

วัคซีนป้องกันโรคหัด

27

เดชาวิจิตร สุวรรณภักดี, วีระชัย วัฒนวีระเดช

บทนำ

ประวัติและความสำคัญของโรคหัด (measles)

โรคหัดเป็นโรคติดเชื้อที่มีความสำคัญโดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก เนื่องจากมีการติดต่อแพร่กระจายได้ง่ายทำให้พบการระบาดได้ทั่วโลก ก่อนมีการค้นพบวัคซีนในประเทศสหรัฐอเมริกาพบผู้ป่วยโรคหัดปีละ 200,000 - 500,000 คน และมีผู้เสียชีวิตจากโรคนี้ประมาณ 450 คนต่อปี ปัจจุบันจำนวนผู้ป่วยโรคหัดลดลงอย่างมากเนื่องจากโรคนี้สามารถป้องกันได้ด้วยวัคซีน โรคหัดหรือชื่อภาษาอังกฤษเรียกว่า “measles” มีรากศัพท์จากคำว่า mäsle ในภาษาเนเธอร์แลนด์² มีความหมายว่า จุด (spots) ซึ่งอธิบายอาการนำของโรคที่ผู้ป่วยจะมีอาการไข้และผื่น นอกจากนี้จากอาการสำคัญอื่นๆ ที่เป็นลักษณะเด่นของโรคนี้ได้แก่ ไอ น้ำมูกไหล และตาแดง โรคหัดเป็นที่รู้จักมานานกว่า 2,000 ปี พบหลักฐานการรายงานครั้งแรกโดยแพทย์และนักปรัชญาชาวเปอร์เซียชื่อ Rhazed ปี ค.ศ. 1954 Panum และคณะ³ ได้รายงานการระบาดของโรคหัดที่หมู่เกาะฟาโรห์และให้ข้อสรุปของโรคนี้ว่าเป็นโรคติดเชื้อที่มีการติดต่อสู่บุคคลอื่นได้ง่าย มีระยะฟักตัวประมาณ 2 สัปดาห์และหลังติดเชื้อผู้ป่วยจะมีภูมิคุ้มกันตลอดชีวิต ปัจจุบันแม้จำนวนผู้ป่วยโรคหัดจะลดลงอย่างมากเมื่อเทียบกับในอดีตแต่ยังเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศไทยแม้ว่าการให้วัคซีนป้องกันโรคหัดจำนวน 2 เข็มจะบรรจุอยู่ในแผนการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรค (Expanded Program on Immunization หรือ EPI) แล้วก็ตาม

เชื้อก่อโรค

โรคหัดเกิดจากการติดเชื้อ Measles virus (หรือ Rubeola) อยู่ใน genus Morbillivirus และ Paramyxovirus⁴ เป็น single-stranded RNA รูปร่างกลม (spherical) ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 100-250 นาโนเมตร⁵ หุ้มล้อมรอบโดย envelope เป็น glycoprotein ที่ประกอบด้วยโปรตีนสำคัญ 3 ชนิด⁶ ได้แก่ H protein ทำหน้าที่ให้ผนังไวรัสเกาะติดกับผนังเซลล์ของมนุษย์ F protein มีความสำคัญในการแพร่ไวรัสจากเซลล์หนึ่งสู่เซลล์อื่นๆ M protein มีความสำคัญเกี่ยวข้องกับ viral maturation เนื่องจากเป็นไวรัสที่มี envelope หุ้มจึงถูกทำลายได้ง่ายด้วยความร้อน (>37°C.) แสงสว่าง สภาวะที่เป็นกรดและสารที่ละลายไขมันได้แก่ อีเทอร์ คลอโรฟอร์ม โดยเชื้อในอากาศและบนผิววัตถุจะมีชีวิตเพียงระยะเวลาสั้นๆ (ไม่เกิน 2 ชั่วโมง) และเชื้อนี้สามารถก่อโรคได้เฉพาะในคนเท่านั้น

ระบาดวิทยา

พบอุบัติการณ์ของโรคหัดสูงในเด็กในช่วงก่อนมีการใช้วัคซีนป้องกันโรคหัด การระบาดพบได้ทั่วโลก เป็นปัญหาสำคัญในประเทศกำลังพัฒนามากกว่าประเทศที่พัฒนาแล้ว^{1,4,7} เนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัดสูงจากปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ได้แก่ ความแออัดของประชากร เด็กอายุน้อยจำนวนมาก มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ภาวะการขาดวิตามินเอ และขาดการเข้าถึงระบบสาธารณสุขที่มีคุณภาพ ประเทศไทยรายงานโดยสำนักระบาดวิทยา พ.ศ. 2552⁸ พบผู้ป่วยรวมทั้งประเทศจำนวน 6,071 ราย คิดเป็นอัตราป่วย

9.57 ต่อประชากรแสนคน พบมีภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 11.6 ไม่พบผู้เสียชีวิต จากการรวบรวมสถิติระหว่างปี พ.ศ. 2542 - 2552 พบมีอัตราการป่วยเพิ่มสูง 2 ช่วง คือ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 จนเพิ่มสูงสุดในปี พ.ศ. 2545 อัตราป่วย 16.49 ต่อประชากรแสนคน หลังจากนั้นอัตราป่วยมีแนวโน้มลดลงและมีเพิ่มขึ้นอีกครั้งในช่วงปี พ.ศ. 2551 ที่มีอัตราป่วย 11.81 ต่อประชากรแสนคนอุบัติการณ์สูงในช่วงฤดูที่มีอากาศแห้งระหว่างเดือนมกราคมถึงเดือนมีนาคม อัตราป่วยสูงสุดในกลุ่มเด็กอายุ 1-4 ปี⁸

พยาธิกำเนิด

โรคหัดเป็นโรคติดต่อที่แพร่กระจายสู่บุคคลอื่นได้ง่ายผ่านทางอากาศ (airborne transmission) เชื้อไวรัสหัดจะอยู่ในละอองน้ำมูก น้ำลายและเสมหะของผู้ป่วย ติดต่อกันโดยหายใจเข้าจามรดกัน หรือสัมผัสสารคัดหลั่งของผู้ป่วยโดยตรง ระยะการติดต่อเริ่มตั้งแต่ 4 วันก่อนมีผื่นขึ้นจนกระทั่งผื่นขึ้นไปแล้ว 4 วัน⁹ ช่วงที่เริ่มมีอาการไอและมีน้ำมูกก่อนเกิดผื่นเป็นระยะที่มีจำนวนไวรัสถูกขับออกมามากที่สุด หลังจากสัมผัสเชื้อไวรัสหัดเชื้อจะเข้าสู่ร่างกายทางนาโซฟาริงซ์ เกาะติดและรุกรานเข้าไปใน respiratory epithelium แพร่ไปยังต่อมทอนซิลบริเวณใกล้เคียง เชื้อเข้าสู่กระแสเลือดครั้งแรก (first viremia) ภายในเวลา 2-3 วันหลังสัมผัสเชื้อ จากนั้นจะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนไวรัสในเซลล์ของระบบ reticuloendothelial เฉพาะที่และทั่วร่างกาย^{10,11} เกิดการกระจายของเชื้อเข้าสู่กระแสเลือดครั้งที่ 2 (second viremia) ภายในเวลา 5-7 วันหลังสัมผัสเชื้อ เซลล์เม็ดเลือดขาว monocyte จะเป็นเซลล์เป้าหมายในการแบ่งตัวของไวรัส¹² ภายในเวลา 7-14 วันหลังสัมผัสโรค เชื้อไวรัสหัดจะกระจายไปทั่วร่างกาย ทำให้เกิดอาการของระบบทางเดินหายใจ ไข้และผื่นในผู้ป่วย ความเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยาอื่นๆ ในช่วงที่มีการกระจายของเชื้อเข้าสู่กระแสเลือดได้แก่ lymphoid hyperplasia ของต่อมอะดีนอยด์ ต่อมทอนซิล ต่อมน้ำเหลือง ม้ามและทางเดินอาหาร¹³ ในระยะต้นของโรคมักพบ multinucleated giant cells ในระบบทางเดินหายใจ

โดยเฉพาะ นาโซฟาริงซ์ และเยื่อเมือกช่องคลอด หลังสัมผัสโรค 15-17 วันผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติจะสามารถสร้างภูมิคุ้มกันเพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อและทำให้อาการต่างๆ หายเป็นปกติ⁴

อาการทางคลินิก

ระยะฟักตัวของโรคหัด 8-12 วัน ผู้ป่วยจะเริ่มมีไข้สูง 39°C - 40.5°C. ร่วมกับมีไอ น้ำมูก และตาแดง^{14,15} เป็นอาการสำคัญ บางรายอาจพบตาไม่สู้แสง (photophobia) เจ็บคอ ปวดศีรษะ ต่อมน้ำเหลืองโต เบื่ออาหาร และท้องเสียร่วมด้วย อาการเหล่านี้จะเกิด 2-4 วันก่อนจะมีผื่นขึ้นและพบ Koplik spots^{16,17} เป็นลักษณะจำเพาะที่สำคัญ เห็นเป็นจุดขาวปนเทาเล็กๆ บนพื้นแดงของกระพุ้งแก้ม ส่วนใหญ่พบบริเวณกระพุ้งแก้มตรงข้ามกับฟันกรามล่างซี่แรก (first molar) มักพบ 1 วันก่อนมีผื่นขึ้นและปรากฏอยู่นาน 2-3 วัน การดำเนินโรคมีลักษณะดังนี้คือ ไข้จะค่อยๆ สูงขึ้นจนสูงสุดในวันที่ 3-4 ซึ่งเป็นวันที่เริ่มมีผื่นขึ้น¹⁸ ลักษณะผื่นเป็น maculopapular rash เริ่มที่ไรผม หน้าผาก หลังหู ใบหน้าและไล่ลงมาที่คอ หน้าอก แขน ท้อง จนมาถึงขาในเวลา 48-72 ชั่วโมง ผื่นที่ขึ้นก่อนในวันแรกๆ มักจะจุกรวมกันลักษณะเป็น confluent maculopapular rash ทำให้ดูชัดกว่าผื่นบริเวณช่วงล่างของลำตัวซึ่งมีลักษณะเป็น discrete maculopapular rash มีรายงานการพบผื่นที่ฝ่ามือหรือฝ่าเท้าถึงร้อยละ 25-50⁷ และอาจสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค เมื่อผื่นเกิดไล่มาถึงเท้าไข้จะลดลง อาการอื่นๆ จะดีขึ้น¹⁸ ผื่นจะอยู่นาน 3-7 วันแล้วค่อยๆ จางลงจากหน้าลงมาเท้าและกลายเป็นสีคล้ำ (hyperpigmentation) ซึ่งเป็นผลจากการมีเลือดออกในหลอดเลือดฝอย จากนั้นจะหลุดลอกเป็นแผ่นบางๆ ส่วนใหญ่มักสังเกตเห็นไม่พบเพราะหลุดไปพร้อมการอาบน้ำ อาจพบการดำเนินโรคที่เป็นไข้แบบ biphasic⁹ คือ ไข้สูงใน 24-48 ชั่วโมงแรกต่อมาอุณหภูมิกลับเป็นปกติไม่มีไข้ประมาณ 24 ชั่วโมงแล้วจึงเริ่มมีไข้สูงอีกครั้งและมีผื่นเกิดขึ้นในวันที่ไข้สูงสุด ไข้จะคงอยู่อีกประมาณ 2-3 วันหลังจาก

ผื่นขึ้นแล้วจึงหายไป กรณีที่ใช้ไม่ลงหรือลงแล้วกลับเป็นซ้ำใหม่ควรตรวจหาภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียร่วมด้วย ส่วนอาการไออาจพบนานถึง 10 วัน⁷

ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการและการดำเนินโรคต่างจากโรคหัดที่พบตามปกติ สามารถแบ่งตามกลุ่มอาการได้ดังนี้

1. Atypical measles

พบในผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคหัดชนิดเชื้อตาย (formalin-inactivated measles vaccine) ที่มีใช้ในประเทศสหรัฐอเมริการะหว่างปี ค.ศ.1963-1968¹⁹ เมื่อผู้ป่วยเหล่านี้ติดเชื้อหัดจะทำให้เกิดไข้สูงเฉียบพลัน ปวดท้อง อาเจียน ไอ เจ็บหน้าอก (pleuritic chest pain) หลังจากนั้น 2-3 วันจะพบผื่นลักษณะเป็น maculopapular rash และมีจุดเลือดออก (petechiae) หรือตุ่มน้ำใส (vesicle) ร่วมด้วย ผื่นขึ้นหนาแน่นตามแขนขาแล้วกระจายมาลำตัวพบที่ใบหน้าน้อยมากและไม่พบ Koplik spots ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีอาการรุนแรงและมีอัตราการเกิดปอดอักเสบสูงเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต¹⁹⁻²¹ ผู้ป่วย atypical measles จะมีระดับแอนติบอดีต่อไวรัสหัดที่ตรวจด้วยวิธี hemagglutination inhibition (HI) สูงกว่าผู้ป่วยหัดทั่วไป 5-6 เท่า²² ไม่สามารถแยกเชื้อไวรัสหัดจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงไม่ติดต่อไปสู่บุคคลใกล้ชิด มีการศึกษาพยากรณ์กำเนิดของ atypical measles ในสัตว์ทดลองเชื่อว่าเกิดจากการตอบสนองของร่างกายในการสร้างแอนติบอดีต่อวัคซีนหัดชนิดเชื้อตายเป็นไปอย่างไม่สมบูรณ์ทำให้เกิดปฏิกิริยา antigen-antibody immune complexes^{23,24} ก่อให้เกิดอาการของโรคดังกล่าว ในประเทศไทยไม่พบรายงานผู้ป่วยเนื่องจากวัคซีนป้องกันโรคหัดชนิดเชื้อตายถูกยกเลิกก่อนเริ่มมีการใช้วัคซีนป้องกันโรคหัดในประเทศไทย

2. Modified measles

คือโรคหัดที่เกิดจากเชื้อไวรัสที่อุกทำให้อ่อน

ฤทธิ์ลดลง เนื่องจากผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่อโรคหัดแล้ว บางส่วนแต่ภูมิคุ้มกันที่ได้รับไม่มากพอที่จะป้องกันโรคได้ ทำให้มีอาการแสดงและความรุนแรงของโรคน้อยกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อหัดทั่วไป พบในเด็กเล็กที่ได้รับภูมิคุ้มกันบางส่วนจากมารดาผ่านทางรกโดยภูมิคุ้มกันเหล่านี้จะหายไปหมดหลังอายุ 9 เดือนและในผู้ที่เคยได้รับอิมมูโนโกลบูลินมาก่อน ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีระยะฟักตัวของโรคยาวกว่าปกติ 14-20 วัน²⁵ อาการไข้ ไอ น้ำมูกมีเล็กน้อย ระยะก่อนผื่นสั้นลง 1-2 วัน ผื่นเกิดค่อนข้างน้อย มักไม่พบ Koplik spots อาการเป็นไม่นานก็จะหายเป็นปกติ

3. โรคหัดในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกัน

ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีอาการของโรครุนแรงก่อให้เกิดปอดอักเสบที่มีลักษณะเป็น giant cell pneumonia²⁶ มีอาการหอบหายใจเร็วในขณะที่มีผื่นและภาพถ่ายรังสีปอดมีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างรวดเร็ว^{27,28} บางรายมีความผิดปกติของระบบประสาท ได้แก่ ชัก ชีมน อ่อนแรงครึ่งซีก (hemiplegia) พูดไม่ชัด (slurred speech) เดินเซ (ataxia) ไม่พูด (aphasia) อาการเหล่านี้เกิดจากภาวะการอักเสบของเนื้อสมอง (encephalitis) ที่มีลักษณะค่อยเป็นค่อยไปมักเกิดหลังการติดเชื้อหัด 1-7 เดือน การดำเนินโรคในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันอาจนานถึง 2 เดือน โดยร้อยละ 30-40 ไม่พบผื่นและมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 40-70¹ ส่วนใหญ่เกิดจากปอดอักเสบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีความผิดปกติของเม็ดเลือดขาวชนิด T-cell²⁹ เช่น ผู้ที่มีความผิดปกติของภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด ผู้ป่วยมะเร็ง ผู้ที่ได้รับยากภูมิคุ้มกันและผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวี เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อน

พบได้ร้อยละ 30 ของผู้ป่วยโรคหัด มักพบในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปีและผู้ใหญ่ที่อายุมากกว่า 20 ปี⁷ เกิดได้หลายระบบของร่างกาย สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากเยื่อบุ (epithelial surface) ของอวัยวะต่างๆ ถูกทำลายและผลการกดภูมิคุ้มกันจากการติดเชื้อไวรัสของร่างกาย³⁰⁻³² แยก

ตามระบบต่างๆ ของร่างกายได้ดังนี้

1. ระบบทางเดินหายใจ

หูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลัน (acute otitis media)

เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยที่สุด พบอัตราการเกิดร้อยละ 14 ในผู้ป่วยโรคหัดที่อายุน้อยกว่า 5 ปี สาเหตุเกิดจากเชื้อไวรัสหัดทำให้เกิดการอักเสบของเยื่อบุบริเวณ eustachian tube เกิดการบวมและอุดตันขึ้นจึงเกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนของแบคทีเรีย พบอัตราการเกิดน้อยลงในผู้ที่อายุมากขึ้นเพราะ eustachian tube กว้างขึ้นทำให้การอุดตันน้อยลง

Laryngotracheobronchitis (measles croup)

มักพบในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 2 ปี อัตราการเกิดร้อยละ 9-32³³⁻³⁸ ผู้ป่วยจะมีอาการไอมาก เสียงแหบหายใจลำบาก inspiratory stridor อาการเริ่มดีขึ้นเมื่อฝืนจางลงโดยหนึ่งในสามเกิดการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนทำให้เกิดหลอดลมส่วนต้นอักเสบ (tracheitis) หรือปอดอักเสบ (pneumonia) เชื้อก่อโรคที่สำคัญ ได้แก่ *Staphylococcus aureus*

ปอดอักเสบ (pneumonia) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงและเป็นสาเหตุการตายที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคหัด³⁹ อัตราการเกิดร้อยละ 9 ในผู้ป่วยโรคหัดที่อายุน้อยกว่า 5 ปี หากพิจารณาจากพยาธิกำเนิดของโรคพบว่าภาวะปอดอักเสบมักเกิดในผู้ป่วยโรคหัดเกือบทุกรายโดยเกิดจากไวรัสหัดเองซึ่งมักเกิดในช่วงต้นของโรคภาพถ่ายรังสีทรวงอก (chest x-ray) ส่วนใหญ่พบเป็น interstitial infiltration ส่วนปอดอักเสบที่เกิดในระยะหลังของโรคทั้งที่ใช้ควรจะลงไปแล้วอาจมีสาเหตุจากเชื้อไวรัสอื่นๆ ร่วมด้วย ได้แก่ parainfluenza, adenovirus หรืออาจเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียแทรกซ้อนได้ร้อยละ 25-35 เชื้อก่อโรคที่สำคัญ ได้แก่ *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* ลักษณะความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีทรวงอกที่พบส่วนใหญ่เป็น bronchopneumonia หรือ consolidation ผู้ป่วยโรคหัดแม้ความรุนแรงของโรคน้อย

ก็อาจพบความเปลี่ยนแปลงของภาพถ่ายรังสีทรวงอกได้ถึงร้อยละ 41⁴⁰ ภาวะแทรกซ้อนรุนแรง เช่น pneumomediastinum หรือ subcutaneous emphysema⁴¹⁻⁴⁴ มีรายงานว่าพบได้เช่นกันแต่น้อย

2. ระบบทางเดินอาหาร

อุจจาระร่วง (diarrhea) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัดที่อายุน้อยกว่า 5 ปี หรือมากกว่า 30 ปี พบได้ถึงร้อยละ 30-70 ของผู้ป่วยโรคหัดที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ส่วนใหญ่เกิดจากไวรัสหัดเอง มักเกิดในระยะแรกของไข้ก่อนที่จะมีผื่น⁴⁵ พบอัตราการเกิดสูงในประเทศที่กำลังพัฒนา

ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ได้แก่ ไส้ติ่งอักเสบ (appendicitis) เป็นผลจาก lymphoid hyperplasia⁴⁶ ทำให้เกิดการอุดตันขึ้น มักเกิดในช่วงที่มีผื่นขึ้นและเมื่อตรวจชิ้นเนื้อของไส้ติ่งจะพบลักษณะเป็น giant cell อาการแทรกซ้อนอื่นๆ⁷ ได้แก่ mesenteric adenitis, hepatitis, pancreatitis และ stomatitis เป็นต้น

3. ระบบประสาท

Febrile seizure เกิดได้ร้อยละ 0.1-2.3^{35,37,46} ในเด็กที่เป็นโรคหัด ไม่ร้ายแรงและไม่พบพยาธิสภาพกับสมองตามมา

Encephalitis เกิดได้ 1:1,000 ของผู้ป่วยโรคหัด มักเกิดภายในเวลาไม่กี่วันหลังเกิดผื่น ตรวจน้ำไขสันหลังพบเซลล์ lymphocyte เป็นส่วนใหญ่ โปรตีนสูง น้ำตาลปกติหรือสูง เด็กส่วนใหญ่จะหายเป็นปกติ ร้อยละ 25 เกิดความพิการตามมาและพบร้อยละ 15 ของผู้ป่วยที่การดำเนินโรครวดเร็วนำไปสู่การเสียชีวิต^{4,22}

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) หรือเดิมเรียกว่า postinfectious encephalomyelitis เป็นความผิดปกติของ demyelinating ของระบบประสาทส่วนกลาง⁴⁷ เกิดในช่วง 5-14 วันหลังผื่นขึ้น อัตราการเกิด 1-3:1,000 ของผู้ป่วยโรคหัด^{22,48} พบในผู้ใหญ่และวัยรุ่นมากกว่าเด็ก อาการสำคัญคือ ไข้ อาเจียน ชัก มี

การเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึกร่วมด้วย อาการอื่นๆ ที่พบได้แก่ ataxia, myoclonus, choreoathetosis และกลุ่มอาการของ myelitis ได้แก่ paraplegia, quadriplegia, sensory loss และ bowel bladder dysfunction เมื่อเจาะน้ำไขสันหลังจะพบเซลล์ lymphocyte เป็นส่วนใหญ่ โปรตีนสูง น้ำตาลปกติ หรือสูง การตรวจภาพถ่ายสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) พบลักษณะ multiple hyperintense signal ของ white matter จากภาพ T2 เชื่อว่าเกิดจากกระบวนการทางภูมิคุ้มกัน (immune process)^{47,49,50} มีผลให้เกิดความผิดปกติของโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของ myelin จึงไม่สามารถแยกเชื้อไวรัสหัดได้จากระบบประสาทส่วนกลาง ร้อยละ 25 ของผู้ป่วยเสียชีวิต ในขณะที่หนึ่งในสามของผู้ป่วยที่รอดชีวิตมีปัญหาพฤติกรรมหรือความพิการเกิดขึ้น^{22,48} เช่น ปัญญาอ่อน ตาบอด อัมพาต เป็นต้น

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)

พบ 1-8.5 : 1,000,000 ของผู้ป่วยโรคหัด⁵¹⁻⁵³ เป็นโรคในกลุ่ม degenerative disease เกิดจากการติดเชื้อไวรัสหัดที่แฝงอยู่ในเนื้อเยื่อของระบบประสาทส่วนกลางเป็นเวลานานก่อให้เกิดความผิดปกติของ demyelination ส่งผลให้เกิดความผิดปกติในสมองพร้อมกันหลายๆ จุด^{22,54} มักเกิดในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 20 ปีโดยเฉพาะเด็กที่เป็นโรคหัดก่อนอายุ 2 ปีถือเป็นกลุ่มเสี่ยงที่สำคัญ^{55,56} การดำเนินโรคมักมีลักษณะค่อยเป็นค่อยไป มักเกิดตามหลังการติดเชื้อหัดตามธรรมชาติ 7-10 ปี อาการเริ่มจากการเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรมและผลการเรียนต่ำลง มักทำให้วินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีปัญหาทางจิตเวช หลังจากนั้นอาการจะเริ่มเลวลงมีอาการชักแบบ myoclonus, dementia, mutism, central blindness, decorticate rigidity และเสียชีวิตในที่สุด ตรวจคลื่นสมอง (EEG) พบลักษณะเฉพาะเป็นแบบ high-voltage complex of slow waves and sharp waves และตรวจพบแอนติบอดีต่อไวรัสหัดในน้ำไขสันหลัง มีรายงานการตรวจพบเชื้อไวรัสหัดที่เป็น

เชื้อตามธรรมชาติ (wild type) ในเนื้อเยื่อสมองของผู้ป่วย SSPE⁵⁷ พบอุบัติการณ์น้อยลงมากเพราะมีการใช้วัคซีนอย่างกว้างขวาง

4. ภาวะแทรกซ้อนทางตา

เกิดการอักเสบของกระจกตา (keratitis) และอาจเกิดตาบอดได้โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคหัดที่มีภาวะพร่องวิตามินเอ (vitamin A deficiency) ร่วมด้วย⁵⁸

5. ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ

- ระบบหลอดเลือดและหัวใจ พบกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis)⁵⁹ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis)
- ระบบโลหิตวิทยา พบเกร็ดเลือดต่ำ⁶⁰ และภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC)
- ผิวหนัง⁶¹ พบการหลุดลอกของผิวหนังอย่างรุนแรง (severe desquamation) และ cellulitis
- หูยิงตั้งครรภ์ ถ้าเป็นโรคหัดมักจะมีแฉกหรือคลอดก่อนกำหนด
- การกดภูมิคุ้มกันโดยเฉพาะ T-cell ทำให้เกิดผลลบลงจากการทดสอบทูเบอร์คูลินนาน 2-6 สัปดาห์ในผู้ป่วยโรคหัด

การวินิจฉัย

โรคหัดใช้การวินิจฉัยจากการซักประวัติและตรวจร่างกายเป็นสำคัญ โดยผู้ป่วยจะมีไข้สูง น้ำมูก ไอ ตาแดง และพบผื่นลักษณะ maculopapular rash ในช่วงวันที่ 3-4 ของไข้ การพบ Koplik spots จะเป็นส่วนสำคัญที่ช่วยในการวินิจฉัย ในกรณีที่อาการและอาการแสดงไม่ชัดเจนอาจพิจารณาส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้เพิ่มเติมเพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัย

1. การตรวจน้ำเหลืองเพื่อหาระดับของแอนติบอดีต่อไวรัสหัด วิธีที่นิยมใช้ได้แก่ enzyme immunoassay (EIA) เนื่องจากทำง่าย ราคาถูก มีความไวและความจำเพาะสูง โดยตรวจหาแอนติบอดีชนิด IgM ใน acute phase serum หรือตรวจหาแอนติบอดีชนิด IgG 2 ครั้งใน

acute และ convalescent phase serum ห่างกัน 2 สัปดาห์ เพื่อดูการเพิ่มขึ้นของระดับแอนติบอดี (fourfold rising of antibody) เพื่อยืนยันการวินิจฉัย⁶² ในประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคหัดสูงองค์การอนามัยโลก (WHO) แนะนำให้ส่งตรวจแอนติบอดีชนิด IgM^{62,63} สามารถตรวจพบหลังจากมีผื่นแล้ว 3 วันโดยระดับแอนติบอดีจะขึ้นสูงสุดประมาณ 14 วันหลังผื่นและจะหายไป 1 เดือน ระยะเวลาที่แนะนำให้ตรวจคือ 7 วันหลังผื่นขึ้น สำหรับการตรวจแอนติบอดีชนิด IgM ต่อไวรัสหัด ต้องระมัดระวังผลลบลวง ในรายที่เจาะเลือดเร็วภายใน 3 วันหลังจากเริ่มมีผื่น ผลบวกวงในผู้ป่วยที่มี rheumatoid factor เป็นบวก และมีรายงานในผู้ที่ติดเชื้อ parvovirus B19⁶⁴

2. การเพาะเชื้อไวรัสหัด (viral culture) โดยเก็บสิ่งส่งตรวจจากโพรงจมูก เยื่อบุตา ปัสสาวะหรือเลือดในช่วงต้นของโรคได้แก่ ระยะไข้และระยะที่มีผื่นขึ้นใหม่ๆ วิธีนี้ไม่เป็นที่นิยมเนื่องจากทำได้ยากและต้องใช้ห้องปฏิบัติการพิเศษ

3. การตรวจแอนติเจนของเชื้อไวรัสหัด จากเยื่อบุของระบบทางเดินหายใจโดยวิธี immunofluorescent

4. การตรวจสารพันธุกรรมของไวรัสหัด โดยวิธี polymerase chain reaction (PCR)⁶⁵

การรักษา

เนื่องจากการติดเชื้อไวรัสหัดไม่มียาใช้รักษาเฉพาะ ให้การรักษาตามอาการ ได้แก่ เช็ดตัวลดไข้ ให้ยาลดไข้ ให้สารน้ำในกรณีที่มีภาวะขาดน้ำหรือรับประทานอาหารได้น้อย ให้ความชื้นและออกซิเจนในกรณีที่หอบหายใจเร็ว ในรายที่มีภาวะแทรกซ้อนจากเชื้อแบคทีเรีย เช่น ปอดอักเสบ หูชั้นกลางอักเสบพิจารณารักษาด้วยยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม

วิตามินเอ พบว่าการให้วิตามินเอสามารถลดอัตราการตายและความพิการที่เกิดจากโรคหัดได้อย่างมีนัยสำคัญ การศึกษา cochrane review ในปี ค.ศ. 2005⁶⁶ พบว่าการให้วิตามินเอในขนาดที่เหมาะสมติดต่อกันเป็นเวลา 2 วันจะลดอัตราการตายของผู้ป่วยโรคหัดที่

อายุน้อยกว่า 2 ปีลงได้ องค์การอนามัยโลกจึงแนะนำให้วิตามินเอในผู้ป่วยโรคหัด⁶⁷ ที่อายุน้อยกว่า 2 ปีทุกราย ไม่จำกัดเฉพาะประเทศที่มีความชุกของการขาดวิตามินเอสูงหรือมีอัตราการตายจากโรคหัดมากกว่าร้อยละ 1 เหมือนคำแนะนำเดิม โดยให้วิตามินเอวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 2 วันตามขนาดดังต่อไปนี้

- 50,000 IU ในเด็กอายุน้อยกว่า 6 เดือน
- 100,000 IU ในเด็กอายุ 6-11 เดือน
- 200,000 IU ในเด็กอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ปี

ในรายที่มีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับภาวะขาดวิตามินเอ พิจารณาให้วิตามินเอเสริมจากข้อแนะนำดังกล่าวไปอีก 2-4 สัปดาห์

Ribavirin เนื่องจากมีรายงานว่าเชื้อไวรัสหัดไวต่อยา ribavirin ในหลอดทดลอง⁶⁷ จึงมีการใช้ยา ribavirin ในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือแบบพ่นละอองฝอย (aerosol) รักษาผู้ป่วยโรคหัดชนิดรุนแรงที่มีปอดอักเสบร่วมด้วย^{68,69} การศึกษาเน้นเฉพาะกลุ่มที่มีความบกพร่องของภูมิคุ้มกันที่มีอาการรุนแรงและไม่มีการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงประโยชน์ของการใช้ยา ribavirin ในการรักษาโรคหัด ต้องติดตามการศึกษาในอนาคตต่อไป

Passive immunization

Immune globulin (IG) สามารถให้ IG ขนาด 0.25 มล./กก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อผู้สัมผัสกับผู้ป่วยหัดภายใน 6 วันหลังสัมผัส ขนาดที่ใช้ในเด็กที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องควรเพิ่มขึ้นเป็น 0.5 มล./กก. ขนาดสูงสุดทุกกรณีเป็น 15 มล. ข้อบ่งใช้คือ ควรให้ IG แก่ผู้สัมผัสโรคหัดในบุคคลเหล่านี้ ได้แก่ เด็กอายุน้อยกว่า 1 ปีที่ยังไม่เคยรับวัคซีนหัดมาก่อน หญิงตั้งครรภ์ ผู้ที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องและมีความเสี่ยงเกิดโรคแทรกซ้อนจากหัดสูง หรือผู้สัมผัสที่มีข้อบ่งห้ามในการรับวัคซีนหัด ผู้ติดเชื้อเอชไอวีหรือผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอื่นๆ ถ้ามีการสัมผัสโรคหัดควรได้รับการป้องกันด้วย IG แม้ว่าจะเคยมีประวัติได้วัคซีนหัดมาแล้ว

Immune Globulin Intravenous (IVIG) มีปริมาณภูมิคุ้มกันต่อหัดพอกๆ กับ IG แม้ปริมาณของแต่ละการผลิตอาจแตกต่างกัน ผู้ที่รับ IVIG มาไม่เกิน 3 สัปดาห์ในขนาด 400 มล./กก. น่าจะเพียงพอสำหรับป้องกันโรคหัดถ้าสัมผัสโรค

วัคซีนป้องกันโรคหัด

ประวัติความเป็นมาของการพัฒนาวัคซีน (history of vaccine development)

วัคซีนป้องกันโรคหัดเริ่มมีการพัฒนาดังแต่ปี ค.ศ.1960 จนกระทั่งมีการจดทะเบียนการใช้วัคซีนเป็นครั้งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อปี ค.ศ.1963 ทั้งวัคซีนชนิดเชื้อตาย (killed vaccine) และวัคซีนชนิดเชื้อเป็นที่อ่อนฤทธิ์ (live attenuated vaccine) ภายหลังจากเริ่มใช้วัคซีนทั้ง 2 ชนิดได้เพียง 4 ปี วัคซีนป้องกันโรคหัดชนิดเชื้อตายก็ถูกถอนทะเบียนจากตลาดเนื่องจากพบว่าทำให้เกิด atypical measles ดังนั้นในช่วงต้นวัคซีนที่ใช้จึงเป็น monovalent live attenuated measles vaccine ที่ผลิตจากเชื้อสายพันธุ์ Edmonston ชนิด B โดยนำเชื้อเพาะในไข่ไก่ฟักและ chick embryo cell แต่พบปัญหาข้างเคียงที่รุนแรงเรื่องไข้ ผื่น จึงมีการพัฒนาวัคซีนชนิดเชื้อเป็นที่อ่อนฤทธิ์จากสายพันธุ์ Edmonston ชนิดอื่นๆ⁷⁰ ด้วยกรรมวิธีการผลิตชนิดเดียวกันแต่ทำให้เชื้ออ่อนฤทธิ์ลงอีก ผลข้างเคียงจึงลดลง ต่อมาในปี ค.ศ.1971 มีการขึ้นทะเบียนวัคซีนรวมชนิด trivalent live attenuated measles-mumps-rubella

vaccine (MMR)^{67,71} และใช้อย่างแพร่หลายจนถึงปัจจุบัน สำหรับในประเทศไทยเริ่มมีการบรรจุวัคซีนป้องกันโรคหัดเข้าในแผนการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันโรคแห่งชาติครั้งแรกในปี พ.ศ. 2527 โดยเริ่มให้ 1 ครั้งในเด็กอายุ 9-12 เดือนและในปี พ.ศ. 2539 จึงเพิ่มการให้เข็มที่ 2 แก่เด็กชั้นประถมศึกษาปีที่ 1 จนกระทั่งปี พ.ศ. 2540 ได้กำหนดให้ใช้วัคซีนป้องกันโรคหัดหรือวัคซีนรวมป้องกันโรคหัด-คางทูม-หัดเยอรมัน (MMR) ในเด็กอายุ 9-12 เดือนและเปลี่ยนวัคซีนป้องกันโรคหัดสำหรับเด็กอายุ 4-6 ปีหรือชั้นประถมศึกษาปีที่ 1 เป็นวัคซีนรวมป้องกันโรคหัด- คางทูม-หัดเยอรมัน

รายละเอียดและส่วนประกอบ

ปัจจุบันมีเพียงวัคซีนแบบมีชีวิตเท่านั้น ผลัดกันวัคซีนหัดมี 2 ชนิดคือ วัคซีนหัดอย่างเดียว และวัคซีนรวม หัด-คางทูม-หัดเยอรมัน (MMR) ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยได้แก่ TrimovaxTM ผลิตโดย บริษัท ซาโนฟี่ ปาสเตอร์ และ PriorixTM ผลิตโดย บริษัท แกลกโซสมิทไคลน์ วัคซีนทั้งสองผลิตเป็นแบบชนิดผงแห้งละลายในตัวทำละลายที่บรรจุมากับวัคซีน ส่วนประกอบของวัคซีนรวม (MMR) ของทั้งสองบริษัทมีจำนวนไวรัสที่นำมาทำวัคซีนเท่ากัน ใช้สายพันธุ์ไวรัสแตกต่างกัน รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1

วิธีเก็บวัคซีน

เก็บที่อุณหภูมิ 2-8° ซ. ไม่ให้ถูกแสงสว่าง ผงวัคซีนแช่แข็งได้ ตัวทำละลายไม่ต้องแช่แข็ง

ตารางที่ 1 แสดงสายพันธุ์ และจำนวนของไวรัสที่นำมาทำวัคซีน MMR ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

ชื่อวัคซีน	บริษัท	measles (1,000 TCID ₅₀)	mumps (5,000 TCID ₅₀)	rubella (1,000 TCID ₅₀)
Priorix	GSK	Schwarz	Jeryl-Lynn (Modified)	Wistar RA 27/3
Trimovax	sanofi pasteur	Schwarz	Urabe AM 9	Wistar RA 27/3

ขนาดและวิธีใช้

ฉีดครั้งละ 0.5 มล. ในชั้นใต้ผิวหนัง ครั้งแรกเมื่ออายุ 9-12 เดือน ครั้งที่สอง เมื่ออายุ 4-6 ปี สามารถฉีดพร้อมกับวัคซีนอื่นได้แต่ควรให้คนละตำแหน่ง

ในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีสามารถรับวัคซีน MMR ได้เช่นเดียวกับเด็กทั่วไป เพราะประโยชน์จากการรับวัคซีนมีมากกว่าการไม่รับ ยกเว้นกรณีที่มีอาการเอดส์เต็มขั้นหรือมี CDC clinical category class “C” หรือมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรง CDC immunological category class “3”⁶⁷ เพราะอาจเกิดผลแทรกซ้อนที่รุนแรงและสร้างภูมิคุ้มกันต่อวัคซีนไม่ดี แนะนำให้ฉีดเข็มแรกที่อายุ 9-12 เดือน เข็มที่สองอาจให้หลังเข็มแรก 1 เดือนเพื่อให้เกิดภูมิคุ้มกันที่เพียงพอโดยเร็วที่สุด ในขณะที่ระดับภูมิคุ้มกันแบบฟังก์ชันของเด็กรักษาอยู่ หรือจะรอไปฉีดเข็มที่สองตอนอายุ 4-6 ปีเช่นเดียวกับเด็กทั่วไปก็ได้ ก่อนฉีด MMR ไม่จำเป็นต้องตรวจภาวะการติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างมาก ไม่ควรรับวัคซีนนี้ จึงควรแน่ใจว่าสมาชิกในครอบครัวหรือผู้ใกล้ชิดผู้ป่วยเหล่านี้จะต้องได้รับวัคซีนครบถ้วน (cocooning) เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดโรคและอาจแพร่มายังผู้ป่วยได้

ประสิทธิภาพ

การศึกษาในเด็กไทยพบว่าการฉีดวัคซีนรวม หัด-คางทูม-หัดเยอรมัน เมื่ออายุ 9 เดือน จะมีภูมิคุ้มกันต่อโรคหัดร้อยละ 85-95 ต่อโรคหัดเยอรมันร้อยละ 96-99 และโรคคางทูมร้อยละ 63-95 โดยพบว่าวัคซีนหัดสายพันธุ์ Moraten จะกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันที่สูงกว่าสายพันธุ์ Edmonston B-Zagreb และวัคซีนคางทูมสายพันธุ์ Jeryl-Lynn กระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันสูงกว่าสายพันธุ์ Rubini อย่างมาก⁷² ตรงกับการศึกษาในประเทศสวีเดนและนอร์เวย์ ที่พบประสิทธิภาพในการป้องกันโรคคางทูมของสายพันธุ์ Rubini เพียงร้อยละ 6.3 ขณะที่ประสิทธิภาพของสายพันธุ์ Jeryl-Lynn เป็นร้อยละ 61.6 องค์การอนามัยโลกจึงไม่

แนะนำให้ใช้สายพันธุ์ Rubini สำหรับสายพันธุ์ Urabe กระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันร้อยละ 75-99⁷³

ประเทศไทยแนะนำให้ฉีดวัคซีนหัดเข็มแรกได้ตั้งแต่อายุ 9 เดือนตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527 เพราะในอดีตมีการระบาดของโรคหัดในเด็กก่อนอายุ 1 ปีจำนวนมาก ปี พ.ศ. 2526 ก่อนการใช้วัคซีนหัดในประเทศ มีรายงานผู้ป่วยหัดทั้งหมด 34,713 ราย เป็นเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปีจำนวน 2,331 ราย ในปี พ.ศ. 2553 มีรายงานผู้ป่วยหัดทั้งหมด 2,255 ราย เป็นเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปีจำนวน 395 ราย เนื่องจากมีหลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการฉีดวัคซีนหัดในเด็กโตขึ้นอาจให้อัตราการสร้างภูมิคุ้มกันโรคได้สูงกว่า ดังนั้นในอนาคต ในพื้นที่ที่ไม่มีการระบาดหรือพื้นที่ที่พบจำนวนเด็กเล็กป่วยด้วยโรคหัดจำนวนน้อย อาจเลื่อนการให้วัคซีน MMR เข็มแรกเป็นอายุ 12-15 เดือน

การฉีดวัคซีนครั้งที่สอง เพื่อให้เกิดภูมิคุ้มกันในผู้ที่ให้ครั้งแรกแล้วไม่ได้ผล (primary failure) และยังช่วยกระตุ้นภูมิคุ้มกันในกรณีที่ระดับภูมิคุ้มกันลดลงจนไม่สามารถป้องกันโรคได้ (secondary failure) กรณีหลังนี้เกิดขึ้นน้อย การให้วัคซีน 2 ครั้ง จะมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคหัดจนถึงในเด็กวัยเรียนและผู้ใหญ่

การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบภูมิคุ้มกันต่อโรคหัดเกิดขึ้นร้อยละ 95 ของเด็กที่ได้รับวัคซีนเมื่ออายุ 12 เดือน และร้อยละ 98 เมื่อได้วัคซีนที่อายุ 15 เดือน⁷⁴ การฉีดเข็มที่สองห่างจากเข็มแรก (ที่รับไปหลังอายุ 1 ปี) เป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ทำให้เกิดภูมิคุ้มกันได้มากกว่าร้อยละ 99 เชื่อว่าประมาณร้อยละ 5 จะมีภูมิคุ้มกันลดลงหลังรับวัคซีนผ่านไปหลายๆ ปี ประเทศสหรัฐอเมริกาไม่แนะนำให้ฉีดวัคซีนหัดในเด็กก่อนอายุครบ 12 เดือนและถือว่าเข็มที่ได้ก่อนอายุนี้เป็นโมฆะ เพราะเชื่อว่าอัตราการตรวจพบเด็กสร้างภูมิคุ้มกันได้มีจำนวนไม่เพียงพอ สาเหตุที่ทำให้การตอบสนองต่อวัคซีนในเด็กเล็กไม่ดีเพราะยังมีภูมิคุ้มกันจากมารดาอยู่ ซึ่งจะขัดขวางการสร้างภูมิคุ้มกันจากวัคซีน

ปฏิกิริยา

ปฏิกิริยาที่พบหลังฉีดวัคซีน หัด คางทูม หัดเยอรมัน ได้แก่

ใช้หรือผื่น พบได้ร้อยละ 5-15 มักเกิดหลังฉีดวัคซีน 6-12 วัน ไข้มักมีอยู่เพียง 1-2 วัน⁷⁵ สามารถให้คำแนะนำแก่ผู้ปกครองว่าถ้าเกิดไข้ภายใน 5 วันหลังฉีดวัคซีนน่าจะเป็นสาเหตุจากอย่างอื่นอาจจำเป็นต้องนำบุตรไปพบแพทย์เพื่อหาสาเหตุที่ถูกต้อง

อาจมีอาการชักจากไข้สูงได้ แม้การรับวัคซีนหัดอาจเพิ่มอุบัติการณ์การชักได้เล็กน้อย ยังแนะนำให้ฉีดวัคซีนได้ในเด็กที่มีประวัติตัวเองหรือครอบครัวเป็น febrile convulsion มาก่อน เพราะเกิดประโยชน์มากกว่า

อาจพบต่อมน้ำเหลืองโต หรือต่อมน้ำลายอักเสบได้ อาจพบเกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ภายใน 2 เดือนหลังฉีด ในอัตรา 1 ต่อ 30,000-100,000 ราย มักหายได้เอง โดสแรกมีโอกาสพบได้มากกว่า การจะฉีดโดสที่สองให้ผู้ที่ประวัติพบอาการข้างเคียงนี้ในโดสแรก ให้พิจารณาประโยชน์เปรียบเทียบกับความเสี่ยง ยังไม่พบผู้เสียชีวิตจากเกร็ดเลือดต่ำในคนสุขภาพแข็งแรงหลังรับวัคซีนหัด

มีรายงานปวดข้อ ข้ออักเสบ พบร่วมกับการให้วัคซีนป้องกันหัดเยอรมันในหญิงวัยเจริญพันธุ์ร้อยละ 25 มักพบ 1-3 สัปดาห์หลังฉีดวัคซีน เป็นอยู่นาน 1-3 สัปดาห์ ในเด็กเล็กพบน้อยมาก

อาจพบภาวะ aseptic meningitis ภายหลังจากฉีดวัคซีนที่มี mumps สายพันธุ์ Urabe ในอัตรา 1:11,000-1:100,000⁷⁵ และจากสายพันธุ์ L-Zagreb ในอัตรา 1:3,000 ไม่พบในสายพันธุ์ Jeryl-Lynn หรือ Rubini ทำให้ผู้เชี่ยวชาญมักแนะนำให้วัคซีน MMR ที่มีสายพันธุ์ Jeryl-Lynn เป็นส่วนประกอบในโดสแรก ส่วนโดสที่สองสามารถใช้สายพันธุ์ Jeryl-Lynn หรือสายพันธุ์ Urabe ก็ได้ ภาวะแทรกซ้อนรุนแรง ได้แก่ encephalopathy / encephalitis มีรายงานการเกิดหลังฉีดวัคซีนป้องกันโรคหัด 6-15 วัน พบได้น้อยกว่า 1:1,000,000

ภาวะ anaphylaxis พบน้อยกว่า 1:1,000,000 มีข้อมูลยืนยันแล้วว่าวัคซีน MMR หรือวัคซีนหัดไม่เกี่ยวข้องหรือทำให้เกิดโรค autism หรือ inflammatory bowel disease⁷⁶⁻⁷⁸

ข้อบ่งชี้

1. ให้ตามแผนสร้างเสริมภูมิคุ้มกันแห่งชาติ เด็กไทยทุกคนควรได้รับวัคซีน 2 ครั้ง ครั้งแรกเมื่ออายุ 9-12 เดือน ครั้งที่สองเมื่ออายุ 4-6 ปี
2. แนะนำให้ฉีด MMR ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ทุกคนที่ไม่เคยเป็นหัดเยอรมัน หรือไม่แน่ใจว่าเคยเป็น โดยไม่ต้องเจาะเลือดเพื่อดูภูมิคุ้มกันก่อนฉีด
3. บุคลากรทางการแพทย์ทุกคนที่สัมผัสผู้ป่วย ต้องมีหลักฐานยืนยันว่าได้รับวัคซีนนี้ หรือมีภูมิคุ้มกันต่อโรคแล้ว
4. ผู้ที่จะเข้าศึกษาในสถาบันการศึกษาระดับอุดมศึกษา และผู้ที่จะเข้าเป็นทหารเกณฑ์ทุกคนที่ไม่เคยมีประวัติว่าได้รับวัคซีนหัด หรือเป็นโรคหัดมาก่อน ให้ฉีด MMR ทุกราย โดยไม่ต้องเจาะเลือดเพื่อดูภูมิคุ้มกันก่อนฉีด ส่วนสตรีวัยหมดประจำเดือน และผู้ชายไทยที่ไม่เข้าชายข้างต้น ไม่จำเป็นต้องฉีด MMR
5. ถ้าให้ MMR หรือวัคซีนหัดชนิดเดียวภายใน 72 ชั่วโมงหลังสัมผัสโรคหัด มีโอกาสป้องกันโรคหัดได้ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันปกติ การให้ MMR หลังสัมผัสโรคหัดเยอรมันและคางทูมไม่สามารถป้องกันหรือลดความรุนแรงของโรคได้⁷⁴

ข้อห้ามและข้อควรระวัง

1. ในหญิงตั้งครรภ์ไม่ควรฉีด MMR เพราะตามทฤษฎี วัคซีนมีชีวิตอาจเกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์ได้ ก่อนให้วัคซีนนี้ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ควรซักประวัติการมาของประจำเดือนและโอกาสที่จะตั้งครรภ์ทุกครั้ง และควรแนะนำให้คุมกำเนิดอย่างน้อย 28 วันหลังฉีด ถ้าฉีด MMR ในหญิงตั้งครรภ์โดยบังเอิญ หรือมีการตั้งครรภ์เกิดขึ้นใน 3 เดือนหลังฉีด ไม่เป็นเหตุผล

ให้ต้องทำแท้ง เพราะยังไม่พบหลักฐานว่าทารกในครรภ์ จะได้รับอันตรายจากวัคซีน^{67,71}

2. การเจ็บป่วยปานกลางถึงรุนแรง ควรให้หายป่วย ก่อน ถ้าเจ็บป่วยเล็กน้อย เช่น เป็นหวัด สามารถให้วัคซีนได้

3. แพ้ neomycin หรือเจลาตินแบบ anaphylaxis

4. หลังจากได้รับเลือดหรือผลิตภัณฑ์จากเลือด (ดูตารางที่ 2)

5. ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างมากจากทุก สาเหตุ

6. ผู้ที่แพ้ไข่ถึงแม้จะแพ้แบบรุนแรงสามารถ ให้วัคซีน MMR ได้ มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาต่ำ วัคซีนจึงมี egg cross-reacting protein ต่ำ เพราะผลิตโดยใช้ chick embryo cell culture ในการเพิ่มจำนวนไวรัสหัดและ คางทูม ส่วนหัดเยอรมันใช้ WI-38 human diploid lung fibroblasts การทำ skin test ไม่ช่วยทำนายการเกิด ปฏิกิริยานี้ แนะนำให้วัคซีนได้เลย โดยสังเกตอาการหลัง ให้วัคซีนอย่างน้อย 30 นาที^{67,71}

7. ผู้ที่ได้รับยาสเตียรอยด์ ขนาดเทียบเท่ากับ prednisolone 2 มก./กก. หรือมากกว่า หรือขนาด

ตารางที่ 2 ช่วงเวลาที่ควรเว้นระยะหลังการได้รับเลือดหรือผลิตภัณฑ์ของเลือด กับการให้วัคซีน MMR (หรือวัคซีนหัด)⁶⁷

ข้อบ่งชี้	ขนาด (มก. IgG/กก.) และวิธีการให้	เว้นระยะ (เดือน)
Tetanus prophylaxis (TIG)	250 ยูนิต (10 มก. IgG/กก.) IM	3
Hepatitis A prophylaxis (IG)		
- กรณีสัมผัสโรค	0.02 มล./กก. (3.3 มก. IgG/กก.) IM	3
- การเดินทางไปยังต่างประเทศ	0.06 มล./กก. (10 มก. IgG/กก.) IM	3
Hepatitis B prophylaxis (HBIG)	0.06 มล./กก. (10 มก. IgG/กก.) IM	3
Rabies prophylaxis (HRIG)	20 IU/กก. (22 มก. IgG/กก.) IM	4
Varicella prophylaxis (VZIG)	125 ยูนิต/10 กก. (20-40 มก. IgG/กก.) IM (ไม่เกิน 625 ยูนิต)	5
Measles prophylaxis (IG)		
- กรณีสัมผัสโรค (ภูมิคุ้มกันปกติ)	0.25 มล./กก. (40 มก. IgG/กก.) IM	5
- กรณีสัมผัสโรค (ภูมิคุ้มกันบกพร่อง)	0.50 มล./กก. (80 มก. IgG/กก.) IM	6
การให้เลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือด		
- Red blood cells (RBCs), washed	10 มล./กก. (ปริมาณ IgG น้อยมาก) IV	0
- RBCs adenine-saline added	10 มล./กก. (10 มก. IgG/กก.) IV	3
- Packed RBCs (Hct 65%)	10 มล./กก. (60 มก. IgG/กก.) IV	5
- Whole blood (Hct 35-50%)	10 มล./กก. (80-100 มก. IgG/กก.) IV	6
- Plasma/platelet products	10 มล./กก. (160 มก. IgG/กก.) IV	7
Replacement therapy for immune deficiencies (IVIG)	300-400 มก./กก. IV	8
Respiratory syncytial virus prophylaxis	750 มก./กก. IV (เช่น RSV-IGIV)	9
Immune thrombocytopenic purpura (IVIG)	400 มก./กก. IV	8
	1,000 มก./กก. IV	10
Kawasaki disease (IVIG)	2 กรัม/กก. IV	11

มากกว่า 20 มก./วัน นานเกิน 14 วัน ต้องหยุดยาเป็น เวลาอย่างน้อย 1 เดือนจึงให้วัคซีนได้ ยาสเตียรอยด์ ชนิดพ่นไม่กดภูมิคุ้มกันของร่างกายและไม่เป็นข้อห้าม ในการให้วัคซีนนี้

8. ช่วงเวลาที่ควรเว้นระยะหลังการได้รับเลือด หรือผลิตภัณฑ์ของเลือดกับการให้วัคซีน MMR (หรือวัคซีน หัด) ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2

9. ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น มะเร็งเม็ด เลือดขาว มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ซึ่งได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ยาเคมีบำบัด ต้องอยู่ในระยะโรคสงบและหยุดยา อย่างน้อย 3 เดือน

ข้อพิจารณาด้านการสาธารณสุข

การฉีดวัคซีน MMR ครั้งหลังเมื่ออายุ 4-6 ปี มีจุดประสงค์คือให้เกิดภูมิคุ้มกันในผู้ที่ยังไม่เคยได้วัคซีนมา ก่อนหรือผู้ที่ให้ครั้งแรกแล้วไม่ได้ผล⁷⁴ ในการปฏิบัติงานของ แผนการสร้างเสริมภูมิคุ้มกันแห่งชาติจึงกำหนดการให้ MMR แก่นักเรียนในชั้นประถมศึกษา

ในกรณีที่มีภาวะระบาดหรือเกิดความเสี่ยงต่อการ ติดเชื้อหัดในเด็กเล็ก สามารถให้วัคซีนเข็มแรก (อาจใช้เป็น วัคซีนหัดอย่างเดียวก็ได้) ได้ตั้งแต่อายุ 6 เดือน ในกรณีนี้ ควรให้ซ้ำเมื่ออายุ 12-18 เดือน และ 4-6 ปี⁶⁷ นอกจากนี้ ในช่วงระบาด ควรฉีดเข็มที่ 2 เมื่ออายุ 4 ปี

วัคซีนในอนาคต

ในปี ค.ศ. 2005 มีการพัฒนาวัคซีนรวมชนิดใหม่ 4 เชื้อเข้าด้วยกัน quadrivalent live attenuated measles-mumps-rubella-varicella vaccine (MMRV) จดทะเบียนใช้แล้วในประเทศสหรัฐอเมริกา และกำลัง จดทะเบียนใช้ในประเทศไทย สามารถใช้ได้สำหรับเด็กอายุ 12 เดือน-12 ปี การฉีดโดสที่สองต้องห่างจากโดสแรก อย่างน้อย 28 วัน พบว่าการให้ MMRV ในเด็กอายุ ระหว่าง 12-23 เดือนจะมีโอกาสเกิด อาการชักจากภาวะไข้

ได้บ่อยกว่าการแยกฉีด MMR กับวัคซีนป้องกัน โรคอีสุกอีใส จึงน่าจะเลือกการฉีดแยกมากกว่า⁶⁷ ส่วนการให้ MMRV ในช่วงอายุ 4-6 ปีไม่พบอุบัติการณ์ชัก จากไข้เพิ่มขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Gershon AA. Measles virus. In: Mendell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mendell, Douglas and Bennett's principle and practical of infectious disease 7th Churchill Livingston : Elsevier Inc; 2010. p.2229-36.
2. Axton JHM. The natural history of measles. Zambesia. 1979:139-54.
3. Panum P. Observations made during the epidemic of measles on the Faroe Island in the year 1846. Med Classics 1938-1939;3:824.
4. Maldonado YA. Rubeolar virus (Measles and subacute sclerosing panencephalitis). In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. Principles and practical of pediatric infectious disease 3re ed. Churchill Livingston: Elsevier Inc; 2008. p.1120-6.
5. Nakai M, Imagawa DT. Electron microscopy of measles virus replication. J virol 1969;3:189-97.
6. Norrby L, Oxam MN. Measles virus. In: Fields BN, knipe DM, chanock Rm, editors. Virology 2nd ed. New york: Raven Press; 1990. p.1013-44.
7. Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. JID 2004;189:S4-16.
8. สำนักโรคระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวง สาธารณสุข. โรคหัด. สรุปรายงานการเฝ้าระวังโรคประจำปี 2552.50-2.
9. ศศิธร ลิขิตนุกูล. โรคหัดและหัดเยอรมัน (Measles and rubella). ใน: พรพรรณทิพย์ ฉายากุล, บรรณาธิการ. ตำราโรคติดเชื้อ เล่ม 1 กรุงเทพฯ: สมาคมโรคติดเชื้อแห่ง

ประเทศไทย; 2548. น.523-9.

10. Fanner F. The pathogenesis of the acute exanthems. *Lancet*. 1948;2: 915.

11. Sergiev PS, Ryazantseva NE, Shroit IG, The dynamics of pathological processes in experimental measles in monkey. *Acta viol*. 1960;4:265.

12. Esolen LM, Ward BJ, Moench TR, Griffin DE. Infection of monocytes during measles. *J Infect Dis*. 1993;168:47-52.

13. Griffin DE. Measles virus. In: Fields BN, eds. *Virology* 5th ed. New york: Raven Press; 2007. p.1551-85.

14. Measles (rubeola). In: Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM, editors. *Infectious disease of children*. 9th ed. St. Louis: Mosby Yearbook; 1992. p. 223-45.

15. Robbins FC. Measles: Clinical Feature. *Am J Dis Child*. 1965; 266-73.

16. Koplik HT. The diagnosis of the invasion of measles from study of the exanthema as it appears on the buccal mucosa. *Arch pediatr*. 1896;13:918-22.

17. Suringa DW, Bank LJ, Ackerman AB. Role of measles virus in skin lesion and Koplik's spots. *N Engl J Med*. 1970;283:1139-42.

18. Krugman S. Further-attenuated measles vaccine: Characteristics and use. *Rev Infectious Dis*. 1983;5:477-81.

19. Fulginiti VA, Eller JJ, Downie AW, Kempe CH. Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccine. *JAMA*. 1967;202:1075-80.

20. Nader PR. Atypical exanthem following exposure to natural measles: Eleven cases in children previously inoculated with killed vaccine. *J Pediatr*.

1968;72:22-8.

21. Rauh LW, Schmidt R. Measles immunization with killed virus vaccine: Serum antibody titers and experience with exposure to measles epidemic. *Am J Dis Child*. 1965;109:232-7.

22. Cherry JD. Measles virus. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, eds. *Textbook of pediatric infectious disease* 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p.2427.

23. Polack FP, Auwaerter PG, Lee SH, Nousari HC, Valsamakis A, Leiferman KM, et al. Production of atypical measles in rhesus macaques: Evidence for disease mediated by immune complex formation and eosinophils in the presence of fusion-inhibiting antibody. *Nat Med*. 1999;5:629-34.

24. Polack FP, Lee SH, Permar S, Manyara E, Nousari HG, Jeng Y, et al. Successful DNA immunization against measles: Neutralizing antibody against either the hemagglutinin or fusion glycoprotein protects rhesus macaques without evidences of atypical measles. *Nat Med*. 2000;6:776-81.

25. Babbott FL, Gordon JE. Modern measles. *Am J Med Sci*. 1954;228:334.

26. Enders JF, McCathy K, Mitus A, Cheatham WJ. Isolation of measles virus at autopsy in cases of giant-cell pneumonia without rash. *N Engl J Med*. 1959;261:875-81.

27. Mitus A, Enders JF, Craig JM, Holloway A. Persistence of measles virus and depression of antibody formation in patients with giant cell pneumonia after measles. *N Engl J Med*. 1959;261:882-9.

28. Siegel MM, Waltet TK, Ablin Ar. Measles pneumonia in childhood leukemia. *Pediatric*. 1972;60:38-40.

29. Siegel MM, Walter TK, Ablin AR. Severe

measles pneumonia in childhood leukemia. *Pediatrics*. 1977;60:38-40.

30. Atabani SF, Byrnes AA, Jaye A, Kidd IM, Magnusen AF, Whittle H. Natural measles causes prolonged suppression of interleukin-12 production. *J Infect Dis*. 2001;184:1-9.

31. Griffin DE, Ward BJ, Esolen LM. Pathogenesis of measles virus infection and hypothesis for altered immune responses. *J Infect Dis*. 1994;170:S24-31.

32. Schneider-Schaulies S, ter Meulen V. Pathogenic aspects of measles virus infections. *Arch Virol*. 1999;15:139-58.

33. Butler JC, Havens PL, Sowell AL, Huff DL, Peterson DE, Day SE, et al. Measles severity and serum retinol (Vitamin A) Concentration among children in the United States. *Pediatrics*. 1993;91:1176-81.

34. Fortenberry JD, Mariscalco MM, Louis PT, Stein F, Jones JK, Jefferson LS. Severe laryngotracheobronchitis complicating measles. *Am J Dis Child*. 1992;46:1040-3.

35. Makhene MK, Diaz PS. Diaz PS. Clinical presentations and complications of suspected measles in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:836-40.

36. Manning SC, Ridenour B, Brown OE, Squires J. Measles: an epidemic of upper airway obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;105:415-8.

37. Mason WH, Ross LA, Lanson J, Wright HT, Jr. Epidemic measles in the postvaccine era: Evaluation of epidemiology, clinical presentation and complications during an urban outbreak. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:42-8.

38. Ross LA, Mason WH, Lanson J, Deakers TW, Newth CJ. Laryngotracheobronchitis as a

complication of measles during an urban epidemic. *J Pediatr*. 1992;121:511-5.

39. Hussey GD, Clements CJ. Clinical problems in measles case man agreement. *Ann Trop Paediatr*. 1996; 6:307-17.

40. Kohn JL, Koiransky H. Successive roentgenograms of the chest of children during measles. *Am J Dis Child*. 1929;38:258-70.

41. Crosse BA. Subcutaneous and mediastinal emphysema complication of measles (letter). *J Infect*. 1989;19:190.

42. Sharma A. A rare complication of measles: subcutaneous and mediastinal emphysema. *J Trop Med Hyg*. 1993;19:190.

43. Quiambao BP, Gatchalian SR, Halonen P, Lucero M, Sombrero L, Paladin FJ, et al. Coinfection is common in measles-associated pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:89-93.

44. Yalabugi SB. Subcutaneous and mediastinal emphysema following respiratory tract complications in measles. *S Afr Med J*. 1980;58:521-4.

45. Koster FT, Cutlin GC, Aziz KM, Haque A. Synergistic impact of measles and diarrhea on nutrition and mortality in Bangladesh. *Bull World Health Organ*. 1981;59:901-8.

46. Miller DL. Frequency of complications of measles, 1963: Report on a national inquiry by the Public Health Laboratory Service in collaboration with the Society of Medical Officers of Health. *Br Med J*. 1964;5401:75-8.

47. Johnson RT, Griffin DE, Hirsch RL, Wolinsky JS, Roedenbeck S, Lindo de Soriano I, et al. Measles encephalomyelitis: Clinical and immunological studies. *N Engl J Med*. 1984;36:137.

48. Miller HG, Stanton JB, Gribbons JL. Para-

infectious encephalomyelitis and related syndromes: A critical review of the neurological complications of certain specific fevers. *QJ Med.* 1956;25:427-505.

49. Gendelman HE, Wolinsky JS, Johnson RT, Pressman NJ, Pezeshkpour GH, Boisset GF. Measles encephalomyelitis: Lack of evidence of viral invasion of the central nervous system and quantitative study of the nature of demyelination. *Ann Neurol.* 1984;15:353-60.

50. Moench TR, Griffin DE, Obriecht CR, Vaisberg AJ, Johnson RT. Acute measles in patients with and without neurological involvement: Distribution of measles virus antigen and RNA. *J Infect Dis.* 1988;158:433-42.

51. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Subacute sclerosing panencephalitis surveillance-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982;31:585-8.

52. Detels R, Brody JA, McNew J, Edgar AH. Further epidemiological studies of subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet.* 1973;2:11-4.

53. Halsey NA, Modlin JF, Jabbout JT, Dubey L, Eddins DL, Ludwig DD. Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 1980;111:415-24.

54. Tellez-Nagel I, Harter DH. Subacute sclerosing leukoencephalitis. I. Clinico-pathological, electron microscopic and virological observations. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1966;25:560-81.

55. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, Katz RS, Dyken PR, Zaki SR, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: More case of this fatal disease are prevent by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis.* 2005;192:1686.

56. Bernstein DI, Reuman PD, Schiff GM.

Rubeola (measles) and subacute sclerosing panencephalitis virus. In: *Infectious Disease*, Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds, Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.2135.

57. Ohuchi M, Ohuchi R, Mifune K, Ishihara T, Ogawa T. Characterization of the measles virus isolated from the brain of a patient with immunosuppressive measles encephalitis. *J Infect Dis.* 1987;156:436-41.

58. Foster A, Sommer A. Corneal ulceration measles, and childhood blindness in Tanzania. *Br J Ophthalmol.* 1986;71:331-43.

59. Finkel HE. Measles myocarditis. *AM Heart J.* 1964;67:679-83.

60. Hudson JB, Weinstein L, Chang TW. Thrombocytopenic purpura in measles. *J Pediatr.* 1956;48:48-56.

61. Morley DC. Measles in developing world. *Proc R Soc Med.* 1974;67:679-83.

62. Bellini WJ, Helfand RF. The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting. *J Infect Dis.* 2003;187:S283.

63. Featherstone D, Brown D, Sanders R. Development of the global measles laboratory network. *J Infect Dis.* 2004;187:S264.

64. Jenkerson SA, Beller M, Middaugh JP, Erdman DD. False positive rubeolar IgM tests. *N Engl J Med.* 1995;332:1103.

65. Matsuzono Y, Narita M, Ishiguro N, Togashi T. Detection of measles virus from clinical samples using polymerase chain reaction. *Arch Pediatr Adolesc med.* 1994;148:289-93.

66. Huiming Y, Chaomin W, Meng M. Vitamin A for treating measles in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;19:CD001479.

67. American Academy of Pediatrics. Measles. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Redbook: 2009 Report of the Committee on Infectious Disease. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p.444-55.
68. Krasinski, K, Borkowsky, W. Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus. JAMA. 1989;261:2512.
69. Forni, AL, Schluger, NW, Roberts, RB. Severe measles pneumonitis in adults: Evaluation of clinical characteristics and therapy with intravenous ribavirin. Clin Infect Dis. 1994;19:454.
70. Miller C. Live measles vaccine: A21-year follow up. Br Med J. 1987;295:22.
71. American Academy of Pediatrics. Rubella. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book 2009: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p.579-84.
72. Tischer A, Gerike E. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. Vaccine. 2000;18:1382-92.
73. WHO. Weekly epidemiologic Record 2001,45:346-55.
74. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, Reef S, Phillips L. Measles, mumps, and rubella vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 1998;47:1-57.
75. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins. Lancet. 1986;1:939-42.
76. Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. JAMA. 2001;285:1183-5.
77. Kaye JA, Melero-Montes MM, Jick H. Mumps, measles and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. BMJ. 2001;322:460-3.
78. Davis L, Kramarz P, Bohlke K, et al. for the Vaccine Safety Datalink Team. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001;155:354-9.
-

