


ระบาดวิทยาทางน้ำเหลืองของการติดเชื้อไวรัสแดงกึ่งในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี
เปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ



นางสาวกัญญลักษณ์ เศรษฐไกรกุล

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-53-1842-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

SEROEPIDEMIOLOGY OF DENGUE VIRUS INFECTION IN
HIV-INFECTED CHILDREN IN COMPARISON TO HEALTHY CHILDREN



Miss Kanyalak Srettakraikul

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Department of Pediatrics

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2004

ISBN 974-53-1842-6

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ระบาดวิทยาทางน้ำเหลืองของการติดเชื้อไวรัสแดงกึ่งในเด็กที่ติดเชื้อ
เอชไอวีเปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

โดย

นางสาวกัญญลักษณ์ เศรษฐ์ไกรกุล

สาขาวิชา

กุมารเวชศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา

ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอุษา ทิสยากร

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

รองศาสตราจารย์ นาวาอากาศโท นายแพทย์ชัชฎุ พันธ์ุเจริญ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย
เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สังคม จงพิพัฒน์วินิชย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอุษา ทิสยากร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

(รองศาสตราจารย์ นาวาอากาศโท นายแพทย์ชัชฎุ พันธ์ุเจริญ)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์วันล่า กุลวิฑิต)

..... กรรมการ

(อาจารย์ แพทย์หญิงศิริภรณ์ สวัสดิ์วร)

กัญญลักษณ์ เศรษฐโกกรกุล : ระบาดวิทยาทางน้ำเหลืองของการติดเชื้อไวรัสเดงกีในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ. (SEROEPIDEMIOLOGY OF DENGUE VIRUS INFECTION IN HIV-INFECTED CHILDREN IN COMPARISON TO HEALTHY CHILDREN) อ. ที่ปรึกษา : ศ.พญ.อุษา ทิสยากร, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ.นาวาโท.นพ.ชิษณุ พันธุ์เจริญ 43 หน้า. ISBN 974-53-1842-6.

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระบาดวิทยาทางน้ำเหลืองของการติดเชื้อไวรัสเดงกีในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีและเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

รูปแบบการวิจัย : การวิจัยเชิงพรรณนา ณ จุดใดจุดหนึ่ง

วิธีดำเนินการวิจัย : ศึกษาในเด็ก 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 35 คน (อายุน้อยกว่า 15 ปี) แยกตามระยะการติดเชื้อ และกลุ่มที่ 2 เด็กปกติจำนวน 35 คน (อายุน้อยกว่า 15 ปี) ทำการเก็บตัวอย่างพลาสมาเพื่อตรวจแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีทั้ง 4 ซีโรทัยป์ ได้แก่ DEN1, DEN2, DEN3 และ DEN4 โดยวิธีพลาครีตักชั้นนิวทรัลไลเซชันในทั้งสองกลุ่ม

ผลการศึกษา : จากการศึกษาดตัวอย่างน้ำเหลืองในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 35 คนมีอายุตั้งแต่ 1 ปี ถึง 14 ปี 11 เดือนและเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติจำนวน 35 คน อายุตั้งแต่ 1 ปี 2 เดือน ถึง 14 ปี 9 เดือน พบว่า เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีมีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT ทั้งหมด 27 คน (77%) โดยที่เป็นแบบ monotypic 14 คน (40%) และ multitypic 13 คน (37%) ไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างเด็กที่มีการติดเชื้อเอชไอวีระยะที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ในเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติมีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT ทั้งหมด 23 คน (66%) โดยที่เป็นแบบ monotypic 9 คน (26%) และ multitypic 14 คน (40%) ส่วนใหญ่เป็นผลบวกต่อ DEN2 และไม่ค่อยพบผลบวกต่อ DEN4 โดยทั้งสองกลุ่มมีผลบวกไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($p > 0.05$) และไม่พบความแตกต่างของผล PRNT ในแต่ละกลุ่มอายุ

สรุปผลการวิจัย : เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีและเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติมีระบาดวิทยาทางน้ำเหลืองของการติดเชื้อไวรัสเดงกีไม่แตกต่างกัน

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์

ปีการศึกษา 2547

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4774754530 : MAJOR PEDIATRICS

KEY WORD: SEROEPIDEMIOLOGY / DENGUE / HIV / CHILDREN

KANYALAK SRETTAKRAIKUL : SEROEPIDEMIOLOGY OF DENGUE VIRUS INFECTION IN HIV-INFECTED CHILDREN IN COMPARISON TO HEALTHY CHILDREN. THESIS ADVISOR : PROF. USA THISYAKORN, THESIS CO ADVISOR : ASSOC. PROF. CHITSANU PANCHAROEN, 43 pp. ISBN 974-53-1842-6.

OBJECTIVE: To study the seroepidemiology of dengue virus infection in HIV-infected children in comparison to healthy children.

SETTING: Pediatric Department, King Chulalongkorn Memorial Hospital.

METHODS: Thirty-five HIV-infected children (age less than 15 years) and thirty-five healthy children were enrolled. HIV-infected children were classified in categories by CDC 1994 criteria. Neutralized antibodies to four dengue serotypes (DEN1, DEN2, DEN3 and DEN4) were measured by plaque reduction neutralization test (PRNT).

RESULTS: From 1 year to 14 years and 11 months old children, 27 of 35 (77%) HIV-infected children and 23 of 35 (66%) healthy children had positive neutralizing antibody against dengue virus by PRNT. There were no significant difference between these 2 groups ($p > 0.05$). In HIV-infected children, a monotypic PRNT₅₀ pattern was found in 14 children (40%) and multitypic pattern was found in 13 children (37%). HIV severity was no difference in PRNT pattern. In healthy children, a monotypic PRNT₅₀ pattern was found in 9 children (26%) and multitypic pattern was found in 14 children (40%). Most children had neutralizing antibody against DEN2. There were no significantly positive PRNT₅₀ between different age groups.

CONCLUSIONS: HIV-infected children and healthy children had no different seroepidemiology of dengue virus infection.

Department of Pediatrics
Field of study Pediatrics
Academic year 2004

Student's signature..... *K. Srethana*
Advisor's signature..... *Usa Thisyakorn*
Co-advisor's signature..... *Chitsanu Pancharoen*

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของบุคคลต่างๆ ที่เกี่ยวข้องมากมาย ขอขอบพระคุณทุกท่านดังกล่าวนี้

ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอุษา ทิสยากร อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆ ในการวิจัยด้วยดีมาตลอด

รองศาสตราจารย์ นาวาอากาศโท นายแพทย์ชัชฎ์ อาจารย์ นายแพทย์วันลำ กุลวิชาติ และอาจารย์ แพทย์หญิงศิราภรณ์ สวัสดิ์ดิวง ที่ช่วยตรวจและแก้ไขวิทยานิพนธ์ให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

คุณเกษิณี อรุณยิ่งมงคล คุณสุนิสา กระจิว ที่กรุณาสละเวลาในการปั่นแยกและเก็บตัวอย่างพลาสมา และคุณศศิวิมล อุบลแย้ม ที่กรุณาสละเวลาตรวจแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวี

แพทย์ประจำบ้าน เจ้าหน้าที่ห้องตรวจทางห้องปฏิบัติการ เจ้าหน้าที่พยาบาลแผนกผู้ป่วยนอก และเจ้าหน้าที่พยาบาลตึกสิริกิติ์ที่ได้ให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลและเก็บตัวอย่างส่งตรวจ

สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร (AFRIMS) ที่ช่วยทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยวิธีพลาครีตักซ์อินิวทรัลไลเซชัน

ทุนสนับสนุนวิทยานิพนธ์และกลุ่มวิทยานิพนธ์เพื่อการตีพิมพ์เผยแพร่ซึ่งช่วยสนับสนุนเงินทุนในการวิจัย ขอขอบพระคุณมา ณ ที่นี้ด้วย

ผลความดีและประโยชน์ที่ได้รับจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ขอมอบให้แก่ผู้ป่วยเด็กที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกคน

ท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และบูรพาจารย์ทุกท่าน ที่เป็นหลัก เป็นกำลัง และเป็นพลังใจให้กับผู้นิพนธ์เสมอมา

สถาบันนวัตกรรมการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตารางและแผนภูมิ.....	ฅ
บทที่ 1. บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
คำถามของการวิจัย.....	3
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
รูปแบบการวิจัย.....	3
สมมติฐานการวิจัย.....	4
วิธีดำเนินการวิจัย.....	4
ข้อจำกัดการวิจัย.....	4
คำจำกัดความและคำสำคัญที่ใช้ในงานวิจัย.....	5
บทที่ 2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	7
แนวคิดและทฤษฎี.....	7
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	9
การตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธีฟลาครีตักชั้นนิวทริลไลเซชัน.....	10
บทที่ 3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	12
ประชากรเป้าหมายและเกณฑ์ในการคัดเลือกและคัดออกจากการศึกษา.....	13
การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	13
การสังเกตและการวัด.....	14
วิธีทำการศึกษา.....	14
การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	15
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	15
ปัญหาทางจริยธรรม.....	16

บทที่ 4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูลศึกษา.....	17
ข้อมูลทั่วไป.....	17
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	19
บทที่ 5. อภิปรายผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	26
อภิปรายผลการวิจัย.....	26
ข้อเสนอแนะ.....	27
รายการอ้างอิง.....	28
ภาคผนวก.....	32
ภาคผนวก ก เกณฑ์การวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวีในเด็ก.....	33
ภาคผนวก ข การจำแนกระยะโรคของผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีตามลักษณะ อาการทางคลินิกและประเภทของภูมิคุ้มกัน.....	34
ภาคผนวก ค การจำแนกระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีตาม ระบบของเม็ดเลือดขาว CD4.....	34
ภาคผนวก ง การจำแนกเด็กที่เกิดจากมารดาซึ่งติดเชื้อเอชไอวีตามลักษณะ ทางคลินิก.....	35
ภาคผนวก จ แบบฟอร์มในการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ทำการศึกษา.....	38
ภาคผนวก ฉ เอกสารประกอบคำแนะนำสำหรับผู้เข้าร่วมเป็นอาสาสมัครการศึกษา.....	40
ภาคผนวก ช หนังสือยินยอมเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในการศึกษา.....	42
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	43

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การศึกษาการติดเชื้อเดงกีในเด็กนักเรียนกรุงเทพ.....	7
ตารางที่ 2 การศึกษาการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสเดงกีในจังหวัดระยอง.....	8
ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานระหว่างเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีและเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ.....	17
ตารางที่ 4 ข้อมูลแสดงจำนวนเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีแยกตามระยะของโรค.....	18
ตารางที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT แยกตามอายุ ในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี.....	19
ตารางที่ 6 แสดงจำนวนเด็กที่มีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT แยกตามระยะ ของการติดเชื้อเอชไอวี.....	20
ตารางที่ 7 แสดงผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT แยกตามระยะของการติดเชื้อเอชไอวี.....	20
ตารางที่ 8 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT แยกตามอายุ ในเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ.....	21
ตารางที่ 9 ข้อมูลแสดงผลการตรวจวินิจฉัยแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT ของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ.....	23
ตารางที่ 10 แสดงจำนวนเด็กที่มีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT แยกตามอายุ ในกลุ่มเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ.....	23
ตารางที่ 11 แสดงผลเปรียบเทียบของค่าเฉลี่ยของระดับ PRNT ₅₀ ไตเตอร์ของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี เปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติแยกตามซีโรทัยป์ (ที่มีผลบวกต่อไวรัสเดงกีแบบ monotypic).....	24

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ 1 แผนภูมิแท่งแสดงจำนวนผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT ของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี เปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ.....	22
แผนภูมิที่ 2 แผนภูมิแท่งเปรียบเทียบจำนวนผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT ของเด็กที่ติดเชื้อ เอชไอวีเปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติแยกตามซีโรทัยป์ต่างๆ.....	24

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การติดเชื้อไวรัสเดงกี เป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขของในแต่ละประเทศทั่วโลกโดยเฉพาะประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ กลุ่มประเทศแปซิฟิกตะวันตกกลางและตอนใต้ของทวีปอเมริกา รวมทั้งประเทศไทย ในช่วงศตวรรษที่ 20 ยุง *Aedes aegypti* และเชื้อไวรัสเดงกีทั้ง 4 ซีโรทัยป์ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดโรคติดเชื้อไวรัสเดงกีและไข้เลือดออก ได้แพร่กระจายไปเกือบทุกประเทศในเขตร้อน ประชากรประมาณ 2.5 พันล้านคนหรือประมาณ 2 ใน 5 ของประชากรโลกอยู่ในภาวะเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกี องค์การอนามัยโลกได้ประมาณการติดเชื้อไวรัสเดงกีในแต่ละปีประมาณ 50 ล้านคนทั่วโลก และมีผู้เสียชีวิตจากโรคไข้เลือดออกมากกว่า 10,000 คนต่อปี(1,2) ในช่วงสามสิบปีที่ผ่านมาประชากรเด็กเกือบ 3 ล้านคนทั่วโลกที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะติดเชื้อไวรัสเดงกีโดยเฉพาะในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ สำหรับประเทศไทยในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมา มีรายงานผู้ป่วยไข้เลือดออกเพิ่มมากขึ้นถึงระดับปีละ 30,000 - 50,000 ราย ทั้งยังมีการระบาดใหญ่ที่มีจำนวนผู้ป่วยสูงมากกว่าแสนหลายครั้งปัจจุบันพบโรคไข้เลือดออกในทุกจังหวัด และมีการแพร่กระจายถึงระดับอำเภอ(3,4)

ไวรัสเดงกีเป็นไวรัสชนิด RNA จัดอยู่ใน Family Flaviviridae มี 4 ซีโรทัยป์ ได้แก่ DEN1, DEN2, DEN3 และ DEN4 การติดเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่จะไม่มีอาการ ส่วนที่มีอาการแบ่งออกได้เป็น 3 รูปแบบ ตามลำดับความรุนแรงของโรคได้แก่ undifferentiated fever, ไข้เดงกี (dengue fever, DF) และไข้เลือดออก (dengue hemorrhagic fever, DHF) ซึ่งถ้ามีอาการช็อกร่วมด้วยจะเรียกว่า dengue shock syndrome (DSS) ซึ่งผู้ป่วยอาจมีอาการเพียงไข้ ปวดเมื่อยตามตัว หรือรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ ปัจจุบันพยาธิกำเนิดของโรคไข้เลือดออกยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดโดยเฉพาะกลไกการเกิด DHF และ DF การติดเชื้อเดงกีซีโรทัยป์หนึ่งจะทำให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อซีโรทัยป์นั้นตลอดไป (homotypic immunity) และสามารถป้องกันข้ามไปยังไวรัสเดงกีซีโรทัยป์อื่นได้เพียงชั่วคราว (heterotypic immunity) และสามารถคุ้มกันโรคได้ในช่วงเวลาประมาณ 6-18 เดือน ผู้ป่วยจึงสามารถติดเชื้อไวรัสเดงกีซีโรทัยป์อื่นๆ ที่แตกต่างจากการติดเชื้อครั้งแรกได้ และเกิดการติดเชื้อครั้งต่อมาเรียกว่า การติดเชื้อแบบทุติยภูมิ และมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดไข้เลือดออกและช็อก(5,6) ในประเทศไทยเริ่มมีการระบาดครั้งแรกของไข้เลือดออกตั้งแต่ปี 2501 เป็นต้นมา และมีรายงานผู้ป่วยสูงสุดในปี พ.ศ. 2530 การติดเชื้อไวรัสเดงกี

มีปรากฏในทุกกลุ่มอายุ ซึ่งพบในกลุ่มอายุมากที่สุดช่วงอายุ 5-9 ปี รองลงมาคือ 10-14 ปี เพศชาย ต่อเพศหญิงประมาณ 1:1 และการแพร่เชื้อในประเทศไทยมีอยู่ตลอดทั้งปี(7,8,9)ปัจจัยที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคไข้เลือดออก คือ ปัจจัยด้านไวรัส และปัจจัยด้านภูมิคุ้มกัน โดยปัจจัยด้านไวรัสเกิดจากผู้ป่วยไข้เลือดออกส่วนใหญ่มักมีการติดเชื้อแบบทุติยภูมิดังนั้นในพื้นที่ซึ่งมีเชื้อไวรัสเดงกีหลายซีโรทัยจึงมีโอกาสเกิดไข้เลือดออกได้สูงทั้งนี้ขึ้นกับซีโรทัยของเชื้อไวรัสเดงกีที่มีการระบาดอยู่ในขณะนั้นด้วย(10) ส่วนปัจจัยด้านภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสเดงกีแบบทุติยภูมิมีแนวโน้มที่จะเกิดโรคที่มีความรุนแรงมากกว่าการติดเชื้อแบบปฐมภูมิ(11,12) เนื่องจากมีปรากฏการณ์ "Antibody dependent enhancement" ซึ่งเป็นสมมติฐานซึ่งใช้อธิบายสาเหตุที่ผู้ป่วยไข้เลือดออกส่วนใหญ่มีการติดเชื้อเดงกีแบบทุติยภูมิโดยการติดเชื้อไวรัสเดงกีต่างซีโรทัยมาก่อนนำไปสู่การเกิด enhancing antibody ซึ่งเชื่อว่าเป็นปัจจัยส่งเสริมให้มีการเพิ่มปริมาณไวรัสเดงกีในเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์(13)

มีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะโภชนาการในผู้ป่วยไข้เลือดออกพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็นไข้เลือดออกมักจะมีภาวะโภชนาการดีซึ่งมีผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายดีกว่าผู้ป่วยโรคติดเชื้ออื่นและเด็กปกติ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ดี(14) เมื่อมีการติดเชื้อไวรัสเดงกีพบว่าการเปลี่ยนแปลงของ T และ B cells มีการหลั่งสาร chemokines(15,16) พบว่าสมรรถภาพการทำงานของ T cell ลดลงชั่วคราว(17) เกิด autoantibody ต่อเกร็ดเลือด เซลล์ และเยื่อทำให้เกิดเกร็ดเลือดต่ำและ vasculopathy Lei HY และคณะได้ตั้งสมมติฐานว่า การตอบสนองของภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อไวรัสเดงกีทำให้ร่างกายไม่สามารถกำจัดไวรัสเดงกีออกไปและยังทำให้เกิดการหลั่ง cytokines ซึ่งมีผลต่อโมโนไซต์, endothelial cells และเซลล์ของตับ(18)

ในขณะที่การติดเชื้อไวรัสเดงกีกลายเป็นปัญหาที่สำคัญอย่างในทางสาธารณสุข และพบได้บ่อยในประเทศไทย ความชุกของการติดเชื้อเฮชไอวีในเด็กก็มีมากขึ้นเรื่อยๆ ในประเทศไทยยังพบว่าอัตราการการถ่ายทอดเชื้อเฮชไอวีจากแม่สู่ลูกประมาณร้อยละ 21-28 ดังนั้นในประเทศไทยจะมีเด็กที่ติดเชื้อเฮชไอวีจากแม่ 3,000-5,000 รายต่อปี(19,20) เมื่อเชื้อเฮชไอวีเข้าสู่ร่างกายเชื้อจะเข้าสู่เซลล์ต่างๆโดยอาศัยการจับกับโปรตีนที่ผิวเซลล์ที่ตรงกับเชื้อเฮชไอวีได้แก่ CD4, โมโนไซต์, macrophage, และ subsequence killing cells เชื้อเฮชไอวีจะเจริญเพิ่มจำนวนในเซลล์เหล่านี้จนเซลล์ตายและเข้าสู่เซลล์อื่นๆขณะเดียวกันเซลล์ที่ติดเชื้อเหล่านี้จะหลั่ง cytokines ออกมาได้แก่ TNF, IL, GM-CSF, M-CSF ซึ่งจะทำหน้าที่กระตุ้น cytotoxic effector cells มาทำลายเซลล์ที่ติดเชื้อและกระตุ้น B-cell ด้วย(21,22) ดังนั้นผู้ป่วยที่ติดเชื้อเฮชไอวีและมีการติดเชื้อชนิดอื่นร่วม (co-infection) มักมีความรุนแรงของโรคมากและเป็นได้นานกว่าเด็กทั่วไป การติดเชื้อเฮชไอวีมีอิทธิพลต่อการติดเชื้อโรคชนิดอื่น ได้แก่

- 1) เร่งการติดเชื้อโรคให้แสดงอาการเร็วขึ้น
- 2) เพิ่มอัตราการติดเชื้อ
- 3) เปลี่ยนแปลงอาการนำของการ

ติดเชื้อ 4) ทำให้การดำเนินโรคเลวลง ซึ่งสาเหตุเหล่านี้เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ขณะเดียวกัน ก็มีผลกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเชื้อด้วย จากกลไกที่กล่าวมาทำให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมีอาการแสดงต่างๆของโรคเอดส์ที่เกิดจากเชื้อเอชไอวีและภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องเป็นสาเหตุให้ติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และเชื้อไวรัสสายพันธุ์อื่น แต่กลับไม่ค่อยพบผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีซึ่งติดเชื้อไวรัสเดงกี รุนแรงต้องรับเข้าไว้ในการรักษาของโรงพยาบาล และไม่พบการรายงานความชุก ความรุนแรงหรือโรคที่พบไม่บ่อยในกลุ่มอาโอบไวรัส หรือโรคไข้เลือดออกในผู้ติดเชื้อเอชไอวี(23)

ในการศึกษานี้จึงมุ่งที่จะศึกษาาระบาดวิทยาทางน้ำเหลืองของผู้ติดเชื้อเอชไอวีต่อเชื้อไวรัสเดงกีเทียบกับประชากรที่มีภูมิคุ้มกันปกติ ซึ่งจะสามารเป็นพื้นฐานในการศึกษา และเข้าใจพยาธิกำเนิดของเชื้อไวรัสเดงกีมากขึ้นและอาจเป็นแนวทางนำไปสู่การพัฒนางานวิจัยเพื่อให้เข้าใจการติดเชื้อเดงกีและเอชไอวีได้มากขึ้น

คำถามของการวิจัย

เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีและเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติจะมีผลบวกของนิวทรัลไลซิงแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีแตกต่างกันหรือไม่

คำถามรอง

1. รูปแบบของการติดเชื้อไวรัสเดงกีซีโรทัณฑ์ต่างๆในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีแตกต่างจากเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติหรือไม่
2. เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระยะของโรคที่มีระดับความรุนแรงต่างๆจะมีผลบวกของนิวทรัลไลซิงแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีแตกต่างกันหรือไม่
3. รูปแบบของการติดเชื้อไวรัสเดงกีซีโรทัณฑ์ต่างๆในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระยะของโรคที่มีระดับความรุนแรงต่างๆแตกต่างกันหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาาระบาดวิทยาทางน้ำเหลืองของการติดเชื้อไวรัสเดงกีในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ
2. เพื่อศึกษาเปรียบเทียบาระบาดวิทยาการติดเชื้อไวรัสเดงกีในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระยะของโรคที่มีระดับความรุนแรงต่างๆกัน

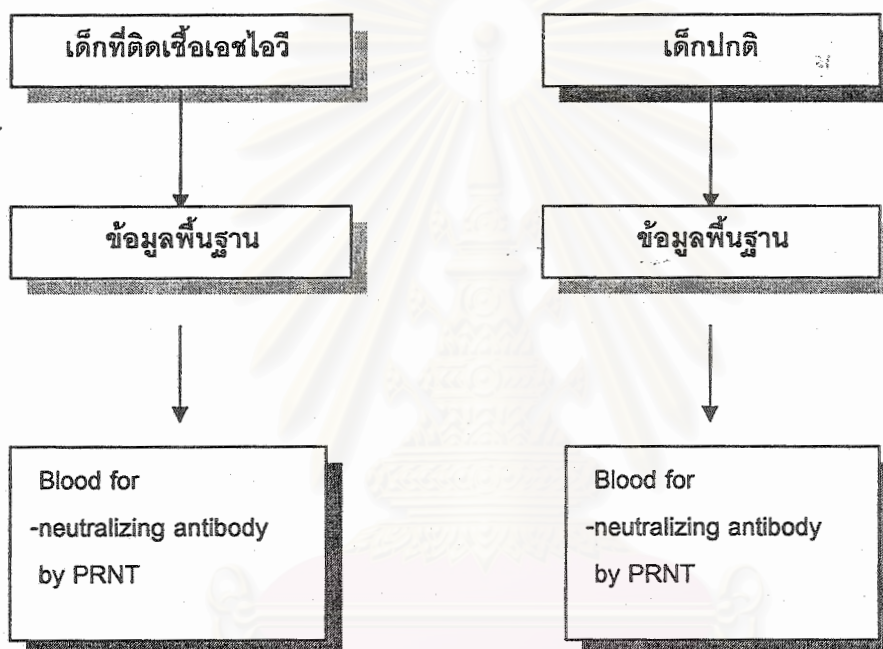
รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนา ณ จุดใดจุดหนึ่ง (Cross-sectional study)

สมมติฐานการวิจัย

1. เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีจะมีผลบวกของนิวทรัลไลซิงแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีน้อยกว่าเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ
2. เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระยะของโรคที่มีระดับความรุนแรงน้อยจะมีผลบวกของนิวทรัลไลซิงแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีมากกว่าผู้ป่วยเด็กระยะของโรคที่มีระดับความรุนแรงมากกว่า

วิธีดำเนินการวิจัย



*PRNT = plaque reduction neutralization test

ข้อจำกัดของการวิจัย

ประชากรที่เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยเป็นประชากรที่เข้ามารับการตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เท่านั้น ดังนั้นอาจไม่สามารถเป็นตัวแทนของประชากรทั้งหมดได้

คำจำกัดความและคำสำคัญที่ใช้ในการวิจัย

1. เด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ หมายถึง ประชากรเด็กที่อายุน้อยกว่า 15 ปี ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง และตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวีในเลือด ซึ่งได้แก่

1.1 ได้รับยาออกฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันต้านทานโรคเช่น ยาในกลุ่มสเตียรอยด์ (corticosteroid) ในขนาดที่สูงกว่า physiologic dosage (มากกว่า 12.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน หรือ 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) เป็นระยะเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 1 เดือนในการรักษาโรค ได้แก่ โรคลูปัส (systemic lupus erythematosus, SLE) และกลุ่มอาการเนฟโรติก (nephrotic syndrome), ยาเคมีบำบัด เช่น cyclosporine cyclophosphamide

1.2 เป็นโรคที่ต้องได้รับการรักษาโดยเคมีบำบัด(chemotherapy)เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia), มะเร็งตับ (hepatoblastoma), มะเร็งต่อมหมวกไต (neuroblastoma) และอื่นๆ เป็นระยะเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 1 เดือน

1.3 ภายหลังจากปลูกถ่ายอวัยวะ (post organ transplantation) เช่น การปลูกถ่ายตับ, การปลูกถ่ายไขกระดูกซึ่งได้ยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ cyclosporine, cyclophosphamide, busulfan เป็นระยะเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 1 เดือน

1.4 มีภาวะ uremia จากไตวายเรื้อรัง

1.5 ได้รับการรักษาโดยรังสีบำบัด (radiation therapy)

2. เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะติดเชื้อเอชไอวีในเด็ก

ใช้ตาม Centers for Disease Control and Prevention. 1994. Revised classification for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. (CDC criteria 1994) (34) (ภาคผนวก ก)

3. การจัดลำดับความรุนแรงของการติดเชื้อเอชไอวีโดยอาการแสดงและภาวะภูมิคุ้มกัน (Classification for children with HIV by clinical and immunologic category) ใช้ตาม Centers for Disease Control and Prevention. 1994. Revised classification for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. (CDC criteria 1994) (34) (ภาคผนวก ข ค ง)

4. เด็กที่เคยติดเชื้อไวรัสเดงกีในอดีต หมายถึง เด็กที่มีผลตรวจทางน้ำเหลือง โดยวิธี PRNT ได้ผลบวก ซึ่งคิดที่ระดับไตเตอร์ ที่ 50% plaque reduction end point (PRNT₅₀) ที่เท่ากับ 1:10 หรือมากกว่า โดยแยกผลตรวจที่ได้เป็น 3 กลุ่ม(35)

4.1 Undetectable PRNT หมายถึง ผลการตรวจ PRNT₅₀ ต่อเชื้อไวรัสเดงกี < 1:10 ทั้ง 4 ซีโรทัยป์

4.2 Monotypic PRNT หมายถึง ผลการตรวจ PRNT₅₀ ต่อเชื้อไวรัสเดงกี > 1:10 เพียง 1 ซีโรทัยป์ หรือ ผลตรวจ PRNT₅₀ ต่อเชื้อไวรัสเดงกี > 1:10 มากกว่า 1 ซีโรทัยป์ร่วมกับผลตรวจ PRNT₅₀ ต่อเชื้อไวรัสเดงกี > 1:80 เพียง 1 ซีโรทัยป์

4.3 Multitypic PRNT หมายถึง ผลการตรวจ PRNT₅₀ ต่อเชื้อไวรัสเดงกี > 1:10 มากกว่า 1 ซีโรทัยป์ โดยมีผลตรวจ PRNT₅₀ ต่อเชื้อไวรัสเดงกี > 1:80 มากกว่า 1 ซีโรทัยป์



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

การติดเชื้อไวรัสเดงกีเป็นสาเหตุของไข้เดงกี (dengue fever; DF), ไข้เลือดออกเดงกี (dengue hemorrhagic fever; DHF) และภาวะช็อคจากเดงกี (dengue shock syndrome; DSS) ซึ่งพยาธิกำเนิดของการเกิดโรคยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด มีหลายสมมติฐานที่อธิบายเกี่ยวกับพยาธิกำเนิด ได้แก่ antibody-dependent enhancement, virus virulence และ IFN γ /TNF α -mediated ซึ่งยังไม่สามารถใช้อธิบายพยาธิกำเนิดของการเกิด DHF และ DSS ได้ทั้งหมด (35)

การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับระบาดวิทยาของการติดเชื้อเดงกีในประชากรเด็กไทย

ในปี พ.ศ.2523 ได้มีการศึกษา seroprevalence ของการติดเชื้อเดงกีในนักเรียนกรุงเทพฯ 1,757 คน ตั้งแต่ มิถุนายน พ.ศ. 2523 ถึง มกราคม พ.ศ. 2524 โดยการตรวจหาแอนติบอดีก่อนและหลังฤดูไข้เลือดออก โดยวิธี hemagglutination inhibition ก่อนการติดตามพบว่า seropositive ต่อเชื้อไวรัสเดงกีตั้งแต่แรกเท่ากับ 57% โดยผลที่ได้สัมพันธ์กับกลุ่มอายุที่เพิ่มขึ้นได้แก่ อายุ 4-6 ปี = 39%, 7-9 ปี = 53%, 10-12 ปี = 58%, และ 13-15 ปี = 73% หลังการติดตามพบว่า 50% ของเด็กนักเรียนมีภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไวรัสเดงกีอย่างน้อย 1 ซีโรทัยพีในขณะอายุ 7 ปี (24) การศึกษาการติดเชื้อเดงกีในเด็กนักเรียนกรุงเทพฯพบว่า เด็กร้อยละ 50 มีภูมิต้านทานต่อเชื้อไวรัสเดงกี ผลเดงกีแอนติบอดีแบ่งตามอายุดังตาราง

อายุ(ปี)	จำนวน	จำนวนที่มีแอนติบอดี	%แอนติบอดี
4-6	218	85	39
7-9	549	290	53
10-12	578	335	58
13-15	412	300	73
รวม	1757	1,010	51

ในระหว่างปี พ.ศ.2523-2538 มีรายงานการศึกษาการแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสเดงกีในจังหวัดระยอง โดยการตรวจหาไวรัสเดงกีแอนติบอดีในเลือดที่เก็บจากปลายนิ้วโดยวิธีพลาสติกชั้นไมโครนิวทรัลไลเซชันในเด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี ถึง 7 ปี ผลการตรวจนิวทรัลไลเซชันแอนติบอดี พบว่า 453 ราย (ร้อยละ 51.9) ไม่มีแอนติบอดีเลย ระดับแอนติบอดีสามารถจำแนกตามอายุและชนิดของไวรัสเดงกีได้ตามตาราง(25)

อายุ (ปี)	จำนวนผลบวกนิวทรัลไลเซชันแอนติบอดี								
	จำนวนตรวจ	เดงกี1 จำนวน	เดงกี2 จำนวน	เดงกี3 จำนวน	เดงกี4 จำนวน	>2xเดงกี จำนวน	ร้อยละ	กลุ่มเสี่ยง จำนวน	ร้อยละ
<1	91	9	3	2		2	2.2	75	82.4
1	105	10	7	4		4	3.8	80	76.2
2	96	7	15	8		11	11.5	55	57.3
3	98	12	21	2	2	6	6.1	55	56.1
4	114	14	17	2	3	20	17.5	58	50.9
5	112	7	22	4	2	31	27.7	46	41.1
6	127	8	17	1	0	45	35.4	56	44.1
7	130	10	9	8	5	70	53.8	28	21.5
รวม	873	77	111	31	12	189		453	
เฉลี่ย		8.8	12.7	3.6	1.4	21.7			51.9

ในปี พ.ศ.2531 มีการศึกษาระบาดวิทยาทางน้ำเหลืองของการติดเชื้อไวรัสเดงกีและเจอีในเด็กนักเรียนที่ตำบลท่าช้างและหนองแถม อำเภอพรหมพิราม จังหวัดพิษณุโลก โดยใช้วิธี hemagglutination inhibition ในนักเรียนจำนวน 209 ราย พบว่า มีระดับแอนติบอดีสูง 122 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.37 โดยมีระดับแอนติบอดีสูงสุดเฉพาะต่อไวรัสเดงกีซีโรทัยพ์ 3 ซึ่งเท่ากับจำนวนเด็กที่มีระดับแอนติบอดีสูงสุดต่อไวรัสเจอีเท่ากับร้อยละ 32 mixed infection ร้อยละ 22.1 และต่อไวรัสเดงกีซีโรทัยพ์ 1, 2, 3 เท่ากับร้อยละ 6.5, 4.1, 3.3 ตามลำดับ (26)

ในปี พ.ศ.2545 มีรายงานการศึกษา การแพร่ระบาดของเชื้อไวรัสเดงกีในจังหวัดกำแพงเพชร ในนักเรียนชั้นประถม พบว่า เชื้อไวรัสเดงกี 108 ตัวอย่าง แยกได้จากผู้ป่วย 167 รายที่เป็น acute viral infection โดย 23% เป็น DEN1, 35% เป็น DEN2, 41% เป็น DEN3 และ1% เป็น DEN4 และพบว่า

serotype specific abnormality ก่อนฤดูกาลระบาด ไม่สามารถให้ทำนายอัตราการติดเชื้อไวรัสเดงกี หลังผ่านฤดูกาลได้(27)

ในปี พ.ศ.2545 ได้มีการศึกษาสาเหตุของ encephalitis syndrome in adult ในกัมพูชาทั้งในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อ พบว่า ผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีมีสาเหตุencephalitisจากเชื้อไวรัสกลุ่มฟลาวิไวรัส 9 ใน 47 คน ในขณะที่ไม่พบการติดเชื้อไวรัสกลุ่มนี้ในผู้ป่วยเอชไอวี(28)

การศึกษาด้านพยาธิกำเนิด ภาวะภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเดงกีและเอชไอวี

ในปี พ.ศ. 2527 Halstead ศึกษาไข้เลือดออกในเด็กไทยพบว่ามีความเกี่ยวข้องทางภูมิคุ้มกัน โดยเด็กที่มีความรุนแรงของโรคน้อยมักจะเป็น primary seroresponse(29) เขาได้เสนอทฤษฎี "sequential infection hypothesis" การติดเชื้อเดงกีที่โรทัยพ์หนึ่งจะทำให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อซีโรทัยพ์นั้นตลอดไป (homotypic immunity) และสามารถป้องกันข้ามไปยังไวรัสเดงกีซีโรทัยพ์อื่นได้เพียงชั่วคราว (heterotypic immunity) และสามารถคุ้มกันโรคได้ในช่วงเวลาประมาณ 6-18 เดือน ผู้ป่วยจึงสามารถติดเชื้อไวรัสเดงกีซีโรทัยพ์อื่นๆที่แตกต่างจากการติดเชื้อครั้งแรกได้ และเกิดการติดเชื้อครั้งต่อมา เรียกว่า การติดเชื้อแบบหุติยภูมิ และมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดไข้เลือดออกและช็อก(5,6) Immunopathogenesis ของไข้เลือดออกจึงเป็นที่สนใจของนักวิจัย

ในปี พ.ศ.2537 มีการศึกษาภาวะโภชนาการในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไข้เลือดออก พบว่า ในผู้ป่วยไข้เลือดออกจะมีภาวะโภชนาการดีกว่าผู้ป่วยที่เจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้ออื่นๆ ซึ่งคิดว่าไข้เลือดออกจะเกิดในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันดี (30)

เท่าที่ทราบในปัจจุบันไม่พบว่าการติดเชื้อเอชไอวีจะทำให้การดำเนินโรคของโรคกลุ่มอาโบไวรัสเปลี่ยนแปลงไป อาจเนื่องจากยังไม่มีจำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคในกลุ่มนี้มากพอ มีเพียงรายงานเดียวที่พบว่า ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและเป็นโรค St. Louis encephalitis แล้วมีอาการรุนแรงกว่าปกติ นอกจากนี้ยังไม่เคยมีการรายงานของการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับการติดเชื้ออาโบไวรัสหรือเชื้อเดงกีในแง่ของความชุกของการเกิดโรค, ความรุนแรงของโรค ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเกี่ยวกับปฏิสัมพันธ์กันระหว่างการติดเชื้อเอชไอวีและฟลาวิไวรัส อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(31)

ในปี พ.ศ.2544 มีการระบาดของไข้เลือดออกไปทั่วประเทศ ไม่พบว่ามีรายงานของเด็กหรือผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีแล้วเป็นไข้เลือดออก (32)

นอกจากนี้ได้มีการศึกษา long-term memory cellular immune response ต่อเชื้อไวรัสเดงกี หลังมีการติดเชื้อครั้งแรก พบว่า cellular memory lymphocyte :ซึ่งจำเพาะเจาะจงจะสามารถตรวจพบได้ถึง 20 ปี

ในปี พ.ศ.2545 มีการศึกษา dengue-specific T cell response in peripheral blood mononuclear cells ก่อนที่จะมี secondary dengue infection ในเด็กนักเรียนไทย พบว่า pattern preexisting T cells responses ต่อเดงกีไวรัสมีอิทธิพลต่อ ความเสี่ยงในการเกิดโรคที่มีความรุนแรง

นอกจากนี้พบว่า การติดเชื้อเดงกีอาจมีผลต่อภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายชนิดที่พึ่งเซลล์ (CMI) เช่นเดียวกับที่พบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสชนิดอื่นโดยเฉพาะเชื้อเอชไอวีและหัด Liu CC และคณะ พบมี อัตราส่วนของจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4/CD8 กลับจากปกติและมีการตอบสนองของ T cell ที่กระตุ้น ด้วย PHA ลดลงชั่วคราว(16) จุฑารัตน์ พบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ของผู้ป่วยลดลงต่ำกว่าค่า ปกติในระหว่างการติดเชื้อไข้เดงกีและกลับสู่ค่าปกติภายในสองสัปดาห์(11)

ในปี พ.ศ.2546 มีรายงานการลดลงของจำนวนเชื้อเอชไอวีที่พบ 1 ในผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 29 ปี ติดเชื้อเอชไอวีและเป็นไข้เลือดออก 1 ราย ใน acute phase serum และไม่สามารถตรวจพบผู้ป่วย ที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับการติดเชื้อเดงกีในรายอื่นๆ นอกจากนี้ยังไม่พบการรายงานผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับเชื้อไวรัสเดงกี (13)

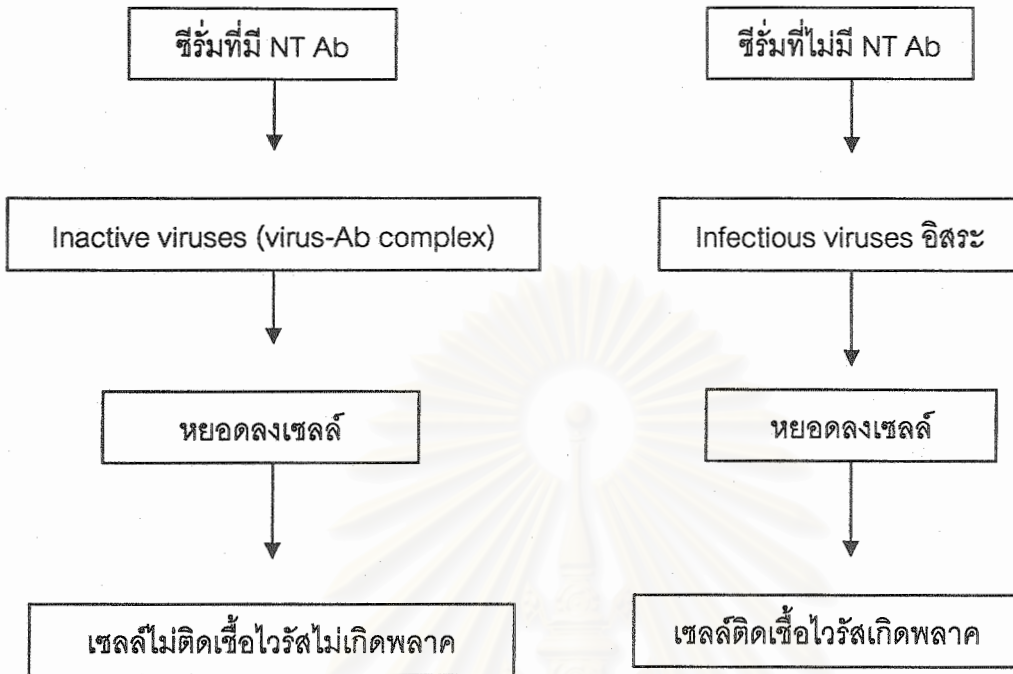
การตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธีพลาครีติกชันนิวทรัลไลเซชัน (Plaque reduction neutralization test: PRNT)

เป็นการตรวจหาแอนติบอดีที่ลดจำนวนพลาคว (plaque) ที่เกิดจากกลุ่มเซลล์เพาะเชื้อติดเชื้อไวรัส

หลักการทดสอบ

เมื่อหยอดเชื้อไวรัสลงในเซลล์เพาะเลี้ยงในสภาวะการทดสอบที่มี semi-solid media จะทำให้ เซลล์ติดเชื้อเกิดขึ้นเป็นกลุ่มเรียกว่า พลาคว โดยแต่ละพลาควถือว่าเกิดจาก 1 infectious unit แต่ถ้านำไวรัสไปผสมกับซีรัมทดสอบเสียก่อน แอนติบอดีจำเพาะในซีรัมจะทำลายฤทธิ์ (neutralize) การติดเชื้อของไวรัสคือ ไวรัสที่ถูกแอนติบอดีจับไว้แล้วจะไม่ติดเชื้อเพิ่มจำนวนในโฮสต์เซลล์เพาะเลี้ยงยังคงเป็นปกติ ถ้าเจือจางซีรัมเป็นความเข้มข้น (dilution) ต่างๆจะอ่านค่าไตเตอร์แอนติบอดีได้ โดยทั่วไปจะอ่านค่าไตเตอร์ของแอนติบอดีที่ความเข้มข้นซึ่งลดจำนวนพลาควลงไปร้อยละ 50 ของจำนวนพลาควทั้งหมด (ปริมาณไวรัสที่ใช้ในการทดสอบประมาณ 50-100 plaque forming units)

เนื่องจากแอนติบอดีชนิดนี้จะทำลายฤทธิ์ของไวรัสทำให้ก่อการติดเชื้อไม่ได้ จึงเรียกว่า นิวทรัลไลซิงแอนติบอดี (neutralizing antibody) และเนื่องจากมีหน่วยของการติดเชื้อเป็นพลาคว จึงเรียกการทดสอบนี้ว่า วิธีพลาครีติกชันนิวทรัลไลเซชัน (Plaque reduction neutralization test: PRNT) neutralizing antibody จัดเป็น protective antibody



แผนภูมิ แสดงการเกิดปฏิกิริยาพลาแคริคชันนิวทรัลไลเซชัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากร

ประชากรเป้าหมาย (Target populations)

1. เด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่า ติดเชื้อเอชไอวีที่อายุน้อยกว่า 15 ปี ซึ่งมาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยระหว่างวันที่ 20 เม.ย.2547 ถึง 28 ก.พ. 2548
2. เด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติเลือกจากเด็กปกติ ไม่คิดถึงการติดเชื้อเอชไอวี ไม่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องและตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวีในเลือด ที่มีอายุน้อยกว่า 15 ปี ซึ่งมาเข้ารับบริการในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ระหว่างวันที่ 20 เม.ย. 2547 ถึง 28 ก.พ. 2548

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าตัวอย่างเข้าในการศึกษาวิจัย (Inclusion criteria)

1. เด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวีที่อายุน้อยกว่า 15 ปี ตาม CDC 1994 criteria และต้องมีหลักฐานการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก (ภาคผนวก)
2. เด็กปกติที่อายุน้อยกว่า 15 ปี ไม่คิดถึงการติดเชื้อเอชไอวี ไม่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องจากประวัติ และตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวีในเลือด

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการศึกษาวิจัย (Exclusion criteria)

1. เด็กปกติที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง
2. เด็กปกติที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชไอวี เช่น ได้รับเลือด คลอดจากมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวี
3. เด็กปกติที่มีประวัติเจ็บป่วยเรื้อรัง เช่น โรคปอดเรื้อรัง ท้องเสียเรื้อรัง ลมชัก เป็นต้น
4. เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีหลักฐานว่าติดเชื้อจากมารดา

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size)

เนื่องจากในการทำการศึกษานี้ ได้กำหนดผู้ป่วยเอชไอวีทุกคนเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยอยู่แล้วและการตรวจหาไวรัสเอดส์ที่แอนติบอดีต่อเชื้อเอดส์ก็โดยวิธีPRNT ต้องใช้ค่าใช้จ่ายที่ค่อนข้างสูง การทดลองศึกษานำร่องอาจไม่คุ้มค่า ดังนั้นในการคำนวณขนาดตัวอย่างในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี จึงเกิดจากการคาดการณ์การติดเชื้อของผู้เชี่ยวชาญ

ในการคำนวณขนาดตัวอย่างจึงประมาณโอกาสที่กลุ่มควบคุม(เด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ)จะติดเชื้อไวรัสเอดส์ = 0.5

กำหนดให้ กลุ่มเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีมีโอกาสติดเชื้อไวรัสเอดส์ก็เป็น 0.5 เท่าของประชากรเด็กปกติ (Odd ratio = 0.5)

ให้ค่าความคลาดเคลื่อน เป็น 5 % ($\alpha = 0.05$) และยอมให้มีความคลาดเคลื่อนได้ไม่เกิน 10% ($\beta = 0.10$)

กำหนดระดับความเชื่อมั่นในการสรุปข้อมูล = 95%

P_0 = โอกาสที่กลุ่มควบคุม(เด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ)จะติดเชื้อไวรัสเอดส์

ในที่นี้จากการทบทวนวรรณกรรม = 0.5

สูตร

$$\text{จำนวนตัวอย่าง / กลุ่ม} = \frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{(P_1 Q_1 - P_0 Q_0)^2}}{(P_1 - P_0)^2}$$

โดยที่ $Z_{\alpha} = Z_{0.05} = 1.96$

$Z_{\beta} = Z_{0.10} = 1.28$

$R = 0.5$

$P_{\text{control}} (P_0) = 0.5$

$P_1 = P_0 R / (1 - P_0 (R - 1))$

$P = (P_1 + P_2) / 2$

$Q = 1 - P$

คำนวณ จำนวนตัวอย่าง = 86 คน / กลุ่ม

จึงทำการศึกษาในประชากรเป้าหมายทั้งหมดในช่วงเวลาที่กำหนด โดยกำหนดจำนวนผู้ป่วยที่จะศึกษาในขั้นต้น กลุ่มละ 86 คน

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

1. การเก็บตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างทุกคนจะได้รับการเจาะเลือดคนละประมาณ 5 ซีซี โดยใช้เข็มเบอร์ 21 เก็บในหลอดเก็บตัวอย่างเลือดที่มี EDTA เป็นสารกันเลือดแข็ง เลือดที่เก็บได้อนุญาตให้อยู่ที่อุณหภูมิห้องได้ไม่เกิน 4 ชั่วโมง เลือดที่ได้จะถูกปั่น 1000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที และเก็บแยก plasma ที่อุณหภูมิ < -20 องศาเซลเซียส จนกว่าจะนำมาตรวจโดยวิธี PRNT

2. วิธีการตรวจหาไวรัสโคโรนาชนิดที่ก่อโรคโควิด-19 โดยวิธีพลาสมาลดชั้นไวรัสโคโรนา (Plaque reduction neutralization test: PRNT)

ตรวจหาไวรัสโคโรนาชนิดที่ก่อโรคโควิด-19 โดยวิธี PRNT โดยผสมพลาสมาจำนวนเท่าๆกันกับไวรัสโคโรนาแต่ละชนิดทั้ง 4 ชนิด ใช้จำนวนไวรัส 15-30 พลาสมา/ 0.05 ซีซี ทิ้งไว้ 1 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส แล้วใช้ส่วนผสม 0.05 ซีซี ใส่ใน cell LLC-MK 2 ที่เตรียมไว้เป็น monolayer ในถาดแบบ 24 หลุม ขนาดหลุมเส้นผ่านศูนย์กลาง 15 มิลลิเมตร เข้าในตู้เพาะเชื้อ 37 องศาเซลเซียส 90 นาที แล้วเททับด้วยวุ้นที่ละลายในเบซัลมีเดียมีอีเกิล (Basal medium eagle) ผสมพลาสมาสูงกว่า 10% พร้อมด้วยสี neutral red แล้วเก็บไว้ในตู้เพาะเชื้อ 37 องศาเซลเซียส อ่านผลเมื่อ 7 วัน และ 14 วันต่อมา คำนวณ ทหาระดับแอนติบอดีโดยหาอัตราที่พลาสมาลดลง เปรียบเทียบกับเซรุ่มปกติผสมไวรัสเป็นตัวควบคุม น้ำยาเจือจางไวรัสและน้ำยาเจือจางเซรุ่มใช้ 0.5% เจลาตินในน้ำเกลือฟอสเฟต

วิธีการศึกษา

1. อาสาสมัครและ/หรือ ผู้ปกครองจะได้รับคำชี้แจงถึงความสำคัญและที่มาของการวิจัยและยินยอมให้ผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาวิจัย
2. บันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแรกรับ เกี่ยวกับลักษณะทั่วไป ประวัติการเจ็บป่วย การวินิจฉัยโรค ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต โดยผู้วิจัยสอบถามจากผู้ป่วย บิดามารดา และข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย
3. ตรวจร่างกายผู้ป่วยและบันทึกอาการและอาการแสดงต่างๆ
4. เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อปั่นแยกพลาสมาภายใน 1 วัน
5. ทำการตรวจพลาสมาเพื่อหาแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสโคโรนาชนิดที่ก่อโรคโควิด-19 โดยวิธี PRNT เพื่อดูภาวะการติดเชื้อไวรัสโคโรนาชนิดที่ก่อโรคโควิด-19 ในอดีต และในเด็กปกติจะนำตัวอย่างเลือดที่ได้ตรวจยืนยันว่าไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี
6. บันทึกข้อมูลและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการลงในแบบฟอร์มและทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์ เพื่อนำมาตรวจสอบและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติต่อไป

การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ข้อมูลผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี

1.1 ข้อมูลทั่วไป เพศ อายุ ภูมิภาค ภาวะร่างกายโดยละเอียด ประเมินระดับความรุนแรงของการติดเชื้อเอชไอวีตาม CDC 1994 classification และบันทึกลงไปในแบบบันทึกโดยผู้ทำการวิจัย

1.2 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ข้อมูล CD4, ผลการตรวจเลือดตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธีPRNT

2. ข้อมูลประชากรเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

2.1 ข้อมูลทั่วไป เพศ อายุ ภูมิภาค ประวัติโรคประจำตัวและการรักษา ภาวะร่างกายโดยละเอียด และบันทึกลงไปในแบบบันทึกโดยผู้ทำการวิจัย

2.2 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ผลการตรวจเลือดตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธีPRNT ผลการตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวีในเลือด

ข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยจะถูกบันทึกลงในแบบฟอร์มและทำการเก็บข้อมูลทั้งหมดลงในคอมพิวเตอร์ เพื่อนำมาตรวจสอบและวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. การวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐาน เช่น อายุ เพศ ภูมิภาค โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) โดยใช้ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) และค่าร้อยละ (percentage)

2. การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ (analytic statistics) ในการวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ โดยใช้ unpaired t-test, Chi-square test หรือ Fisher's Exact test สำหรับข้อมูลที่ไม่มีความสัมพันธ์กันแล้วแต่ความเหมาะสม การวิเคราะห์ใช้โปรแกรม SPSS 11.0

ในการศึกษานี้ใช้ $p\text{-value} < 0.05$ กำหนดให้มีความสำคัญทางสถิติ

ปัญหาทางจริยธรรม

โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยทั้งระเบียบการศึกษาวิจัยและเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในงานวิจัย อาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยได้ให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรเพื่อเก็บตัวอย่างเลือดและข้อมูลที่จะนำมาศึกษา โดยผู้วิจัยได้ให้ข้อมูลอย่างละเอียดและชัดเจนเพียงพอก่อนการลงนามในใบยินยอม



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการวิเคราะห์

ข้อมูลทั่วไป

จากการรวบรวมข้อมูลของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุน้อยกว่า 15 ปี ซึ่งเข้ารับการรักษาแผนกผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างวันที่ 20 เม.ย. 2547 ถึง 28 ก.พ. 2548 มีอาสาสมัครที่เข้าการศึกษาทั้งหมด 35 คน มีอายุตั้งแต่ 1 ปี ถึง 14 ปี 11 เดือน แบ่งเป็นเพศหญิง 15 คน เพศชาย 20 คน

เด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติที่อายุน้อยกว่า 15 ปี ซึ่งเข้ารับการรักษาแผนกผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก ฝ่ายกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างวันที่ 20 เม.ย. 2547 ถึง 28 ก.พ. 2548 มีผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งหมด 35 คน มีอายุตั้งแต่ 1 ปี 2 เดือน ถึง 14 ปี 9 เดือน แบ่งเป็นเพศหญิง 11 คน เพศชาย 24 คน โดยที่ทั้งหมดตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวีคิดเป็น 100%

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลพื้นฐานระหว่างเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีและเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

	เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี (รวม 35 คน)	เด็กปกติ (รวม 35 คน)	p-value
อายุเฉลี่ย ($\pm 2SD$) (ปี)	7.69 (± 3.76)	8.20 (± 3.79)	0.517
เพศชาย : หญิง (คน)	20 : 15	24 : 11	0.444
ภูมิคุ้มกัน	ภาคกลาง (86.8%)	ภาคกลาง (91.4%)	0.172

ในทั้งสองกลุ่มเด็กส่วนใหญ่มาจากจังหวัดกรุงเทพมหานคร พบว่า อาสาสมัครที่เข้าร่วมการวิจัยมีการกระจายของอายุ เพศและภูมิคุ้มกันไม่แตกต่างกันทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 4 ข้อมูลแสดงจำนวนเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีแยกตามระยะของโรค

ระยะโรค	อายุเฉลี่ย (ปี)	ชาย : หญิง (คน)	รวมคน (ร้อยละ)
ประเภทของภูมิคุ้มกัน			
- ไม่มีการกด	7.8	5 : 4	9 (25.7)
- มีการกดปานกลาง	6.4	12 : 6	18 (51.4)
- มีการกดรุนแรงมาก	10.0	3 : 5	8 (22.8)
ลักษณะทางคลินิก			
- ไม่มีอาการ	6.0	1 : 2	3 (8.6)
- มีอาการน้อย	9.7	3 : 6	9 (25.7)
- มีอาการปานกลาง	6.9	7 : 3	10 (28.6)
- มีอาการมาก	7.3	9 : 4	13 (37.1)

จากการเก็บข้อมูลพบว่าเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่ที่เข้าร่วมการศึกษามีประเภทของภูมิคุ้มกันและลักษณะทางคลินิกอยู่ในระดับปานกลาง (ตารางที่ 4)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การวิเคราะห์ข้อมูลการตรวจนิวทรัลไลซิงแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT

จากผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 70 คน พบว่า ตรวจไม่พบผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกี 20 คน คิดเป็นร้อยละ 28 ตรวจพบผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกี 50 คน คิดเป็นร้อยละ 72 โดยที่ เป็นผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีแบบ monotypic 23 คน คิดเป็นร้อยละ 33 และแบบ multitypic 27 คน คิดเป็นร้อยละ 39

การวิเคราะห์ข้อมูลการตรวจนิวทรัลไลซิงแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT ในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี

ในกลุ่มเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 35 คน พบว่า เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ตรวจไม่พบผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกี 8 คน คิดเป็นร้อยละ 23 ตรวจพบผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีทั้งหมด 27 คน คิดเป็นร้อยละ 77 โดยที่ เป็นผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีแบบ monotypic 14 คน และแบบ multitypic 13 คน คิดเป็นร้อยละ 40 และ ร้อยละ 37 ตามลำดับ

ตารางที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT แยกตามอายุในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี

อายุ	จำนวน (คน)	ผลบวกโดย PRNT (คน)		รวม (%)
		Monotypic	Multitypic	
< 5 ปี	10	5	3	8 (80)
6-10 ปี	18	8	6	14 (78)
11-15 ปี	7	1	4	5 (71)
รวม	35	14	13	27 (77)

$p\text{-value} = 0.325$

ในการศึกษานี้เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ตรวจพบผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 6-10 ปี (ตารางที่ 5) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอายุอื่น ($P = 0.325$) เมื่อแยกศึกษาสิโรทัพยา์ที่เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีมีผลบวกแบบ monotypic พบว่า เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่จะมีผลบวกต่อเชื้อไวรัส DEN2 มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 55.6 (5 ใน 9 คน) รองลงมาคือ DEN3 คิดเป็นร้อยละ 22.2 (2 ใน 9 คน), DEN1 และ DEN 4 สิโรทัพยา์ละ 1 คน

ตารางที่ 6 แสดงจำนวนเด็กที่มีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT แยกตามระยะของการติดเชื้อเอชไอวี

ภาวะภูมิคุ้มกัน	ลักษณะทางคลินิก(คน)				รวม (%)
	N	A	B	C	
ไม่มีการกด	1	2	3	0	6/9 (67%)
มีการกดปานกลาง	1	3	4	7	15/18 (83%)
มีการกดรุนแรงมาก	0	2	1	3	6/8 (75%)
รวม (%)	2/3 (67%)	7/9 (78%)	8/10(80%)	10/13 (77%)	

จากตารางที่ 6 จะพบว่าเมื่อแยกเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเป็นกลุ่มต่างๆตามระยะการติดเชื้อพบว่าเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมดที่มีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกี มีทั้งหมด 27 คน โดยระยะที่มีอาการทางคลินิกมากและมีภาวะการกดภูมิคุ้มกันปานกลางจะมีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีมากที่สุด (ร้อยละ 26 ของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด)

ตารางที่ 7 แสดงผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT แยกตามระยะของการติดเชื้อเอชไอวี

ระยะโรค	PRNT ₅₀ (%)		
	Undetectable	Monotypic	Multitopic
ประเภทของภูมิคุ้มกัน			
- ไม่มีการกด	3 (8.6)	2 (5.7)	4 (8.8)
- มีการกดปานกลาง	3 (8.6)	10 (35.0)	5 (7.0)
- มีการกดรุนแรงมาก	2 (5.7)	3 (8.6)	3 (8.6)
ลักษณะทางคลินิก			
- ไม่มีอาการ	1 (2.9)	2 (5.7)	0
- มีอาการน้อย	3 (8.6)	2 (5.7)	5 (14.3)
- มีอาการปานกลาง	1 (2.9)	3 (8.6)	5 (14.3)
- มีอาการมาก	3 (8.6)	8 (22.9)	2 (5.7)

เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีมีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีแยกตามระยะของการติดเชื้อเอชไอวีดังตารางที่ 7 จะเห็นได้ว่า ระยะที่มีการกดภูมิคุ้มปานกลางจะตรวจพบผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีมากที่สุดคือ 10 คนใน 15 คนที่มีลักษณะเป็น monotypic (80%) แต่ถ้าแยกตามลักษณะอาการทางคลินิกจะพบว่า ส่วนใหญ่จะตรวจพบผลบวกต่อ PRNT มากที่สุดในกลุ่มที่มีอาการมาก คือ 8 คนใน 15 คน ที่มีลักษณะเป็น monotypic (53%) คิดเป็น 22.9% ของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด (ตารางที่ 7)

การวิเคราะห์ข้อมูลการตรวจนิวทรัลไลซิงแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT ในเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

ในกลุ่มเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติทั้งหมด 35 คน พบว่า ตรวจไม่พบผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกี 12 คน คิดเป็นร้อยละ 34 ตรวจพบผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีทั้งหมด 23 คน คิดเป็นร้อยละ 66 โดยที่ เป็นผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีแบบ monotypic 9 คน และแบบ multitypic 14 คน คิดเป็นร้อยละ 26 และร้อยละ 40 ตามลำดับ

ตารางที่ 8 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT แยกตามอายุในเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

อายุ	จำนวน (คน)	ผลบวกโดย PRNT (คน)		รวม (%)
		Monotypic	Multitypic	
< 5 ปี	8	2	4	6 (75)
6-10 ปี	15	3	4	7 (47)
11-15 ปี	12	4	6	10 (83)
รวม	35	9	14	23 (66)

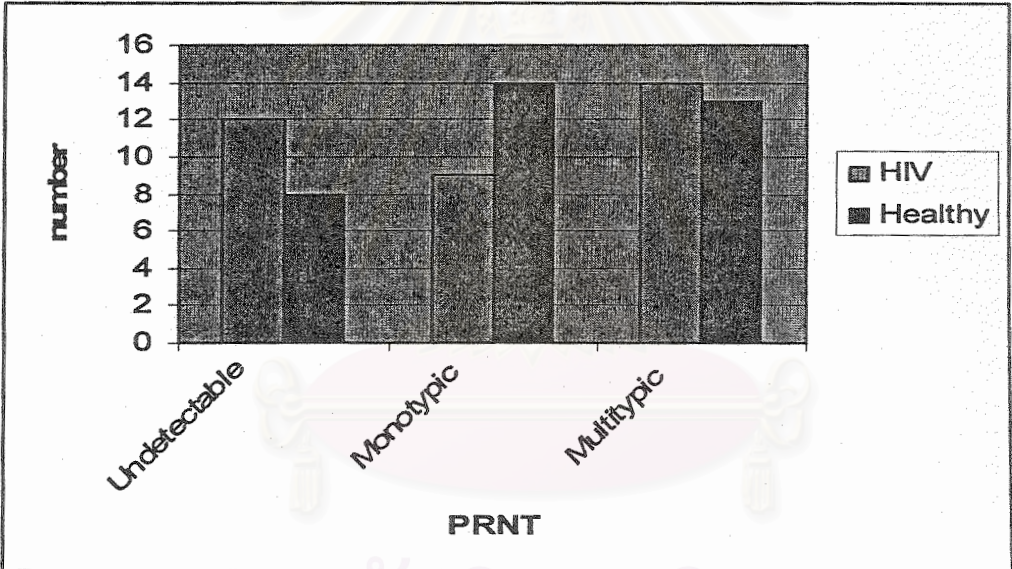
$p\text{-value} = 0.638$

ในการศึกษานี้เด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติที่ตรวจพบผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 6-10 ปี (ตารางที่ 8) แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มอายุอื่น ($P = 0.638$) เมื่อแยกศึกษาวิธีโรทัทพ์ที่เด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติที่มีผลบวกแบบ monotypic พบว่าเด็กส่วนใหญ่จะมีผลบวกต่อเชื้อไวรัส DEN2 มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 57.1 (8 ใน 14 คน) รองลงมาคือ DEN1 คิดเป็นร้อยละ 21.4 (3 ใน 14 คน), DEN4 2 คน และ DEN 2 1 คน ตามลำดับ

การวิเคราะห์ข้อมูลการตรวจนิวทรัลไลซิ่งแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT ในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

จากการศึกษาพบว่า ผลการตรวจนิวทรัลไลซิ่งแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT ของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.924$) และเมื่อเปรียบเทียบผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีแบบ monotypic และ multitypic ระหว่างเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p = 0.735$) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1 และตารางที่ 9

แผนภูมิที่ 1 แผนภูมิแท่งแสดงจำนวนผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT ของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ



p-value = 0.924

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 9 ข้อมูลแสดงผลการตรวจนิวทริลไลซิงแอนติบอดีต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT ของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเปรียบเทียบกับเด็กปกติ

ผล PRNT50	เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี (คน)	เด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ (คน)
Monotypic	14	9
Multitypic	13	14

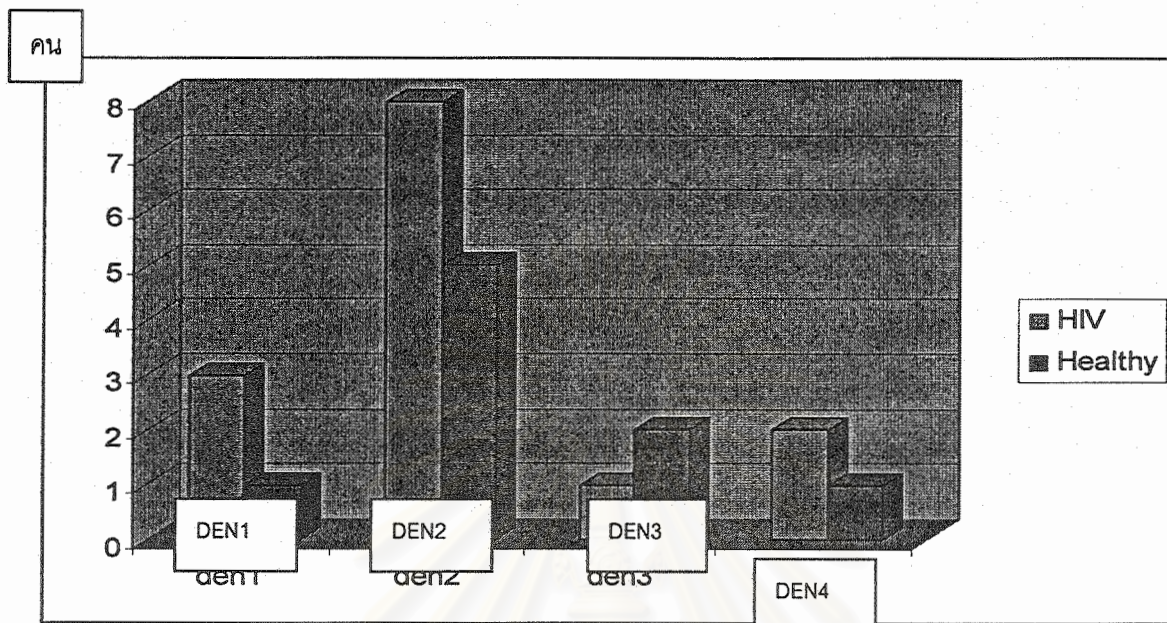
$p\text{-value} = 0.735$

เมื่อแยกเด็กทั้งสองกลุ่มที่เข้าร่วมการศึกษาตามกลุ่มอายุ พบว่าสัดส่วนการติดเชื้อในแต่ละกลุ่มอายุทั้งกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($P > 0.05$) (ตารางที่ 10) เมื่อแยกศึกษาสิโรทัพบในเด็กที่มีผลบวกแบบ monotypic เปรียบเทียบระหว่างเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีและเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีผลบวกต่อเชื้อไวรัส DEN2 ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($P > 0.05$) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2

ตารางที่ 10 แสดงจำนวนเด็กที่มีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT แยกตามอายุในกลุ่มเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

อายุ	ผลบวกต่อPRNT (คน)		P-value
	เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี	เด็กปกติ	
< 5 ปี	8	6	0.622
6-10 ปี	14	7	0.167
11-15 ปี	5	10	0.860
รวม	27	23	

แผนภูมิที่ 2 แผนภูมิแท่งเปรียบเทียบจำนวนผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT ของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติแยกตามซีโรไทป์ต่างๆ



$p = 0.721$

ตารางที่ 11 แสดงผลเปรียบเทียบของค่าเฉลี่ยของระดับ PRNT₅₀ ไตเตอร์ของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติแยกตามซีโรไทป์ (ที่มีผลบวกต่อไวรัสเดงกีแบบ monotypic)

	HIV	N	Mean	SD	Std.Error	t-test
DEN1	Healthy	10	36.1	77.6	24.6	0.577
	HIV	13	72.4	189.7	52.6	
DEN2	Healthy	10	105.7	138.9	43.9	0.465
	HIV	13	272.1	139.1	192.3	
DEN3	Healthy	10	62.6	693.4	44	0.279
	HIV	13	19.4	21.5	6	
DEN4	Healthy	10	14.5	17.5	5.5	0.615
	HIV	13	10.5	19.7	5.5	

จากตารางที่ 11 จะพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ PRNT₅₀ ไตเตอร์ของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเปรียบเทียบกับเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติแยกตามซีโรทัยป์ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ พบว่า มีระดับ PRNT₅₀ ไตเตอร์สูงที่สุดต่อ เชื้อไวรัส DEN2 ในทั้งสองกลุ่ม และระดับ PRNT₅₀ ไตเตอร์ต่อ เชื้อไวรัส DEN1 และ DEN2 ของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีกลับสูงกว่าเด็กปกติ นอกจากนี้ ในการศึกษานี้มีเด็กที่ติดเชื้อ เอชไอวี ถึง 5 คนที่มีระดับ PRNT₅₀ ไตเตอร์มากกว่า 1:1,000 ซึ่งทุกคนล้วนเป็นแบบ polytypic โดยเป็นเด็กที่อยู่ระยะ A2, B1, C2 และ C3 ในขณะที่เด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติมีเพียง 2 คนที่มีระดับ PRNT₅₀ ไตเตอร์แบบ polytypic มากกว่า 1:1,000



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อภิปรายผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้พบว่า ในเด็กทั้งหมด 70 คน ไม่พบผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT ร้อยละ 23 มีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT ร้อยละ 72 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่ระยองและที่กรุงเทพฯ ของ AFRIMS ซึ่งพบได้เพียงร้อยละ 51.9(24) และพบมากในทุกกลุ่มอายุโดยพบมากที่สุดที่อายุ 6-10 ปี ซึ่งอายุน้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมาที่มักพบในเด็กอายุ 10-15 ปี อาจเนื่องจากเด็กเริ่มมีการติดเชื้อไวรัสเดงกีตั้งแต่อายุน้อย โดยที่เป็นแบบ monotypic ร้อยละ 33 และ multitypic ร้อยละ 39 โดยในกลุ่มเด็กที่ติดเชื้อเฮชไอวีมีผลบวกต่อ PRNT ร้อยละ 77 โดยที่เป็นผลบวกแบบ monotypic ร้อยละ 40 และ multitypic ร้อยละ 37 ตามลำดับ ไม่แตกต่างจากกลุ่มเด็กปกติมีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT ร้อยละ 66 โดยแบบ monotypic และ multitypic ร้อยละ 26 และ ร้อยละ 40 ตามลำดับ ซึ่งอัตราการตรวจพบแอนติบอดีไม่แตกต่างกันเลยในทั้งสองกลุ่ม การที่นิวทริไลซิงแอนติบอดีของเชื้อไวรัสเดงกีในเด็กที่ติดเชื้อเฮชไอวีไม่แตกต่างจากเด็กปกติแต่จากการสังเกตโดยทั่วไปกลับไม่ค่อยพบโรคไข้เลือดออกในผู้ป่วยเฮชไอวี อาจอธิบายได้จากบทบาททางภูมิคุ้มกันของเด็กที่ติดเชื้อเฮชไอวีต่อการเกิดโรคไข้เลือดออก ซึ่งในผู้ที่ป่วยด้วยโรคไข้เลือดออกมักจะมีการติดเชื้อไวรัสเดงกีชนิดทุติยภูมิด้วยเชื้อไวรัสเดงกีซีโรทัยป์แตกต่างจากการติดเชื้อครั้งแรก การที่เด็กที่ติดเชื้อเฮชไอวีกลับไม่เป็นโรคไข้เลือดออกทั้งที่ตรวจพบว่า มีนิวทริไลซิงแอนติบอดีไม่แตกต่างจากเด็กปกติอาจเกิดจากผลของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ผิด ปกติทำให้ไม่มีการตอบสนองต่อการติดเชื้ออย่างเดียวกับที่พบในพยาธิกำเนิดของโรคไข้เลือดออกในเด็กปกติโดยทั่วไปที่มีการตอบสนองของภูมิคุ้มกันอย่างมากเป็นผลให้เกิดไข้เลือดออกขึ้น(35) หรือ อาจเกิดจากการที่เด็กที่ติดเชื้อเฮชไอวีมีภาวะโภชนาการที่ไม่ดีส่งผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันดังที่มีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็นไข้เลือดออกมักจะมีภาวะโภชนาการดีซึ่งมีผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายดีกว่าผู้ป่วยโรคติดเชื้ออื่นและเด็กปกติ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เป็นโรคไข้เลือดออกมักมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ดี(14) การตรวจพบแอนติบอดีในแต่ละกลุ่มอายุของเด็กที่ติดเชื้อเฮชไอวีและเด็กปกติไม่มีความแตกต่างกัน ส่วนใหญ่มีผลบวกกับเชื้อ DEN2 ในทั้งสองกลุ่ม รองลงมาคือ เชื้อ DEN3 และแทบจะไม่พบแอนติบอดีต่อเชื้อ DEN4 เลยในทั้ง 2 กลุ่ม ซึ่งอาจเป็นช่วงฤดูกาลที่พบ DEN2 ได้บ่อย

เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีระยะที่มีอาการทางคลินิกมากและมีการกดภูมิคุ้มกันปานกลางจะมีผลบวกต่อเชื้อไวรัสเดงกีโดยวิธี PRNT มากที่สุด (26%) สำหรับระยะโรคอื่นๆ การกระจายตัวของผลบวกไม่ค่อยแตกต่างกันนั้นอาจเกิดจาก โอกาสเกิดแอนติบอดีไม่ได้ขึ้นกับระยะของการติดเชื้อเอชไอวี หรืออาจเกิดจำนวนตัวอย่างน้อยซึ่งทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติได้

ในการศึกษานี้ระดับค่าไตเตอร์เฉลี่ย (GMT) ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน และมีเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี 5 คนที่มีผล PRNT₅₀ ระดับไตเตอร์สูงไม่น้อยกว่าเด็กปกติอาจแสดงให้เห็นว่าระดับไตเตอร์ของนิวทรัลไลซิงแอนติบอดีอาจไม่ได้เพิ่มโอกาสของการเกิดไข้เลือดออกชนิดรุนแรงได้ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาอื่นที่พบว่าระดับไตเตอร์ของนิวทรัลไลซิงแอนติบอดีมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงต่อการเกิดไข้เลือดออก(35)

ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่ประชากรที่ศึกษาน้อยกว่าจำนวนที่กำหนดไว้จากประชากรเป้าหมายที่ได้จากการคำนวณขนาดตัวอย่าง ทำการศึกษาในประชากรกลุ่มละ 35 คน จากที่คำนวณได้ 86 คน ต่อกลุ่ม ดังนั้นจึงมีผลต่อการกระจายตัวของประชากรทำให้อาจมีสถิติที่ผิดไปจากความเป็นจริง นอกจากนี้การเก็บตัวอย่างเลือดใช้เวลา 10 เดือนซึ่งอาจมีการเปลี่ยนแปลงทางระบาดวิทยาของเชื้อไวรัสเดงกีในช่วงเวลาที่ต่างๆกัน และน่าจะมีการศึกษาไปข้างหน้าเกี่ยวกับระบาดวิทยาของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเทียบกับเด็กปกติจะทำให้ข้อมูลน่าเชื่อถือยิ่งขึ้น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Dengue and Dengue hemorrhagic fever: Fact sheet no. 117. WHO Press. Releases [online]2003[cited 2003 Nov 10;1[10 screens]. Available from: URL: <http://www.who.oh>
2. Pancharoen C, Kulwichit W, Tantawichien T et al. Dengue infection:a global concern. J Med Assoc Thai 2002;85(Suppl1):S25-33.
3. กองระบาดวิทยา สำนักปลัดกระทรวงสาธารณสุข. รายงานการเฝ้าระวังโรคประจำปี 2530-45.
4. งานระบาดวิทยา สำนักอนามัย กรุงเทพมหานคร. สถานการณ์โรคไข้เลือดออกในเขต กรุงเทพมหานคร. พ.ศ. 2545.
5. World Health Organization. Dengue hemorrhagic fever: Diagnosis, treatment and control. Geneva 1997.
6. Fisher DB, Halstead SB. Observation related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. V. Examination of age specific sequential infection rates using a mathematical model. Yale J Bio Med 1970;42:329-349.
7. สุรภี อนันตปรีชา, อัจฉริยา อนุกุลพิพัฒน์, สุรางค์ สงวนวงศ์. โรคไข้เลือดออกเดงกีในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2533-2536. วารสารกระทรวงสาธารณสุข 2538;14:94-103.
8. สมภพ อหันทริก, เครือวัลย์ พลจันทร์, ชาญชุติ จรรยาสิทธิ์, และคณะ. ระบาดวิทยาของ ไข้เลือดออกจากผลทางห้องปฏิบัติการ พ.ศ. 2520-2528. วารสารของ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2529;28:447-58.
9. นารีรัตน์ สังขวิภา, สมภพ อหันทริก, สมบูรณ์ นครศรี, และคณะ. ความสัมพันธ์ของการติดเชื้อ อาโบไวรัสกับความหนาแน่นของยุงลาย พ.ศ. 2520. วารสารของ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2521;20:37-41.
10. Nisalak A, Endy TP, Nimmannitya S, et al. Serotype-specific dengue virus circulation and dengue disease in Bangkok, Thailand from 1973-1999. Am J Trop Med Hyg 2003;68:191-202.
11. Pancharoen C, Mekmullica J, Thisyakorn U. Primary dengue infection: what are clinical distinctions from secondary infection? Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001;32:476-80.

12. Panchareon C, Urupongpisarn S, Thisyakorn C, et al. Clinical and laboratory differences between children with primary and secondary dengue infection. *Chula Med J* 2002;46:471-7
13. Halstead SB. Observation related to pathogenesis of denguehemorrhagic fever. IV. Hypothesis and Discussion. *Yale J Bio Med* 1970;42:350-62
14. Thisyakorn U, Nimmannitya S. Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 1993;16:295-7.
15. Kurane I, Ennis FA. Immunopathogenesis of dengue virus infections. In: Gubler DJ, Kuno G, eds. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. New York: CAB International, 1997;273-90.
16. Lui CC, Huang KJ, Lin YS, et al. Transient CD4/CD8 ratio inversion and aberrant immune inactivation during dengue virus infection. *J Med Virol* 2002;68:241-52.
17. Mekmullica C, Kulwichit W, Panchareon C, et al. Cell mediated immune response in pediatric patients with dengue virus infection. The 7th Annual Meeting of Pediatric Infectious Disease Society of Thailand. May 8-9, 2003. Petchaburi, Thailand. Page 12. (Abstract).
18. Lei HY, Yeh TM, Liu HS, et al. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci* 2001;8:377-88.
19. ชิชณุ พันธุ์เจริญ, อุษา ทิสยากร. ระบาดวิทยาของการติดเชื้อเอชไอวีและโรคเอดส์ในเด็ก ใน: ชิชณุ พันธุ์เจริญ, ทวี โชติพิทยสุนนท์, อุษา ทิสยากร, บรรณาธิการ. *โรคเอดส์ในเด็ก*. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2545:26-7.
20. อุษา ทิสยากร. HIV in Ob-Gyn from a pediatric view point . ใน : สมชาย สุวจนกรณ์, สุวิทย์ บุญยะผลเวชชีวัน, วิสันต์ เสรีภาพงศ์, บรรณาธิการ. *OB&GYN Practical & Update* 2001. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาสูติศาสตร์นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2544:255- 61.
21. Goulder PJ, Jeena P, Tuder-Williams G, et al. Pediatric HIV infection: correlates of protective immunity and global perspectives in prevention and management. *Br Med Bull* 2001;58:89-108.

22. Luzuriaga K, Sullivan JL. Viral and immunopathogenesis of vertical HIV -1 infection. *Ped Clin North Am* 2000;47:65-78.
23. Karp CL, Neva FA. Tropical infectious diseases in human immunodeficiency virus infected patients. *Clin Infect Dis* 1999;28:947-65.
24. Burke DS, Nisalak A, Johnson DE, et al. A prospective study of dengue infection in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg* 1998;38:172-180.
25. Rojanasuphot S, Ahandarik S, Charoensook Ongard, et al. Epidemiology of dengue infection in Rayong province. *วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์* 2534;33:57-64.
26. แฉล้ม จันทศรี, พิพัฒน์ ลักษณะจีรกุล, อนงค์ ปริยานนท์, และคณะ. การศึกษาระบาดวิทยาทางน้ำเหลืองของการติดเชื้อเดงกีและเจอีในเด็กตำบลท่าช้างและหนองแขม อำเภอพรหมพิราม จังหวัดพิษณุโลก. *วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์* 2534;33:57-64.
27. Nisalak A, Chunsuttiwat S, Libraty DH, et. al. Spatial and temporal Circulation of Dengue virus serotypes: A prospective study of primary school children in Kamphaeng Phet, Thailand. *Am J Epidemio* 2002;156.
28. Srey VH, Sadones H, Ong S, et. al. Etiology of encephalitis syndrome among hospitalized children and adult in Takeo, Cambodia, 1999–2000. *Am J Trop Med Hyg* 2002:200–7.
29. Technical Advisory Committee of Dengue Hemorrhagic Fever for the Southeast Asian and Western Pacific region. Technical Guides for Diagnosis, Treatment, Surveillance, Prevention and Control of Dengue Hemorrhagic Fever. Geneva : World Health Organization.1986
30. Thisyakorn U, Nimmannitya S. Nutritional status of children with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 1993;16:295-7.
31. Christopher L. Karp, Franklin A. Neva. Tropical infectious disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999;28:947-65.
32. กองระบาดวิทยา สำนักปลัดกระทรวงสาธารณสุข. รายงานการเฝ้าระวังโรคประจำปี 2530– 45.
33. Watt G, Kantipong P, Jongsakul K. Decrease in human immunodeficiency virus type 1 load during acute dengue fever. *Clin Infect Dis* 2003;36:1967-9

34. Centers for Disease Control and Prevention.1994 Revised classification for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age.
35. Endy PT, Nisalak A, Chunsuttitwat S, et al. Relationship of preexisting dengue virus (DV) neutralizing antibody levels to viremia and severity of disease in a prospective cohort study of DV infection In Thailand. J Infect Dis 2004;189:990-1000.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

เกณฑ์การวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวีในเด็ก (34)

1. เด็กอายุน้อยกว่า 18 เดือน ที่ตรวจพบแอนติบอดีจำเพาะต่อเชื้อเอชไอวีหรือคลอดจากมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวี และมีผลบวกของการตรวจทางห้องปฏิบัติการทางไวรัสจากเลือดของทารก (ไม่รวมเลือดจาก cord blood) อย่างน้อย 1 วิธี ได้แก่ การเพาะเชื้อเอชไอวี, ปฏิกริยาลูกโซ่โพลีเมอเรส, การตรวจหา p 24 แอนติเจน ซึ่งเข้ากับคำจำกัดความเกณฑ์การวินิจฉัยการเฝ้าระวังโรคเอดส์ปี 1987

2. เด็กอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 เดือน ที่คลอดจากมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวี หรือได้รับเลือดหรือผลิตภัณฑ์ของเลือด หรือการแพร่กระจายเชื้อทางอื่นเช่น ทางเพศสัมพันธ์ ที่ซึ่ง: ตรวจพบแอนติบอดีจำเพาะต่อเชื้อเอชไอวีโดยวิธี Enzyme immunoassay (EIA) และ การตรวจวินิจฉัยยืนยัน (confirmatory test) เช่น Western blot หรือ immunofluorescence assay (IFA) หรือเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยข้อใดข้อหนึ่งในข้อ 1

ภาคผนวก ข

การจำแนกระยะโรคของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีตามลักษณะอาการทางคลินิก และประเภทของภูมิคุ้มกัน(34)

ประเภทของภูมิคุ้มกัน	ลักษณะอาการทางคลินิก			
	ไม่มีอาการ (N)	อาการเล็กน้อย (A)	อาการปานกลาง (B)	อาการรุนแรง (C)
ไม่มีการกด	N1	A1	B1	C1
มีการกดปานกลาง	N2	A2	B2	C2
มีการกดรุนแรง	N3	A3	B3	C3

ภาคผนวก ค

การจำแนกระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีตามระบบของเม็ดเลือดขาว CD4(34)

ประเภทของภูมิคุ้มกัน	ระดับ CD4		
	อายุ <12 เดือน	อายุ 1-5 ปี	อายุ 6-12 ปี
	เซลล์/ลบ.มม.(%)	เซลล์/ลบ.มม.(%)	เซลล์/ลบ.มม.(%)
ไม่มีการกด	≥1,500 (>25)	≥1,000 (>25)	≥500 (>25)
มีการกดปานกลาง	750-1499(15-24)	500-999 (15-24)	200-499 (15-24)
มีการกดรุนแรง	<750 (<15)	< 500 (<15)	<200 (<15)

ภาคผนวก ง

การจำแนกเด็กที่เกิดจากมารดาซึ่งติดเชื้อเอชไอวีตามลักษณะทางคลินิก(34)

กลุ่ม N ไม่มีอาการ

เด็กที่ไม่มีอาการและอาการแสดงของผลที่เกิดจากการติดเชื้อเอชไอวีหรือมีภาวะของกลุ่ม A เพียง 1 ภาวะ

กลุ่ม A มีอาการเล็กน้อย โดยที่มีภาวะเหล่านี้ 2 อย่างขึ้นไป ได้แก่

- ต่อม้ำเหลืองโต (>0.5 ซม. มากกว่า 2 แห่ง ตำแหน่งเดียวกันโต 2 ข้างนับเป็น 1 แห่ง)
- ตับโต
- ม้ามโต
- ผิวน้ำอกอักเสบ
- ต่อม้ำลายพาโรคติดเชื้ออักเสบ
- โรคติดเชื้อระบบหายใจส่วนบนซ้ำซ้อนหรือเป็นอยู่ยาวนาน Wชนส์อักเสบ หรือหูชั้นกลางอักเสบ

กลุ่ม B คือกลุ่มที่มีอาการปานกลาง ได้แก่ อาการที่มีมากกว่ากลุ่ม A แต่ไม่ใช่อาการของกลุ่ม C

ตัวอย่างภาวะที่พบในกลุ่มนี้ได้แก่

- เลือดจาง (ฮีโมโกลบิน <8 กรัม/ดล.), เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (<1,000 เซลล์/ลบ.มม.), หรือภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (< 100,000 /ลบ.มม.) นานมากกว่าหรือเท่ากับ 30 วัน
- เยื่อหุ้มสมองอักเสบ, ปอดอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย, หรือการติดเชื้อในกระแสเลือด (ครั้งเดียว)
- Candidiasis, เชื้อราในปากและลำคอเรื้อรัง (>2 เดือนในทารก และเด็กอายุ > 6 เดือน)
- หล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy)
- โรคติดเชื้อ cytomegalovirus infection ที่เริ่มเป็นก่อนอายุ 1 เดือน
- อูจจาระร่วงเรื้อรังหรือกลับเป็นซ้ำ
- ตับอักเสบ
- ปากอักเสบจาก herpes simplex virus (HSV) ที่เป็นๆหายๆมากกว่า 2 ครั้งใน 1 ปี)

- หลอดลมอักเสบ ปอดอักเสบหรือหลอดอาหารอักเสบจากเชื้อ HSV ที่เริ่มเป็นก่อนอายุ 1 เดือน
- Herpes zoster ที่เป็นอย่างน้อย 2 ครั้งและที่บริเวณมากกว่า 2 ตำแหน่ง (dermatome)
- Leiomyosarcoma
- Lymphoid interstitial pneumonia(LIP) หรือ pulmonary lymphoid hyperplasia complex
- ความผิดปกติที่ไต
- Nocardiosis
- ไข้เรื้อรังนานกว่า 1 เดือน
- Toxoplasmosis ที่เริ่มเป็นก่อนอายุ 1 เดือน
- Varicella ชนิดแพร่กระจาย, อีสุกอีใสที่มีภาวะแทรกซ้อน

กลุ่ม C อาการมาก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคหรือภาวะที่จัดเป็น “เอดส์”

โรคหรือภาวะในกลุ่มนี้ได้แก่

- การติดเชื้อแบคทีเรียอย่างรุนแรงหลายครั้งหรือกลับเป็นซ้ำ (ผลการเพาะเชื้อได้ผลบวกพิสูจน์ได้อย่างน้อย 2 ครั้งภายในระยะ 2 ปี) ในโรคต่อไปนี้: การติดเชื้อในกระแสเลือด ปอดอักเสบ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ การติดเชื้อของกระดูกและข้อ หรือฝีของอวัยวะภายใน (ยกเว้น ฝีชั้นกลางอักเสบ ฝีที่บริเวณผิวหนังหรือเยื่อบุ และโรคติดเชื้อจากการใส่คาสายสวนต่างๆ)
- Candidiasis ที่หลอดอาหาร, หลอดลมคอ หรือปอด
- Coccidioidomycosis ชนิดแพร่กระจาย ที่อวัยวะอื่น, ที่เกิดร่วมกับการติดเชื้อที่ปอด, ต่อม น้ำเหลืองที่คอหรือที่ขั้วปอด
- Cryptococcosis ชนิดที่ติดเชื้อนอกปอด
- Cryptosporidiosis หรือ isosporiasis ที่มีอุจจาระเรื้อรังนานกว่า 1 เดือน
- โรคติดเชื้อ cytomegalovirus m เริ่มมีอาการเมื่ออายุมากกว่า 1 เดือน (ที่อวัยวะอื่นนอกจาก ตับ ม้าม หรือต่อมน้ำเหลือง)
- Encephalopathy มีอาการแสดงของการลุกลามต่อไปอย่างน้อย 1 อย่างเป็นเวลานานกว่า 2 เดือน โดยไม่มีอาการแสดงอย่างอื่นที่จะอธิบายสาเหตุได้ นอกจากนี้มีหลักฐานการติดเชื้อเอชไอวี อาการแสดงเหล่านี้ได้แก่
 1. เลี้ยงไม่โต หรือพัฒนาการล่าช้า หรือปัญญาอ่อน ซึ่งพิสูจน์ได้โดยการใช้เครื่องมือในการประเมินพัฒนาการหรือทดสอบทางจิตประสาท

2. สมองเติบโตช้าหรือมี microcephaly จากการวัดเส้นรอบวงศีรษะ หรือมีสมองฝ่อตรวจพบโดย CT scan หรือ MRI (ในเด็กอายุเกิน 2 ปีจะต้องทำ CT หรือ MRI เป็นระยะๆ)
 3. มี acquired symmetrical moter deficit ซึ่งมีอาการแสดงต่อไปนี้ 2 อย่าง: แขนขาอ่อนแรง รีเฟล็กซ์ปกติ ataxia หรือท่าเดินผิดปกติ
- การติดเชื้อไวรัส HSV ทำให้เกิดแผลที่เยื่อหูและผิวหนังเรื้อรังนานเกิน 1 เดือน หรือหลอดลมอักเสบ ปอดอักเสบหรือหลอดอาหารอักเสบในเด็กอายุมากกว่า 1 เดือน
 - Histoplasmosis ชนิดแพร่กระจาย (> 1 แห่งเพิ่มเติมจากที่ปอด ต่อม้ำเหลืองที่คอหรือขั้วปอด)
 - Kaposi's sarcoma
 - มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิดปฐมภูมิในสมอง
 - มะเร็งต่อมน้ำเหลือง, small noncleaved cell (Burkitt's) หรือ immunoblastic หรือมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด B-cell ที่มีเซลล์ขนาดใหญ่ หรือ immunologic phenotype ไม่แน่นอน
 - *Mycobacterium tuberculosis* ชนิดแพร่กระจายหรืออยู่นอกปอด
 - *Mycobacterium* ชนิดอื่นๆหรือไม่สามารถระบุสกุลได้ ชนิดแพร่กระจายที่ตำแหน่งอื่นนอกจากหรือเพิ่มเติมจากที่ปอด ผิวหนัง ต่อม้ำเหลืองที่คอและขั้วปอด
 - *Mycobacterium avium* complex หรือ *Mycobacterium kansasii* ชนิดแพร่กระจาย (ตำแหน่งอื่นหรือเพิ่มเติมจากที่ปอด ผิวหนัง ต่อม้ำเหลืองที่คอและขั้วปอด)
 - *Pneumocystis carinii* pneumonia
 - Multifocal leukoencephalopathy ชนิดลุกลาม
 - การติดเชื้อในกระแสเลือดซ้ำซ้อนจาก nontyphoid salmonella
 - Toxoplasmosis ของสมองซึ่งมีอาการเริ่มเป็นเมื่ออายุ > 1 เดือน
 - กลุ่มอาการผอมแห้งโดยไม่มีภาวะเจ็บป่วยอื่น ที่จะสามารถแสดงอาการต่อไปนี้ได้ นอกจากการติดเชื้อเอชไอวี
 1. น้ำหนักลดลง > 10% ของ baseline หรือ
 2. อัตราส่วนของน้ำหนัก:อายุ ลดลงจากเกณฑ์ปกติอย่างน้อย 2 ระดับเปอร์เซ็นต์ไทล์ เช่น 95th, 75th, 50th, 25th, 5th ในเด็กอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี หรือ
 3. อัตราส่วนของน้ำหนัก:ความสูง ต่ำกว่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 5 จากการวัด 2 ครั้งห่างกัน 30 วัน ร่วมกับอุจจาระร่วงเรื้อรัง (อย่างน้อยวันละ 2 ครั้งนานมากกว่าหรือเท่ากับ 30 วัน) หรือมีไข้ลอยหรือสูงๆต่ำๆมากกว่าหรือเท่ากับ 30 วัน

ภาคผนวก จ

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ทำการศึกษา
การศึกษาวิจัยระบาดวิทยาทางน้ำเหลืองของการติดเชื้อไวรัสแดงก
ในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเทียบกับประชากรเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

PRNT No.....

วันที่.....

ข้อมูลทั่วไป

วันเดือนปีเกิด.....อายุ.....ปี.....เดือน เพศ.....

น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร

จังหวัดที่อยู่.....โทรศัพท์.....

ประวัติ

1. สาเหตุที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลครั้งนี้

.....

2. โรคประจำตัว

 มี (ระบุ)..... ไม่มี

3. ประวัติรับเลือด

 มี (เมื่อ)..... ไม่มี

4. ประวัติใช้เลือดออก

 มี (เมื่ออายุ)..... ไม่มี

Physical Examination

General appearance.....

Vital signs BT C PR/ min RR / min BP mm Hg

HEENT

Lung

Heart

Abdomen

Extremities

Skin

สำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวี

- 7.1 อายุที่วินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวี.....
- 7.2 ประวัติเจ็บป่วยในอดีต
- ประวัติการเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อฉวยโอกาส
 - (ระบุ)
- 7.3 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- ผล CD4 ล่าสุดวันที่/...../..... CD4 =.....%CD4 =.....
- ผล viral load ล่าสุดวันที่/...../..... viral load = copies
- 7.4 ประเมิน HIV classification by CDC 1994 criteria
- Category (...) N (...) A (...) B (...) C

Laboratory data

Dengue antibody data by plaque reduction neutralization test (PRNT)

Result

serotype	DEN1
	DEN2
	DEN3
	DEN4
	more than 2 serotypes

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ฉ

เอกสารประกอบคำแนะนำสำหรับผู้เข้าร่วมเป็นอาสาสมัครใน การศึกษาวิจัยระบาดวิทยาทางน้ำเหลืองของการติดเชื้อไวรัสเดงกีในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ เอชไอวีเทียบกับประชากรเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

การติดเชื้อไวรัสเดงกีและโรคไข้เลือดออกเป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลก โดยการติดเชื้อไวรัสเดงกีจะมีอาการแสดงที่แตกต่างกันไปตั้งแต่ไม่มีอาการซึ่งพบได้เป็นส่วนใหญ่ จนถึงอาการรุนแรงเสียชีวิตได้ ส่วนที่มีอาการแบ่งออกได้เป็น 3 รูปแบบตามลำดับความรุนแรงของโรคได้แก่ ไข้ไม่ทราบสาเหตุ, ไข้เดงกี และไข้เลือดออก ซึ่งอาจมีอาการช็อกร่วมด้วย

ในปัจจุบันพยาธิกำเนิดของไข้เลือดออกยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด มีปัจจัยหลายประการที่เกี่ยวข้องกับการเกิดไข้เลือดออก ทั้งปัจจัยทางด้านไวรัสและปัจจัยทางด้านภูมิคุ้มกัน ในขณะเดียวกัน การติดเชื้อเอชไอวีมีอิทธิพลต่อการติดเชื้อโรคชนิดอื่น ได้แก่ 1) เร่งการติดเชื้อโรคให้แสดงอาการเร็วขึ้น 2) เพิ่มอัตราการติดเชื้อ 3) เปลี่ยนแปลงอาการนำของการติดเชื้อ 4) ทำให้การดำเนินโรคแยลงซึ่งสาเหตุเหล่านี้เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ทำให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมีอาการแสดงต่างๆของโรคเอดส์ที่เกิดจากเชื้อเอชไอวี และภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องเป็นสาเหตุให้ติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา และเชื้อไวรัสสายพันธุ์อื่น ปัจจุบันเอชไอวีเป็นปัญหาที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งซึ่งพบได้มากขึ้นในประเทศไทย เนื่องจากไม่ค่อยพบผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีซึ่งเป็นเดงกีรุนแรงต้องรับเข้าไว้ในการรักษาของโรงพยาบาล และไม่พบการรายงานความชุก ความรุนแรง หรือโรคที่พบไม่บ่อยโรคไข้เลือดออกในผู้ติดเชื้อเอชไอวี จึงเป็นที่น่าสนใจในระบาดวิทยาทางน้ำเหลืองของผู้ติดเชื้อเอชไอวีต่อเชื้อไวรัสเดงกีซึ่งจะสามารถเป็นพื้นฐานในการศึกษา และเข้าใจพยาธิกำเนิดของเชื้อไวรัสเดงกีมากขึ้นและอาจเป็นแนวทางนำไปสู่การพัฒนางานวิจัยเพื่อเข้าใจในการติดเชื้อเดงกีและเอชไอวีได้มากขึ้น

สิ่งที่จะได้รับเมื่อเข้าร่วมโครงการ

- ตรวจร่างกายอย่างละเอียด
- เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อพิสูจน์ว่า เคยติดเชื้อไวรัสเดงกีหรือไม่
- ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีจะได้รับการประเมินความรุนแรงของโรค

มีความเสี่ยงหรือความไม่สบายเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมโครงการนี้หรือไม่

ในการศึกษานี้จะมีการเจาะเลือดประมาณ 5 ซีซี โดยใช้เข็มปลอดเชื้อ เพื่อนำมาตรวจหาภูมิคุ้มกันในเลือดต่อเชื้อไวรัสเดงกี อันตรายที่จะเกิดจากการเจาะเลือดพบได้น้อยมาก เช่นอาจมีรอยช้ำบริเวณที่เจาะเลือดเพียงเล็กน้อย ซึ่งหายได้เองภายใน 7 วัน ผู้วิจัยรับรองว่าหากเกิดอันตรายใดๆจากการเจาะเลือดดังกล่าว จะทำการรักษาพยาบาลให้โดยไม่คิดมูลค่า

ประโยชน์ที่ได้รับจากการเข้าร่วมโครงการ

ผู้เข้าร่วมโครงการอาจได้ประโยชน์จากการตรวจเลือดเพื่อดูการติดเชื้อไวรัสเดงกีในอดีตซึ่งอาจสามารถใช้

พยากรณ์โรคได้ถ้ามีการติดเชื้อเดงกีในครั้งต่อไป

ความรู้ที่แพทย์ได้รับจากการศึกษานี้จะสามารถเป็นพื้นฐานในการศึกษา และเข้าใจพยาธิกำเนิดของเชื้อไวรัสเดงกีมากขึ้น และอาจเป็นแนวทางนำไปสู่การพัฒนางานวิจัยเพื่อเข้าใจการติดเชื้อไวรัสเดงกีและเชื้อเอชไอวีมากขึ้น

ท่านต้องเสียค่าใช้จ่ายใด ๆ หรือไม่

ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆสำหรับการตรวจในโครงการ

คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

โครงการนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ท่านสามารถตัดสินใจยินยอมให้เด็กของท่านเข้าร่วมโครงการด้วยตัวของท่านเอง และสามารถนำเด็กของท่านออกจากโครงการได้ตลอดเวลาโดยไม่จำเป็นต้องมีเหตุผลใดๆ โดยการแจ้งให้แพทย์ในโครงการทราบ เด็กของท่านจะยังคงได้รับการดูแลเช่นเดิม ข้อมูลส่วนตัวของบุตรหลานของท่านในการวิจัยจะไม่ถูกเปิดเผยและตัวอย่างเลือดจะไม่ถูกนำไปใช้ในวัตถุประสงค์อื่น ยกเว้นจะได้รับอนุญาตจากผู้ป่วยหรือผู้ปกครองเป็นลายลักษณ์อักษรก่อน

การศึกษานี้มีผู้รับผิดชอบคือ แพทย์หญิงกัญญลักษณ์ เศรษฐโกกรกุล แพทย์ประจำบ้าน สามารถติดต่อที่ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โทรศัพท์ 01-8856886 หรือ ศาสตราจารย์แพทย์หญิงอุษา ทิสยากร โทรศัพท์ 02-2564951 กรณีมีปัญหาต้องการซักถามเกี่ยวกับการวิจัย ท่านสามารถติดต่อได้ ข้อมูลทั้งหมดที่ได้ผู้วิจัยจะเก็บไว้เป็นความลับและเปิดเผยในรูปผลงานวิจัยเท่านั้น

ภาคผนวก ช

หนังสือยินยอมเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครในการศึกษาวิจัยใน
การศึกษาวิจัยระบาดวิทยาทางน้ำเหลืองของการติดเชื้อไวรัสเดงกีในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอช
ไอวีเทียบกับประชากรเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ

เขียนที่.....

วันที่.....

ข้าพเจ้า(นาย, นาง, นางสาว)อายุ.....ปี
มีความสัมพันธ์เป็นกับ (ด.ช., ด.ญ)อายุ.....ปี
อยู่ บ้านเลขที่.....หมู่ที่.....ซอย.....ถนน.....
แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....โทรศัพท์.....

ได้รับการทาบทามเพื่อเข้าร่วมในการศึกษาวิจัย เรื่องการศึกษาวิจัยระบาดวิทยาทางน้ำเหลืองของการติดเชื้อเดงกีในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีเทียบกับประชากรเด็กที่มีภูมิคุ้มกันปกติ โดยข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากแพทย์หญิงกัญญลักษณ์ เศรษฐโกกรกุล แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ รพ.จุฬาลงกรณ์ ถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียดและได้เปิดโอกาสให้ซักถามปัญหาต่างๆจนเป็นที่พอใจ และมีความเข้าใจดีแล้ว ข้าพเจ้ายินยอม(ด.ช., ด.ญ)ซึ่งเป็น.....ของข้าพเจ้า เข้าร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ด้วยความสมัครใจ โดยไม่มีการบังคับ หรืออามิสสินจ้างใดๆ และยินดีให้ข้อมูลแก่แพทย์ผู้ทำการวิจัย อีกทั้งยอมรับผลที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยในครั้งนี้ โดยข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยเวลาใดก็ได้ และการบอกเลิกจะไม่มีผลต่อการรักษาพยาบาลของบุตรหลานของข้าพเจ้า

ผู้วิจัยได้รับรองสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการนี้เมื่อใดก็ได้ และผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับบุตรของข้าพเจ้าเป็นความลับและเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัยหรือกรณีจำเป็นด้วยเหตุผลทางวิชาการ

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความดังกล่าวแล้ว และได้ลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐานต่อหน้าพยาน

(ลงชื่อ)..... ผู้ให้ความยินยอม

(ลงชื่อ)..... แพทย์ผู้รับผิดชอบ

(ลงชื่อ)..... พยาน

(ลงชื่อ)..... พยาน

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

กัญญลักษณ์ เศรษฐกรกุล เกิดวันที่ 25 ตุลาคม พ.ศ. 2519 ที่ จังหวัด กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2543 หลังจากนั้นเข้ารับราชการเป็นแพทย์ สังกัดสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดเชียงใหม่ กระทรวงสาธารณสุข เข้าทำงานที่โรงพยาบาลเชียงใหม่ประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงใหม่ เป็นเวลา 1 ปี จากนั้นเข้าทำงานเป็นแพทย์ประจำโรงพยาบาลเชียงดาว จังหวัดเชียงใหม่ เป็นเวลา 2 ปี และได้เข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาภูมิเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ.2547 ปัจจุบันเป็นแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาภูมิเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย