

วัคซีนป้องกันโรคไข้เหลือง

14

เกรียงศักดิ์ ลิ้มปัทมกุล

บทนำ

โรคไข้เหลืองเป็นโรคที่พบได้ในแถบประเทศแอฟริกาบริเวณ Sub Sahara และประเทศแถบอเมริกากลางและใต้ โรคนี้มีอยู่เป็นพาหะนำโรค ผู้ที่ติดเชื้อส่วนใหญ่ไม่มีอาการหรือมีอาการน้อยแต่มีผู้ป่วยบางรายที่มีอาการมาก โดยอาจมีอาการตับอักเสบรุนแรง หรือมีอาการทางระบบประสาททำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ ทุกปีจะมีผู้ป่วยโรคไข้เหลืองประมาณ 2 แสนราย และเสียชีวิตประมาณ 3 หมื่นรายทั่วโลกร้อยละ 90 ของผู้ป่วยเป็นชาวแอฟริกา¹ แม้ว่าประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้รวมทั้งประเทศไทยจะมีอยู่หลายซึ่งเป็นพาหะของโรคแต่ไม่เคยมีรายงานผู้ป่วยโรคนี้ ประเทศไทยมีวัคซีนป้องกันโรคไข้เหลืองเพื่อใช้สำหรับผู้ที่เดินทางไปในพื้นที่ที่เป็นแหล่งระบาดของโรค

วัคซีนป้องกันโรคไข้เหลืองที่ใช้ในปัจจุบันเป็นวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ ใช้มานานมากกว่า 70 ปี นับว่าเป็นวัคซีนที่มีประสิทธิภาพดี และมีความปลอดภัย แต่มีข้อจำกัดการใช้ในเด็กเล็ก หญิงตั้งครรภ์ ผู้สูงอายุ และผู้มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ซึ่งอาจก่อให้เกิดปฏิกิริยารุนแรงจากวัคซีน จึงเป็นข้อห้ามและข้อควรระวังในการใช้วัคซีน ในขณะที่มีการพัฒนาและศึกษาวัคซีนป้องกันโรคไข้เหลืองชนิดเชื้อตาย² ซึ่งเป็นตัวเลือกใหม่ในการป้องกันโรค

โรคไข้เหลือง

ประวัติและความสำคัญของโรค

โรคไข้เหลืองเป็นโรคที่รู้จักกันตั้งแต่ในศตวรรษ

ที่ 19 พบในแถบชายฝั่งของทวีปแอฟริกาด้านตะวันตก ในสมัยนั้นทราบแต่เพียงว่าโรคนี้อาจเกิดขึ้นในบริเวณท่าเรือและมีการระบาดเมื่อมีเรือเข้าเทียบท่า³ พบว่าถ้าผู้ใดหายจากโรคนี้อาจมีภูมิคุ้มกันและจะไม่เป็นโรคนี้อีกเลย จึงเชื่อว่าโรคนี้อาจเป็นโรคติดเชื้อ แต่ยังไม่ทราบสาเหตุ และพาหะของโรค เชื้อไวรัสไข้เหลืองแยกได้สำเร็จครั้งแรกในปี ค.ศ. 1927 จากผู้ป่วยชาว Ghana และในช่วง 3 ปีต่อมา นักวิทยาศาสตร์สามารถเพาะเลี้ยงไวรัสได้สำเร็จโดยเซลล์เพาะเลี้ยงและยังสามารถประเมินภูมิคุ้มกันต่อเชื้อในสัตว์ทดลองได้ ความก้าวหน้านี้มีความสำคัญอย่างมากในการพัฒนาวัคซีน และการศึกษาโรคไข้เหลืองในช่วงต่อมา

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาในระยะต่อมาพบว่า โรคไข้เหลืองมีการระบาดในทวีปแอฟริกาและอเมริกาใต้ โดยไม่พบในทวีปเอเชีย และพบว่ายังสามารถถ่ายทอดเชื้อแบบ vertical transmission ไปสู่ยุ้งรุ่นต่อไปได้ ทำให้เชื้อคงอยู่ในสิ่งแวดล้อมได้นานแม้จะไม่มีผู้ป่วย

ในช่วงปี ค.ศ. 1960-1970 ได้มีการพัฒนาการตรวจ hemagglutination–inhibition assay และ complement fixation เพื่อการวินิจฉัยโรคและทำให้ทราบว่าภูมิคุ้มกันต่อเชื้อไข้เหลืองสามารถทำปฏิกิริยา (Cross reaction) กับเชื้ออื่นๆ ในกลุ่ม Arbovirus จึงมีการเปลี่ยนการจัดกลุ่มไวรัสใหม่ โดยรวมเชื้อกลุ่มนี้เป็นกลุ่มเดียวกัน และให้ชื่อไวรัสไข้เหลืองเป็นชื่อต้นแบบ ตั้งชื่อว่า “Flavivirus” ต่อมาการตรวจวินิจฉัยโรคทางน้ำเหลือง ได้ถูกพัฒนาจนถึงปัจจุบัน ซึ่งนิยมใช้การตรวจด้วยเทคนิค ELISA และตรวจหาเชื้อโดยวิธี PCR⁴

ตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 1940 ได้มีการใช้วัคซีนป้องกันโรคไข้เหลืองในวงกว้างทั้งในแอฟริกาและอเมริกาใต้ ทำให้โรค

ไข้เหลืองลดลงอย่างมาก อย่างไรก็ตามยังคงมีการระบาดของโรคเป็นระยะ โดยในช่วงปี ค.ศ. 1950-1960 มีการระบาดในแถบทวีปอเมริกากลางและในทวีปแอฟริกาซึ่งมีอัตราการใช้วัคซีนลดลง และในปีช่วงปี ค.ศ. 1980 มีการระบาดใหญ่ในประเทศไนจีเรีย ทำให้มีผู้ป่วยจำนวน 120,000 รายและมีผู้เสียชีวิตจำนวน 24,000 ราย สาเหตุเนื่องมาจากการแพร่กระจายเชื้อจากวงจรการระบาดในสัตว์ป่า (sylvatic cycle) และปัญหาการเข้าถึงวัคซีน

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1988 องค์การอนามัยโรค ได้แนะนำการให้วัคซีนป้องกันโรคไข้เหลืองแก่เด็กในประเทศที่มีการระบาดของโรค ทำให้สามารถควบคุมการระบาดของโรคได้ดีในทวีปอเมริกาใต้ แต่ยังคงมีปัญหาการระบาดของโรคในทวีปแอฟริกาเนื่องจากยังมีการเข้าถึงวัคซีนต่ำ^{1,4}

เชื้อก่อโรค

เชื้อไวรัสไข้เหลืองเป็นเชื้อในกลุ่ม Flavivirus มีลักษณะเป็นรูปทรงหลายเหลี่ยมขนาดเล็ก เส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 50 นาโนเมตร ส่วนประกอบภายนอกเป็น structural protein ประกอบด้วย prM และ E protein ห่อหุ้ม capsid protein ภายใน แกนกลางของไวรัสมี RNA สายเดี่ยวอยู่เพียง 1 สาย ขนาดยาวประมาณ 11 กิโลเบส ทำหน้าที่เป็นต้นแบบสังเคราะห์ structural และ non-structural protein (NS1-5) เพื่อใช้ในการเพิ่มจำนวนของไวรัส⁵ เชื้อนี้มีเพียง 1 ซีโรทัยป์ ภูมิคุ้มกันจากวัคซีนสายพันธุ์ใดก็ตาม ก็สามารถป้องกันโรคได้ เชื้อไวรัสไข้เหลืองแพร่กระจายโดยยุงลายและยุงป่า แต่มีรูปแบบการกระจายของโรคแตกต่างกัน ตามภูมิภาคของโลก โดยในประเทศแถบแอฟริกาจะมีการแพร่กระจายของโรคในเมือง (urban yellow fever) และมียุงลาย *Aedes spp.* เป็นพาหะ โดยยุงจะเพาะพันธุ์ตามแหล่งน้ำขังบริเวณที่อยู่อาศัย ซึ่งจะมีการระบาดในวงกว้างและมีผู้ติดเชื้อมาก รูปแบบที่สองคือ ไข้เหลืองในป่า (sylvatic yellow fever) การระบาดนี้ มักพบในผู้ที่ไปทำงานในป่า พบการระบาดนี้ในทวีปอเมริกาใต้ โดยรังของโรคอยู่ในสัตว์ primate ในป่า คนเป็น accidental host มียุงป่า (*Hemagogus spp.*) เป็นพาหะ⁵ อย่างไรก็ตาม

ประเทศแถบอเมริกาใต้ก็มียุงลายในสิ่งแวดล้อม จึงมีความเป็นไปได้ที่จะมีการกลับมาระบาดในรูปแบบไข้เหลืองในเมืองซึ่งเคยพบในอดีต^{4,6,7}

พยาธิกำเนิด

เมื่อเชื้อไวรัสไข้เหลืองเข้าสู่ร่างกาย เชื้อจะแบ่งตัวที่บริเวณต่อมหน้าเหลือง และแพร่กระจายไปตามกระแสเลือดสู่อวัยวะต่างๆทั่วร่างกายโดยเฉพาะที่ตับ พบว่าพยาธิกำเนิดหลักของโรคเกิดจากความรุนแรงของเชื้อโดยตรง ส่วนน้อยเกิดจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เชื้อจะกระจายไปสู่เซลล์ตับผ่านทาง Kupffer cell จากการตรวจเนื้อเยื่อจะพบ eosinophilic degeneration ทั้งใน hepatocyte และ kupffer cell และพบ fatty change โดยเฉพาะในบริเวณ midzone ในระยะท้ายเซลล์ตับจะตายในรูปแบบของ apoptosis โดยมี inflammatory cell (lymphocyte และ monocyte) น้อยมาก และพบการหลั่ง cytokines (TNF- α Interferon- γ และ TGF- β) จากเซลล์เหล่านั้น ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเช่น ภาวะช็อก และอวัยวะในร่างกายล้มเหลวเชื่อว่าเกิดจากการตอบสนองต่อ mediators ต่างๆที่สร้างขึ้นจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ในช่วงท้ายของโรคอาจพบภาวะสารน้ำรั่วจากหลอดเลือดซึ่งคาดว่าเกิดจากมีการสร้าง inflammatory mediators (IL-8, TNF- α และ Platelet activating factor (PAF)) มากขึ้น⁸

อาการทางคลินิกและภาวะแทรกซ้อน

ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่จะไม่มีอาการของโรค โดยประมาณว่า มีอัตราการเป็นโรคหลังการติดเชื้อเพียง 1/7 เท่านั้น⁴ โรคนี้มีระยะฟักตัวประมาณ 3-6 วัน หลังจากนั้นผู้ป่วยจะเริ่มมีอาการ โดยสามารถแบ่งได้เป็นสามระยะ

1. ระยะแสดงอาการ (period of infection) ผู้ป่วยจะมีอาการไม่จำเพาะ อาจมีอาการ ไข้ อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ปวดหลัง ปวดกล้ามเนื้อ คลื่นไส้ อาเจียน ตรวจร่างกายจะพบ ไข้สูงประมาณ 39 °ซ. ตัวแดง แต่ซีฟจรต้นขา (faget's sign) ในระยะนี้ผู้ป่วยจะมี viremia และสามารถแพร่เชื้อสู่ยุงได้ ผลการตรวจเลือดจะพบเม็ดเลือดขาวลดลง และ

ระดับแอนติบอดีของตับสูงขึ้นช่วงวันที่ 2-3 ของโรค^{1,5}

2. ระยะโรคสงบ (period of remission) ระยะนี้จะกินเวลา 1-2 วัน ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้น ไข้ลดลง เนื่องจากร่างกายเริ่มสร้างภูมิคุ้มกันมากำจัดเชื้อ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่จะหายเป็นปกติ มีเพียงประมาณร้อยละ 15 ที่ผู้ป่วยจะเข้าสู่ระยะที่สาม

3. ระยะโรครุนแรง (period of intoxication) ผู้ป่วยจะกลับมีอาการแย่ลงอีกครั้ง ไข้จะสูงขึ้นร่วมกับอาการตัวเหลืองตาเหลือง ปวดท้อง คลื่นไส้อาเจียน ไตวายและมีเลือดออกผิดปกติ ตรวจพบระบบต่างๆของร่างกายทำงานล้มเหลว ระดับแอนติบอดีของตับสูงขึ้นและมีสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค โดยร้อยละ 20-50 ของผู้ป่วยในระยะนี้จะเสียชีวิตภายใน 7-10 วัน พบว่าผู้ป่วยเด็กและผู้สูงอายุจะมีความเสี่ยงต่อโรคชนิดรุนแรงมากกว่าผู้ใหญ่ ถ้าผู้ป่วยรอดชีวิตอาการต่างๆของผู้ป่วยจะเริ่มดีขึ้นในช่วงสัปดาห์ที่สองของโรค^{1,6,7}

การวินิจฉัย

ในระยะแรกของโรคอาจตรวจพบความผิดปกติของระบบต่างๆเล็กน้อย เช่น พบปริมาณเม็ดเลือดขาวลดลง เกร็ดเลือดต่ำลง และมีความผิดปกติของสารแข็งตัวของเลือด ระดับแอนติบอดีของตับสูงขึ้น ส่วนใหญ่จะไม่พบภาวะเหลือง ระยะแรกนี้จะสามารถตรวจพบเชื้อไวรัสในกระแสเลือดได้ โดยผู้ที่มีการรุนแรงมักพบเชื้อในกระแสเลือดได้นานมากกว่า

ในระยะโรครุนแรงจะตรวจพบการทำงานของระบบต่างๆผิดปกติ ระดับแอนติบอดีของตับสูงขึ้น ร่วมกับภาวะเหลือง การทำงานของไตแย่ลง ระบบการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ และผู้ป่วยจะเสียชีวิตในที่สุด ผู้ที่รอดชีวิตบางรายอาจมีความผิดปกติของระดับแอนติบอดีของตับนานถึง 2 เดือน

การตรวจยืนยันการติดเชื้อทำได้โดยการตรวจระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อทั้ง IgG และ IgM ซึ่งอาจต้องระมัดระวังในการแปลผลเนื่องจากภูมิคุ้มกันจากการติดเชื้อ flavivirus อื่น สามารถให้ผลบวกได้เช่นเดียวกัน จึง

ควรยืนยันด้วยการตรวจ neutralization test นอกจากนี้การตรวจหาเชื้อโดยตรงด้วยการเพาะเชื้อหรือการตรวจ RT-PCR สามารถยืนยันการติดเชื้อได้ตั้งแต่วัยแรกๆของโรค⁷

การรักษา

ปัจจุบันยังไม่มียาต้านไวรัสไข้เหลืองจำเพาะ การรักษาลงมือมีเพียงการรักษาแบบประคับประคอง สำหรับการรักษาที่มีรายงานได้แก่

- Passive antibody ที่สกัดจากเลือดสัตว์ หรือผลิตจาก monoclonal antibody การรักษาด้วยแอนติบอดียังไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในการรักษาอย่างชัดเจน โดยคาดว่า การใช้ passive antibody จะได้ประโยชน์เมื่อให้ในช่วงแรกของโรค

- Immunomodulators มีการศึกษาสารในกลุ่มนี้หลายชนิด แต่ถึงปัจจุบัน สารที่น่าจะช่วยในการรักษาผู้ป่วยได้แก่ interferon α ซึ่งสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในสัตว์ทดลองโดยยืนยันจากหลายการศึกษา อย่างไรก็ตามการศึกษาเหล่านั้นมักให้ยาก่อนหรือในระยะแรกของโรค ขณะนี้ยังไม่ข้อมูลยืนยันประโยชน์ของการใช้ยาในระยะโรครุนแรง

- Ribavirin เนื่องจากยากกลุ่มนี้เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคตับอักเสบจาก hepatitis C ซึ่งเป็นเชื้อในกลุ่ม Flaviviridae เหมือนกับไวรัสไข้เหลือง จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การใช้ยาในระยะแรกของโรคหรือก่อนการติดเชื้อ จะช่วยให้อัตราการเสียชีวิตลดลง ในขณะที่ยังมีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคไข้เหลืองทั่วไป และ Ribavirin อาจมีประโยชน์น้อยในผู้ป่วยที่มีอาการทางสมอง เนื่องจากยาไม่สามารถผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้ และยังไม่ส่งเสริมให้มีผู้ป่วยมีอาการสมองอักเสบเกิดขึ้นในภายหลัง (delay onset encephalitis)

ปัจจุบันมีการศึกษา สารเคมีหรือยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของ Nonstructural protein ของเชื้อกลุ่ม flavivirus ซึ่งคาดว่าถ้าสำเร็จอาจสามารถใช้รักษาได้ทั้งผู้ป่วยไข้เหลือง และผู้ป่วยที่ติดเชื้อกลุ่ม flavivirus รวมถึงโรคไข้

เลือดออกและโรคไข้มองอักเสบเฉียบพลัน⁶

วัคซีนป้องกันโรคไข้มอง

ประวัติความเป็นมาของวัคซีน และการพัฒนาวัคซีน

วัคซีนป้องกันโรคไข้มองเริ่มพัฒนาตั้งแต่ช่วงต้นศตวรรษที่ 19 ในช่วงแรกมีความพยายามจะผลิตวัคซีนชนิดเชื้อตาย แต่ไม่ประสบความสำเร็จ จนถึงปี ค.ศ. 1927 ได้มีการพัฒนาวัคซีนป้องกันไข้มอง 2 ชนิดได้แก่ วัคซีน French neurotropic vaccine (FNV) และวัคซีนไข้มองสายพันธุ์ 17D^{3,4}

วัคซีน FNV พัฒนามาจากการเพาะเลี้ยงเชื้อไวรัสไข้มองที่แยกจากผู้ป่วยใน Dakar โดยการใช้การ passage ไวรัสในเนื้อเยื่อสมองหนู พบว่าเมื่อเลี้ยงไวรัสไปหลายๆ passage เชื้อไวรัสลดความรุนแรงด้าน viscerotropic ลง แต่กลับเพิ่มอาการข้างเคียงทางสมอง (neurotropic) ในสัตว์ทดลอง ในช่วงปี ค.ศ. 1940 วัคซีนนี้ถูกใช้ในประเทศอาณานิคมของฝรั่งเศสในทวีปแอฟริกาอย่างแพร่หลาย (มากกว่า 56 ล้านคน ในช่วงปี ค.ศ. 1953) โดยพบว่าวัคซีนมีประสิทธิภาพดี แต่เริ่มสังเกตเห็นปัญหาไข้มองอักเสบหลังการใช้วัคซีนในเด็กตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 1950 โดยมีอัตราการเกิดปฏิกิริยาจากวัคซีนนี้สูงกว่าวัคซีนสายพันธุ์ 17D อย่างชัดเจน จนวัคซีนนี้ถูกเลิกผลิตในปี ค.ศ. 1982⁴

วัคซีนป้องกันไข้มองสายพันธุ์ 17 D (YFV 17D) ซึ่งเป็นวัคซีนที่ใช้ในปัจจุบัน พัฒนาจากไวรัสที่แยกได้จากผู้ป่วยชาว Ghana แล้วนำมาเพาะเลี้ยงในไข่ไก่ฟัก ซึ่งตัดเอาเนื้อเยื่อระบบประสาทออกไปจำนวน 100 passage จนพบว่าเชื้อที่ได้อ่อนแรง ในช่วงปี ค.ศ. 1940 วัคซีนถูกผลิตในประเทศบราซิลและถูกใช้อย่างแพร่หลายในทวีปอเมริกาใต้ โดยช่วงแรกของการผลิต (ปี ค.ศ. 1937-1941) ยังไม่มีการกำหนดจำนวนครั้งของ passage ทำให้เชื้อไวรัสที่ผลิตได้มีการเปลี่ยนแปลงและก่อให้เกิดผลข้างเคียงทางสมอง และพบว่าการใช้ น้ำเกลือ อาจทำให้เชื้อไวรัสไม่คงตัว ทำให้ต้องมีการเปลี่ยนแปลงวิธีการผลิตโดยเติม human serum และเป็นที่มาของการจำกัดการ passage

ไวรัส ในขั้นตอนการผลิตวัคซีน โดยกำหนดให้ผลิตวัคซีนได้จาก secondary seed เท่านั้น ในปี ค.ศ. 1957 องค์การอนามัยโรคได้กำหนดขั้นตอนการผลิตวัคซีนและการตรวจสอบไวรัสตั้งต้น (seed virus) ที่ใช้ทำวัคซีน โดยทดสอบทั้งด้าน neurovirulence และ viscerotropism ก่อนเริ่มการผลิตวัคซีน ในช่วงสงครามโรคครั้งที่สอง มีการผลิตวัคซีนนี้จำนวนมาก โดยพบว่าผู้รับวัคซีนบางรายมีอาการตับอักเสบ ภายหลังพบว่า human serum ที่เติมในวัคซีนมีการปนเปื้อนเชื้อตับอักเสบจากผู้บริจาคเลือด จึงมีการหยุดใช้ human serum ในขั้นตอนการผลิตวัคซีนและพยายามลดการใช้วัคซีนโดยฉีดเฉพาะผู้ที่ต้องไปในบริเวณที่เสี่ยงต่อโรค นอกจากนั้นในปี ค.ศ. 1962 ยังพบปัญหาการปนเปื้อนไวรัส avian leukosis virus ซึ่งเป็น oncogenic virus ระหว่างการเพาะเลี้ยงเชื้อ ภายหลังได้มีการกำจัดไวรัสนี้ออกไป⁵

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1982 วัคซีนไข้มอง 17 D (2 sub-strains ได้แก่ YF 17DD และ YF 17D-204)¹ เชื่อว่าเป็นว่าวัคซีนที่ปราศจากสิ่งเจือปน และมีขั้นตอนการผลิตที่ปรับปรุงให้ทันสมัย สามารถเก็บไว้ได้นานขึ้น และตั้งแต่ปี ค.ศ. 1985 มีการตรวจหาลำดับเบสของพันธุกรรมไวรัสเพื่อใช้เป็นตัวควบคุมการผลิต ปัจจุบันมีการนำวัคซีนนี้มาพัฒนาต่อ โดยนำมาเป็นไวรัสต้นแบบ (Backbone virus) ในการสร้างวัคซีนกลุ่ม flavivirus หลายชนิด เนื่องจากวัคซีนนี้มีข้อมูลทางการแพทย์มายาวนาน และมีประสบการณ์ในการใช้อย่างมาก โดยคาดว่าวัคซีนนี้จะประสบความสำเร็จได้แก่ วัคซีนป้องกันโรคไข้มองอักเสบ และไข้มอง³

วัคซีน YF 17DD ผลิตในประเทศบราซิล และใช้ในประเทศแถบอเมริกาใต้ ส่วนวัคซีน YF 17D-204 ผลิตนอกประเทศบราซิลและจำหน่ายในประเทศที่เหลือทั้งหมดทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทย⁷

รายละเอียดและส่วนประกอบ

ในประเทศไทยมีเพียงวัคซีน YF 17D-204 “Stamaril” ที่ผลิตโดยบริษัท ซาโนฟี่ ปาสเตอร์ เพื่อใช้

จำหน่ายสำหรับนักท่องเที่ยวที่จะเดินทางไปยังพื้นที่ที่เป็นแหล่งระบาดของโรค

วัคซีน Stamaril มีส่วนประกอบหลักคือไวรัส YF 17D-204 จำนวนไม่น้อยกว่า 1,000 LD50 ส่วนประกอบอื่นๆ ได้แก่ lactose, sorbitol, L-histidine hydrochloride, L-alanine, sodium chloride, potassium chloride, disodium phosphate, monopotassium phosphate, calcium chloride, magnesium sulphate

บรรจุในขวดเป็นผงแห้งพร้อมสารทำละลาย (Sodium chloride solution) สำหรับฉีดบรรจุใน prefilled syringe

วิธีเก็บ

ควรเก็บวัคซีนในอุณหภูมิ 2-8 °ซ. ห้ามแช่แข็ง ไม่ควรถูกแสง

ขนาดและวิธีใช้

วัคซีนมีลักษณะเป็นผงอัดสีขาว ต้องผสมกับตัวทำละลาย จะได้ปริมาตร 0.5 มล. ไม่ควรผสมทิ้งไว้นานเกิน 1 ชั่วโมง บริหารโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังและแนะนำให้ฉีดกระตุ้นทุก 10 ปี

ประสิทธิภาพ

ผู้รับวัคซีนร้อยละ 86-90 จะมีภูมิคุ้มกันโรคได้ในเวลา 10 วันหลังได้รับวัคซีนเพียง 1 โดส และเพิ่มเป็นร้อยละ 99-100 ภายใน 30 วัน ภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นจะสามารถป้องกันโรคได้นานประมาณ 10 ปี^{6,9,10} โดยวัคซีนทั้งสองสายพันธุ์ที่ใช้ในปัจจุบันก่อให้เกิดภูมิคุ้มกันไม่แตกต่างกัน⁹ อย่างไรก็ตามมีการติดตามทหารชาวอเมริกันที่ได้รับวัคซีนในช่วงสงครามโลกครั้งที่สองพบว่า ภูมิคุ้มกันสามารถอยู่ได้นานมากกว่า 30 ปี ประมาณร้อยละ 80¹¹ และยังไม่เคยมีรายงานโรคไข้เหลืองในผู้ที่เคยมีภูมิคุ้มกันจากวัคซีน

วัคซีนนี้สามารถให้พร้อมกับวัคซีนอื่นได้ เช่น วัคซีนหัด วัคซีนวัณโรค วัคซีนโปลิโอ วัคซีนคอตีบ

บาดทะยัก ไอกรณ วัคซีนไข้กาฬหลังแอ่น วัคซีนตับอักเสบบี หรือ บี วัคซีนอหิวาต์ชนิดกิน วัคซีนทัยฟอยด์ทั้งชนิดกินและฉีด แต่ถ้าไม่สามารถให้วัคซีนชนิดเชื้อเป็นในวันเดียวกับวัคซีนป้องกันโรคไข้เหลืองได้ แนะนำให้ ห่างกันมากกว่า 1 เดือน ยังไม่มีข้อมูลการให้วัคซีนชนิดนี้พร้อมกับวัคซีนป้องกันโรคไข้สมองอักเสบ แต่การให้วัคซีนป้องกันโรคไข้สมองอักเสบก่อนหน้าวัคซีนป้องกันโรคไข้เหลือง จะไม่มีผลต่อระดับภูมิคุ้มกันของวัคซีนป้องกันโรคไข้เหลือง¹⁰ อย่างไรก็ตาม การติดเชื้อไวรัสเดงกี อาจทำให้การตอบสนองของวัคซีนชนิดนี้ลดลง

ปฏิกิริยา

มีปฏิกิริยาภายหลังการให้วัคซีนชนิดนี้น้อย ปฏิกิริยาเฉพาะที่ เช่น ปวด บวม แดง พบได้น้อยกว่าร้อยละ 10 ปฏิกิริยาอื่นๆที่พบได้ เช่น ไข้ ปวดศีรษะ ปวดกล้ามเนื้อ อ่อนเพลีย จากการศึกษาพบว่า ผู้รับวัคซีนมีปฏิกิริยาโดยรวมประมาณร้อยละ 25 ภายในช่วง 3-7 วันแรก แต่อาการดังกล่าวไม่รุนแรง ไม่ส่งผลกระทบต่อกิจวัตรประจำวัน โดยเชื่อว่าปฏิกิริยาข้างเคียงของวัคซีนเกิดจากการตอบสนองของร่างกายต่อวัคซีน อาจตรวจพบไวรัสในร่างกายในปริมาณน้อย (ไม่เกิน 100 PFU/มล.) ในช่วงระหว่างวันที่ 3-7 หลังได้รับวัคซีนโดสแรก ซึ่งการตรวจพบไวรัสในร่างกายจะสัมพันธ์กับปริมาณ IFN- α , TNF- α และการทำงานของ T- cell การฉีดวัคซีนกระตุ้นจะไม่พบไวรัสในร่างกาย และมีปฏิกิริยาข้างเคียงน้อยกว่า อาจเนื่องจากร่างกายสามารถกำจัดเชื้อไวรัสโดยภูมิคุ้มกันเดิมของร่างกาย¹⁰ ปฏิกิริยารุนแรงจากวัคซีนพบได้น้อยมาก ที่พบแบ่งเป็น 3 กลุ่มอาการ ได้แก่ อาการแพ้วัคซีน (hypersensitivity) ปฏิกิริยาข้างเคียงทางระบบประสาท (yellow fever vaccine associated neurotropic disease; YEL-AND) ปฏิกิริยาข้างเคียงของระบบอวัยวะภายในช่องท้อง (yellow fever vaccine associated viscerotropic disease; YEL-AVD)

Hypersensitivity เนื่องจากวัคซีนชนิดนี้ เพาะเลี้ยงจากเนื้อเยื่อไขไก่ปัก ผู้ที่แพ้ไขชนิดรุนแรงไม่ควร

ได้รับวัคซีน โดยปกติโอกาสเกิดอาการแพ้วัคซีน เท่ากับ 1: 58,000-131,000 โด๊ส นอกจากนี้มีอาการแพ้ อาจเกิด เนื่องจาก การแพ้เจลาตินซึ่งใช้เป็น stabilizer

YEL-AND เป็นปฏิกิริยาข้างเคียงของวัคซีนของระบบประสาทที่พบได้ไม่บ่อย อุบัติการณ์น้อยกว่า 1/ ล้าน ราย แต่พบบ่อยในเด็ก โดยเฉพาะเด็กเล็ก (0.5-4 ต่อเด็กทารก 1,000 ราย) ในช่วงปี ค.ศ. 1999-2006 มีรายงานผู้ป่วยจำนวน 29 รายทั่วโลก อายุตั้งแต่ 6-78 ปี ทุกรายเป็นผู้ที่ได้รับวัคซีนครั้งแรก และมีผู้เสียชีวิตจากสาเหตุนี้เพียง 1 ราย เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยที่ไม่มีอาการ (CD4 < 200/ลบ.มม.)^{6,7}

มีการรายงานพบการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน 2 ตำแหน่งใน E protein ของไวรัสที่แยกได้จากผู้เสียชีวิตจาก YEL-AND การเปลี่ยนแปลงนี้ส่งผลให้เชื้อกลับมีความรุนแรง¹⁰

ผู้ป่วย YEL-AND จะมีอาการหลังได้รับวัคซีน ประมาณ 3-28 วัน โดยเริ่มจากอาการไข้ ปวดศีรษะ มีความผิดปกติทางระบบประสาท ผลการตรวจน้ำไขสันหลัง คล้ายกับไข้มองอักเสบจากเชื้อไวรัสอื่นๆ โดยพบเม็ดเลือดขาวสูงขึ้น (100-500 เซลล์/ลบ.มม.) มีระดับโปรตีนสูงขึ้น น้ำตาลปกติ และตรวจยืนยันโดยพบเชื้อไวรัสไข้เหลือง สายพันธุ์วัคซีน หรือ IgM ที่จำเพาะต่อไวรัสไข้เหลืองในน้ำไขสันหลัง⁶

YEL-AVD เป็นปฏิกิริยาข้างเคียงของวัคซีนที่รุนแรง พบครั้งแรกในปี ค.ศ. 2001¹² หลังจากนั้นพบรายงานประปราย จนถึงปี ค.ศ. 2010 มีผู้รับวัคซีนมีอาการ YEL-AVD 57 ราย เกิดขึ้นกับสายพันธุ์วัคซีนทั้งสองชนิด¹³ ประเมินว่าอุบัติการณ์ของ YEL-AVD ประมาณ 3-4 ราย/ล้านโด๊ส¹⁴ โดยอัตราจะสูงขึ้นในผู้สูงอายุ และผู้ที่มีประวัติเป็นโรคของต่อมไทรอยด์ ผู้ป่วย YEL-AVD จะมีอาการเหมือนการติดเชื้อไข้เหลือง โดยเริ่มจากมี อาการไข้ ปวดหัว อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ภายในสัปดาห์แรกหลังได้รับวัคซีน หลังจากนั้นอาการจะแย่ลง มีภาวะล้มเหลวของระบบต่างๆในร่างกาย มีอัตราการตายประมาณร้อยละ 65 ภายในช่วง 7-30 วันหลังได้รับวัคซีน

(เฉลี่ย 10 วัน)⁷

ข้อบ่งชี้

วัคซีนนี้แนะนำให้กับผู้ที่เดินทางไปประเทศที่เป็นแหล่งระบาดของโรค ได้แก่ ประเทศในทวีปแอฟริกา แถบ subsahara อเมริกากลางและใต้ ควรได้รับวัคซีนอย่างน้อย 10 วันก่อนการเดินทางเพื่อให้มั่นใจว่าร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันแล้ว ในแต่ละประเทศจะกำหนดแนวทางการฉีดวัคซีนไข้เหลืองและจะตรวจเอกสารรับรองการฉีดวัคซีนก่อนเข้าประเทศ ดังนั้นควรศึกษาแนวทางของแต่ละประเทศให้ถี่ก่อนเดินทาง นอกจากนี้ผู้ที่ต้องทำงานเกี่ยวกับไวรัสไข้เหลืองควรได้รับการฉีดวัคซีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อขณะปฏิบัติงาน

ข้อห้ามและข้อควรระวัง

ข้อห้ามในการฉีดวัคซีน ได้แก่

1. เด็กอายุต่ำกว่า 6 เดือน เนื่องจากพบว่าเด็กเล็กที่ได้รับวัคซีนมีอุบัติการณ์เกิดปฏิกิริยารุนแรง YEL-AND) มากกว่าผู้ใหญ่อย่างชัดเจน จึงถือเป็นข้อห้ามในการใช้วัคซีนในเด็กเล็ก ในเด็กที่อายุระหว่าง 6-12 เดือน ควรหลีกเลี่ยงการฉีดวัคซีนยกเว้นในกรณีที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงการติดเชื้อด้วยวิธีอื่นได้ และควรให้ข้อมูลความเสี่ยงต่อปฏิกิริยารุนแรงแก่ผู้ปกครองก่อนให้วัคซีน

2. ผู้ป่วยที่มีโรคเกี่ยวกับต่อมไทรอยด์ เนื่องจากมีรายงานผู้ป่วย YEL-AVD มากกว่าร้อยละ 10 ที่มีประวัติเป็นโรคดังกล่าว

3. ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เนื่องจากวัคซีนนี้เป็นวัคซีนชนิดเชื้อเป็นอ่อนฤทธิ์ ซึ่งอาจทำให้มีอาการรุนแรงได้ โดยพบว่าเชื้อในวัคซีนจะคงอยู่ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง นานกว่าปกติและอาจก่อให้เกิดปฏิกิริยารุนแรงจากวัคซีนได้ จึงห้ามฉีดวัคซีนในบุคคลต่อไปนี้

- ผู้ที่เป็นโรคมะเร็งที่มีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน
- ผู้ที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น สเตียรอยด์ขนาดสูง (prednisolone ขนาดมากกว่า 10 มก./วัน หรือเทียบเท่า)

เป็นเวลานานมากกว่า 2 สัปดาห์ หรือใช้เคมีบำบัด

- ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอาการ หรือมีระดับภูมิคุ้มกันต่ำ (CD4 <200 เซลล์/ลบ.มม.)

ข้อควรระวังในการให้วัคซีน

1. เด็กที่อายุระหว่าง 6-12 เดือน ควรหลีกเลี่ยงการฉีดวัคซีนยกเว้นในกรณีที่ไม่สามารถหลีกเลี่ยงการติดเชื้อด้วยวิธีอื่นได้ อย่างไรก็ตามในข้อกำหนดการเดินทางเข้าประเทศที่มีโรคไข้เหลืองจะใช้เกณฑ์อายุบังคับการฉีดวัคซีนในเด็กอายุ 9 เดือนขึ้นไป ดังนั้น เด็กช่วงอายุ 9-12 เดือนที่จะมารับวัคซีน ควรให้ข้อมูลความเสี่ยงต่อปฏิกริยารุนแรงแก่ผู้ปกครองก่อนให้วัคซีน

2. ผู้สูงอายุ (อายุมากกว่า 60 ปี) ควรหลีกเลี่ยงการรับวัคซีนเข็มแรก เนื่องจากอาจเกิดปฏิกริยารุนแรง โดยเฉพาะ YEL-AVD โดยผู้ที่อายุมากขึ้นจะมีความเสี่ยงสูงขึ้น อย่างไรก็ตามปฏิกริยาจากวัคซีนหลังฉีดเข็มกระตุ้นจะมีความเสี่ยงต่ำกว่าวัคซีนเข็มแรกมาก จึงอาจพิจารณาให้วัคซีนกระตุ้นในผู้สูงอายุได้

3. หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร แม้ว่าจะมีรายงานพบความพิการแต่กำเนิดของทารกที่คลอดจากหญิงที่ได้รับวัคซีนน้อยมาก แต่พบว่าทารกในครรภ์มีโอกาสติดเชื้อจากมารดาที่ได้รับวัคซีนประมาณ 1 ต่อ 41 ราย และการใช้วัคซีนชนิดเชื้อเป็นในขณะตั้งครรภ์เป็นสิ่งที่ควรหลีกเลี่ยง ดังนั้นหญิงตั้งครรภ์ควรพิจารณาหลีกเลี่ยงการเดินทางไปยังพื้นที่ที่มีการระบาดของโรคเพื่อลดความเสี่ยงจากการใช้วัคซีน และพบว่าหญิงตั้งครรภ์อาจมีการสร้างภูมิคุ้มกันต่ำกว่าคนปกติ จึงจำเป็นต้องตรวจระดับภูมิคุ้มกันหลังได้รับวัคซีนและอาจให้วัคซีนกระตุ้นอีกครั้ง¹ พบว่าเชื้อไวรัสไข้เหลืองสามารถผ่านมาสู่นมแม่ได้ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการให้นมบุตรหลังการฉีดวัคซีน โดยมีรายงานยืนยันการติดเชื้อจากการดื่มนมแม่ในปี ค.ศ. 2008 ซึ่งถือเป็นรายงานแรกในโลก โดยผู้ป่วยเป็นทารกอายุ 1 เดือน ซึ่งมีอาการของ YFL-AND7

4. ผู้ที่แพ้ไข่และส่วนประกอบของวัคซีน เนื่องจากขั้นตอนในการผลิตวัคซีนอาจมีการปนเปื้อนโปรตีนจากไข่ ผู้ที่มีการแพ้ไข้รุนแรงไม่ควรได้รับวัคซีนนี้

ข้อพิจารณาด้านสาธารณสุข

วัคซีนนี้แนะนำให้กับผู้ที่เดินทางไปในประเทศที่เป็นแหล่งระบาดของโรค โดยควรได้รับก่อนเดินทาง 10 วัน การฉีดวัคซีนสำหรับผู้เดินทางจำเป็นต้องมีสมุดรับรอง (International Certificates of Vaccination; yellow book) เพื่อใช้ประกอบการเดินทางเข้าประเทศนั้นๆด้วย เนื่องจากภูมิคุ้มกันของวัคซีนจะอยู่ได้นานประมาณ 10 ปี ดังนั้นถ้าผู้ที่เดินทางเคยได้รับวัคซีนภายใน 10 ปีที่ผ่านมา ไม่ต้องฉีดวัคซีนกระตุ้น สำหรับเด็กที่อายุน้อยกว่า 6 เดือน ถือเป็นข้อห้ามในการให้วัคซีน เด็กอายุ 6-9 เดือน ควรให้เฉพาะในเด็กที่จะเดินทางไปในที่ที่มีความเสี่ยงสูงและยากที่จะป้องกันการติดเชื้อด้วยวิธีอื่น เด็กอายุ 9-12 ปี ควรใช้วัคซีนอย่างระมัดระวัง และอธิบายถึงความเสี่ยงแก่ผู้ปกครองก่อนให้วัคซีน สำหรับผู้ที่แพ้ส่วนประกอบของวัคซีน หรือป่วยเป็นโรคที่เป็นข้อห้ามในการรับวัคซีน ต้องมีหนังสือรับรองประกอบเพื่อยกเว้นการฉีดวัคซีน

สถานที่ให้บริการฉีดวัคซีนไข้เหลืองในประเทศไทย

1. โรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล
โทร. 02-3069146-7
2. สถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ห้องฉีดวัคซีนระหว่างประเทศ
โทร. 02-5903430 (เตรียมสำเนาหนังสือเดินทางไปด้วย)
3. ที่ทำการแพทย์ตรวจคนเข้าเมือง บริเวณสำนักงานตรวจคนเข้าเมือง ถ.สาทร กรุงเทพฯ
โทร. 02-2873101-3
4. สถานเสาวภา สภากาชาดไทย
โทร. 02-252-0161-4
5. ศูนย์วันโรคเขต 10 จ.เชียงใหม่
โทร. 053-276364 ต่อ 106

6. ด้านควบคุมโรคติดต่อระหว่างประเทศ
- ทำอากาศยานสุวรรณภูมิ โทร. 02-535-1482, 02-535-4245
 - ทำเรือกรุงเทพ (คลองเตย) โทร. 02-249-4110, 02-249-4418
 - ทำอากาศยานเชียงใหม่ โทร. 053-922-133, 053-200-647
 - ทำอากาศยานหาดใหญ่ โทร. 074-251-548
 - ทำอากาศยานภูเก็ต โทร. 076-351-128
 - ทำเรือแหลมฉบัง โทร. 038-401-112
 - ทำเรือสงขลา โทร. 074-331-206, 074-332-641
 - ทำเรือภูเก็ต โทร. 076-212-108

วัคซีนในอนาคต

แม้ว่าวัคซีนไข่เหลืองที่ใช้ในปัจจุบันจะมีประสิทธิภาพดี แต่ก็มีข้อจำกัดในการใช้ และยังมี ความกังวลเกี่ยวกับปฏิกิริยาารุนแรงจากวัคซีนที่อาจเกิดขึ้น จึงมี

ความพยายามศึกษาวัคซีนชนิดเชื้อตาย เพื่อใช้ใน กลุ่มคนที่ มีข้อห้ามในการฉีดวัคซีนชนิดเชื้อเป็นที่สำคัญ ได้แก่ เด็กเล็ก และผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง และยังอาจพิจารณาให้ใน กลุ่มนักท่องเที่ยวที่ไม่จำเป็นต้องมีภูมิคุ้มกันยาวนานเพื่อ หลีกเลี่ยงปฏิกิริยาารุนแรงที่อาจเกิดขึ้นในปี ค.ศ. 2008 ได้มีการศึกษาวัคซีนชนิดเชื้อตายในสัตว์ทดลอง โดยใช้วัคซีน สายพันธุ์ 17DD พบว่าเป็นวัคซีนที่ปลอดภัย และก่อให้เกิด ภูมิคุ้มกัน แม้ว่าภูมิคุ้มกันจะต่ำกว่าวัคซีนชนิดเชื้อเป็น แต่ ก็สามารถป้องกันการติดเชื้อไข่เหลืองในสัตว์ทดลองได้¹⁵

ในปี ค.ศ. 2010 ได้มีการพัฒนาขั้นตอนในการ ผลิตวัคซีนชนิดเชื้อตายโดย inactivate ไวรัสด้วย beta-propiolactone และเติม adjuvant (aluminum hydroxide) โดยพบว่าไม่มีไวรัสที่มีชีวิตหลงเหลืออยู่ในวัคซีน และ วัคซีนสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของสัตว์ทดลองได้ดี กว่าหรือเทียบเท่ากับวัคซีนชนิดเชื้อเป็น โดยภูมิคุ้มกันจะ เริ่มตรวจพบเมื่อเวลาสามสัปดาห์หลังได้รับวัคซีน ในขณะที่ คาดว่ากำลังมีการศึกษาถึงความปลอดภัยของวัคซีนชนิด นี้ในมนุษย์^{2,15}

ตารางที่ 1 ข้อห้ามและข้อควรระวังในการใช้วัคซีนป้องกันโรคไข่เหลือง

Contraindication
Age <6 months
Thymus disease or history of thymus disease
Immunosuppression
Precautions
Age 6-12 months
Age ≥ 60 years for first dose vaccine
Pregnancy
Lactation
Asymptomatic HIV infection with laboratory verification of adequate immune system function
Hypersensitivity to eggs
Hypersensitivity to gelatin

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

ตารางที่ 2 รายชื่อประเทศที่แนะนำให้ฉีดวัคซีนก่อนเข้าประเทศ*

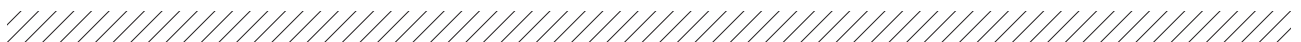
Country	US CDC Yellow Fever Vaccine Recommendations
Africa	
Angola	For all travelers ≥ 9 months of age
Benin	For all travelers ≥9 months of age
Burkina Faso	For all travelers ≥9 months of age
Burundi	For all travelers ≥9 months of age
Cameroon	For all travelers ≥9 months of age
Central African Republic	For all travelers ≥9 months of age
Chad	For all travelers ≥9 months of age traveling to areas south of the Sahara Desert
Congo (Democratic Republic of Kinshasa)	For all travelers ≥9 months of age
Congo (Republic of the Brazzaville)	For all travelers ≥9 months of age
Côte d'Ivoire (Ivory Coast)	For all travelers ≥9 months of age
Equatorial Guinea	For all travelers ≥9 months of age
Ethiopia	For all travelers ≥9 months of age
French Guiana	For all travelers ≥9 months of age
Gabon	For all travelers ≥9 months of age
Gambia	For all travelers ≥9 months of age
Ghana	For all travelers ≥9 months of age
Guinea	For all travelers ≥9 months of age
Guinea-Bissau	For all travelers ≥9 months of age
Kenya	For all travelers ≥9 months of age. The cities of Nairobi and Mombasa have lower risk of transmission than rural areas.
Liberia	For all travelers ≥9 months of age
Mali	For all travelers ≥9 months of age traveling to areas south of the Sahara Desert
Mauritania	For all travelers ≥9 months of age traveling to areas south of the Sahara Desert
Niger	For all travelers ≥9 months of age traveling to areas south of the Sahara Desert
Nigeria	For all travelers ≥9 months of age
Rwanda	For all travelers ≥9 months of age
São Tomé and Príncipe	For all travelers ≥9 months of age
Senegal	For all travelers ≥9 months of age
Sierra Leone	For all travelers ≥9 months of age
Somalia	For all travelers ≥9 months of age
Sudan	For all travelers ≥9 months of age traveling to areas south of the Sahara Desert, EXCLUDING the city of Khartoum
Tanzania	For all travelers ≥9 months of age. The city of Dar es Salaam has a lower risk of transmission than rural areas.
Togo	For all travelers ≥9 months of age
Uganda	For all travelers ≥9 months of age

ตารางที่ 2 รายชื่อประเทศที่แนะนำให้ฉีดวัคซีนก่อนเข้าประเทศ* (ต่อ)

Country	US CDC Yellow Fever Vaccine Recommendations
South America	
Argentina	For all travelers ≥ 9 months of age traveling to the northern and northeastern forested areas of Argentina, including Iguassu Falls and all areas bordering Paraguay and Brazil.
Bolivia	For all travelers ≥ 9 months of age traveling to areas east of the Andes Mountains. Vaccination is NOT recommended for travel only to the cities of La Paz or Sucre.
Brazil	For all travelers ≥ 9 months of age traveling to areas at risk for yellow fever transmission.
Colombia	For all travelers ≥ 9 months of age. Travelers whose itinerary is limited to the cities of Bogotá, Cali, or Medellín are at lower risk and may consider foregoing vaccination.
Ecuador, including the Galápagos Islands	For all travelers ≥ 9 months of age traveling to the following provinces in the Amazon Basin: Morona-Santiago, Napo, Orellana, Pastaza, Sucumbios, and Zamora-Chinchipec, and all other areas in the eastern part of the Andes Mountains, NOT including the cities of Quito and Guayaquil or the Galápagos Islands.
Guyana	For all travelers ≥ 9 months of age
Panama	For all travelers ≥ 9 months of age traveling to the provinces of Darien, Kuna Yala (old San Blas), Comarca Emberá, and Panama east of the Canal Zone, EXCLUDING the Canal Zone, Panama City, and San Blas Islands
Paraguay	For all travelers ≥ 9 months of age
Peru	For all travelers ≥ 9 months of age traveling to the areas east of the Andes Mountains and for those who intend to visit any jungle areas of the country $< 2,300$ m ($< 7,546$ ft). Travelers who are limiting travel to the cities of Cuzco and Machu Picchu do NOT need vaccination.
Suriname	For all travelers ≥ 9 months of age
Trinidad and Tobago	For all travelers ≥ 9 months of age whose itinerary includes Trinidad. Port of Spain has lower risk of transmission than rural or forested areas. Cruise ship passengers who do not disembark from the ship or travelers visiting only the urban area of Port of Spain (including passengers in-transit only) may consider foregoing vaccination. Vaccination is NOT recommended for those visiting only Tobago.
Venezuela	For all travelers ≥ 9 months of age traveling to Venezuela, EXCEPT the northern coastal area 3. The cities of Caracas and Valencia are NOT in the endemic zone.

(ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข16)

*คำแนะนำมักมีการเปลี่ยนแปลงเป็นระยะ การเดินทางไปประเทศที่มีโรค ควรสอบถามข้อมูลจากกระทรวงสาธารณสุข หรือกระทรวงต่างประเทศก่อนการเดินทาง



เอกสารอ้างอิง

1. Barnett ED. Yellow fever: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2007;44:850-6.
2. Monath TP, Lee CK, Julander JG, Brown A, Beasley DW, Watts DM, et al. Inactivated yellow fever 17D vaccine: development and nonclinical safety, immunogenicity and protective activity. *Vaccine*. 2010;28:3827-40.
3. Frierson JG. The yellow fever vaccine: a history. *Yale J Biol Med*. 2010;83:77-85.
4. Staples JE, Monath TP. Yellow fever: 100 years of discovery. *JAMA*. 2008;300:960-2.
5. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet*. 2008;371:500-9.
6. ปิยะดา อุดมชัยสกุล, วีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร วัคซีนป้องกันไข้เหลือง. ใน: ประพิมพ์พร นันทวาทินกุล, วีระพงษ์ ปิยะภาณี, อานนท์ วรยิ่งยง, พรเทพ จันทวานิช, วีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร, บรรณาธิการ. *Travel and adult immunization*. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ดอกเบี๋ย; 2552. น.202-9.
7. Staples JE, Gershman M, Fischer M. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-27.
8. Monath TP. Treatment of yellow fever. *Antiviral Res*. 2008;78:116-24.
9. Lang J, Zuckerman J, Clarke P, Barrett P, Kirkpatrick C, Blondeau C. Comparison of the immunogenicity and safety of two 17D yellow fever vaccines. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60:1045-50.
10. Monath TP, Cetron MS. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1369-78.
11. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, Downs WG, Murphy K. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17D yellow fever vaccine. *Bull World Health Organ*. 1981;59:895-900.
12. Hayes EB. Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101:967-71.
13. Kitchener S. Viscerotropic and neurotropic disease following vaccination with the 17D yellow fever vaccine, ARILVAX. *Vaccine*. 2004;22:2103-5.
14. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, Braun MM, Hinckley AF, Marano N. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine*. 2008;26:6077-82.
15. Hayes EB. Is it time for a new yellow fever vaccine?. *Vaccine*. 2010;28:8073-6.
16. Yellow Book [Internet]. Atlanta: US CDC. [update July 27, 2009; cited 2011 April 5] Available from: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/yellow-fever-vaccine-requirements-and-recommendations.aspx>

