่ม 1 เข็ม	277	4	1.43	0.46 - 3.90
ได้รับตามปกติ	240	11	4.58	2.43 - 8.28

* มีเด็ก 4 รายได้จากกรพ.เอกชน โดยได้เมื่อแรกเกิด, 1 เดือน และ 6 เดือน

เมื่อวิเคราะห์แยกตามระยะห่างของการได้รับวัคซีนเข็มแรกและเข็มสอง พบว่าอัตราการเป็นพาหะมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น เมื่อระยะห่างระหว่างเข็มมากขึ้น รายละเอียดในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่เป็นพาหะตับอักเสบบี แยกตามระยะห่างของการได้รับวัคซีนเข็มแรกและเข็มสอง

ระยะห่าง	จำนวนเด็กทั้งหมด	จำนวนพาหะ	ร้อยละของการเป็นพาหะ	95% CI
< 42 วัน	271	5	1.85	0.68 - 4.50
42-55 วัน	58	1	1.72	0.09 - 10.46
56-69 วัน	92	2	2.17	0.38 - 8.38
70 วันขึ้นไป	100	7	7.00	3.10 - 14.38

เมื่อวิเคราะห์แยกตามระยะห่างของการได้รับวัคซีนเข็มสองและเข็มสาม พบว่าอัตราการเป็นพาหะมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อระยะห่างระหว่างเข็มมากขึ้นเช่นกัน รายละเอียดในตารางที่ 5

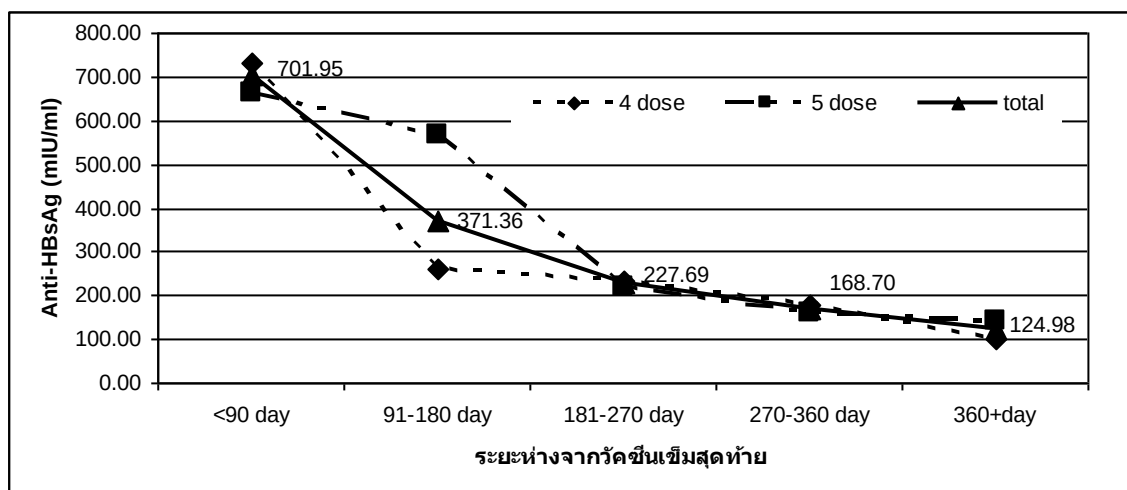
ตารางที่ 5 จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่เป็นพาหะตับอักเสบบี แยกตามระยะห่างของการได้รับวัคซีนเข็มสองและเข็มสาม

ระยะห่าง	จำนวนเด็กทั้งหมด	จำนวนพาหะ	ร้อยละของการเป็นพาหะ	95% CI
< 42 วัน	160	3	1.88	0.49 - 5.81
42-55 วัน	92	1	1.09	0.06 - 6.76
56 -69 วัน	197	7	3.55	1.57 - 7.48
70 วันขึ้นไป	72	4	5.56	1.79- 14.35

ระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีหลังได้รับวัคซีนตับอักเสบบี

จากเด็กที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 528 คน นอกจากเด็ก 15 คนซึ่งเป็นพาหะตับอักเสบบีและตรวจไม่พบ IgG Antibody ต่อ HBsAg แล้ว เด็กที่เหลืออีก 513 คนมีระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีในระดับที่ป้องกันโรคได้ (สูงกว่า 10 mIU/ml) ทั้งหมด ค่าเฉลี่ยระดับภูมิคุ้มกัน GMT เท่ากับ 191.93 mIU/ml เมื่อแยกวิเคราะห์ตามจำนวนเข็มของวัคซีนตับอักเสบบีที่ได้รับ และระยะห่างจากการได้รับวัคซีนตับอักเสบบีเข็มสุดท้าย (29-736 วัน) พบว่าแนวโน้มของระดับภูมิคุ้มกันมีลักษณะเดียวกัน คือ สูงสุดในระยะ 3 เดือนแรกหลังได้รับวัคซีนเข็มสุดท้าย และลดลงเมื่อเวลาผ่านไป โดยหลังจาก 360 วันไปแล้วค่าเฉลี่ย GMT ประมาณได้ 125 mIU/ml รายละเอียดดัง รูปที่ 1

รูปที่ 1 ค่าเฉลี่ย GMT ของระดับภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบี (anti-HBsAg) จำแนกตามจำนวนเข็มของวัคซีนตับอักเสบบีที่ได้รับ และระยะห่างจากวัคซีนเข็มสุดท้าย



ขั้นที่ 2 การศึกษาแบบ Case-Control

จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการศึกษา

เนื่องจากการศึกษาขั้นที่ 1 พบมีเด็กที่เป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบีเพียง 15 คน ในการศึกษาขั้นที่ 2 จึงได้เลือกเด็กทั้ง 15 คนดังกล่าวเป็นกลุ่มศึกษา และสุ่มเลือกเด็กกลุ่มควบคุมอีก 145 คน (ทั้งนี้เนื่องจากในช่วงการสุ่มเลือกกลุ่มควบคุม ผลการตรวจเบื้องต้นพบเด็กที่สงสัยเป็นพาหะ 20 คน จึงสุ่มเลือกกลุ่มควบคุมในอัตรา 1:7 แต่ต่อมาตรวจยืนยันพบว่าเด็ก 5 คนมิได้เป็นพาหะจริง จึงย้ายมารวมไว้ในกลุ่มควบคุมด้วย) สามารถติดตามมารดาเข้าร่วมการศึกษาได้ 14 คนในกลุ่มศึกษา และ 116 คนในกลุ่มควบคุม

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นพาหะตับอักเสบบี

การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงแบบวิเคราะห์ตัวแปรเดียว พบว่า มารดาที่มี HBeAg เป็นบวก, การไม่ได้รับวัคซีนตับอักเสบบีเพิ่มจากปกติ 1 เข็มเมื่ออายุ 1 เดือน, ระยะห่างของการได้รับวัคซีนตับอักเสบบีเข็มแรกและเข็มสองตั้งแต่ 10 สัปดาห์ขึ้นไป, และระยะห่างของการได้รับวัคซีนตับอักเสบบีเข็มสองและเข็มสามตั้งแต่ 10 สัปดาห์ขึ้นไป มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับการเป็นพาหะในเด็กทั้งสิ้น อย่างไรก็ตามมีเพียง 2 ปัจจัยแรกเท่านั้นที่มีค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ รายละเอียดในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ค่าความเสี่ยง OR, 95% confidence interval for OR และนัยสำคัญทางสถิติ p-value แบบวิเคราะห์ตัวแปรเดียว ของการเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี ในเด็กที่เกิดจากแม่ที่เป็นพาหะ

ปัจจัยเสี่ยง	กลุ่มศึกษา	กลุ่มควบคุม	OR	95% CI	Chi square's p-value
<u>HBeAg ในมารดา</u>					
เป็นบวก	13	33	32.70	4.16 - 696.18	<0.001
เป็นลบ	1	83			
<u>การได้รับวัคซีน HB</u>					
ได้รับตามปกติ	10	45	3.94	1.05 - 16.02	0.02
ได้รับเพิ่ม 1 เข็ม	4	71			
<u>ระยะห่างวัคซีนเข็ม 1-2</u>					
70 วันหรือมากกว่า	6	21	3.39	0.92 - 12.37	Fisher exact = 0.07
<70 วัน	8	95			
<u>ระยะห่างวัคซีนเข็ม 2-3</u>					
70 วันหรือมากกว่า	3	12	2.36	0.45 - 11.16	Fisher exact = 0.2
<70 วัน	11	104			

การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงแบบวิเคราะห์ตัวแปรเชิงซ้อน ที่มีปัจจัยในสมการทั้ง 4 ปัจจัย พบว่ามีเฉพาะมารดาที่มี HBeAg เป็นบวก ที่มีค่าความเสี่ยงสูง และความสัมพันธ์มีค่าความแตกต่างอย่างมีนัยทางสถิติที่ $p < 0.05$ ส่วนตัวแปรอื่นได้แก่ การไม่ได้รับวัคซีนตับอักเสบบีเพิ่มจากปกติ 1 เข็มเมื่ออายุ 1 เดือน, ระยะห่างของการได้รับวัคซีนตับอักเสบบีเข็มแรกและเข็มสองตั้งแต่ 10 สัปดาห์ขึ้นไป, และระยะห่างของการได้รับวัคซีนตับอักเสบบีเข็มสองและเข็มสามตั้งแต่ 10 สัปดาห์ขึ้นไป ยังคงมีค่าความเสี่ยงเป็นบวก แต่ความสัมพันธ์ ไม่มีค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ รายละเอียดในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ค่าความเสี่ยง crude OR, adjusted OR, 95% confidence interval for adjusted OR และ นัยสำคัญทางสถิติ p-value แบบวิเคราะห์ตัวแปรเชิงซ้อน ของการเป็นพาหะไวรัสตับอักเสบบี ในเด็กที่เกิดจากแม่ที่เป็นพาหะ

ปัจจัยเสี่ยง	Crude OR	Adjusted OR	95% CI for adjusted OR	p-value
HBeAg ในมารดาเป็นบวก	32.70	34.50	4.20 – 283.33	0.001
การไม่ได้รับวัคซีน HB เพิ่ม 1 เข็ม	3.94	2.20	0.39 – 12.29	0.37
ระยะห่างวัคซีนเข็ม 1-2 เท่ากับ 70 วัน หรือมากกว่า	3.39	2.21	0.41 – 11.79	0.35
ระยะห่างวัคซีนเข็ม 2-3 เท่ากับ 70 วัน หรือมากกว่า	2.36	2.25	0.33 – 15.35	0.41

วิจารณ์

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีในเด็ก ซึ่งมีมารดาเป็นพาหะของโรค (HBsAg เป็นบวก) โดยให้วัคซีนเข็มแรกภายใน 1 วันหลังเกิด และวัคซีนเข็มต่อๆ มาอีก 3-4 เข็ม ซึ่งเป็นจะแนวปฏิบัติสำหรับงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคในประเทศไทยสำหรับพื้นที่ขยายการใช้วัคซีนรวมป้องกันโรคคอตีบ-ไอกรน-บาดทะยัก และตับอักเสบบี (DTP-HB) สามารถป้องกันการเป็นพาหะตับอักเสบบีในเด็กได้อย่างมีประสิทธิภาพ พบว่าอัตราการเป็นพาหะตับอักเสบบีที่พบ อยู่ในระดับต่ำมากเพียงร้อยละ 2.88 ซึ่งต่ำกว่าผลการศึกษาที่ผ่านมาในประเทศไทย กล่าวคือในการศึกษาที่ผ่านมา พบอัตราการเป็นพาหะร้อยละ 3.39 ทั้งหลังจากการให้วัคซีน 4 เข็ม ในเด็กที่มีมารดาเป็นพาหะตับอักเสบบี เมื่อแรกเกิด, อายุ 1 เดือน, 2 เดือน และ 6 เดือน และหลังจากการให้วัคซีน 3 เข็มเมื่อแรกเกิด, อายุ 1 เดือน และ 6 เดือน¹¹

นอกจากนี้จากการศึกษานี้ สามารถคำนวณว่าอัตราการพบ HBeAg ในมารดา ซึ่งแสดงว่าไวรัสยังคงมีการเพิ่มจำนวนในร่างกาย และเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการถ่ายทอดโรคสู่ลูก เท่ากับร้อยละ 30.3 (คำนวณโดยการถ่วงน้ำหนักจากอัตราการพบ HBeAg ในมารดาของเด็กที่เป็นและไม่เป็นพาหะของโรค ในการศึกษา Case-Control) อัตราการเป็นพาหะในเด็กที่มีมารดามี HBeAg เป็นบวก เท่ากับ ร้อยละ 8.82 และอัตราการเป็นพาหะในเด็กที่มีมารดามี HBeAg เป็นลบ เท่ากับ ร้อยละ 0.30 ซึ่งเป็นตัวเลขที่ต่ำกว่าการศึกษาที่ผ่านมาในประเทศไทยทั้งสิ้น^{7,10}

การวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรเชิงซ้อน เมื่อตัดปัจจัยเสี่ยงสำคัญคือ การมี HBeAg ในมารดาออกแล้ว พบว่าเด็กที่ได้รับวัคซีนตามตารางปกติ เมื่อแรกเกิด, อายุ 2, 4 และ 6 เดือน มีโอกาสเป็นพาหะสูงกว่า เด็กที่ได้รับวัคซีนแบบที่มีการเพิ่มวัคซีนตับอักเสบบีอีก 1 เข็ม เมื่ออายุ 1 เดือน ประมาณ 2.2 เท่า เด็กที่ได้รับวัคซีนเข็มสองห่างจากเข็มแรกเกิน 10 สัปดาห์ มีโอกาสการเป็นพาหะสูงกว่าเด็กที่ได้รับวัคซีนเข็มแรกและเข็มสองห่างกันน้อยกว่า 10 สัปดาห์ ประมาณ 2.21 เท่า และเด็กที่ได้รับวัคซีนเข็มสามห่างจากเข็มสองเกิน 10 สัปดาห์ มีโอกาสเป็นพาหะสูงกว่าเด็กที่ได้รับวัคซีนเข็มสองและเข็มสามห่างกันน้อยกว่า 10 สัปดาห์ ประมาณ 2.25 เท่า แม้ความแตกต่างเหล่านี้จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่สามารถนำมาสรุปความได้เนื่องจากปัญหาขนาดตัวอย่างของกลุ่มศึกษาที่น้อยเกินไปในการศึกษารั้งนี้ แต่หากพิจารณาผลการวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรเชิงซ้อนนี้ร่วมกับ ผลการวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษา Retrospective Cohort ในแง่ของระยะห่างระหว่างเข็มวัคซีน จะพบว่าผลการวิเคราะห์แสดงแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของอัตราการเป็นพาหะ เมื่อระยะห่างระหว่างเข็มวัคซีนเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ซึ่งระยะห่างระหว่างเข็มวัคซีนนี้สัมพันธ์กับตารางวัคซีนที่เด็กได้รับ เด็กที่ได้รับวัคซีนแบบที่มีการเพิ่มวัคซีนตับอักเสบบีอีก 1 เข็ม เมื่ออายุ 1 เดือน จะได้รับวัคซีนโดยมีระยะห่างระหว่างวัคซีนเข็มแรก เข็มสอง และเข็มสาม สั้นกว่าเด็กที่ได้รับวัคซีนตามตารางปกติ ซึ่งเมื่อพิจารณาความเป็นไปได้ทางภูมิคุ้มกันวิทยาเพิ่มเติม ก็มีความเป็นไปได้สูงว่า เด็กที่มีมารดาเป็นพาหะของโรคตับอักเสบบี โดยเฉพาะที่มีมารดามี HBeAg ร่วมด้วย ซึ่งเป็นลักษณะส่วนใหญ่ของเด็กที่เป็นพาหะในการศึกษารั้งนี้ จะได้รับประโยชน์จากการรับวัคซีนตับอักเสบบีเพิ่มอีก 1 เข็ม เมื่ออายุ 1 เดือน สำหรับผลของการได้รับวัคซีนตับอักเสบบีเพิ่มอีก 1 เข็ม เมื่ออายุ 1 เดือน ต่อระดับภูมิคุ้มกันโรคนั้น ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า ไม่ได้ทำให้ระดับภูมิคุ้มกันสูงกว่าในระยะยาว

ข้อเสนอแนะ

เด็กที่เกิดจากการติดเชื้อเป็นพาหะของโรคตับอักเสบบี โดยเฉพาะรายที่มีมารดามี HBeAg ร่วมด้วย ควรได้วัคซีนตับอักเสบบีเพิ่มอีก 1 เข็มจากตารางสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคปกติ โดยให้วัคซีนตับอักเสบบี ชนิดเดี่ยว เมื่อแรกเกิด และอายุ 1 เดือน และให้วัคซีนรวมป้องกันโรคคอตีบ-ไอกรน-บาดทะยัก เมื่ออายุ 2, 4, และ 6 เดือน

ข้อจำกัด

การศึกษานี้มีปัญหาสำคัญ คือ ปัญหาจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อยกว่าที่คาดประมาณไว้ ทำให้ผลการศึกษาไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัดด้วยวิธีการทางสถิติ ปัญหานี้ส่วนหนึ่งเนื่องมาจากการเคลื่อนย้ายของเด็กกลุ่มเป้าหมายซึ่งสูงถึงร้อยละ 30 ทำให้ไม่สามารถติดตามหาตัวได้ การศึกษาไม่สามารถขยายเวลาย้อนหลังได้มากกว่า ปี 2548 เนื่องจากในช่วงก่อนหน้านี้นี้ การให้วัคซีนในจังหวัดเชียงรายมีลักษณะเดียว คือ ให้วัคซีนตับอักเสบบีเพิ่มจากตารางปกติ 1 เข็ม เมื่ออายุ 1 เดือน สำหรับเด็กที่เกิดจากการติดเชื้อพาหะของโรคทุกคน ต่อมาในปี 2548 จึงได้มีการเปลี่ยนแปลงกลับมาให้วัคซีนตามตารางปกติในบางโรงพยาบาล ซึ่งทำให้การศึกษานี้สามารถดำเนินการได้ ส่วนการพิจารณาขยายเวลาการศึกษาไปข้างหน้านั้น เมื่อทดลองคำนวณขนาดตัวอย่างใหม่ โดยใช้ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่าต้องเพิ่มตัวอย่างอีกประมาณ 2-3 เท่า หากขยายเวลาจะต้องทำเพิ่มอีกถึง 4-6 ปี ซึ่งไม่มีความเป็นไปได้ในทางปฏิบัติ

บทขอบคุณ

ผู้วิจัยขอขอบคุณเจ้าหน้าที่สาธารณสุขจังหวัดเชียงราย แพทย์ และพยาบาล ทุกท่านที่ได้ร่วมติดตามเด็กและมารดาในพื้นที่ ให้ข้อเสนอแนะการดูแลตนเอง กำลังใจและคำปรึกษาแก่เด็กและมารดาที่เป็นพาหะของโรคตับอักเสบบีอย่างดียิ่ง ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดเชียงราย เจ้าหน้าที่ศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางไวรัสตับอักเสบบี และเจ้าหน้าที่สำนักโรคติดต่อทั่วไป ในความช่วยเหลือนานาประการ ให้การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี การศึกษานี้ได้รับงบประมาณการวิจัยจากกรมควบคุมโรค และได้รับอนุเคราะห์การตรวจทางห้องปฏิบัติการจากศูนย์เชี่ยวชาญเฉพาะทางไวรัสตับอักเสบบี

เอกสารอ้างอิง :

1. Kane MA. Global status of hepatitis B immunization. *Lancet*, 1996, 348: 696.
2. ยง ภู่วรวรรณ, วรณัฐ จงศรีสวัสดิ์ : ในวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบ, เรื่องความรู้สำหรับเวชปฏิบัติ, พิมพ์โดย บริษัทเท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น จำกัด, 2544:หน้า48
3. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Viral hepatitis. In Evans AS, Kaslow RA(eds). *Viral infections of humans. Epidemiology and control (Fourth Edition)*. New York, Plenum Publishing Corporation, 1997: 363-418.
4. Okada K et al. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *New England Journal of Medicine*, 1976, 294: 746-749.
5. Beasley RP et al. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *American Journal of Epidemiology*, 1977, 105: 94-98.
6. คู่มือการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค พ.ศ.2548 : กลุ่มโรคติดต่อที่ป้องกันได้ด้วยวัคซีน,สำนักโรคติดต่อทั่วไป กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข
7. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Vimolket T, Sinlaparatsamee S, Chaiear K, Siraprapasiri T, Khwanjaipanich S, Owatanpamch S, Hirsch P, Chunsuttiwat S. Impact of hepatitis B immunization as part of Thailand's EPI. *Vaccine* 2001;19:943-949
8. Chongsrisawat V, Yoocharoen P, Theamboonlers A, Tharmaphornpilas P, Warinsathien P, Sinlaparatsamee S, Paupunwatana S, Chaiear K, Khwanjaipanich S, Poovorawan Y. Hepatitis B seroprevalence in Thailand: twelve years after hepatitis B vaccine integration into the national expanded programme on immunization. *Trop Med Int Health*. 2006 Oct;11(10):1496-502.
9. Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermpadetsuk S, Safary A. : Long-term hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonate Ed*. 1997 Jul;77(1):F47-51.
10. Lolekha S, Warachit B, Hirunyachote A, Bowonkiratidachorn P, West DJ, Poerschke G. : Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg-positive carrier mothers in Thailand. *Vaccine*. 2002 Nov 1;20(31-32):3739-43.
11. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W et al. Long-term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg positive mothers: Effect of vaccination with a yeast-derived vaccine according to different schedules with and without concomitant hepatitis B immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(10):816-821.