

การศึกษาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดสารน้ำในการยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ย่อย  
Omicron ในผู้ป่วยที่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนและเกิดการติดเชื้อ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2565  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

The dynamic change in humoral immunity against SARS-CoV-2 Omicron subvariants in patients with breakthrough infections



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 2022

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดสารน้ำในการยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ย่อย Omicron ในผู้ป่วยที่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนและเกิดการติดเชื้อ
โดย	นายมนต์ปราชญ์ หาญผดุงกิจ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์โอภาส พุทธเจริญ

---

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สารัช สุนทรโยธิน)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์โอภาส พุทธเจริญ)

..... กรรมการ  
(อาจารย์ แพทย์หญิงวรวรรณ ศิริชนะ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ นายแพทย์ฉัตร งามประเสริฐชัย)

มณฑลปราจีนฯ หมายเหตุ: การศึกษาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดสารน้ำในการยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ย่อย Omicron ในผู้ป่วยที่เคยได้รับวัคซีนมาก่อนและเกิดการติดเชื้อ. ( The dynamic change in humoral immunity against SARS-CoV-2 Omicron subvariants in patients with breakthrough infections) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. นพ.โอภาส พุทธเจริญ

ที่มาของการศึกษา:

เชื้อก่อโรคโควิด-19 ได้มีการอุบัติขึ้นของสายพันธุ์ใหม่อย่างต่อเนื่อง ปัจจุบันเชื้อสายพันธุ์โอมิครอน (Omicron) ได้เป็นสายพันธุ์หลักที่ระบาดทั่วโลก และมีจำนวนของผู้ที่ได้รับวัคซีนแล้วเกิดการติดเชื้อสูงขึ้น การศึกษานี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของภูมิคุ้มกันสารน้ำหลังการติดเชื้อที่เปลี่ยนแปลงหลังการติดเชื้อโควิด-19 ในอาสาสมัครที่เคยได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 มาก่อนในประเทศไทยซึ่งมีความแตกต่างของรูปแบบการให้วัคซีนสูงมาก

วิธีการทำการศึกษา:

การศึกษานี้จัดทำขึ้นที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยรวบรวมอาสาสมัครที่ป่วยด้วยโรคโควิด-19 และเคยได้รับวัคซีนมาก่อนในช่วงเดือนเมษายน พ.ศ.2565 ที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยนอก โดยมีกรเก็บตัวอย่างจากโพรงจมูกและลำคอเพื่อทำการวิเคราะห์สายพันธุ์ของเชื้อที่ก่อโรคในอาสาสมัคร และทำการตรวจภูมิคุ้มกันกลางฤทธิ์โดยใช้ surrogate virus neutralization test (sVNT) ต่อเชื้อสายพันธุ์ดั้งเดิมและสายพันธุ์โอมิครอน ณ วันวินิจฉัย และ 1 และ 3 เดือนหลังการติดเชื้อ

ผลการศึกษา:

การศึกษานี้มีอาสาสมัครเข้าร่วมทั้งสิ้น 109 ราย โดยอาสาสมัคร 108 รายได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 เข็มกระตุ้นแล้วอย่างน้อย 1 เข็ม โดยสายพันธุ์ก่อโรคที่พบมากที่สุดที่อาสาสมัครคือเชื้อสายพันธุ์โอมิครอนสายพันธุ์ย่อยบีเอ2 (Omicron BA.2) คิดเป็นร้อยละ 97.8 โดยระดับภูมิคุ้มกันสารน้ำกลางฤทธิ์ ณ วันวินิจฉัยพบว่าระดับการยับยั้งสูงสุดต่อเชื้อสายพันธุ์ดั้งเดิม (wild type) ตามด้วยสายพันธุ์โอมิครอนสายพันธุ์ย่อยบีเอ2 (Omicron BA.2) และโอมิครอนสายพันธุ์ย่อยบีเอ1 และเมื่อทำการตรวจติดตามที่ 1 เดือนพบการเพิ่มขึ้นของภูมิคุ้มกันกลางฤทธิ์ต่อเชื้อสายพันธุ์ดั้งเดิมอย่างไม่มีนัยสำคัญ ( $p=0.11$ ) และการเพิ่มขึ้นของภูมิคุ้มกันกลางฤทธิ์ต่อเชื้อสายพันธุ์ Omicron BA.2 อย่างมีนัยสำคัญ ( $p<0.01$ ) และเมื่อตรวจติดตามที่ 3 เดือนพบว่าระดับภูมิคุ้มกันกลางฤทธิ์คงที่ นอกจากนี้ในการศึกษานี้มีอาสาสมัครจำนวน 31 รายที่ได้เข้ารับวัคซีนเข็มกระตุ้นก่อนเข้ารับการตรวจระดับภูมิคุ้มกันที่เดือนที่ 3 พบว่าระดับของภูมิคุ้มกันกลางฤทธิ์ที่เดือนที่ 3 ไม่แตกต่างกับกลุ่มอาสาสมัครที่ไม่ได้เข้ารับวัคซีนเข็มกระตุ้น

สรุป:

การศึกษานี้ได้แสดงว่าระดับภูมิคุ้มกันสารน้ำชนิดกลางฤทธิ์หรือแอนติบอดีกลางฤทธิ์ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ดั้งเดิมและสายพันธุ์โอมิครอนสายพันธุ์ย่อยบีเอ2 จะยังคงอยู่จนถึงอย่างน้อย 3 เดือนหลังการติดเชื้อ ซึ่งควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับระดับภูมิคุ้มกันในระยะยาวและความต้องการในการให้วัคซีนเข็มกระตุ้นในกลุ่มประชากรที่ติดเชื้อต่อไป

สาขาวิชา                      อายุรศาสตร์  
ปีการศึกษา                      2565

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

# # 6470096730 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2, COVID-19, neutralization antibodies, Omicron variant, vaccine

Monprach Harnphadungkit : The dynamic change in humoral immunity against SARS-CoV-2 Omicron subvariants in patients with breakthrough infections. Advisor: Assoc. Prof. OPASS PUTCHAROEN, MD

Background: The SARS-CoV-2 continued to emerge new variants. Omicron variants had become world predominance. There were increase in number of breakthrough infections. This study aimed to evaluated immunity after breakthrough infections in Thai patients, given high varieties of vaccination regimens.

Methods: We conducted a cohort study at King Chulalongkorn Memorial Hospital (KCMH) and enrolled participants with breakthrough infections during April 2022 in outpatient setting. Nasal and throat swab was collected to evaluated infecting variant. Serum sample was evaluated at baseline, 1-month, and 3-months post-infection. Surrogate virus neutralization test (sVNT) was used to evaluate the neutralizing antibodies.

Results: A total of 109 participants were enrolled. All but one received at least 1 dose of booster vaccination. SARS-CoV-2 Omicron BA.2 was the predominated strain in this study (97.8%). At baseline, the highest sVNT was observed against wild-type, followed by Omicron BA.2 and Omicron BA.1. At 1-month post-infection, we observed a non-significant increase in sVNT against wild-type ( $p=0.11$ ), but a significant increase in antibodies against Omicron BA.2 ( $p<0.01$ ) then stable at 3-month post-infection. Of the participants, 31 received a booster vaccine before the scheduled 3-month follow-up, and their sVNT levels at 3-month post-infection were not statistically significant difference to those who did not receive a booster.

Conclusion: Our study suggests that neutralizing antibody responses to wild-type and Omicron BA.2 are durable up to three months following natural infection. Further research is needed to determine the long-term durability of these immune responses and the need for booster vaccination in the context of emerging SARS-CoV-2 variants

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Field of Study: Medicine

Student's Signature .....

Academic Year: 2022

Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตาและความช่วยเหลือจาก รศ. นพ.โอภาส พุทธเจริญ ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ที่ได้ให้คำปรึกษาที่ดีเสมอมา และขอขอบคุณ ดร.สุภาภรณ์ วัชรพฤษชาติ ศูนย์โรคอุบัติใหม่ทางคลินิก รวมถึงนักวิจัยและเจ้าหน้าที่ของศูนย์โรคอุบัติใหม่ทางคลินิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ช่วยเหลือในการดำเนินการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงการนัดหมายอาสาสมัครเป็นอย่างดี และขอขอบคุณ อ.วสันต์ ปัญญาแสง ฝ้ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความช่วยเหลือในด้านสถิติ ทั้งในแง่ของจำนวนอาสาสมัครและการวิเคราะห์ทางสถิติ

นอกจากนี้ข้าพเจ้ายังขอขอบคุณหน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้การช่วยเหลือในช่วงตลอดเวลาของการศึกษา

มณฑิ์ปราชญ์ หาญผดุงกิจ



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ .....	1
ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
คำถามของงานวิจัย.....	3
วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	4
สมมติฐานงานวิจัย.....	5
กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework) .....	5
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
คำสำคัญ.....	6
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definition).....	6
ปัญหาทางจริยธรรม.....	7
ข้อจำกัดทางการวิจัย .....	8
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและแนวทางการแก้ไข .....	8
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	10

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	15
รูปแบบวิธีวิจัย .....	15
ประชากรในการวิจัย.....	15
เกณฑ์การคัดเข้า (inclusion criteria).....	15
เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria).....	15
ขนาดของกลุ่มประชากร (sample size).....	16
การเข้าถึงอาสาสมัคร (approach to participants) .....	16
ขั้นตอนการทำวิจัย.....	16
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ.....	18
การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ .....	19
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	21
ลักษณะของประชากรในการศึกษา.....	21
ข้อมูลการได้รับวัคซีนในอาสาสมัคร .....	21
ข้อมูลการติดเชื้อของอาสาสมัครและการรักษา.....	23
ระดับภูมิคุ้มกัน sVNT ในการวัดครั้งแรก (baseline) และปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับการยับยั้ง.....	24
ระดับภูมิคุ้มกันในการยับยั้งเชื้อที่เปลี่ยนแปลงในช่วงของการตรวจติดตาม.....	26
การเปลี่ยนแปลงของระดับภูมิคุ้มกัน (sVNT) ที่วัดได้ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นก่อนเดือนที่ 3 .....	27
ปัจจัยอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับภูมิคุ้มกัน sVNT .....	28
บทที่ 5 อภิปราย สรุปผล และข้อเสนอแนะ.....	30
อภิปรายผล.....	30
ข้อจำกัดของการศึกษานี้.....	32
การศึกษาวิจัยในอนาคต .....	33
สรุปผลการวิจัย.....	33



บรรณานุกรม.....	34
ประวัติผู้เขียน.....	44



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 รายละเอียดของวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอนามัยโลก.....	2
ตารางที่ 2 ลักษณะพื้นฐานของอาสาสมัครในการวิจัย.....	21
ตารางที่ 3 ประวัติการได้รับวัคซีนของอาสาสมัคร .....	22
ตารางที่ 4 ข้อมูลสรุปเกี่ยวกับการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในอาสาสมัคร .....	23
ตารางที่ 5 ระดับการยับยั้งเชื้อ (sVNT (%)) ต่อเชื้อสายพันธุ์ wild type, Omicron BA.1 และ Omicron BA.2.....	25
ตารางที่ 6 การเปลี่ยนแปลงของระดับ sVNT ต่อเชื้อสายพันธุ์ wild type และ Omicron BA.2 ที่ baseline, 1 เดือน, และ 3 เดือนหลังการติดเชื้อ แสดงในรูปแบบค่าเฉลี่ยขอบเขตประมาณการ (estimated marginal mean) และค่าความเชื่อมั่น 95%.....	27

## สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปที่ 1 แสดงแผนภาพการดำเนินการวิจัย.....	17
รูปที่ 2 ระดับการยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ wild type, Omicron BA.1 และ Omicron BA.2.....	24
รูปที่ 3 ระดับการยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 จากการตรวจวัดครั้งแรกต่อระยะเวลาจากการได้วัคซีนเข็มสุดท้าย.....	25
รูปที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับภูมิคุ้มกัน sVNT ที่เปลี่ยนแปลงตามเวลาของการตรวจติดตาม.....	27
รูปที่ 5 การเปลี่ยนแปลงของระดับภูมิคุ้มกัน sVNT ต่อเชื้อสายพันธุ์ Omicron BA.2 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นก่อนเดือนที่ 3 (61 ราย) และกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นก่อนเดือนที่ 3 (31 ราย).....	28
รูปที่ 6 การเปลี่ยนแปลงระดับของภูมิคุ้มกัน sVNT ต่อสายพันธุ์ SARS-CoV-2 จำแนกประวัติการได้รับ mRNA vaccine ก่อนเข้าร่วมการศึกษา โดยกลุ่มที่ได้ mRNA-vaccine แล้วอย่างน้อย 2 เข็มมีจำนวน 56 รายจากทั้งหมด 109 ราย.....	29

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

โรคโควิด-19 (Covid-19 หรือ Coronavirus disease 2019) ซึ่งเกิดจากเชื้อ SARS-CoV-2 ได้เริ่มระบาดตั้งแต่ช่วงปลายปี 2019 และมีการระบาดเป็นวงกว้างทั่วโลก (pandemic) ซึ่งนับเป็นการระบาดใหญ่ที่สุดนับตั้งแต่การระบาดของไข้หวัดใหญ่ H1N1 (1918 H1N1 influenza pandemic) ปัจจุบันในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2566 (ค.ศ. 2023) องค์การอนามัยโลกได้มีการคาดการณ์ว่ามีผู้ติดเชื้อกว่า 768 ล้านรายและเสียชีวิตกว่า 6.9 ล้านรายทั่วโลก รวมถึงยังมีผู้ป่วยโรคอื่น ๆ ที่ได้รับผลกระทบจากการระบาดของโรคโควิด-19 ทำให้ไม่สามารถเข้ารับบริการทางสาธารณสุขตามปกติได้ ส่งผลให้มีจำนวนผู้เสียชีวิตหรือผู้ทุพพลภาพจากโรคอื่น ๆ มากขึ้น นอกจากนี้ปัญหาทางด้านสาธารณสุข การพยายามควบคุมการระบาดของโรค เช่น การงดเดินทาง การงดกิจกรรมที่มีผู้เข้าร่วมเป็นจำนวนมาก การปิดสถานศึกษา ส่งผลให้โรคโควิด-19 มีผลกระทบทางเศรษฐกิจและสังคมอย่างกว้างขวาง<sup>1</sup>

เพื่อลดปัญหาด้านสาธารณสุขเพื่อลดผลกระทบของการระบาดต่อภาวะเศรษฐกิจและสังคม การพัฒนาวัคซีนเพื่อลดความรุนแรงของโรคและการระบาดได้มีการดำเนินการอย่างรวดเร็ว โดยปัจจุบันได้มีวัคซีนที่ผ่านการรับรองจากองค์การอนามัยโลกให้ใช้ในภาวะฉุกเฉินแล้ว 9 ชนิด ได้แก่ BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), AZD1222 หรือ ChAdOx nCoV-19 (AstraZeneca/Oxford), Ad26.COV2.S (Janssen), Ad5-nCoV-S (CanSinoBIO), CoronaVac (Sinovac), BIBP vaccine (Sinopharm), และ NVX-CoV2373 (Novavax) ซึ่งวัคซีนแต่ละชนิดมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อที่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยการคำนวณทางระบาดวิทยาพบว่าภายใน 1 ปีแรกของการเริ่มให้วัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 สามารถลดการเสียชีวิตไปได้กว่า 20 ล้านรายทั่วโลก<sup>2</sup>

อย่างไรก็ตามวัคซีนได้ออกแบบให้ออกฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสสายพันธุ์ดั้งเดิม (original strain) แต่ปัจจุบันได้มีการอุบัติใหม่ของสายพันธุ์ต่าง ๆ ได้แก่ alpha (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P1), delta (B.1.617.2), และ omicron (B.1.1.529) รวมถึงยังมีสายพันธุ์ย่อยของเชื้อ Omicron ได้แก่ BA.1, BA.1.1, BA.2 BA.2.12.1, BA.4, และ BA.5 ซึ่งเชื้อสายพันธุ์ที่อุบัติใหม่จะมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างโปรตีนรวมถึงส่วนของโปรตีนหนาม (spike protein) ซึ่งเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของวัคซีนส่งผลให้เชื้อมีความสามารถในการหลบหลีกภูมิคุ้มกันที่สร้างจากวัคซีนโดยพบว่าระดับภูมิคุ้มกัน (titer) ที่ใช้ในการยับยั้งสายพันธุ์ Omicron จะต่ำกว่าสายพันธุ์ดั้งเดิมประมาณ 25 เท่าหากไม่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น

ตารางที่ 1 รายละเอียดของวัคซีนป้องกันโรคโควิด 19 ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอนามัยโลก

วัคซีน	วิธีให้*	ประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อแบบมีอาการโดยรวม (ร้อยละ)	หมายเหตุ
mRNA vaccine			
BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) <sup>3</sup>	2 doses IM, 3-week interval	95	ข้อมูลจากการใช้ในประเทศอิสราเอลกว่า 6 แสนราย <sup>4</sup>
		94	
mRNA-1273 (Moderna) <sup>5</sup>	2 doses IM, 4-week interval	94.1	
Adenoviral vector vaccine			
ChAdOx1 nCoV-19 หรือ AZD1222 (AstraZeneca)	2 doses IM, 4-week interval	67.1 <sup>6</sup>	ข้อมูลมีความแตกต่างกันตามขนาดของวัคซีนที่ให้
		74 <sup>7</sup>	
Ad26.COVS.2.S (Janssen) <sup>8</sup>	1 dose IM	66.9	
Ad5-nCoV-S (CanSinoBio) <sup>9</sup>	1 dose IM	63.7	
Recombinant protein subunit vaccine			
NVX-CoV2373 (Novavax or Covovax) <sup>10</sup>	2 dose IM, 3-week interval	89.7	ในช่วงทำการศึกษาระยะที่ 3 ระบาดของสายพันธุ์ Alpha (B.1.1.7)
Inactivated coronavirus vaccine			
CoronaVac (Sinovac)	2 doses IM, 2-week interval	83.5 <sup>11</sup>	ข้อมูลจากการศึกษาระยะที่ 3 ในประเทศตุรกี
		65.3 <sup>12</sup>	ข้อมูลจากการศึกษาระยะที่ 3 ในประเทศอินโดนีเซีย

วัคซีน	วิธีให้*	ประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อแบบมีอาการโดยรวม (ร้อยละ)	หมายเหตุ
		51 <sup>13</sup>	ข้อมูลจากการศึกษาในระยะที่ 3 ในประเทศบราซิล
		65.9 <sup>14</sup>	ข้อมูลจากการเก็บข้อมูลในประเทศชิลี ซึ่งมีผู้ได้รับวัคซีนแล้วกว่า 10 ล้านราย
BIBP (Sinopharm) <sup>15</sup>	2 doses IM, 3-week interval	78.1	
BBV152 (Bharat BioTech) <sup>16</sup>	2 doses IM, 4-week interval	77.8	

\* อ้างอิงการให้วัคซีนตามการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3

นอกจากนี้ประเทศไทยยังมีรูปแบบการให้วัคซีนที่หลากหลายเนื่องจากปัญหาการขาดแคลนวัคซีน เช่น การให้วัคซีนช่วงแรก (primary series) ด้วยการให้วัคซีน 2 ชนิดที่แตกต่างกัน (heterogenous primary vaccine) ซึ่งสามารถให้ได้ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกในกรณีที่มีวัคซีนขาดแคลน<sup>17</sup> รวมถึงยังมีคำแนะนำที่แตกต่างและปรับเปลี่ยนตามสถานการณ์ในเรื่องการรับวัคซีนเข็มกระตุ้น (booster vaccination) การตอบสนองของภูมิคุ้มกันหลังได้วัคซีนในประชากรชาวไทยจึงอาจแตกต่างกับข้อมูลส่วนใหญ่จากต่างประเทศ การศึกษาระดับภูมิคุ้มกันภายหลังการติดเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ต่าง ๆ ในประชากรไทยจะมีประโยชน์ในการวางแผนการให้วัคซีนเพื่อป้องกันโรคโควิด-19 ทั้งสายพันธุ์ปัจจุบันและสายพันธุ์ที่อาจอุบัติขึ้นใหม่ในอนาคต

### คำถามของงานวิจัย

#### คำถามหลัก

การเปลี่ยนแปลงของความสามารถในการยับยั้งเชื้อ (neutralization) ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ original, Omicron BA.1, Omicron BA.2 ในกลุ่มผู้เคยได้รับวัคซีนแล้วเกิดการติดเชื้อ

SARS-CoV-2 Omicron variant ที่ 1 เดือน และ 3 เดือน เทียบกับวันที่วินิจฉัยการติดเชื้อ วัตถุประสงค์ด้วย surrogate virus neutralization test (sVNT) มีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างไร

### คำถามรอง

- 1) ประวัติการได้วัคซีนก่อนหน้า เช่น การได้รับวัคซีนตั้งต้น (primary vaccination) ที่แตกต่างกัน การได้รับวัคซีนกระตุ้นที่แตกต่างกัน ระยะเวลาที่ได้รับวัคซีนเข็มสุดท้ายจนถึงวันที่มีการเก็บตัวอย่างครั้งแรก เป็นต้น มีผลต่อผลการยับยั้งเชื้อที่เกิดขึ้นหรือไม่
- 2) ปัจจัยพื้นฐานของอาสาสมัคร เช่น อายุ เพศ อาชีพ (บุคลากรทางการแพทย์) การได้รับยาต้านไวรัส เป็นต้น สัมพันธ์กับระดับของภูมิคุ้มกันที่วัดได้ครั้งแรก (พื้นฐาน) และการเพิ่มขึ้นของระดับภูมิคุ้มกันหรือไม่
- 3) การตอบสนองของการได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นหลังจากติดเชื้อ SARS-CoV-2 Omicron variant (ในอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น) แตกต่างจากอาสาสมัครที่ไม่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นหรือไม่ อย่างไร

### วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

#### วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการยับยั้งเชื้อ (neutralization) ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Original, Omicron BA.1, Omicron BA.2 ในกลุ่มผู้ได้รับวัคซีนแล้วเกิดการติดเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Omicron ที่ 1 และ 3 เดือนภายหลังการติดเชื้อ

#### วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาวิเคราะห์ผลของการได้วัคซีนที่แตกต่างกัน เช่น การได้รับวัคซีนตั้งต้น การได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น ระยะเวลาจากวัคซีนเข็มสุดท้ายจนถึงวันที่มีการเก็บตัวอย่างครั้งแรก ต่อระดับการยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 ที่วัดได้ในครั้งแรก (baseline)

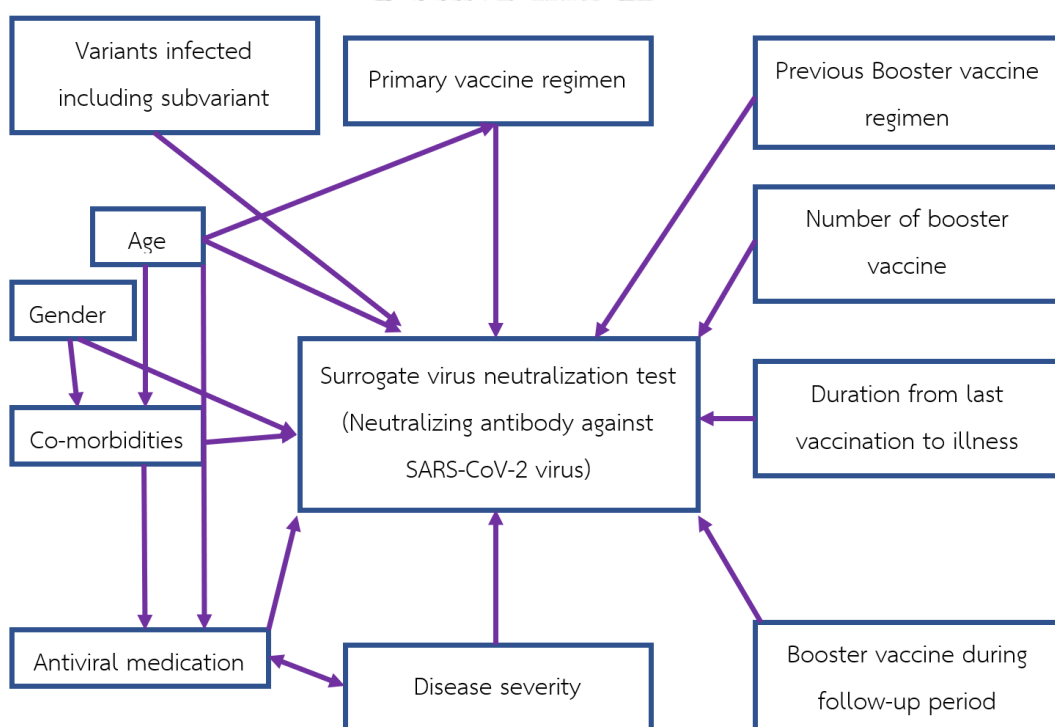
เพื่อศึกษาวิเคราะห์หาปัจจัยพื้นฐานของอาสาสมัคร เช่น เพศ อายุ ต่อระดับการยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 ที่วัดได้ในครั้งแรก และการเปลี่ยนแปลงของระดับการยับยั้งเชื้อหลังการติดเชื้อ

เพื่อศึกษาผลของการได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (ในอาสาสมัครที่เข้ารับวัคซีนเข็มกระตุ้น)  
 ภายหลังการติดเชื้อ ต่อระดับการยับยั้งเชื้อโดยเปรียบเทียบกับกลุ่มอาสาสมัครที่ไม่ได้เข้ารับ  
 วัคซีนเข็มกระตุ้น

### สมมติฐานงานวิจัย

ภายหลังการติดเชื้อ SARS-CoV-2 Omicron variant จะกระตุ้นระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ SARS-CoV-2 original strain ได้สูง รวมถึงกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ SARS-CoV-2 Omicron variant ได้สูง โดยเฉพาะสายพันธุ์ย่อยที่อาสาสมัครติดเชื้อ

### กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



### ข้อตกลงเบื้องต้น

อาสาสมัครที่เข้ารับการตรวจ ณ โรคอุบัติใหม่ (EID Clinic) ที่ตรวจด้วย rapid antigen test kit (ATK) ให้ผลเป็นบวก ซึ่งเก็บสิ่งส่งตรวจและอ่านผลโดยเจ้าหน้าที่ที่ได้รับมอบหมายของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย นับว่าเป็นผู้ป่วยโรคโควิด-19 โดยไม่จำเป็นต้องมีผล reverse



transcription–polymerase chain reaction (RT-PCR) ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หรือโรงพยาบาลอื่น ๆ ยืนยัน

### **คำสำคัญ**

- ไวรัสโคโรนาโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรงชนิดที่สอง (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)
- โครโควิด-19 (Covid-19)
- แอนติบอดีลบล้างฤทธิ์ (neutralization antibodies)
- สายพันธุ์โอมิครอน (Omicron variant)
- วัคซีน (vaccine)

### **การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definition)**

- ATK-confirmed Covid-19 หมายถึงผู้ป่วยหรืออาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยโรคโควิด-19 จากการเก็บสิ่งส่งตรวจจากบริเวณโพรงจมูกและคอ (nasopharyngeal and throat swab) ด้วยชุดตรวจ Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device ของบริษัท Abbott ซึ่งดำเนินการ ณ คลินิกโรคอุบัติใหม่ (EID clinic) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยเจ้าหน้าที่ที่ได้รับมอบหมาย
- Surrogate virus neutralization test (sVNT) การตรวจหาระดับแอนติบอดีที่มีความสามารถในการยับยั้งเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ในการเข้าเซลล์มนุษย์โดยใช้ชุดตรวจ cPASS จากบริษัท GenScript ดังจะมีกล่าวถึงภายหลังในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้<sup>18</sup>
- ภูมิคุ้มกัน sVNT หมายถึงระดับของแอนติบอดียับยั้ง (neutralizing antibodies) ที่ตรวจวัดได้ด้วยวิธี sVNT โดยแสดงผลเป็นเปอร์เซ็นต์หรือร้อยละ
- SARS-CoV-2 wild type หรือ wild type หมายถึงเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ดั้งเดิม
- SARS-CoV-2 Omicron BA.1 หรือ Omicron BA.1 หมายถึงเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Omicron สายพันธุ์ย่อย BA.1

- SARS-CoV-2 Omicron BA.2 หรือ Omicron BA.2 หมายถึงเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Omicron สายพันธุ์ย่อย BA.2
- Negative surrogate virus neutralization test คือมีความสามารถในการยับยั้งเชื้อน้อยกว่าร้อยละ 30 อ้างอิงตามคู่มือของผู้ผลิต<sup>18</sup>
- Positive surrogate virus neutralization test คือมีความสามารถในการยับยั้งเชื้อมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 อ้างอิงตามคู่มือของผู้ผลิต<sup>18</sup>
- Strongly positive surrogate virus neutralization test คือมีความสามารถในการยับยั้งเชื้อมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 80 อ้างอิงตามเกณฑ์การใช้น้ำเหลืองที่มีภูมิคุ้มกันสูง (high titer convalescent plasma) โดยองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US-FDA)<sup>19</sup>
- Primary vaccination คือวัคซีนป้องกันการโรคโควิด-19 2 เข็มแรกของอาสาสมัคร ยกเว้นในกรณีที่อาสาสมัครได้รับวัคซีนชนิด Ad26.COVID.2.S ของบริษัท Janssen หรือ Ad5-nCoV-S ของบริษัท CanSinoBIO ที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้เพียงการฉีดวัคซีน 1 ครั้ง
- Booster vaccination คือการได้รับวัคซีนเพื่อป้องกันโรคโควิด-19 เพิ่มเติมจาก primary vaccination

### ปัญหาทางจริยธรรม

- การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
- ข้อมูลพื้นฐานที่ได้จากการศึกษาทั้งหมดจะถูกเก็บเป็นความลับ ไม่มีการบันทึกข้อมูลที่สามารถใช้ระบุตัวตนของอาสาสมัครได้
- ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด ได้รับความยินยอมให้เข้าร่วมวิจัยโดยผู้ป่วยเอง ซึ่งตรงกับหลักความเคารพบุคคล (respect for person)
- การตรวจเลือดเพื่อวัดระดับภูมิคุ้มกัน ใช้การเจาะเลือดครั้งละ 5 มิลลิลิตร (ml) รวมทั้งหมด 3 ครั้ง ซึ่งการเจาะเลือดเป็นหัตถการที่มีความเสี่ยงต่ำ และใช้ปริมาณเลือดน้อยตามเกณฑ์ของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

### ข้อจำกัดทางการวิจัย

- การตรวจหาอาสาสมัครด้วยการใช้ rapid antigen test (antigen test kit) อาจส่งผลให้ไม่สามารถคัดกรองผู้ป่วยที่มีอาการแต่ตรวจด้วยชุดตรวจดังกล่าวเป็นลบแต่เมื่อตรวจยืนยันด้วย RT-PCR แล้วตรวจพบเชื้อได้
- จำนวนผู้ป่วยในการศึกษามีจำกัด และทำการเก็บสิ่งส่งตรวจภายในระยะเวลา 1 เดือน ซึ่งอาจมีการระบาดของสายพันธุ์ใดสายพันธุ์หนึ่งเป็นหลักส่งผลให้อาจตรวจพบสายพันธุ์หนึ่งในสัดส่วนที่สูงกว่าสายพันธุ์อื่น
- ระยะเวลาตรวจติดตามหลังติดเชื้อค่อนข้างสั้น
- มีการกระจายการให้วัคซีนเข็มกระตุ้นซึ่งอาสาสมัครสามารถตัดสินใจเข้ารับวัคซีนเข็มกระตุ้นได้อย่างอิสระ หากเข้าตามเกณฑ์การให้วัคซีนกระตุ้น จึงอาจไม่สามารถทำการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของภูมิคุ้มกันที่ 3 เดือนหลังจากการติดเชื้อได้ในผู้ป่วยที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น

### อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและแนวทางการแก้ไข

อาสาสมัครไม่มาตรวจติดตามระดับภูมิคุ้มกันที่ 1 หรือ 3 เดือนหลังการติดเชื้อ

- ให้ข้อมูลเน้นย้ำถึงแนวทางการเก็บข้อมูลของโครงการว่าจะมีการเก็บตัวอย่างเลือดซ้ำที่ 1 และ 3 เดือน
- โทรณัติหมายอาสาสมัครล่วงหน้า
- กำหนดช่วงเวลาในการเก็บสิ่งส่งตรวจที่ 1 เดือน และ 3 เดือนเป็นช่วง กล่าวคือระยะเวลา 1 เดือนกำหนดที่ 28-35 วัน และ 3 เดือนกำหนดที่ 84-100 วันหลังการติดเชื้อ เพื่ออำนวยความสะดวกแก่อาสาสมัครในการพิจารณาวันที่สะดวกในการมาตรวจติดตาม

อาสาสมัครไม่ได้เข้ารับการตรวจหาสายพันธุ์ของเชื้อ SARS-CoV-2

- เนื่องจากในช่วงที่มีการเก็บข้อมูล เชื้อสายพันธุ์ที่ระบาดในประเทศไทยเป็นเชื้อสายพันธุ์ Omicron เป็นหลัก และจะพิจารณาผลการตรวจหาสายพันธุ์ของอาสาสมัครที่มีข้อมูล หากแนวโน้มทั้งหมดเป็นเชื้อสายพันธุ์ Omicron กลุ่มอาสาสมัครที่ไม่ได้เข้ารับการตรวจหาสายพันธุ์ของเชื้ออาจพิจารณานำไปพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของภูมิคุ้มกันหลังติดเชื้อ

Omicron ในภาพรวม แต่จะไม่นำไปพิจารณาเปรียบเทียบความแตกต่างของการติดเชื้อสายพันธุ์ย่อยของ Omicron

**อาสาสมัครเข้ารับการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นในช่วงของการตรวจติดตาม**

- วิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของภูมิคุ้มกันภายหลังการติดเชื้อเฉพาะช่วงเวลาก่อนอาสาสมัครเข้ารับวัคซีนเข็มกระตุ้น และในส่วนของระดับภูมิคุ้มกันที่ตรวจได้หลังจากได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นจะรายงานแยกออกไปอีกส่วนหนึ่ง



## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรค Coronavirus disease 2019 (COVID-19) ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อ Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) ได้มีการรายงานอย่างเป็นทางการไปยังองค์การอนามัยโลก (World Health Organization) ครั้งแรกจากมณฑลฮออัน (Wuhan) ประเทศจีน จากการพบการระบาดเป็นวงกว้างของผู้ป่วยโรคปอดอักเสบติดเชื้อที่ไม่ทราบสาเหตุเมื่อช่วงเดือน ธันวาคม พ.ศ.2562 (ค.ศ.2019) <sup>20-22</sup> ซึ่งได้มีการวิเคราะห์พบเชื้อไวรัสที่มีลักษณะเข้าได้กับเชื้อ Coronavirus และเมื่อตรวจสอบสายพันธุกรรม (genetic) พบว่าเชื้อก่อโรคเป็นเชื้อ Coronavirus ในสกุล (genus) Betacoronavirus, subgenus sarbecovirus, Orthocoronavirinae subfamily และได้ให้ชื่อในเบื้องต้นว่า novel Coronavirus 2019 (nCoV-19) ก่อนได้รับการเปลี่ยนชื่อเป็น SARS-CoV-2 ในเวลาต่อมา<sup>23</sup>

เชื้อ Coronavirus เป็นเชื้อไวรัสชนิด enveloped, positive-sense, single-stranded RNA viruses (+ssRNA) ซึ่งมีหลากหลายสายพันธุ์ที่สามารถก่อโรคได้ทั้งในมนุษย์ สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมหลายชนิด รวมถึงนก โดยสามารถติดเชื้อได้ในหลายระบบ เช่น ทางเดินหายใจ ทางเดินอาหาร เป็นต้น โดยก่อนการอุบัติขึ้นของ SARS-CoV-2 ได้มีเชื้อ Coronavirus จำนวน 6 สปีชีส์ (species) ที่สามารถก่อโรคในมนุษย์ ประกอบด้วย 4 สปีชีส์ที่สามารถพบได้โดยทั่วไปซึ่งก่อโรคทางเดินหายใจส่วนบน (common cold) ได้แก่ 229E, OC43, NL63, และ HKU1 และ 2 สปีชีส์ที่ก่อให้เกิดการระบาดและมีอาการรุนแรงได้แก่ SARS-CoV ซึ่งเกิดการระบาดในประเทศจีนเมื่อปี 2002-2003 และ MERS-CoV ซึ่งมีการระบาดในช่วงปี 2012 ในพื้นที่ตะวันออกกลาง (Middle East)<sup>24</sup> จึงจัดว่า SARS-CoV-2 เป็นการระบาดครั้งใหญ่ของเชื้อ Coronavirus ครั้งที่ 3 ในรอบ 2 ทศวรรษ

โดยเชื้อ SARS-CoV-2 เป็นเชื้อในกลุ่ม Coronavirus ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น enveloped, positive-sense, single-stranded RNA viruses (+ssRNA) มีความยาวของสายพันธุกรรมประมาณ 30 กิโลเบสซึ่งมีความใกล้เคียงกับ SARS-CoV-1 ถึงร้อยละ 79.5 และใกล้เคียงกับ MERS-CoV ร้อยละ 50<sup>25</sup> โดยสารพันธุกรรมมีหน้าที่ในการควบคุมการสร้างทั้ง structural และ non-structural proteins รวม 29 ชนิด โดย structural proteins ที่สำคัญได้แก่ spike (S), membrane (M), envelope (E) และ nucleocapsid (N) proteins หน้าที่หลักของ S-protein หรือ spike protein เป็นตำแหน่งที่ใช้จับกับเซลล์ของสิ่งมีชีวิต (host receptor) และทำให้เชื้อไวรัสสามารถเข้าสู่เซลล์ได้ (membrane fusion) โดยเชื้อ SARS-CoV-2 อาศัย Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) เป็นตัวจับในการเข้าสู่เซลล์ของมนุษย์และเพิ่มจำนวนในลักษณะเดียวกับเชื้อ SARS-CoV<sup>26</sup> โดยมี

รายงานพบว่า S-protein ของ SARS-CoV-2 สามารถจับกับ human ACE2 (hACE2) ได้ดีกว่า SARS-CoV ถึง 10-20 เท่า<sup>27</sup> ซึ่งอาจส่งผลให้การกระจายของเชื้อเกิดขึ้นได้ง่ายและรวดเร็ว

ในส่วนของโปรตีน Spike (S-protein) จะถูกแบ่งเป็น 2 โปรตีนย่อย (subunit) ได้แก่ S1 และ S2 subunit โดย S1 subunit จะมีส่วนของ receptor binding domain (RBD) และ amino-terminal (N-terminal) domain โดยส่วนของ RBD จะทำหน้าที่จับกับ ACE2 โดยตรงส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของโปรตีนและ S2 subunit จะเป็นโปรตีนหลักในการควบคุมกระบวนการ membrane fusion และส่งผลให้ไวรัสสามารถเข้าสู่เซลล์มนุษย์ได้ในที่สุด<sup>26</sup> ส่งผลให้ S-protein โดยเฉพาะที่ตำแหน่ง RBD จึงเป็นเป้าหมายหลักในการพัฒนาวัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อ SARS-CoV-2 เนื่องจากมีผลโดยตรงในการยับยั้งการเข้าสู่เซลล์ของไวรัส<sup>28</sup>

หลังจากการระบาดในมณฑลหูอัน ได้มีการรายงานการระบาดของเชื้อนอกมณฑลหูอัน รวมถึงนอกประเทศจีน โดยประเทศไทยเป็นประเทศที่มีการรายงานผู้ป่วยยืนยันนอกประเทศจีนครั้งแรกซึ่งเป็นผู้ป่วยนักท่องเที่ยวชาวจีน<sup>29</sup> และต่อมาได้มีการระบาดเป็นวงกว้างในหลายประเทศทั่วโลก ส่งผลให้องค์การอนามัยโลกได้มีการประกาศให้โรค COVID-19 หรือการติดเชื้อ SARS-CoV-2 เป็นการระบาดในระดับ pandemic ในเดือนมีนาคม พ.ศ. 2563 (ค.ศ.2020)<sup>30</sup> และจนถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2566 (ค.ศ.2023) ได้มีการรายงานผู้ป่วยยืนยันแล้วกว่า 768 ล้านรายและผู้เสียชีวิตกว่า 6.9 ล้านรายทั่วโลก

นอกจากผลกระทบจากผู้ป่วยติดเชื้อและผู้เสียชีวิตแล้ว ผลกระทบจากมาตรการป้องกันและควบคุมการระบาด เช่น การปิดสถานประกอบการชั่วคราว การงดการเรียนการสอนในชั้นเรียน ยังส่งผลกระทบเป็นวงกว้างทั้งต่อด้านเศรษฐกิจและสังคม โดยมีการรายงานว่ารายได้มวลรวม (shared grossed domestic product) ของทั่วโลกลดลงกว่าร้อยละ 6.7 ในช่วงปี 2020 มีอัตราการว่างงานสูงขึ้น มีผลกระทบทางด้านประสิทธิภาพในการศึกษาซึ่งรวมถึงการศึกษาทางการแพทย์ (medical education) ด้วย เป็นต้น<sup>31-33</sup> รวมถึงจำนวนผู้ป่วยที่มีจำนวนมากเกินกว่าศักยภาพของระบบสาธารณสุขส่งผลให้เกิดปัญหาในการดูแลผู้ป่วยโรคอื่น ๆ ที่ไม่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 เนื่องจากขาดแคลนบุคลากร เครื่องมือ รวมถึงหอผู้ป่วยสามัญและวิกฤติที่ปรับเป็นหอผู้ป่วยโรค COVID-19<sup>34</sup>

เพื่อลดปัญหาด้านสาธารณสุขเพื่อลดผลกระทบของการระบาดต่อภาวะเศรษฐกิจและสังคม การพัฒนาวัคซีนเพื่อลดความรุนแรงของโรคและการระบาดได้มีการดำเนินการอย่างรวดเร็ว โดยปัจจุบันได้มีวัคซีนที่ผ่านการรับรองจากองค์การอนามัยโลกให้ใช้ในภาวะฉุกเฉินแล้ว 8 ชนิด ได้แก่ BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), AZD1222 หรือ ChAdOx nCoV-19 (AstraZeneca/Oxford และ Covishield), Ad26.COVS.2.S (Janssen), Nuvaxovid (Novavax),

CoronaVac (Sinovac), Covaxin (Bharat India) และ BIBP vaccine (Sinopharm)<sup>35</sup> โดยวัคซีนแต่ละชนิดมีประสิทธิภาพในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันและการป้องกันการติดเชื้อรวมถึงลดอัตราการเสียชีวิตที่ต่างกัน<sup>11, 36-40</sup> โดยการศึกษาภายหลังพบว่าระดับของภูมิคุ้มกันตอบสนองมีแนวโน้มที่จะสัมพันธ์กับประสิทธิภาพของวัคซีน กล่าวคือวัคซีนที่สามารถกระตุ้นระดับของภูมิคุ้มกันได้สูงกว่าจะมีประสิทธิภาพต่อการป้องกันการติดเชื้อแบบมีอาการสูงกว่า<sup>41, 42</sup>

เชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Omicron หรือ B.1.1.529 เป็นเชื้อสายพันธุ์ที่มีการรายงานครั้งแรกเมื่อเดือนพฤศจิกายน 2021 จากสาธารณรัฐบอตสวานา (Botswana)<sup>43</sup> เป็นเชื้อ SARS-CoV-2 ที่มีการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนส์ที่ควบคุมการสร้างโปรตีนหนาม (Spike-gene, S-gene) สูงถึง 34 ตำแหน่ง ซึ่งเป็นจำนวนที่สูงที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับสายพันธุ์ที่น่ากังวล (Variant of concern, VOCs) ก่อนหน้า<sup>44</sup> และเมื่อได้ทำการวิเคราะห์ลักษณะ Spike protein ของเชื้อสายพันธุ์ Omicron เปรียบเทียบกับสายพันธุ์ Delta พบว่า S-protein ของสายพันธุ์ Omicron มีคุณสมบัติ hydrophobic มากกว่าเนื่องจากการมีกรด amino acid เช่น leucine, phenylalanine ที่มากกว่าส่งผลให้โครงสร้างของ S-protein มีความเสถียรมากกว่า นอกจากนี้ในหลายตำแหน่งของการกลายพันธุ์ยังพบว่าสัมพันธ์กับความสามารถในการจับของ S-protein ในตำแหน่ง RBD ต่อ ACE-2 receptor บนเซลล์ของมนุษย์ได้มากกว่าเชื้อสายพันธุ์ Delta<sup>45</sup> และสายพันธุ์ Omicron สามารถหลบหลีกภูมิคุ้มกันได้สูงมาก ส่งผลให้ประสิทธิภาพของวัคซีนลดลงอย่างมาก โดยจากการรายงานของ Public Health England เมื่อวันที่ 14 มกราคม 2022 พบว่าประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อสายพันธุ์ Omicron แบบมีอาการของวัคซีน BNT162b2, ChAdOx1 nCoV19, และ mRNA-1273 ลดลงเป็นอย่างมากหลังจากผ่านไป 20-24 สัปดาห์ โดยมีประสิทธิภาพใกล้เคียงร้อยละ 0 และจะมีประสิทธิภาพในการป้องกันประมาณร้อยละ 60-80 หลังจากได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น<sup>46</sup>

เชื้อสายพันธุ์ Omicron ได้มีสายพันธุ์ย่อย (subvariants) จำนวนมากเช่น BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.4, BA.5 ฯลฯ โดยสายพันธุ์ย่อย BA.2 มีจำนวนของตำแหน่งการกลายพันธุ์น้อยกว่าสายพันธุ์ BA.1 แต่พบว่าสามารถกระจายเชื้อได้ดีกว่าสายพันธุ์ BA.1 มีอัตราการเพิ่มของจำนวนผู้ป่วย (growth rate) สูงกว่าสายพันธุ์ BA.1 ร้อยละ 75 ในช่วงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2565 (ค.ศ.2022)<sup>47</sup> ซึ่งสายพันธุ์ที่ระบาดจะมีการเปลี่ยนแปลงตามเวลาที่ผ่านไป เช่นในเดือนสิงหาคม พ.ศ.2565 (ค.ศ. 2022) สายพันธุ์ BA.5 เป็นสายพันธุ์ที่ตรวจพบมากที่สุดหลายประเทศ เช่น อังกฤษ สหรัฐอเมริกา โดยสายพันธุ์ BA.5 นั้นมีการกลายพันธุ์ของโปรตีนหนาม (Spike protein) อีก 6 ตำแหน่งเมื่อเปรียบเทียบกับสายพันธุ์ BA.2 และเมื่อทำการวิเคราะห์ความสามารถในการหลบหลีกภูมิคุ้มกันด้วยวิธี neutralizing antibody titers พบว่าเมื่อนำซีรัมจากผู้ที่ได้รับวัคซีน BNT162b2 เข็มที่ 3 ที่เวลา 2 สัปดาห์หลังจากได้รับวัคซีนพบว่าซีรัมสามารถยับยั้งเชื้อสายพันธุ์ดั้งเดิมได้ได้ถึง titer 5783 ในขณะที่

ที่เชื้อ SARS-CoV-2 Omicron BA.1 สามารถยับยั้งเชื้อได้ที่ titer 900 และ titer 275 ต่อสายพันธุ์ BA.4 และ BA.5 ซึ่งบ่งชี้ถึงความสามารถในการหลบหลีกภูมิคุ้มกันที่เกิดจากวัคซีนที่สูงกว่าสายพันธุ์ดั้งเดิมและสายพันธุ์ Omicron BA.1<sup>48</sup>

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่าการเกิดการติดเชื้อหลังจากได้รับวัคซีน (breakthrough infection) มีแนวโน้มสัมพันธ์กับความสามารถในการหลบหลีกภูมิคุ้มกันชนิด humeral immune หรือ antibodies ดังจะเห็นว่าเชื้อสายพันธุ์ Omicron ที่มีการเปลี่ยนแปลงของ S-protein มากที่สุด สัมพันธ์กับการลดลงของความสามารถในการยับยั้งเชื้อ (neutralizing) สูงที่สุดและเกิด breakthrough infection ได้สูงที่สุด ในขณะที่การตอบสนองด้วย cellular immunity หรือ T-cell response พบว่าส่วนใหญ่จะไม่มี ความแตกต่างกันในแต่ละสายพันธุ์<sup>49</sup>

การที่วัคซีนถูกออกแบบมาโดยมี SARS-CoV-2 สายพันธุ์ดั้งเดิมเป็นต้นแบบ การติดเชื้อในผู้ได้รับวัคซีนมาแล้วซึ่งเป็นเชื้อที่มีลักษณะโปรตีนหนาม (Spike protein) ที่แตกต่างกันจะส่งผลให้เกิดระดับภูมิคุ้มกันที่ต่างกัน รวมถึงสามารถเกิดภูมิคุ้มกันข้ามสายพันธุ์ เช่น การศึกษาของ Thomas Lechmere และคณะพบว่าผู้ที่ได้รับวัคซีน ChAdOx1 nCoV-19 หรือ BNT162b2 ครบจำนวน 2 ครั้ง และเกิดการติดเชื้อ SARS-CoV-2 Delta variant จะเกิดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่สามารถยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 Omicron variant ได้ดีกว่าผู้ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน (ลดลงจาก Delta variant 6.9 เท่า และ 28.9 เท่า ตามลำดับ)<sup>50</sup> หรือเรียกภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นในผู้ที่เคยได้รับวัคซีนแล้วเกิดการติดเชื้อว่าภูมิคุ้มกันแบบผสม (hybrid immunity)

ข้อมูลจากการศึกษาทางภูมิคุ้มกันวิทยาพบว่า การเกิด hybrid immunity (การถูกกระตุ้นอย่างน้อย 3 ครั้งด้วย  $\geq 1$  วัคซีน และ  $\geq 1$  การติดเชื้อ) จะเกิดระดับของภูมิคุ้มกันเมื่อวัดด้วยวิธี neutralization capacity ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ทุกสายพันธุ์รวมถึง Omicron ที่สูงกว่าภูมิคุ้มกันที่เกิดจากการได้รับวัคซีน 2 เข็ม<sup>51</sup> รวมถึงยังมีหลายการศึกษาสนับสนุนการเพิ่มขึ้นของการตอบสนองของ T cell, B cell, antibody นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของ antibody ที่ 6 เดือนยังคงสูงมาก โดยระดับของ neutralizing antibody titer ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ancestral, Beta, Delta สูงกว่าภูมิคุ้มกันที่เกิดจากวัคซีนเพียงอย่างเดียวถึง 5-17 เท่า และยังตรวจพบภูมิคุ้มกันเยื่อเมือก (mucosal immunity) แม้ผ่านไปแล้วกว่า 10 เดือน<sup>52, 53</sup> รวมถึงอัตราการลดลงของภูมิคุ้มกันในกลุ่ม hybrid immunity หลังจากได้วัคซีนพบว่าน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่เคยติดเชื้อมาก่อน (more sustained immunity)<sup>54, 55</sup>

สำหรับข้อมูลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงภูมิคุ้มกันหลังการติดเชื้อในประเทศไทย มีการศึกษาของ Pichanun Mongkolsucharitkul และคณะ จากคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล



มหาวิทยาลัยมหิดล พบว่าในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนอย่างน้อย 2 เข็มและมีการติดเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Delta มีการเพิ่มขึ้นของ surrogate virus neutralization test (sVNT) ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Delta อยู่ที่ 2.1-2.8 เท่า<sup>56</sup>

นอกจากข้อมูลการศึกษาทางด้านภูมิคุ้มกันวิทยาแล้ว ยังมีข้อมูลทางคลินิกสนับสนุนการป้องกันการติดเชื้อในกลุ่มประชากรที่มี hybrid immunity เช่นการศึกษาของ Altarawneh และคณะ รายงานจากประเทศกาตาร์ในช่วงการระบาดของสายพันธุ์ Omicron BA.1 และ Omicron BA.2 โดยใช้อ้างอิงข้อมูลประชากรวิเคราะห์ประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อโควิด 19 ในกลุ่มประชากรที่เคยติดเชื้ออย่างเดี่ยว เคยได้รับวัคซีนอย่างเดี่ยว และเคยได้รับวัคซีนและติดเชื้อ พบว่ากลุ่มประชากร hybrid immunity มีอัตราการป้องกันโรคโควิด 19 แบบมีอาการได้ดีที่สุด นอกจากนี้รายงานนี้ยังพบว่าประสิทธิภาพในการป้องกันลดลงตามระยะเวลาจากวัคซีนเข็มสุดท้ายหรือจากการติดเชื้อ โดยอัตราการลดลงของประสิทธิภาพในกลุ่ม hybrid immunity จะลดลงช้าที่สุด<sup>57</sup>



### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบวิธีวิจัย

Prospective cohort analytic study

#### ประชากรในการวิจัย

##### เกณฑ์การคัดเลือก (inclusion criteria)

- อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- มีประวัติได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ครบ 2 เข็ม (primary vaccination) อย่างน้อย 2 สัปดาห์
- มีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับโรคโควิด-19 โดยมีอาการไม่เกิน 5 วัน วันที่มาเข้ารับบริการตรวจรักษาที่คลินิกโรคอุบัติใหม่ (EID clinic) ที่อาคารจงกลณี วัฒนวงศ์ ชั้น 3 ในช่วงเดือนเมษายน 2565
- มีผลตรวจหาเชื้ออย่างรวดเร็วจากการป้ายโพรงจมูกและคอ (nasopharyngeal and throat swab) ด้วยวิธี antigen test kit เป็นบวก (ตรวจพบเชื้อ) ซึ่งใช้ชุดตรวจของ Panbio™ จากบริษัท Abbott และทำการตรวจโดยเทคนิคการแพทย์วิชาชีพที่มีความชำนาญในการตรวจและแปลผล
- แพทย์พิจารณาให้การดูแลรักษาต่อเป็นผู้ป่วยนอก (outpatient – mild diseases)

##### เกณฑ์การคัดออก (exclusion criteria)

- อาสาสมัครปฏิเสธการเข้าร่วมโครงการหรือไม่ยินยอมเข้าร่วมโครงการ
- อาสาสมัครมีประวัติป่วยเป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิด
- อาสาสมัครมีประวัติป่วยเป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องที่เกิดขึ้นภายหลังที่มีความรุนแรง เช่น โรค HIV ที่ไม่ได้รับการรักษา หรือมีระดับ CD4<sup>+</sup> T-cell น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อมิลลิลิตร
- อาสาสมัครมีประวัติป่วยด้วยโรคที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันในขนาดสูง เช่น โรคภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (autoimmune disease) หรือผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะ (organ transplantation recipients)

- อาสาสมัครมีประวัติเป็นโรคมะเร็งที่อยู่ระหว่างให้การรักษายาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา รวมถึงโรคเนื้องอกทางโลหิตวิทยาที่ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยา (เช่น chronic lymphocytic leukemia)
- อาสาสมัครมีประวัติเคยได้รับ antibody เช่น intravenous immunoglobulin
- อาสาสมัครมีประวัติเคยได้รับหรือได้รับ monoclonal antibody เพื่อป้องกันหรือรักษาการติดเชื้อ SARS-CoV-2

### **ขนาดของกลุ่มประชากร (sample size)**

เนื่องจาก ณ เวลาที่ออกแบบการศึกษายังไม่มีข้อมูลการเกิดภูมิคุ้มกันข้ามสายพันธุ์ของ SARS-CoV-2 Omicron variant มาก่อน นอกจากนี้ประเทศไทยยังมีความหลากหลายของชนิดวัคซีนที่ได้รับทั้ง primary regimen และเข็มกระตุ้น (booster) การศึกษานี้จึงเป็น pilot study โดยประมาณการจำนวนอาสาสมัครไว้ประมาณ 100 ราย

### **การเข้าถึงอาสาสมัคร (approach to participants)**

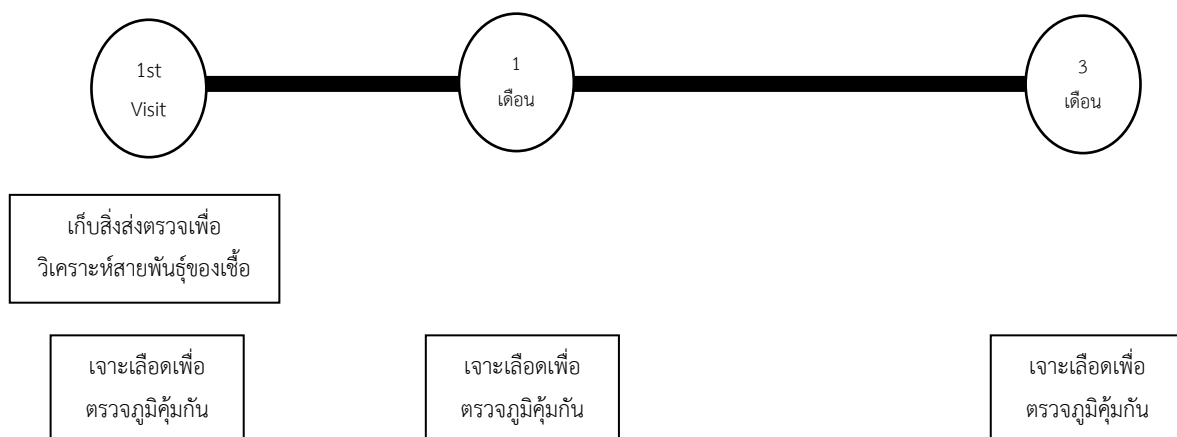
ผู้ช่วยวิจัยให้ข้อมูลโครงการวิจัยกับอาสาสมัครภายในห้องตรวจที่คลินิกโรคอุบัติใหม่ (EID Clinic) ซึ่งเป็นห้องปิด มีความเป็นส่วนตัว การดำเนินการให้ข้อมูลและขอความยินยอมจะเกิดขึ้นภายหลังผู้ป่วยได้รับการซักประวัติ การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการรวมถึงรังสีวิทยาเพิ่มเติม และการให้การรักษาด้วยยา (medical treatment) ตามแนวทางการดูแลผู้ป่วยของกรมการแพทย์และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แล้ว เพื่อให้ความมั่นใจแก่อาสาสมัครว่าการเข้าร่วมหรือไม่เข้าร่วมโครงการจะไม่ส่งผลกระทบต่อการศึกษา การดูแลรักษา โดยให้ข้อมูลอันประกอบด้วยขั้นตอนการดำเนินการศึกษา ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นแก่อาสาสมัคร ประโยชน์ที่อาสาสมัครจะได้รับ รวมถึงการตอบข้อสงสัยจนอาสาสมัครเข้าใจ และให้เวลาการตัดสินใจโดยอิสระ หากอาสาสมัครให้ความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาจะมีการลงนามในเอกสารยินยอมเข้าร่วมการศึกษา โดยใช้อักษรย่อของชื่อและนามสกุล เพื่อปกป้องความเป็นส่วนตัวของอาสาสมัคร ทั้งนี้ขั้นตอนดังกล่าวจะดำเนินการก่อนทำการศึกษา

### **ขั้นตอนการทำวิจัย**

1. ให้ข้อมูลและขอความยินยอมในการเข้าร่วมการศึกษาแก่อาสาสมัคร

2. รวบรวมข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ได้แก่ เพศ, อายุ, โรคประจำตัวของอาสาสมัคร, ประวัติการได้รับวัคซีน (ชนิด จำนวน และวันที่ได้รับในแต่ละเข็ม), อาการและอาการแสดงของโรค, วันที่ตรวจพบ antigen test kit ให้ผลบวกครั้งแรก, และยาต้านไวรัสที่ผู้ป่วยได้รับ (ถ้ามี)
3. เก็บตัวอย่างจากโพรงจมูก (nasopharyngeal swab) ส่งไปยังห้องปฏิบัติการด้วย viral transport media (VTM) เพื่อนำไปตรวจหาสายพันธุ์ของเชื้อก่อโรคของอาสาสมัครโดยบุคลากรที่มีความชำนาญภายในห้องปฏิบัติการที่มีความปลอดภัยทางชีวภาพ
4. เก็บตัวอย่างเลือดอาสาสมัครโดยบุคลากรที่มีความชำนาญ โดยใช้ตัวอย่างเลือดประมาณ 5 มิลลิลิตร (ml) บรรจุในหลอดสีแดง (clotted blood) เพื่อนำไปวิเคราะห์ภูมิคุ้มกัน
5. นัดหมายอาสาสมัครในการเก็บตัวอย่างเลือดครั้งต่อไป ได้แก่ 1 เดือนหลังการวินิจฉัย (28-35 วัน) และ 3 เดือนหลังการวินิจฉัย (84-98 วัน)
6. อาสาสมัครสามารถตัดสินใจเข้ารับการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้น (booster) เมื่อตรงกับเกณฑ์การให้วัคซีนเข็มกระตุ้นซึ่งกำหนดโดยหน่วยงานของรัฐได้อย่างอิสระ
7. เก็บข้อมูลวันที่อาสาสมัครได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (ถ้ามี)
8. นำตัวอย่างเลือดไปวิเคราะห์ด้วยวิธี surrogate virus neutralizing test โดยบุคลากรที่มีความชำนาญในห้องปฏิบัติการที่มีความปลอดภัยชีวภาพระดับ 2 (Biosafety level 2; BSL 2)
9. ทำการวิเคราะห์ข้อมูลและสรุปตามแผนการศึกษา

รูปที่ 1 แสดงแผนภาพการดำเนินการวิจัย



## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

### การวินิจฉัยโรคโควิด-19 ด้วยชุดตรวจ rapid antigen test kit (ATK)

ใช้ชุดตรวจ Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device ของบริษัท Abbott โดยนำมาไม่เก็บสิ่งส่งตรวจ (swab) ไปจุ่มลงในสารละลาย buffer และนำไปหยดลงบนชุดตรวจจำนวน 5 หยด จากนั้นอ่านผลภายใน 15 นาที ผู้ป่วยที่มีผลขึ้นทั้งแถบควบคุม (control) และแถบทดสอบ (test) จะรายงานผลเป็นบวก ซึ่งมีความจำเพาะต่อเชื้อ SARS-CoV-2 ร้อยละ 99.8 ตามข้อมูลจากผู้ผลิต<sup>58</sup> และมากกว่าร้อยละ 99 ตามการรายงานจากแอฟริกาใต้ในช่วงการระบาดของสายพันธุ์ Omicron<sup>59</sup>

### การตรวจวิเคราะห์สายพันธุ์ของเชื้อ SARS-CoV-2

ใช้วิธี point mutation array (PMA) โดยใช้ชุดตรวจ Novaplex™ SARS-CoV-2 variants VII ในการวิเคราะห์สายพันธุ์ โดยอาศัยการตรวจ real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) ในตำแหน่งยีนส์ที่มีการกลายพันธุ์ที่จำเพาะต่อสายพันธุ์ที่สนใจ โดยในชุดตรวจจะมีการตรวจยีนส์ 4 ตำแหน่งได้แก่ RdRP, N501Y, E484A, HV69/70 deletion โดยเชื้อสายพันธุ์ Omicron BA.1 และ BA.2 จะตรวจพบ E484A, N501Y, และ RdRP genes แต่ Omicron BA.2 จะตรวจไม่พบ HV69/70 deletion<sup>60</sup>

### การตรวจ surrogate virus neutralization test

ทดสอบ surrogate virus neutralization test ของซีรัมที่ต้องการทำการทดสอบกระทำตามขั้นตอนที่แนะนำโดยผู้ผลิต (cPASS™ GenScript) โดยนำซีรัมที่ต้องการทดสอบไปทำการเจือจางในอัตราส่วน 1:10 และนำไปบ่มกับสาร horseradish peroxidase-receptor binding domain (HRP-RBD) ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 30 นาทีเพื่อให้เกิดการจับกันระหว่าง neutralizing antibodies และ RBD จากนั้นนำซีรัมที่ผ่านการบ่มแล้วใส่ลงในภาชนะที่มีการเคลือบไว้ด้วย human angiotensin-converting enzyme-2 (hACE2) หรือ cPASS kit plate ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 15 นาทีและทำการล้างออกด้วยน้ำยาล้างของผู้ผลิต หากสาร HRP-RBD ไม่ถูกจับด้วย neutralizing antibodies ในซีรัมจะเข้าไปจับกับ hACE2 ที่ถูกเคลือบไว้บนภาชนะและหลงเหลืออยู่บนภาชนะหลังจากการล้าง จากนั้นทำการเติมสาร 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) และทำการบ่มอีก 15 นาทีที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส และใส่ stop solution หากบนภาชนะ (plate) มีการจับกันของ HRP-RBD และ neutralizing antibodies จะเปลี่ยนสารละลายจากสีฟ้าเป็นสีเหลือง

ทำการอ่านค่าโดยการใช้อินทิเกรต optical density ของแสงที่มีความยาวคลื่น 450 nm โดยเปรียบเทียบกับ negative control และทำการคำนวณเปอร์เซ็นต์การยับยั้ง (percent inhibition, %inhibition) โดยวิธีคำนวณ

$$\text{Percent signal inhibition} = \left(1 - \left(\frac{\text{OD of sample}}{\text{OD of negative control}}\right)\right) \times 100\%$$

การรายงานผลตามคำแนะนำของผู้ผลิตการมีเปอร์เซ็นต์การยับยั้งมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 จะแปลผลเป็นผลบวกหรือมีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ SARS-CoV-2<sup>18</sup> หรือหากมีระดับการยับยั้งมากกว่าร้อยละ 80 แปลผลว่าเป็นภูมิตอบสนองระดับสูง (high titer sVNT) โดยอ้างอิงจากเกณฑ์ของ US-FDA ในการใช้ high titer convalescent plasma<sup>19</sup>

การตรวจสอบระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อสายพันธุ์ต่าง ๆ กระทำโดยใช้ HRP-RBD ที่จำเพาะต่อสายพันธุ์ที่ต้องการทดสอบ

### การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์

#### การรายงานลักษณะพื้นฐานของอาสาสมัคร

- สำหรับข้อมูลที่เป็นลักษณะกลุ่ม (categorical data) หรือการจัดลำดับ (ordinal data) รายงานในรูปแบบความถี่ (ร้อยละ) และทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยวิธี Chi square และ Fisher exact test
- สำหรับข้อมูลที่เป็นค่าต่อเนื่อง (continuous data) รายงานในรูปแบบค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean and standard deviation) หรือค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (median and interquartile range) และทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มโดยวิธี Student's t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายของข้อมูลปกติและไม่ปกติ (normal and abnormal distribution) ตามลำดับ

#### การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลการยับยั้งเชื้อ

- การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลการยับยั้งเชื้อ (neutralization) ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Original, Omicron BA.1, Omicron BA.2 ในช่วงเวลาเดียวกันใช้การวิเคราะห์ analysis of variants (ANOVA)
- การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลการยับยั้งเชื้อ (neutralization) ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Original, Omicron BA.1, Omicron BA.2 โดยรวมที่มีการเปลี่ยนแปลงใช้การวิเคราะห์ mixed-effect model

- การวิเคราะห์เปรียบเทียบผลการยับยั้งเชื้อ (neutralization) ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ Original, Omicron BA.1, Omicron BA.2 เปรียบเทียบระหว่างสายพันธุ์ที่อาสาสมัครติดเชื้อใช้การวิเคราะห์ mixed-effect model
- วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของภูมิคุ้มกันโดยใช้การวิเคราะห์ mixed-effect model



## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### ลักษณะของประชากรในการศึกษา

ในช่วงเดือนเมษายน พ.ศ. 2565 มีอาสาสมัครที่ตรงตามเกณฑ์การคัดเลือก อายุมากกว่า 18 ปี ที่มีอาการและอาการแสดงของโรคโควิด-19 ไม่เกิน 5 วัน และได้รับการวินิจฉัยโรคโควิด-19 ณ คลินิกโรคอุบัติใหม่ (EID Clinic) โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ด้วยวิธี antigen test kit (ATK) ซึ่งสมัครใจเข้าร่วมงานวิจัยทั้งสิ้น 109 ราย ซึ่งใกล้เคียงกับจำนวนของอาสาสมัครที่ประมาณการไว้

อาสาสมัครส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (79 ราย คิดเป็นร้อยละ 72.5) โดยมีความมัธยฐานของอายุที่ 36 ปี และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์อายุที่ 28-45 ปี โดยอาสาสมัคร 65 ราย (ร้อยละ 59.6) เป็นบุคลากรทางการแพทย์ และอาสาสมัครจำนวน 44 ราย (ร้อยละ 37.6) มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคโควิด-19 รุนแรง เช่น ดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 25 กิโลกรัมต่อตารางเมตรจำนวน 41 ราย (ร้อยละ 37.6) โรคเบาหวานจำนวน 5 ราย (ร้อยละ 4.6) เป็นต้น โดยลักษณะพื้นฐานของประชากรในการวิจัยได้แสดงในตารางที่ 2

#### ตารางที่ 2 ลักษณะพื้นฐานของอาสาสมัครในการวิจัย

Characteristic	N (%)
Age in years, median (IQR)	36 (28-45)
Female, N (%)	79 (72.5)
Healthcare worker status	65 (59.6)
Body mass index (BMI), median (IQR)	23.21 (20.76-27.06)
Predisposing condition, N (%)	44 (40.4)
BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	41 (37.6)
Diabetes mellitus	5 (4.6)
Hypertension	4 (3.7)
Chronic lung disease	3 (2.8)
Cardiovascular disease	3 (2.8)

#### ข้อมูลการได้รับวัคซีนในอาสาสมัคร

อาสาสมัครทุกรายได้รับ primary vaccination ตามเกณฑ์การคัดเลือก โดย primary vaccination ที่มีสัดส่วนสูงที่สุดคือการได้รับวัคซีนชนิดเชื้อตาย (inactivated virus vaccine) จาก



บริษัท Sinovac หรือ Sinopharm รวม 77 ราย คิดเป็นร้อยละ 70.6 ตามด้วยวัคซีน AZD1222 (ChAdOx nCoV-19) จากบริษัท AstraZeneca/Oxford จำนวน 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.3 และมีประชากรที่ได้รับ primary vaccination ด้วยรูปแบบ heterologous vaccination จำนวน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.1 โดยพบว่าอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนตั้งต้นชนิดเชื้อตายมีค่ามัธยฐานอายุและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ที่ 36 (28-45) ปีซึ่งน้อยกว่ากลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนตั้งต้นชนิด AZD1222 ที่มีค่ามัธยฐานอายุและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ที่ 47 (31-55) ปีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value=0.047)

อาสาสมัครจำนวน 108 ราย (ร้อยละ 99.1) ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (booster vaccination) ก่อนเข้าร่วมการวิจัย โดยมีอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นจำนวน 2 เข็ม (รวมทั้งหมด 4 เข็ม) จำนวน 77 ราย คิดเป็นร้อยละ 70.6 และอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นจำนวน 1 เข็ม (รวมทั้งหมด 3 เข็ม) จำนวน 31 ราย คิดเป็นร้อยละ 28.4 และในอาสาสมัครที่ไม่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นได้รับวัคซีน primary vaccination ชนิด AZD1222 ตามด้วย BNT162b2

ในส่วนของระยะเวลาจากวัคซีนเข็มสุดท้ายจนถึงวันเข้าร่วมการวิจัยมีค่ามัธยฐานที่ 93 วัน และค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ที่ 83-103 วัน โดยมีร้อยละของอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนในช่วง 2-3 เดือน และ 3-4 เดือนที่ร้อยละ 39 และ 47 ตามลำดับ

### ตารางที่ 3 ประวัติการได้รับวัคซีนของอาสาสมัคร

Vaccination history		
Vaccination regimens, N (%)		
<u>Primary vaccination</u>	<u>Booster vaccination</u>	
2-dose of inactivated virus vaccine	2-dose of mRNA-vaccines	42 (38.5)
2-dose of inactivated virus vaccine	AZD1222 and mRNA-vaccine	28 (25.7)
2-dose of AZD1222	2-dose of mRNA vaccine	7 (6.42)
2-dose of inactivated virus vaccine	1-dose of AZD1222	3 (2.75)
2-dose of inactivated virus vaccine	1-dose of mRNA-vaccine	4 (3.67)
2-dose of AZD1222	1-dose of mRNA-vaccine	14 (12.84)
Inactivated virus then AZD1222	1-dose of mRNA-vaccine	3 (2.75)
AZD1222 then mRNA-vaccine	1-dose of mRNA-vaccine	7 (6.42)
AZD1222 then BNT162b2	No booster	1 (0.91)
Duration from last vaccination to enrollment (days), N (%)		
Days	median (IQR)	93 (83-103)
Less than 1 month		7 (6.42)
1 – 2 months		5 (4.6)
2 – 3 months		39 (35.8)

Vaccination history	
3 - 4 months	47 (43.1)
More than 4 months	11 (10.1)

### ข้อมูลการติดเชื้อของอาสาสมัครและการรักษา

อาสาสมัครทุกรายปฏิเสธประวัติการติดเชื้อโควิด-19 ก่อนหน้าการเข้าร่วมการวิจัยนี้ โดยอาสาสมัครมีจำนวนวันที่มีอาการก่อนเข้าร่วมวิจัยที่ 1, 2, 3, 4, และ 5 วันที่ร้อยละ 30.3, 26.1, 25.7, 11.9, และ 5.5 ตามลำดับ

สายพันธุ์ที่อาสาสมัครติดเชื้อ มีข้อมูลทั้งสิ้น 93 ราย (ร้อยละ 85.3) ในจำนวนของอาสาสมัครที่มีข้อมูลพบว่าสายพันธุ์ที่พบส่วนใหญ่เป็นสายพันธุ์ SARS-CoV-2 Omicron BA.2 เป็นจำนวน 91 ราย คิดเป็นร้อยละ 97.8 และอีก 2 รายเป็นการติดเชื้อ SARS-CoV-2 Omicron BA.1 จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.2

ในส่วนของ การได้รับการรักษาของอาสาสมัคร อาสาสมัครทุกรายได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยนอกตามเกณฑ์การคัดเข้า โดยอาสาสมัครส่วนใหญ่หรือร้อยละ 80.7 ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ได้รับยาต้านไวรัส favipiravir ร้อยละ 12.8 และได้รับยาต้านไวรัส molnupiravir ร้อยละ 6.4

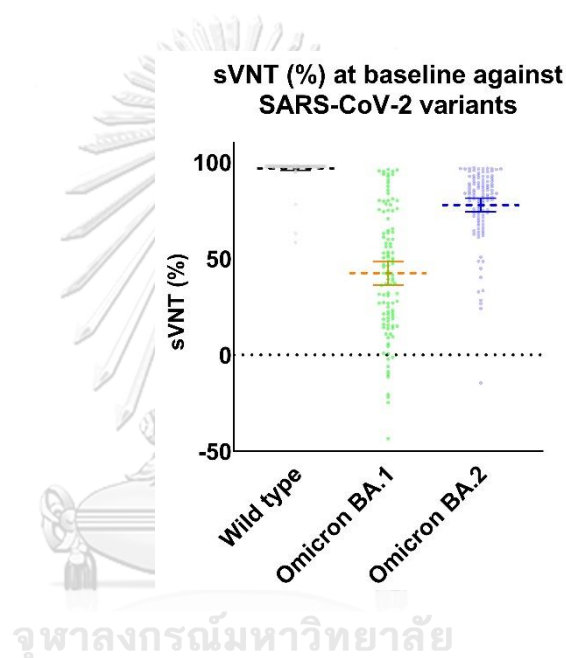
### ตารางที่ 4 ข้อมูลสรุปเกี่ยวกับการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในอาสาสมัคร

SARS-CoV-2 infection	
Duration of symptoms (days), N (%)	
1 days	33 (30.3)
2 days	29 (26.1)
3 days	28 (25.7)
4 days	13 (11.9)
5 days	6 (5.5)
Infecting variant of SARS-CoV-2 (n=93)	
SARS-CoV-2 Omicron BA.1, N (%)	2 (2.2)
SARS-CoV-2 Omicron BA.2, N (%)	91 (97.8)
Treatment, N (%)	
No antiviral	88 (80.7)
Favipiravir	14 (12.8)
Molnupiravir	7 (6.4)

### ระดับภูมิคุ้มกัน sVNT ในการวัดครั้งแรก (baseline) และปัจจัยที่ส่งผลต่อระดับการยับยั้ง

การวิเคราะห์ระดับภูมิคุ้มกันยับยั้งเชื้อด้วยวิธี surrogate virus neutralization test (sVNT) จากการตรวจครั้งแรกหรือค่าพื้นฐาน (baseline) พบว่าร้อยละของการยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 wild type, Omicron BA.1 และ Omicron BA.2 มีค่าเฉลี่ยและช่วงความเชื่อมั่น 95% (mean and 95% confidence interval) ที่ 96.8 (95.8-97.9), 42.4 (36.3-48.6), และ 77.8 (74.2-84.1) ตามลำดับ ซึ่งทั้งหมดมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่  $p\text{-value} < 0.001$  ดังรูปที่ 2

**รูปที่ 2** ระดับการยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ wild type, Omicron BA.1 และ Omicron BA.2



ในส่วนของปัจจัยที่มีผลต่อระดับ sVNT พบว่าการได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นอย่างน้อย 1 เข็มสัมพันธ์กับระดับ sVNT ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 wild type และ SARS-CoV-2 Omicron BA.2 สูงกว่าการไม่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นที่  $p\text{-value} < 0.01$  แต่ไม่พบความแตกต่างต่อเชื้อ SARS-CoV-2 Omicron BA.1 ( $p\text{-value} = 0.112$ ) รวมถึงยังพบว่าการได้รับวัคซีนชนิด viral vector (AZD1222) หรือ mRNA vaccine (BNT162b2 หรือ mRNA-1273) อย่างน้อย 2 เข็มขึ้นไป จะมีระดับการยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 wild type สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับวัคซีนชนิดดังกล่าวเพียง 1 เข็มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p\text{-value} = 0.014$ ) ตามตารางที่ 5

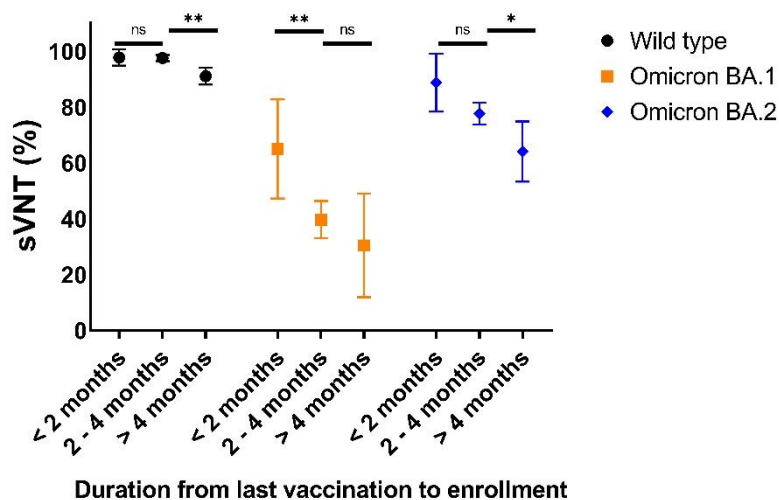
ตารางที่ 5 ระดับการยับยั้งเชื้อ (sVNT (%)) ต่อเชื้อสายพันธุ์ wild type, Omicron BA.1 และ Omicron BA.2

sVNT (%) against specific variants with mean and 95% confidence interval					
Wild type		Omicron BA.1		Omicron BA.2	
96.8 (95.8-97.9)		42.4 (36.3-48.6)		77.8 (74.2-84.1)	
No boost (n=1)	Booster (n=108)	No boost (n=1)	Booster (n=108)	No boost (n=1)	Booster (n=108)
63.0**	97.15** (96.3-98.0)	-8.75	42.92 (36.8-49.0)	24.14**	78.25** (18.0-90.3)
1 dose of Az/mRNA (n=7)	>1 dose of Az/mRNA (n=102)	1 dose of Az/mRNA (n=7)	>1 dose of Az/mRNA (n=102)	1 dose of Az/mRNA (n=7)	>1 dose of Az/mRNA (n=102)
92.1* (88.2-96.0)	97.2* (96.1-98.2)	45.6 (21.3-69.3)	42.2 (35.9-48.6)	71.5 (57.4-85.6)	78.2 (74.5-81.9)

Az: AZD1222, mRNA: mRNA-vaccine, \* p-value = 0.014 \*\* p-value <0.01

นอกจากนี้พบว่าระยะเวลาจากการได้รับวัคซีนเข็มสุดท้ายจนถึงระยะเวลาที่เข้าร่วมการวิจัย มีผลต่อระดับการยับยั้งที่วัดได้ โดยระยะเวลาที่ห่างขึ้นจะมีระดับของการยับยั้งที่ต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบลักษณะการลดลงดังกล่าวนี้ต่อระดับการยับยั้งของเชื้อทั้ง 3 สายพันธุ์ที่ทำการทดสอบดังแสดงในรูปที่ 3

รูปที่ 3 ระดับการยับยั้งเชื้อ SARS-CoV-2 จากการตรวจวัดครั้งแรกต่อระยะเวลาจากการได้วัคซีนเข็มสุดท้าย



การวิจัยนี้ไม่พบความสัมพันธ์ของอายุ เพศ การเป็นบุคลากรทางการแพทย์ รูปแบบของวัคซีนตั้งต้นที่ได้รับ (primary vaccination regimen) จำนวนวัคซีนเข็มกระตุ้นที่ได้รับ การมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรครุนแรง และจำนวนวันที่มีอาการต่อระดับภูมิคุ้มกัน sVNT ที่วัดได้ ณ พื้นฐาน (baseline sVNT)

### ระดับภูมิคุ้มกันในการยับยั้งเชื้อที่เปลี่ยนแปลงในช่วงของการตรวจติดตาม

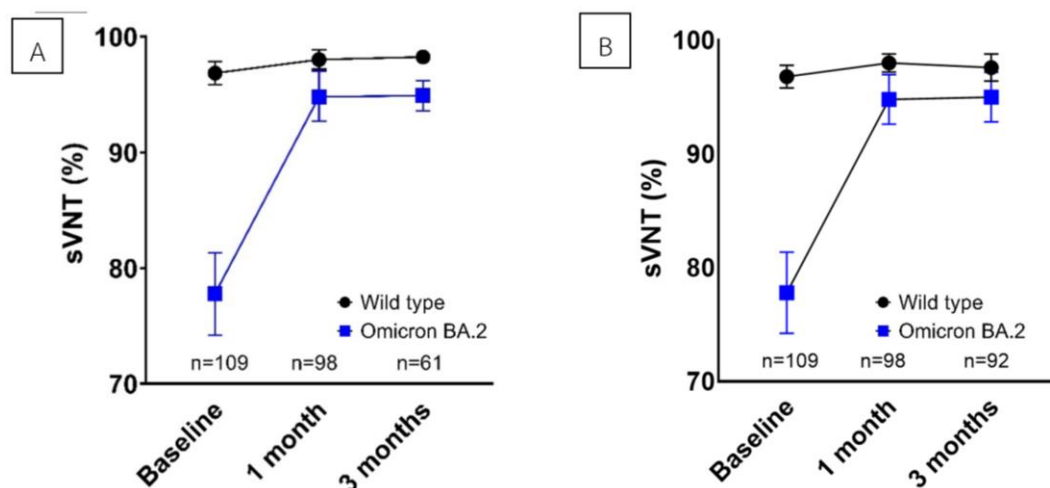
มีอาสาสมัครมาเข้ารับการตรวจติดตามระดับภูมิคุ้มกันที่ 1 เดือน และ 3 เดือนเป็นจำนวน 98 รายและ 92 รายตามลำดับ โดยในกลุ่มอาสาสมัคร 92 รายที่เข้ารับการตรวจติดตามที่เดือนที่ 3 หลังการติดเชื้อ มีอาสาสมัครจำนวน 31 รายที่ได้ตัดสินใจเข้ารับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 เข็มกระตุ้นก่อนเข้ารับการตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกันในเดือนที่ 3 การวิเคราะห์ระดับของภูมิคุ้มกันในเดือนที่ 3 จะวิเคราะห์ในกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นจำนวน 61 รายเป็นหลัก ซึ่งได้ผลดังนี้

การทดสอบในส่วนของ SARS-CoV-2 wild type พบการเพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติของระดับการยับยั้ง (sVNT) จากพื้นฐานสู่เดือนที่ 1 หลังการติดเชื้อ โดยมีค่าเฉลี่ยการเพิ่มขึ้นที่ร้อยละ 1.18 และมีค่าความเชื่อมั่น 95% ที่ร้อยละ -0.17 ถึง 2.52 (p-value = 0.107) และเพิ่มขึ้นจากเดือนที่ 1 สู่เดือนที่ 3 หลังการติดเชื้อ โดยมีค่าเฉลี่ยการเพิ่มขึ้นที่ร้อยละ 0.22 และมีค่าความเชื่อมั่น 95% ที่ร้อยละ -1.06 ถึง 1.49 (p-value = 1.0) อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบ sVNT ที่พื้นฐานกับค่าที่วัดได้ที่ 3 เดือนหลังการติดเชื้อพบว่าการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.036) ดังแสดงในรูปที่ 4A และตารางที่ 6

การทดสอบในส่วนของ SARS-CoV-2 Omicron BA.2 พบการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับการยับยั้ง (sVNT) จากพื้นฐานสู่เดือนที่ 1 หลังการติดเชื้อ โดยมีค่าเฉลี่ยการเพิ่มขึ้นที่ร้อยละ 17 และมีค่าความเชื่อมั่น 95% ที่ร้อยละ 13.5 ถึง 20.6 (p-value < 0.001) และมีค่าคงที่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างเดือนที่ 1 และเดือนที่ 3 หลังการติดเชื้อ โดยมีค่าเฉลี่ยการเพิ่มขึ้นที่ร้อยละ 0.09 (p-value = 1.0) ดังแสดงในรูปที่ 4A และตารางที่ 6

ข้อมูลข้างต้นเป็นการวิเคราะห์โดยไม่ได้นำข้อมูลระดับภูมิคุ้มกัน (sVNT) ในเดือนที่ 3 ของอาสาสมัครที่ตัดสินใจเข้ารับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 เข็มกระตุ้นก่อนการตรวจวัดภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตามหากนำผลการวิเคราะห์ระดับภูมิคุ้มกันของกลุ่มดังกล่าวมารวมวิเคราะห์พบว่ารูปแบบการเปลี่ยนแปลงของระดับภูมิคุ้มกัน (sVNT) ที่วัดได้ไม่แตกต่างจากเดิมดังแสดงในรูปที่ 4B

รูปที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับภูมิคุ้มกัน sVNT ที่เปลี่ยนแปลงตามเวลาของการตรวจติดตาม



ตารางที่ 6 การเปลี่ยนแปลงของระดับ sVNT ต่อเชื้อสายพันธุ์ wild type และ Omicron BA.2 ที่ baseline, 1 เดือน, และ 3 เดือนหลังการติดเชื้อ แสดงในรูปแบบค่าเฉลี่ยขอบเขตประมาณการ (estimated marginal mean) และค่าความเชื่อมั่น 95%

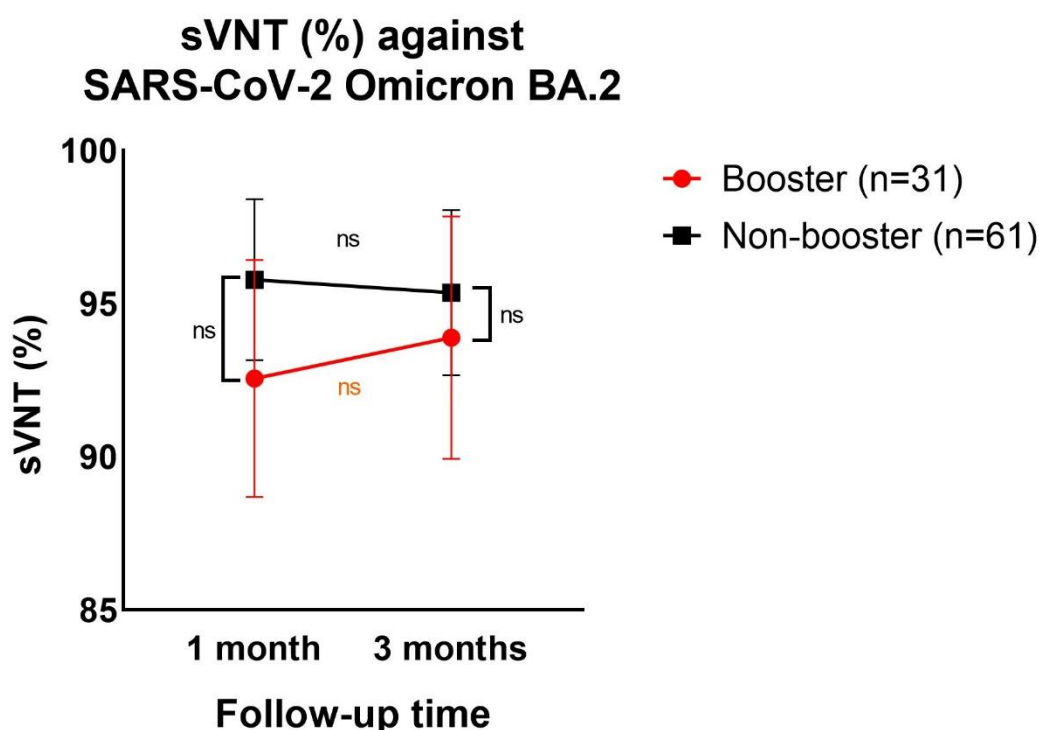
SARS-CoV-2 wild-type			SARS-CoV-2 Omicron BA.2		
Baseline	Month 1	Month 3	Baseline	Month 1	Month 3
n=109	n=98	n=61	n=109	n=98	n=61
96.84	98.02	98.24	77.79	94.83	94.91
(95.83-97.85)	(97.18-98.86)	(97.82-98.65)	(74.236-81.34)	(92.69-96.96)	(93.61-96.22)
	p=0.107	p=1.0		p<0.001	p=1.0

### การเปลี่ยนแปลงของระดับภูมิคุ้มกัน (sVNT) ที่วัดได้ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นก่อนเดือนที่ 3

เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของระดับภูมิคุ้มกัน sVNT ที่วัดได้ระหว่างเดือนที่ 1 และเดือนที่ 3 ระหว่างกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 เข็มกระตุ้นก่อนเดือนที่ 3 และกลุ่มอาสาสมัครที่ไม่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 เข็มกระตุ้น พบว่ารูปแบบการเปลี่ยนแปลงของระดับภูมิคุ้มกันต่อสายพันธุ์ wild type ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม (p-value = 0.205) แต่พบรูปแบบการเปลี่ยนแปลงที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญต่อสายพันธุ์ Omicron BA.2 (p-value = 0.010) กล่าวคือในกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นจะมีแนวโน้มที่มีระดับภูมิคุ้มกัน sVNT ลดลง

ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นจะมีระดับของ sVNT เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามระดับภูมิคุ้มกัน sVNT ที่เดือนที่ 3 ต่อสายพันธุ์ Omicron BA.2 ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นและกลุ่มที่ไม่ได้รับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.545) ดังแสดงในรูปที่ 5

**รูปที่ 5** การเปลี่ยนแปลงของระดับภูมิคุ้มกัน sVNT ต่อเชื้อสายพันธุ์ Omicron BA.2 เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นก่อนเดือนที่ 3 (61 ราย) และกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นก่อนเดือนที่ 3 (31 ราย)

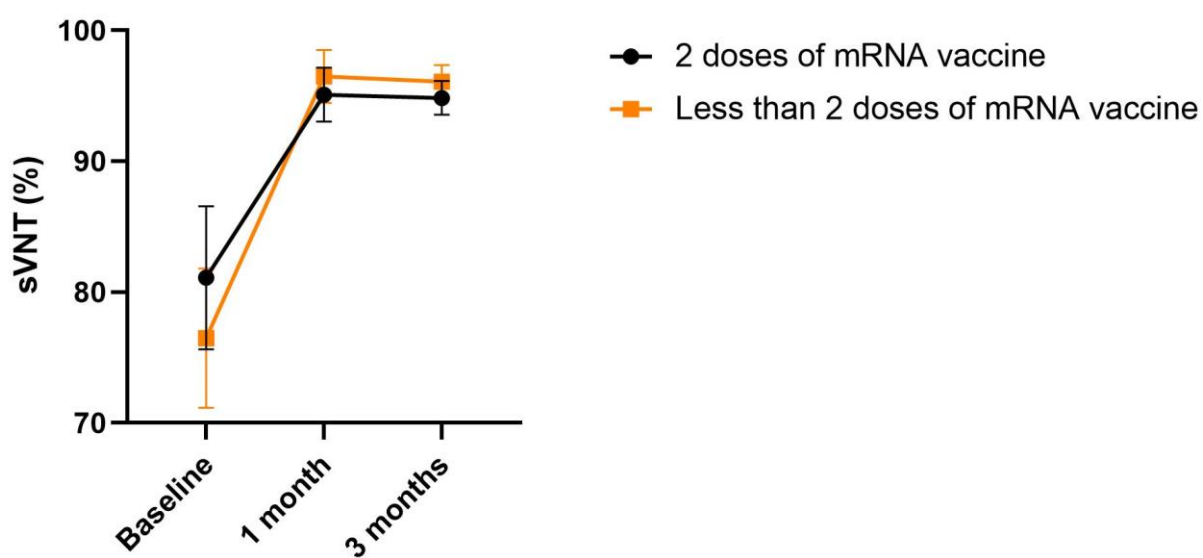


#### ปัจจัยอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของระดับภูมิคุ้มกัน sVNT

ในการศึกษาไม่พบปัจจัยอื่น พื้นฐานที่ทำการวิเคราะห์มีความสัมพันธ์กับรูปแบบการเปลี่ยนแปลงของระดับภูมิคุ้มกัน sVNT ต่อเชื้อสายพันธุ์ wild type และ Omicron BA.2 ซึ่งปัจจัยที่ได้ทำการวิเคราะห์ได้แก่ เพศ อายุ การเป็นบุคลากรทางการแพทย์ รูปแบบของวัคซีนตั้งต้น (primary vaccination) การได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น ประวัติการได้รับวัคซีนชนิด mRNA-vaccine ทั้ง 1 เข็ม และ 2 เข็ม ระยะเวลาจากวัคซีนเข็มสุดท้ายจนถึงการเข้าร่วมวิจัย การมีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคโควิด-19 ที่อาการรุนแรง สายพันธุ์ของเชื้อที่ก่อโรคในอาสาสมัคร และการได้รับยาต้านไวรัส โดยรูปที่ 6 แสดง

ตัวอย่างการเปลี่ยนแปลงของระดับภูมิคุ้มกัน sVNT ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 Omicron BA.2 จำแนก  
ระหว่างกลุ่มอาสาสมัครที่ได้ mRNA-vaccine 2 เข็ม และกลุ่มที่ได้ mRNA-vaccine น้อยกว่า 2 เข็ม

**รูปที่ 6** การเปลี่ยนแปลงระดับของภูมิคุ้มกัน sVNT ต่อสายพันธุ์ SARS-CoV-2 จำแนกประวัติการ  
ได้รับ mRNA vaccine ก่อนเข้าร่วมการศึกษา โดยกลุ่มที่ได้ mRNA-vaccine แล้วอย่างน้อย 2 เข็มมี  
จำนวน 56 รายจากทั้งหมด 109 ราย





## บทที่ 5

### อภิปราย สรุปผล และข้อเสนอแนะ

#### อภิปรายผล

งานวิจัยในรูปแบบ prospective analytical study นี้ มีอาสาสมัครเข้าร่วมทั้งสิ้น 109 ราย โดยทุกรายตรงตามเกณฑ์การคัดเลือก ได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี ได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ตั้งต้นครบตามเกณฑ์ (complete primary vaccination) มีอาการและอาการแสดงของโรคโควิด-19 ไม่เกิน 5 วัน และได้รับการตรวจวินิจฉัยโรคโควิด-19 ด้วยวิธี rapid antigen test kit (ATK) โดยเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ในส่วนของลักษณะพื้นฐานของอาสาสมัคร พบว่าส่วนใหญ่อายุไม่มากโดยอายุที่ขอบบนของค่าพิสัยระหว่างควอไทล์เพียง 45 ปี และส่วนใหญ่เป็นบุคลากรทางการแพทย์ (ร้อยละ 59.6) ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่การวิจัยมีการตรวจติดตามที่ 1 และ 3 เดือนหลังการติดเชื้อ ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ บุคลากรทางการแพทย์ที่ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อาจมีความสะดวกในการมาตรวจติดตามมากกว่าประชากรทั่วไป จึงมีแนวโน้มที่จะเข้าร่วมการศึกษามากกว่า และประวัติของการได้รับวัคซีนพบว่าอาสาสมัครเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 99.1) ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นแล้วอย่างน้อย 1 เข็ม (booster vaccination) และในช่วงเวลาของการศึกษา ส่วนใหญ่ของอาสาสมัครติดเชื้อสายพันธุ์ SARS-CoV-2 Omicron BA.2 (ร้อยละ 97.8) ผลการศึกษานี้จึงเป็นผลในกลุ่มประชากรไทย ผู้ใหญ่ สุขภาพดี ที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นแล้วเกิดการติดเชื้อ SARS-CoV-2 Omicron BA.2 (booster vaccinated Thai healthy adults infected with SARS-CoV-2 Omicron BA.2) นอกจากนี้ผลการศึกษานี้ยืนยันความหลากหลายของรูปแบบการให้วัคซีนที่เกิดขึ้นจริงในประเทศไทย ดังพบว่ามีรูปแบบของการได้รับวัคซีนรวมทั้งสิ้น 9 รูปแบบด้วยกัน

ในแง่ของภูมิคุ้มกัน sVNT ตั้งต้นพบว่าระดับการยับยั้งสูงสุดต่อเชื้อ SARS-CoV-2 wild type ตามด้วย SARS-CoV-2 Omicron BA.2 และยับยั้งได้น้อยที่สุดคือ SARS-CoV-2 Omicron BA.1 ซึ่งอาจสามารถอธิบายได้จากการที่เชื้อ SARS-CoV-2 Omicron BA.1 มีตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ RBD-gene มากกว่า SARS-CoV-2 Omicron BA.2 กล่าวคือแม้ว่าจะเชื้อ SARS-CoV-2 Omicron BA.1 และ BA.2 จะมีตำแหน่งการกลายพันธุ์ในรูปแบบเดียวกันหลายตำแหน่ง แต่ Omicron BA.2 ไม่ปรากฏการกลายพันธุ์จำนวน 13 ตำแหน่งที่พบใน Omicron BA.1 แต่จะมีการกลายพันธุ์เพิ่มขึ้นมาอีก 5 ตำแหน่ง<sup>47, 61</sup> อย่างไรก็ตามการทดสอบการยับยั้งเชื้อในการศึกษาก่อนหน้านี้ทั้งการที่เชื้อ SARS-CoV-2 Omicron BA.1 สามารถหลบหลีกภูมิคุ้มกันได้มากกว่าเช่นในการศึกษาของ Evans และคณะ<sup>62</sup> การศึกษาของ Medtis และคณะ<sup>63</sup> การศึกษาของ Zalalla และคณะ<sup>64</sup> เป็นต้น และ

การที่เชื้อ SARS-CoV-2 Omicron BA.2 สามารถหลบหนีภูมิคุ้มกันได้มากกว่าเช่นการศึกษาของ Yu และคณะ<sup>65</sup>

นอกจากนี้ยังพบว่าระดับภูมิคุ้มกันยับยั้ง sVNT ตั้งต้น (baseline sVNT) ต่อ 3 สายพันธุ์ที่ทำการทดสอบ (wild type, Omicron BA.1, Omicron BA.2) มีแนวโน้มลดลงตามระยะเวลาจากการได้รับวัคซีนเข็มสุดท้ายจนถึงวันเข้าร่วมการวิจัย (วันที่ติดเชื้อ) ซึ่งสอดคล้องกับหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ เช่น การรายงานของ Public Health England<sup>46</sup> การศึกษาของ Qu และคณะ<sup>54</sup> การศึกษาเป็น Zhong และคณะ<sup>55</sup> เป็นต้น

ในส่วนของภูมิคุ้มกัน sVNT ที่เปลี่ยนแปลงหลังจากติดเชื้อ การวิจัยนี้พบการเพิ่มขึ้นของภูมิคุ้มกัน sVNT ต่อเชื้อสายพันธุ์ Omicron BA.2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากนั้นมีการเปลี่ยนแปลงโดยไม่มีนัยสำคัญที่เดือนที่ 3 หลังการติดเชื้อ และยังพบการเพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติของภูมิคุ้มกัน sVNT ต่อเชื้อสายพันธุ์ wild type เช่นกัน อย่างไรก็ตามการวิจัยนี้ไม่ได้ตรวจติดตามระดับของภูมิคุ้มกัน sVNT ต่อเชื้อสายพันธุ์ Omicron BA.1 เนื่องจากในช่วงเวลาของการศึกษาการระบาดในประเทศไทยได้เปลี่ยนจากเชื้อสายพันธุ์ Omicron BA.1 ไปสู่ Omicron BA.2 แล้ว การศึกษานี้ได้แสดงถึงผลของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่เกิดหลังการติดเชื้อ SARS-CoV-2 Omicron BA.2 ว่าสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันทั้งในส่วนของ wild type และ Omicron BA.2 ได้ดี สอดคล้องกับการหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ เช่น การศึกษาของ Yu และคณะ<sup>54</sup> ซึ่งพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 8 รายมีระดับของภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ SARS-CoV-2 Omicron BA.1 และ Omicron BA.2 สูงกว่ากลุ่มประชากรที่ได้รับวัคซีนและไม่เคยติดเชื้อ<sup>65</sup>

การตรวจพบการเพิ่มขึ้นแบบไม่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อสายพันธุ์ wild type อาจเป็นผลจากชุดตรวจที่ใช้ที่อาศัยหลักการในการวัดผลการจับของแอนติบอดีในซีรัมต่อโปรตีนในชุดการทดสอบ ซึ่งในกรณีที่ซีรัมของอาสาสมัครที่นำมาทดสอบมีปริมาณแอนติบอดีสูงมากจนสามารถจับกับโปรตีน HBP-RBD-hACE2 ในชุดการทดสอบได้ทั้งหมดแล้ว แต่ยังคงเหลือแอนติบอดีในซีรัมที่ยังไม่ได้จับกับโปรตีนในชุดการทดสอบ จึงอาจไม่สามารถตรวจวัดปริมาณแอนติบอดีดังกล่าวได้อย่างแม่นยำ<sup>66, 67</sup> อาจพิจารณาใช้วิธีทำ conventional plaque reduction neutralization test (PRNT) ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ในการตรวจวัดระดับของภูมิคุ้มกันยับยั้ง (neutralizing antibody) แต่มีข้อเสียคือมีขั้นตอนในการตรวจวิเคราะห์ซับซ้อนและจำเป็นต้องทำในห้องปฏิบัติการที่ได้รับการรับรองความปลอดภัยทางชีวภาพในระดับ 3 (BSL-3) รวมถึงมีค่าใช้จ่ายสูงกว่า<sup>67</sup> หรืออาจพิจารณาทำการเจือจางซีรัมของอาสาสมัครเพิ่มเติมเพื่อทำการทดสอบเพิ่มเติมโดยใช้วิธีตรวจเดิม<sup>68</sup>

ในการศึกษานี้ไม่พบว่าปัจจัยใดมีผลต่อการเพิ่มขึ้นของภูมิคุ้มกัน sVNT หลังจากการติดเชื้อ อาจเป็นจากการที่อาสาสมัครในการศึกษานี้มีความหลากหลายน้อย โดยมากเป็นผู้ใหญ่วัยกลางคนที่มีสุขภาพดี

การที่อาสาสมัครจำนวน 31 รายได้ตัดสินใจเข้ารับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 เข็มกระตุ้น หลังจากการติดเชื้อก่อนเข้ารับการตรวจวัดระดับภูมิคุ้มกัน sVNT ในเดือนที่ 3 นั้น จึงได้มีการวิเคราะห์เพิ่มเติมเกี่ยวกับการตอบสนองของภูมิคุ้มกันภายหลังการติดเชื้อแล้วได้รับวัคซีน โดยพบว่า เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบระดับภูมิคุ้มกัน sVNT ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 Omicron BA.2 ระหว่างเดือนที่ 1 และเดือนที่ 3 นั้นพบว่าในกลุ่มอาสาสมัครที่ไม่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นมีแนวโน้มระดับการยับยั้งลดลง ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นนั้นมีแนวโน้มระดับการยับยั้งสูงขึ้น อย่างไรก็ตามระดับที่วัดได้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการที่ระดับที่วัดได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอาจเกิดจากข้อจำกัดของชุดตรวจดังที่ได้กล่าวไปข้างต้น

### ข้อจำกัดของการศึกษานี้

การศึกษามีความหลากหลายของประชากรที่จำกัด และอาศัยการซักประวัติอาสาสมัครใน ส่วนของประวัติการป่วยด้วยโรคโควิด-19 ก่อนเข้าร่วมการศึกษารั้งนี้โดยไม่ได้มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อยืนยันประวัติการเจ็บป่วยด้วยโรคโควิด-19 ก่อนหน้า

การศึกษานี้ยังทำการศึกษาในช่วงเวลาที่สั้นมีความหลากหลายของสายพันธุ์ของเชื้อที่ระบาดน้อย จึงไม่อาจพิจารณาเปรียบเทียบการติดเชื้อที่ต่างสายพันธุ์กันได้ นอกจากนี้ระยะเวลาในการติดตาม 3 เดือนอาจเป็นช่วงเวลาที่สั้นจึงยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับการยับยั้งที่ลดลง

วิธีที่ใช้ในการวัดระดับภูมิคุ้มกัน sVNT นั้นมีข้อจำกัดดังที่ได้กล่าวไปข้างต้น รวมถึงผลที่ได้จากชุดตรวจได้ผลเป็นร้อยละของการยับยั้ง ซึ่งแม้ปัจจุบันทางองค์การอนามัยโลกได้มีแนวทางการคำนวณจากร้อยละการยับยั้งเป็นค่ามาตรฐาน (international unit) เพื่อประโยชน์ในการรวบรวมผล การศึกษาหรือทำการศึกษาต่อยอด ค่าสูงสุดของร้อยละการยับยั้งที่สามารถคำนวณได้อยู่ที่ร้อยละ 97.57<sup>68</sup> ซึ่งในการศึกษานี้อาสาสมัคร 108 รายมีค่าระดับการยับยั้งเชื้อสายพันธุ์ wild type และอาสาสมัคร 50 รายที่ค่าระดับการยับยั้งเชื้อสายพันธุ์ Omicron BA.2 สูงกว่าค่าดังกล่าวอย่างน้อย 1 ครั้งตลอดช่วงการศึกษา การศึกษานี้จึงไม่ได้ทำการคำนวณเปรียบเทียบค่าเป็นค่ามาตรฐานจาก องค์การอนามัยโลก

ข้อจำกัดอีกประการของชุดตรวจ sVNT คือเป็นการตรวจที่มุ่งหาภูมิคุ้มกันยับยั้ง (neutralizing antibodies) โดยอาศัยหลักการจับกับโปรตีน RBD (receptor-binding protein) ที่

อยู่บนโปรตีนหนาม (S-protein) ของเชื้อ จึงไม่สามารถตรวจระดับแอนติบอดีที่ไม่ได้จับที่ตำแหน่ง RBD บน S-protein หรือจับกับเชื้อที่ตำแหน่งอื่น ๆ นอกจาก S-protein ซึ่งปัจจุบันมีข้อมูลมากขึ้นว่าภูมิคุ้มกันสารน้ำชนิด non-neutralizing antibodies อาจมีประโยชน์ในการป้องกันการติดเชื้อหรือการติดเชื้อรุนแรงได้<sup>69</sup>

### การศึกษาวิจัยในอนาคต

แม้ว่าปัจจุบันองค์การอนามัยโลกและกระทรวงสาธารณสุขของประเทศไทยได้มีการประกาศยกเลิกให้โรคโควิด-19 เป็นโรคติดต่ออันตรายแล้วตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2565<sup>70</sup> แต่เนื่องจากเชื้อ SARS-CoV-2 มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา จึงคาดเดาได้ว่าจะมีการอุบัติขึ้นของเชื้อสายพันธุ์ใหม่เกิดขึ้นในอนาคต ซึ่งเชื้อสายพันธุ์ที่มีการอุบัติขึ้นใหม่ในอนาคตที่เกิดการระบาดเป็นวงกว้างจะมีแนวโน้มที่จะสามารถหลบหลีกภูมิคุ้มกันได้มากขึ้น จึงจะยังคงมีผู้ป่วยด้วยโรคโควิด-19 ต่อไปรวมถึงในปัจจุบัน (มิถุนายน พ.ศ.2566) ได้มีการพัฒนาวัคซีนสำหรับสายพันธุ์ใหม่ (bivalent vaccine) และได้รับการอนุมัติโดยองค์การอนามัยโลก องค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา รวมถึงหลายประเทศ<sup>71</sup> การตรวจติดตามลักษณะการกลายพันธุ์ของเชื้อ รวมถึงความสามารถในการหลบหลีกจากภูมิคุ้มกัน และการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังการติดเชื้อ จะช่วยในการวางแผนการให้วัคซีนรวมถึงการพัฒนาวัคซีนสำหรับสายพันธุ์ใหม่ในอนาคตได้ นอกจากนี้การศึกษาภูมิคุ้มกันยับยั้งเชื้อ Coronavirus อื่น ๆ ที่ก่อโรคในมนุษย์เช่น SARS-CoV, MERS-CoV ที่เกิดภายหลังการได้วัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 หรือการติดเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ต่าง ๆ อาจช่วยในการพัฒนาวัคซีนในการป้องกันการติดเชื้อ Coronavirus อื่น ๆ รวมถึงเชื้อที่อาจอุบัติใหม่ในอนาคต

CHULALONGKORN UNIVERSITY

### สรุปผลการวิจัย

การติดเชื้อ SARS-CoV-2 Omicron BA.2 และ Omicron BA.1 สามารถกระตุ้นการตอบสนองของภูมิคุ้มกันเมื่อวัดด้วยวิธี sVNT ได้ดี และมีแนวโน้มคงที่เมื่อตรวจติดตามที่ 1 และ 3 เดือนหลังการติดเชื้อ ไม่ว่าอาสาสมัครจะมีประวัติการได้รับวัคซีนแบบใดมาก่อนหน้าก็ตาม

## บรรณานุกรม

1. Bashir MF, Benjiang MA, Shahzad L. A brief review of socio-economic and environmental impact of Covid-19. *Air Quality, Atmosphere & Health*. 2020;13(12):1403-9.
2. Watson OJ, Barnsley G, Toor J, Hogan AB, Winskill P, Ghani AC. Global impact of the first year of COVID-19 vaccination: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious diseases*. 2022;22(9):1293-302. doi:10.1016/s1473-3099(22)00320-6
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(27):2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577
4. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(15):1412-23. doi:10.1056/NEJMoa2101765
5. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(5):403-16. doi:10.1056/NEJMoa2035389
6. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. 2021;397(10269):99-111. doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1
7. Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(25):2348-60. doi:10.1056/NEJMoa2105290
8. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(23):2187-201. doi:10.1056/NEJMoa2101544

9. Halperin SA, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Smith B, Cahn PE, Ruiz-Palacios GM, et al. Final efficacy analysis, interim safety analysis, and immunogenicity of a single dose of recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) in adults 18 years and older: an international, multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2022;399(10321):237-48. doi:10.1016/S0140-6736(21)02753-7
10. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(13):1172-83. doi:10.1056/NEJMoa2107659
11. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *The Lancet*. 2021;398(10296):213-22.
12. Fadlyana E, Rusmil K, Tarigan R, Rahmadi AR, Prodjosoewojo S, Sofiatin Y, et al. A phase III, observer-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and immunogenicity of SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18–59 years: An interim analysis in Indonesia. *Vaccine*. 2021;39(44):6520-8. doi:10.1016/j.vaccine.2021.09.052
13. World Health Organization. Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine, CoronaVac, developed by Sinovac [Internet]. [updated 15 March 2022; cited 2022 19 November]. Available from: [www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-Sinovac-CoronaVac-2021.1](http://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-Sinovac-CoronaVac-2021.1).
14. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(10):875-84. doi:10.1056/NEJMoa2107715
15. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani MM, Abdulrazzaq N, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(1):35-45. doi:10.1001/jama.2021.8565

16. Ella R, Reddy S, Blackwelder W, Potdar V, Yadav P, Sarangi V, et al. Efficacy, safety, and lot-to-lot immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBV152): interim results of a randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;398(10317):2173-84. doi:10.1016/S0140-6736(21)02000-6
17. World Health Organization. Interim recommendations for heterologous COVID-19 vaccine schedules [Interim guidance]. [updated 16 December 2021; cited 2022 20 November]. Available from: [www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-heterologous-schedules](http://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-heterologous-schedules).
18. cPASS SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit Instructions for use 2021 [Available from:[www.fda.gov/media/143583/download](http://www.fda.gov/media/143583/download)]
19. U.S. Food & Drug Administration. COVID-19 Convalescent Plasma Clinical Memorandum December 27, 2021 [Available from: [www.fda.gov/media/155159/download](http://www.fda.gov/media/155159/download)]
20. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061-9.
21. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China 2020 [Available from:[www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229](http://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229)]
22. Wuhan Municipal Health Commission. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City 2019 [Available from: [wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989](http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989)]
23. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England journal of medicine*. 2020.
24. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends in microbiology*. 2016;24(6):490-502.

25. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*. 2020;395(10224):565-74.
26. Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*. 2021:1-16.
27. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3.
28. Kleanthous H, Silverman JM, Makar KW, Yoon I-K, Jackson N, Vaughn DW. Scientific rationale for developing potent RBD-based vaccines targeting COVID-19. *npj Vaccines*. 2021;6(1):1-10.
29. World Health Organization. WHO statement on novel coronavirus in Thailand 2020 [Available from: [www.who.int/news/item/13-01-2020-who-statement-on-novel-coronavirus-in-thailand](http://www.who.int/news/item/13-01-2020-who-statement-on-novel-coronavirus-in-thailand)]
30. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [updated 11 March 2020; cited 17 October 2021]. Available from: [www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020](http://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020)
31. Bashir MF, Ma B, Shahzad L. A brief review of socio-economic and environmental impact of Covid-19. *Air Quality, Atmosphere & Health*. 2020;13(12):1403-9.
32. Alsoufi A, Alsuyhili A, Msherghi A, Elhadi A, Atiyah H, Ashini A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on medical education: Medical students' knowledge, attitudes, and practices regarding electronic learning. *PloS one*. 2020;15(11):e0242905.
33. Hosen M, Uddin MN, Hossain S, Islam MA, Ahmad A. The impact of COVID-19 on tertiary educational institutions and students in Bangladesh. *Heliyon*. 2022:e08806.



34. Miller IF, Becker AD, Grenfell BT, Metcalf CJE. Disease and healthcare burden of COVID-19 in the United States. *Nature Medicine*. 2020;26(8):1212-7. doi:10.1038/s41591-020-0952-y
35. World Health Organization. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process [updated 21 September 2022; cited 23 Sept 2022]. Available from: [extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status\\_COVID\\_VAX\\_29Sept2021\\_0.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_29Sept2021_0.pdf).
36. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(5):403-16.
37. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020.
38. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
39. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26. COV2. S vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(23):2187-201.
40. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani MM, Abdulrazzaq N, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021.
41. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nature medicine*. 2021:1-7.

42. Cromer D, Steain M, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralising antibody titres as predictors of protection against SARS-CoV-2 variants and the impact of boosting: a meta-analysis. *The Lancet Microbe*. 2022;3(1):e52-e61.
43. Gao SJ, Guo H, Luo G. Omicron variant (B. 1.1. 529) of SARS-CoV-2, a global urgent public health alert! : Wiley Online Library; 2021.
44. Centers for Disease C, Prevention. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions [updated 1 Dec 2021]. Available from: [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html).
45. Kumar S, Thambiraja TS, Karuppanan K, Subramaniam G. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: a comparative computational study of spike protein. *Journal of medical virology*. 2022;94(4):1641-9.
46. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 34. 2022.
47. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 39. 2022.
48. Hachmann NP, Miller J, Collier AY, Ventura JD, Yu J, Rowe M, et al. Neutralization Escape by SARS-CoV-2 Omicron Subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *The New England journal of medicine*. 2022;387(1):86-8. doi:10.1056/NEJMc2206576
49. Naranbhai V, Nathan A, Kaseke C, Berrios C, Khatri A, Choi S, et al. T cell reactivity to the SARS-CoV-2 Omicron variant is preserved in most but not all individuals. *Cell*. 2022;185(6):1041-51.e6. doi:10.1016/j.cell.2022.01.029
50. Lechmere T, Snell LB, Graham C, Seow J, Shalim ZA, Charalampous T, et al. Broad Neutralization of SARS-CoV-2 Variants, Including Omicron, following Breakthrough Infection with Delta in COVID-19-Vaccinated Individuals. *Mbio*. 2022:e03798-21.
51. Wratil PR, Stern M, Priller A, Willmann A, Almanzar G, Vogel E, et al. Three exposures to the spike protein of SARS-CoV-2 by either infection or vaccination elicit superior neutralizing immunity to all variants of concern. *Nature Medicine*. 2022;28(3):496-503. doi:10.1038/s41591-022-01715-4

52. Goel RR, Painter MM, Apostolidis SA, Mathew D, Meng W, Rosenfeld AM, et al. mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern. *Science*. 2021;374(6572):abm0829. doi:10.1126/science.abm0829
53. Sette A, Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccines. *Immunological Reviews*. 2022;310(1):27-46. doi:10.1111/imr.13089
54. Qu P, Faraone JN, Evans JP, Zheng Y-M, Yu L, Ma Q, et al. Durability of Booster mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(14):1329-31. doi:10.1056/NEJMc2210546
55. Zhong D, Xiao S, Debes AK, Egbert ER, Caturegli P, Colantuoni E, et al. Durability of Antibody Levels After Vaccination With mRNA SARS-CoV-2 Vaccine in Individuals With or Without Prior Infection. *JAMA*. 2021;326(24):2524-6. doi:10.1001/jama.2021.19996
56. Mongkolsucharitkul P, Surawit A, Pumeiam S, Sookrung N, Tungtrongchitr A, Phisalprapa P, et al. SARS-CoV-2 Antibody Response against Mild-to-Moderate Breakthrough COVID-19 in Home Isolation Setting in Thailand. *Vaccines*. 2022;10(7). doi:10.3390/vaccines10071131
57. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, Tang P, Hasan MR, Yassine HM, et al. Effects of Previous Infection and Vaccination on Symptomatic Omicron Infections. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(1):21-34. doi:10.1056/NEJMoa2203965
58. Abbott. Abbott: The Panbio™ COVID-19 Ag Rapid Test Device (nasal) 2022 [Available from: [dam.abbott.com/en-gb/panbio/120007883-v1-Panbio-COVID-19-Ag-Nasal-AsymptomaticSe.pdf](https://dam.abbott.com/en-gb/panbio/120007883-v1-Panbio-COVID-19-Ag-Nasal-AsymptomaticSe.pdf)]
59. Samsunder N, de Vos M, Ngcapu S, Giandhari J, Lewis L, Kharsany AB, et al. Clinical evaluation of SARS-CoV-2 rapid antigen tests during the Omicron wave in South Africa. *The Journal of infectious diseases*. 2022. doi:10.1093/infdis/jiac333
60. Seegene Rapidly Introduces New PCR Test that Identifies the Omicron Variant, its Stealth Version, and all VOCs in a single tube [press release]. 2021.

61. Shrestha LB, Foster C, Rawlinson W, Tedla N, Bull RA. Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants BA.1 to BA.5: Implications for immune escape and transmission. *Reviews in medical virology*. 2022;32(5):e2381. doi:10.1002/rmv.2381
62. Evans JP, Zeng C, Qu P, Faraone J, Zheng YM, Carlin C, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sub-lineages BA.1, BA.1.1, and BA.2. *Cell host & microbe*. 2022;30(8):1093-102.e3. doi:10.1016/j.chom.2022.04.014
63. Medits I, Springer DN, Graninger M, Camp JV, Höltl E, Aberle SW, et al. Different Neutralization Profiles After Primary SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 Infections. *Frontiers in immunology*. 2022;13:946318. doi:10.3389/fimmu.2022.946318
64. Zaballa ME, Perez-Saez J, de Mestral C, Pullen N, Lamour J, Turelli P, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies and cross-variant neutralization capacity after the Omicron BA.2 wave in Geneva, Switzerland: a population-based study. *The Lancet regional health Europe*. 2023;24:100547. doi:10.1016/j.lanepe.2022.100547
65. Yu J, Collier AY, Rowe M, Mardas F, Ventura JD, Wan H, et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 Variants. *The New England journal of medicine*. 2022;386(16):1579-80. doi:10.1056/NEJMc2201849
66. Valcourt EJ, Manguiat K, Robinson A, Chen JC, Dimitrova K, Philipson C, et al. Evaluation of a commercially-available surrogate virus neutralization test for severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2021;99(4):115294. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115294
67. Hofmann N, Grossegeisse M, Neumann M, Schaade L, Nitsche A. Evaluation of a commercial ELISA as alternative to plaque reduction neutralization test to detect neutralizing antibodies against SARS-CoV-2. *Scientific Reports*. 2022;12(1):3549.
68. Zhu F, Althaus T, Tan CW, Costantini A, Chia WN, Van Vinh Chau N, et al. WHO international standard for SARS-CoV-2 antibodies to determine markers of protection. *The Lancet Microbe*. 2022;3(2):e81-e2. doi:10.1016/s2666-5247(21)00307-4
69. Beaudoin-Bussi eres G, Chen Y, Ullah I, Pr evost J, Tolbert WD, Symmes K, et al. A Fc-enhanced NTD-binding non-neutralizing antibody delays virus spread and synergizes

with a nAb to protect mice from lethal SARS-CoV-2 infection. Cell reports. 2022;38(7):110368. doi:10.1016/j.celrep.2022.110368

70. ข่าวคณะโฆษก รัฐบาลไทย. กระทรวงสาธารณสุขออกประกาศ 1 ต.ค. 65 เป็นต้นไป ยกเลิกโควิด-19 จากการเป็นโรคติดต่ออันตราย และกำหนดให้เป็นโรคติดต่อที่ต้องเฝ้าระวัง [Internet]. [updated 21 September 2022. Available from: [www.thaigov.go.th/news/contents/details/59491](http://www.thaigov.go.th/news/contents/details/59491)]

71. World Health Organization. Good practice statement on the use of variant-containing COVID-19 vaccines [Internet]. [updated 17 October 2022; cited 21 November 2022]. Available from: [www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Variants-2022.1](http://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Variants-2022.1).





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	มณฑิ์ปราชน์ หาญผดุงกิจ
วัน เดือน ปี เกิด	05 มีนาคม 2535
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยนวมินทราธิราช (วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล)
วุฒิบัตรเพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์	โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี
ที่อยู่ปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอนุสาขาอายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ คณะแพทยศาสตร์ จุฬงกรณ์มหาวิทยาลัย 1265 ถ.เทอดไท แขวงตลาดพลู เขตธนบุรี กรุงเทพมหานคร 10600
ผลงานตีพิมพ์	Role of Conventional Biomarker for Prediction of Chest CT-confirmed COVID-19 Pneumonia. InOpen Forum Infectious Diseases 2021 Nov (Vol. 8, No. Supplement_1, pp. S286-S286). US: Oxford University Press. Persistence of immunogenicity, contributing factors of an immune response, and reactogenicities after a single dose of the ChAdOx1 (AZD1222) COVID-19 vaccine in the Thai population. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2022 Jan 31;18(1):2035573. Pleuropulmonary paragonimiasis in a Thai chef returning from Japan: misdiagnosed as pulmonary tuberculosis. Journal of The Infectious Disease Association of Thailand. 2023 Apr;40(1):27-36.
รางวัลที่ได้รับ	IDWeek Trainee Award; IDWeek 2021