

# ประสิทธิภาพของวัคซีนไขหวัดใหญ่ชนิดเชื้อตายสามสายพันธุ์ตามฤดูกาล ในการศึกษาเชิงสังเกตแบบติดตามไปข้างหน้า 1 ปี ในจังหวัดนครพนม

สุทธิชัย นักผูก พ.บ.<sup>\*\*\*</sup>, เกรียงไกร ประเสริฐ พ.บ., ป.ร.ด. (ร.บ.ด.วิทยาคลินิก)<sup>\*\*\*</sup>,  
สุรสิทธิ์ ชัยทองวงศ์วัฒนา พ.บ., ว.บ.บ.<sup>\*\*\*\*</sup>, ชัยนรินทร์ ปทุมานนท์ พ.บ., ป.ร.ด. (ร.บ.ด.วิทยาคลินิก)<sup>\*\*\*\*</sup>

## บทคัดย่อ

**ความเป็นมา :** หญิงตั้งครรภ์มีความเสี่ยงสูงต่อการเสียชีวิตจากโรคไขหวัดใหญ่ ทารกที่เกิดจากการติดเชื้อไขหวัดใหญ่จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลลัพธ์ที่ไม่พึงประสงค์

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาประสิทธิผลของวัคซีนไขหวัดใหญ่ชนิดเชื้อตายสามสายพันธุ์ตามฤดูกาลในหญิงตั้งครรภ์

**วิธีการศึกษา :** เป็นการศึกษาเชิงสังเกต ติดตามอาสาสมัครไปข้างหน้า 1,726 คน ช่วง มิถุนายน 2561 ถึง พฤษภาคม 2562 วัดประสิทธิผลของวัคซีนไขหวัดใหญ่ชนิดเชื้อตายสามสายพันธุ์ตามฤดูกาล ในการป้องกันโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจชนิดเฉียบพลัน (Acute respiratory illness; ARI) ที่มีผลยืนยันทางห้องปฏิบัติการพบเชื้อไขหวัดใหญ่ และผลลัพธ์การตั้งครรภ์เปรียบเทียบระหว่างหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีนป้องกันไขหวัดใหญ่ ในจังหวัดนครพนม วิเคราะห์ข้อมูลด้วย multivariable Poisson regression ควบคุมอิทธิพลของตัวแปรกวนโดยใช้ propensity score matching

**ผลการศึกษา :** หลังการจับคู่จำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีน เหลือกลุ่มละ 717 คน ทั้งสองกลุ่มมีลักษณะด้านประชากรคล้ายกัน ส่วนใหญ่มีอายุระหว่าง 20-34 ปี มีดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ บ้านอยู่ห่างจากสถานบริการสุขภาพ 4 กิโลเมตร ตั้งครรภ์มากกว่าหนึ่งครั้ง อายุครรภ์ 15-16 สัปดาห์ หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับวัคซีนมีโรคประจำตัวมากกว่า มีประวัติว่าเคยสูบบุหรี่ก่อนการตั้งครรภ์และประวัติการได้รับวัคซีนไขหวัดใหญ่ไม่แตกต่างกัน การฉีดวัคซีนไขหวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์สามารถป้องกันการเกิด ARI ที่พบเชื้อไขหวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์ได้ร้อยละ 65 (95% CI 38%, 81%,  $P < 0.001$ ) ป้องกันปอดอักเสบได้ร้อยละ 81 (95% CI 43%, 94%,  $P = 0.003$ ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**สรุปและข้อเสนอแนะ :** หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับวัคซีนไขหวัดใหญ่ สามารถป้องกันโอกาสในการเกิด ARI ที่มีผลทางห้องปฏิบัติการยืนยันพบเชื้อไขหวัดใหญ่ได้ 3 ใน 5 คน ป้องกันปอดอักเสบได้ 8 ใน 10 คน

**คำสำคัญ :** วัคซีนไขหวัดใหญ่ หญิงตั้งครรภ์ ประสิทธิภาพ การสร้างเสริมภูมิคุ้มกันในการมารดา

\*สถาบันเวชศาสตร์ป้องกันศึกษา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

\*\*คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

\*\*\*โรงพยาบาลนครพนม กระทรวงสาธารณสุข

\*\*\*\*คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\*\*\*\*ศูนย์รบาดวิทยาคลินิกและสถิติศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ : สุทธิชัย นักผูก E-mail : Sutthichain@gmail.com

วันที่รับเรื่อง : 23 มีนาคม 2564 วันที่ส่งแก้ไข : 27 เมษายน 2564 วันที่ตีพิมพ์ : 30 เมษายน 2564

# EFFECTIVENESS OF TRIVALENT INACTIVATED INFLUENZA VACCINE AMONG PREGNANT WOMEN : A ONE-YEAR PROSPECTIVE COHORT STUDY IN NAKHON PHANOM

Sutthichai Nakphook M.D.<sup>\*,\*\*</sup>, Kriengkrai Prasert M.D., Ph.D. (Clinical epidemiology) <sup>\*\*\*</sup>,  
Surasith Chaithongwongwatthana M.D., M.Sc.<sup>\*\*\*\*</sup>, Jayanton Patumanond M.D., Ph.D. (Clinical epidemiology) <sup>\*\*\*\*\*</sup>

## ABSTRACT

**BACKGROUND :** Pregnant women are at a higher risk of severe illness and death from influenza. Newborn infants of mothers infected with influenza during pregnancy, especially those with severe illnesses, are at an increased risk of adverse outcomes.

**OBJECTIVE :** To evaluate the effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine among pregnant women

**METHODS :** We conducted a one-year prospective cohort study to measure the effectiveness of trivalent inactivated influenza vaccine to prevent laboratory-confirmed influenza and adverse birth outcomes among pregnant women in Nakhon Phanom province. We followed up 1,726 volunteers during June 2018 - May 2019. We measured the difference in the incidence of infection and adverse outcomes, controlling for known confounders using propensity score matching in multivariable Poisson regression.

**RESULTS :** After matching there 717 pregnant women in each group. Both groups have similar demographic characteristics. Most of them aged 20-34 years, have a normal body mass index, home is 4 kilometers from the health care facility, pregnancy is more than 1 time, gestation age 15-16 weeks. Pregnant women who are vaccinated have more underlying diseases. There is no difference in the history of smoking before pregnancy and a history of influenza vaccination. Influenza vaccination in pregnant women was statistically significantly able to prevent ARI with laboratory-confirmed influenza in 65% (95% CI 38%, 81% p-value <0.001), and pneumonia in 81% (95% CI 43%, 94% p-value 0.003).

**CONCLUSIONS AND DISCUSSIONS :** Influenza vaccination in pregnant women can prevent acute respiratory infections with laboratory confirmation influenza, 3 of 5 and pneumonia 8 of 10.

**KEYWORDS :** influenza vaccine, pregnant women, effectiveness, maternal immunization

\*Institute of Preventive Medicine, Department of Disease Control, Ministry of Public Health

\*\*Faculty of Medicine, Thammasart University

\*\*\*Nakhon Phanom Hospital, Ministry of Public Health

\*\*\*\*Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

\*\*\*\*\*Center for Clinical Epidemiology and Clinical Statistics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Corresponding Author : Sutthichai Nakphook E-mail : [Sutthichain@gmail.com](mailto:Sutthichain@gmail.com)

Accepted date : 23 March 2021 Revise date : 27 April 2021 Publish date : 30 April 2021

## ความเป็นมา

หญิงตั้งครรภ์เป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการติดเชื้อ ไข้หวัดใหญ่ที่นำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนและการนอน โรงพยาบาลเมื่อเปรียบเทียบกับหญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์<sup>1</sup> เนื่องจากในช่วงตั้งครรภ์ร่างกายมีการเปลี่ยนแปลง ของระบบภูมิคุ้มกันโดยลดการตอบสนองของ ภูมิคุ้มกันแบบอาศัยเซลล์ซึ่งมีความสำคัญต่อการ ป้องกันการเจ็บป่วยจากเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่<sup>2-3</sup> มีการเปลี่ยนแปลงของร่างกายระหว่างตั้งครรภ์ เช่น การเปลี่ยนแปลงของระบบหัวใจและปอด ซึ่งจะเพิ่ม ความเสี่ยงต่อภาวะระบบทางเดินหายใจล้มเหลวและ เพิ่มความซับซ้อนในการรักษาอาการเจ็บป่วย ของระบบทางเดินหายใจ<sup>4</sup> หญิงตั้งครรภ์เมื่อติดเชื้อ ไข้หวัดใหญ่มีโอกาสที่จะต้องพักรักษาตัวใน โรงพยาบาลมากกว่าหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ 7 เท่า<sup>5</sup> และมีโอกาสเสียชีวิตจากการติดเชื้อ ไข้หวัดใหญ่มากกว่ากลุ่มหญิงไม่ตั้งครรภ์ 2-3 เท่า<sup>6-8</sup>

ในประเทศไทยพบรายงานการเสียชีวิตของ หญิงตั้งครรภ์ที่มีการยืนยันการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ ทางห้องปฏิบัติการ 26 คน ในระหว่าง 2552 - 2558 อย่างไรก็ตามการตรวจหาเชื้อไข้หวัดใหญ่ยังไม่เป็น การตรวจที่ทำในการรักษาทั่วไป ทำให้รายงานจำนวน การเสียชีวิตของหญิงตั้งครรภ์น้อยกว่าความเป็นจริง<sup>9</sup> การฉีดวัคซีนเป็นวิธีที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพใน การป้องกันการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ สามารถลดความ รุนแรงจากการเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อระบบ ทางเดินหายใจได้ ซึ่งหญิงตั้งครรภ์เป็นกลุ่มเสี่ยงที่ องค์การอนามัยโลก (WHO) แนะนำให้รับวัคซีน ป้องกันไข้หวัดใหญ่<sup>10</sup> วัคซีนไข้หวัดใหญ่เริ่มต้น ใช้ครั้งแรกในประเทศไทยเมื่อ 2547 จากนั้น ในปี 2552 หญิงตั้งครรภ์เป็นหนึ่งในกลุ่มเสี่ยงที่ได้รับ การแนะนำให้ฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่โดย ไม่เสียค่าใช้จ่ายตามโครงการรณรงค์ระดับชาติ

แต่จากการสำรวจในปี 2554 พบว่า หญิงตั้งครรภ์ ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพียงร้อยละ 1 เท่านั้น<sup>10</sup> จากการทบทวนเชิงอภิมานถึงผลการศึกษา ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ พบว่า สามารถป้องกันการเจ็บป่วยของหญิงตั้งครรภ์ จากโรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจชนิดเฉียบพลันได้ ร้อยละ 36-61<sup>11-13</sup> การฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ให้หญิงตั้งครรภ์สามารถลดความเสี่ยงที่จะเกิด การคลอดที่ไม่พึงประสงค์ได้ มีรายงานพบการคลอด ก่อนกำหนดโดยไม่ทราบสาเหตุในหญิงตั้งครรภ์ ที่ไม่ติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ ร้อยละ 5.2-11.5 เมื่อเทียบกับ หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อไข้หวัดใหญ่พบสัดส่วนสูงกว่า คือ ร้อยละ 4.0-25.8<sup>14</sup> มีรายงานการเสียชีวิต ของทารก ร้อยละ 5.6-30.1 ในมารดาที่ติดเชื้อ ไข้หวัดใหญ่ และพบว่าการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ของ หญิงตั้งครรภ์มีความสัมพันธ์กับทารกน้ำหนักน้อย เมื่อเทียบกับเกณฑ์<sup>15</sup> วัคซีนไข้หวัดใหญ่มีประสิทธิภาพ ในการป้องกันการเจ็บป่วยในหญิงตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตามข้อมูลการศึกษาค่อนข้างมีจำกัด รวมทั้ง ในประเทศไทยส่วนใหญ่มักทำการศึกษา ในช่วงของการระบาดใหญ่ ในจังหวัดนครพนม ไม่มีข้อมูลการศึกษามาก่อนเช่นกัน ข้อมูลนี้ มีความสำคัญสำหรับแพทย์และบุคลากรทาง ด้านสาธารณสุข เพราะจะทำให้มีความมั่นใจถึง ประสิทธิภาพของวัคซีนต่อผลลัพธ์ต่างๆ และมั่นใจ ที่จะให้คำแนะนำและดำเนินการให้วัคซีนแก่ หญิงตั้งครรภ์

## วัตถุประสงค์

เพื่อวัดประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ชนิดเชื้อตายสามสายพันธุ์ตามฤดูกาล ในการป้องกัน โรคติดเชื้อระบบทางเดินหายใจชนิดเฉียบพลัน (ARI) และโรคปอดอักเสบที่มีและไม่มีผลทางห้องปฏิบัติการ

ยืนยันพบเชื้อไขหวัดใหญ่ และผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ ได้แก่ การคลอดก่อนกำหนด ทารกแรกเกิด น้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ การแท้ง และทารกตายคลอด โดยเปรียบเทียบระหว่างหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีนป้องกันไขหวัดใหญ่ในจังหวัดนครพนม

## วิธีการศึกษา

**รูปแบบการวิจัย** เป็นการศึกษาประสิทธิผลของวัคซีน ศึกษาเชิงสังเกตแบบติดตามไปข้างหน้า (Vaccine efficacy research, observational cohort study)

### ประชากรเป้าหมาย

คือ หญิงตั้งครรภ์ที่อาศัยอยู่ในจังหวัดนครพนมและมารับบริการการตรวจที่คลินิกฝากครรภ์ของสถานบริการสาธารณสุข ในจังหวัดนครพนม ระหว่างมิถุนายน ถึง กันยายน 2561

### คำนวณขนาดศึกษา

1) การป่วยด้วย ARI ใช้ข้อมูลอุบัติการณ์ของไขหวัดใหญ่ทั่วโลกในผู้ใหญ่ ร้อยละ 5-10<sup>16</sup> การป่วยด้วยกลุ่มอาการคล้ายไขหวัดใหญ่ในจังหวัดนครพนม ร้อยละ 4-10 ข้อมูลย้อนหลัง 1 ปี ในหญิงตั้งครรภ์โรงพยาบาลปลาปาก จังหวัดนครพนม มีการป่วยร้อยละ 8 วัคซีนสามารถลดการป่วยด้วยโรคระบบทางเดินหายใจลงประมาณร้อยละ 30-50 ในการศึกษาที่กำหนดไว้ที่ร้อยละ 40 ใช้ความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 แบบ one-sided ร้อยละ 5 และ power ร้อยละ 80 ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูปโดยอ้างอิงสูตรการคำนวณจาก Fleiss Method<sup>17</sup> ได้จำนวนหญิงตั้งครรภ์กลุ่มละ 784 คน ปฏิเสธเข้าร่วมโครงการร้อยละ 10 จะได้กลุ่มละ 863 คน รวมขนาดศึกษาทั้งหมด 1,726 คน

2) ผลลัพธ์การตั้งครรภ์ ได้แก่ การคลอดก่อนกำหนด ทารกน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์ จากข้อมูลการคลอดของโรงพยาบาลนครพนม พบว่ามีอุบัติการณ์การคลอดทารกน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์อยู่ระหว่าง ร้อยละ 9-14 ผู้วิจัยใช้สมมติฐานว่ามีทารกน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์ประมาณร้อยละ 10 วัคซีนมีประสิทธิภาพร้อยละ 40 ใช้ความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 แบบ two-sided ร้อยละ 5 และ power ร้อยละ 80 ได้ขนาดกลุ่มศึกษา กลุ่มละ 771 คน ขนาดศึกษาใช้ตามการคำนวณข้อ 1

### เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย

- 1) เป็นหญิงที่ตั้งครรภ์ ในระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน-30 กันยายน 2561 และรับการตรวจครรภ์ที่สถานบริการสาธารณสุข อย่างน้อย 1 ครั้ง
- 2) สัญชาติไทย
- 3) เป็นผู้ที่อาศัยประจำอยู่ในจังหวัดนครพนม ตั้งแต่เดือนมิถุนายน 2561 และไม่มีแผนย้ายที่อยู่ไปที่อื่นก่อนคลอด

### เกณฑ์การให้ยุติการเป็นอาสาสมัคร

- 1) ถอนตัวจากการศึกษา
- 2) ย้ายออกจากพื้นที่ในระหว่างการศึกษา
- 3) เสียชีวิต

### วิธีการเลือกอาสาสมัคร

หญิงตั้งครรภ์ที่ไปรับบริการตรวจครรภ์ที่คลินิกฝากครรภ์ในจังหวัดนครพนม ได้แก่ โรงพยาบาลทั่วไป 1 แห่ง โรงพยาบาลชุมชน 12 แห่ง และโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพระดับตำบล 151 แห่งในระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน-30 กันยายน 2561 บันทึกข้อมูลการรับบริการในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ 43 แห่ง

ถูกส่งไปยัง สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนครพนม (สสจ.) ประกอบไปด้วย ข้อมูลการฝากครรภ์และการได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ในระหว่างการตั้งครรภ์ วิจัยนำข้อมูลจากฐานข้อมูลดังกล่าวมาสุ่มตัวอย่างอย่างเป็นระบบเพื่อเลือกตัวอย่าง ตุลาคม 2561 โดยเจ้าหน้าที่ผู้รับผิดชอบหลักของ สสจ. นำรายชื่อหญิงตั้งครรภ์ อายุ ที่อยู่ และการได้รับวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ทั้งหมดมาแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับวัคซีนและกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน ในแต่ละกลุ่มเรียงรายชื่อหญิงตั้งครรภ์ตามตัวอักษร (ก-ฮ) เรียงอายุจากน้อยไปหามาก เรียงรายชื่อตามอำเภอ ตำบล หมู่บ้าน จากนั้นสุ่มตัวอย่างอย่างเป็นระบบตามสัดส่วน โดยใช้ช่วงกว้างของการสุ่มตัวอย่าง ที่คำนวณจากจำนวนทั้งหมดของหญิงตั้งครรภ์ และจากขนาดตัวอย่างที่ต้องการโดยเริ่มจาก “เลขสุ่มเริ่มต้น” บวกด้วยช่วงของการสุ่มจนครบที่ต้องการหญิงตั้งครรภ์ทั้งหมด 3,150 คน ได้รับวัคซีน 2,250 คน (ร้อยละ 70) ไม่ได้รับ 945 คน (ร้อยละ 30) ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนที่ต้องการ 863 คน ใช้วิธีการสุ่มอย่างง่ายเนื่องจากกลุ่มตัวอย่างไม่มากพอที่จะหาช่วงของการสุ่มหลังจากที่สุ่มได้รายชื่อตามจำนวนที่ต้องการทั้งสองกลุ่มแล้ว เจ้าหน้าที่ผู้รับผิดชอบของจังหวัดได้ลบข้อมูล ชื่อ-สกุล บ้านเลขที่ออก และได้ใส่หมายเลขการศึกษา จาก 1 ถึง 1,726 แทน และได้จัดเก็บข้อมูลดังกล่าวที่เชื่อมโยงกับหมายเลขการศึกษาไว้ตู้ที่ล็อกได้ที่สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนครพนม พร้อมทั้งส่งข้อมูลการสุ่มได้ให้กับผู้วิจัย

#### การเก็บรวบรวมข้อมูล

ในช่วงพฤศจิกายน 2561 ผู้วิจัยและผู้ช่วยนักวิจัยที่ได้รับการอบรม 4 คน ได้ขอความยินยอมและเชิญอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการแล้วทำการเก็บข้อมูลเบื้องต้น (baseline data)

ในครั้งแรกของการเข้าร่วมการวิจัย (ตารางที่ 1) โดยใช้แบบบันทึกข้อมูล นักวิจัยเข้าถึงโปรแกรมอิเล็กทรอนิกส์ซึ่งเจ้าหน้าที่จาก สสจ. เป็นผู้จัดเตรียมฐานข้อมูลการเข้ารับบริการในสถานบริการสาธารณสุขจากทุกกรณี โดยใช้เลขรหัสประจำตัวประชาชน 13 หลัก ของอาสาสมัครเป็นตัวเชื่อมกับข้อมูลต่างๆ การกำกับข้อมูลจะแสดงเป็นเลขรหัสประจำตัวการศึกษาของอาสาสมัคร การเก็บข้อมูลการป่วยด้วย ARI รวบรวมข้อมูลจากอาการและอาการแสดง อย่างน้อย 2 อาการ ได้แก่ อาการไอหรือไอเรื้อรังที่แย่ง มีไข้หรือไข้จากประวัติ เจ็บคองาน้ำมูกหรือคัดจมูก ข้อมูลโรคปอดอักเสบเก็บรวบรวมข้อมูลจากการวินิจฉัยโรคหรือรหัสโรค (ICD-10 code) J12-J18 รวบรวมข้อมูลการหืดของการวินิจฉัยโรคที่จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลด้วยการเสียชีวิต ข้อมูลผลลัพธ์การตั้งครรภ์ ได้แก่ วิธีการคลอด น้ำหนักแรกเกิด การแท้ง และการคลอดทารกเสียชีวิตในครรภ์ข้อมูลจากการ ICD-10 code รหัสโรค Z37, O36, P07, P23, J12-18

#### การทดสอบทางห้องปฏิบัติการจากตัวอย่างสิ่งส่งตรวจที่ป้ายหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal swab)

เมื่อหญิงตั้งครรภ์เกิดการเจ็บป่วยด้วยอาการไข้ ไอหรือไอเรื้อรังที่แย่ง พยาบาลประจำ รพ.สต. หรือโรงพยาบาล เก็บตัวอย่างสิ่งส่งตรวจจากหลังโพรงจมูกตามแผนการรักษาพยาบาล ตัวอย่างที่เก็บรักษาไว้ ณ รพ.สต. หรือ โรงพยาบาลทุกแห่งจะถูกนำส่งไปยังโรงพยาบาลจังหวัด และรวบรวมเพื่อขนส่งโดยถึงไนโตรเจนเหลวไปยังห้องปฏิบัติการของสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข (สวส.) จังหวัดนนทบุรี สัปดาห์ละครั้งเพื่อการทดสอบหาเชื้อไข้หวัดใหญ่ด้วยวิธี real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR)

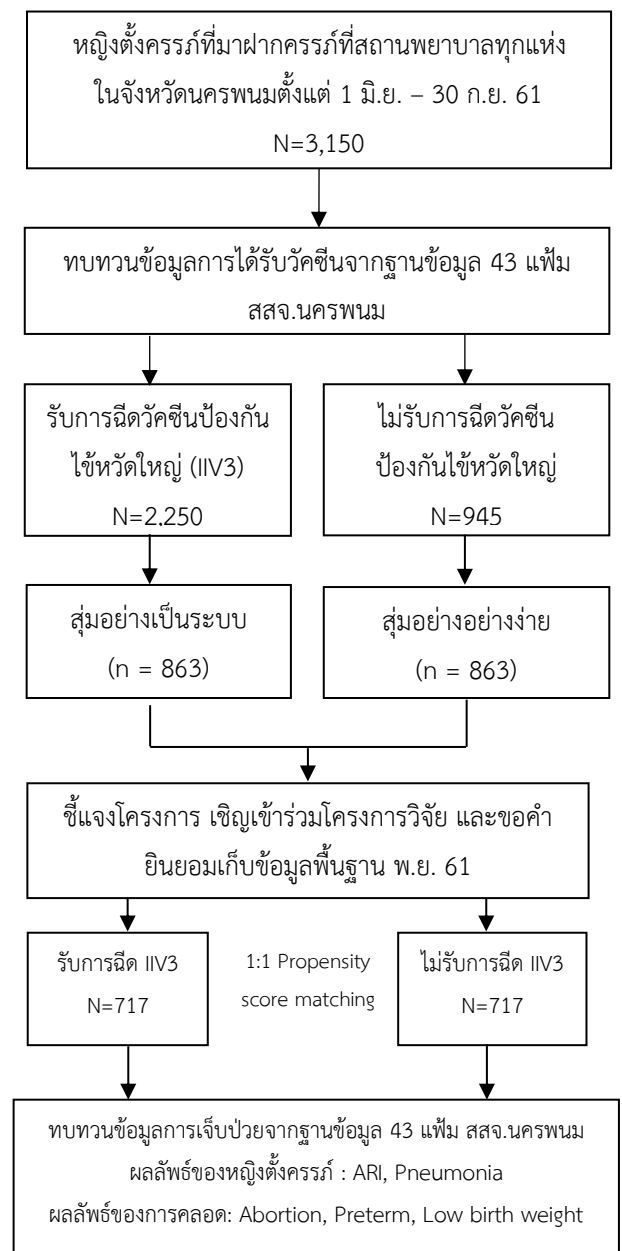
## การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนา สำหรับข้อมูลแจกแจงนับ ใช้การแจกแจงความถี่และร้อยละ ส่วนข้อมูลต่อเนื่อง ได้แก่ อายุ ค่าดัชนีมวลกาย ระยะทางของสถานบริการสาธารณสุขที่ไปรับบริการ ใช้ค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) แสดงลักษณะตัวแปรที่มีความแตกต่างกันทางสถิติ Rank sum test และ Exact probability test ระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ที่ระดับ  $p\text{-value} < 0.05$  เปรียบเทียบอัตราการป่วยด้วยการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ จากจำนวนของการเกิดผลลัพธ์ส่วนด้วยระยะเวลาในการติดตามระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ คำนวณ propensity score ตัวแปร (ตารางที่ 1) ได้แก่ ค่าดัชนีมวลกาย ระดับการศึกษา รายได้ครอบครัวต่อเดือน สถานภาพการสมรส ระยะทางจากบ้านไปยังสถานบริการสุขภาพ ไตรมาสการตั้งครรภ์ จำนวนครั้งการตั้งครรภ์ โรคประจำตัว ประวัติการได้รับวัคซีน การสูบบุหรี่ โดยใช้ logistic regression model ใช้วิธี 1:1 propensity score matching และใช้ค่า standardized difference (STD) เพื่อบอกความแตกต่างของกลุ่มที่รับและไม่รับการฉีดวัคซีน ให้สองกลุ่มมีลักษณะด้านต่างๆ คล้ายกัน และเป็นการคุม confounding by indication โดยค่าสัมบูรณ์ของ STD น้อยกว่าร้อยละ 10 ถือว่าไม่แตกต่างกันทางสถิติ<sup>18</sup> วิเคราะห์ผลลัพธ์ คือ ARI โรคปอดอักเสบ ผลลัพธ์การตั้งครรภ์ โดยใช้ multivariable Poisson regression หาค่าประสิทธิผลของวัคซีนจากสูตร  $(1-RR)*100$

## การพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ เมื่อวันที่ 31 มกราคม 2561 รหัส MTU-EC-ES-4-217/60 และหมายเลขการวิจัยทางคลินิกของไทย เลขทะเบียน TCTR20201014004

### แผนผังที่ 1 การศึกษาเรื่องการเจ็บป่วยในมารดาและผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์



IIV3 = Trivalent inactivated influenza vaccine

## ผลการศึกษา

อาสาสมัครหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับวัคซีน 863 คน มีอายุเฉลี่ย 28 ปี ส่วนหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้รับวัคซีน จำนวน 863 คน มีอายุเฉลี่ย 29 ปี ทั้งสองกลุ่มมีลักษณะทางด้านประชากรที่คล้ายกัน ภายหลังการจับคู่มีจำนวนหญิงตั้งครรภ์ทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีนเหลือกลุ่มละ 717 คน (แผนผังที่ 1) ทั้งสองกลุ่มมีลักษณะทางด้านประชากรที่คล้ายกัน ส่วนใหญ่มีอายุระหว่าง 20-34 ปี มีค่าดัชนีมวลกายอยู่ในเกณฑ์ปกติ การศึกษาในระดับมัธยมศึกษา มีรายได้ของครอบครัวระหว่าง 5,000 ถึงน้อยกว่า 20,000 บาท มีสถานะภาพแต่งงานแล้ว บ้านอยู่ห่างจากสถานที่ไปรับบริการสุขภาพประมาณ 4 กิโลเมตร ตั้งครรภ์มากกว่าหนึ่งครั้ง อายุครรภ์ประมาณ 15-16 สัปดาห์ หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับวัคซีนมีโรคประจำมากกว่า ส่วนประวัติว่าเคยสูบบุหรี่ก่อนการตั้งครรภ์และประวัติการได้รับวัคซีนไขหวัดใหญ่ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1)

หลังจากที่อาสาสมัครทุกคนคลอดบุตร พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่รับวัคซีนเกิดการป่วยด้วย ARI จำนวน 114 ครั้ง ในระยะเวลา 22,834 สัปดาห์ (อัตราป่วย 4.99 ต่อพันคน-สัปดาห์) สามารถเก็บตัวอย่างจากหลังโพรงจมูก ส่งตรวจได้ 103 ตัวอย่าง (ร้อยละ 90.4) จากการทดสอบด้วย PCR พบว่าตรวจพบเชื้อไขหวัดใหญ่ชนิด A หรือ B รวม 22 ตัวอย่าง (ร้อยละ 21) หญิงที่ไม่ได้รับวัคซีนเกิดการป่วยด้วย ARI จำนวน 125 ครั้ง ในระยะเวลา 20,922 สัปดาห์ (อัตราป่วย 5.97 ต่อพันคน-สัปดาห์) เก็บตัวอย่างจากหลังโพรงจมูก ส่งตรวจได้ 111 ตัวอย่าง (ร้อยละ 89) ทดสอบด้วย PCR พบเชื้อไขหวัดใหญ่ชนิด A หรือ B รวม 50 ตัวอย่าง (ร้อยละ 45) พบปอดอักเสบในหญิงตั้งครรภ์ที่รับวัคซีนอัตรา 0.18 และในหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้รับวัคซีน 0.91 ต่อพันคน-สัปดาห์ เป็นปอดอักเสบที่พบเชื้อไขหวัดใหญ่ 1 และ 7 คน ในแต่ละกลุ่มตามลำดับ

**ตารางที่ 1** ลักษณะพื้นฐานของหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับและไม่ได้รับการฉีดวัคซีน IIV3 ใน Original cohort และ Propensity score matched cohort

| ลักษณะพื้นฐาน                       | Original Cohort  |                  |       | Propensity score matched cohort |                  |       |
|-------------------------------------|------------------|------------------|-------|---------------------------------|------------------|-------|
|                                     | ได้รับวัคซีน     | ไม่ได้รับวัคซีน  | STD   | ได้รับวัคซีน                    | ไม่ได้รับวัคซีน  | STD   |
|                                     | (n=863)<br>n (%) | (n=863)<br>n (%) | (%)   | (n=717)<br>n (%)                | (n=717)<br>n (%) | (%)   |
| อายุ (Mean $\pm$ S.D.)              | 28 $\pm$ 6.3     | 29 $\pm$ 6.3     | 23.81 | 28 $\pm$ 6.3                    | 29 $\pm$ 6.4     | 11.23 |
| กลุ่มอายุ                           |                  |                  |       |                                 |                  |       |
| <20 ปี                              | 104 (12.0)       | 68 (7.9)         | 18.35 | 72 (10.0)                       | 68 (9.5)         | 4.60  |
| 20-34 ปี                            | 636 (73.7)       | 627 (72.6)       |       | 527 (73.5)                      | 518 (72.2)       |       |
| $\geq 35$ ปี                        | 123 (14.3)       | 168 (19.5)       |       | 118 (16.5)                      | 131 (18.3)       |       |
| ค่าดัชนีมวลกาย (kg/m <sup>2</sup> ) |                  |                  |       |                                 |                  |       |
| <18.5                               | 113 (13.1)       | 114 (13.2)       | -2.86 | 94 (13.1)                       | 91 (12.7)        | -0.69 |
| 18.5 – 22.9                         | 524 (60.7)       | 537 (62.2)       |       | 434 (60.5)                      | 443 (61.8)       |       |
| $\geq 23.0$                         | 226 (26.2)       | 212 (24.6)       |       | 189 (26.4)                      | 183 (25.5)       |       |

ตารางที่ 1 (ต่อ)

| ลักษณะพื้นฐาน                                      | Original Cohort  |                  |            | Propensity score matched cohort |                  |            |
|----------------------------------------------------|------------------|------------------|------------|---------------------------------|------------------|------------|
|                                                    | ได้รับวัคซีน     | ไม่ได้รับวัคซีน  | STD<br>(%) | ได้รับวัคซีน                    | ไม่ได้รับวัคซีน  | STD<br>(%) |
|                                                    | (n=863)<br>n (%) | (n=863)<br>n (%) |            | (n=717)<br>n (%)                | (n=717)<br>n (%) |            |
| ระดับการศึกษา                                      |                  |                  |            |                                 |                  |            |
| ระดับประถมศึกษา                                    | 94 (10.9)        | 117 (13.6)       | 0.72       | 84 (11.7)                       | 97 (13.5)        | -2.00      |
| ระดับมัธยมศึกษา                                    | 496 (57.5)       | 446 (51.7)       |            | 424 (59.1)                      | 407 (56.8)       |            |
| อนุปริญญา/ปริญญาตรี/สูงกว่า                        | 273 (31.6)       | 300 (34.8)       |            | 209 (29.2)                      | 213 (29.7)       |            |
| รายได้ครอบครัวต่อเดือน (บาท)                       |                  |                  |            |                                 |                  |            |
| < 5,000                                            | 50 (5.8)         | 142 (16.5)       | -30.39     | 50 (7.0)                        | 54 (7.5)         | 1.82       |
| 5,000 – 19,999                                     | 664 (76.9)       | 625 (72.4)       |            | 574 (80.0)                      | 569 (79.4)       |            |
| 20,000 – 39,999                                    | 111 (12.9)       | 69 (8.0)         |            | 76 (10.6)                       | 67 (9.3)         |            |
| ≥ 40,000                                           | 38 (4.4)         | 27 (3.1)         |            | 17 (2.4)                        | 27 (3.8)         |            |
| สถานภาพสมรส                                        |                  |                  |            |                                 |                  |            |
| แต่งงาน                                            | 844 (97.8)       | 854 (99.0)       | -9.18      | 712 (99.3)                      | 708 (98.7)       | 5.67       |
| โสด                                                | 19 (2.2)         | 9 (1.0)          |            | 5 (0.7)                         | 9 (1.3)          |            |
| ระยะทางจากที่พักไปสถานบริการ<br>(กม.) (mean ± S.D. | 3.9±1.9          | 3.7±1.7          | -12.88     | 3.8±1.8                         | 3.7±1.7          | -2.82      |
| อายุครรภ์ (mean ± S.D.)                            | 16.0± 4.9        | 15.3± 4.1        | -15.37     | 15.8±4.7                        | 15.2±4.0         | -14.65     |
| ไตรมาสการตั้งครรภ์                                 |                  |                  |            |                                 |                  |            |
| ไตรมาสที่ 1                                        | 163 (18.9)       | 144 (16.7)       | -4.39      | 140 (19.5)                      | 117 (16.3)       | -1.34      |
| ไตรมาสที่ 2                                        | 589 (68.2)       | 647 (75.0)       |            | 592 (68.6)                      | 543 (75.7)       |            |
| ไตรมาสที่ 3                                        | 111 (12.9)       | 72 (8.3)         |            | 85 (11.9)                       | 57 (8.0)         |            |
| จำนวนครั้งการตั้งครรภ์                             |                  |                  |            |                                 |                  |            |
| 1                                                  | 322 (37.3)       | 293 (33.9)       | 7.02       | 252 (35.1)                      | 245 (34.2)       | 2.05       |
| ≥ 2                                                | 541 (62.7)       | 570 (66.1)       |            | 465 (64.9)                      | 472 (65.8)       |            |
| ภาวะโรคร่วม                                        |                  |                  |            |                                 |                  |            |
| มี                                                 | 56 (6.5)         | 30 (3.5)         | -13.87     | 27 (3.8)                        | 30 (4.2)         | 2.14       |
| เบาหวาน                                            | 29 (3.4)         | 9 (1.0)          | -15.83     | 12 (1.7)                        | 9 (1.3)          | -3.48      |
| ความดันโลหิตสูง                                    | 8 (0.9)          | 12 (1.4)         | 4.33       | 7 (1.0)                         | 12 (1.7)         | 6.10       |
| โรคหัวใจ                                           | 0.0              | 6 (0.7)          | 11.83      | 0.0                             | 6 (0.8)          | 12.98      |
| หอบหืด                                             | 0.0              | 3 (0.4)          | 8.35       | 0.0                             | 3 (0.4)          | 6.10       |
| อื่น ๆ                                             | 19 (2.2)         | 0.0              | -21.21     | 8 (1.1)                         | 0.0              | -15.01     |

ตารางที่ 1 (ต่อ)

| ลักษณะพื้นฐาน              | Original Cohort |                 |            | Propensity score matched cohort |                 |            |
|----------------------------|-----------------|-----------------|------------|---------------------------------|-----------------|------------|
|                            | ได้รับวัคซีน    | ไม่ได้รับวัคซีน | STD<br>(%) | ได้รับวัคซีน                    | ไม่ได้รับวัคซีน | STD<br>(%) |
|                            | (n=863)         | (n=863)         |            | (n=717)                         | (n=717)         |            |
|                            | n (%)           | n (%)           |            | n (%)                           | n (%)           |            |
| ประวัติการได้รับวัคซีน     |                 |                 |            |                                 |                 |            |
| ไม่เคยได้รับวัคซีนมาก่อน   | 246 (28.5)      | 216 (25.0)      | 7.85       | 187 (26.1)                      | 184 (25.7)      | 0.96       |
| เคยได้รับวัคซีนมาก่อน      | 617 (71.5)      | 647 (75.0)      |            | 530 (73.9)                      | 533 (74.3)      |            |
| สถานะการสูบบุหรี่          |                 |                 |            |                                 |                 |            |
| ไม่เคยสูบ                  | 789 (91.4)      | 791 (91.7)      | -0.83      | 649 (90.5)                      | 651 (90.8)      | -0.96      |
| เคยสูบแต่เลิกก่อนตั้งครรภ์ | 74 (8.6)        | 72 (8.3)        |            | 68 (9.5)                        | 66 (9.2)        |            |

STD=standardized difference, SD=standard deviation.

ผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ ในหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้รับวัคซีน เกิดการแท้ง 9 คน (ร้อยละ 1.3) คลอดก่อนกำหนด ร้อยละ 7.8 ทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์ ร้อยละ 9.2 ในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับวัคซีนไม่พบว่าเกิดเหตุการณ์การแท้ง เกิดการคลอดก่อนกำหนด ร้อยละ 7 ทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์ร้อยละ 6.8 ทั้งสองกลุ่มไม่มีเหตุการณ์การตายคลอด (still birth) (ตารางที่ 2) เป็นการเปรียบเทียบระหว่าง original cohort และ propensity score matched cohort พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับวัคซีนติดเชื้อไขหวัดใหญ่และเกิดโรคปอดอักเสบน้อยกว่าหญิงที่ไม่ได้รับวัคซีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นการเกิด ARI และปอดอักเสบที่พบเชื้อไขหวัดใหญ่ที่ไม่ต่างกัน น้ำหนักแรกคลอดน้อยกว่าเกณฑ์ และการคลอดก่อนกำหนด พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติใน original cohort แต่กลับไม่พบความแตกต่างใน propensity matched cohort ซึ่งเป็นข้อมูลที่ชัดเจนขึ้นของประสิทธิผลของวัคซีน เมื่อมีการควบคุมอิทธิพลของตัวแปรกวน หลังจากใช้ propensity score matching (ตารางที่ 3) วัคซีนไขหวัดใหญ่สามารถป้องกัน ARI ที่มีผลทางห้องปฏิบัติการยืนยันพบเชื้อไขหวัดใหญ่ ชนิด A หรือ B ได้ ร้อยละ 65 (95% CI=38-81%) การป่วยด้วยปอดอักเสบ ร้อยละ 81 (95% CI=43-94%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ป้องกัน ARI ร้อยละ 16 (95% CI= -10-35%) ปอดอักเสบที่พบเชื้อไขหวัดใหญ่ ร้อยละ 87 (95% CI= -6-98%) ทารกน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ ร้อยละ 26 (95% CI= -6-48%) การคลอดก่อนกำหนด ร้อยละ 11 (95% CI= -29-38%) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

## ตารางที่ 2 อัตราการเจ็บป่วยและผลลัพธ์การตั้งครรภ์ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับและไม่ได้รับการฉีดวัคซีน

IIV3 เปรียบเทียบระหว่าง Original cohort และ Propensity score matched cohort

| ผลการศึกษา (outcome)                | Original cohort                   |         | Propensity score matched cohort   |         |
|-------------------------------------|-----------------------------------|---------|-----------------------------------|---------|
|                                     | IRR* (95%CI)                      | P-value | IRR* (95%CI)                      | P-value |
| ARI                                 | 0.81 (0.63, 1.03)                 | 0.077   | 0.84 (0.65, 1.10)                 | 0.166   |
| ARI พบเชื้อไขหวัดใหญ่ A หรือ B      | 0.40 (0.23, 0.67)                 | <0.001  | 0.35 (0.19, 0.62)                 | <0.001  |
| ปอดอักเสบ                           | 0.27 (0.09, 0.70)                 | 0.001   | 0.19 (0.06, 0.57)                 | 0.003   |
| ปอดอักเสบพบเชื้อไขหวัดใหญ่ A หรือ B | 0.23 (0.02, 1.13)                 | 0.050   | 0.13 (0.02, 1.06)                 | 0.057   |
| การแท้ง                             | -0.01 (-0.02, -0.01) <sup>†</sup> | 0.003   | -0.01 (-0.02, -0.01) <sup>†</sup> | 0.003   |
| การคลอดก่อนกำหนด                    | 0.35 (0.26, 0.48) <sup>‡</sup>    | <0.001  | 0.89 (0.62, 1.29) <sup>‡</sup>    | 0.545   |
| ทารกแรกเกิดน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์      | 0.47 (0.34, 0.65) <sup>‡</sup>    | <0.001  | 0.74 (0.52, 1.06) <sup>‡</sup>    | 0.100   |

\*IRR= Incidence rate ratio, <sup>†</sup>Risk difference, <sup>‡</sup>Risk ratio

## สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ในการศึกษานี้พบว่า การฉีดวัคซีนไขหวัดใหญ่ในหญิงตั้งครรภ์สามารถป้องกันการเกิด ARI ที่พบเชื้อไขหวัดใหญ่ได้ ร้อยละ 38 ถึง 81 การเกิดปอดอักเสบได้ ร้อยละ 43 ถึง 94

การศึกษาประสิทธิภาพของวัคซีนไขหวัดใหญ่ในการป้องกัน ARI โดยทั่วไปแล้วผลลัพธ์ที่มีการทดสอบทางห้องปฏิบัติการยืนยันจะมีความถูกต้องมากกว่าผลที่อาศัยอาการทางคลินิก การศึกษานี้พบว่า ประสิทธิภาพของวัคซีนต่อการป้องกัน ARI ที่มีผลทางห้องปฏิบัติการยืนยันได้ผลดี และมีค่าสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับผลจากการทบทวนเชิงอภิมานที่รายงานผล ว่าป้องกันการติดเชื้อไขหวัดใหญ่ที่มีผลทางห้องปฏิบัติการยืนยันในหญิงตั้งครรภ์ได้ ร้อยละ 29–69<sup>19</sup> ส่วนการป่วย (ARI) จากผลลัพธ์ที่เป็นการนิยามจากอาการทางคลินิกพบว่า ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการฉีดวัคซีนมีอัตราการป่วยน้อยกว่า แต่ประสิทธิภาพของวัคซีนที่ได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นไปได้ว่าการป่วยเกิดจากการติดเชื้อได้หลายสาเหตุ เช่น rhino virus,

corona virus, respiratory syncytial virus หรือเชื้อแบคทีเรียอื่น ๆ อาจทำให้เกิด non-differential misclassification of influenza infection<sup>20</sup>

ในการศึกษานี้พบว่า วัคซีนไขหวัดใหญ่ป้องกันการป่วยเป็นปอดอักเสบ ได้ผลดีมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผลลัพธ์ที่เป็นปอดอักเสบที่พบเชื้อไวรัสไขหวัดใหญ่ ค่าประสิทธิภาพที่ได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเป็นไปได้ว่าในการศึกษานี้ จำนวนการป่วยด้วยปอดอักเสบที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการยืนยันมีน้อย และเชื้อไวรัสไขหวัดใหญ่เป็นสาเหตุของปอดอักเสบที่ติดเชื้อจากชุมชนเพียงร้อยละ 6–19 ซึ่งยังขึ้นกับฤดูกาลระบาดอีกด้วย<sup>21</sup> เพื่อให้ตรวจพบจำนวนการป่วยที่มากพอจะพิสูจน์ว่า ค่าประสิทธิภาพที่ได้มีนัยสำคัญทางสถิติ อาจจำเป็นต้องการศึกษาที่เพิ่มชิ้นส่วนประสิทธิภาพของวัคซีนต่อผลลัพธ์ของการตั้งครรภ์ต่างๆ แม้ว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อทำการเปรียบเทียบภายใต้ propensity score matching แต่มีความหมายทางคลินิกที่เห็นผลลัพธ์แตกต่างกันระหว่างทารกที่เกิดจากมารดาสองกลุ่ม

เมื่อพิจารณา statistical power พบว่ามีเพียงผลของ ARI ที่พบเชื้อไข้หวัดใหญ่ A หรือ B และปอดอักเสบ มี power มากกว่า 90% เนื่องจากจำนวนอาสาสมัคร (N) ที่เหลือหลังจาก matching แล้วมากกว่า required sample size ส่วน ARI ปอดอักเสบพบเชื้อไข้หวัดใหญ่ และ preterm กับ low birth weight มี power of statistic ต่ำเพราะ required sample size มากกว่าขนาดศึกษาที่ทำการศึกษาในครั้งนี้ ในการนำไปใช้ทางคลินิกพบว่าต้องให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่แก่หญิงตั้งครรภ์จำนวน 40 ราย จึงจะป้องกันไข้หวัดใหญ่ A หรือ B ได้ 1 ราย และต้องให้วัคซีนไข้หวัดใหญ่แก่หญิงตั้งครรภ์จำนวน 68 ราย จึงจะป้องกันโรคปอดอักเสบได้ เมื่อเทียบกับผลจากการทบทวนเชิงอภิมาน พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่ฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ ลดการเกิดการคลอดก่อนกำหนดได้ร้อยละ 13 ลดการเกิดการรกแรกเกิดน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ร้อยละ 26 เมื่อเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้ฉีดวัคซีน<sup>22</sup>

ข้อจำกัดในการศึกษานี้ ประการแรก คือ ผลลัพธ์ในการศึกษานี้ได้จากการทบทวนจากฐานข้อมูลเวชระเบียน ขั้นตอนในการลงบันทึก ICD 10 ในบางครั้งอาจมีข้อผิดพลาดจากการให้รหัสการวินิจฉัย ซึ่งอาจทำให้มี information bias เกิดขึ้น

แม้ว่าในกระบวนการลงทะเบียน ICD 10 มีขั้นตอนการ audit เพื่อเป็นการตรวจสอบความถูกต้องของการลงทะเบียน ICD 10 อันจะเป็นการช่วยลดความผิดพลาดดังกล่าวลงได้ ประการที่สอง การศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาถึงความตรงกันของสายพันธุ์วัคซีนกับเชื้อที่แพร่กระจายอยู่ในฤดูกาลนี้ ประการที่สาม การวิเคราะห์ผลลัพธ์ไม่ได้พิจารณาฤดูกาลระบาดของไข้หวัดใหญ่ในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้หลายประเทศรวมทั้งประเทศไทย ไข้หวัดใหญ่สามารถเกิดขึ้นตลอดทั้งปี การศึกษาในประเทศลาว แสดงให้เห็นว่า การได้รับวัคซีนในแม่ที่กำลังตั้งครรภ์สามารถป้องกันการเกิดการคลอดก่อนกำหนดได้ในช่วงที่เกิดการระบาดของไข้หวัดใหญ่ต่ำ แม้ว่าจะไม่มี ความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับแม่ที่ไม่ได้รับวัคซีน ข้อมูลนี้ช่วยสนับสนุนการฉีดวัคซีนให้แก่หญิงตั้งครรภ์ตลอดทั้งปี เป็นกลยุทธ์ที่สำคัญที่ช่วยป้องกันไข้หวัดใหญ่ได้มากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศเขตร้อน<sup>23</sup>

โดยสรุปการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าี้ได้แสดงให้เห็นว่าการได้รับวัคซีนในหญิงตั้งครรภ์ลดโอกาสที่จะเกิดการป่วยด้วย ARI ปอดอักเสบ และการเกิดการรกแรกเกิดน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ การคลอดก่อนกำหนด

**ตารางที่ 3** ประสิทธิภาพของวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ (IIV3) ในหญิงตั้งครรภ์ แสดง Statistical power, Number required sample size, และ Number needed to vaccinated  
เรื่องการป่วยด้วย ARI และผลลัพธ์การตั้งครรภ์

| ผลการศึกษา<br>(outcome)        | Propensity score matched cohort (N=717 / group) |                          |         |                      |                         | Number needed to<br>vaccinate |
|--------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|---------|----------------------|-------------------------|-------------------------------|
|                                | Incidence rate ratio                            | ประสิทธิผลของวัคซีน IIV3 |         | Statistical<br>Power | Required sample<br>size |                               |
|                                |                                                 | VE (95%CI) *             | P-value |                      |                         |                               |
| Maternal endpoints             |                                                 |                          |         |                      |                         |                               |
| ARI                            | 0.84 (0.65, 1.10)                               | 16% (-10%, 35%)          | 0.166   | 17.5%                | 7,426/ group            | 103                           |
| ARI พบไข้หวัดใหญ่ A หรือ B     | 0.35 (0.19, 0.62)                               | 65% (38%, 81%)           | <0.001  | 95.7%                | 418/ group              | 40                            |
| ปอดอักเสบ                      | 0.19 (0.06, 0.57)                               | 81% (43%, 94%)           | 0.003   | 90.4%                | 537/ group              | 68                            |
| ปอดอักเสบจากไข้หวัดใหญ่        | 0.13 (0.02, 1.06)                               | 87% (-6%, 98%)           | 0.057   | 55.1%                | 1,206/ group            | 168                           |
| Pregnancy endpoints            |                                                 |                          |         |                      |                         |                               |
| การคลอดก่อนกำหนด               | 0.89 (0.62, 1.29) <sup>+</sup>                  | 11% (-29%, 38%)          | 0.545   | 7.0%                 | 17,056/ group           | 120                           |
| ทารกแรกเกิดน้ำหนักต่ำกว่าเกณฑ์ | 0.74 (0.52, 1.06) <sup>+</sup>                  | 26% (-6%, 48%)           | 0.100   | 35.1%                | 2,088/ group            | 43                            |

\*VE abbreviation for vaccine effectiveness =  $(1 - RR) \times 100$ , <sup>†</sup>Risk ratio

Statistical Power = อำนาจทดสอบทางสถิติ, Required sample size = จำนวนขนาดศึกษาที่ต้องการ, Number needed to vaccinate = จำนวนผู้ที่ต้องได้รับวัคซีนต่อการเกิดผลลัพธ์ 1 คน

## REFERENCES

1. Yuen CY, Tarrant M. A comprehensive review of influenza and influenza vaccination during pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2014;28(4):261-70.
2. Karlsson EA, Marcelin G, Webby RJ, Schultz-Cherry S. Review on the impact of pregnancy and obesity on influenza virus infection. *Influenza Other Respir Viruses.* 2012;6(6):449-60.
3. Nitsch-Osuch A, Woźniak Kosek A, Brydak LB. Vaccination against influenza in pregnant women - safety and effectiveness. *Ginekolog Pol.* 2013;84(1):56-61.
4. Mighty HE. Acute respiratory failure in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2).
5. Chaw L, Kamigaki T, Burmaa A, Urtnasan C, Od I, Nyamaa G, et al. Burden of Influenza and respiratory syncytial virus infection in pregnant women and infants under 6 months in mongolia: a prospective cohort study. *PLOS ONE.* 2016;11(2):e0148421.
6. Archer BN, Cohen C, Naidoo D, Thomas J, Makunga C, Blumberg L, et al. Interim report on pandemic H1N1 influenza virus infections in South Africa, April to October 2009: epidemiology and factors associated with fatal cases. *Euro Surveill.* 2009;14(42):19369.
7. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009;374(9688):451-8.
8. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA. Severe 2009 H1N1 Influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med.* 2010;362(1):27-35.
9. Thongnoi P, Praphasiri P, Dawood FS, Lindblade KA. Maternal death from influenza in tropical Thailand. *Lancet.* 2017;389(10068):571-2.
10. Owusu JT, Prapasiri P, Ditsungnoen D, Leetongin G, Yoocharoen P, Rattanayot J, et al. Seasonal influenza vaccine coverage among high-risk populations in Thailand, 2010–2012. *Vaccine.* 2015;33(5):742-7.
11. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1555-64.
12. Thompson MG, Li D-K, Shifflett P, Sokolow LZ, Ferber JR, Kurosky S, et al. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010–2011 and 2011–2012 influenza seasons. *Clin Infect Dis.* 2013;58(4):449-57.

13. Richards JL, Hansen C, Bredfeldt C, Bednarczyk RA, Steinhoff MC, Adjaye-Gbewonyo D, et al. Neonatal outcomes after antenatal influenza immunization during the 2009 H1N1 influenza pandemic: impact on preterm birth, birth weight, and small for gestational age birth. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1216-22.
14. Morken N-H, Gunnes N, Magnus P, Jacobsson B. Risk of spontaneous preterm delivery in a low-risk population: the impact of maternal febrile episodes, urinary tract infection, pneumonia and ear-nose-throat infections. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(2):310-4.
15. Fell D, Savitz D, Kramer M, Gessner B, Katz M, Knight M, et al. Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies. *BJOG*. 2017;124(1):48-59.
16. World Health Organization. Vaccines against influenza. *Weekly epidemiological record (WER)* 2012. p. 461-76.
17. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. Open source epidemiologic statistics for public health [Internet]. 2013; [updated 2013 Apr 6; cited 2017 Mar 18]. Available from: [http://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm).
18. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46(3):399-424.
19. Quach THT, Mallis NA, Cordero JF. Influenza vaccine efficacy and effectiveness in pregnant women: systematic review and meta-analysis. *Matern Child Health J*. 2020;24(2):229-40.
20. Hause A, Avadhanula V, Maccato M, Pinell P, Bond N, Santarcangelo P, et al. A cross-sectional surveillance study of acute respiratory illness (ARI) in pregnant women. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(Suppl 1):S573-S.
21. von Baum H, Schweiger B, Welte T, Marre R, Suttorp N, Pletz MW, et al. How deadly is seasonal influenza-associated pneumonia? The German competence network for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1151-7.
22. Nunes MC, Aqil AR, Omer SB, Madhi SA. The Effects of Influenza Vaccination during Pregnancy on Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol*. 2016 Sep;33(11):1104-14. doi: 10.1055/s-0036-1586101. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27603545.
23. Olsen SJ, Mirza SA, Vonglokharn P, Khanthamaly V, Chitry B, Pholsena V, et al. The effect of influenza vaccination on birth outcomes in a cohort of pregnant women in Lao PDR, 2014-2015. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):487-94.