



การตรวจคัดกรอง และการให้คำปรึกษาก่อนสมรส

(Premarital Screening and Counseling)

ตอนที่ 2

ไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B Virus)

นพ.กนกกร สุนทรวิชิต วท.บ., พ.บ.

ประกาศนียบัตรชั้นสูงทางวิทยาศาสตร์การแพทย์คลินิก

มหาวิทยาลัยมหิดล

วุฒิปริญญาวิทยาศาสตรและนรีเวชวิทยา

เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์ 9216

รหัส 3-3220-000-9301/131001

วัตถุประสงค์การศึกษา

1. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในทารก
2. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับอิมมูโนโกลบูลินป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBIG)
3. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
4. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี
5. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับการฉีดวัคซีนกระตุ้น (Booster immunization)
6. เพื่อให้ทราบเกี่ยวกับการให้วัคซีนในสตรีมีครรภ์

■ ต่อจากฉบับที่แล้ว

การฉีดวัคซีนกระตุ้น (Booster immunization)

การให้วัคซีนครบตามกำหนด 3-4 ครั้ง ถือว่าเข็มสุดท้ายเป็นการกระตุ้นครั้งที่ 1 ซึ่งให้หลังได้รับวัคซีนครั้งแรกประมาณ 6-12 เดือน ในช่วงที่เริ่มมีการใช้วัคซีนใหม่ ๆ มีคำแนะนำว่าควรฉีดกระตุ้นหลังจากฉีดวัคซีนชุดแรกครบแล้วทุก 5-7 ปี อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการวิเคราะห์ห่อภิมาณที่ศึกษาในผู้ที่เคยได้รับวัคซีนจำนวนกว่า 11,000 คนที่มีการติดตามในระยะยาวพบว่า ไม่มีความจำเป็นต้องฉีดกระตุ้นซ้ำ เนื่องจากเมื่อติดตามผู้ที่ได้รับวัคซีนและมีภูมิคุ้มกันขึ้นแล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 20 ปี พบว่ามีอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเกิดขึ้นน้อยมาก (ประมาณ 0.007%) ถึงแม้ว่าระดับแอนติบอดีในบางคนอาจลดต่ำลงจนตรวจไม่พบแล้วก็ตาม ทั้งนี้เนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายพร้อมที่จะสร้างแอนติบอดีในระดับสูงอย่างรวดเร็วหลังมีการติดเชื้อไวรัสครั้งใหม่เกิดขึ้น (anamnestic response) ประกอบกับเชื้อไวรัส

ตับอักเสบบีมีระยะฟักตัวที่นานเพียงพอที่ร่างกายจะสร้างแอนติบอดีขึ้นมาได้ทัน ดังนั้น ในปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ฉีดวัคซีนกระตุ้นซ้ำในเด็กหรือผู้ใหญ่ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ หลังได้รับวัคซีนชุดแรกจนครบแล้ว ส่วนผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องควรได้รับการตรวจวัดระดับ anti-HBs อย่างต่อเนื่องเป็นระยะ ๆ และพิจารณาฉีดวัคซีนกระตุ้นเมื่อระดับแอนติบอดีต่ำกว่า 10 mIU/ml

การให้วัคซีนก่อนการได้รับเชื้อ (Pre-exposure prophylaxis)

บุคคลหรือกลุ่มบุคคลที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

1. Persons at occupational risk, including health care workers who are exposed to blood
2. Patients on hemodialysis
3. Recipients of certain blood products, such as clotting

factor concentrates

4. Clients and staff of institutions for the developmentally disabled
5. Household members and sexual partners of HBV carriers
6. Persons who have more than one sexual partner in six months
7. Men who have sex with other men
8. Injection drug users
9. All infants
10. All persons 18 years of age and younger

ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของไวรัสตับอักเสบบีต่ำ บุคคลหรือกลุ่มบุคคลที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ บุคคลในครอบครัวที่ตรวจพบไวรัสตับอักเสบบี เด็กที่อยู่ในสถานเลี้ยงเด็ก ปัญญาอ่อน ผู้ติดยาเสพติดชนิดฉีด ชายรักร่วมเพศ โสเภณี ผู้ป่วยโรคไตที่ทำการฟอกไต ผู้ที่จำเป็นต้องได้รับเลือดหรือผลิตภัณฑ์จากเลือดเป็นประจำ บุคลากรทางการแพทย์ ทันตแพทย์ และบุคคลที่ทำงานสัมผัสกับเลือดเป็นประจำ บุคคลหรือกลุ่มบุคคลดังกล่าวควรได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี

ในประเทศที่มีความชุกชุมของไวรัสตับอักเสบบีค่อนข้างสูง เช่น ในประเทศไทยถือว่าทุกคนมีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัส ไม่เฉพาะในกลุ่มที่กล่าวข้างต้น เนื่องจากในประชากรกลุ่มต่าง ๆ ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างชัดเจน ดังนั้น ในทางทฤษฎีถือว่าทุกคนมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดทางด้านเศรษฐกิจทำให้ไม่สามารถฉีดวัคซีนให้ทุกคนได้ ในทางปฏิบัติจึงควรคำนึงถึงความคุ้มค่า (cost-benefit) เช่น การให้วัคซีนในกลุ่มเด็กและทารกแรกเกิดมีความคุ้มค่ากว่าการให้วัคซีนในผู้ใหญ่ เนื่องจากการติดเชื้อไวรัสในเด็กมีโอกาสเป็นตับอักเสบบนเรื้อรัง ตับแข็ง และมะเร็งตับสูงกว่าในผู้ใหญ่

การให้วัคซีนหลังจากได้รับเชื้อแล้ว (Post-exposure prophylaxis)

ผู้ที่สมควรได้รับการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหลังการสัมผัสเชื้อ ได้แก่ ผู้ที่ถูกเข็มที่เจาะเลือดผู้ป่วยที่มีเชื้อไวรัสตามือ ผู้ที่มีเพศสัมพันธ์กับผู้ติดเชื้อไวรัส ทารกที่คลอดจากมารดาที่เป็นพาหะ โดยเฉพาะมารดาในกลุ่มที่ตรวจพบ HBeAg หรือมีระดับ HBV DNA ในเลือดสูง

ผู้ที่ควรฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหลังจากการสัมผัสเชื้อ

1. Persons with percutaneous or permucosal exposure to blood
2. Perinatal hepatitis B exposure
3. Household or sexual contacts of persons with acute hepatitis B infection
4. Household or sexual contacts of persons with chronic

hepatitis B infection

5. Victims of sexual assault or sexual abuse

การป้องกันการติดเชื้อไวรัสที่ดีที่สุดในการณิที่ผู้รับไม่มีภูมิคุ้มกันมาก่อนคือ การให้ HBIG แล้วตามด้วยการให้วัคซีนเพื่อกระตุ้นให้มีการสร้างภูมิคุ้มกันต่อไป ระยะเวลาของการให้ HBIG คือ ควรให้ทันทีโดยเร็วที่สุด หรือภายใน 24 ชั่วโมงหลังสัมผัสเชื้อ จากการศึกษาในคนไทยพบว่า เมื่อให้ HBIG ร่วมกับวัคซีนในเวลาเดียวกัน แต่คนละตำแหน่งจะไม่มีผลต่อการสร้างภูมิคุ้มกัน ดังนั้น จึงสามารถให้พร้อมกันได้ การให้วัคซีนอย่างเดียวหลังการสัมผัสเชื้อไวรัสในการณิของทารกแรกเกิดจะได้ผลดีถ้าสามารถให้วัคซีนภายใน 12 ชั่วโมงหลังคลอด ส่วนการให้วัคซีนอย่างเดียวในการณิถูกเข็มตำยังไม่มีความรู้การศึกษาในคน อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาในลิงชิมแปนซีพบว่า การให้วัคซีนอย่างเดียวหลังจากได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แล้วตามด้วยวัคซีนเข็มที่ 2 และ 3 เร็วขึ้นกว่ากำหนดเดิม คือ 2 และ 6 สัปดาห์ สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ถ้าให้วัคซีนเข็มแรกภายใน 72 ชั่วโมงหลังการสัมผัสเชื้อ

แนวทางปฏิบัติหลังการสัมผัสเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในการณิที่ถูกเข็มตำมี ดังนี้

- a. ถ้าไม่ทราบว่ามีเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือไม่ ให้รีบตรวจเลือดผู้ป่วยเพื่อให้ทราบผลอย่างรวดเร็วภายใน 24 ชั่วโมง
- b. ในการณิผู้สัมผัสเชื้อมีแอนติบอดีแล้ว ไม่ต้องให้การรักษาเพิ่มเติม
- c. ในการณิที่ทราบว่าผู้สัมผัสเชื้อไม่มีแอนติบอดี และผู้ป่วยมีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ให้ HBIG และตามด้วยการฉีดวัคซีนตามกำหนดจนครบ เช่น 0, 1, 6 หรือ 0, 1, 2, 12 เดือน
- d. ในการณิที่ผู้สัมผัสเชื้อไม่ทราบภาวะภูมิคุ้มกันด้านทามา ก่อนและอยู่ในสถานที่ที่พร้อมตรวจทางห้องปฏิบัติการได้ ให้ตรวจหา anti-HBs ทันที เพื่อให้ทราบผลภายใน 24 ชั่วโมง ถ้าไม่มีแอนติบอดีให้ HBIG ร่วมกับวัคซีน แต่ถ้ามีแอนติบอดีแล้วไม่จำเป็นต้องฉีดวัคซีน หรือ HBIG
- e. ในการณิที่ไม่สามารถตรวจเลือดได้ เช่น ความไม่พร้อมทางห้องปฏิบัติการ และรู้ว่าผู้ป่วยมีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ควรให้การป้องกันไปก่อน เช่น ให้วัคซีนเพียงอย่างเดียว หรือถ้าไม่มีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่าย ควรให้ HBIG ร่วมด้วยโดยเร็วที่สุด การให้วัคซีน หรือ HBIG ในผู้ที่ภูมิคุ้มกันด้านทามาแล้วไม่เกิดผลเสียต่อร่างกาย หรือมีอาการแทรกซ้อนเพิ่มขึ้นนอกจากเสียค่าใช้จ่ายมากขึ้น
- f. ในสถานที่ที่ไม่มี HBIG หรือมีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่าย อาจให้การป้องกันด้วยการฉีดวัคซีนอย่างเดียวให้ครบตามกำหนด โดยควรให้วัคซีนเข็มแรกโดยเร็วที่สุด หรือภายใน 12 ชั่วโมงหลังการสัมผัสโรค

การป้องกันการติดเชื้อหลังมีเพศสัมพันธ์กับผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

การป้องกันการติดเชื้อหลังการมีเพศสัมพันธ์กับผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีแนวทางการปฏิบัติเช่นเดียวกัน โดยการให้ HBIG เข้า



ตารางแนวทางปฏิบัติในกรณีหลังสัมผัสเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในกรณีที่ถูกเข็มตำมือ

Exposed person	Source person		
	HBsAg positive	HBsAg negative	HBsAg status unknown
Unvaccinated	HBIG x 1 dose and initiate vaccine series	Initiate vaccine series	Initiate vaccine series
Previously vaccinated			
Known responder	No treatment or booster	no treatment	no treatment
Known non-responder	HBIG x 1 dose and initiate vaccine series or HBIG x 2 doses	no treatment	If high risk of infection: treatment as HBsAg-positive case
Response unknown	Test exposed person for anti-HBs If > 10 mIU/ml: no treatment If < 10 mIU/ml: HBIG x 1 dose and vaccine (booster dose)	no treatment	Test exposed person for anti-HBs If > 10 mIU/ml: no treatment If < 10 mIU/ml: vaccine (booster dose)

กล้ามเนื้อโดยเร็วที่สุดหลังมีการร่วมเพศภายใน 72 ชั่วโมง ซึ่งถ้าเป็นไปได้ ควรให้ภายใน 24 ชั่วโมง การศึกษาในสามีหรือภรรยาที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพบว่า การให้ HBIG ร่วมกับวัคซีนสามารถป้องกันการติดเชื้อได้ดีกว่าการให้ HBIG เพียงอย่างเดียว (โอกาสติดเชื้อ 11% ในกลุ่มให้วัคซีนร่วมกับ HBIG เปรียบเทียบกับ 18% ในกลุ่มให้ HBIG อย่างเดียว) โดยการติดเชื้อพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (19% และ 5% ตามลำดับ) ดังนั้น ในทางปฏิบัติผู้ที่ไม่ม่แอนติบอดีเมื่อมีเพศสัมพันธ์กับผู้ที่มีเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ควรได้รับการป้องกันด้วย HBIG และวัคซีน

การป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระหว่างการคลอดบุตร

ในปัจจุบันถือเป็นหลักปฏิบัติโดยทั่วไปว่า หญิงมีครรภ์ที่มาจากครรภ์ครั้งแรกควรได้รับการตรวจเลือดหา HBsAg ทุกคน และควรได้รับการตรวจหา HBeAg ต่อไปในกรณีที่ตรวจพบ HBsAg ซึ่งมีโอกาสตรวจพบ HBeAg ได้ประมาณ 40% มารดาในกลุ่มที่ตรวจพบ HBeAg นี้มีความเสี่ยงสูงในการถ่ายทอดเชื้อไวรัสสู่ทารกในระหว่างการคลอด จากการศึกษพบว่า ทารกที่มีมารดาตรวจเลือดพบทั้ง HBsAg และ HBeAg มีโอกาสติดเชื้อไวรัสมากกว่า 90% ถ้ามารดาตรวจพบเฉพาะ HBsAg เพียงอย่างเดียว แต่ตรวจไม่พบ HBeAg โอกาสที่ทารกจะได้รับเชื้อไวรัสมีน้อยกว่า 5% อย่างไรก็ตาม ทารกกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเป็นตับอักเสบบแบบเฉียบพลันที่แสดงอาการ (Symptomatic acute hepatitis) หรือตับวายแบบเฉียบพลัน (fulminant hepatitis) สูงขึ้น

ดังนั้น ทารกแรกเกิดจากมารดาที่เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีที่ตรวจเลือดพบ HBeAg ควรให้ทั้ง HBIG ขนาด 0.5 มล. ฉีดเข้า

กล้ามเนื้อเนื้อที่ไม่เกิน 12 ชั่วโมงหลังคลอด พร้อมกับให้วัคซีนโดยฉีดคนละตำแหน่ง วิธีนี้สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสได้ถึง 94% แต่ถ้าให้ HBIG หรือวัคซีนเพียงอย่างเดียว ประสิทธิภาพในการป้องกันอาจลดลงกว่านี้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาในเด็กไทยที่คลอดจากมารดาที่ตรวจพบ HBeAg พบว่า การให้วัคซีนป้องกันอย่างเดียวมีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่าการให้ HBIG อย่างเดียว โดยสามารถป้องกันการติดเชื้อได้ 80-95% และมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการให้วัคซีนร่วมกับ HBIG

การให้วัคซีนในสตรีมีครรภ์

โดยหลักการทั่วไปสตรีมีครรภ์ควรหลีกเลี่ยงการให้วัคซีนต่าง ๆ ที่ไม่จำเป็น เนื่องจากวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่ใช้ในปัจจุบันเป็นวัคซีนชนิดเชื้อตาย (inactivated vaccine) ซึ่งมีอะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์เป็นสาร adjuvant เช่นเดียวกับวัคซีนป้องกันบาดทะยัก (Tetanus toxoid) ซึ่งสามารถให้ในสตรีมีครรภ์ ดังนั้น ในทางทฤษฎีแล้วจึงสามารถให้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในสตรีมีครรภ์ได้เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยังมีข้อมูลการศึกษาในสตรีมีครรภ์ไม่มาก จึงไม่แนะนำให้ฉีดวัคซีนในขณะตั้งครรภ์ ยกเว้นกรณีที่มีความจำเป็น ส่วนในกรณีที่ฉีดวัคซีนเข็มแรกหรือเข็ม 2 ก่อนการตั้งครรภ์ ควรหยุดฉีดวัคซีนเข็มต่อไปก่อน หลังจากคลอดบุตรแล้วจึงค่อยฉีดเข็มต่อไปโดยไม่จำเป็นต้องเริ่มต้นใหม่ นอกจากนี้ผู้ที่ฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีไม่มีความจำเป็นต้องป้องกันการตั้งครรภ์ในระหว่างการฉีดวัคซีนแต่อย่างใด

มีการศึกษาการให้วัคซีน และ HBIG ในสตรีมีครรภ์ หลังการ

ตารางการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในมารดา และโอกาสของการติดต่อไปยังทารก

Mother	Infant	
	No vaccination	With immunoprophylaxis
HBsAg (+), HBeAg (+)	> 90% chronic infection	10-15% chronic infection (vaccine + HBIG)
HBsAg (+), HBeAg (-)	< 5% chronic infection - Increased risk of acute/fulminant hepatitis	< 1% chronic infection - Reduced risk of acute/fulminant hepatitis
HBsAg (-), HBeAg (-)	Not infected	Not infected

ระบาดของไวรัสตับอักเสบบี โดยให้ทั้ง HBIG และวัคซีนในเดือนที่ 0, 1, 2 และ 6 เปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่ได้ตั้งครรถ์พบว่า ไม่มีอาการแทรกซ้อนเกิดขึ้นกับมารดา และทารกที่คลอด แต่ระดับแอนติบอดีที่เกิดขึ้นในสตรีมีครรภ์มีระดับเฉลี่ยต่ำกว่าสตรีที่ไม่ได้ตั้งครรถ์ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลสนับสนุนอีกหลายรายงานในการให้วัคซีนในสตรีมีครรภ์โดยไม่พบความผิดปกติในทารกและอาการข้างเคียงในมารดา

การให้วัคซีนในทารกที่คลอดก่อนกำหนด

ทารกที่คลอดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักน้อยกว่าปกติมักมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนต่ำกว่าทารกที่คลอดครบกำหนด อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติสามารถให้วัคซีนแก่ทารกที่คลอดก่อนกำหนดได้ทันทีที่มีความพร้อม หลังจากพ้นระยะวิกฤตแล้วพบว่า ทารกที่คลอดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักน้อยกว่าปกติ (1,800-2,200 กรัม) เมื่อฉีดวัคซีนเข็มแรก ๆ จะมีระดับของแอนติบอดีต่ำกว่าทารกที่คลอดครบกำหนด แต่เมื่อได้รับการกระตุ้นที่ 6-12 เดือนแล้ว ระดับของแอนติบอดีจะสูงเพียงพอ และไม่แตกต่างกับทารกที่คลอดครบกำหนด นอกจากนี้ทารกที่มีน้ำหนักน้อย ๆ ที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อสามารถให้ HBIG ได้ตั้งแต่แรกคลอดแล้วค่อยให้วัคซีนเข็มแรก เมื่อเด็กพ้นระยะวิกฤตแล้ว หลังจากนั้นจึงให้วัคซีนให้ครบตามกำหนด โดยการให้วัคซีนเข็มแรกขณะอยู่ในโรงพยาบาลจะไม่นำมานับจำนวนครั้ง การนับจำนวนครั้งของการฉีดวัคซีนให้เริ่มนับตั้งแต่เด็กออกจากโรงพยาบาลแล้ว

ความล้มเหลวของวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในทารก

การให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มเสี่ยงไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อได้ทุกราย โดยเฉพาะทารกที่คลอดจากมารดาที่ตรวจพบ HBeAg สาเหตุของความล้มเหลวของการให้วัคซีนมีหลายสาเหตุ ได้แก่

- A. มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีตั้งแต่ในครรภ์มารดา (Intrauterine infection) ส่วนใหญ่เกิดจากมารดาที่มีระดับ HBV DNA ในเลือดสูง เช่น พบประมาณ 5% ของทารกที่คลอดจากมารดาที่ตรวจพบ HBeAg ในเลือด หลักฐานที่แสดงว่ามีการติดเชื้อไวรัสตั้งแต่อยู่ใน

ครรภ์มารดา ได้แก่ การตรวจพบ DNA ของเชื้อไวรัสในเนื้อเยื่อตับของทารกในครรภ์ที่ห่างจากมารดาที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง นอกจากนี้การตรวจพบ DNA ในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Mononuclear cells ของทารกแรกคลอดเป็นอีกหลักฐานหนึ่งซึ่งแสดงว่ามีการติดเชื้อไวรัสตั้งแต่ในครรภ์มารดา

B. มีการกลายพันธุ์ในส่วนของ S gene ทำให้วัคซีนไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสได้ มีการรายงานของการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับการได้รับวัคซีนเป็นครั้งแรกที่ประเทศอิตาลีเมื่อประมาณ 20 ปีที่แล้ว ซึ่งเรียกว่า “Vaccine escape” mutants โดยพบว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงกรดอะมิโนในไกลซีนเป็นอาร์จินีนที่ตำแหน่ง 145 (G145R) ซึ่งอยู่ในส่วนของ ‘a’ determinant ต่อมาพบการกลายพันธุ์ตำแหน่งอื่น ๆ ซึ่งอยู่ระหว่างกรดอะมิโนที่ 120-147 โดยอาจเป็นการกลายพันธุ์ตำแหน่งเดียวหรือหลายตำแหน่งร่วมกันก็ได้ อย่างไรก็ตาม G145R ยังคงเป็นรูปแบบการกลายพันธุ์ที่พบได้บ่อยที่สุด การศึกษาในประเทศได้ค้นพบว่า อัตราความชุกของการกลายพันธุ์ในส่วน ‘a’ determinant ในเด็กเพิ่มจาก 7.8% ก่อนเริ่มมีการฉีดวัคซีนเป็น 23.1% หลังจากมีการฉีดวัคซีนอย่างทั่วถึงแล้ว 15 ปี

การศึกษารายการกลายพันธุ์ในส่วน ‘a’ determinant ในประเทศไทยจาก 4 จังหวัด (เชียงใหม่ นครศรีธรรมราช และชลบุรี) เมื่อปี พ.ศ. 2547 พบว่ามีความชุกประมาณ 2.8% (4 ในจำนวนตัวอย่างจาก 147 ตัวอย่าง) โดยเป็นการกลายพันธุ์แบบ T126A ทั้งหมด และไม่พบการกลายพันธุ์แบบ G145R เลย ทั้งนี้พบในผู้ที่เคยฉีดวัคซีน 4.7% (2 ใน 43 ตัวอย่าง) และพบในผู้ที่ไม่เคยฉีดวัคซีน 1.9% (2 ใน 104 ตัวอย่าง) ซึ่งความชุกของการกลายพันธุ์ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แสดงว่าการกลายพันธุ์ในส่วน ‘a’ determinant พบได้ไม่บ่อยในประเทศไทย และพบได้ทั้งในผู้ที่เคยฉีดวัคซีน และผู้ที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน

การศึกษาในเด็กเล็กจำนวน 521 คนที่คลอดจากมารดาที่เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีที่จังหวัดเชียงใหม่ และได้รับการฉีดวัคซีนตั้งแต่แรกเกิดจนครบโดยไม่ได้รับ HBIG พบว่ามีเด็กจำนวน 14 คนที่ติดเชื้อไวรัสจากมารดา เมื่อทำการศึกษาทางอนุไวรัสวิทยาของไวรัสตับอักเสบบีพบว่า การกลายพันธุ์ในส่วน ‘a’ determinant ไม่ใช่สาเหตุของความล้มเหลวของวัคซีนในเด็กเหล่านี้ แต่เกิดจากมารดามี



HBV DNA ระดับสูงในเลือดเมื่อเทียบกับมารดาของเด็กที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัส ในเด็กจำนวน 14 คนนี้ มีเด็ก 1 คนที่ตรวจไม่พบ HBeAg ในเลือด และเมื่อทำการศึกษากายอนุไวรัสวิทยาพบว่า เป็นเชื้อไวรัสที่มีการกลายพันธุ์ของ precore (G1896A) เช่นเดียวกับในมารดาที่ตรวจไม่พบ HBeAg ในเลือด และมีเชื้อไวรัสที่มีการกลายพันธุ์แบบ G1896A เหมือนกัน จากการศึกษาที่แสดงว่า สาเหตุของความล้มเหลวของการให้วัคซีนในเด็กเป็นเพราะมารดามีระดับ HBV DNA ในเลือดที่สูงมาก โดยเฉพาะกลุ่มที่ตรวจพบ HBeAg ในเลือด อย่างไรก็ตาม มารดาที่ตรวจไม่พบ HBeAg และมีระดับ HBV DNA ในเลือดที่สูง ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสแบบ G1896A สามารถถ่ายทอดเชื้อไวรัสไปสู่ทารกได้เช่นเดียวกัน ส่วนการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสในส่วน 'a' determinant ไม่ใช่สาเหตุสำคัญที่ทำให้ประสิทธิภาพของวัคซีนลดลงในการศึกษานี้

C. สาเหตุอื่น ๆ ได้แก่ พันธุกรรมของผู้รับวัคซีน (Genetic hyporesponsiveness) หรือผู้รับวัคซีนมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

ผลกระทบของการให้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

จากรายงานขององค์การอนามัยโลกในปลายปี พ.ศ. 2550 พบว่า มี 162 ประเทศทั่วโลก จาก 193 ประเทศ ที่เป็นสมาชิกขององค์การอนามัยโลกมีการให้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อย่างทั่วถึงในทารกแรกเกิด ในเด็กเล็ก และ/หรือในเด็กวัยรุ่น โดยในจำนวนนี้มีประมาณ 62% ที่มีอัตราการได้รับวัคซีนในทารกแรกเกิดครบมากกว่า 80% ขึ้นไป ซึ่งประเทศเหล่านี้ส่วนใหญ่อยู่ในทวีปยุโรป อเมริกาเหนือ และอเมริกาใต้ แอฟริกาเหนือ และออสเตรเลีย ผลกระทบของการให้วัคซีนอย่างทั่วถึงที่เห็นได้ชัดคือ สามารถลดอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสในเด็ก และในประชากรทั่วไป รวมทั้งสามารถลดอุบัติการณ์ของตับอักเสบบีแบบเฉียบพลัน ตับอักเสบบีเรื้อรัง ตับแข็ง และมะเร็งตับในเด็กได้ด้วย

A. ผลของการให้วัคซีนในประเทศไทย

กระทรวงสาธารณสุขได้เริ่มมีนโยบายควบคุมป้องกันไวรัสตับอักเสบบีด้วยการฉีดวัคซีนในแผนพัฒนาสาธารณสุข ฉบับที่ 7 ในปี พ.ศ. 2535 โดยรวมเข้าไปในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแห่งชาติ (Extended Program on Immunization, EPI) ซึ่งเด็กทารกไทยทุกคนจะได้รับวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี เมื่อแรกเกิด อายุ 2 เดือน และอายุ 6 เดือน รวม 3 ครั้ง การให้วัคซีนในทารกแรกเกิดอย่างทั่วถึงในแผนงานดังกล่าวส่งผลกระทบที่เห็นได้อย่างชัดเจน กล่าวคือ สามารถลดอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสในประชากรไทย และลดอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสลงได้อย่างมาก

จากการศึกษาด้านระบาดวิทยาในปี พ.ศ. 2541 ในจังหวัดสงขลา ซึ่งเป็นจังหวัดที่มีการให้วัคซีนแก่ทารกแรกเกิดตั้งแต่ปี พ.ศ. 2533 เป็นต้นมา พบว่าทารกที่อยู่ในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแห่งชาติได้รับวัคซีนถึง 85% และพบว่าเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 15 ปี มีอัตราการติดเชื้อไวรัสเพียง 0.5% แสดงให้เห็นว่าการให้วัคซีนในทารกแรกเกิดสามารถลดอุบัติการณ์การติดต่อของเชื้อไวรัสจากมารดาสู่ทารกในระหว่างคลอด (Vertical หรือ Perinatal Transmission) นอกจากนี้ยัง

ทำให้การติดเชื้อในวัยรุ่นหรือผู้ใหญ่ โดยทางเพศสัมพันธ์หรือการติดต่อทางเลือด (Horizontal transmission) ลดลงตามไปด้วยในอนาคต

ในปี พ.ศ. 2547 ได้มีการศึกษาผลกระทบของวัคซีน โดยการศึกษาในประชากรอายุตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป จำนวน 6,213 คน ใน 4 จังหวัด ได้แก่ เชียงราย ชลบุรี อุตรดิตถ์ และนครศรีธรรมราช พบว่าเด็กที่เกิดภายหลังจากการให้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ตามแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแห่งชาติ ซึ่งส่วนใหญ่มีอายุน้อยกว่า 15 ปี มีอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพียง 0.7% ซึ่งแสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของการให้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างทั่วถึงในประเทศไทย

B. วัคซีนทำให้อุบัติการณ์ของตับอักเสบบีแบบเฉียบพลันลดลง

ข้อมูลการศึกษาในประเทศสิงคโปร์พบว่า ภายหลังจากมีการใช้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีอย่างทั่วถึง ทำให้อุบัติการณ์ของตับอักเสบบีแบบเฉียบพลันลดลงอย่างน้อย 80% โดยในปี พ.ศ. 2528 มีอุบัติการณ์ตับอักเสบบีแบบเฉียบพลันจากไวรัสตับอักเสบบี 10.4 ต่อประชากร 100,000 คน และลดลงเป็น 4.5 ต่อประชากร 100,000 คน ในปี พ.ศ. 2538 ส่วนข้อมูลการศึกษาในออสเตรียได้ผลเช่นเดียวกัน โดยพบว่าอุบัติการณ์ตับอักเสบบีแบบเฉียบพลันลดลงจาก 215 ต่อประชากร 100,000 คน ก่อนที่จะมีการนำวัคซีนมาใช้ เหลือเพียง 14 ต่อประชากร 100,000 คน หลังมีการใช้วัคซีนอย่างทั่วถึง

C. วัคซีนทำให้อุบัติการณ์ของมะเร็งตับลดลง

จากการศึกษาในไต้หวันพบว่า หลังจากที่มีการนำวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเข้าในแผนงานสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแห่งชาติตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527 เป็นต้นมา อุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีลดลงจาก 0.70 ต่อประชากร 100,000 คน ก่อนการให้วัคซีนเป็น 0.57 ต่อ 100,000 คน ในระหว่างปี พ.ศ. 2529-2532 และเหลือเพียง 0.36 ต่อประชากร 100,000 คน ในระหว่างปี พ.ศ. 2533-2537 นอกจากนี้อุบัติการณ์ของมะเร็งตับในเด็กยังลดลงอย่างเห็นได้ชัด โดยมะเร็งตับในเด็กอายุ 6-14 ปี ลดลงจาก 0.7 ต่อประชากร 100,000 คน ในระหว่างปี พ.ศ. 2524-2529 เป็น 0.57 และ 0.36 ต่อประชากร 100,000 คน ในระหว่างปี พ.ศ. 2529-2533 และปี พ.ศ. 2533-2537 ตามลำดับ ส่วนการศึกษาในประเทศไทยที่จังหวัดขอนแก่น ให้ผลการศึกษาที่สอดคล้องกับรายงานจากประเทศไต้หวันดังกล่าว ข้อมูลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับในเด็กลดลงอย่างชัดเจนภายหลัง 10 ปีของการให้วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างทั่วถึง นอกจากนี้การศึกษาต่อเนื่องในประเทศไต้หวันเมื่อเร็ว ๆ นี้พบว่า ผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 20 ปีที่เคยได้รับวัคซีนมีอุบัติการณ์ของมะเร็งตับลดลงอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน ดังนั้น ในอนาคตอุบัติการณ์ของมะเร็งตับในผู้ใหญ่จึงมีแนวโน้มที่จะลดลงเรื่อย ๆ เช่นเดียวกัน

วัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดใหม่

แม้ว่าวัคซีนที่ใช้ในปัจจุบันจะมีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แต่ยังไม่ได้ผลครอบคลุมต่อผู้รับวัคซีนทุก

คน โดยเฉพาะกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีน หรือกลุ่มที่ตอบสนองต่อวัคซีนน้อย ดังนั้น ในปัจจุบันจึงมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อพัฒนาวัคซีนชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้น เช่น วัคซีนที่ผลิตจาก pre-S/S หรือมีการใช้สารเพิ่มการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน (adjuvant) ชนิดใหม่ในวัคซีน

A. วัคซีนที่ผลิตจาก pre-S/S

การศึกษาในผู้ป่วยที่หายขาดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเฉียบพลันพบว่า นอกจาก Major protein หรือ Small hepatitis B surface protein (SHBs) เป็นแอนติเจนที่สำคัญของเชื้อไวรัสในการกระตุ้น T cells ให้การสร้างแอนติบอดีแล้ว middle protein และ large protein ซึ่งสร้างจาก pre-S1 และ pre-S2 gene ตามลำดับ มีส่วนสำคัญในการกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีร่วมด้วย นอกจากนี้ middle protein และ large protein ยังสามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีที่ยับยั้งการจับที่ผิวของเซลล์ตับ (attachment) และการผ่านเข้าสู่เซลล์ตับ (penetration) ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้ด้วย ดังนั้น จึงเชื่อว่าแอนติเจนทั้งสามชนิดกระตุ้นภูมิคุ้มกัน (antigenicity) ให้สร้างแอนติบอดีได้ดีกว่า major protein อย่างเดียว ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงมีการพัฒนาวัคซีนชนิดใหม่ที่ผลิตด้วยวิธีทางพันธุวิศวกรรมโดยการนำยีนส่วน pre-S/S เข้าไปในเซลล์เจ้าบ้านที่เป็นเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม (mammalian cell) เช่น Chinese hamster ovarian (CHO) cells ซึ่งมีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้เซลล์ของยีสต์ เมื่อ HBsAg ที่ประกอบด้วยแอนติเจนทั้งสามชนิดถูกสร้างออกมาจากเซลล์แล้วจะถูกทำให้บริสุทธิ์เพื่อนำไปผลิตเป็นวัคซีนต่อไป

วัคซีนนี้ถือว่าเป็นวัคซีนป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีรุ่นที่ 3 (Third generation hepatitis B vaccine) ที่มีคุณสมบัติในการกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้นกว่าเดิม จากการศึกษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรงพบว่า วัคซีนนี้สามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีได้รวดเร็วกว่า และมีระดับของแอนติบอดีสูงกว่าวัคซีนที่ใช้ในปัจจุบัน นอกจากนี้ยังสามารถลดจำนวนครั้งของการฉีดวัคซีนได้อีกด้วย เช่น ฉีดเพียง 2 ครั้ง ในระยะห่างกัน 6 เดือน ดังนั้น วัคซีนนี้จึงเหมาะกับ

ผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนหรือตอบสนองในระดับต่ำ ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง และผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง วัคซีนในกลุ่มนี้มี 2 แบบคือ วัคซีนที่ใช้ pre-S2/S และ pre-S1/pre-S2/S โดยผลิตในประเทศฝรั่งเศส และประเทศอิสราเอลตามลำดับ อย่างไรก็ตาม วัคซีนนี้มีราคาแพงและยังไม่มีการใช้อย่างแพร่หลาย

B. วัคซีนที่ใช้สารเพิ่มการตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดใหม่

อะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์เป็นสารเพิ่มการตอบสนองของภูมิคุ้มกันที่ใช้ในวัคซีนทั่วไปมานานกว่า 50 ปี เนื่องจากมีความปลอดภัยสูง และสามารถกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันผ่านทางสารน้ำ (Humoral immune response) ได้ดี อย่างไรก็ตาม ในระยะหลายปีมานี้มีการศึกษาสารเพิ่มการตอบสนองของภูมิคุ้มกันชนิดใหม่ ๆ ที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้น ได้แก่ MPL (3-deacylated monophosphoryl lipid A), MF-59 และ CPG-7909 จากการศึกษาพบว่า สารเพิ่มการตอบสนองของภูมิคุ้มกันทั้งสามชนิดนี้สามารถกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีในระดับสูงได้เป็นอย่างดีสำหรับผู้ที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง และผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อวัคซีนที่ใช้ในปัจจุบัน ซึ่งในปัจจุบันมีหลายประเทศที่ใช้วัคซีนที่มี MPL เป็นสารเพิ่มการตอบสนองของภูมิคุ้มกันสำหรับป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ต้องรักษาโดยการฟอกล้างไต

การป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีด้วยการฉีดวัคซีนและ/หรือการให้ HBIG เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการป้องกันการเกิดโรคหรือภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นจากการติดเชื้อไวรัส เช่น ตับอักเสบบีแบบเฉียบพลัน ตับอักเสบบีเรื้อรัง ตับแข็ง และมะเร็งตับ ซึ่งผลกระทบของการให้วัคซีนอย่างทั่วถึงที่เห็นได้ชัดเจนคือ สามารถลดอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสในเด็กและในประชากรทั่วไป รวมทั้งสามารถลดอุบัติการณ์ของมะเร็งตับในเด็กและวัยรุ่นได้ด้วย การพัฒนาวัคซีนชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงกว่าเดิมจะทำให้การป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ที่ไม่ค่อยตอบสนองต่อวัคซีนที่ใช้ในปัจจุบันได้ผลดียิ่งขึ้นในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Chang MH. Hepatitis B virus infection. Semin Fetal Neonatal Med 2007;12:160-7.
2. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, Chu HC, WU TC, Yang SS, Kuo HS, Chen DS. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccines: a 20-year follow-up study. J Natl Cancer Inst 2009;101:1348-55.
3. Chongsrisawat V, Yoocharoen P, Theamboonlers A, Tharmaphonpias P, Warinsathien P, Sinlapratsamee S, Paupunwatana S, Chaiear K, Khwanjaipanich S, Poovorawan Y. Hepatitis B seroprevalence in Thailand: 12 years after hepatitis B vaccine integration into the national expanded programme on immunization. Trop Med Int Health 2006;11:1496-502.
4. De Stefano F, Verstraeten T, Chen RT. Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. Expert Rev Vaccines 2002;1:461-6.
5. Duclos P. Safety of immunization and adverse events following vaccination against hepatitis B. J Hepatol 2003;39(Suppl 1):S83-8.
6. Fischer GW, ottolini MG, Mond JJ. Prospects for vaccines during pregnancy and in the new born period. Clin Perinatol 1997;24:231-49.
7. Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. A review of hepatitis B vaccination. Expert Opin Drug Saf 2003;2:113-22.
8. Gupta I, Ratho RK. Immunogenicity and safety of two schedules of Hepatitis B vaccination during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 2003;29:84-6.
9. Tungkitvanitch P. Hepatitis B Virus and Liver Cancer.
10. Weber B. Genetic variability of the S gene of hepatitis B virus: clinical and diagnostic impact. J Clin Virol 2005;32:102-12.
11. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. Vaccine 2008;25:6266-73.
12. Zuckerman JN. Review: hepatitis B immune globulin for prevention of hepatitis B infection. J Med Virol 2007;79:919-21.

1. What is the recommendation for the administration of hepatitis A and B vaccines to pregnant women?

- A. contraindicated
- B. same as for nonpregnant women
- C. for post exposure only
- D. only if risk factors are present
- E. none of the above

2. What is the frequency of chronic hepatitis B following acute disease?

- A. < 1%
- B. 5 to 10%
- C. 20 to 25%
- D. 40 to 50%
- E. 70 to 90%

3. What percentage of hepatitis B infected infants develop chronic infection?

- A. < 1
- B. 5 to 10
- C. 20 to 30
- D. 70 to 90
- E. none of the above

4. What is the first virological maker for hepatitis B?

- A. HBeAg
- B. HBcAg
- C. HBsAg
- D. HB dane Ag
- E. none of the above

5. What is the significance of the e antigen of hepatitis B virus?

- A. viral shedding in the feces
- B. associated with infectivity
- C. number of circulating virus particles
- D. chronic carrier state
- E. none of the above

6. How should infants delivered to chronic hepatitis B carriers be treated?

- A. isolated from their mothers

- B. treated with HBIG
- C. vaccinated with recombinant vaccine
- D. given HBIG and recombinant vaccine
- E. none of the above

7. Which of the following hepatitis panels is associated with acute hepatitis A and chronic hepatitis B?

	HBsAg	Anti-HAV	anti-HBc
		IgM	IgM
A.	-	+	-
B.	+	+	+
C.	+	+	-
D.	+	-	+
E.	none of the above		

8. Which of the following are due to a deoxyribonucleic acid virus?

- A. hepatitis A
- B. hepatitis B
- C. hepatitis C
- D. delta hepatitis
- E. none of the above

9. What is the most common serious liver disease in pregnancy?

- A. intrahepatic cholestasis
- B. hepatitis
- C. preeclampsia
- D. acute fatty liver
- E. none of the above

10. How should a woman be counseled if she inadvertently becomes pregnant within 3 months of receiving a live virus vaccine?

- A. no fetal risk
- B. theoretical but no definite risks
- C. serious fetal risks but are uncommon
- D. significant risk and pregnancy termination is recommended
- E. none of the above

การตรวจคัดกรอง และการให้คำปรึกษาก่อนสมรส
(Premarital Screening and Counseling) ตอนที่ 2
ไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B Virus)

กระดาษคำตอบ

CONTINUING MEDICAL EDUCATION
CME PLUS

นพ. พญ.

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพ

ว

ชื่อ.....นามสกุล.....อายุ.....ปี.....
สาขา.....ร.พ.
 ร.พ.รัฐบาล ร.พ.เอกชน คลินิก อื่น ๆ.....ที่อยู่เลขที่.....
หมู่.....ซอย.....อาคาร.....ชั้นที่.....
แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....
รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์.....โทรสาร.....มือถือ.....E-mail.....

ให้ขีดเครื่องหมาย ✓ หรือ X หน้าข้อที่ถูกต้องที่สุดเพียงคำตอบเดียว

	A	B	C	D	E
1	A	B	C	D	E
2	A	B	C	D	E
3	A	B	C	D	E
4	A	B	C	D	E
5	A	B	C	D	E
6	A	B	C	D	E
7	A	B	C	D	E
8	A	B	C	D	E
9	A	B	C	D	E
10	A	B	C	D	E

เรื่อง การตรวจคัดกรอง และการให้คำปรึกษาก่อนสมรส
(Premarital Screening and Counseling)
ตอนที่ 2
ไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B Virus)
รหัส 3-3220-000-9301/131001

หมายเหตุ แพทย์ผู้ตอบ 1 ชุดมาตรฐาน จะต้องตอบถูก 6 ใน 10 ข้อ จะได้รับ 2 หน่วยกิตชั่วโมง ในกรณี 1 ชุด มี 10 ข้อ
ข้อเสนอแนะในการจัดทำ CME

โปรด!! ส่งกระดาษคำตอบของท่านมาที่

บริษัท สรรพสาร จำกัด (ศูนย์ข้อมูล CME) ภายใน 3 เดือน 71/17 ถ.บรมราชชนนี แขวงอรุณอมรินทร์ เขตบางกอกน้อย กทม. 10700
โทร.0-2435-2345 #110 แฟกซ์ 0-2884-7299

(กระดาษคำตอบสามารถถ่ายเอกสารได้)