

การศึกษาเปรียบเทียบผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท
ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือ
ยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลัน ระหว่างกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อหูและผิวหนัง
กับ กลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ




นางสาว ภัทรวรรณ ภูติวรรณ

สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2551
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMPARISON OF NASAL PROVOCATION TEST WITH LYSINE-ACETYLSALICYLATE
(ASA) IN PATIENT WITH ASPIRIN/NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS
(NSAIDS) AND/OR ACETAMINOPHEN IMMEDIATE SENSITIVITY REACTIONS
WITH MUCOCUTANEOUS SYMPTOMS AND RESPIRATORY SYMPTOMS



Miss Pattarawan Putivoranat

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2008

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาเปรียบเทียบ ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก ด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอีกเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือ ยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลัน ระหว่างกลุ่มที่มี อาการต่อเยื่อหูและผิวหนัง กับ กลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดิน หายใจ

โดย

นางสาว ภัทรวรรณ ภูติวรรณ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตตะนง แก้วสงคราม

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รัชชังธรรม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราดุลย์) คณบดีคณะแพทยศาสตร์

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์) ประธานกรรมการ

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตตะนง แก้วสงคราม) อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

.....
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รัชชังธรรม) อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

.....
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ วงษ์ทิม) กรรมการ

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิรัช เมฆอนันต์ธวัช) กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

ภัทรวรรณ ภูติวงศา : การศึกษาเปรียบเทียบ ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือ ยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลัน ระหว่างกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง กับ กลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ (COMPARISON OF NASAL PROVOCATION TEST WITH LYSINE-ACETYLSALICYLATE (ASA) IN PATIENT WITH ASPIRIN/NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS(NSAIDS) AND/OR ACETAMINOPHEN IMMEDIATE SENSITIVITY REACTIONS WITH MUCOCUTANEOUS SYMPTOMS AND RESPIRATORY SYMPTOMS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผศ.นพ. เจตทะนง แก้วสงคราม, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : ศ. นพ. เกียรติ วัชรรุ่งธรรม , 96 หน้า.

ที่มา : การวินิจฉัยภาวะแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือ ยาอะเซตามิโนเฟนที่ได้มาตรฐานที่สุดคือการทดสอบรับประทานยาที่มีอาการแพ้ แต่ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลขณะทำการทดสอบ และเสี่ยงกับผลข้างเคียงที่รุนแรง การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทเป็นวิธีทางเลือกในผู้ป่วยแพ้ยากลุ่มนี้ชนิดที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ โดยสามารถทดสอบแบบผู้ป่วยนอกได้อย่างปลอดภัย ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่นำการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกมาทดสอบในผู้ป่วยแพ้ยากลุ่มนี้ชนิดที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง เปรียบเทียบกับผู้ป่วยแพ้ยากลุ่มนี้ชนิดที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจมาก่อน

เครื่องมือและวิธีวิจัย : ผู้ป่วย 17 คน ที่มีประวัติแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือ ยาอะเซตามิโนเฟนที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง และผู้ป่วย 17 คน ที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ ได้รับการ ทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทแบบผู้ป่วยนอกตามแนวทางของ EAACI/GA2LEN โดยผลบวกของการทดสอบ คือ คะแนนทางอาการแสดง ≥ 5 และ/หรือ ปริมาตรรวมของโพรงจมูกลดลงหลังทำการทดสอบร้อยละ 25 จากการตรวจด้วย เครื่องอะคูสติโกราฟี โดยมีอาสาสมัครที่ไม่แพ้ยาในกลุ่มนี้ 9 รายร่วมทดสอบและไม่พบผลบวกในอาสาสมัครเลย

ผลการวิจัย : พบผลบวกในผู้ป่วย 9 จาก 17 คน (52.94%) ในกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง และ 12 ใน 17 คน (70.59%) ของกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ โดยผลการกระตุ้นทางจมูกของ 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) และไม่มีผู้ป่วยหรืออาสาสมัครรายใดที่เกิดผลข้างเคียงจากการทดสอบที่รุนแรง หรือต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากการทดสอบ

สรุปผลการวิจัย : การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทมีประโยชน์ในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟน โดยช่วยเลี่ยงการทดสอบการรับประทานยาที่มีอาการแพ้โดยไม่จำเป็น ทั้งในผู้ป่วยแพ้ยากลุ่มนี้ชนิดที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนังแบบเฉียบพลันและกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ โดยไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการทดสอบ ดังนั้นการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทจึงเป็นทางเลือกในการวินิจฉัยภาวะแพ้ยากลุ่มนี้ ที่สามารถทำการทดสอบแบบผู้ป่วยนอกได้อย่างปลอดภัย

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....
ปีการศึกษา.....2551.....

ลายมือชื่อนิสิต.....ภัทรวรรณ ภูติวงศา.....
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....เจตทะนง แก้วสงคราม.....
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....เกียรติ วัชรรุ่งธรรม.....

5074815830 : MAJOR MEDICINE (ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY)

KEYWORDS : NASAL PROVOCATION TEST / LYSINE-ACETYLSALICYLATE / MUCOCUTANEOUS / RESPIRATORY

PATTARAWAN PUTIVORANAT : COMPARISON OF NASAL PROVOCATION TEST WITH LYSINE-ACETYLSALICYLATE (ASA) IN PATIENT WITH ASPIRIN/NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS(NSAIDS) AND/OR ACETAMINOPHEN IMMEDIATE SENSITIVITY REACTIONS WITH MUCOCUTANEOUS SYMPTOMS AND RESPIRATORY SYMPTOMS. ADVISOR : ASST. PROF. JETTANONG KLAEWSONGKRAM, M.D., CO-ADVISOR : PROF.KIAT RUXRUNGTHAM, M.D., 96 pp.

Background: Oral provocation test is the gold standard to diagnose ASA/NSAIDs hypersensitivity, however, patients need to be hospitalized and possible have a risk of systemic reaction. Nasal Provocation test (NPT) with Lysine-Acetylsalicylate (ASA) was reported to have a good sensitivity and high specificity in the diagnosis of ASA/NSAIDs induced respiratory reactions and can be safely performed in outpatient clinic. No comparative study of NPT results between ASA/NSAID-induced mucocutaneous symptoms and ASA/NSAID-induced respiratory symptoms has been performed.

Methods: 17 patients with history of ASA/NSAIDs induced mucocutaneous symptoms (8 Urticaria, 4 Angioedema, 5 Urticaria with Angioedema) and 17 patients with history of ASA/NSAIDs induced respiratory symptoms (2 Asthma, 7 Rhinitis, 8 Rhinitis with Asthma) have been performed NPT with Lysine-ASA according to the EAACI/GA2LEN guidelines. Positive NPT was defined if symptom scores ≥ 5 and/or 25% decrease of total nasal volume compared to baseline.

Results: 9/17 (52.94%) of patients with ASA/NSAIDs induced mucocutaneous symptoms had a positive NPT response, comparing to 12/17 (70.59%) of those with respiratory symptoms. There was no statistically significant difference between two groups ($p > 0.05$). None of patients and healthy controls had severe reactions or required hospital admission. No ASA/NSAID tolerant subjects (9 healthy controls) developed positive NPT response with Lysine-ASA.

Conclusions: Our study demonstrates that NPT with Lysine-ASA has beneficial to avoid an unnecessary oral provocation test to diagnose patients with ASA/NSAIDs hypersensitivity, either mucocutaneous symptoms or respiratory symptoms, without serious side effects. Thus Lysine-ASA NPT may be used as the alternative method in the diagnosis of ASA/NSAIDs hypersensitivity in outpatient settings including patients with mucocutaneous reaction. A larger prospective study is however warranted.

Department :.....Medicine

Field of Study :.....Medicine.....

Academic Year :.....2008.....

Student's Signature.....*Pattarawan Putivoranat*.....

Advisor's Signature.....*Jettanong Klaewsongkram*.....

Co-Advisor's Signature.....*Kiat Ruxrungtham M.D.*.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ได้รับการสนับสนุนทุนจาก “ทุน 90 ปีจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช” โดยสามารถสำเร็จลุล่วงไปได้ ด้วยความอนุเคราะห์เป็นอย่างดี ยิ่งของคณาจารย์หน่วยโรคภูมิแพ้และภูมิแพ้ทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้กรุณาแนะนำแนวทาง ข้อคิดเห็นในการทำวิจัย การวิเคราะห์ประมวลผลข้อมูล และการนำเสนอข้อมูล :

1. รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตทะนง แก้วสงคราม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
2. ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รัชชณรงค์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ฮิโรชิ จันทาภากุล กรุณาให้ข้อเสนอแนะและข้อคิดเห็น

หน่วยโรคภูมิแพ้และภูมิแพ้ทางคลินิก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

1. รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงพรรณทิพา ฉัตรชาติรี กรุณาให้ข้อเสนอแนะและข้อคิดเห็น

ภาควิชาสัตวศาสตร์ นาสิกการังษี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย :

1. รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สุพินดา ชูสกุล กรุณาให้ใช้เครื่องมือและให้ข้อเสนอแนะ
2. คุณจันทิมา พรรณาไส ช่วยเหลือในการทำวิจัย

นายแพทย์วิสูตร เตียววิศเรศ และเจ้าหน้าที่หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ ที่ได้สละเวลาช่วยทำการตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการมาตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดการวิจัย

เพื่อนแพทย์ที่ให้ความเชื่อเพื่อจัดหาผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย : แพทย์หญิงวรรณศิริ ชนะ, นายแพทย์รัชชัย คำพิทักษ์, นายแพทย์พงษ์ศักดิ์ วงรัตนโสภณ, นายแพทย์สวัสดิ์ บุญปัทสน์, แพทย์หญิงรุ่งทิพย์ บุญจนาถบพิท

คุณสุปราณี บุรณประดิษฐ์กุล, คุณพิมพ์ชรินทร์ วิสมล, คุณภทรวัจน์ ต้นติวรสสิทธิ์, คุณปาลิดา การไธรส และคุณละอองดาว บริสุทธิ์ เจ้าหน้าที่ของหน่วยโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกัน วิทยาทางคลินิก ที่ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัยมาโดยตลอด

ผู้ป่วยอาสาสมัครทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในงานวิจัยนี้

สุดท้ายขอขอบคุณสามี และบิดามารดาอันเป็นที่รักยิ่ง ที่เป็นกำลังใจสำคัญและเบื้องหลังความสำเร็จของวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญภาพ.....	ฅ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ญ
บทที่	
1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4 สมมติฐานของการวิจัย.....	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.6 คำสำคัญ.....	4
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	4
1.8 รูปแบบการวิจัย.....	5
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	5
2 ภาวะไวต่อยาและการแพ้ยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์.....	6
3 การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก.....	24
4 วัสดุและวิธีการ.....	37
5 ปรีทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	49
6 ผลการวิจัย.....	51
7 อภิปรายผลการวิจัย.....	64
8 ผลสรุปการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	70
รายการอ้างอิง.....	72
ภาคผนวก.....	81
ภาคผนวก ก . แบบฟอร์มเก็บข้อมูลผู้ป่วย.....	82
ภาคผนวก ข . รายละเอียดการศึกษาวิจัย.....	89
ภาคผนวก ค . หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย.....	94
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	96

สารบัญตาราง

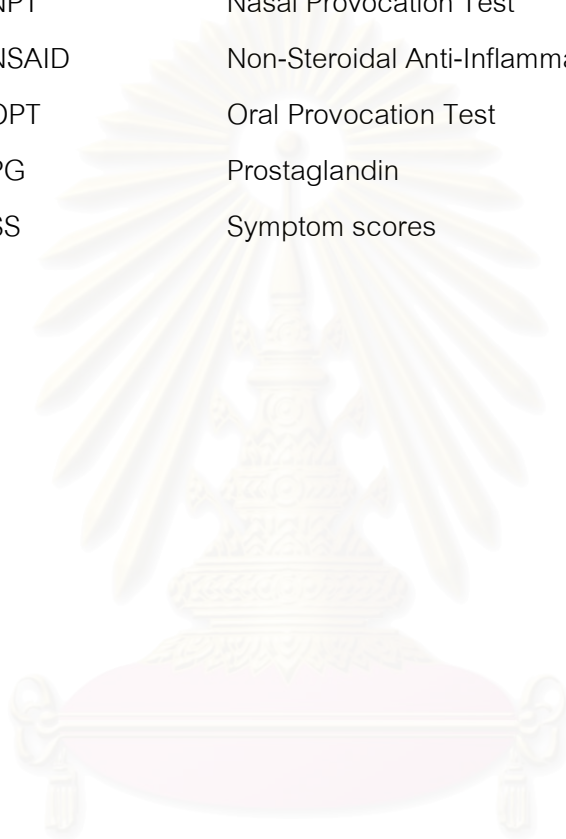
	หน้า
ตารางที่ 2-1 ประเภทของภาวะไวต่อยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์.....	7
ตารางที่ 2-2 ความชุกของภาวะไวต่อยาแอสไพรินตามกลุ่มประชากร.....	8
ตารางที่ 2-3 ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ที่มีฤทธิ์ต้านเอนไซม์คอกวัน...	15
ตารางที่ 2-4 ยาที่มีโอกาสแพ้ระหว่างกลุ่มได้น้อยในผู้ที่มีภาวะไวต่อยากลุ่มแอสไพริน / ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์.....	17
ตารางที่ 2-5 Protocol การทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้แบบ 3 วัน.....	18
ตารางที่ 3-1 ยาที่มีผลและแนะนำระยะเวลาที่ต้องดยาก่อนการทำการทดสอบโดย การกระตุ้นทางจมูกด้วยสารก่อภูมิแพ้.....	26
ตารางที่ 4-1 Modified Thirteen-Point Symptom Score Method.....	39
ตารางที่ 4-2 ยาที่ผู้ป่วยต้องหยุดก่อนการทดสอบ.....	40
ตารางที่ 6-1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย.....	51
ตารางที่ 6-2 ประวัติการแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือ ยาอะเซตามิโนเฟนของผู้ป่วยแบ่งตามชนิดของยา.....	53
ตารางที่ 6-3 ประวัติอาการ, อาการแสดง และการรักษาภาวะการแพ้ยาของผู้ป่วย.....	57
ตารางที่ 6-4 ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทจาก คะแนนการวัดโดยคะแนนของอาการแสดง (Symptom scores) และ/หรือ การตรวจอะคูสติกไรโนเมตรี (Acoustic Rhinometry).....	59
ตารางที่ 6-5 สรุปประวัติ,อาการ,อาการแสดง และผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก ของผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนที่มีอาการต่อเยื่อจมูกและผิวหนัง.....	62
ตารางที่ 6-6 สรุปประวัติ,อาการ,อาการแสดง และผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก ของผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ.....	63
ตารางที่ 7-1 เปรียบเทียบการศึกษาผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วย สารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทในการในกลุ่มประชากรต่างๆ.....	67

สารบัญญภาพ

	หน้า
รูปที่ 2-1 กลไกการเกิดภาวะไวต่อยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ โดยผ่านเอนไซม์คอกกัวน(COX1).....	11
รูปที่ 2-2 กลไกของการสร้างสารไลพอกซิน(Lipoxin)และยาในกลุ่มแอสไพรินที่มีผลต่อไลพอกซิน.....	12
รูปที่ 2-3 Flow chart ของการทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้แบบ 1 วัน.....	18
รูปที่ 3-1 กราฟของ Active Anterior Rhinomanometryข้างซ้ายและขวาในคนปกติ.....	31
รูปที่ 3-2 Youlten Nasal peak inspiratory flow (PNIF).....	31
รูปที่ 3-3 Rhinographข้างซ้ายและขวาของคนปกติที่วัดโดยเครื่องมือAcoustic Rhinometry.....	33
รูปที่ 3-4 วิธีการตรวจด้วยเครื่องมือ Acoustic rhinometry	34
รูปที่ 4-1 ยา Lysine-Acetylsalicylate (Lysine-ASA)ที่ใช้วิจัย.....	41
รูปที่ 4-2 อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย.....	41
รูปที่ 4-3 เครื่องตรวจ Acoustic Rhinometry.....	42
รูปที่ 4-4 ยาที่เตรียมไว้ให้ในกรณีมีผลข้างเคียงจากการทดสอบทางจมูก.....	42
รูปที่ 4-5 ตัวอย่างกราฟ(Rhinograph)ของผู้ป่วยที่เปลี่ยนแปลงก่อนและหลังการทดสอบ โดยการกระตุ้นทางจมูก.....	47
รูปที่ 6-1 โรคประจำตัวที่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม.....	53
รูปที่ 6-2 ชนิดของยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือ ยาอะเซตามิโนเฟนของผู้ป่วย แบ่งแยกตามประวัติการแพ้ยาในผู้ป่วยแต่ละคน.....	55
รูปที่ 6-3 การแพ้ยาอะเซตามิโนเฟนร่วมกับแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์.....	56
รูปที่ 6-4 การแพ้ยาต้านเอนไซม์คอกกัวนแบบจำเพาะร่วมกับยาในกลุ่มแอสไพริน / ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟน.....	56
รูปที่ 6-5 ประวัติอาการแสดงของแพ้ยาจำแนกตามกลุ่มของผู้ป่วย.....	58
รูปที่ 6-6 การเปรียบเทียบผลบวกจากการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วย สารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทแยกตามเกณฑ์การวัดประเภทต่างๆ.....	59

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

ASA	Acetylsalicylate
COX	Cyclo-Oxygenase
LT	Leukotriene
NPT	Nasal Provocation Test
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
OPT	Oral Provocation Test
PG	Prostaglandin
SS	Symptom scores



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาในการวิจัย

แอสไพริน(Aspirin),ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์(Non-Steroidal Anti - Inflammatory Drugs; NSAIDs) และยาอะเซตามิโนเฟน(Acetaminophen)หรือพาราเซตามอล เป็นกลุ่มยาที่มีความสำคัญและใช้การอย่างแพร่หลายในการรักษาอาการปวด และโรคต่างๆตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน [1-4] โดยอัตราชุกของการแพ้ยา(Hypersensitivity)ในกลุ่มนี้ แตกต่างกันตามกลุ่มประชากรและวิธีการวินิจฉัย โดยทั่วไปพบการแพ้ยาแอสไพรินร้อยละ 0.6 ถึง 2.5 ในประชากรทั่วไป [1-7] และเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 4.3 ถึง 11 ในผู้ป่วยโรคหอบหืด [2-4,8-9] ส่วนอัตราชุกของการแพ้ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์พบร้อยละ 0.6 ถึง 2.5ในประชากรทั่วไป และเพิ่มขึ้นถึง ร้อยละ 10 ถึง 20 ในผู้ป่วยโรคหอบหืด [2,9]

ในประเทศไทยไม่มีรายงานอัตราชุกของการแพ้ยาในกลุ่มนี้ในประชากรโดยรวม แต่มีการรายงานในผู้ป่วย 31 คนที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มนี้ พบว่า แพ้ยาแอสไพริน ร้อยละ26, แพ้ยาอะเซตามิโนเฟน ร้อยละ21, แพ้ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ ร้อยละ14, แพ้ยาDipyron ร้อยละ7, และ แพ้ยาอย่างน้อย 2 ชนิดในกลุ่มนี้ ร้อยละ32 โดยพบว่ามีภาวะผิวหนังบวม(Angioedema)มากที่สุด คือร้อยละ 64 (โดยมีurticaria ร่วมด้วยร้อยละ10 และเยื่อตาอักเสบ(conjunctivitis) ร่วมด้วยร้อยละ 10 เช่นกัน) ส่วนอาการที่พบรองลงมาคือ Anaphylactoid reaction และ หอบหืด(Asthma) โดยพบร้อยละ 17 และ 13 ตามลำดับ [10]

การวินิจฉัยภาวะการแพ้ยาแอสไพรินยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟน นอกจากประวัติและอาการแสดงแล้ว การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ(in vitro test)เช่น การทำ Basophil activation test มีความน่าเชื่อถือดี [11,12] แต่ยังมีความยุ่งยากในทางปฏิบัติค่อนข้างมาก วิธีการทดสอบด้วยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ (Aspirin / NSAIDs / Acetaminophen Oral Provocation Test) จึงยังคงเป็นวิธีการวินิจฉัยการแพ้ยาในกลุ่มนี้ที่ได้มาตรฐานที่สุดในปัจจุบัน(Gold standard Test) [2,4]

ส่วนการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก(Nasal Provocation Test) ด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท(Lysine-Acetylsalicylate; Lysine-ASA) นั้นเป็นวิธีหนึ่งที่ได้มาตรฐานในการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่มนี้ที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ คือหอบหืด, จมูกอักเสบ, ริดสีดวงจมูก (Aspirin induced Asthma / Rhinitis / Nasal Polyps) ที่ไม่สะดวกหรือมีข้อห้ามไม่สามารถทำการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ หรือการทดสอบ

โดยการกระตุ้นทางหลอดลม(Bronchial Provocation Test) ได้ [1-2,13-14] และมีข้อดีคือ มีความปลอดภัยสูง ไม่มีรายงานการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง(systemic reactions), สามารถทำการทดสอบแบบผู้ป่วยนอกได้ [15-16]

ส่วนการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทในผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้ยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ แบบเฉียบพลันชนิดอื่นๆ เช่น ลมพิษ, ภาวะผิวหนังบวมAngioedema, ภาวะAnaphylaxis ยังไม่มีข้อบ่งชี้ชัดเจน [1-4,13-14] Tomaz EMและคณะ ได้ศึกษาการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทในผู้ป่วยที่มีการแพ้ยาแอสไพรินชนิดที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง(Urticaria/Angioedema) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วย 10 คน มีผลการกระตุ้นทางจมูกโดยคะแนนรวมจากอาการแสดงเป็นบวก 3 ราย [17] ส่วนในการแพ้ยาอะเซตามิโนเฟนทุกรูปแบบก็ยังไม่มีการรายงานการนำการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทมาทดสอบแต่อย่างใด [2,18]

ดังนั้นในการศึกษานี้ มุ่งจะหาความแตกต่างของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟน ที่มีอาการแบบเฉียบพลันชนิดในกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง (Mucocutaneous symptoms) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ(Respiratory symptoms)

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก

ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลันชนิดที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง(Mucocutaneous symptoms) แตกต่างกับ ผลของการทดสอบในผู้ป่วยที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ(Respiratory symptoms) หรือไม่

คำถามรอง

ผลของเซลล์ Eosinophils และ Basophils ต่อเม็ดเลือดขาวทั้งหมดเทียบเป็นร้อยละ ทางเซลล์ Cytologyจากน้ำล้างจมูก หลังการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟน

มีโนเฟนแบบเฉียบพลัน ชนิดที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง(Mucocutaneous symptoms) แตกต่างกับ ผลของผู้ป่วยที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ(Respiratory symptoms) หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อหาความแตกต่างของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟน แบบเฉียบพลันชนิดที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง(Mucocutaneous symptoms) กับผลของการทดสอบในผู้ป่วยที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ(Respiratory symptoms)

วัตถุประสงค์รอง

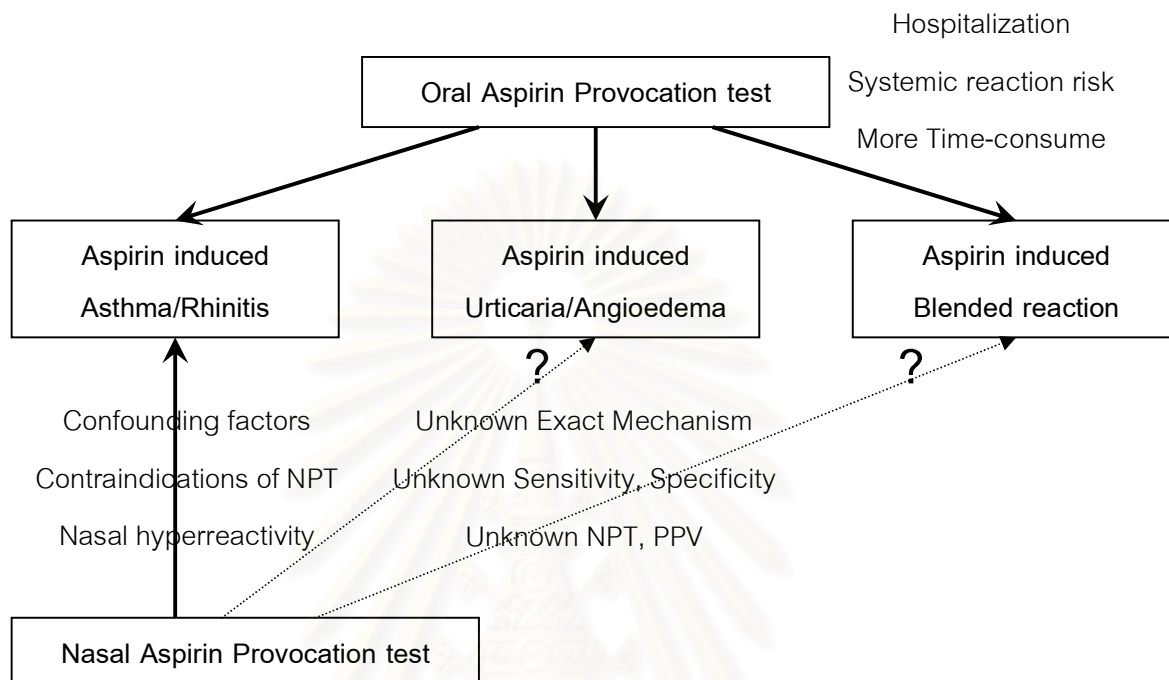
เพื่อเปรียบเทียบ ผลของเซลล์ Eosinophils และ Basophils ต่อเม็ดเลือดขาวทั้งหมดเทียบเป็น ร้อยละ ทางเซลล์Cytologyจากน้ำล้างจมูก หลังการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลันชนิดที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง (Mucocutaneous symptoms) กับผลของเซลล์Cytologyในผู้ป่วยที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ (Respiratory symptoms)

1.4 สมมติฐานของการวิจัย (Hypothesis)

ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลัน ชนิดที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง(Mucocutaneous symptoms) แตกต่างกับ ผลของการทดสอบในผู้ป่วยที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ(Respiratory symptoms)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



1.6 คำสำคัญ (Key words)

Nasal Provocation Test
Lysine-Acetylsalicylate
Mucocutaneous
Respiratory

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1.7.1 Aspirin/NSAIDs and/or Acetaminophen Immediate Sensitivity reactions หมายถึง ปฏิกริยาผิดปกติทั้งทางภูมิคุ้มกัน (Allergic) และไม่ใช่ทางภูมิคุ้มกัน (Pseudoallergic) ของร่างกายต่อยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือ ยาอะเซตามิโนเฟนอย่างเฉียบพลัน ได้แก่

- อาการต่อเยื่อและผิวหนัง (Mucocutaneous symptoms) ได้แก่ อาการใดอาการหนึ่งดังต่อไปนี้ คือ ลมพิษ (Urticaria), Angioedema ทุกประเภท โดยไม่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจร่วมด้วย

- อาการต่อระบบทางเดินหายใจ (Respiratory symptoms) ได้แก่อาการใดอาการหนึ่งดังต่อไปนี้ คือ Nasal symptoms (อาการทางจมูกต่างๆ เช่น น้ำมูกหรือน้ำตา, คันจมูกหรือตา, คัดจมูก, จาม, Periorbital swelling, Lips/Tongue swelling), เสียง Stidor, ไอ, หอบ, เหนื่อย, หายใจไม่สะดวก, หลอดลมไว หรือมีการตอบสนองต่อการให้ยาขยายหลอดลม, หายใจมีเสียงวี๊ด, มีการวินิจฉัยว่าเป็นหอบหืด (โดยแพทย์ หรือโดยข้อบ่งชี้จากการตรวจสมรรถภาพปอด), หายใจผิดปกติ, หายใจล้มเหลว, ใส่ท่อช่วยหายใจ, ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยอาจมีอาการต่อระบบเยื่อและผิวหนังร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

1.7.2 Positive Nasal Provocation test with Lysine-ASA ได้แก่ ผลการประเมินค่าใดค่าหนึ่งต่อไปนี้ (และ/หรือ) [14]

- คะแนนจากอาการทางจมูก (Nasal symptoms score) : คะแนนจากการประเมินโดย Modified Thirteen-Point Symptom Score Method ตั้งแต่ 5 – 15 คะแนน
- การตรวจอะคูสติกไรโนเมตรี (Acoustic Rhinometry) : มีค่าปริมาตรรวมในช่องจมูก (Total nasal volume) ที่ 12 เซนติเมตร ลดลงร้อยละ 25 จากค่าเบื้องต้น (Baseline)

1.8 รูปแบบการวิจัย (Research design)

Observational Experimental study

1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการวิจัย

1.9.1 ทราบความแตกต่างของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในผู้ป่วยที่มีประวัติของการแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลัน ชนิดที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง (Mucocutaneous symptoms) กับผลของการทดสอบในผู้ป่วยที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ (Respiratory symptoms)

1.9.2 ทราบความแตกต่างของเซลล์ Cytology จากน้ำล้างจมูกหลังการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในผู้ป่วยที่มีประวัติของการแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลัน ชนิดที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง (Mucocutaneous symptoms) กับผลของเซลล์ในผู้ป่วยที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ (Respiratory symptoms)

บทที่ 2

ภาวะไวต่อยาและการแพ้ยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ ไม่มีสารสเตียรอยด์ และยาอะเซตามิโนเฟน

การจำแนกประเภท

ยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และยาอะเซตามิโนเฟน(พาราเซตามอล) มีการใช้อย่างยาวนานและแพร่หลายทั้งในการรักษาและป้องกันโรคต่างๆ โดยยาในกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้บ่อยเมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่มอื่น ซึ่งผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท ดังนี้ [2,4]

1. ผลข้างเคียงหรือพิษที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา(pharmacologic effect) โดยตรง ซึ่งมีอุบัติการณ์ค่อนข้างสูง และมักสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ใช้ เช่น ภาวะเพาะอาหารอักเสบ(gastritis), แผลในกระเพาะอาหาร(gastric ulcer), เลือดออกผิดปกติ(bleeding disorders), ภาวะโลหิตจาง(anemia), เกร็ดเลือดต่ำ(thrombocytopenia), พิษต่อตับ(hepatotoxicity), ไตอักเสบ(nephritis), โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี(coronary artery disease) และในภาวะขนาดยาที่สูงเกินจนเกิดพิษ(toxic level) ทำให้เกิด (tinnitus) ภาวะกรดคั่งในร่างกาย(metabolic acidosis) ได้
2. ผลข้างเคียงที่ไม่สามารถคาดการณ์ได้(unpredictable or idiosyncratic reactions) ซึ่งมีอุบัติการณ์ต่ำ โดยเกิดจากผู้ป่วยมีภาวะไวต่อยาในกลุ่มนี้มากผิดปกติ ได้แก่ ภาวะไวต่อยาแอสไพริน (ASA hypersensitivity), Erythema nodosum, Erythema multiforme, Steven-Johnson syndrome Fixed drug eruptions, Toxic epidermal necrolysis, Stevens–Johnson syndrome, leukocytoclastic vasculitis, Recurrent fever with exanthema และ Raynaud's phenomenon

ภาวะไวต่อยาแอสไพริน / ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ (ASA/NSAIDs hypersensitivity) มีการเรียกหลากหลาย เช่น Aspirin(ASA) sensitivity, ASA intolerance, ASA idiosyncrasy, ASA pseudoallergic reaction โดยนิยมเรียกว่า ASA sensitivity มากที่สุดมาจนถึงปัจจุบัน

ภาวะไวต่อยาแอสไพริน / ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ เกิดได้ทั้งจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน(Allergic Reactions) และไม่ใช้ภูมิคุ้มกัน(Non-Allergic Reactions) โดย Stevenson DD. และคณะได้ไว้เป็น 8 ประเภท ดังตารางที่ 2-1 [1]

ตารางที่ 2-1: ประเภทของภาวะไวต่อยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ [1]

1) NSAID-Induced Asthma and Rhinitis in Asthmatic patients
2) NSAID-Induced Urticaria/Angioedema in patients with Chronic Urticaria
3) ASA/NSAID-Induced Cross-reacting Urticaria in Otherwise Normal individuals
4) Blended reactions in Otherwise Normal individuals
5) Single-NSAID-Induced Urticaria/Angioedema in Otherwise Normal subjects
6) Single-NSAID-Induced Anaphylaxis and Anaphylactoid syndromes
7) Aseptic Meningitis Caused by a specific NSAID
8) Hypersensitivity Pneumonitis caused by a specific NSAID

ภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบ และภาวะปอดอักเสบแบบไม่ติดเชื้อจากยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์แบบจำเพาะตัว (Aseptic Meningitis and Hypersensitivity Pneumonitis Caused by a specific NSAID) เกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันจากยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์แบบจำเพาะตัว และแอสไพรินไม่มีรายงานทำให้เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ซึ่งทั้ง 2 ภาวะนี้พบได้น้อยมาก [1,4] ผู้ป่วยส่วนใหญ่จัดอยู่ในประเภทที่ 1 ถึง 6 ดังนั้นในหนังสือหรือวารสารทางการแพทย์ปัจจุบันมักจะแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ กลุ่มที่มีอาการทางระบบทางเดินหายใจ เรียกว่า Aspirin induced Rhinitis/Asthma และ กลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อหูและผิวหนังเรียกว่า Aspirin induced Urticaria/Angioedema [2,4]

ระบาดวิทยา

พบการเกิดภาวะไวต่อยาแอสไพรินในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยสัดส่วนอยู่ที่ 2.3 ต่อ 1 ในยุโรป [19] และพบ 1.3 ต่อ 1 ในอเมริกาเหนือ [20] ผู้ป่วยมีประวัติการแพ้ยาแอสไพรินในครอบครัวร้อยละ 1 ถึง 6 [19,20] แต่ไม่มีความแตกต่างทางเชื้อชาติ ส่วนในเด็กจะพบภาวะไวต่อยาน้อยกว่าผู้ใหญ่ อาจจะเป็นเพราะ เด็กมีการใช้ยาแอสไพริน / ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์น้อยกว่าเนื่องจากกลัวผลข้างเคียง จึงเปลี่ยนไปใช้ยาอะเซตามิโนเฟนมากกว่า [1,4]

จากการสำรวจในยุโรปหลายประเทศพบว่าความชุกของภาวะไวต่อยาแอสไพริน / ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์อาจต่ำกว่าความเป็นจริง โดยเป็นจากการหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้เนื่องจากกลัวผลข้างเคียงอื่นๆ หรือเนื่องจากผู้ป่วยไม่มีความรู้เกี่ยวกับอาการของภาวะไวต่อยา, ขาดการวินิจฉัยที่ถูกต้อง และแพทย์ยังกลัวที่จะทำการวินิจฉัยโดยการกระตุ้นด้วยยาที่มีประวัติแพ้(Provocation Tests) [4,19]

มีการศึกษาความชุกของภาวะไวต่อยาแอสไพริน ทั้งในประชากรปกติ, ในผู้ป่วยเยื่อจมูกอักเสบ(Rhinitis), ผู้ป่วยโรคหอบหืด(Asthma), ผู้ป่วยลมพิษเรื้อรัง(Chronic urticaria) และโรคอื่นๆ ในต่างประเทศ ทั้งนี้ความชุกจะขึ้นอยู่กับประชากรตัวอย่างที่นำมาศึกษาและวิธีที่ใช้ตรวจวินิจฉัย [1-4] ดังตารางที่ 2-2

ตารางที่ 2-2: ความชุกของภาวะไวต่อยาแอสไพรินตามกลุ่มประชากร

กลุ่มประชากร	ความชุก	รายการอ้างอิง
ประชากรปกติ(เด็กและผู้ใหญ่)	0.6-2.5%	[5-8]
ผู้ป่วยโรคหอบหืด	4.3%, 8.8%, 11%	[5,6,8]
โรคไซนัสอักเสบและริดสีดวงจมูก	30-40%	[21,22]
ผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคหอบหืด(Meta-analysis)	21%	[9]
ผู้ป่วยเด็กโรคหอบหืด(6-18 ปี)	2%	[23]
ผู้ป่วยโรคหอบหืดที่ต้องพึ่งสเตียรอยด์ตลอด	19%	[24]
ผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรัง	33%	[25]

ในกลุ่มการแพ้ยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ ที่มีอาการทางผิวหนัง จะเกิดได้มากในผู้ป่วยที่มีโรคลมพิษเรื้อรังมากกว่าคนปกติ และยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ จะกระตุ้นให้เกิดลมพิษกำเริบในผู้ป่วยโรคลมพิษเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ (chronic idiopathic urticaria) ซึ่งเชื่อว่าผ่านกลไกที่มีฤทธิ์ต้านเอนไซม์คอกวัน (COX-1inhibitor) [2,4,25]

ส่วนความชุกของการแพ้ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และยาอะเซตามิโนเฟน ชนิดที่เกิดอาการทางเยื่อและผิวหนังในคนปกติ และ ชนิดที่ทำให้เกิดภาวะ Anaphylaxis หรือ Anaphylactoid(ประเภทที่ 5 และ 6 ตามตารางที่ 2-1) อยู่ที่ร้อยละ 0.1 ถึง 3.6% [7,26,27] ยากลุ่มนี้ที่กระตุ้นให้เกิดภาวะ Anaphylaxis ได้บ่อย ได้แก่ Diclofenac [26,28,29], Naproxen [29,30], Ibuprofen [7,29], Ketorolac [31], Acetaminophen [18,32-35] และกลุ่ม pyrazole derivatives[36] โดยผู้ป่วยสามารถทำการทดลองรับประทานยาแอสไพริน และยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ชนิดอื่นที่สูตรโครงสร้างแตกต่างจากยาที่แพ้ ได้โดยไม่มีอาการแพ้ หรืออาการข้างเคียงอื่นๆ [4]

ในประเทศไทย ยังไม่มีรายงานการศึกษาความชุกในประชากรกลุ่มต่างๆโดยรวม มีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาในรพ.ศิริราชด้วยอาการแพ้ยาระหว่างปี พ.ศ.2535-2540

เป็นระยะเวลา 6 ปี พบว่าการแพ้ยาแก้ปวดลดไข้เป็นอันดับที่ 2 โดยคิดเป็นร้อยละ 16.8 ของการแพ้ยาทั้งหมด (ร้อยละ 0.035 ของผู้ป่วยเด็กที่รับไว้ในโรงพยาบาลทั้งหมด) [37]

กลไกและพยาธิกำเนิดภาวะไวต่อยาแอสไพริน / ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ ยาอะเซตามิโนเฟน

ปฏิกิริยาจากยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์แบบเฉียบพลัน อาจเกิดขึ้นได้ทั้งจากยาเพียงชนิดเดียว (Single Aspirin/NSAIDs sensitivity) หรือเป็นกลุ่มอาการจากยาหลายตัว (Multiple drugs syndrome) [21,38] ทั้งแบบที่เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน (Allergic reactions) หรือไม่ใช่ปฏิกิริยาจากภูมิคุ้มกันโดยตรง (Pseudoallergic reactions) การแพ้ยาแบบชนิดเดียว (Single Aspirin/NSAID sensitivity)

มักจะเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน ซึ่งเกี่ยวข้องกับอิมมูโนโกลบูลินอี (IgE) เช่น การแพ้ยา Pyrazolones และการเกิด Anaphylactic shock จากยาแอสไพรินในบางรายซึ่งเกี่ยวข้องกับ specific IgE โดยทางทฤษฎีเช่นเดียวกับการแพ้ยาอื่นๆ การแพ้ชนิดนี้จะผ่านทาง haptens ที่กระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันโดยผ่านอิมมูโนโกลบูลินอีแล้วก่อให้เกิดการกระตุ้นเซลล์ mast cell และ basophil ทำให้เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันชนิดที่ 1 ตามมา [1-4] ในการแพ้ชนิดนี้มีโอกาสพบการทดสอบทางผิวหนัง (positive skin tests) ด้วยยาที่แพ้ได้บ่อย [2,4] และผู้ป่วยมีโอกาสแพ้ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ที่มีสูตรโครงสร้างเหมือนกันได้ เช่น กลุ่ม Anthranilic acid derivatives (glafenine and fenamates: meclofenamate sodium, efenamic acid) [38] กลุ่มอาการแพ้ยาหลายตัว (Multiple drugs syndrome)

ในภาวะไวต่อยาหรือการแพ้ยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์นั้น เป็นการปฏิกิริยาที่เลียนแบบแต่ไม่ใช่จากภูมิคุ้มกัน (Pseudoallergic reactions) คือไม่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาจากอิมมูโนโกลบูลินอี (IgE) แต่เกิดจากกลไกผ่านเอนไซม์คอกวน (Cyclooxygenase-1; COX-1) [39] ซึ่งเป็นเอนไซม์คอกวนที่มีอยู่ตลอดโดยไม่สามารถกระตุ้นได้ (non-inducible cyclooxygenase) แต่ภาวะนี้กลับไม่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์คอกวน (Cyclooxygenase-2; COX-2) ซึ่งมีโครงสร้างและหน้าที่ใกล้เคียงกับคอกวน แต่จะเกิดการสร้างเฉพาะเมื่อถูกกระตุ้น (constitutive expression cyclooxygenase) [40] ส่วนสาเหตุของความแตกต่างระหว่างทั้ง 2 เอนไซม์ในการเกิดภาวะไวต่อยาในกลุ่มนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด [41]

ยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ รวมถึงยาอะเซตามิโนเฟน จะมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์คอกวน ทำให้เกิดผลต่างๆ ดังนี้

1. ผลต่อสารพรอสตาแกลนดิน(Prostaglandins) และ สารลิโคไตรอีน(Leukotrienes)

ปกติในเซลล์ส่วนใหญ่ รวมถึง Eosinophil และ Basophil (ยกเว้นในเกร็ดเลือดและ endothelium) เอนไซม์คอกัวมีหน้าที่เปลี่ยนกรด Arachidonic ให้เป็นสาร Prostaglandin E₂ (PGE₂) โดยการออกฤทธิ์ของ PGE₂ จะผ่าน receptors ซึ่งอยู่บนเซลล์ต่างๆหลายประเภท แบ่งได้เป็น 4 ประเภท (Type 1-4 receptors) เรียกว่า EP1 ถึง EP4 โดยที่สำคัญกับภาวะไวต่อยาในกลุ่มนี้ คือ EP2 receptor ซึ่งจะอยู่บน inflammatory cells หลายชนิด เช่น macrophages, mast cells, eosinophils และ T lymphocytes [42]

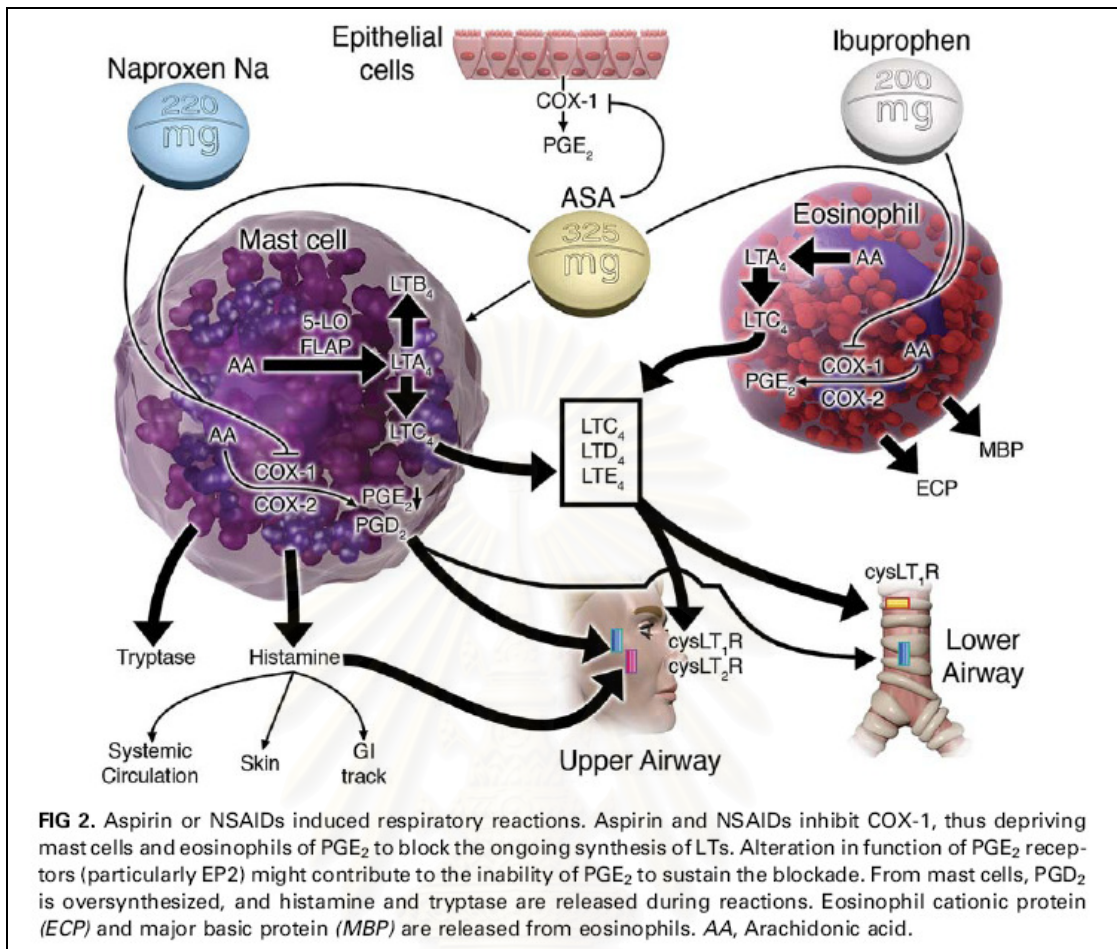
เมื่อได้รับยาในกลุ่มนี้ซึ่งยับยั้งเอนไซม์คอกัวมี ทำให้สาร PGE₂ ลดลง โดยในเซลล์ Eosinophil กรด Arachidonic จะเปลี่ยนเป็นสาร Leukotriene A₄ (LTA₄) แทน แล้ว LTA₄ ก็จะเปลี่ยนต่อเป็นสาร Leukotriene C₄ (LTC₄) เพิ่มขึ้น ส่วนในเซลล์ Mast cell กรด Arachidonic จะเปลี่ยนเป็นสาร LTA₄ แล้วเปลี่ยนต่อเป็นสาร LT B₄ และ LTC₄ เพิ่มขึ้น ผลสุดท้ายทำให้สาร PGE₂ ลดลง, เซลล์ Mast cell หลังสาร PGD₂ เพิ่มขึ้น ซึ่งจะกระตุ้นการเกิดอาการแพ้ของทางเดินหายใจส่วนบน (Upper Airway) และทำให้เกิดการหลั่งสาร LTC₄, LTD₄, LTE₄ ซึ่งรวมเรียกว่า Sulfidoleukotrienes จากทั้งเกิดการกระตุ้นเซลล์ Mast cell และ Eosinophil เพิ่มขึ้นจากปกติ ทำให้เกิดปฏิกิริยาทั้งทางเดินหายใจส่วนบน (Upper Airway) ที่มี Cysteinyl-LT₁, CysLT₂ Receptors และ ทางเดินหายใจส่วนล่าง (Lower Airway) ที่มี CysLT₁ Receptor ให้เกิดการตอบสนองที่ไวผิดปกติ (Hyperresponsiveness) ของระบบทางเดินหายใจ [21,41] ดังรูปที่ 2-1

2. ผลต่อสารอื่นที่หลั่งออกมาจากเซลล์ Eosinophil

การยับยั้งเอนไซม์คอกัวมี ทำให้เซลล์ Eosinophil ถูกกระตุ้นและหลั่งสาร Eosinophilic Cationic Protein (ECP), Major Basic Protein (MBP) ซึ่งก่อให้เกิดปฏิกิริยาการตอบสนองที่ไวผิดปกติ และทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ Eosinophil [21,41]

3. ผลต่อสารอื่นที่หลั่งออกมาจากเซลล์ Mast cell

การยับยั้งเอนไซม์คอกัวมี ทำให้เซลล์ Mast cell ถูกกระตุ้นและหลั่งสาร Tryptase และสาร ฮีสตามีน ซึ่งก่อให้เกิดปฏิกิริยาการตอบสนองที่ไวผิดปกติทางระบบทางเดินหายใจ, ระบบเยื่อและผิวหนัง, ระบบทางเดินอาหาร รวมถึงระบบไหลเวียนโลหิตทั่วไป และทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ Mast cell [21,41]



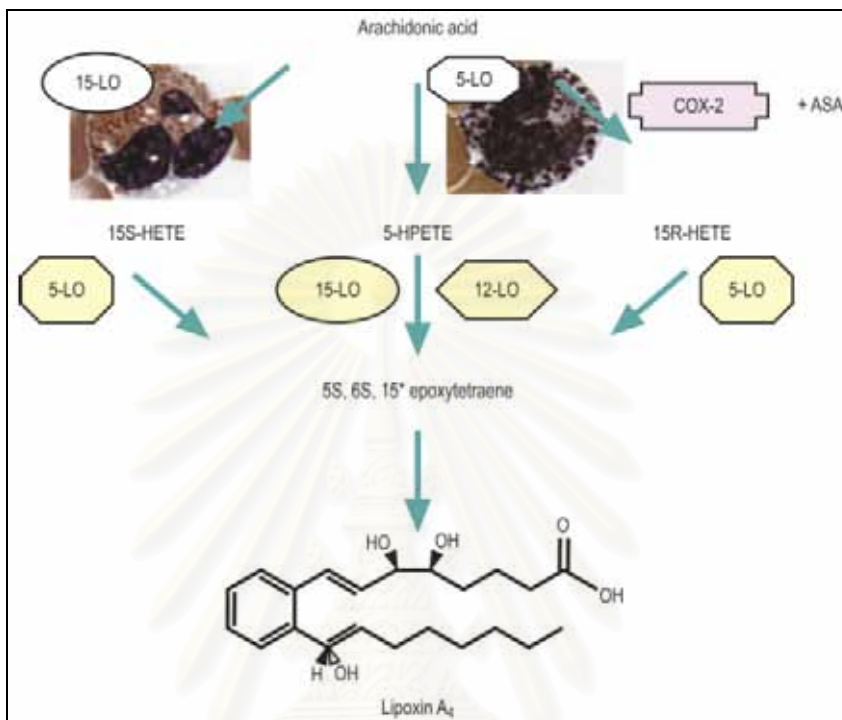
รูปที่ 2-1: กลไกของการเกิดภาวะไวต่อยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบ
ที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ โดยผ่านเอนไซม์คอกัววิน (COX-1) [41]

4. ผลต่อสารไลพอกซิน (Lipoxins)

สารไลพอกซินสร้างมาจากกรด Arachidonic โดยผ่าน enzymatic oxidation โดย Lipoxygenase 3 ชนิด ได้แก่ 5-lipoxygenase(5-LO)ซึ่งพบในเซลล์ Neutrophil, Basophil, Mast cell, 15-lipoxygenase(15-LO) ซึ่งพบในเซลล์เยื่อบุทางเดินหายใจ, Monocyte และ 12-lipoxygenase(12-LO) ซึ่งอยู่ในเกร็ดเลือด ซึ่งเอนไซม์ Lipoxygenase นี้จะเปลี่ยน กรด Arachidonic เป็นสาร 15S-HETE หรือ 5-HPETE แล้วเปลี่ยนเป็น Epoxytetraene ได้ผลลัพธ์สุดท้ายเป็น LipoxinA4(LXA4) หรือ LipoxinB4(LXB4) ดังรูปที่ 2-2 ส่วนเอนไซม์ COX-2 ก็ สามารถสร้างสารไลพอกซินได้เฉพาะเมื่อได้รับยาแอสไพรินซึ่งจะยับยั้งเอนไซม์ Lipoxygenase ตัวอื่น ในเซลล์บางชนิด เช่น เซลล์ Eosinophils จะมีเอนไซม์ lipoxygenases 2 ชนิด คือ 5-LO และ 15-LO โดยสารไลพอกซินเป็นสารกลุ่ม eicosanoids เพียงตัวเดียวที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ [4]

จากผลในหลอดทดลองพบว่าเม็ดเลือดขาวชนิด Granulocytes หรือ Eosinophils ของผู้ป่วย ที่มีภาวะไวต่อยาในกลุ่มแอสไพรินจะสร้างสารไลพอกซินได้ต่ำกว่าคนที่ไม่มีความไวต่อยา [43,44]

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดว่าการสร้างสารไลพอกซินน้อยกว่าปกติจะทำให้เกิดภาวะไวต่อยาแอสไพรินได้อย่างไร เพราะมีรายงานในผู้ป่วยหอบหืดแบบรุนแรงที่ไม่มีภาวะไวต่อยาแอสไพริน ก็มีการสร้างสารไลพอกซินน้อยมากเช่นเดียวกัน [45]



รูปที่ 2-2: กลไกของการสร้างสารไลพอกซิน(Lipoxin)และยากลุ่มแอสไพรินที่มีผลต่อไลพอกซิน [4]

ภาวะไวต่อยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ ที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ นอกเหนือจากกลไกโดยรวมที่กล่าวมาข้างต้น ยังมีกลไกอื่นๆที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับภาวะไวต่อยาในกลุ่มนี้ที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ ดังนี้

1. การตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัส

Szczeklik ได้ตั้งข้อสังเกตถึงความสัมพันธ์ของการตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสที่เกี่ยวข้องกับภาวะไวต่อยาแอสไพริน [46] ในปัจจุบันมีหลายการศึกษาซึ่งแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของการตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัสที่ระบบทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่างที่เกี่ยวข้องกับโรคหอบหืด โดยไวรัสที่มีบทบาทสำคัญ คือ Human Rhinoviruse (HRVs) [47,48]

ซึ่ง Wos M. และคณะ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยหอบหืด ทั้งที่มีและไม่มีภาวะไวต่อยาแอสไพริน พบว่า จากผู้ป่วยโรคหอบหืดที่มีภาวะไวต่อยาแอสไพริน 7 คน และผู้ป่วยหอบหืดที่ไม่มีภาวะไวต่อยา 23 คน ตรวจพบไวรัส Rhinovirus ด้วยวิธี reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) ในชั้นเนื้อจากหลอดลมผู้ป่วยโรคหอบหืดที่มีภาวะไวต่อยาแอสไพรินทั้ง 7 คน ([47,48])

ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการตอบสนองต่อการติดเชื้อไวรัส กับ ภาวะไวต่อยากกลุ่มแอสไพรินและโรคหอบหืด ว่าอะไรเป็นเหตุหรือเป็นผลต่อไป

2. ความผิดปกติทางพันธุกรรม (Genetic susceptibility)

เนื่องจากพบประวัติการแพ้ยากกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ ใน ครอบครัวของผู้ป่วยที่มีภาวะต่อยาในกลุ่มนี้ค่อนข้างน้อย ดังนั้นการศึกษาถึงความผิดปกติทาง พันธุกรรมจึงมีความยุ่งยากพอสมควร ได้มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไวต่อยากกลุ่มนี้ในสโลวาเนีย และเกาหลี พบ HLA-DPB1 locus allele*0301 เพิ่มขึ้น 4 ถึง 6 เท่า และมี odds ratio อยู่ระหว่าง 5.2 และ 8.3 เมื่อเทียบกับประชากรปกติและผู้ป่วยโรคหอบหืดที่ไม่มีภาวะไวต่อยากกลุ่มนี้ [49,50]

ภาวะไวต่อยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ ที่มีอาการต่อระบบเยื่อและผิวหนัง

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีกลไกการเกิดปฏิกิริยาที่เหมือนกับในกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดิน หายใจดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น [51] และเมื่อผู้ป่วยกลุ่มนี้มาทดสอบโดยการกระตุ้นก็จะพบว่ามี ประมาณร้อยละ 10 ที่มีอาการทางระบบทางเดินหายใจร่วมด้วย เช่น คัดจมูก หรืออาการเหนื่อย และผลการตรวจสาร LTE4 ในปัสสาวะหลังทดสอบโดยการกระตุ้นก็จะสูงและมีความสัมพันธ์กับ การเกิดอาการทางผิวหนังที่เกิดจากการทดสอบโดยการกระตุ้น ซึ่งแตกต่างกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะไว ต่อยาอย่างมีนัยสำคัญ [51]

Mastalerz L. และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมในครอบครัว โดย LTC4 synthase allelic variant. [52] ในชาวเอเชีย มีการศึกษาโดย Kim S.H และคณะพบว่า HLA-DRB1*1302-DQB1*0609-DPB1*0201 haplotype เป็นลักษณะทางพันธุกรรมที่สำคัญใน ผู้ป่วยชาวเกาหลีที่มีภาวะไวต่อยากกลุ่มแอสไพรินที่มีอาการลมพิษ [53] และการศึกษาล่าสุดใน เกาหลี โดย Bae J.S.และคณะ พบความผิดปกติของ 344C>T polymorphism ใน promoter ของ ยีน FcεRIα โดยในคนผิวขาวมีการศึกษาพบความผิดปกติของยีนนี้ในผู้ป่วยโรคหอบหืดโดยรวม แต่ไม่ได้ทำการแยกภาวะไวต่อยากกลุ่มนี้ในการศึกษา [54]

การดำเนินโรคและอาการ/อาการแสดง

ภาวะไวต่อยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ ที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ

Samter เป็นคนแรกที่ได้รายงานโรคนี้ โดยอธิบายถึงลักษณะสำคัญ 3 ประการที่เรียกว่า Classic triad หรือ Samter's triad คือ โรคหอบหืด, หอบหืด และ ภาวะไวต่อยาแอสไพริน [55] ต่อมาพบว่ามักมีองค์ประกอบที่สำคัญถึง 4 อย่าง นั่นคือมี ไซนัสอักเสบ เพิ่มขึ้นมา และ นอกจากนั้นยังพบว่ามักมีจมูกอักเสบแบบเรื้อรังร่วมด้วย [2,3]

ผู้ป่วยมักจะเริ่มต้นด้วยอาการอักเสบเรื้อรังของทางเดินหายใจส่วนบน คือ persistent Rhinosinusitis โดยช่วงแรกจะแยกกับโรคหวัดจากการติดเชื้อไวรัสได้ยาก แต่มีลักษณะเฉพาะคือ อาการจะเรื้อรังและรุนแรงเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ และมักจะมีไซนัสอักเสบเกิดขึ้นกว่าร้อยละ 90 ต่อมาจะพบริดสีดวงจมูกตามมาได้มาก และติดตามมาด้วยการอักเสบเรื้อรังของทางเดินหายใจส่วนล่างซึ่งทำให้เกิดโรคหอบหืดร่วมด้วย [2,4] โดยอาการแสดงของโรคจะเหมือนกันในทุกกลุ่มประชากรทั่วโลก [19,20] โดยการศึกษาขนาดใหญ่ในยุโรป [19] และสหรัฐอเมริกา[20] แสดงให้เห็นว่าอาการเริ่มแรกจะปรากฏที่อายุ 29 และ 34 ปีตามลำดับ ส่วนหอบหืดมักจะเกิดขึ้นใน 2-3 ปีต่อมาหลังอาการเริ่มแรก โดยอาการหอบหืดจะรุนแรงขึ้นเรื่อยๆแม้ว่าจะหลีกเลี่ยงยากลุ่มนี้แล้ว, มักจะรักษาได้ยาก และต้องใช้ในการรับประทานยาสเตียรอยด์บ่อยๆหรือต้องพ่นตลอดเวลา รวมถึงมีไซนัสอักเสบซึ่งจะกระตุ้นให้อาการหอบหืดแย่ลง และมาโรงพยาบาลด้วยอาการหอบเฉียบพลันได้บ่อย [4,19,20]

โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะเคยใช้ยาในกลุ่มนี้ได้มาก่อน แต่จะเกิดอาการแพ้ในเวลาต่อมาได้โดยมีอาการและความรุนแรงได้หลากหลาย ตั้งแต่ คัดจมูก, น้ำมูกไหล, จาม, คันจมูก, เยื่อบุตาอักเสบ และแดง, มีน้ำตาไหล, รอบตาบวม จนถึงหลอดลมตีบ ในบางคนอาจมีผื่นและผิวหนังแดงบริเวณศีรษะและลำคอได้ อาการคลื่นไส้และปวดท้องพบได้บ้าง ความรุนแรงอาจเกิดได้เพียงเล็กน้อย เช่น จมูกอักเสบ หรือไซนัสอักเสบ[56] ไปจนรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้จากภาวะAnaphylactic reactions [3,4,19,20] การเกิดกล่องเสียงบวม(laryngeal edema)เกิดขึ้นได้แต่ไม่บ่อย [4]

ในผู้ป่วยจะพบเซลล์ Eosinophil สูงขึ้นทั้งในเลือดและเสมหะ รวมถึงในชิ้นเนื้อจากหลอดลมด้วย และแม้ว่าสารInterleukin-5(IL-5) ในเลือดของผู้ป่วยจะอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่พบว่าเซลล์ในชิ้นเนื้อจากหลอดลม มีสาร IL-5 เพิ่มขึ้น [57] ผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง (Skin prick tests) เป็นบวกต่ออย่างน้อย 1 Aeroallergen คิดเป็นร้อยละ 34-64 ของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ [20,58]

ลักษณะอาการทางจมูกจะเป็นแบบเรื้อรังที่เรียกว่า Chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis โดยจะมีอาการคัดจมูกเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนถึงไม่ได้กลิ่น, มีpostnasal drainage และจะมีการติดเชื้อของไซนัสโดยเฉลี่ย 5-6 ครั้งต่อปี [20] ส่วนริดสีดวงจมูกจะมีขนาดใหญ่ขึ้นรวดเร็ว และต้องทำการผ่าตัดไซนัส หรือตัดริดสีดวงจมูก(polypectomy) โดยเฉลี่ย 3 ครั้งต่อคน [20]

ภาวะไวต่อยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ ที่มีอาการต่อระบบเยื่อบุและผิวหนัง

อาการที่พบคือ ลมพิษ(urticaria) และ/หรือ เกิดผิวหนังบวม(angioedema) หลังได้รับยาแอสไพริน โดยอาการเริ่มได้ตั้งแต่ 15 นาที จนถึง 24 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา โดยเฉลี่ยอยู่ที่ 1 ถึง 4 ชั่วโมง และมักจะหายใน 2-3 ชั่วโมง แต่กรณีที่รุนแรงเช่นมีผื่นทั่วทั้งตัว อาจนานถึง 10 วันหลัง

ได้รับยา โดยผื่นมักจะอยู่ที่บริเวณศีรษะและคอมากกว่าที่อื่น แต่ก็สามารถพบที่ลำตัวและ แขนขา ได้ [51]

ในผู้ป่วยบางรายอาจพบผลบวกของการทดสอบทางผิวหนังด้วย Autologous serum หรือ plasma ซึ่งแสดงให้เห็นว่าน่าจะมีโรคภูมิแพ้ตัวเอง (autoimmune) อยู่ [59] ภาวะไวต่อยาในกลุ่ม แอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ชนิดที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนังมักจะเกิด อาการไปตลอดแม้ว่าอาจจะไม่นานเท่ากลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ โดย Szczeklik A. และคณะพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้ 22 รายซึ่งผลการกระตุ้นโดยแอสไพริน เกิดลมพิษ/ภาวะผิวหนังบวม angioedema ในเวลา 4 ปีต่อมาเมื่อทำการกระตุ้นซ้ำ มี 14 รายที่ยังมีผลบวกต่อการกระตุ้น [4]

ปฏิกิริยาแพ้ระหว่างกลุ่ม(Cross-reactions) ของยาแอสไพริน และยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มี สารสเตียรอยด์

โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีภาวะไวต่อยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ แบบผ่านกลไกเอนไซม์คอกัววัน(ประเภทที่ 1-3 ตามตารางที่ 2-1) ก็แพ้ยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ต้าน เอนไซม์คอกัววัน ดังแสดงในตารางที่ 2-4 ทุกตัว ส่วนประเภทอื่นๆ (ประเภทที่ 4 ถึง ประเภทที่8 ตามตารางที่ 2-1) มักจะแพ้ยาแค่ตัวเดียวที่มีอาการ หรืออาจแพ้ยาที่มีสูตรโครงสร้างเหมือนหรือ ใกล้เคียงกันเท่านั้น ในประเทศสหรัฐอเมริกาในกลุ่มนี้ที่มีอาการแพ้มากที่สุดคือ ยาแอสไพรินคิด เป็นร้อยละ 80 รองมาคือ Ibuprofen ร้อยละ 41 [20]

ตารางที่ 2-3: ยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ ที่มีฤทธิ์ต้านเอนไซม์คอกัววัน (COX-1 Inhibitor NSAIDs) [1-4]

ชื่อสามัญทางยา	ชื่อการค้า	ชื่อที่ใช้ในประเทศไทย
Acetylsalicylic acid	Aspirin	ASA, Aspirin
Benoxaprofen	Oraflex	-
Diclofenac	Voltaren, Cataflam	Voltaren
Diflunisal	Doobid	-
Etodolac	Lodine	-
Fenoprofen	Nalfon	-
Flurbiprofen	Ansaid	-
Ibuprofen	Motrin, Rufen, Advil	Brufen, Ibrofen
Indomethacid	Indocin	Indocid, Indomed, IDC
Ketoprofen	Orudis, Oruval	Kaprofen, Oruval

ตารางที่ 2-3 (ต่อ): ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์
ที่มีฤทธิ์ต้านเอนไซม์คอกัววัน (COX-1 Inhibitor NSAIDs) [1-4]

ชื่อสามัญทางยา	ชื่อการค้า	ชื่อที่ใช้ในประเทศไทย
Ketorolac	Toradol	-
Mefenamic acid	Ponstel	Ponstan, Fenamic
Metamizole	Pyralginum	Novalgin, Centagin
Naproxen	Naprosyn	Naprosyn
Oxaprozin	Daypro	-
Piroxicam	Feldene	Feldene
Sulindac	Clinoril	Clinoril
Tolmetin	Tolectin	-

ยาอะเซตามิโนเฟน(พาราเซตามอล) เป็นยาที่มีฤทธิ์ต้านเอนไซม์คอกัววันแบบอ่อน (weak COX-1 Inhibitor) ซึ่งสามารถใช้ได้อย่างค่อนข้างปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีภาวะไตต่อยากลุ่มนี้ [41] อย่างไรก็ตามมีรายงานการเกิดอาการทางระบบทางเดินหายใจแบบไม่รุนแรงในการใช้ยาอะเซตามิโนเฟน $\geq 1,000$ มิลลิกรัม โดยความชุกของการแพ้ยาอะเซตามิโนเฟน (จากผลการทดสอบโดยการกระตุ้นด้วยยา) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตต่อยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ที่มีอาการหอบหืด คิดเป็นร้อยละ 2.9 ถึง 34 [4,41] ทั้งนี้ขึ้นกับวิธีการทดสอบโดยการกระตุ้นด้วยยา และปริมาณยาอะเซตามิโนเฟนที่ใช้ในการทดสอบ [18] Kivity S.และคณะได้รายงานถึงผู้ป่วยที่มีทั้งภาวะไตต่อยาแอสไพรินและยาอะเซตามิโนเฟนในรายเดียวกัน [60] แต่จาก Meta-analysis พบว่าผู้ป่วยโรคหอบหืดที่มีภาวะไตต่อทั้งยาแอสไพรินและยาอะเซตามิโนเฟนน้อยกว่าร้อยละ 2 [9] และในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการแพ้เป็นแบบไม่ผ่านกลไกทางเอนไซม์คอกัววัน [2,4]

โดยทั่วไปผู้ป่วยที่มีภาวะไตต่อยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์แบบผ่านกลไกเอนไซม์คอกัววัน มักจะใช้ยาแก้ปวดที่มีฤทธิ์ต้านเอนไซม์คอกัววันแบบอ่อน(weak COX-1 Inhibitor) หรือยาแก้ปวดอักเสบที่มีฤทธิ์ต้านเอนไซม์คอกัววัน(COX-2) ทั้งแบบไม่จำเพาะ(Non-selective COX-2 Inhibitor) และแบบจำเพาะ(Selective COX-2 Inhibitor) ตามตารางที่ 2-5 ได้อย่างปลอดภัย [41,61-66] แต่อาจเกิดอาการไตต่อยาแก้ปวดอักเสบที่มีฤทธิ์ต้านเอนไซม์คอกัววันแบบไม่จำเพาะถ้าใช้ในปริมาณสูง และมีรายงานการแพ้ยาแก้ปวดอักเสบที่มีฤทธิ์ต้านเอนไซม์คอกัววันแบบ

จำเพาะได้เช่นกัน โดยน่าจะเกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันมากกว่าภาวะไวต่อยาโดยผ่านเอนไซม์คอกกวิน [67]

ตารางที่ 2-4: ยาที่มีโอกาสแพ้ระหว่างกลุ่มได้น้อย ในผู้ที่มีภาวะไวต่อ
ยาในกลุ่มแอสไพริน / ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ [4]

Table 69.2 -- Non-steroidal antiinflammatory drugs usually well tolerated in aspirin-induced asthma	
Generic	Brand name(s)
Weak inhibitors of COX-1	
Acetaminophen (paracetamol)	Tylenol
Salsalate	Disalcid
Azapropazone	Apazone
Choline magnesium trisalicylate	Trilisate
Diflunisal	Dolobid
Preferential inhibitors of COX-2 well tolerated at lower doses but may precipitate reactions at higher doses	
Meloxicam	Mobic
Nimesulide	Aulin, Nimesil
Selective inhibitors of COX-2	
Celecoxib ^{##}	Celebrex
Etoricoxib ⁺	Arcoxia
Lumiracoxib ⁺	Prexige
Parecoxib ⁺	Dynastat
Rofecoxib ⁺	Vioxx
Valdecoxib ⁺	Bextra

การวินิจฉัยภาวะไวต่อยาแอสไพริน / ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์
และยาอะเซตามิโนเฟน

นอกจากประวัติการใช้ยาและปฏิกิริยาจากยาโดยละเอียดแล้ว ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจร่างกายในส่วนที่เกี่ยวข้องกับภาวะไวต่อยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบกลุ่มไม่มีสารสเตียรอยด์ และยาอะเซตามิโนเฟนอย่างเหมาะสมตามอาการและอาการแสดงที่เกี่ยวข้อง และควรได้รับการยืนยันการวินิจฉัยทางคลินิก และ / หรือ ทางห้องปฏิบัติการที่สามารถดำเนินการได้ ดังนี้

การวินิจฉัยทางคลินิก

การกระตุ้นด้วยยาที่มีประวัติหรือสงสัยว่ามีอาการแพ้(Provocation Test) สามารถใช้ทดสอบได้ทั้งผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน หรือไม่ใช่จากภูมิคุ้มกัน[1-5,13,14] โดยประกอบไปด้วย

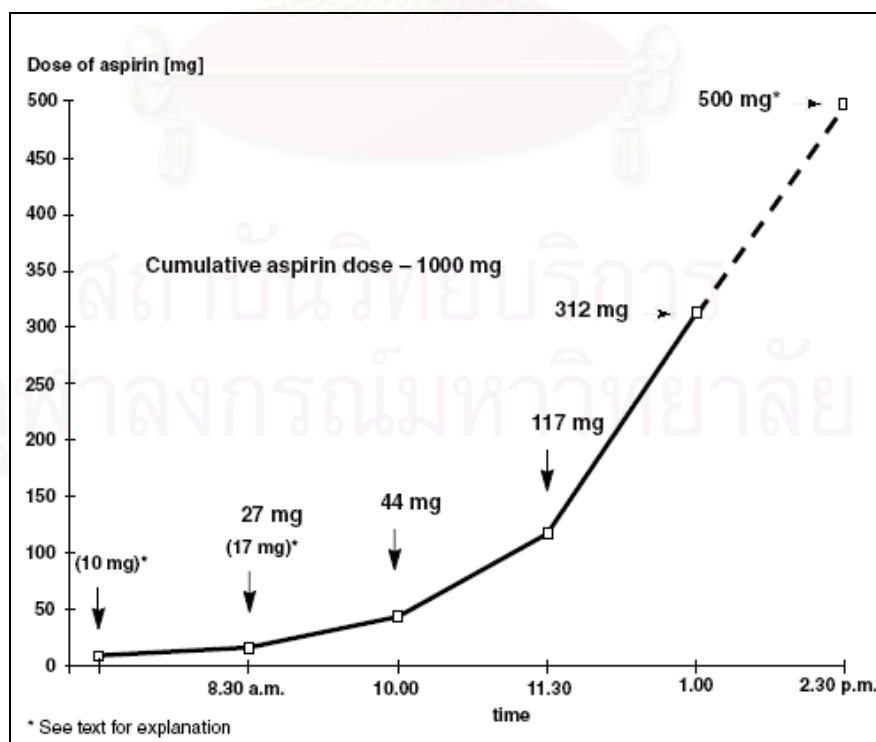
1. การทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ (Oral Provocation Test) ยังคงเป็นการวิธีการวินิจฉัยมาตรฐานที่ดีที่สุด(Gold standard)ในปัจจุบัน สามารถใช้ได้กับยาทุกชนิด ไม่ว่าจะเป็นแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบกลุ่มไม่มีสารสเตียรอยด์ และยาอะเซตามิโนเฟน โดยใช้ได้ทั้งในกลุ่มที่เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันหรือไม่ใช่จากภูมิคุ้มกัน แต่มีข้อเสียคือ ผู้ป่วยจะต้องมีค่าFEV1 เบื้องต้นอย่างน้อยร้อยละ 70, ใช้เวลาการทดสอบนานกว่าวิธีอื่นๆ, ต้องนอนโรงพยาบาลขณะทำการทดสอบ และอาจเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้มากกว่าวิธีอื่นๆ [2,14] โดยการทดสอบมีแบบ 1 วัน และ 3 วัน ดังตารางที่ 2-5 และรูปที่ 2-3 ตามลำดับ

ตารางที่ 2-5: Protocol การทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้แบบ 3 วัน [1]

Table 93-1. Oral Challenge Protocol to Detect Respiratory Reactions Induced by Acetylsalicylic Acid (ASA)<sup>^{*}

Time	ASA doses (mg)		
	Day 1	Day 2	Day 3
7 am	Placebo	30	100-150
10 am	Placebo	45-60	150-325
1 pm	Placebo	60-100	650

^{*}Start challenges, if baseline forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) is 70% or greater than predicted, without bronchodilator. Alternatively, if the absolute FEV₁ value is greater than 1.5 L and represents the best prior FEV₁ value, proceed with oral challenge. On the placebo day, FEV₁ values should vary by <10% from baseline, and starting FEV₁ value on day 2 should be within 10% of the starting value on day 1.
 [dagger]Aspirin doses should be individualized: start with 30 mg of ASA in everyone but increase to 45 mg for the second dose if the historical reaction was severe or to 60 mg if the historical reaction was milder.



รูปที่ 2-3: Flow chart ของการทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้แบบ 1 วัน [14]

2. การทดสอบโดยการกระตุ้นทางหลอดลม(Bronchial(Inhaled) Provocation Test) ด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท(Lysine-Acetylsalicylate; Lysine-ASA) เป็นการวินิจฉัยที่ได้มาตรฐานใกล้เคียงกับการทดสอบโดยทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ในผู้ป่วยที่มีแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบกลุ่มไม่มีสารสเตียรอยด์ที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ [13,14]

3. การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก (Nasal Provocation Test) ด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท เป็นวิธีหนึ่งที่ได้มาตรฐาน, ปลอดภัยโดยไม่มีรายงานการเกิดผลข้างเคียงรุนแรง(Systemic reaction) [15-16] สะดวกและได้ผลดี จึงเป็นหนึ่งในทางเลือกการวินิจฉัยผู้ป่วยที่กลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจที่มีอาการทางจมูก ที่ไม่สะดวกหรือมีข้อห้ามไม่สามารถทำการทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ หรือการทดสอบโดยการกระตุ้นทางหลอดลมได้ เช่น มีภาวะแพ้ยารุนแรงแบบ Anaphylaxis, ไม่สามารถคุมภาวะหอบหืดให้พร้อมทำการทดสอบโดย 2 วิธีข้างต้นได้ [14] ในประเทศสหรัฐอเมริกาซึ่งไม่มีสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทใช้ ได้ทดลองนำยาคีโตโรแลค (Ketorolac) ซึ่งเป็นยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์แบบฉีดที่มีใช้ มากกระตุ้นทางจมูกแทน สารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท พบว่าได้ผลดีและปลอดภัยเช่นเดียวกัน [68] การใช้ยา Fluticasone พ่นจมูกเป็นระยะเวลาติดต่อกัน 4 สัปดาห์อาจทำให้ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทลดลงได้ [69]

เนื่องจากความไว(Sensitivity) ของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกต่ำกว่า การทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ หรือการทดสอบโดยการกระตุ้นทางหลอดลม ในกรณีที่ทำการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกแล้วผลเป็นลบและยังมีประวัติที่สงสัย ควรทำการทดสอบต่อโดย 2 วิธีข้างต้นโดยเลือกวิธีใดวิธีหนึ่งตามข้อบ่งชี้ต่อไป [14]

ปัจจุบันยังไม่มีคำแนะนำการใช้การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกในผู้ป่วยที่แพ้ยากลุ่มแอสไพรินที่มีอาการในแบบอื่นๆ เช่น กลุ่มที่แพ้ยาที่มีอาการต่อเยื่อหูหรือผิวหนัง

4. Intravenous Provocation test ไม่เป็นที่นิยมและมีที่ใช้น้อยมาก [2] เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงกว่าวิธีอื่น แต่ยังไม่นิยมทำในประเทศญี่ปุ่น [4]

การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ (in vitro test)

ในปัจจุบันยังเป็นการวินิจฉัยที่ใช้การทำวิจัยมากกว่าใช้ในทางปฏิบัติจริง เพราะมีความซับซ้อนในทางปฏิบัติ ต้องอาศัยบุคลากรซึ่งมีความชำนาญ, เครื่องมือและน้ำยาตรวจที่มีราคาแพง และใช้เวลาในการตรวจนาน แต่มีข้อดี คือ ไม่ต้องทดสอบโดยการกระตุ้นกับผู้ป่วย ซึ่งปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยมากขึ้นเรื่อยๆและมีโอกาสพัฒนาเพื่อมาประยุกต์ใช้จริงต่อไปในอนาคต ตัวอย่างของการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่

1. Cellular Allergen Stimulation Test (CAST) คือ การกระตุ้นเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยด้วยยาที่สงสัย แล้วนำสารที่หลั่งออกมาจากเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วย (supernatant) ไปตรวจหา สาร 15-HETE หรือสาร Sulfidoleukotriene (sLT) ที่จะผลิตออกมาในกรณีมีการแพ้ยาในกลุ่มที่ผ่านกลไกเอนไซม์คอกวัน ซึ่งพบว่ามีค่าเฉพาะ และมีความไวต่ำกว่าการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการวิธีอื่น [11,12]

2. Flowcytometric Basophil Activation Tests (FAST) คือ การกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิด Basophil ของผู้ป่วยด้วยยาที่สงสัย แล้วนำไปตรวจโดยวิธี Flowcytometry เพื่อบันทึกจำนวนเซลล์ Basophil ที่ถูกกระตุ้น (Activated Basophil) ใช้ในการแพ้ยาที่เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันแบบที่ 1 (Type 1 Hypersensitivity) หรือกลุ่มอาการแพ้ยาแบบเฉียบพลันที่ผ่านกลไกเอนไซม์คอกวัน ซึ่งพบว่ามีค่าเฉพาะสูง แต่มีความไวต่ำ และยังมีปัญหาในการปฏิบัติซึ่งต้องการความชำนาญสูง [11,12]

3. Lymphocyte Transforming Test (LTT) คือ การกระตุ้นเม็ดเลือดขาวชนิด Lymphocyte ด้วยยาที่สงสัย แล้วนำไปตรวจหาปฏิกิริยาที่ถูกกระตุ้น ใช้เฉพาะในการแพ้ยาที่เกิดปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันแบบที่ 4 (Type 4 Hypersensitivity) ที่เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน [2]

นอกจากนี้ยังมีการใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการร่วมกับการตรวจโดยการกระตุ้น เช่น การวัดระดับสาร Leukotriene E_4 (LTE_4) ในปัสสาวะ [70,71] หรือการตรวจเซลล์ (Cytology) จากน้ำล้างจมูกหรือเยื่อจมูก [72] หลังการทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ หรือการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทเพื่อเพิ่มความไวและความจำเพาะของการวินิจฉัย

การป้องกันและการรักษา

เนื่องจากยากลุ่มยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบกลุ่มไม่มีสารสเตียรอยด์ และยาอะเซตามิโนเฟน มีจำหน่ายอย่างแพร่หลายและหาซื้อได้ทั่วไป จึงควรมีการให้ความรู้แพทย์, เกสซิก และประชาชนทั่วไปถึงการเกิดภาวะไวต่อยา / การแพ้ยา รวมถึงผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไวต่อยาในกลุ่มนี้ ในการป้องกันและรักษานั้น ได้แก่

1. หลีกเลี่ยงยาที่มีประวัติแพ้ และยาแอสไพริน / ยาแก้ปวดอักเสบที่มีฤทธิ์ต้านคอกวัน (COX-1 Inhibitor) ในกรณีที่แพทย์วินิจฉัยว่ามีการแพ้ยาในกลุ่มนี้แบบมีภาวะไวต่อยาผ่านกลไกเอนไซม์คอกวัน ควรให้ความรู้และรายชื่อยาที่อยู่ในกลุ่มนี้ตามตารางที่ 2-4 และระมัดระวังในการใช้ยากลุ่มนี้ แม้ว่าจะเป็นรูปแบบการใช้เฉพาะที่ เช่น ทางผิวหนัง หรือในยาหยอดตาซึ่งมีรายงานการเกิดอาการแพ้ได้ [4] รวมถึงออกบัตรแพ้ยาให้แก่ผู้ป่วยพกติดตัว

2. เลี่ยงไปใช้ยาที่มีโอกาสเกิดการแพ้ระหว่างกลุ่ม(Cross reactions) ได้น้อย เช่น กลุ่มคอกซิบ (coxibs), ยาในกลุ่มมอร์ฟีนหรือโคเดอีน(codeine) เพื่อรักษาอาการปวดแบบเฉียบพลัน [1-4] และยา Azapropazone[73] Choline magnesium trisalicylate [74] Salsalate [75] แม้ว่าจากการศึกษาการให้ยาที่กล่าวมาจะปลอดภัย แต่แนะนำให้ยาครั้งแรกในการดูแลของแพทย์ [1-4]

3. ยาด้านลิวโคไตรอีน (Leukotriene Inhibitor)

Dahlen B. และคณะแสดงถึงประโยชน์ในผู้ป่วยหอบหืดที่แพ้ยาในกลุ่มแอสไพริน โดยได้ใช้ยา Zileuton เป็นเวลา 6 สัปดาห์ในผู้ป่วย 40 คนเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าZileuton ทำให้สมรรถภาพปอดดีขึ้น ช่วย, ลดการใช้ยาขยายหลอดลม และทำให้การได้กลิ่นในผู้ป่วยดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ [76] ส่วน Pauls J.D.และคณะพบว่าการใช้ Zileuton 600 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง ช่วยยับยั้งหลอดลมบีบหดตัวได้เพียงบางส่วน [77]

Dahlen S. และคณะทำการศึกษายา Montelukast โดยใช้ยา 10 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์เทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่ายา Montelukast ช่วยควบคุมอาการหอบ และทำให้สมรรถภาพปอดดีขึ้น (FEV1 เพิ่มขึ้นร้อยละ 10.2) [78] และมีการศึกษาอื่นๆที่แสดงให้เห็นว่ายา Montelukast ช่วยทำให้อาการทางจมูกดีขึ้นเทียบเท่ากับกลุ่มควบคุม และลดการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานลงได้ [79,80]

แต่ผลการรักษาหอบหืดด้วยยาด้านลิวโคไตรอีน ในผู้ป่วยหอบหืดที่แพ้ยาในกลุ่มแอสไพริน ไม่ได้ดีกว่าในผู้ป่วยหอบหืดที่ไม่แพ้ยาแอสไพริน [81,82] ซึ่งอาจอธิบายจากการตอบสนองของการรักษาด้วยยาด้านลิวโคไตรอีนซึ่งได้ประโยชน์ดีกว่าในผู้ป่วยที่มีหอบหืดที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมร่วมด้วย คือ Variant C allele of LTC4 synthase [82,83] และ HLA-DPB1*0301 marker [84] เมื่อเทียบกับผู้ป่วยหอบหืดที่แพ้ยาในกลุ่มแอสไพรินที่ไม่มีความผิดปกติดังกล่าว

4. การรักษาโรคที่เกิดจากภาวะไวต่อยา

4.1 โรคหอบหืด (Aspirin induced Asthma) ให้การรักษาตามคำแนะนำมาตรฐานในการรักษาหอบหืดทั่วไป

4.2 โรคจมูกอักเสบ, ไซนัสอักเสบเรื้อรัง และริดสีดวงจมูก (Aspirin-sensitive Rhinitis, Rhinosinusitis and Nasalpolyps) มักจะพบ 3 โรคนี้ร่วมกันในผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ โดยจะมีอาการเรื้อรังและรักษาค่อนข้างยากในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากให้การรักษาตามคำแนะนำมาตรฐานในการรักษาทั่วไป คือการให้ยาสเตียรอยด์แบบพ่นจมูกและชนิดรับประทานตามข้อบ่งชี้, ให้ยาลดอาการคัดจมูกแบบพ่นและรับประทานเพื่อลดอาการ และทำการผ่าตัดทางจมูกต่างๆ เช่น polypectomy, functional endoscopic sinus surgery(FESS) เมื่อการ

ใช้ยาไม่ได้ผล [1-4] แต่ผู้ป่วยมักจะดีขึ้นชั่วคราว [85,86] และมีโอกาสกลับเป็นซ้ำ โดยเฉลี่ยต้องรับการรักษาซ้ำทุก 3 ปี [20]

4.3 โรคลมพิษ/ภาวะผิวหนังบวม(Angioedema) โดยทั่วไปใช้การรักษาด้วยยาต้านฮีสตามีนชนิดรับประทานหรือฉีดก็มักจะเพียงพอ แต่ในรายที่รุนแรง เช่นมีภาวะผิวหนังบวม Angioedema มาก หรือกล่องเสียงบวม(Laryngeal edema) อาจต้องใช้ยาฉีดอีพิเนฟริน (epinephrine) และยาสเตียรอยด์ในการรักษา [1-4]

5. Aspirin Desensitization

วัตถุประสงค์ของการทำ Aspirin Desensitization [87-90] คือ

1. เพื่อป้องกันการภาวะไวต่อยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ที่ต้องใช้ยาในกลุ่มนี้ในระยะยาว เช่น โรคหัวใจรูมาติก(Rheumatic heart disease)
2. เพื่อป้องกันภาวะอักเสบเรื้อรังในผู้ป่วย จากฤทธิ์ต้านการอักเสบจากการทำ Aspirin Desensitization ให้สามารถควบคุมโรคไขข้ออักเสบ, ริดสีดวงจมูก และ หรือโรคหอบหืดได้ดีขึ้น และสามารถหยุด หรือลดการรับประทานยาสเตียรอยด์ลงได้

หลักการทำ Aspirin Desensitization ได้แก่

1. ต้องทำในโรงพยาบาลซึ่งมีเครื่องมือและทีมการกู้ชีพ(CPR) ที่พร้อม
2. พิจารณาว่าปฏิกิริยาของผู้ป่วยรายนั้นว่าเป็นแบบใดและดูความรุนแรง แล้วจึงเริ่มด้วยการทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ (Oral Provocation Test) แบบ 3 วันตามตารางที่ 2-5 ในกรณีที่มีปฏิกิริยาแบบรุนแรง หรือกรณีที่ไม่รุนแรงสามารถเริ่มด้วยแบบ 1 วัน ตามรูปที่ 2-3 ได้
3. เมื่อทราบขนาดของยาที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาตามข้อ 2 ปัจจุบันแนะนำให้ค่อยๆเพิ่มขนาดของยา จนได้ desensitization state ภายใน 2 หรือ 3 วัน (เชื่อว่า จะเกิด desensitization state ภายใน 2-5 วัน) จนกระทั่งเกิดปฏิกิริยาจากยาแบบน้อยๆ หลังจากนั้นจึงค่อยๆเพิ่มขนาดต่อไปจนได้ขนาดยาที่ต้องการ โดยทั่วไปอยู่ที่ 650–1300 มิลลิกรัม/วัน [89]
4. ในกรณีที่มีการหยุดยาแอสไพรินนานกว่า 2 วัน เชื่อว่าผลของการทำ Aspirin desensitization จะหมดไป แนะนำให้ทำ Aspirin Desensitization ใหม่ มิฉะนั้นอาจเกิดปฏิกิริยาไวต่อแอสไพรินขึ้นใหม่ได้
5. ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องใช้ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ตัวอื่นๆ หรือเปลี่ยนจากตัวหนึ่งไปเป็นอีกตัวหนึ่งโดยไม่หยุดยา ก็สามารถทำได้อย่างปลอดภัย และยังคงรักษาภาวะ desensitization state ไว้ได้

การทำ Aspirin desensitization มีความปลอดภัยดี แต่มีผู้ป่วยบางราย(ประมาณร้อยละ 15-20) ต้องหยุดยา เนื่องจากผลข้างเคียงของแอสไพริน ที่พบบ่อยคือ ภาวะอาหารอักเสบ [90] เมื่อผู้ป่วยอยู่ในระยะ desensitization state

มีการศึกษา โดย Grzelewska-Rzymowska I. และคณะได้ทดลองนำ Aspirin desensitization มาใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไวต่อยาในกลุ่มนี้แบบมีอาการทางเยื่อและผิวหนัง 22 คน โดยการเพิ่มขนาดยาแอสไพรินทุก 24 ชั่วโมงจนกระทั่งถึงขนาด 600 มิลลิกรัม/วัน ตามที่ต้องการใน 2-14 วัน โดยมีผลเป็นที่น่าพอใจ [91] และ Wong J.T และคณะ พบว่า ในการทำ rapid oral challenge aspirin desensitization ในผู้ป่วยโรคหัวใจ coronary ที่มีอาการลมพิษ / ภาวะผิวหนังบวมจากแอสไพริน ได้ผลดีเช่นเดียวกัน [92]

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาโดยนำสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทหยอดจมูก โดยใช้หลักการของ Aspirin desensitization เพื่อรักษาโรคหิดสีดวงจมูกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในเบื้องต้นและเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมพบว่าประสบความสำเร็จดี โดยช่วยลดขนาดของริดสีดวงจมูก และการได้กลิ่นกลับมาดีขึ้น [4]

บทที่ 3

การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก

การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก (Nasal Provocation / Nasal Challenge Test) เป็นวิธีการตรวจเพื่อศึกษาการทำงานของเยื่อจมูก และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของจมูก ทั้งในคนปกติ และผู้ป่วยที่เป็นโรคทางจมูกต่างๆ เพื่อศึกษาพยาธิสภาพ ใช้แยกโรคและวินิจฉัยโรคทางจมูก ทั้งในผู้ป่วยจมูกอักเสบซึ่งไม่ได้เกิดจากภูมิแพ้ (Non-allergic Rhinitis) และ จมูกอักเสบภูมิแพ้ (Allergic Rhinitis) โดยถือเป็นวิธีการตรวจมาตรฐาน(Gold standard) ในการวินิจฉัยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ รวมถึงใช้เป็นเครื่องมือศึกษาผลการรักษาโรคทางจมูกด้วยยาหรือวิธีการต่างๆ [93]

เนื่องจากระบบทางเดินหายใจ เยื่อจมูก และเยื่อทางเดินหายใจส่วนล่าง มีความคล้ายคลึงกันเป็นอย่างมาก(United Airway) การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารก่อภูมิแพ้, สารกระตุ้นอื่นๆ, การกระตุ้นทาง biochemical mediators, physical stimuli และ environmental irritants จึงมีประโยชน์ช่วยในการศึกษาและวินิจฉัยโรคในระบบทางเดินหายใจส่วนล่างด้วย โดยเฉพาะในโรคหอบหืด [94]

ประโยชน์ของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก [94]

1. ใช้ในงานวิจัยเกี่ยวกับจมูกในด้านต่างๆ
2. ใช้ในการศึกษาพยาธิกำเนิดของโรคทางจมูก
3. ใช้ในการวินิจฉัยโรคภูมิแพ้จมูกอักเสบ(Allergic Rhinitis)
4. ใช้ในการวินิจฉัยการแพ้ยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสเตียรอยด์ที่มีอาการทางจมูก
5. ใช้ในการศึกษาติดตามผลการรักษาโรคทางจมูกด้วยยา หรืออิมมูนบำบัด(Allergen immunotherapy)

ในหลายประเทศในยุโรป ได้ใช้ การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารก่อภูมิแพ้ (Nasal Allergen Provocation) ในการวินิจฉัยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ทางคลินิกอย่างแพร่หลาย แต่ในอังกฤษและสหรัฐอเมริกา มักใช้ในงานวิจัยเป็นหลัก

การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารก่อภูมิแพ้(NASAL ALLERGEN PROVOCATION)

การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารก่อภูมิแพ้เริ่มต้นครั้งแรกที่ประเทศอังกฤษ ในปี ค.ศ. 1873 โดย Charles Harrison Blackley [93] โดยทั่วไปมักใช้สารก่อภูมิแพ้รูปแบบน้ำแล้วใช้วิธีพ่นสเปรย์ในจมูก และสังเกตอาการที่เกิดขึ้น

กลไกการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้จากการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก

เมื่อนำสารคัดหลั่งจากจมูกมาตรวจพบว่าการหลั่ง inflammatory mediators ที่สำคัญ เช่น สารฮีสตามีน, สารCysteinylleukotrienes, Prostaglandins และBradykinin ในช่วงแรก(early phase) ของการทดสอบ และในระยะต่อมา(late phase) [94,95] นอกจากการหลั่ง cytokines ต่างๆแล้ว ยังพบ inflammatory cells ในเยื่อจมูกและสารคัดหลั่งจากจมูก [94] โดยวิธีการตรวจต่างๆดังจะได้กล่าวต่อไป

ดังนั้นการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารก่อภูมิแพ้้นอกจากช่วยวินิจฉัยแล้วยังมีประโยชน์ในการศึกษากลไกและพยาธิกำเนิดของโรคภูมิแพ้ด้วยการคัดเลือกผู้ป่วยหรืออาสาสมัคร และข้อควรระวัง

ผู้ป่วยหรืออาสาสมัครควรได้รับการตรวจด้วย rhinoscopy (anterior rhinoscopy หรือกล้อง endoscopy) ก่อนการทำการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกทุกคน เพื่อดูลักษณะเยื่อโพรงจมูก ก่อนการทดสอบ และแยกภาวะที่มีผลรบกวนหรือเป็นข้อห้ามของการทดสอบ เช่น การอุดตันของจมูกอย่างรุนแรง, ผนังกันจมูกทะลุ เป็นต้น

แม้ว่าการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกจะปลอดภัย แต่ควรระวังระดับระวังและหลีกเลี่ยงในกรณีต่อไปนี้ [94]

1. ภาวะอักเสบเฉียบพลันของจมูก หรือโพรงไซนัส
2. โรคหอบหืดที่ควบคุมยาก (poorly controlled asthma)
3. มีประวัติอาการข้างเคียงรุนแรง(systemic reactions) ต่อการทำอิมมูนบำบัด หรือการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง(skin testing)
4. มีประวัติภาวะผิวหนังบวมแบบ Oral หรือ Oropharyngeal Angioedema
5. ได้รับยาที่มีโอกาสกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาต่อทางเดินหายใจส่วนล่าง หรืออาการข้างเคียงรุนแรง (systemic reactions) เช่น ACE-inhibitors or β -adrenergic blockers

โดยผู้ป่วยหรืออาสาสมัครต้องหยุดยาที่มีผลต่อการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก เช่นเดียวกับการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง ดังตารางที่ 3-1 นอกจากนั้นแล้ว การทำอิมมูนบำบัด, immunosuppressive therapy และยา tricyclic antidepressants ก็อาจทำให้เกิดผลลบลงได้

ตารางที่ 3-1: ยาที่มีผลและแนะนำระยะเวลาที่ต้องงดยา ก่อนการทำการทดสอบ โดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารก่อภูมิแพ้ [94]

ชื่อยา	ระยะเวลาในการงดใช้ยา(วัน)
Corticosteroid, nasal	7
Corticosteroid, oral	7
Antihistamine, nasal	3
Antihistamine, oral	3-10
Leukotriene(cysLT1) receptor antagonists	7
Alpha-Adrenergic agonists, oral or nasal	1
Chromones, nasal	3
Inhaled bronchodilators	None
Inhaled corticosteroids	None

สารที่ใช้ในการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก

น้ำยาสกัดสารก่อภูมิแพ้ (allergenic extracts) คือน้ำยาที่สกัดออกมาจากสารก่อภูมิแพ้ เช่น ไรฝุ่น แมลงสาบ ละอองเกสรหญ้า เป็นต้น โดยนำสารก่อภูมิแพ้ที่ได้มาจากสารธรรมชาติมาสกัด แล้วผ่านกระบวนการทำให้บริสุทธิ์และปราศจากเชื้อโรค โดยโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบยังไม่เสื่อมสภาพ และยังคงคุณสมบัติการเป็นสารก่อภูมิแพ้ หลังจากนั้นก็นำมาผสมกับสารทำละลายให้เจือจางลง เช่น 50% glycerol, 0.03% human serum albumin [93,94]

การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วย กายภาพ, สารเคมี และสารชีวเคมี (NASAL PROVOCATION TEST with PHYSICAL, CHEMICAL, and BIOCHEMICAL STIMULI) การกระตุ้นทางกายภาพ (PHYSICAL STIMULI) [94]

ผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบเรื้อรังมักจะมีอาการทางจมูกที่แย่ลงเมื่ออากาศเย็น ดังนั้นจึงมีการศึกษาถึงอากาศเย็นที่มีผลทางจมูกด้วยหลายวิธีการ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าอาการทางจมูกที่เกิดจากอากาศเย็นและแห้ง ได้แก่ น้ำมูกไหล, คัดจมูก, แสบจมูก ซึ่งเกี่ยวข้องกับ sensorineural activation และ mast cell หลั่ง mediator ออกมา นอกจากนี้ในบางรายอาจเกี่ยวข้องกับการที่อากาศเย็นทำให้ความสามารถในการสร้างความชุ่มชื้นให้แก่เยื่อจมูกลดลง เป็นผลให้เกิดภาวะน้ำมูกมีความเข้มข้นสูงขึ้น(hyperosmolarity), เยื่อจมูกหลุดลอก หรือมีภาวะจมูกตบสนองไว

ผิดปกติ(nasal hyperresponsiveness) และสามารถใช้ในการกระตุ้นด้วยอากาศเย็นและแห้งเพื่อแยกผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบเรื้อรัง(ทั้งภูมิแพ้และไม่ใช่ภูมิแพ้) ออกจากคนปกติได้ นอกจากนี้ยังมีการใช้ น้ำเกลือ sodium chloride หรือ mannitol ที่มีความเข้มข้นสูง (Hyperosmolar solutions) เพื่อกระตุ้นเซลล์ Mast cell เพื่อเลียนแบบปฏิกิริยาจากอากาศเย็น [94]

การกระตุ้นโดยสารจากธรรมชาติ และ สารระคายเคือง (NEURAL AND IRRITANT STIMULI)

1. Capsaicin [94]

เป็นสารที่อยู่ในพริก ซึ่งจะออกฤทธิ์ที่ vanilloid receptor TRPV1 ซึ่งมีผลต่อ ion channel responsible สำหรับการรับรู้ความเผ็ดร้อน(noxious heat) capsaicin receptorจะอยู่บริเวณกลุ่มของใยประสาทที่ไม่มีไมอีลิน(unmyelinated nerve fibers) ชนิด slow-conducting sensory โดย Capsaicin จะกระตุ้นใยประสาทเหล่านี้ที่อยู่บนเยื่อจมูกทำให้เกิดอาการแสบ และน้ำมูกไหล

Capsaicin ขนาดสูงจะทำให้เกิด plasma extravasation และเกิดการอักเสบ จึงอาจสรุปได้ว่า ผลของ capsaicin จะทำให้เกิดการหลั่ง inflammatory neuropeptides ซึ่งอยู่ที่ปลายประสาท มีการศึกษาพบว่าการตอบสนองของทางจมูกต่อสาร Capsaicin จะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้จมูกเรื้อรัง เมื่อเทียบกับคนปกติ

2. Irritants and air pollutants [93,94]

อาการทางจมูกมักจะแย่ลงเมื่อกระทบกับสารระคายเคือง สารระคายเคืองที่พบได้บ่อยที่สุดคือ คาร์บอนหรือ, volatile organic compounds และสารทำความสะอาด เช่น คลอรีน หรือแอมโมเนีย ได้มีการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารต่างๆเหล่านี้ นอกจากนั้นยังมีมลภาวะต่างๆที่นำมาทดสอบ ได้แก่ โอโซน และอนุภาคของดีเซล(diesel exhaust particles; DEP) ซึ่งเป็นมลภาวะที่ทำให้เกิดอาการทางจมูกได้บ่อยเช่นเดียวกัน

การกระตุ้นทางสารชีวเคมี (BIOCHEMICAL STIMULI)

1. สารฮีสตามีน(Histamine) / เมตาโคลีน (Metacholine)

โดยการใช้สารละลายฮีสตามีน หรือเมตาโคลีนที่ความเข้มข้นต่างๆ ใส่เข้าไปในโพรงจมูก เพื่อทดสอบปฏิกิริยาแบบไม่จำเพาะ(non-specific reactivity) ของเยื่อจมูก โดยฮีสตามีนจะทำให้เกิดหลอดเลือดขยายตัว(vasodilatation) และเพิ่มvascular permeability ทำให้เกิดเยื่อจมูกบวม(nasal congestion) นอกจากนี้ฮีสตามีนจะมีฤทธิ์โดยตรงต่อ Histamine receptors และมีฤทธิ์ทางอ้อมโดย Nasonasal reflex ทำให้มี glandular secretion และเกิดการจาม ส่วนเมตาโคลีนมีฤทธิ์โดยตรงต่อ glandular secretion เพียงอย่างเดียว [93,94]

2. สารอื่นๆที่เป็น mediators ของการตอบสนองทางปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน เช่น Neuropeptides, Adenosine ก็มีการนำมาใช้ในการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกเช่นเดียวกัน

วิธีการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก

1. การใช้วิธีเฉพาะที่มีใช้อย่างแพร่หลายอยู่หลายวิธี [93,94] ได้แก่

สเปรย์พ่นจมูก (Metered-dose pump spray)

การใช้สเปรย์เป็นวิธีการที่ซับซ้อนที่สุดสำหรับสารน้ำหรือสารละลายในการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก เพราะมีราคาสูง และใช้ง่าย สามารถพ่นให้สารกระตุ้นกระจายได้ทั่วช่องจมูกส่วนหน้า โดยทำให้เกิดละอองขนาดใหญ่ ($>30 \mu\text{m}$) มีปริมาณระหว่าง 0.07 ถึง 0.10 มิลลิลิตร โดยที่ละอองเหล่านี้ไม่สามารถเข้าไปถึงทางเดินหายใจส่วนล่างได้ โดยขนาดของสารก่อภูมิแพ้หรือสารอื่นๆที่ใช้ขึ้นอยู่กับ Protocol แต่ละชนิด

กระดาษกรอง(Fliter Paper disc)

ใช้กระดาษกรองขนาดเล็ก เส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 5–8 มิลลิเมตร นำไปจุ่มน้ำยาหรือสารที่ต้องการทดสอบ แล้วนำไปวางที่ผนังกันจมูกส่วนหน้า(anterior nasal septum) หรือ ส่วนหน้าของ inferior turbinate โดยสามารถเพิ่มขนาดของสารที่ต้องการทดสอบโดยเปลี่ยน Discs แต่วางไว้ยังตำแหน่งเดิมนานประมาณ 1 นาที นอกจากนั้นยังสามารถวาง Discs เปล่าเพื่อนำสารคัดหลั่งจากจมูกมาซึ่งน้ำหนักเปรียบเทียบ หรือเก็บ biomarkers, mediators ต่างๆที่สำคัญมาตรวจได้

Nasal pool device [97]

ใช้ขวดพลาสติกแบบบีบได้(plastic irrigation) ต่อกับ nasal adapter ซึ่งพอดีกับรูจมูก ซึ่งในอุปกรณ์นี้ ก็จะเติมน้ำยาหรือสารก่อภูมิแพ้ที่ต้องการทดสอบ แล้วบีบขวดพลาสติกเข้าไปยังรูจมูกขณะที่ผู้ป่วยก้มศีรษะไปด้านหน้า หลังจากน้ำยาเข้าไปได้ประมาณ นาทีก็จะไหลกลับมายังที่เก็บเพื่อนำไปตรวจต่อไป สามารถตรวจ mediators และ biomarkers ต่างๆของการเกิดปฏิกิริยาทางภูมิแพ้ โดยมีข้อดีคือ สามารถตรวจหาโดยข้างหนึ่งเป็นสารก่อภูมิแพ้ แต่อีกข้างเป็นน้ำเกลือธรรมดา เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างในเวลาเดียวกันของผู้ป่วยรายเดียวกัน แต่ก็มีข้อจำกัดคือ ควรทำในสารก่อภูมิแพ้ที่ทราบความเข้มข้นและเวลาในการทำการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกอยู่แล้ว

2. การใช้วิธี ALLERGEN EXPOSURE CHAMBERS

ใน 20 ปีที่ผ่านมา เริ่มมีการพัฒนาเพื่อให้มีวิธีการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกใกล้เคียงธรรมชาติมากที่สุด โดยการสร้างห้องระบบปิดและนำสารก่อภูมิแพ้ในความเข้มข้นต่างๆมาพ่นในอากาศในห้องที่ควบคุม แล้วนำผู้ป่วยเข้ามาอยู่ในห้องตามระยะเวลาที่ต้องการทดสอบ โดยสารก่อภูมิแพ้ที่นำมาใช้ได้แก่ ไรฝุ่น, ละอองเกสร และแมว [94,98]

การแปลผลของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก(NASAL PROVOCATION TESTS) [94]

1. อาการ (SYMPTOMS)

อาการทางจมูก เป็นวิธีการวัด(endpoints)การตอบสนองที่ใช้บ่อยที่สุดในการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก ได้แก่ จาม, คัน, น้ำมูก, posterior nasal drainage และอาการคัดจมูก นอกจากนี้การกระตุ้นทางจมูกยังทำให้เกิดอาการทางตา เช่น น้ำตาไหล

การวัดอาการทางจมูกอาจใช้คะแนนในช่วงต่างๆ โดยทั่วไปมักใช้คะแนนตั้งแต่ 0-3 โดยค่า 0 หมายถึง 'ไม่มี', 1 หมายถึง 'น้อย'(mild), 2 หมายถึง ปานกลาง'(moderate) และ 3 หมายถึง 'รุนแรง'(severe) คะแนนแบบอื่นๆ เช่น visual analog scales ก็สามารถนำมาใช้ได้เช่นกัน โดย Visual analog scales มีข้อได้เปรียบคือ สามารถคำนวณเป็นตัวเลขชนิดต่อเนื่อง (continuous numerical outcome) ซึ่งสามารถนำไปใช้ในสถิติแบบพาราเมตริกได้ ผลรวมของคะแนนแต่ละข้อสามารถนำมารวมเป็น คะแนนรวมทั้งหมด (Total symptom score) เพื่อมาคำนวณได้

การวัดอาการทางจมูกค่อนข้างจะมีความไม่แน่นอนในในแต่ละบุคคล(subjective outcomes) ดังนั้นควรจะทำควบคู่ไปกับการวัดโดยเครื่องมือ (objective outcomes) ที่ระบุไว้ในวิธีการ protocols นั้นๆ

2. การวัดโดยการตรวจสอบสมรรถภาพของจมูก (MEASUREMENTS OF NASAL PATENCY)

การตรวจด้วยวิธี Rhinomanometry [94]

คือการตรวจวัดค่าความต้านทานอากาศภายในจมูก(nasal airway resistance; NAR) คิดขึ้นโดย Aschan และคณะ [99] ในปี ค.ศ.1958 โดยเป็นการวัดปริมาตรของอากาศที่ผ่านจมูก และความดันที่แตกต่างในช่องจมูกขณะหายใจตามปกติ โดยใช้เป็นมาตรฐานในการวัด nasal airway resistance (NAR) โดยสามารถวัดแยกช่องจมูกแต่ละข้าง และรวมกันทั้ง 2 ข้าง

การตรวจ Rhinomanometry มี 2 วิธี คือ

1. Anterior rhinomanometry แบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ Active และ Passive โดย Active Anterior rhinomanometry ทำการวัดโดยให้ผู้ป่วยหายใจเอง แต่ Passive Anterior rhinomanometry ทำการวัดโดยใช้อากาศพ่นเข้าไปในช่องจมูก โดยจะวัดได้ที่ละข้างแล้วนำมาคำนวณรวมกันอีกครั้งหนึ่งเป็นค่า Total NAR

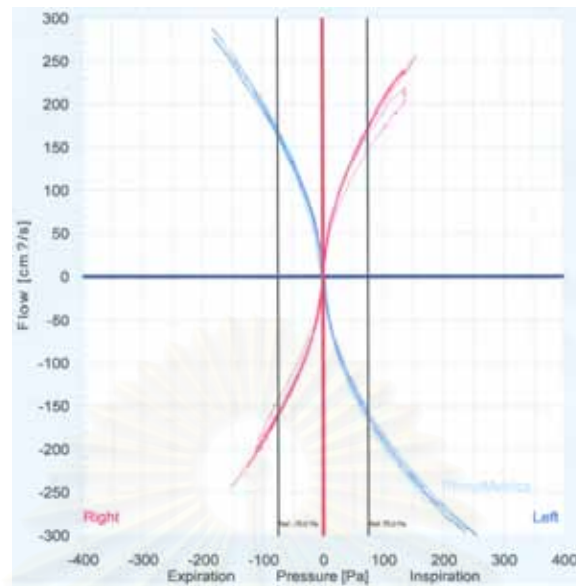
2. Posterior rhinomanometry มีเฉพาะชนิด Active Posterior rhinomanometry มีวิธีทำยุ่งยากกว่า เพราะต้องใส่ท่อวัดความดันในช่องคอ(oropharynx) ของผู้ป่วยเพื่อวัดความดันภายในช่องจมูกทางด้านหลัง(nasopharynx) ผู้ป่วยบางรายจึงไม่สามารถทำได้ แต่วิธีนี้สามารถตรวจได้พร้อมกันทีเดียว 2 ข้าง ในขณะที่วิธี Anterior rhinomanometry จะวัดได้ที่ละข้าง

ในการตรวจ Rhinomanometry ต้องระวังให้หน้ากากครอบใบหน้าให้พอดีเพื่อไม่ให้เกิดลมรั่วซึ่งจะทำให้การวัดผิดพลาด และควรจะมีการวัด NAR ซ้ำหลายครั้ง , โดยทั่วไปควรวัด 3-5 ครั้ง ต่อการประเมิน 1 ครั้งในเวลานั้นๆ นอกจากเทคนิคการตรวจแล้วอาจมีปัจจัยอื่นที่ทำให้เกิดความแปรปรวนในการวัด NAR ได้ เช่น การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นเองของ nasal airway diameter ซึ่งเกี่ยวข้องกับ nasal cycle, การเปลี่ยนท่าทาง, การออกกำลังกาย, อากาศเย็น และการดื่มแอลกอฮอล์

ข้อมูลที่ได้จากการตรวจ Rhinomanometry แสดงเป็นกราฟ เรียกว่า Pressure-Flow curve โดยบันทึกปริมาณของอากาศที่ผ่านจมูกที่ 75,150, 300 Pascals ตามที่ International Committee on Standardization of Rhinomanometry(ICSR) ได้กำหนดไว้ และเครื่องจะคำนวณค่า NAR ของจมูกแต่ละข้าง และ Total NAR ที่ความดันต่างๆดังกล่าวออกมาให้ด้วย ถ้าค่า NAR สูงกว่าปกติแสดงถึงมีจมูกอุดตันเกิดขึ้นมาก-น้อยตามตัวเลขที่ได้

แม้ว่า posterior rhinomanometry จะได้รับการยอมรับว่าเป็นการวัดที่แม่นยำมาก แต่มีข้อเสียคือทำยากกว่า ทำให้ Active anterior rhinomanometry เป็นวิธีที่นิยมมากที่สุด เนื่องจากทำได้ง่ายกว่า, ไม่ต้องการความร่วมมือจากผู้ป่วยมากนัก แต่มีข้อจำกัด คือ ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถหายใจทางจมูกได้เลย เช่นมีจมูกอุดตันอย่างรุนแรง(complete nasal obstruction) หรือมีผนังกันช่องจมูกทะลุ(nasal septal perforation) ก็จะตรวจวัดด้วย Active anterior rhinomanometry ไม่ได้

ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างความสัมพันธ์ของการวัดค่า NAR ซึ่งไม่แปรตามกับอาการ nasal congestion ของผู้ป่วย [100] ซึ่งอาจอธิบายจาก NAR ซึ่งจะอยู่บริเวณ nasal valve แต่ความรู้สึกเกิดการคัดจมูก(subjective sensation of nasal congestion) อาจเกิดจากบริเวณอื่นๆของช่องจมูกนอกเหนือจากบริเวณ nasal valve



รูปที่ 3-1: กราฟของ Active Anterior Rhinomanometry ข้างซ้ายและขวาในคนปกติ

การตรวจด้วยวิธี Nasal peak flow

คือ การตรวจวัดปริมาณของอากาศที่หายใจออกจากจมูก (nasal peak expiratory flow; NPEF) หรือหายใจเข้า (nasal peak inspiratory flow; NPIF) โดยเครื่องมือที่ดัดแปลงมาจาก peak flow meter ซึ่งใช้วัดการทำงานของปอด โดย Taylor และคณะ [101] เริ่มนำมาใช้เมื่อปี ค.ศ. 1973 ประกอบด้วย หน้ากาก (Face mask) สำหรับครอบจมูก และกระบอกวัดปริมาณที่มีเข็มวัด ซึ่งจะเลื่อนไปตามปริมาณของอากาศที่ผ่าน ดังรูปที่ 3-2



รูปที่ 3-2:

Youtlen Nasal peak

inspiratory flow (PNIF)

ทั้ง NPEF และ NPIF ต้องอาศัยเทคนิคที่ถูกต้องและความร่วมมือจากผู้ป่วย ดังนั้นอาจมีความแปรปรวนของค่าในการวัดจากผู้ป่วยอ่อนแรงขณะทำการวัด หรือจากเทคนิคในการใช้เครื่องมือของผู้ป่วย นอกจากนี้ Nasal peak flow ยังต้องอาศัย Ventilatory capacity (VC) ของปอด ดังนั้น ในผู้ป่วยโรคปอดอาจจะมีค่า Nasal peak flow ที่ลดลงเกินความเป็นจริงได้

NPIF มีการเปลี่ยนแปลงสัมพันธ์กับการประเมินอาการทางจมูกและการวัดค่าความต้านทานอากาศ(nasal airway resistance) ที่วัดโดยวิธี Anterior rhinomanometry ส่วน NPEF สัมพันธ์กับการวัดโดยวิธี Posterior rhinomanometry ปัจจุบันยังไม่มีรายงานค่าปกติของทั้ง NPEF หรือ NPIF ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ nasal peak flow วัดเฉพาะในผู้ป่วยรายเดียวกันเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่าง

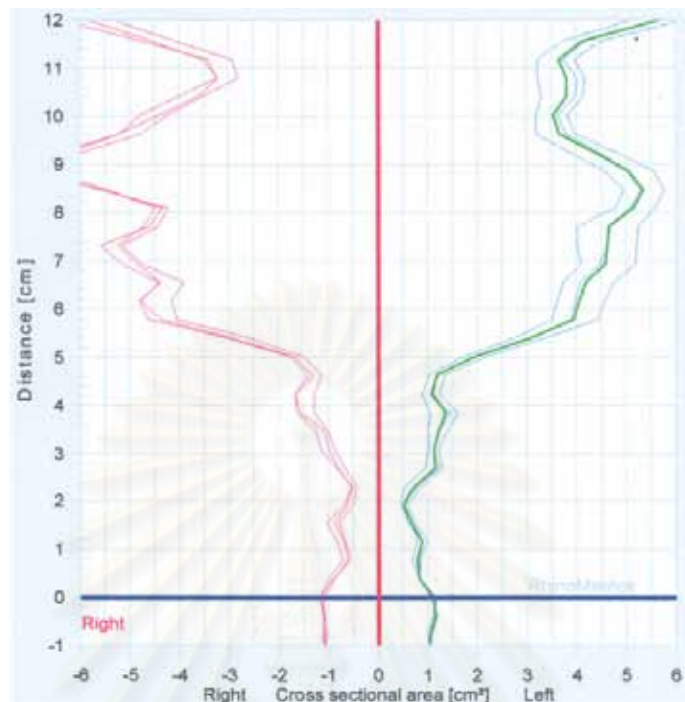
การตรวจวัดโดยใช้ Nasal peak flow meter เป็นวิธีที่ง่าย สะดวก และราคาไม่แพง ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบ Nasal peak flow meter กับ Rhinomanometry พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงปริมาณของ Nasal peak flow ที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงค่าความต้านทานอากาศที่วัดโดย Rhinomanometry [102 ,103] แต่ก็มีการศึกษาที่แสดงว่า Nasal peak flow meter ไม่สามารถเทียบเท่ากับ Rhinomanometry ได้ [104] แม้ค่าที่ได้จาก Nasal peak flow meter จะไม่ละเอียดหรือแม่นยำเท่าวิธีอื่น แต่อาจนำมาใช้ทดแทนกันได้ในกรณีที่ไม่มีเครื่อง Rhinomanometry หรือ Acoustic rhinometry

การตรวจด้วยวิธี Acoustic rhinometry

คือ การตรวจวัดโครงสร้างภายในจมูกโดยอาศัยการสะท้อนของคลื่นเสียงที่ใส่เข้าไป โดยเครื่องมือชื่อ Acoustic rhinometry โดยผู้คิดนำมาใช้เป็นครั้งแรกคือ Hilberg และคณะในปี ค.ศ. 1989 [105]

หลักการคือใช้เครื่องกำเนิดเสียงทำให้เกิดคลื่นเสียงผ่าน wave tube เข้าไปในช่องจมูกที่ละข้าง และวัดคลื่นเสียงสะท้อนกลับออกมา (echoes) เมื่อกระทบกับโครงสร้างต่างๆภายในโครงจมูก เครื่องจะคำนวณพื้นที่หน้าตัดของช่องจมูก(cross-sectional areas) จากความเข้มของคลื่นเสียงที่สะท้อนกลับออกมา และจากความเร็วของคลื่นเสียงร่วมกับระยะเวลาที่ได้รับคลื่นเสียงที่สะท้อนกลับขณะนั้น ทำให้คำนวณระยะห่างจากรูจมูกเข้าไปถึงตำแหน่งที่วัดพื้นที่นั้นๆได้

โดยข้อมูลที่ได้แสดงเป็นกราฟ มีหน่วยเป็นตารางเซนติเมตร(cm^2) กราฟนี้เรียกว่า Rhinograph (รูปที่ 3-4) แสดงถึงพื้นที่หน้าตัดและปริมาตรของช่องจมูก ซึ่งจะสามารถบอกตำแหน่งที่มีการอุดตันในช่องจมูกได้ โดยดูจากตำแหน่งที่มีพื้นที่หน้าตัดแคบที่สุด (minimum cross-sectional area = MCA) ว่าอยู่ห่างจากรูจมูกด้านหน้าเข้าไปกี่เซนติเมตร รวมถึงสามารถวัดปริมาตรของช่องจมูก (volume of the nasal cavity) ตามต้องการได้ [106] โดยการวัดปริมาตรช่องจมูกด้วยเครื่อง Acoustic rhinometry มีความสัมพันธ์อย่างสูงกับปริมาตรช่องจมูกจากการวัดด้วยภาพถ่ายทางรังสีวิทยาของช่องจมูกโดยวิธีเอกซเรย์คอมพิวเตอร์(Computed tomography) และวิธีคลื่นแม่เหล็กความถี่สูง (Magnetic resonance imaging) [107]



รูปที่ 3-3: Rhinograph ข้างซ้ายและขวาของคนปกติที่วัดโดยเครื่องมือ Acoustic Rhinometry

Acoustic rhinometry เป็นการตรวจที่ค่อนข้างง่าย โดยในขณะที่วัดผู้ป่วยจะต้องกลืนหายใจไว้เพื่อไม่ให้มีลมหายใจรบกวนคลื่นเสียง และต้องระมัดระวังไม่ให้เกิดลมรั่วขณะวัด ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของความผิดพลาดในการวัด โดยผู้ตรวจต้องแนบท่อตรวจ(nosepiece) กับรูจมูกของผู้ป่วยให้สนิทดังในรูปที่ 3-4 ส่วนปัจจัยอื่นๆที่อาจทำให้เกิดความผิดพลาดในการวัดด้วยวิธี Acoustic rhinometry ซึ่งเหมือนกับในวิธีการวัดอื่นๆ เช่น nasal cycling, การออกกำลังก่อนทำการวัด และอากาศเย็น ดังนั้นจึงแนะนำให้ผู้ป่วยนั่งพักอย่างน้อย 15 นาทีก่อนจะทำการวัดเพื่อเลี่ยงปัจจัยรบกวนต่างๆ [106]

ข้อดีของ Acoustic rhinometry คือ เป็นวิธีที่ได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยเป็นอย่างดี เนื่องจากไม่ยุ่งยากและไม่เจ็บ (non-invasive) , ผู้ป่วยที่มีอาการคัดจมูกอย่างมากก็ยังสามารถตรวจได้ จึงนำมาเป็นเครื่องมือใช้วัดในการทดสอบในการกระตุ้นทางจมูกได้เป็นอย่างดี ส่วนข้อเสีย คือ เครื่องมือมีราคาแพง เคลื่อนย้ายไม่สะดวก ยังไม่มีใช้แพร่หลายในโรงพยาบาลทั่วไป และผู้ป่วยไม่สามารถทำการตรวจเองได้



รูปที่ 3-4: วิธีการตรวจด้วยเครื่องมือ Acoustic rhinometry

มีการนำ Acoustic rhinometry มาใช้ในการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกในสารหลายชนิด เช่น สารก่อภูมิแพ้(Allergenic extracts), สารฮีสตามีน(Histamine), ยาแอสไพริน[14], ยาเค็โตโรแลค(Ketorolac) [68] โดยแปลผลจากค่าปริมาตรจมูกที่ลดลงซึ่งสัมพันธ์กับการอุดตันในช่องจมูก[108] โดยการทำการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกซึ่งวัดผลด้วยวิธี Acoustic rhinometry มีความสัมพันธ์ไปด้วยกันกับการวัดด้วยเครื่องมืออื่นๆ เช่น Posterior rhinomanometry, Nasal inspiratory peak flow [109,110]

วิธีการเก็บสารคัดหลั่งจากการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก การเก็บสิ่งคัดหลั่งจากการล้างจมูก (Nasal lavage)

การล้างจมูกเป็นวิธีที่ง่าย และมีประโยชน์การตรวจ biomarkers และเซลล์ต่างๆจากสารคัดหลั่งที่ออกมาหลังการกระตุ้นทางจมูก วิธีการคือ ให้ผู้ป่วยอยู่ในท่านั่งแล้วงอคอไปด้านหลังประมาณ 30 องศา, กลั้วหายใจ และพยายามไม่กลืน ต่อจากนั้นนำ น้ำเกลือซึ่งอุณหภูมิเท่าอุณหภูมิร่างกายใส่เข้าไปยังรูจมูกทั้ง 2 ข้างๆละประมาณ 2.5 ถึง 5 มิลลิลิตร หลังจากนั้นประมาณ 10 วินาทีให้ผู้ป่วยก้มคอลงและปล่อยให้น้ำไหลออกมายังภาชนะที่รองรับ แล้วจดปริมาณน้ำที่ไหลออกมา หลังการกระตุ้นมักจะมีเมือกออกมาจากน้ำล้างจมูกมากกว่าก่อนการกระตุ้น สามารถเขย้าน้ำล้างจมูกที่ออกมาได้ โดยน้ำล้างจมูกจะเป็นตัวแทนสารคัดหลั่งทั้งจากในจมูกและ Nasopharynx และอาจจะได้เซลล์ปนออกมาได้ [94]

เซลล์และชิ้นเนื้อ [94]

การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกทั้งจากสารก่อภูมิแพ้, สารก่อมลภาวะ และการกระตุ้นทางกายภาพ ทำให้มีเซลล์ต่างๆเปลี่ยนแปลงในจมูก ทั้งในการทำงานของเซลล์เดิมในเยื่อจมูก, เซลล์ที่เพิ่มขึ้นใหม่ (cellular infiltration) และการกระตุ้นของเซลล์ต่างๆ ซึ่งสามารถนำเซลล์และชิ้นเนื้อไปศึกษาได้หลายรูปแบบ

การเก็บเซลล์และชิ้นเนื้อสามารถทำได้หลายวิธี (ขึ้นกับ nasal provocation study protocol) ดังต่อไปนี้

การส่งสารคัดหลั่งจากจมูก (Blown secretions) [94]

โดยให้ผู้ป่วยสูดน้ำมูกลงบนกระดาษซับหรือฟิล์มพลาสติก และจะถูกนำไปวางบนสไลด์แก้วเพื่อตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ต่อไป แม้ว่าวิธีนี้จะง่ายและผู้ป่วยไม่เจ็บ แต่ก็มีข้อจำกัด คือ เซลล์ที่ได้มักจะเป็นเซลล์ที่พบในน้ำมูกปกติ และเป็นเซลล์ที่ตายแล้ว มักได้เซลล์ไม่เพียงพอหรือได้ผลไม่ดีเท่าที่ควร

การล้างจมูก (Nasal lavage) [94]

ดังที่กล่าวไปข้างต้นว่าการล้างจมูกจะมีเซลล์ออกมาได้ โดยนำน้ำล้างจมูกที่ได้ไปปั่นเพื่อแยกเซลล์ออกมา แล้วนำไปทำด้วยกรรมวิธี cytopspin และย้อมด้วยสารที่ต้องการแล้วแต่ชนิดของเซลล์ที่ต้องการตรวจ ข้อดีของวิธีนี้คือ สามารถเก็บได้ทั้งเซลล์และสารคัดหลั่ง, ทำซ้ำได้บ่อยๆ ในการกระตุ้นครั้งเดียวกัน ซึ่งจะแสดงให้เห็นถึงการเปลี่ยนแปลงขณะทำการกระตุ้นได้ ส่วนข้อจำกัด คือ เซลล์ที่ได้จะมาจากน้ำมูกหรือสารคัดหลั่งจากจมูกเท่านั้น โดยเซลล์ส่วนใหญ่ก่อนทำการกระตุ้นจะเป็นเซลล์เยื่อ และ เซลล์ Neutrophils หลังกระตุ้นด้วยสารก่อภูมิแพ้มักจะพบเซลล์ Eosinophils จำนวนมาก และ เซลล์ Basophils เล็กน้อย ส่วนเซลล์ Lymphocytes จะพบในเยื่อจมูกมากกว่าในน้ำล้างจมูก

การพิมพ์เยื่อจมูก (Mucosal imprint) [94]

ใช้แผ่นพลาสติกขนาดเล็กบางที่เคลือบด้วยอัลบูมินใส่เข้าไปยังรูจมูกและป้ายไปบนเยื่อจมูก แล้วนำแผ่นพลาสติกมา fix และย้อมตามต้องการ วิธีนี้ก็จะสามารถเก็บได้ทั้งเซลล์เยื่อจมูกและสารคัดหลั่งเช่นกัน ข้อดีคืออาจทำให้อ่านผลเซลล์ได้ลำบาก และต้องใช้เทคนิคในการทำ

การขูดเยื่อจมูก (Nasal scraping) [94]

ใช้แผ่นพลาสติก หรือ curette ที่เป็นเหล็กขูดที่เยื่อจมูกที่ตำแหน่งกลางของ inferior turbinate เมื่อได้ตัวอย่างออกมาก็จะมาป้ายลงบนสไลด์, fixed, และย้อมตามต้องการต่อไป วิธีนี้ก็จะสามารถเก็บได้ทั้งเซลล์เยื่อจมูกและสารคัดหลั่งเช่นกัน ข้อดีของวิธีนี้คือทำได้ง่ายโดยไม่ต้องใช้ยาชา ผู้ป่วยสามารถทนได้ดี และทำซ้ำได้ ข้อเสีย คือ ไม่สามารถบอกข้อมูลในเยื่อชั้นลึกลงไปได้

Nasal swab [94]

เป็นการทำ nasal smear โดยการเก็บเซลล์โดยใช้ไม้พันสำลีเข้าไปทั่วเยื่อจมูกจากส่วนหน้าถึงส่วนหลังของช่องจมูก แล้วนำไป smear บนสไลด์แก้ว นำไป fix และย้อมตามต้องการ วิธีนี้จะได้ทั้งเซลล์ในสารคัดหลั่งจากจมูก และชั้นบนของเยื่อจมูก แม้ว่าจะทำได้ง่าย แต่ได้เซลล์จำนวนน้อยและผลที่ได้ไม่เป็นที่น่าพอใจ จึงทำให้ไม่ได้รับความนิยมมาใช้ในการศึกษาวิจัย

การใช้แปรงจมูก (Nasal brushing) [94]

เป็นการใช้แปรงพิเศษขนาดเล็กสำหรับตรวจทางเซลล์ cytology เข้าไปยังช่องจมูกระหว่างผนังกันจมูกกับ inferior turbinate แล้วถูแปรงไปทั่วๆ จะได้เซลล์จากทั้งสารคัดหลั่งจากจมูกและเยื่อจมูกพร้อมๆกัน หลังจากนั้นนำไปจุ่มใน buffer solution เพื่อแยกเซลล์ที่เก็บได้ออกมา แล้วนำสารละลายไปทำการวิธีเดียวกับน้ำล้างจมูก ข้อดีของวิธีนี้ คือ ทำง่าย และมีประโยชน์ในการศึกษาแบบ time-course studies ข้อด้อย คือ ผู้ป่วยจะระคายเคืองและเจ็บ, ไม่สามารถเข้าถึงทุกส่วนของช่องจมูกได้, มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการทำคือเลือดออกได้ และไม่สามารถตรวจเซลล์ที่อยู่ในชั้นลึกของเยื่อจมูกได้เช่นกัน

การตัดชิ้นเนื้อจมูก (Nasal biopsy) [94]

การตัดชิ้นเนื้อเยื่อจมูกเพื่อตรวจจะต้องทำโดยใช้ยาชา และจะได้ผลดีที่สุดเมื่อใช้ sharp biopsy forceps บริเวณที่นิยมทำที่สุดคือ ส่วนหน้าของ lower turbinate ที่สามารถเข้าถึงได้ง่าย และเห็นได้ชัด ควรทำการตัดชิ้นเนื้อตำแหน่งเดียวกันเมื่อต้องการศึกษาเปรียบเทียบ เนื่องจากเยื่อจมูกในแต่ละตำแหน่งจะมีลักษณะแตกต่างกัน การตัดชิ้นเนื้อต้องอาศัยแพทย์ผู้มีความชำนาญ เพราะอาจเกิดผลข้างเคียงจากการทำได้ เช่น เลือดออกไม่หยุด, อาการปวดเรื้อรัง และการเกิด synechiae ข้อดีของวิธีนี้ คือ สามารถตรวจเซลล์ในชั้นเนื้อของเยื่อจมูกทุกชั้นรวมถึงชั้นลึกได้ ส่วนข้อด้อย คือ มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงมากกว่าวิธีอื่น, ผู้ป่วยเจ็บ, ได้ชิ้นเนื้อเป็นจำนวนน้อย, ทำได้ยากและใช้เวลานานกว่าวิธีอื่น

บทที่ 4

วัสดุและวิธีการ

4.1 ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ (NSAIDs) และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนที่มีอาการเฉียบพลันต่อเยื่อจมูกและผิวหนัง (Mucocutaneous symptoms) หรืออาการต่อระบบทางเดินหายใจ (Respiratory symptoms)

ประชากรตัวอย่าง

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ (NSAIDs) และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนที่มีอาการเฉียบพลันต่อเยื่อจมูกและผิวหนัง (Mucocutaneous symptoms) หรืออาการต่อระบบทางเดินหายใจ (Respiratory symptoms) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในคลินิกผู้ป่วยนอก, ผู้ป่วยใน และห้องฉุกเฉินของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ (NSAIDs) และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนที่มีอาการเฉียบพลันทางเยื่อจมูกและผิวหนัง (Mucocutaneous symptoms) หรืออาการทางระบบทางเดินหายใจ (Respiratory symptoms) อย่างน้อย 1 ครั้งขึ้นไป รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็น Aspirin/NSAIDs induced Asthma/Rhinitis/Nasal Polyps
2. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปี ขึ้นไป

กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่ไม่สามารถหยุดการใช้ยาที่มีผลในการทำ Nasal Provocation test ได้ (ตามที่ระบุในตารางที่ 4-2)
2. มีข้อห้ามในการทำ Nasal Provocation test ได้แก่ ผู้ป่วยตั้งครรภ์ หรือ ให้นมบุตร, มีการกำเริบของโรคภูมิแพ้หรือหอบหืด, มีการติดเชื้อจมูกหรือทางเดินหายใจส่วนบนในระยะ 2 สัปดาห์ก่อนทำการทดสอบ, ทำการผ่าตัดจมูกใน 6-8 สัปดาห์ก่อนทำการทดสอบ, มีโรคประจำตัวร้ายแรง เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน เป็นต้น [93]

3. ผู้ป่วยที่มีปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผล ในการทำ Nasal Provocation test with Lysine-ASA เช่น ริดสีดวงจมูกขนาดใหญ่ (Massive Nasal polyp), ผนังกั้นจมูกทะลุ(septal perforation) , จมูกข้างใดข้างหนึ่งอุดตันอย่างรุนแรง เป็นต้น [14]
4. ผู้ป่วยที่ไม่ร่วมมือ ไม่สามารถมาตรวจตามนัดได้

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาการทำ Nasal Provocative test with Lysine-ASA ในผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่มAspirin/NSAIDs/Acetaminophen แบบเฉียบพลันชนิดมีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง (Mucocutaneous symptoms) เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ (Respiratory symptoms) โดยตรง จึงใช้ตัวแทนจากการศึกษาของ M Milewski และคณะ [15] โดยในผู้ป่วย Aspirin-sensitive asthma 41 คน พบว่าผล Nasal Provocation Test with Lysine-ASAเป็นบวก 32 คน คิดเป็นร้อยละ 78 และการศึกษาของ Alonso-Llamazares A. และคณะ [16] พบว่าผู้ป่วย Aspirin-induced asthma 20 คน มีผล Nasal Provocation Test with Lysine-ASAเป็นบวก 16 คน คิดเป็นร้อยละ 80 ดังนั้นจึงสรุปว่าอัตรา Nasal Provocation Test with Lysine-ASAเป็นบวก ในผู้ป่วยกลุ่มแพ้ยาในกลุ่มAspirin/NSAIDs/Acetaminophen ที่มีอาการเฉียบพลันต่อระบบทางเดินหายใจ(Respiratory symptoms) อยู่ที่ประมาณ 0.8 ($p_1 = 0.8$)

ส่วนในกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง ใช้ตัวแทนจากการศึกษาของ Tomaz EM และคณะ [17] ศึกษาในผู้ป่วย Aspirin-sensitive induced Urticaria/Angioedema 10 คนพบว่า ผล Nasal Provocation Test by Lysine-ASAเป็นบวก 3 คน คิดเป็นร้อยละ 30 ดังนั้นจึงสรุปว่าอัตรา Nasal Provocation Test by Lysine-ASAเป็นบวกในผู้ป่วยกลุ่มแพ้ยาในกลุ่มAspirin / NSAIDs / Acetaminophen ที่มีอาการเฉียบพลันต่อเยื่อและผิวหนัง(Mucocutaneous symptoms) อยู่ที่ประมาณ 0.3 ($p_2 = 0.3$)

เมื่อกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ 95 % ($\alpha = 0.05$) ความสามารถในการทดสอบที่ 80 % (power = 80 %)

$$\text{สูตร } N/\text{group} = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot \bar{p} \cdot \bar{q}}{(p_1 - p_2)^2}$$

เมื่อแทนค่า $p_1 = 0.8$ และ $p_2 = 0.3$ จะคำนวณได้ N ต่อกลุ่ม ~ 15.52 คน

โดยเมื่อพิจารณาถึงผู้ป่วยไม่สามารถทนการทดสอบจนจบ หรือต้องถูกคัดออกอีกกลุ่มละ 20% คิดเป็น N ต่อกลุ่มๆละ 18 คน ดังนั้นในการศึกษานี้ใช้กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 36 คน

4.2 การสังเกตและการวัด

ตัวแปรในการวิจัย

1. การประเมินจากอาการทางจมูก (Clinical symptoms score) : สัมภาษณ์โดยผู้วิจัยโดยวิธี Modified Thirteen-Point Symptom Score Method [93] ดังตารางที่ 4-1 โดยประเมินอาการทางจมูกทุก 10 นาที ตามProtocol

ตารางที่ 4-1: Modified Thirteen-Point Nasal Symptom Score Method [93]

Nasal Symptoms	Point score
Nasal Secretions	
Mild	0
Moderate	1
Severe	3
Sneezing	
≤ 2 sneezes	0
3-5 sneezes	1
> 5 sneezes	2
Itching	1
Tearing	1
Conjunctivitis	2
Cough	2
Urticaria	2
Dyspnea	2

โดยตั้งแต่ 5–15 คะแนน แสดงถึงผล Positive ต่อ Nasal Provocative Test by Lysine-ASA

2. การประเมินจากการตรวจอะคูสติกโรโนเมตรี (Acoustic Rhinometry) และ/หรือ การตรวจ Peak Nasal Inspiratory flow ด้วยเครื่อง the Youtlen PNIF meter [14] : โดยตรวจในทำนองทุก 10 นาที ตามProtocolข้างต้น โดยวัดเป็นค่าปริมาตรภายในโพรงจมูกที่ 12 เซนติเมตร (Nasal airway volume at 12 cm.) สำหรับเครื่องอะคูสติกโรโนเมตรี หรือวัดเป็นความดันขณะหายใจเข้าด้วยเครื่อง the Youtlen PNIF meter

3. การประเมินการตรวจเซลล์(Cytology)จากน้ำล้างจมูก(Nasal lavage) : นำน้ำล้างจมูกโดยวิธี Nasal Lavage ด้วยน้ำเกลือข้างละ 5 มิลลิลิตร หลังการทดสอบNasal Provocation Test with Lysine-ASA ที่ 2 ชั่วโมง ส่งทำ Cytospin แล้วนำไปfix และย้อมตรวจทาง Histology โดยวิธี Wright's stain และตรวจทางกล้องจุลทรรศน์ ตรวจนับเม็ดเลือดขาวทั้งหมด (Total WBCs) และจำนวน Basophils, Eosinophils เพื่อเปรียบเทียบอัตราเป็นร้อยละของ Basophils, Eosinophils ต่อเม็ดเลือดขาวทั้งหมด หลังทำ Nasal Provocation Test with Lysine-ASA ที่ 2 ชั่วโมง

ตัวแปรที่ต้องควบคุม เพื่อไม่ให้มีอิทธิพลต่อตัวแปรหลัก ได้แก่

1. ยา ที่อาจมีผลรบกวนการทดสอบ Nasal Provocation test ตามตารางที่ 4-2

ตารางที่ 4-2: ยาที่ผู้ป่วยต้องหยุดก่อนการทดสอบ [14]

ชื่อยา	ระยะเวลาที่ต้องหยุดก่อนการทดสอบ	หมายเหตุ
Nasal corticosteroids	7 วัน	or the lowest possible dose kept stable thorough the aspirin challenge
Oral corticosteroids	7 วัน	
Short-acting antihistamines	3 วัน	-
Nasal a-mimetics	24 ชั่วโมง	-
Oral a-mimetics	24 ชั่วโมง	-
Local cromones	24 ชั่วโมง	-
Leukotriene modifiers	อย่างน้อย 1 สัปดาห์	-

2. โรคทางจมูกหรือไซนัส เช่น Massive Nasal Polyps, Chronic Sinus disease(Uncontrolled), Recent Rhinitis, Recent Nasal surgery ที่มีผลรบกวนต่อการทดสอบ Nasal Provocation test

4.3 วัสดุและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

- เอกสารแจ้งข้อมูลในการเข้าร่วมการวิจัย
- ใบเซ็นยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- แบบสอบถามข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย, ประวัติการแพ้ยาและการรักษา

- แบบบันทึกผลการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท
- เพิ่มเก็บแบบสอบถามและเอกสารของผู้ป่วย
- น้ำเกลือสำหรับล้างจมูก (0.9% Normal Saline)
- ยา Lysine-Acetylsalicylate (Lysine-ASA) ชื่อการค้า ASPÉGIC® injectable บริษัท Sanofi-Aventis ประเทศฝรั่งเศส



รูปที่ 4-1 : ยา Lysine-Acetylsalicylate (Lysine-ASA) ที่ใช้ทำวิจัย



รูปที่ 4-2 : อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

- Anterior Rhinoscopy สำหรับตรวจจมูก
- Eppendorf pipette สำหรับหยดยาทดสอบจมูก
- Disposable tip สำหรับ Eppendorf pipette
- Chronical polypropylene tube ขนาด 10 มล. เพื่อเก็บน้ำล้างจมูกส่งตรวจ
- เครื่องตรวจอะคูสติกโรโนเมตริย์ (Acoustic Rhinometry)
- เครื่องตรวจ Nasal Inspiratory Peak Flow
- เครื่องมือจับเวลา 10 นาที สำหรับการควบคุมเวลา



รูปที่ 4-3 : เครื่องตรวจอะคูสติกโรโนเมตรี (Acoustic Rhinometry)

- ยาที่เตรียมไว้ให้กรณีมีผลข้างเคียงจากการทดสอบทางจมูก ได้แก่
 - ยา Nasal a-mimetics (เช่น topical oxymetazoline) ชนิดพ่นจมูก และชนิดรับประทาน
 - ยาเพรดนิโซโลน (Prednisolone) ชนิดเม็ดรับประทาน
 - ยารับประทานแก้แพ้ชนิดยาต้านสารฮีสตามีน (Anti-Histamine)
 - ยาขยายหลอดลมชนิดสูด (Inhaled Bronchodilator)
 - ยาฉีดอิพิเนฟรินชนิดพร้อมใช้ (adrenaline pre-filled syringe)



รูปที่ 4-4 : ยาที่เตรียมไว้ให้กรณีมีผลข้างเคียงจากการทดสอบทางจมูก

4.4 วิธีดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ (NSAIDs) และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟน ที่มีอาการแบบเฉียบพลัน ที่ได้รับการตรวจที่รพ.จุฬาลงกรณ์ (ทั้งในแผนกผู้ป่วยนอก, ผู้ป่วยใน และแผนกผู้ป่วยฉุกเฉิน) จะได้รับการนัดมาที่หน่วยโรคภูมิแพ้ หรือคลินิกผู้ป่วยนอกโรคภูมิแพ้
2. ผู้ป่วยจะได้รับแจกเอกสารแจ้งข้อมูล คำแนะนำในการเข้าร่วมการวิจัย ทำการอ่านและซักถาม ผู้วิจัยเพิ่มเติมเพื่อทำความเข้าใจ
3. ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการประเมินเบื้องต้นในครั้งแรกเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน ก่อนเข้าร่วมในการศึกษาโดย
 - ผู้ป่วยที่เป็นอาสาสมัครในการศึกษา จะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับรายละเอียดของการศึกษาทั้งหมด รวมทั้งลงในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยก่อนเริ่มทำการศึกษา
 - การสัมภาษณ์ประวัติ และอาการแพ้ยา หรือปฏิกิริยาของยาากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบในกลุ่มที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ (NSAIDs) และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟน รวมถึงประวัติการวินิจฉัยโดยแพทย์อย่างละเอียดเพื่อยืนยันว่ามีประวัติการแพ้ยาากลุ่มแอสไพริน/ ยาแก้ปวดอักเสบในกลุ่มที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ (NSAIDs) และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟน
 - แบ่งแยกชนิดของการแพ้ยาากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบในกลุ่มที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ (NSAIDs) และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลันเป็น 2 กลุ่มได้แก่ กลุ่มที่ 1 มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง(Mucocutaneous symptoms) และ กลุ่มที่ 2 มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ(Respiratory symptoms) โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็น Aspirin/NSAIDs induced Asthma/Rhinitis/Nasal Polyps จะจัดอยู่ในกลุ่มอาการต่อระบบทางเดินหายใจ
 - ตรวจร่างกาย และตรวจจมูกโดย Anterior rhinoscopy เพื่อประเมินพยาธิสภาพในโพรงจมูก ที่อาจมีผล หรือเป็นข้อห้ามในการทำ Nasal Provocation test with Lysine-ASA
 - หลังจากนั้นผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา จะได้รับคำแนะนำการหยุดยาที่มีผลรบกวนต่อNasal Provocation Test with Lysine-ASA ดังตารางที่ 4-2 และนัดมาทำ Nasal Provocation test with Lysine-ASA ตาม Protocolด้านล่าง และเก็บตัวอย่างน้ำล้างจมูกโดยแพทย์ผู้วิจัย

Protocol of Single-blind, placebo-controlled Nasal Provocation Test with Lysine-ASA

[ดัดแปลงจากรายการอ้างอิงที่ 9-13]

1. เมื่อผู้ป่วยมาถึงห้องตรวจ ให้นำหน้ากากในห้องตรวจอย่างน้อย 30 นาทีก่อนทำการทดสอบเพื่อกำจัดตัวแปรรบกวนต่างๆ เช่น สิ่งแวดล้อมอื่น ๆ ที่มีผลต่อภาวะความไวของจมูก
2. ทำการสัมภาษณ์ผู้ป่วยถึงยาที่ใช้ในช่วง 7 วันก่อนทำการทดสอบ เพื่อยืนยันการหยุดยาที่มีผลต่อการทดสอบทางจมูกดังตารางที่ 4-2
3. ทำการประเมินอาการทางจมูก, ตรวจจมูก ก่อนทำการทดสอบ เพื่อเป็นค่าการประเมินเบื้องต้น
4. การตรวจอะคูสติกไรโนเมทรี (Acoustic Rhinometry) (และ / หรือการตรวจ Peak Nasal Inspiratory flow ด้วยเครื่อง the Youlten PNIF meter) ครั้งแรกก่อนทำการทดสอบเป็นค่าเบื้องต้น(Baseline)
5. ทำการประเมินภาวะความไวของจมูกที่ไม่จำเพาะ (non-specific nasal hyperreactivity) โดยใช้ Micropipette(Eppendorf) ใส่ น้ำเกลือ 0.9% NaCl ในรูจมูก 2 ข้างข้างละ 80 ไมโครลิตร(μ l) และให้ผู้ป่วยเงยหน้าโดยแขนคอไปทางด้านหลังเป็นเวลา 1 นาที แล้วทำการประเมินอาการทางจมูก และตรวจ Acoustic Rhinometry (และ/หรือการตรวจ Peak Nasal Inspiratory flow) ทุก 10 นาที 3 ครั้ง เป็นเวลาทั้งสิ้น 30 นาที
6. ทำการใส่ยาไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท(Lysine-ASA) 80 ไมโครลิตร(μ l) ในรูจมูกทั้ง 2 ข้าง (คิดเป็นปริมาณแอสไพรินทั้งหมด 16 มิลลิกรัม) ด้วย Micropipette(Eppendorf) โดยให้ผู้ป่วยเงยหน้าโดยแขนคอไปทางด้านหลังเป็นเวลา 1 นาทีหลังทำการใส่ยา แล้วทำการประเมิน อาการทางจมูก, ตรวจ Acoustic Rhinometry (และ/หรือ การตรวจ Peak Nasal Inspiratory flow) ทุก 10 นาที เป็นเวลาทั้งสิ้น 2 ชั่วโมง และทำการล้างจมูก(Nasal Lavage) [93,94] โดยให้ผู้ป่วยเงยหน้าขึ้นข้างบนโดยแขนคอไปทางด้านหลังพร้อมทั้งกลืนหายใจ แล้วใส่น้ำเกลือ 0.9% NaCl ลงไปในรูจมูกข้างละ 5 มิลลิลิตร ทิ้งไว้ 10 วินาทีจึงเอาน้ำล้างจมูกออก (จะได้ปริมาตรประมาณ 5-10 มิลลิลิตร) ลงมาในภาชนะพลาสติก และถ่ายไปยัง Chronical polypropylene tube ขนาด 10 มล. เพื่อเก็บน้ำล้างจมูกส่งตรวจเซลล์ (Cytology) ที่ 2 ชั่วโมง
7. ในกรณีที่ผู้ป่วยเริ่มเกิดอาการทางจมูกในช่วงท้ายของชั่วโมงที่ 2 ให้ประเมินอาการทางจมูกและตรวจ Acoustic Rhinometry (หรือการตรวจ Peak Nasal Inspiratory flow) ทุก 10 นาทีต่อไปอีก 1 ชั่วโมง รวมเป็นเวลาทั้งสิ้น 3 ชั่วโมง และทำการล้างจมูกโดยวิธีข้างต้น เพื่อเก็บน้ำล้างจมูกส่งตรวจเซลล์ (Cytology) ที่ 3 ชั่วโมงด้วย

8. ถ้ามีอาการแน่นจมูกมาก(nasal obstruction) หลังทำการทดสอบ ให้รักษาโดยยา Nasal a-mimetics (เช่น topical oxymetazoline) ในกรณีมีอาการข้างเคียงทางจมูกอย่างรุนแรง (severe nasal adverse reactions) สามารถให้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานเพื่อรักษาได้

การประเมินจากอาการทางจมูก (Clinical symptoms) ของผู้ป่วย

สัมภาษณ์โดยผู้วิจัยโดยวิธี Modified Thirteen-Point Symptom Score Method โดยสอบถามก่อนทำการกระตุ้นทางจมูกเป็นค่าเบื้องต้น(Baseline) หลังทำการใส่น้ำเกลือ ทุก 10 นาที จำนวน 3 ครั้ง (เป็นเวลา 30 นาที) และหลังการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลต ทุก 10 นาที จำนวน 12 ครั้ง (เป็นเวลา 2 ชั่วโมง) ส่วนล่างของแบบสอบถามจะให้ผู้ป่วยประเมินการเปลี่ยนแปลงของอาการทั่วไป และอาการทางจมูกโดยรวมเมื่อเปรียบเทียบกับอาการก่อนได้รับยา (change of nasal and clinical symptoms)

โดยผลบวกของการทดสอบ (Nasal Provocation Test with Lysine-ASA Positive) คือ คะแนนตั้งแต่ 5 – 15 คะแนน

การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลต โดยเครื่องตรวจอะคูสติกไรโนเมตรี (Acoustic Rhinometry) และการบันทึกผล

วัดปริมาตรภายในโพรงจมูกที่ 12 เซนติเมตร (Total Nasal volume at 12 cm.) ก่อนทำการกระตุ้นทางจมูกเป็นค่าเบื้องต้น (Baseline Total Nasal volume at 12 cm.) และวัดหลังทำการใส่น้ำเกลือ ทุก 10 นาที จำนวน 3 ครั้ง (เป็นเวลา 30 นาที) และหลังการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลต ทุก 10 นาที จำนวน 12 ครั้ง (เป็นเวลา 2 ชั่วโมง)

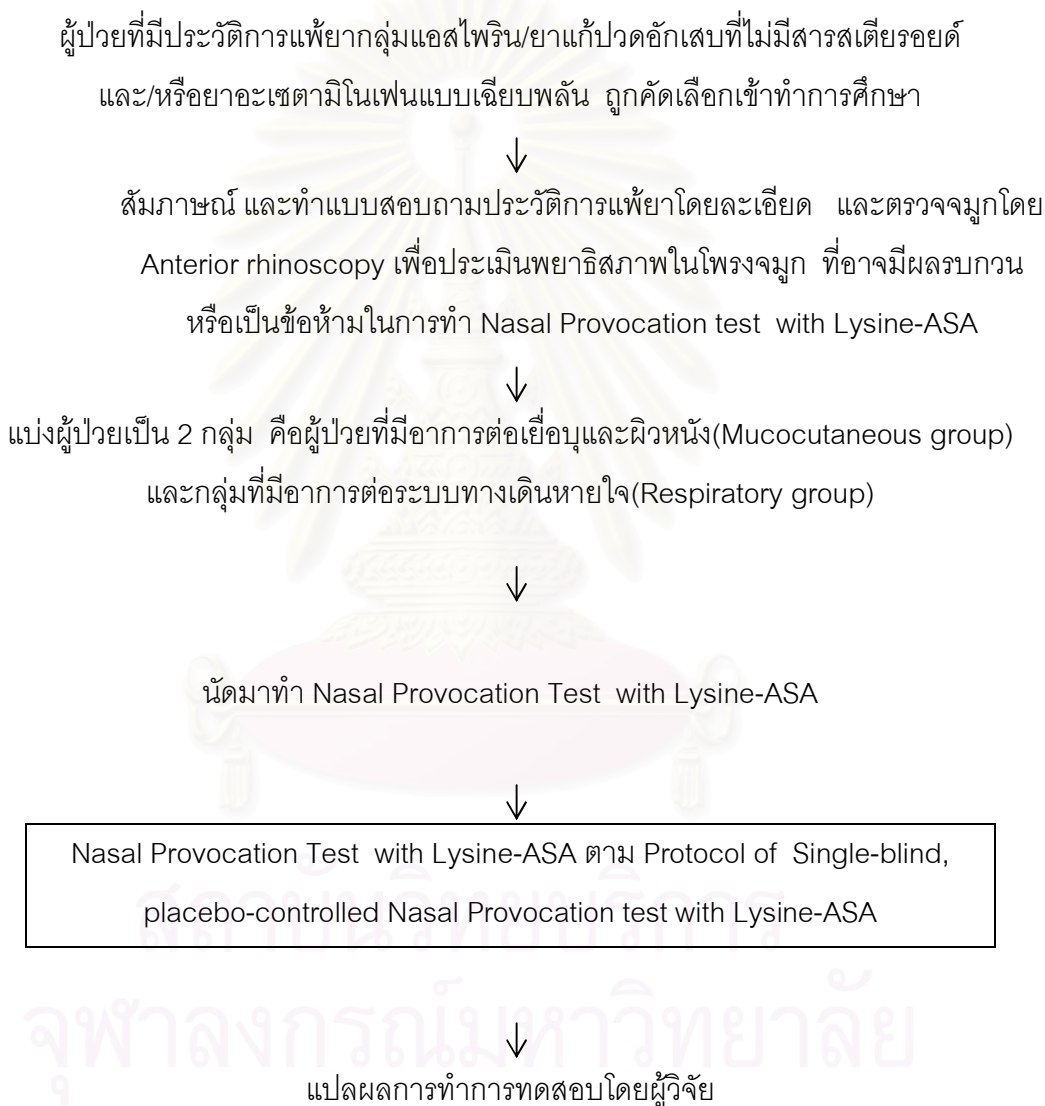
นำค่าปริมาตรภายในโพรงจมูกที่ 12 เซนติเมตร (Total Nasal volume at 12 cm.) ทุกค่าที่ได้มาคำนวณหาความแตกต่างเป็นเปอร์เซ็นต์โดยเทียบกับค่าเบื้องต้น

$$\text{เปอร์เซ็นต์การลดลงของปริมาตรภายในโพรงจมูก} = \frac{\text{Total Nasal volume at 12 cm.}}{\text{Baseline Total Nasal volume at 12 cm.}} * 100 \%$$

ถ้าค่าปริมาตรภายในโพรงจมูกที่ 12 เซนติเมตร หลังการใส่น้ำเกลือเพื่อทดสอบความไวจมูก ลดลงร้อยละ 20 จากค่าเบื้องต้น(Baseline) แสดงว่ามีภาวะจมูกไวต่อสิ่งกระตุ้น จะไม่สามารถทำการทดสอบการกระตุ้นด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลตต่อไป หรือไม่สามารถแปลผลการทดสอบได้

ผลบวกของการทดสอบคือ มีค่าปริมาตรภายในโพรงจมูกที่ 12 เซนติเมตร ที่เวลาใดก็ตามหลังได้รับการกระตุ้นด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ลดลงร้อยละ 25 จากค่าเบื้องต้น(25% decrease of Total Nasal volume at 12 cm. from Baseline)

แผนผังลำดับขั้นตอนของการดำเนินการวิจัย



4.5 การรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลของผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกลงในแบบสอบถาม ดังนี้

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย โดยใช้แบบสอบถามจำนวน 3 หน้า

ได้แก่ เพศ, อายุ, จำนวนและระยะเวลาที่สูบบุหรี่, ประวัติการแพ้ยาในครอบครัว, ประวัติโรคภูมิแพ้/หอบหืดในครอบครัว, ยาหรือสารอื่นๆที่เคยมีอาการแพ้, ประวัติอาการ/โรคทางจมูก และการผ่าตัดทางจมูก หรือไซนัสของผู้ป่วย, ประวัติโรคภูมิแพ้/หอบหืดของผู้ป่วย, ประวัติหรือผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง(Skin test : Prick test / Intradermal), โรคประจำตัวอื่นๆและยาที่ได้รับในการรักษา

2. ข้อมูลประวัติการแพ้ยา โดยใช้แบบสอบถามจำนวน 2 หน้า

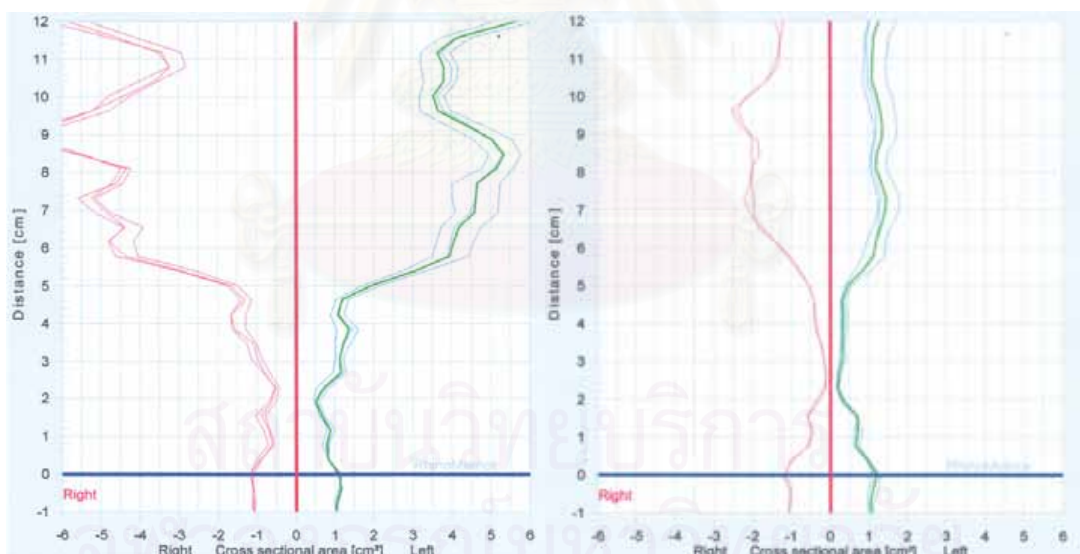
ได้แก่ ชื่อยาที่แพ้, จำนวนครั้งและรายละเอียดในการแพ้ยารวมถึงการรักษาในแต่ละครั้ง

3. ข้อมูลยาที่ได้รับในปัจจุบันที่มีผลต่อการทำ Nasal Provocation Test โดยใช้แบบสอบถามจำนวน 1 หน้า

4. แบบบันทึกผลการทดสอบการกระตุ้นทางจมูก จำนวน 1 หน้า

ซึ่งข้อมูลของผู้ป่วยจะถูกเก็บรวบรวมไว้ในแฟ้ม ข้อมูลที่เป็นตัวแปรถูกบันทึกและเก็บลงในหน่วยความจำคอมพิวเตอร์ เพื่อนำมาตรวจสอบและวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

5. กราฟ(Rhinograph) จากการตรวจ Acoustic Rhinometry ของผู้ป่วยแต่ละคน



รูปที่ 4-5 : ตัวอย่างกราฟ(Rhinograph) ของผู้ป่วยที่เปลี่ยนแปลง

ก่อนและหลังการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก

4.6 การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 11.5 และทำการทดสอบทางสถิติ โดยข้อมูลที่วิเคราะห์มี 3 กลุ่ม คือ

1. การประเมินอาการทางจมูกขณะทำการทดสอบการโดยกระตุ้นทางจมูก(Nasal Provocation test) ด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท โดย Modified Thirteen-Point Symptom Score Method [93]
2. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแสดงโดยค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ความแตกต่างระหว่างกลุ่มวิเคราะห์โดยสถิติ Unpaired T-test เมื่อเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (continuous data) และวิธี Chi-square test เมื่อเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ (categorical data)
3. การเปรียบเทียบผลของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก (Nasal Provocation Test) ด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท (Lysine-Acetylsalicylate) และผลทางCytologyจากน้ำล้างจมูก หลังการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวด อักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลัน ชนิดที่มีอาการต่อเยื่อ และผิวหนัง กับผู้ป่วยที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ ด้วยวิธี Chi-square test



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

ปรีทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การวินิจฉัยภาวะการแพ้ยาแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์(NSAIDs) และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนเพียงจากประวัติและอาการแสดงเท่านั้นไม่เพียงพอ การวินิจฉัยที่ได้มาตรฐานที่สุด(Gold standard)ในปัจจุบัน คือ การทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้(Oral Provocation test) [1-4] ส่วนการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ เช่น การทำ Flowcytometric Basophil Activation Test มีความจำเพาะสูง แต่ยังมีควมไวต่ำ และยุ่งยากในทางปฏิบัติค่อนข้างมาก [11,12]

ได้มีการนำการวินิจฉัยทางคลินิกอื่น ๆ มาใช้ในการทดสอบเพื่อทดแทนการทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ ได้แก่ การทดสอบโดยการทดลองฉีดยาที่แพ้(Intravenous Provocation Test), การทดสอบโดยการกระตุ้นทางหลอดลม(Bronchial Provocation Test) และการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก(Nasal Provocation Test)ด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลต [2,4,14]

การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลต นั้นเป็นวิธีหนึ่งที่ได้มาตรฐานในการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่กลุ่มมีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ และมีข้อดีคือ มีความปลอดภัยสูง, สามารถทำการทดสอบแบบผู้ป่วยนอกได้ [15,16] สมาคมโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันวิทยาของยุโรป(EAACI/GA2LEN Guideline) จึงแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยแพ้ยากลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ หอบหืด, จมูกอักเสบ และริดสีดวงจมูก(Aspirin induced Asthma / Rhinitis / Nasal Polyps) ที่ไม่สะดวกหรือมีข้อห้ามไม่สามารถทำการทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ หรือ การทดสอบโดยการกระตุ้นทางหลอดลมได้ [14] ส่วนในสหรัฐอเมริกาซึ่งไม่มีสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลต ใช้ ได้ประยุกต์นำยาคีโตโรแลค(Ketorolac) ซึ่งเป็นยาฉีดในกลุ่มยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ที่มีฤทธิ์ต้านคอิกวัน(COX-1 Inhibitor NSAID) นำมากระตุ้นทางจมูกแทนไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลต พบว่าผลการทดสอบให้ความจำเพาะ(specificity) ของการทดสอบร้อยละ 64 และมีความไว(sensitivity) อยู่ที่ร้อยละ 78 [68]

เกณฑ์ในการวัดผลบวกของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลตสามารถวัดได้ทั้งคะแนนจากอาการแสดงและการวัดด้วยเครื่องตรวจทางจมูก จากการศึกษาของ J Casadevall และคณะ โดยใช้เกณฑ์การวัดผลบวกของการทดสอบ จากการตรวจอะคูสติกรโนเมตรี

พบว่าค่าที่เหมาะสมคือ มีค่าปริมาตรทางจมูกลดลงร้อยละ 25 จากค่าเบื้องต้น โดยให้ความจำเพาะ (specificity) ของการทดสอบสูงถึงร้อยละ 94 และมีความไว(sensitivity) อยู่ที่ร้อยละ 73 [111] เป็นที่มาให้ EAACI/GA2LEN Guideline แนะนำให้ใช้เกณฑ์ผลบวกของการตรวจอะคูสติกโรโนเมตรีที่ค่าปริมาตรทางจมูกลดลงร้อยละ 25 จากค่าเบื้องต้น [14]

การตรวจอะคูสติกโรโนเมตรีจะดีกว่าการตรวจโรโนมาโนเมตรี ในการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกทุกประเภทรวมถึงการทดสอบการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท เนื่องจากไม่มีข้อจำกัดในการวัดในผู้ป่วยที่จมูกคัดแน่นมาก, มีริดสีดวงจมูกค่อนข้างใหญ่ [14,111] ส่วนการตรวจโดยเครื่อง Nasal peak flow ก็สามารถใช้ได้แต่จะได้ค่าที่ไม่ละเอียดเท่า 2 วิธีแรก จึงนิยมใช้เพื่อตรวจคัดกรองหรือกรณีที่สถานพยาบาลไม่มีเครื่องโรโนเมตรี / โรโนมาโนเมตรี [14]

กลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอีกเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์แบบเฉียบพลันชนิดอื่นๆ เช่น ลมพิษ, ภาวะผิวหนังบวม(Angioedema), ภาวะAnaphylaxis ยังไม่มีข้อบ่งชี้ชัดเจนในการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท [1-4,14] และการศึกษาที่ใช้การกระตุ้นทางจมูกมาทดสอบในกลุ่มนี้มีเพียงการศึกษาโดย Tomaz EM และคณะ โดยทำการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทในกลุ่มผู้ป่วยที่แพ้ยาแอสไพรินชนิดที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง(Aspirin induced Urticaria/Angioedema) 10 คน พบว่ามี 3 คนที่ผลการทดสอบเป็นบวกโดยคะแนนจากอาการแสดง [17]

ส่วนในการแพ้ยาอะเซตามิโนเฟนทุกประเภท ใช้การทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้เท่านั้นเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัย และยังไม่มีการศึกษาที่นำการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทในผู้ป่วยที่แพ้ยาอะเซตามิโนเฟนมาทดสอบแต่อย่างใด

ในการศึกษาเซลล์(Cytology) จากน้ำล้างจมูก มีการทำการศึกษาโดย Kuna P. และคณะ [72] โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ก่อนและหลังการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ที่ 1, 2, 4 และ 24 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่แพ้ยาแอสไพริน พบว่ามีเปลี่ยนแปลงร้อยละของเซลล์ Basophil เพิ่มขึ้นจากค่าเบื้องต้น(ร้อยละ 1.8) เป็นร้อยละ 4.5, 7.2, 5.1 และ ร้อยละ 2.6 ในชั่วโมงที่ 1, 2, 4, 24 และเซลล์ Eosinophil เพิ่มขึ้นจากค่าเบื้องต้น(ร้อยละ 6) เป็นร้อยละ 22.8, 27.4, 18.6 และ 14 ที่ 1, 2, 4, 24 ชั่วโมงตามลำดับ

บทที่ 6

ผลการวิจัย

มีผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 45 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาในกลุ่มแอสไพริน/ ยาแก้ปวดอีกเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง 18 ราย , กลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ 17 ราย และอาสาสมัครที่ไม่มีประวัติแพ้ยา 10 ราย ผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคนเซ็นยินยอมในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยด้วยตนเองหรือโดยผู้แทน โดยชอบธรรม

ในกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง 18 ราย แบ่งเป็นเพศหญิง 17 ราย เพศชาย 1 ราย, กลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ 17 ราย แบ่งเป็นเพศหญิง 14 ราย เพศชาย 3 ราย และ กลุ่มอาสาสมัครที่ไม่มีประวัติแพ้ยา 10 ราย แบ่งเป็นเพศหญิง 7 ราย เพศชาย 3 ราย

ตารางที่ 6-1 : ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

	Mucocutaneous group (n = 18)	Respiratory group (n = 17)	Healthy subjects (n = 10)
Age (yrs) / Range	44 (31-66)	44 (16-70)	40 (24-70)
Male (%)	1 (5.56%)	3 (17.65%)	3 (30%)
Female (%)	17 (94.44%)	14 (82.35%)	7 (70%)
Smoking	1	0	0
Nasal diseases			
Rhinitis	12 (66.66%)	17 (100%)	3 (30%)
Chronic Rhinosinusitis	1 (5.55%)	4 (23.53%)	0
Nasal polyps	0	5 (29.41%)*	0

* P<0.01

ตารางที่ 6-1 (ต่อ): ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

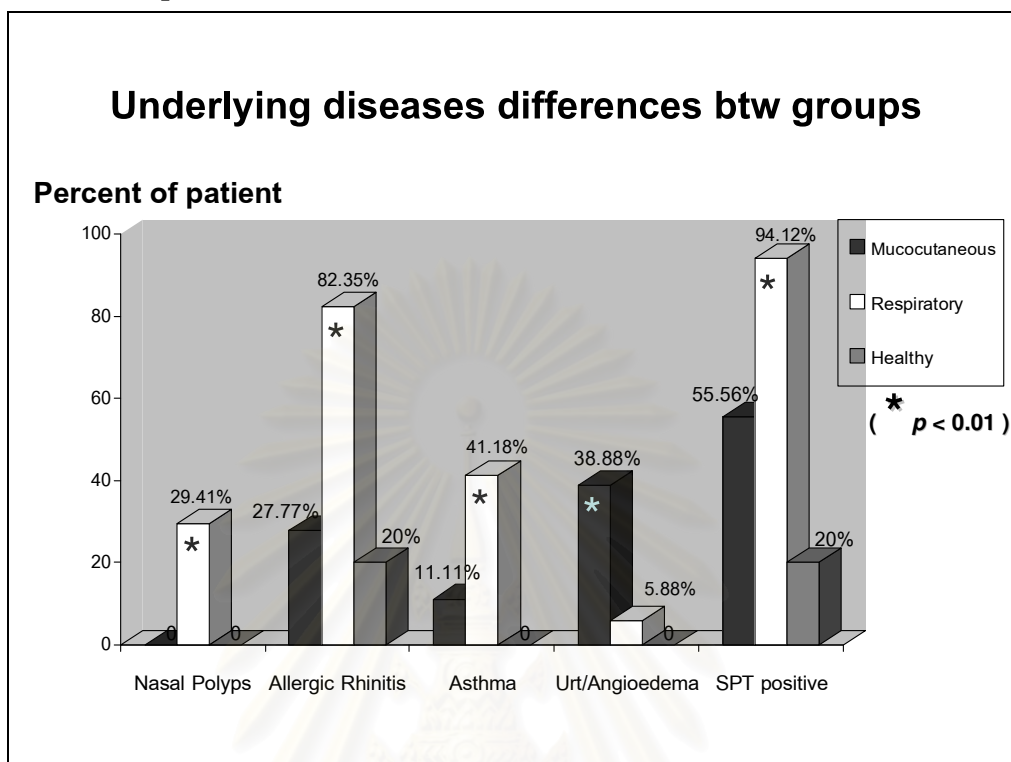
	Mucocutaneous group (n = 18)	Respiratory group (n = 17)	Healthy subjects (n = 10)
Allergic diseases			
Allergic Rhinitis	5 (27.77%)	14 (82.35%)*	2 (20%)
Asthma	2 (11.11%)	7(41.18%)*	0
Atopic dermatitis	0	0	0
Urticaria/Angioedema	7 (38.88%)*	1 (5.88%)	0
Skin testing for Aeroallergen			
Positive	10 (55.56%)	16 (94.12%)*	2 (20%)
Negative	3 (16.66%)	0	6 (60%)
Not evaluated	5 (27.78%)	1 (5.88%)	2 (20%)
Family History of Atopy	8 (44.44%)	12 (70.59%)	4 (40%)
Family History of ASA/NSAIDs sensitivity	2 (11.11%)	1 (5.88%)	0

* P<0.01

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง มีอายุเฉลี่ยเท่ากับกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ คือ 44 ปี ส่วนกลุ่มอาสาสมัครที่ไม่มีประวัติแพ้ยาากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 40 ปี (18-72 ปี)

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในข้อมูลพื้นฐานด้านอายุ, เพศ, การสูบบุหรี่, ประวัติภูมิแพ้ในครอบครัว, ประวัติแพ้ยาากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนในครอบครัว ยกเว้นโรคประจำตัวของผู้ป่วยที่แตกต่างกันใน 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง เป็นโรคลมพิษ(Urticaria) และ/หรือภาวะผิวหนังบวม(Angioedema) มากกว่ากลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.01) ส่วนกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ มีโรคริดสีดวงจมูก(Nasal polyp), โรคภูมิแพ้จมูกอักเสบ(Allergic rhinitis), โรคหืด(Asthma) และผลบวกของการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง มากกว่ากลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.01) ดังแสดงในรูปที่ 6-1

รูปที่ 6-1 : โรคประจำตัวที่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม



ตารางที่ 6-2 : ประวัติการแพ้ยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอีกเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนของผู้ป่วยแบ่งแยกตามชนิดของยา

	Mucocutaneous group (n = 18)	Respiratory group (n = 17)
ASA sensitivity		
Yes	3 (16.66%)	13 (76.47%)*
No	4	0
N/A	11	4
Acetaminophen(Paracetamol)		
Yes ≤ 250 mg.	1	0
≤ 500 mg.	5	9
≤ 1,000 mg.	1	2
No	11	6

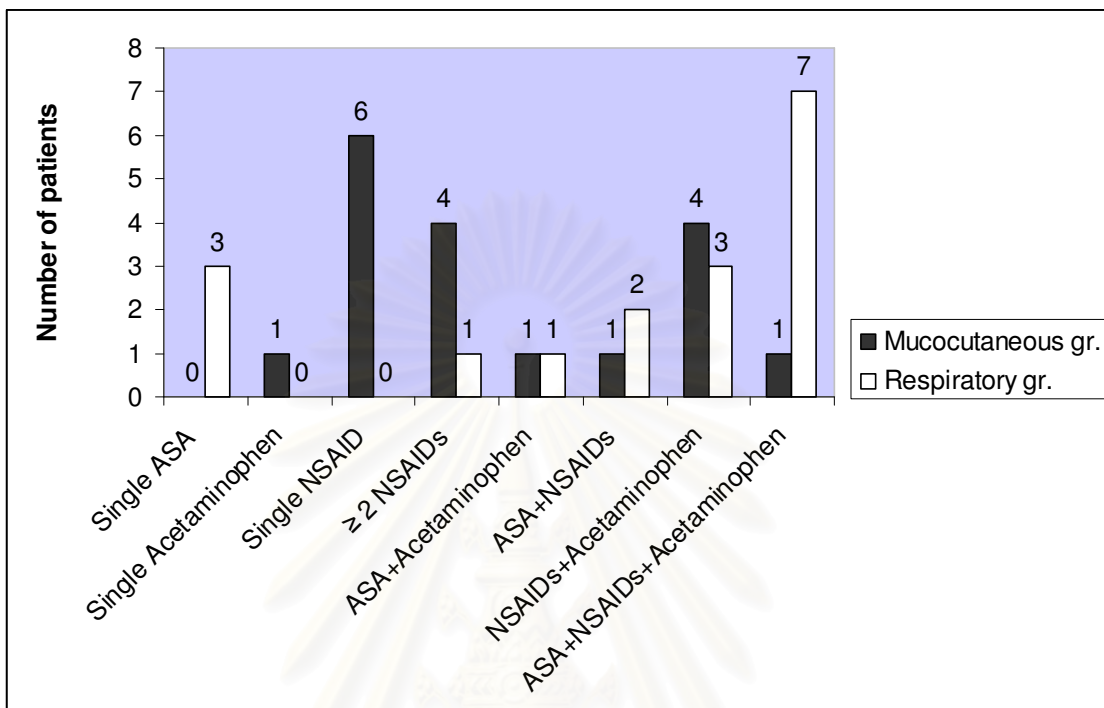
ตารางที่ 6-2 (ต่อ): ประวัติการแพ้ยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอีกเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนของผู้ป่วยแบ่งแยกตามชนิดของยา

	Mucocutaneous group (n = 18)	Respiratory group (n = 17)
ASA sensitivity		
Yes	3 (16.66%)	13 (76.47%)*
No	4	0
N/A	11	4
Acetaminophen(Paracetamol)		
Yes ≤ 250 mg.	1	0
≤ 500 mg.	5	9
≤ 1,000 mg.	1	2
No	11	6
NSAIDs (Cox-1 Inhibitor NSAIDs)		
0 NSAIDs	2	4
1 NSAIDs	11	6
2 NSAIDs	3	4
3 NSAIDs	1	2
4 NSAIDs	0	1
≥ 5 NSAIDs	1	0

* P<0.01

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ มีประวัติการแพ้ยาแอสไพริน มากกว่ากลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.01)

รูปที่ 6-2 : ชนิดของยากกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอีกเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือ ยาอะเซตามิโนเฟน ของผู้ป่วยแบ่งแยกตามประวัติการแพ้ยาในผู้ป่วยแต่ละคน

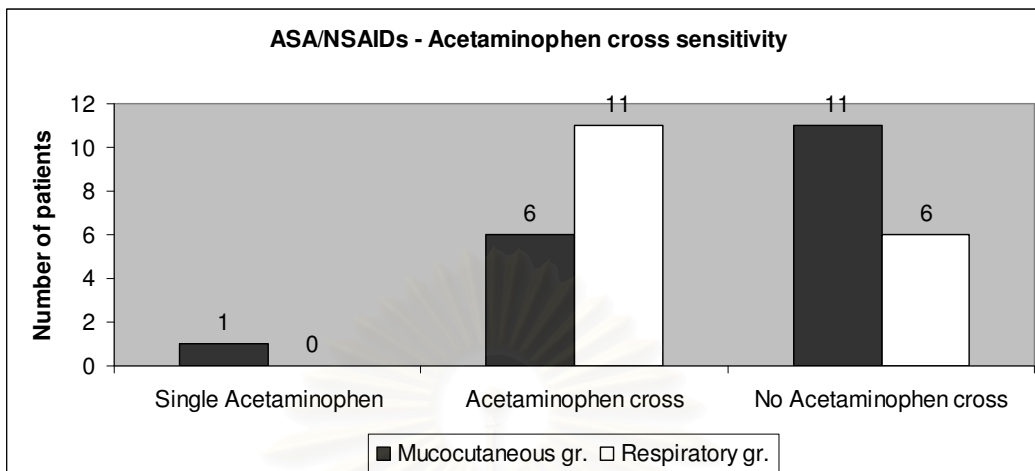


ผู้ป่วย 1 คน กลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง (5.55%) มีประวัติแพ้เฉพาะยาอะเซตามิโนเฟน โดยสามารถรับประทานยาแอสไพรินหรือยาแก้ปวดอีกเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์โดยไม่มี การแพ้ และมีผู้ป่วย 6 คน (33.33%) ที่มีประวัติแพ้เฉพาะยาแก้ปวดอีกเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ เพียงชนิดเดียว(single NSAID sensitivity)โดยสามารถรับประทานยาอะเซตามิโนเฟนได้

ส่วนในกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจมีผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้เฉพาะยาแอสไพริน โดยไม่แพ้ยาอะเซตามิโนเฟนและยาแก้ปวดอีกเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ 3 คน (17.64%)

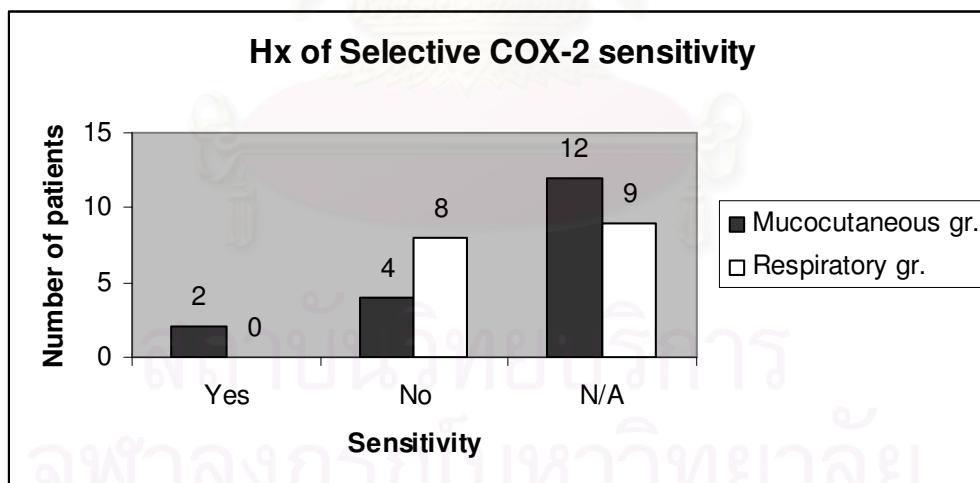
ผู้ป่วยที่แพ้ทั้งยากกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอีกเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์และยาอะเซตามิโนเฟน ในกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ 7 คน (41.18%) ขณะที่กลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนังมี 1 คน (5.55%) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$)

รูปที่ 6-3: การแพ้ยาอะเซตามิโนเฟนร่วมกับแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์



ในกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง มีผู้ป่วยที่แพ้ยาอะเซตามิโนเฟนร่วมกับยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ 6 คน (33.33%) ส่วนในกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจมี 11 คน (64.70%) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

รูปที่ 6-4 : การแพ้ยาต้านเอนไซม์คอก-2แบบจำเพาะ (Selective COX-2 Inhibitor) ร่วมกับยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟน



ในกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง มีผู้ป่วยที่แพ้ยาต้านเอนไซม์คอก-2แบบจำเพาะ (Selective COX-2 Inhibitor) ร่วมด้วย 2 คน (11.11%) และผู้ป่วย 12 คน (66.66%) ไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม Selective COX-2 Inhibitor

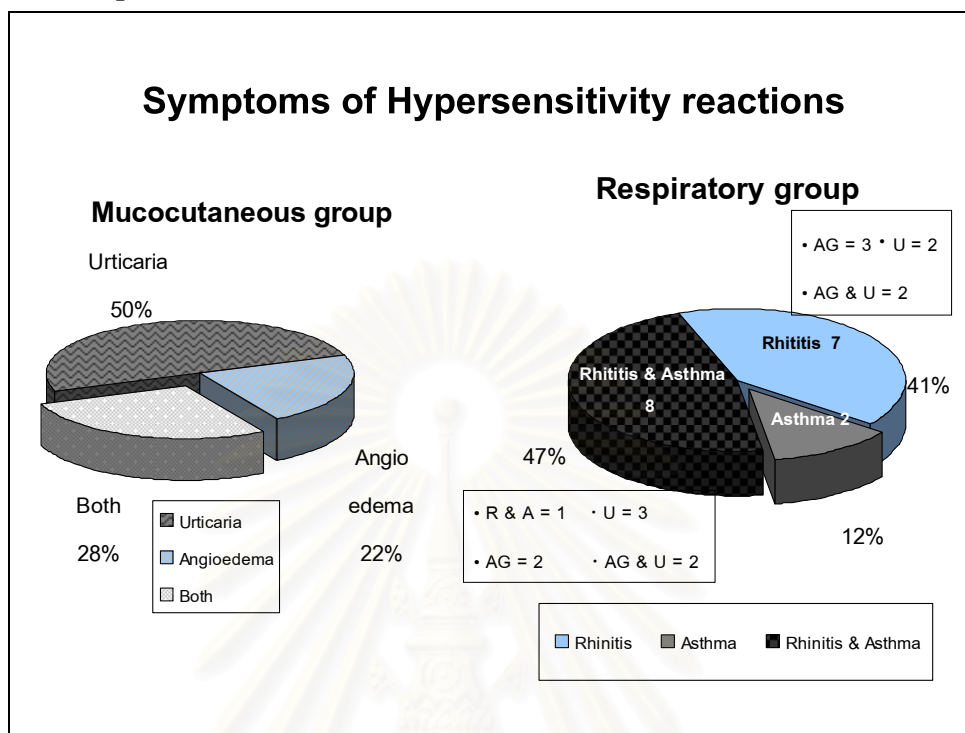
ผู้ป่วย 9 คน (52.94%) ในกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม Selective COX-2 Inhibitor ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มนี้ 8 คน (47.06%) ที่เคยได้รับยาในกลุ่ม Selective COX-2 Inhibitor แล้วไม่มีผู้ใดมีอาการแพ้

ตารางที่ 6-3 : ประวัติอาการ, อาการแสดง และการรักษาภาวะการแพ้ยาของผู้ป่วย

	Mucocutaneous group (n = 18)	Respiratory group (n = 17)
Episodes of Sensitivity		
2 – 3	13	9
4 – 5	2	5
> 5	3	3
Onset of Sensitivity Symptoms		
≤ 30 mins.	7	10
31 – 60 mins.	5	7
61 – 120 mins.	4	0
> 120 mins.	2	0
Place of treatment		
Home	6	3
OPD / ER	7	7
Hospitalization / ICU	5	7
Treatment		
None	6	3
Oral Medication	1	0
Injection	11	4

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ในประวัติของจำนวนครั้งที่เกิดการแพ้ยา, ระยะเวลาในการเกิดการแพ้ยาหลังรับประทานยา (Onset of Sensitivity Symptoms), สถานที่ที่รับการรักษาภาวะแพ้ยา, วิธีการรักษาการแพ้ยา

รูปที่ 6-5: ประวัติอาการแสดงของแพ้ยาจำแนกตามกลุ่มของผู้ป่วย



ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนังทั้งหมด 18 ราย ประกอบด้วยประวัติอาการแสดงการแพ้ยาโดยเกิดลมพิษ(Urticaria) 9 ราย (50%), ผิวหนังบวม(Angioedema) 4 ราย (22.22%) และทั้งลมพิษร่วมกับผิวหนังบวม 5 ราย (27.78%)

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจทั้งหมด 17 ราย ประกอบด้วยประวัติอาการแสดงการแพ้ยาโดยอาการหอบหืด(Asthma) 2 ราย(11.76%), จมูกอักเสบ(Rhinitis) 7 ราย (41.18%) และทั้งจมูกอักเสบร่วมกับหอบหืด 8 ราย (47.06%) โดยในกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจจะมีอาการแพ้ยาที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนังร่วมด้วย 14 ราย ประกอบด้วยลมพิษ 5 ราย, ผิวหนังบวม 5 ราย และทั้งลมพิษร่วมกับผิวหนังบวม 4 ราย

ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท

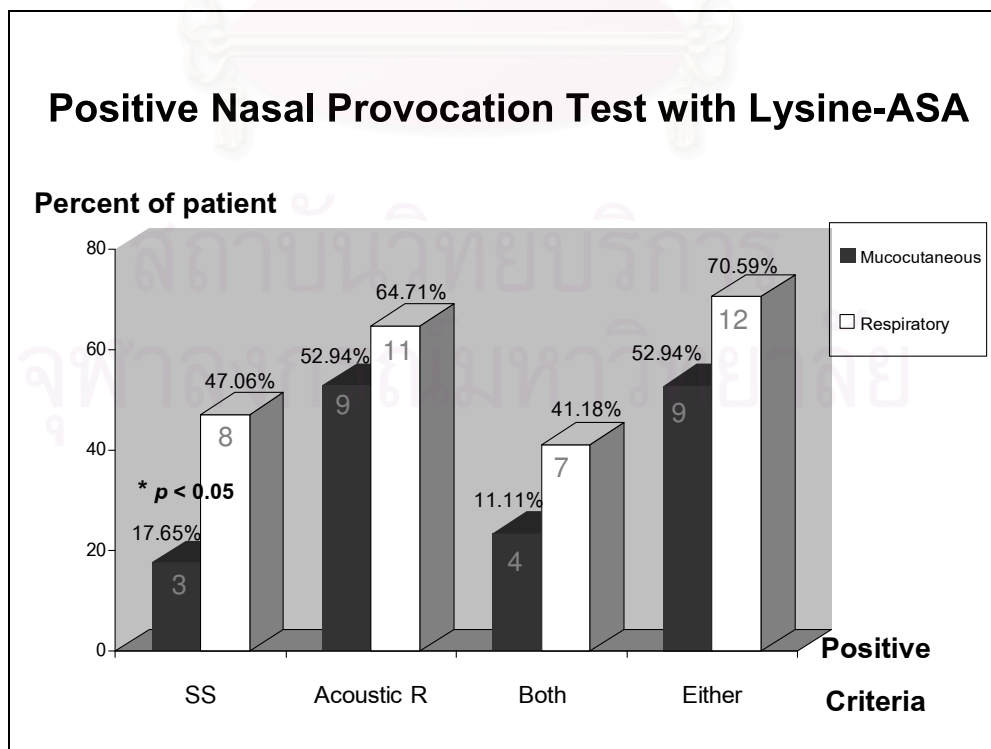
ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาในกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง ได้รับการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลททั้ง 18 ราย โดยมี 1 รายมีภาวะจมูกไวต่อสิ่งกระตุ้น จึงไม่สามารถแปลผลการทดสอบได้ กลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ 17 ราย ได้รับการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลททุกราย

อาสาสมัครที่ไม่มีประวัติแพ้ยา 10 ราย ได้รับการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลททุกราย โดยมี 1 รายมีภาวะจมูกไวต่อสิ่งกระตุ้น จึงไม่สามารถแปลผลการทดสอบได้ และ 9 ราย (100%) ที่ได้รับการทดสอบมีผลเป็นลบ ทั้งจากการวัดโดยคะแนนของอาการแสดง (Symptom scores) และจากการวัดโดยเครื่องตรวจอะคูสติกโรโนเมตรี (Acoustic Rhinometry) ทั้งหมดทุกราย

ตารางที่ 6-4 : ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท จากคะแนนการวัดโดยคะแนนของอาการแสดง (Symptom scores) และ/หรือ การตรวจอะคูสติกโรโนเมตรี (Acoustic Rhinometry)

Total NPT ASA	Mucocutaneous group (n = 17)	Respiratory group (n = 17)	Healthy subjects (n = 9)
Positive	9 (52.94%)	12 (70.59%)	0
Negative	8 (47.06%)	5 (29.41%)	9 (100%)

รูปที่ 6-6 : การเปรียบเทียบผลบวกจากการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทแยกตามเกณฑ์การวัดประเภทต่างๆ



จากเกณฑ์คะแนนการวัดโดยคะแนนของอาการแสดง (Symptom scores) เพียงอย่างเดียว พบว่า ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลตเป็นบวกในกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง 3 ราย (17.65%) โดยแตกต่างกับกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ ที่มีผลบวก 8 ราย (47.06%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ส่วนผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลต จากเกณฑ์การวัดด้วยการตรวจอะคูสติกโรโนเมตรี (Acoustic Rhinometry) เพียงอย่างเดียว พบว่าผลบวกของการทดสอบเพิ่มขึ้นทั้ง 2 กลุ่ม โดยมีผลบวกในกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง 9 ราย (52.94%) และกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ 11 ราย (64.71%) โดยผลบวกทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

เกณฑ์จากทั้งคะแนนการวัดโดยคะแนนของอาการแสดง และ การตรวจอะคูสติกโรโนเมตรี พบว่าผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลตเป็นบวกในกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง 4 ราย (11.11%) กับกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจที่มีผลบวก 7 ราย (41.18%) โดยผลบวกทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) เช่นเดียวกัน

ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลต สรุปรวมจากคะแนนการวัดโดยคะแนนของอาการแสดง และ/หรือการตรวจอะคูสติกโรโนเมตรี พบว่าในกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนังมีผลบวก 9 ราย (52.94%) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจมีผลบวก 12 ราย (70.59%) โดยผลบวกทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ผลของเซลล์ Eosinophils และ Basophils จากการตรวจเซลล์ Cytology จากน้ำล้างจมูกหลังการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลต

ผลของการตรวจทาง Cytology จากน้ำล้างจมูกหลังการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลต ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยา กลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอีกเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนทั้งที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง 18 ราย พบเซลล์ชนิด Neutrophil (ร้อยละ 70-100) 5 ราย, เซลล์ชนิด Eosinophil (ร้อยละ 5-6) 2 ราย, เซลล์ชนิด Basophil (ร้อยละ 2) 1 ราย และไม่พบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดใดเลย 11 ราย

ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ 17 ราย พบเซลล์ชนิด Neutrophil (ร้อยละ 70-100) 3 ราย พบเซลล์ชนิด Neutrophil (ร้อยละ 20) 1 ราย, เซลล์ชนิด Eosinophil (ร้อยละ 1) 1 ราย, เซลล์ชนิด Basophil (ร้อยละ 3) 1 ราย และไม่พบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดใดเลย 11 ราย

ซึ่งผลเซลล์เม็ดเลือดขาวทุกชนิดในน้ำล้างจมูกของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลไม่พึงประสงค์

ในการวิจัยไม่พบผลไม่พึงประสงค์จากการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ทั้งระหว่างและหลังการทดสอบ โดยไม่มีผู้ป่วยหรืออาสาสมัครรายใดเกิดอาการข้างเคียงรุนแรง (systemic reactions), ไม่มีผู้ใดได้รับการรักษาผลข้างเคียงจากการทดสอบด้วยการพ่นยาขยายหลอดลมหรือการฉีดยาอีพิเนฟริน และไม่มีผู้ใดต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากการทำการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 6-5 : สรุปประวัติ,อาการ,อาการแสดง และผลทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกของ
ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์
และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนที่มีอาการต่อเยื่อจมูกและผิวหนัง

No	Gender	Age	S & S	Episode	ASA	Para	NSAIDs	OPT	NPT	
									SS	AR 25%
1	F	47	U	3	-	-	3	∅	0	-
2	F	50	U	4	-	240	0	+	2	-
3	F	44	AG, U	7	+	500	5	∅	4	+
4	F	47	AG	2	∅	500	1	∅	7	+
5	F	39	AG	2	∅	-	1	∅	0	-
6	F	43	U	2	-	-	1	∅	0	∅
7	F	43	U	3	-	-	1	∅	0	-
8	F	33	AG, U	3	+	500	0	+	3	+
9	F	43	AG	2	∅	1,000	1	∅	2	-
10	F	31	U	2	∅	-	2	∅	3	+
11	F	41	AG, U	6	∅	500	1	∅	0	-
12	F	40	AG, U	2	∅	-	1	∅	0	-
13	M	50	U	2	∅	-	1	∅	0	+
14	F	45	U	2	∅	-	1	∅	-	-
15	F	66	AG	5	-	-	2	∅	4	+
16	F	31	U	2	∅	-	1	∅	1	+
17	F	37	U	10	∅	500	1	∅	5	+
18	F	59	AG, U	2	∅	-	2	∅	5	+

∅ AG, Angioedema; U, urticaria; ASA, acetylsalicylate; Para, acetaminophen;

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; OPT, oral provocation test ;

NPT, nasal provocation test ; SS, symptom score;

AR 25%, more than 25% decrease in acoustic rhinometry,

+, yes; -, no; ∅, not use; F, female, M, male

**ตารางที่ 6-6 : สรุปประวัติ,อาการ,อาการแสดง และผลทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกของ
ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์
และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ**

No	Gender	Age	S & S	Episode	ASA	Para	NSAIDs	OPT	NPT	
									SS	AR 25%
1	F	43	R, U	2	∅	500	1	∅	3	-
2	F	26	R, AG	5	+	500	3	∅	5	+
3	F	16	R,A, AG	3	+	-	2	∅	7	+
4	F	34	R,A, AG,U	6	+	500	3	∅	4	-
5	F	48	R, AG,U	25	+	500	1	∅	4	-
6	F	38	R,A, U	2	∅	500	1	∅	9	-
7	F	50	R,A, AG	3	∅	500	1	∅	5	+
8	F	67	R,A, AG,U	5	+	500	2	+	7	+
9	F	39	R, AG,U	6	+	1,000	2	∅	4	+
10	F	49	A	4	+	500	2	+	9	+
11	M	70	R, AG	2	+	-	0	∅	3	+
12	M	43	R, AG	2	+	-	0	∅	5	+
13	M	26	R, U	2	+	-	0	∅	5	+
14	F	35	R,A, U	2	∅	-	2	∅	2	+
15	F	56	A	2	+	1,000	2	∅	3	+
16	F	62	R,A	2	+	-	1	∅	2	-
17	F	49	R,A, U	4	+	500	0	∅	3	+

A, asthma; AG, Angioedema; R, Rhinitis; U, urticaria; ASA, acetylsalicylate;

Para, acetaminophen; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs;

OPT, oral provocation test ; NPT, nasal provocation test ; SS, symptom score;

AR 25%, more than 25% decrease in acoustic rhinometry,

+, yes; -, no; ∅, not use; F, female, M, male

บทที่ 7

อภิปรายผลการวิจัย

ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ (NSAIDs) และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟน (พาราเซตามอล) เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ราคาถูก และมีประโยชน์ในการรักษาอาการปวด, อาการไข้, การอักเสบไม่ติดเชื้อ, รวมถึงโรคสำคัญ เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ/สมองตีบหรืออุดตัน โดยอัตราทุกของการแพ้ (Hypersensitivity) แบบเฉียบพลัน ของยาในกลุ่มนี้จะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคภูมิแพ้ต่างๆ เช่น โรคจมูกอักเสบ, โรคหอบหืด, โรคลมพิษ เป็นต้น การวินิจฉัยการแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟน จากประวัติการแพ้ยาเพียงอย่างเดียว อาจไม่ถูกต้องและไม่เพียงพอที่จะระบุการแพ้ยา ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยต้องหลีกเลี่ยงยาในกลุ่มนี้ และอาจต้องใช้ยาแก้ปวดอักเสบกลุ่มใหม่ คือยากลุ่มคอกซิบ (Coxibs) ซึ่งมีราคาสูงและผลข้างเคียงทางโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยไม่จำเป็น หรือในโรคที่ต้องใช้ยาแอสไพริน ก็ต้องใช้ยากันหลอดเลือดอุดตันกลุ่มใหม่ เช่น โคลพิโดเกรล (Clopidogrel) ซึ่งมีราคาสูงแทนยาแอสไพรินไปตลอด ทำให้สิ้นเปลืองเป็นอย่างมาก

ได้มีการพัฒนาการวินิจฉัยภาวะไวต่อยาและการแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ นอกเหนือจากการทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ (Oral Provocation Test) ซึ่งเป็นวิธีการมาตรฐานที่ดีที่สุดในปัจจุบัน โดยวิธีทดสอบทางคลินิกอื่นๆ คือ การกระตุ้นทางหลอดลม (Bronchial Provocation Test) และการกระตุ้นทางจมูก (Nasal Provocation Test) เป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ โดยใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ (Respiratory symptoms : Aspirin/NSAIDs induced Asthma/Rhinitis/Nasal Polyps) ที่ไม่สะดวกหรือมีข้อห้ามไม่สามารถทำการทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ได้ แต่ผู้ป่วยที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง (Mucocutaneous symptoms : Aspirin / NSAIDs induced Urticaria / Angioedema) แบบเฉียบพลัน จะใช้เฉพาะวิธีทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้เป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยเท่านั้น

การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ (in vitro test) เช่น การทำ Flow cytometric Basophil Activation Test (FAST) หรือ Cellular Allergen Stimulation Test (CAST) มีความน่าเชื่อถือดี แต่ยังคงมีความไวต่ำและมีความยุ่งยากในทางปฏิบัติ จึงใช้ในการวิจัยมากกว่านำมาใช้ในทางคลินิก

มีหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในการวินิจฉัยการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท เปรียบเทียบกับการทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ ซึ่งพบว่าการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกมีความไว (Sensitivity) และความจำเพาะ (Specificity) ในเกณฑ์ดีมาก จน

สามารถนำมาเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะแพ้ากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์เฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ [14] แต่ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง หรือศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนังกับกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์จะศึกษาเปรียบเทียบผลของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในผู้ป่วยแพ้ากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนังเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ

ส่วนภาวะไวต่อยาและการแพ้ยาอะเซตามิโนเฟนยังไม่มีวิธีการวินิจฉัยอื่นใดที่ได้มาตรฐาน นอกจากการทดสอบโดยการทดลองรับประทานยา แต่เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีภาวะไวต่อยาหรือแพ้ยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลัน มักจะไวต่อากลุ่มแอสไพรินและยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ด้วย เนื่องจากยาอะเซตามิโนเฟนมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์คอกซ์วัน(COX-1 Inhibitor) เช่นเดียวกับแอสไพรินและยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ ในการวิจัยนี้จึงประยุกต์ใช้การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทมาวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลันร่วมด้วย

ผลการวิจัยเปรียบเทียบ การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในผู้ป่วย 2 กลุ่ม ได้ผลการศึกษาในแง่ต่างๆออกมาดังนี้

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย ทั้งกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง และกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในด้านอายุ, เพศ, การสูบบุหรี่, ประวัติภูมิแพ้ในครอบครัว, ประวัติแพ้ากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนในครอบครัว

ความแตกต่างในโรคประจำตัวทางจมูกและภูมิแพ้ ในผู้ป่วย 2 กลุ่ม ได้แก่ โรคริดสีดวงจมูก (Nasal polyp), โรคภูมิแพ้จมูกอักเสบ (Allergic rhinitis), โรคหืด (Asthma), โรคลมพิษ (Urticaria), ภาวะผิวหนังบวม (Angioedema) และการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง โดยโรคริดสีดวงจมูก, โรคภูมิแพ้จมูกอักเสบ และโรคหืด เป็นอาการแสดงที่พบได้บ่อยของผู้ป่วยแพ้ากลุ่มนี้ชนิดที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ (Aspirin induced Rhinitis/Asthma) ส่วนโรคลมพิษ และ/หรือภาวะผิวหนังบวม ก็จะมาพบในผู้ป่วยที่มีการแพ้ชนิดที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนังได้มากกว่าประชากรปกติ หรือ

ผู้ป่วยที่มีการแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอีกเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์แบบอื่นๆ โดยธรรมชาติของโรคอยู่แล้ว

แม้จะมีความแตกต่างของประชากร 2 กลุ่มในโรคภูมิแพ้ต่างๆ แต่การวิจัยครั้งนี้ได้มีการแยกผู้ป่วยที่มีภาวะจมูกไวต่อสิ่งกระตุ้นออกจากการคำนวณผลการวิจัย และเกณฑ์การแปลผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก เป็นการเปรียบเทียบคะแนนอาการแสดง และการวัดโดยเครื่องตรวจอะคูสติกไรโนเมตรี (Acoustic Rhinometry) ของผู้ป่วยคนเดียวกันเอง ความแตกต่างของประชากร จึงไม่เป็นปัจจัยรบกวนในการเปรียบเทียบผลการวิจัย

ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท

ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง จากคะแนนการวัดโดยคะแนนของอาการแสดง (Symptom scores) เพียงอย่างเดียวพบว่ามีผลบวก 3 ราย (17.65%) แต่เมื่อใช้เกณฑ์จากการวัดด้วยเครื่องตรวจอะคูสติกไรโนเมตรี (Acoustic Rhinometry) พบว่ามีผลบวกเพิ่มขึ้นเป็น 9 ราย (52.94%) ส่วนในกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ ผลการทดสอบโดยคะแนนของอาการแสดงเพียงอย่างเดียวพบว่ามีผลบวก 8 ราย (47.06%) เมื่อใช้เกณฑ์จากการวัดด้วยเครื่องตรวจอะคูสติกไรโนเมตรี พบว่ามีผลบวกเพิ่มขึ้นเป็น 11 ราย (64.71%)

แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการวัดด้วยเครื่องตรวจอะคูสติกไรโนเมตรี ซึ่งช่วยเพิ่มความแม่นยำในการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกมากขึ้นกว่าการใช้คะแนนจากการวัดเพียงอย่างเดียว และเมื่อสรุปรวมจากเกณฑ์การวัดโดยคะแนนของอาการแสดง (Symptom scores) และ/หรือการตรวจอะคูสติกไรโนเมตรี (Acoustic Rhinometry) พบว่าในกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนังมีผลบวก 9 ราย (52.94%) และกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจมีผลบวก 12 ราย (70.59%) โดยผลบวกทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) จึงพอสรุปจากการวิจัยก่อนหน้านี้ที่ใช้การตรวจอะคูสติกไรโนเมตรีเป็นเกณฑ์วัดผลในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ ซึ่งมีความไว (sensitivity) ร้อยละ 73 และความจำเพาะ (specificity) ถึงร้อยละ 94 [111] ว่าการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทในผู้ป่วยที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนังในการวิจัยครั้งนี้ได้ผลดีทั้งความไวและความจำเพาะไม่แตกต่างจากกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ

ผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ 1 ราย ที่ผลการทดสอบโดยคะแนนของอาการแสดงเป็นบวก แต่ผลการตรวจอะคูสติกไรโนเมตรีเป็นลบ อาจอธิบายได้จากการเกิดการตอบสนองทางจมูกของผู้ป่วยรายนี้ที่เกิดซ้ำ โดยอาการแสดงที่เกิดขึ้นขณะทำการทดสอบที่

โรงพยาบาลที่ให้ผลบวกคือ มีคันตา น้ำตาไหล เยื่อบุตาอักเสบ น้ำมูกไหลปานกลาง และมีลมพิษขึ้นที่หน้า และได้ติดตามสอบถามพบว่าผู้ป่วยมีอาการคัดจมูกมาก, น้ำมูกไหลตลอด และมีจามหลายครั้งหลังผู้ป่วยกลับบ้าน(หลังทำการทดสอบประมาณ 4-5 ชั่วโมง)

ผู้ป่วย 6 รายที่มีประวัติแพ้ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์เพียงชนิดเดียว(Single NSAID hypersensitivity) มีผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทจากเกณฑ์การวัดโดยคะแนนของอาการแสดงเป็นลบทั้งหมด ส่วนผลจากการตรวจอะคูสติกรไโนเมตรีเป็นลบ 4 ราย, เป็นบวกเพียง 1 ราย และอีก 1 รายมีภาวะจมูกไวต่อสิ่งกระตุ้น จึงไม่สามารถแปลผลการทดสอบได้ แสดงให้เห็นว่าการใช้การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทซึ่งไม่ใช่ยาที่แพ้โดยตรงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่น่าจะช่วยในการวินิจฉัย

มีผู้ป่วย 1 ราย ที่แพ้เฉพาะยาอะเซตามิโนเฟนเพียงตัวเดียว โดยไม่แพ้แอสไพรินหรือยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ ซึ่งผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทจากเกณฑ์การวัดโดยคะแนนของอาการแสดง หรือการตรวจอะคูสติกรไโนเมตรีเป็นลบทั้งหมด แสดงให้เห็นว่าการใช้การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทซึ่งไม่ใช่ยาที่แพ้โดยตรง ก็ไม่น่าจะช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้เฉพาะยาอะเซตามิโนเฟนเพียงตัวเดียวเช่นกัน

ตารางที่ 7-1 : เปรียบเทียบการศึกษาผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทในการในกลุ่มประชากรต่างๆ

Study	Populations	Measurements	Results
Szczeklik A. et al. 1998	ASA induced Asthma 15 AIA/13 Asthma/ 10 Healthy	Symptom scores & Ant Rhinomanometry	Sens 86.7%, Spec. 95.7% No serious reactions
Alonso A. et al. 2002	ASA induced Asthma 20 AIA/10 Asthma/ 30 Healthy	Symptom scores & Ant Rhinomanometry	Sens 80%, Spec. 92.5% No serious reactions
Casadevall J. et al. 2002	ASA induced Asthma 15 AIA/ 8 Asthma/ 8 Healthy	Symptom scores & Acoustic Rhinometry	Sens 73%, Spec. 94% No serious reactions
Tomaz EM. et al. 1997	ASA induced Urticaria/Angioedema 10 AIU/ 10 Asthma/ 8 Healthy	Symptom scores & Nasal Peak Flow(PNIF)	30% SS Positive No serious reactions
Putivoranat P. et al. 2008 (This study)	ASA induced Urticaria/Angioedema or induced Rhinitis/Asthma 17 AIU/AG / 17 AIR/A / 9 Healthy	Symptom scores & Acoustic Rhinometry	52.9% Positive 70.5% Positive No serious reactions

เมื่อเปรียบเทียบการวิจัยนี้กับการศึกษาก่อนหน้านี้ ดังแสดงในตารางที่ 7-1 พบว่าการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทในผู้ป่วยที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนังในการวิจัยครั้งนี้ได้ผลบวก 52.9% ซึ่งสูงกว่าการศึกษาโดย Tomaz EM. และคณะซึ่งพบผลบวกเพียงร้อยละ 30 ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ยาต่อระบบทางเดินหายใจในการวิจัยครั้งนี้พบผลบวกร้อยละ 70.5 ซึ่งใกล้เคียงกับ 3 การศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบผลบวกของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทอยู่ที่ ร้อยละ 73 ถึง ร้อยละ 86.7

ผลของเซลล์ Eosinophils และ Basophils ทาง การตรวจเซลล์ Cytology จากน้ำล้างจมูกหลังการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท

ผลของการตรวจ ทางเซลล์ Cytology จากน้ำล้างจมูกหลังการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ทั้ง 2 กลุ่ม ไม่พบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดใดเลยในน้ำล้างจมูก รองลงมาพบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Neutrophil ส่วนเซลล์ชนิด Eosinophil ที่ต้องการตรวจ พบในกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง (Eosinophil ร้อยละ 5-6) 2 ราย และ กลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ (Eosinophil ร้อยละ 1) 1 ราย, เซลล์ชนิด Basophil (Basophil ร้อยละ 2-3) พบเพียงกลุ่มละ 1 ราย ซึ่งผลเซลล์เม็ดเลือดขาวทุกชนิดในน้ำล้างจมูกของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยผลที่ได้ อาจเป็นจากการเกิดปฏิกิริยาในการกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของการแพ้ยาในช่องจมูกในปริมาณน้อย หรืออาจเกิดปฏิกิริยาแต่เกิดช้ากว่า 2-3 ชั่วโมงซึ่งเป็นเวลาที่เก็บน้ำล้างจมูกมาตรวจในการวิจัยครั้งนี้ หรือเป็นความผิดพลาดในการเก็บน้ำล้างจมูกในขั้นตอนการวิจัย

ผลไม่พึงประสงค์

ในการวิจัยไม่มีผู้ป่วยหรืออาสาสมัครรายใดเกิดอาการข้างเคียงรุนแรง (systemic reactions) ไม่มีผู้ใดต้องการรับการรักษาด้วยยาพ่นขยายหลอดลมหรือยาฉีดเอพิเนฟริน และไม่มีผู้ใดต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจากการทำการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ซึ่งผลเหมือนในการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ไม่พบอาการข้างเคียงรุนแรงจากการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก โดยสารสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท หรือ ยาซีโทรแลค แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสาร

ไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาากลุ่มแอสไพริน / ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่
มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนที่มีอาการแบบเฉียบพลัน โดยสามารถทำที่คลินิก
หรือโรงพยาบาลแบบผู้ป่วยนอกได้

ข้อจำกัดในการวิจัย

ในการวิจัยนี้อาจมีอคติในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้ามาทำการศึกษาวิจัย (Selection bias)
เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับคัดเลือกเข้าในวิจัยมักเป็นผู้ป่วยในคลินิกโรคภูมิแพ้ ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ
การคัดเลือกเข้าในการศึกษารั้งนี้ จะประกอบด้วยผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ไม่รู้ชื่อยาที่แพ้หรือจำชื่อ
ยาที่แพ้ไม่ได้, ผู้ป่วยบางรายที่มีอาการมากจนไม่สามารถหยุดยาที่มีผลรบกวนการทดสอบได้(ตาม
ตารางที่ 4-2) หรือผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการทำการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูก ผู้ป่วยเกือบ
ทุกรายไม่ได้รับการยืนยันการแพ้ยาด้วยวิธีมาตรฐานโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้
(Oral Provocation Test) และสุดท้ายจำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษาวิจัยอาจน้อยเกินไปที่จะนำมา
สรุปความแตกต่าง ของผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท
ได้อย่างแน่นอน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 8

ผลสรุปการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ผลสรุปการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบสังเกต(Observational Experimental study) เปรียบเทียบผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลัน ระหว่างกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง(Mucocutaneous symptoms) กับ กลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ(Respiratory symptoms) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความแตกต่างของผลของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทในผู้ป่วย 2 กลุ่มข้างต้น และศึกษาความแตกต่างของผลของเซลล์ Eosinophils และ Basophils ต่อเม็ดเลือดขาวทั้งหมดเทียบเป็นร้อยละทางCytology จากน้ำล้างจมูกหลังการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทในผู้ป่วย 2 กลุ่มดังกล่าว

ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่าผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลันระหว่างกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง(Mucocutaneous symptoms) ทั้งผลบวกและผลลบ ไม่แตกต่างกับผลการทดสอบในกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ(Respiratory symptoms) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วนการนำน้ำล้างจมูกหลังการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทมาตรวจทางCytology เพื่อเปรียบเทียบผลของเซลล์ Eosinophils และ Basophils ต่อเม็ดเลือดขาวทั้งหมด ไม่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยการแพ้ยาากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลัน เนื่องจากพบเซลล์ Eosinophils และ Basophils ในน้ำล้างจมูกของผู้ป่วยเป็นอัตราส่วนที่น้อยมากเมื่อเทียบกับผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการทดสอบ จึงไม่มีผลแตกต่างใน 2 กลุ่ม

ข้อเสนอแนะ

การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนที่มีอาการแบบเฉียบพลัน มีความปลอดภัยสูง ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง สามารถใช้การทดสอบแบบเป็นผู้ป่วยนอกได้ โดยไม่จำเป็นต้องนอนโรงพยาบาลขณะทำการทดสอบเหมือนการทดสอบโดยการทดลองรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ (Oral Provocation test) โดยได้ผลดีทั้งกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง และกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ

การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลต เป็นการทดสอบทางเลือกที่ดี สามารถนำมาใช้เพื่อเลี่ยงการทดสอบ Oral Provocation test ในสถานพยาบาลแบบผู้ป่วยนอกอย่างปลอดภัยได้ในภาวะปัจจุบันที่มีจำนวนเตียงนอนในโรงพยาบาลอย่างจำกัด

แต่ในกรณีที่ผลทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลตเป็นลบ ควรพิจารณาทดสอบ Oral Provocation test ต่อไปทั้งในผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง และกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ เพื่อยืนยันการวินิจฉัยด้วยการทดสอบที่เป็นมาตรฐาน (Gold standard Test) ในปัจจุบัน

การศึกษาต่อไปในอนาคต

ควรมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพผลของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลต ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลัน ระหว่างกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง (Mucocutaneous symptoms) กับ กลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ (Respiratory symptoms) โดยใช้การทดสอบโดยการรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ (Oral Provocation test) เป็นการทดสอบที่เป็นมาตรฐาน (Gold standard Test) เพื่อหาความไว (Sensitivity), ความจำเพาะ (Specificity), การคาดหมายผลลบ (Negative predictive value) และการคาดหมายผลบวก (Positive predictive value) และควรเพิ่มจำนวนของประชากรที่นำมาศึกษาในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพผลของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลตของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม เพื่อให้ได้ข้อมูลรูปผลการศึกษาที่แน่นอนยิ่งขึ้นต่อไป

รายการอ้างอิง

- [1] Stevenson D.D, Simon R.A, Zuraw B.L. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Adkinson NF, Bochner B.S, Yunginger JW, Holgate ST, Busse WW, editors. **Middleton's allergy. Principles and practice, 6th edn.** Philadelphia: CV Mosby: 2003:1695–710.
- [2] Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to Aspirin and Other NSAIDS : Mechanisms, Clinical Presentation and Management. In: Pichler W.J, editors. **Drug Hypersensitivity.** Karger: Basel,2007:340–9.
- [3] Stevenson D.D. Aspirin and NSAID sensitivity. **Immunol Allergy Clin N Am.** 2004;24:491– 505.
- [4] Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to Aspirin and Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs. In: Adkinson N.F.Jr, Bochner B.S, Busse W.W, Holgate S.T, Lemanske R.F.Jr, editors. **Middleton's allergy. Principles and practice, 7th edn.** Philadelphia: CV Mosby: 2008:1227–43.
- [5] Hedman J., Kaprio J., Poussa T. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyps and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. **Int J Epidemiol** 1999;28:717-22.
- [6] Kasper L, Sladek K, Duplaga M, Bochenek G, Liebhart J, Gladysz U. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. **Allergy** 2003;58:1064–6.
- [7] Gomes E, Cardoso M.F, Praca F. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. **Clin Exp Allergy** 2004;34:1597-1601.
- [8] Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin-intolerant asthma (aspirin-induced asthma) in Australian asthmatic patients. **Thorax** 2002;57:569–74.
- [9] Jenkins Ch, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. **BMJ** 2004;328:434–40.
- [10] Ruxrungtham K, Chantaphakul H, Tiyasatapon S, Phanupak P. Acetaminophen Cross-Sensitivity is common in Thai patients with Aspirin/NSAIDs sensitivity and may be life-threatening. **J Allergy Clin Immunol** 2002;109:S141.
- [11] Gamboa P, Sanz ML, Caballero MR, Urrutia I, Antépara I, Esparzaw R, de Weck AL. The flow-cytometric determination of basophil activation induced by aspirin and

- other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is useful for in vitro diagnosis of the NSAID hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1448-57.
- [12] M.L. Sanz, P. Gamboa, A.L. de Weck. A New Combined Test with Flowcytomtric Basophil Activation and Determination of Sulfidoleukotrienes Is Useful for in vitro Diagnosis of Hypersensitivity to Aspirin and other Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:58-72.
- [13] Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:562-5.
- [14] Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczynska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62:1111-8.
- [15] M Milewski, Mastaleerz L, Szczeklik A. Nasal Provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:581-6.
- [16] Alonso-Llamazares A, Martinez-Cócera C, Domínguez-Ortega J, Robledo-Echarren T, Cimarra-Alvarez M, Mesa del Castillo M. Nasal Provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy* 2002;57:632-5.
- [17] Tomaz EM, Ferreira MF, Spínola MA et al. Nasal provocation tests in the diagnosis of urticaria induced by acetylsalicylic acid. *Allergy Asthma Proc* 1997;18:319-22.
- [18] Kvedariene V, Bencherioua A.M, Messaad D, et al. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1366-9.
- [19] Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.
- [20] Berges-Gimeno M, Simon R.A, Stevenson D.D. The natural history and clinical characteristics of aspirin exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:474-8.
- [21] Szczeklik A, Stevenson D.D. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-21.
- [22] Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol* 2006;533:145-55.

- [23] Debley J.S, Carter E.R, Gibson R.L,et al. The prevalence of ibuprofen sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocations challenge study. **J Pediatr** 2005;147:233-8.
- [24] Weber R.W, Hoffman M, Raine D.A,et al. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes and preservatives in a population of perennial asthmatics. **J Allergy Clin Immunol** 1979;64:32-7.
- [25] Asero R. Intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs might precede by years the onset of chronic urticaria. **J Allergy Clin Immunol** 2003;111:1095-8.
- [26] van der Klauw M.M, Stricker B.H, Herings R.M,et al. A population based case-cohort study of drug-induced anaphylaxis. **Br J Clin Pharmacol** 1993;35:400-8.
- [27] Berkes E.A. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other NSAIDs. **Clin Rev Allergy Immunol** 2003;24:137-48.
- [28] Gala G, Blanco R, Quirce S,et al. Diclofenac-induced urticaria with aspirin tolerance. **Allergy** 1998;53:623-4.
- [29] Van Puijenbroek E.P, Egberts A.C, Meyboom R.H,et al. Different risks for NSAID-induced anaphylaxis. **Ann Pharmacother** 2002;36:24-9.
- [30] Klote M.M, Smith L.J. A case of anaphylaxis to naproxen. **Allergy** 2005;60:260-1.
- [31] Scala E, Giani M, Pirrotta L,et al. Selective severe anaphylactic reaction due to ketorolac tromethamine without nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. **J Allergy Clin Immunol** 2001;107:557.
- [32] Stricker B.H, Meyboom R.H, Lindquist M. Acute hypersensitivity reactions to paracetamol. **Br Med J. (Clin Res Ed)** 1985;291:938-9.
- [33] Leung R, Plomley R, Czarny D. Paracetamol anaphylaxis. **Clin Exp Allergy** 1992; 22:831-3.
- [34] Ownby D.R. Acetaminophen-induced urticaria and tolerance of ibuprofen in an eight-year-old child. **J Allergy Clin Immunol** 1997;99:151-2.
- [35] Vidal C., Perez-Carral C., Gonzalez-Quintela A.: Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. **Ann Allergy Asthma Immunol** 1997;79:320-31.
- [36] Quiralte J, Blanco C, Castillo R,et al. Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical and cross-reactivity studies. **Ann Allergy Asthma Immunol** 1997;78:293-6.
- [37] Saiuthayarn P. Drug hypersensitivity-In infancy & childhood. **Thai J Pediatric** 2000;39:87-8.

- [38] Fernandez-Rivas M, de la Hoz B, Cuevas M, et al. Hypersensitivity reactions to anthranilic acid derivatives. *Ann Allergy* 1993;71:515-8.
- [39] Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3:588-93.
- [40] Szczeklik A, Sanak M. The role of COX-1 and COX-2 in asthma pathogenesis and its significance in the use of selective inhibitors. *Clin Exp Allergy* 2002;32:339-42.
- [41] Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:773-86.
- [42] Ying S, Meng Q, Scadding G, et al. Aspirin-sensitive rhinosinusitis is associated with reduced E-prostanoid 2 receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:312-8.
- [43] Perez-Novo C.A, Watelet J.B, Clayes C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1189-96.
- [44] Sanak M, Levy B.D, Clish C.B. Aspirin-tolerant asthmatics generate more lipoxins than aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 2000;16:44-9.
- [45] Levy B.D., Bonns C., Silverman E.S., et al: Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:824-30.
- [46] Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988;18:15-20.
- [47] Wos M., Sanak M., Burchell L. Rhinovirus infection in lower airways of asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:S314.
- [48] Wos M., Sanak M., Soja J. The presence of rhinovirus infection in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1082-9
- [49] Dekker J.W., Nizankowska E., Schmitz-Schumann M., et al: Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DPB1 genotypes. *Clin Exp Allergy* 1997;27:574-7.
- [50] Choi J.H, Lee K.W, Oh H.B. HLA association in aspirin-intolerant asthma: DPB10301 as a strong marker in a Korean population. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:562-4.
- [51] Mastalerz L., Setkowicz M., Sanak M. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:771-5.

- [52] Mastalerz L, Setkowicz M, Sanak M, et al. Familial aggregation of aspirin-induced urticaria and leukotriene C synthase allelic variant. **Br J Dermatol** 2006;154:256-60.
- [53] Kim S.H., Choi J.H., Lee K.W., et al. The human leucocyte antigen- DRB1*1302-DQB1*0609-DPB1*0201 haplotype may be a strong genetic marker for aspirin-induced urticaria. **Clin Exp Allergy** 2005;35:339-44.
- [54] Bae J.S., Kim S.H., Ye Y.M. Significant association of FcεRIα promoter polymorphisms with aspirin-intolerant chronic urticaria. **J Allergy Clin Immunol** 2007; 119:449-456.
- [55] Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. **Ann Intern Med** 1968;86:975-83.
- [56] Lumry W.R, Curd J.G, Zeiger R.S. Aspirin-sensitive rhinosinusitis: the clinical syndrome and effects of aspirin administration. **J Allergy Clin Immunol** 1983;71:580-7.
- [57] Mastalerz L, Sanak M, Szczeklik A. Serum interleukin-5 in aspirin induced asthma. **Clin Exp Allergy** 2001;31:1036-40.
- [58] Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. The atopy trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Allergy** 1996;51:16-23.
- [59] Asero R, Tedeschi A, Lorini M. Autoreactivity is highly prevalent in patients with multiple intolerances to NSAIDs. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2002;88:468-72.
- [60] Kivity S, Pawlik I, Katz Y. Acetaminophen hypersensitivity. **Allergy** 1999;54:187-8.
- [61] Yoshida S., Ishizaki Y., Onuca K. Selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor in patients with aspirin-induced asthma. **J Allergy Clin Immunol** 2000;106:1201-2.
- [62] Stevenson D.D., Simon R.A.: Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin sensitive asthmatic patients. **J Allergy Clin Immunol** 2001;108:47-51.
- [63] Woessner K.M., Simon R.A., Stevenson D.D.: The safety of celecoxib in aspirin exacerbated respiratory disease. **Arthritis Rheum** 2002;46:2201-6.
- [64] Gyllfors B.G., Overholt J., Drupka D. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib. **J Allergy Clin Immunol** 2003;111:1116-21.
- [65] El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2006;97:105-9.

- [66] Viola M, Quaratino D, Volpetti S. Parecoxib tolerability in patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1189-90.
- [67] Levy M.B, Fink J.N. Anaphylaxis to celecoxib. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:72-3.
- [68] White A, Bigby T, Stevenson D.D. Intranasal ketorolac challenge for the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:190-5.
- [69] Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M. Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997;52:895-900.
- [70] Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW. Urinary Leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthma. *Am Rev Resp Respir Dis* 1991;143:1025-9.
- [71] Claudio Micheletto_, Silvia Tognella, Marilia Visconti, Fiorenza Trevisan, Roberto W. Dal Negro. Changes in urinary LTE4 and nasal functions following nasal provocation test with ASA in ASA-tolerant and -intolerant asthmatics *Respiratory Medicine* 2006;100,2144-50.
- [72] Kuna P, Kuprýs I.R, Kupczyk M. Cytological changes in Nasal secretion after Intranasal Aspirin challenge in subjects with Aspirin Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:S308.
- [73] Gutgesell C, Fuchs T. Azapropazone in aspirin intolerance. *Allergy* 1999;54:897-8.
- [74] Szczeklik A, Nizankowska E, Dworski R. Choline magnesium trisalicylate in patients with aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3:535-9.
- [75] Stevenson D.D, Hougham A.J, Schrank P.J. Salsalate crosssensitivity in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:749-58.
- [76] Dahlen B., Nizankowska E., Szczeklik A. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1187-94.
- [77] Pauls J.D, Simon R.A, Daffern P.J., et al Lack of effect of the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton in blocking oral aspirin challenges in aspirinsensitive asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:40-5.

- [78] Dahlen S, Malstrom K, Nizankowska E. Improvement of aspirin intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double blind, placebo controlled trial. **Am J Respir Crit Care Med** 2002;165:9-14.
- [79] Micheletto C, Tognella S, Visconti M. Montelukast 10mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA-sensitive asthmatics: a controlled study vs placebo. **Allergy** 2004;59:289-94.
- [80] Paganin F, Poubeau P, Yvin J.L. The effectiveness of leukotriene antagonists in the treatment of aspirin-intolerant asthmatic patients [article in French]. **Presse Med** 2003;32:978-84.
- [81] Szczeklik A, Mastalerz L, Nizankowska E. Montelukast for persistent asthma. **Lancet** 2001;358:1456-7.
- [82] Mastalerz L, Nizankowska E, Sanak M. Clinical and genetic features underlying the response of patients with bronchial asthma to treatment with a leukotriene receptor antagonist. **Eur J Clin Invest** 2002;32:949-55.
- [83] Sampson A.P, Siddiqui S, Buchanan D. Variant LTC(4) synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. **Thorax** 2000;55(Suppl):S28-S31.
- [84] Park H.E, Kim S.H, Sampson A, et al. The HLA-DPB1*0301 marker might predict the requirement for leukotriene receptor antagonist in patients with aspirin-intolerant asthma. **J Allergy Clin Immunol** 2004;114:688-69.
- [85] Hosemann W. Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance. **Thorax** 2000;55:87-90.
- [86] Amar Y.G, Frenkiel S, Sobol S.E. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. **J Otolaryngol** 2000;29:7-12.
- [87] Stevenson D.D.: Aspirin desensitization in patients with AERD. **Clin Rev Allergy Immunol** 2003; 24:159-168.
- [88] Berges-Gimeno M., Simon R.A., Stevenson D.D.: Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. **J Allergy Clin Immunol** 2003;111:180-6.
- [89] Lee J.Y., Simon R.A., Stevenson D.D. Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. **J Allergy Clin Immunol** 2007;119:157-64.

- [90] Macy E, Bernstein J.A, Castells M.C. Aspirin Desensitization Joint Task Force. Aspirin challenge and desensitization for aspirinexacerbated respiratory disease: a practice paper. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2007;98:172-4.
- [91] Grzelewska-Rzymowska I, Rozniecki J, Szmidt M. Aspirin 'desensitization' in patients with aspirin-induced urticaria and angioedema. **Allergol Immunopathol** 1988;16:305-8.
- [92] Wong J.T, Nagy C.S, Krinzman S.J. Rapid oral challengedesensitization for patients with aspirin-related urticaria-angioedema. **J Allergy Clin Immunol** 2000; 105:997-1001.
- [93] Karalasingam Rajakulasingam. Nasal Provocation Testing In: Adkinson NF, Bochner B.S, Yunginger JW, Holgate ST, Busse WW, editors. **Middleton's allergy. Principles and practice, 6th edn.** Philadelphia: CV Mosby: 2003:644–5.
- [94] Togias A, Correnand J, Wagenmann M. Nasal Provocation Testing In: Adkinson N.F.Jr, Bochner B.S, Busse W.W, Holgate S.T, Lemanske R.F.Jr, editors. **Middleton's allergy. Principles and practice, 7th edn.** Philadelphia: CV Mosby: 2008:1281–94.
- [95] Naclerio R, Proud D, Togias A. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. **N Engl J Med** 1985;313:65-70.
- [96] Sim T, Grant J, Hilsmeier K. Proinflammatory cytokines in nasal secretions of allergic subjects after antigen challenge. **Am J Respir Crit Care Med** 1994; 149:339-44.
- [97] Greiff L, Pipkorn U, Alkner U. The 'nasal pool' device applies controlled concentrations of solutes on human nasal airway mucosa and samples its surface exudations/secretions. **Clin Exp Allergy** 1990;20:253-9.
- [98] Day J.H, Briscoe M.P. Environmental exposure unit: a system to test anti-allergic treatment. **Ann Allergy Asthma Immunol** 1999;83:83-9.quiz 89–93.
- [99] Aschan G, Drettner B, Ronge HE. A new technique for measuring nasal resistance to breathing, illustrated by the effect of histamine and physical effort. **Ann Acad Regiae Sci Uppsala** 1958;2:111-26.
- [100] Jones A.S, Willatt D.J, Durham L.M. Nasal airflow: resistance and sensation. **J Laryngol Otol** 1989;103:909-11.

- [101] Taylor G, Macneil AR, Freed DLJ. Assessing degree of nasal patency by measuring peak expiratory flow rate through the nose. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:193-8.
- [102] Wihl J, Malm L. Rhinomanometry and nasal peak expiratory and inspiratory flow rate. *Ann Allergy* 1988;61:50-5.
- [103] Holmstrom M., Scadding G.K., Lund V.J. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology* 1990; 28:191-6.
- [104] Enberg R.N., Ownby D.R.: Peak nasal inspiratory flow and Wright peak flow: a comparison of their reproducibility. *Ann Allergy* 1991; 67:371-4.
- [105] Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pederson OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol* 1989;66:295-303.
- [106] Hilberg O. Objective measurement of nasal airway dimensions using acoustic rhinometry: methodological and clinical aspects. *Allergy* 2002; 57(Suppl 70):5-39.
- [107] Gilain L, Coste A, Ricolfi F. Nasal cavity geometry measured by acoustic rhinometry and computed tomography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123:401-5.
- [108] Wang D, Raza M, Goh D. Acoustic rhinometry in nasal allergen challenge study: which dimensional measures are meaningful? *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1093-8.
- [109] Austin C.E, Foreman J.C. Acoustic rhinometry compared with posterior rhinomanometry in the measurement of histamine- and bradykinin-induced changes in nasal airway patency. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:33-7.
- [110] Ganslmayer M, Spertini F, Rahm F. Evaluation of acoustic rhinometry in a nasal provocation test with allergen. *Allergy* 1999;54:974-9.
- [111] J Casadevall, P-J Ventura, J Mullol, C Picado. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry *Thorax* 2000;55:921-4.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

Case No _____

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล

เรื่อง การศึกษาเปรียบเทียบ ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือ ยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลัน ระหว่างกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง กับ กลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ วันที่ _____

1. ข้อมูลทั่วไป

เพศ ชาย หญิง อายุ.....ปี. วัน/เดือน/ปี เกิด.....

อาชีพ ข้าราชการ & รัฐวิสาหกิจ บริษัทเอกชน ทำงานส่วนตัว
 นักเรียน/ นิสิต/ นักศึกษา ว่างาน อื่นๆ (ระบุ).....

ประวัติการสูบบุหรี่ ไม่สูบบุหรี่
 ยังสูบบุหรี่ซอง/วัน เป็นระยะเวลาปี
 เคยสูบบุหรี่ซอง/วัน เป็นระยะเวลาปี หยุดสูบบุหรี่ปี
 อื่นๆ (ระบุ).....

ประวัติภูมิแพ้/ แพ้ยา ในครอบครัว (เฉพาะบุคคลที่เกี่ยวข้องพันทางสายเลือดเท่านั้น)

ความสัมพันธ์กับผู้ป่วย

โรคภูมิแพ้ โรคหอบหืด แพ้อาหาร แพ้ยาแก้ปวดลดไข้ แพ้ยาอื่นๆ(ระบุ)

ความสัมพันธ์กับผู้ป่วย

โรคภูมิแพ้ โรคหอบหืด แพ้อาหาร แพ้ยาแก้ปวดลดไข้ แพ้ยาอื่นๆ(ระบุ)

2. ประวัติโรคภูมิแพ้ / หอบหืด / โรคและการผ่าตัดทางจมูก

ประวัติโรคภูมิแพ้ มี (ระบุอาการ) ไม่มี
 จาม คันจมูก น้ำมูกไหลบ่อยๆ คัดจมูก ไอเรื้อรัง
 ตาแดง คันตา
 ลมพิษเรื้อรังมากกว่า 6 สัปดาห์
 ผื่นแพ้เรื้อรัง
 หน้า, ปากบวม หายใจไม่ออก
 อื่นๆ (ระบุ).....

ประวัติโรคหอบหืด มี (ระบุอาการ) ไม่มี

มีอาการเป็นครั้งคราว (หอบน้อยกว่าสัปดาห์ละครั้ง อาการกำเริบช่วงสั้นๆ และไม่มีอาการผิดปกติ)
 รุนแรงน้อย (หอบ > 1 ครั้ง/สัปดาห์ แต่ไม่ได้เป็นทุกวัน อาการกำเริบตอนกลางคืน มากกว่า 2 ครั้ง/เดือน)
 รุนแรงปานกลาง (หอบทุกวัน อาการกำเริบมีผลต่อกิจกรรมและการนอน มีอาการช่วงกลางคืนมากกว่า 1 ครั้ง/สัปดาห์)
 รุนแรงมาก (หอบตลอดเวลา มีอาการกำเริบบ่อย กิจกรรมต่างๆถูกจำกัด มีอาการช่วงกลางคืนบ่อยมาก)
 อื่นๆ (ระบุ).....

ประวัติอาการ, โรคทางจมูก และการผ่าตัดทางจมูก หรือ ไช้ส มี (ระบุ) ไม่มี

1. เป็นมานาน.....ปี ยา/การผ่าตัด..... วันที่.....
2. เป็นมานาน.....ปี ยา/การผ่าตัด..... วันที่.....
3. เป็นมานาน.....ปี ยา/การผ่าตัด..... วันที่.....
4. เป็นมานาน.....ปี ยา/การผ่าตัด..... วันที่.....
5. เป็นมานาน.....ปี ยา/การผ่าตัด..... วันที่.....

3. ข้อมูลเกี่ยวกับการแพ้ยาอื่นๆ / อาหาร และ/หรือ สารอื่นๆ

ประวัติการแพ้อาหาร (แบ่งตามชนิดที่พบบ่อย)

- แพ้อาหารทะเล (เช่น ปลา กุ้ง หอย) แพ้ไข่ไก่ แพ้นมวัว แพ้ถั่ว (เช่น ถั่วลิสง ถั่วเหลือง)
 อื่นๆ (ระบุ).....

ชื่อยา หรือลักษณะยาอื่นๆ หรือ อาหาร จากประวัติ	เกิดอาการ แพ้ (วัน/เดือน/ปี)	จำนวน ครั้ง	อาการแพ้	นอนรักษา ในรพ. / ICU	หมายเหตุ
1.....					
2.....					
3.....					
4.....					
5.....					

โรคประจำตัว มี (ระบุ) ไม่มี

1. เป็นมานาน.....ปี ยาที่ใช้.....
2. เป็นมานาน.....ปี ยาที่ใช้.....
3. เป็นมานาน.....ปี ยาที่ใช้.....
4. เป็นมานาน.....ปี ยาที่ใช้.....
5. เป็นมานาน.....ปี ยาที่ใช้.....
6. เป็นมานาน.....ปี ยาที่ใช้.....

ประวัติ หรือ การทดสอบ Skin Test ของอาสาสมัคร

Skin Prick Test for Aeroallergens วันที่

Allergens	ผล	Allergens	ผล
1. Diluent (Neg Control)		10. Dog	
2. House Dust		11. Kapok	
3. Mite		12. Cockroach	
4. Alternaria		13. Feather	
5. Aspergillus		14. Acacia	
6. Mixed Molds		15. Orris root	
7. Bermuda grass		16. Nat. Weed Mix	
8. Timothy grass		17. Pyrethrum	
9. Cat		18. Histamine (Pos Control)	

Skin Prick Test for Food allergens วันที่

Allergens	ผล	Allergens	ผล
0. Diluent (Neg Control)		9. Milk, Cow	
1. Beef		10. Oyster	
2. Chocolate		11. Peanut	
3. Coconut		12. Pork	
4. Corn food		13. Saccharomyces	
5. Crab		14. Shrimp	
6. Egg, White		15. Soybean	
7. Egg, Yolk		16. Wheat	
8. Fish Mix		17. Histamine (Pos Control)	

2. ข้อมูลเกี่ยวกับการแพ้ยาแอสไพริน, NSAIDs และ/ หรือ Acetaminophen

ท่านเคยใช้ยาแก้ปวดหรือยาลดไข้ ชนิดใดบ้าง ดังต่อไปนี้ ใช้แล้วมีอาการผื่นปกติหรือไม่ (ดูตัวอย่างอาการในตาราง)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> พาราเซตามอล, ไทลีนอล, ซาร่า | <input type="checkbox"/> มี (ระบุข้อมูลในหัวข้อถัดไป) <input type="checkbox"/> ไม่มี |
| <input type="checkbox"/> แอสไพริน, ทัมใจ, ยาหัวสิงห์ | <input type="checkbox"/> มี (ระบุข้อมูลในหัวข้อถัดไป) <input type="checkbox"/> ไม่มี |
| <input type="checkbox"/> โวลทAREN, คอร์ซาเนกหรือ ไดโคลฟีแนก | <input type="checkbox"/> มี (ระบุข้อมูลในหัวข้อถัดไป) <input type="checkbox"/> ไม่มี |
| <input type="checkbox"/> นีวโรเฟน, ไอบูโพรเฟนหรือ ไอบูเฟน | <input type="checkbox"/> มี (ระบุข้อมูลในหัวข้อถัดไป) <input type="checkbox"/> ไม่มี |
| <input type="checkbox"/> พอนสแตน หรือ เมคนิล | <input type="checkbox"/> มี (ระบุข้อมูลในหัวข้อถัดไป) <input type="checkbox"/> ไม่มี |
| <input type="checkbox"/> อินโดเมด หรือ อินโดเมดทาซิน | <input type="checkbox"/> มี (ระบุข้อมูลในหัวข้อถัดไป) <input type="checkbox"/> ไม่มี |

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> พรอกเซน หรือ นาพรอกเซน | <input type="checkbox"/> มี (ระบุข้อมูลในหัวข้อถัดไป) <input type="checkbox"/> ไม่มี |
| <input type="checkbox"/> ฟลามีค หรือ เฟลคีน | <input type="checkbox"/> มี (ระบุข้อมูลในหัวข้อถัดไป) <input type="checkbox"/> ไม่มี |
| <input type="checkbox"/> ซีรีเบรกซ์ (CEREBREX) | <input type="checkbox"/> มี (ระบุข้อมูลในหัวข้อถัดไป) <input type="checkbox"/> ไม่มี |
| <input type="checkbox"/> อาร์คอกเซีย (ARCOXIA) | <input type="checkbox"/> มี (ระบุข้อมูลในหัวข้อถัดไป) <input type="checkbox"/> ไม่มี |
| <input type="checkbox"/> เพรกซิจ (PREXIGE) | <input type="checkbox"/> มี (ระบุข้อมูลในหัวข้อถัดไป) <input type="checkbox"/> ไม่มี |
| <input type="checkbox"/> ยาชุดแก้ปวด หรือยาลูกกลอน | <input type="checkbox"/> มี (ระบุข้อมูลในหัวข้อถัดไป) <input type="checkbox"/> ไม่มี |
| <input type="checkbox"/> อื่นๆ (ระบุ)..... | <input type="checkbox"/> มี (ระบุข้อมูลในหัวข้อถัดไป) <input type="checkbox"/> ไม่มี |

เฉพาะยาที่ใช้แล้วมีอาการผิดปกติหรือแพ้ยา ให้ระบุข้อมูลดังต่อไปนี้

ชื่อยา (โปรดระบุ) ปริมาณ (เม็ด / มก./ อื่นๆ).....

เคยได้รับยาดังกล่าวมาก่อนหรือไม่ เคย ไม่เคย

ถ้าเคย เคยได้รับยาดังกล่าวมาเป็นระยะเวลา _____ ปี _____ เดือน _____ วัน

ครั้งนี้ได้ยาเป็นเวลา _____ ปี _____ เดือน _____ วัน ก่อนได้ยาครั้งสุดท้ายแล้วเกิดอาการ

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยานี้เนื่องจาก

ขนาดยาที่ได้รับ (ถ้าทราบ) ม.ก.

ได้รับยาทางใด รับประทาน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ให้ทางหลอดเลือดดำ ทาผิวหนัง อื่นๆ(โปรดระบุ)

สถานที่ที่ได้รับยา ซื่อจากร้าน คลินิก โรงพยาบาล อื่นๆ(โปรดระบุ)

อาการที่เกิดขึ้นหลังได้รับยา

อาการ	ระยะเวลาที่เริ่มมีอาการหลังได้รับยา				อาการคงอยู่นานหายไป		
	< 30 นาที	30 นาที – 2 ชั่วโมง	2-48 ชั่วโมง	> 48 ชั่วโมง	< 24 ชั่วโมง	24 – 72 ชั่วโมง	> 72 ชั่วโมง
ระบบผิวหนังและเยื่อเมือก							
ผื่นลมพิษ บวม คัน							
บวม เช่น บริเวณ หน้า ปาก							
แขน ขา รอบตา							
ตาแดง คันตา							
ระบบทางเดินหายใจ							
คัดจมูก น้ำมูกไหล จาม คันจมูก							
เสียงแหบ							
เสียงหายใจดังวี๊ด หายใจลำบาก							
หอบเหนื่อย							
ระบบหัวใจและหลอดเลือด							
หน้ามืด ใจสั่น เหงื่อแตก							
หมดสติ							

4. ยาที่ได้รับในปัจจุบันที่มีผลต่อการทำ Nasal Provocative Test

กลุ่มยา	ชื่อยา	Dose	ระยะเวลาที่ได้รับยา	ระยะเวลาที่หยุดยาก่อนทำการทดสอบ
Nasal corticosteroids				
Oral corticosteroids				
Short-acting antihistamines				
Nasal α -mimetics				
Oral α -mimetics				
Local cromones				
Leukotriene modifiers				

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

No.

Nasal Provocation Test by Lysine-ASA

Date

Age Sex

Diagnosis

	Baseline	NSS	ASA	PNIF
Symptoms				
1. Nasal Secretion				
2. Sneezing (ครั้ง)				
3. Itching				
4. Tearing				
5. Conjunctivitis				
6. Cough				
7. Urticaria				
8. Dyspnea				
Acoustic Rhinometry				
1. นาทีที่ 0				
2. นาทีที่ 10				
3. นาทีที่ 20				
4. นาทีที่ 30				
5. นาทีที่ 40				
6. นาทีที่ 50				
7. นาทีที่ 60				
8. นาทีที่ 70				
9. นาทีที่ 80				
10. นาทีที่ 90				
11. นาทีที่ 100				
12. นาทีที่ 110				
13. นาทีที่ 120				
นาทีที่.....				
นาทีที่.....				
Spirometry (FEV1)				
1. นาทีที่ 0				
2. นาทีที่ 10				
3. นาทีที่ 20				
4. นาทีที่ 30				
5. นาทีที่ 60				
6. นาทีที่ 90				
7. นาทีที่ 120				

ภาคผนวก ข

รายละเอียดการศึกษาวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย การศึกษาเปรียบเทียบ ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลต ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือ ยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลัน ระหว่างกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง กับ กลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ

ผู้สนับสนุนการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ พญ.ภัทรวรรณ ภูติวรนาถ

ที่อยู่ สาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ (ที่ทำงาน) 02-256-4152 (มือถือ) 080-0801255

ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ ผศ.นพ.เจตชนง แก้วสงคราม

ชื่อ นายจรรุบุตร อังสนากุล

ชื่อ นายประธาน ปิยสุนทร

ชื่อ นางสาวละอองดาว บริสุทธิ์

ที่อยู่ สาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ (ที่ทำงาน) 02-256-4152

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมการศึกษาวิจัยอย่างไรก็ตามก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านเซ็นชื่อยินยอมในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ คือ ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือ ยาอะเซตามิโนเฟน(พาราเซตามอล) ซึ่งเป็นยาที่ใช้อย่างแพร่หลาย ราคาถูก และมีประโยชน์ในการรักษาอาการปวด, อาการไข้, การอักเสบไม่ติดเชื้อ, รวมถึงโรคสำคัญ เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ/สมองตีบหรืออุดตัน การวินิจฉัยการแพ้ยากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือ ยาอะเซตามิโนเฟน(พาราเซตามอล) จากประวัติเพียงอย่างเดียว อาจไม่เพียงพอที่จะระบุการแพ้ยาในกลุ่มนี้ ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยต้องหลีกเลี่ยงยาในกลุ่มนี้ และอาจยังต้องใช้ยากลับใหม่ คือยา

Coxibs(ยาากลุ่มคอกซิบ)ซึ่งมีราคาสูงและผลข้างเคียงทางโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยไม่จำเป็น แต่ถ้าผู้ป่วยมีการแพ้ยาจริงก็มีวิธีการรักษาหรือหลีกเลี่ยงที่เหมาะสมได้

การวินิจฉัยการแพ้ยาากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟน(พาราเซตามอล) นอกจากการทดสอบโดยการกระตุ้นทางการรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ ยังได้มีการศึกษาในต่างประเทศ แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในการวินิจฉัยของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท

เปรียบเทียบกับกระตุ้นทางการรับประทานยาที่มีประวัติแพ้ยาากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้ คือ ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท กับการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่มีประวัติของการแพ้ยาากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบกลุ่มที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือยาอะเซตามิโนเฟน แบบเฉียบพลัน ซึ่งผลการศึกษาจะเป็นประโยชน์ในการวินิจฉัย และดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ครั้งนี้ คือ 36 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมและยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำ วิจัยนัดหมาย คือ

เพื่อสัมภาษณ์ประวัติและตรวจร่างกาย ตรวจทางจมูกโดยอายุรแพทย์โรคภูมิแพ้ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนการศึกษารวมถึงจะได้รับการชี้แจงเกี่ยวกับโรค, วิธีการทดสอบทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท, และการหยุดยาต่างๆที่มีผลกระทบต่อทดสอบ จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการนัดตรวจมาทดสอบทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท โดยจะมีการตรวจร่างกายโดยอายุรแพทย์โรคภูมิแพ้ ตรวจจมูกโดยเครื่องไรโนมาโนเมตริย์ ก่อน, ระหว่าง และหลังทำการทดสอบ และทำการตรวจน้ำล้างจมูกหลังการทดสอบ ส่วนการรักษาอื่นเป็นไปตามมาตรฐานและข้อบ่งชี้ของการรักษา โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือระยะเวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์ และมาพบแพทย์ผู้วิจัยหรือแพทย์ผู้รักษาร่วมในโครงการวิจัยทั้งสิ้น 2 ครั้ง

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านจะต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยา อื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์หรือซื้อยาจากร้านขายยา หากไม่ได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ดังนั้นไม่ว่ากรณีใดก็ตาม ท่านควรแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารทุกชนิด สารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท สามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้น แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาทั้งหมด ดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่า การกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท อาจมีอาการผิดปกติทางจมูก เช่น จาม, คันจมูก, แน่นจมูก, น้ำมูกไหล เป็นต้น ส่วนอาการทางระบบทางเดินหายใจที่อาจเกิดขึ้น เช่น ไอ, แน่นหน้าอก, หอบ, เหนื่อย และ/หรืออาการทางเยื่อและผิวหนัง เช่น ผื่นคัน, ลมพิษ, บวมบริเวณต่างๆ รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่ถูกรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยของท่านในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ท่านต้องรายงานให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบทันที

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใด ๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใด ๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากแพทย์ผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย แพทย์ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียงที่

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน หากอาการต่างดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสม โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านมีสุขภาพที่ดีขึ้น หรืออาจจะลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการตรวจสุขภาพอย่างละเอียด, ตรวจความดันโลหิตโดยเครื่องอัตโนมัติ และได้รับการทดสอบการกระตุ้นทางจุกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท และได้รับการดูแลรักษาโดยอายุรแพทย์โรคภูมิแพ้อย่างใกล้ชิดตลอดช่วงการรักษาโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย นอกจากนี้ผู้ป่วยจะได้รับค่าตอบแทนรวมเป็นเงิน 500 บาท เมื่อสิ้นสุดการวิจัย

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษากับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจ

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมโครงการวิจัย

สิ่งที่ท่านควรปฏิบัติคือ

- ท่านต้องให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่แพทย์ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ท่านต้องแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ห้ามท่านใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่แพทย์ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา หรือการซื้อยาจากโบสถ์แพทย์ ที่ไม่ได้รับอนุญาตจากแพทย์ผู้ทำวิจัย
- ท่านต้องแจ้งให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ท่านต้องนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้แพทย์ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่มาพบ

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นในโครงการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย และพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมนักวิจัยแล้ว ผู้สนับสนุนโครงการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน การเซ็นชื่อในเอกสาร

ฉบับนี้ ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมาย ตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พญ.ภัทรวรรณ ภูติวรรณ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายสำหรับอาสาสมัครที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

ท่านจะได้รับการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

(ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด)

คำตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

อาสาสมัครที่เข้าร่วมในโครงการวิจัยจะได้รับค่าเดินทางและค่าชดเชยสูญเสียรายได้ จำนวน 500 บาท **การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย**

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่ให้ความร่วมมือ และไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครุภะระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียงรุนแรงระหว่าง และ/หรือ หลังทำการทดสอบโดยการกระตุ้นจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลทที่ทำการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่น่าจะไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยมีสิทธิ์สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้ตลอดเวลาแม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ **สาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330**

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้ร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลเสียใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้สิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านมีข้อปัญหาทางด้านจริยธรรมการวิจัย สามารถติดต่อได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้า นาย / นาง / นางสาว _____ อายุ _____ ปี
 ยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยเรื่อง “การศึกษาเปรียบเทียบ ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจุมูกด้วยสารไล
 ซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ากลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอักเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือ
 ยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลัน ระหว่างกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง กับ กลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดิน
 หายใจ” โดยที่ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดการศึกษาวัดดูประสงค์และวิธีการดำเนินการวิจัย ตลอดจนประโยชน์ที่จะ
 ได้รับและอาการไม่พึงประสงค์ที่มีโอกาสเกิดขึ้น จากผู้วิจัย และมีความเข้าใจเป็นอย่างดีแล้ว โดยผู้ทำวิจัยรับรองว่าข้อมูล
 ส่วนตัวของข้าพเจ้าจะถูกเก็บไว้เป็นความลับและจะเปิดเผยเฉพาะผลการศึกษาวัดดูประสงค์ในรูปแบบของการสรุปผลโดยไม่
 เปิดเผยชื่อข้าพเจ้า

ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมการศึกษานี้โดยสมัครใจ หากมีปัญหหรือข้อสงสัยใดเกิดขึ้น ข้าพเจ้าสามารถสอบถาม
 จากผู้วิจัยได้ และข้าพเจ้าทราบว่า ข้าพเจ้าสามารถถอนตัวจากโครงการศึกษานี้เมื่อใดก็ได้ จึงลงลายมือชื่อไว้ทำหนังสือ
 ฉบับนี้เพื่อเป็นหลักฐานต่อหน้าพยานด้วยความสมัครใจ

ลงชื่อ _____ (อาสาสมัคร)
 (_____)

_____ (ผู้วิจัย)
 (แพทย์หญิงภัทรวรรณ ภูติวรรณ)

_____ (พยาน)
 (_____)

_____ (พยาน)
 (_____)

วันที่ _____

หมายเหตุ

ความรับผิดชอบของผู้วิจัย พญ.ภัทรวรรณ ภูติวรรณ เป็นผู้สัมภาษณ์ประวัติ ตรวจร่างกาย และเก็บข้อมูลผู้ป่วย
 ระหว่างที่อยู่ในช่วงเวลาการวิจัย

ค่าชดเชยในการสูญเสียรายได้ / ค่าเดินทาง 500 บาท/คน

ใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย กรณีอาสาสมัครอายุน้อยกว่า 18 ปี

ข้าพเจ้า นาย / นาง / นางสาว _____ อายุ _____ ปี เป็นผู้แทนโดยชอบธรรมของ นาย / นาง / นางสาว _____ อายุ _____ ปี ยินยอมที่จะให้ นาย / นาง / นางสาว _____ เข้าร่วมในโครงการวิจัยเรื่อง “การศึกษาเปรียบเทียบ ผลการทดสอบโดยการกระตุ้นทางจมูกด้วยสารไลซีนอะเซทิลซาลิไซเลท ในผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้อากาศกลุ่มแอสไพริน/ยาแก้ปวดอีกเสบที่ไม่มีสารสเตียรอยด์ และ/หรือ ยาอะเซตามิโนเฟนแบบเฉียบพลัน ระหว่างกลุ่มที่มีอาการต่อเยื่อและผิวหนัง กับกลุ่มที่มีอาการต่อระบบทางเดินหายใจ” โดยที่ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดการศึกษาวัตถุประสงค์และวิธีการดำเนินการวิจัย ตลอดจนประโยชน์ที่จะได้รับและอาการไม่พึงประสงค์ที่มีโอกาสเกิดขึ้น จากผู้วิจัย และมีความเข้าใจเป็นอย่างดีแล้ว โดยผู้ทำวิจัยรับรองว่าข้อมูลส่วนตัวของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับและจะเปิดเผยเฉพาะผลการศึกษาวิจัยในรูปแบบของการสรุปผลโดยไม่เปิดเผยชื่ออาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัย

ข้าพเจ้ายินยอมให้ นาย / นาง / นางสาว _____ เข้าร่วมการศึกษานี้โดยสมัครใจ หากมีปัญหาหรือข้อสงสัยใดเกิดขึ้น ข้าพเจ้าสามารถสอบถามจากผู้วิจัยได้ และข้าพเจ้าทราบว่า ข้าพเจ้าสามารถให้ นาย / นาง / นางสาว _____ ถอนตัวจากโครงการศึกษานี้เมื่อใดก็ได้ จึงลงลายมือชื่อไว้ทำหนังสือฉบับนี้เพื่อเป็นหลักฐานต่อหน้าพยานด้วยความสมัครใจ

ลงชื่อ _____ (ผู้แทนอาสาสมัคร)
(_____)

_____ (ผู้วิจัย)
(แพทย์หญิงภัทรวรรณ ภูติวรรณถ)

_____ (พยาน)
(_____)

_____ (พยาน)
(_____)

วันที่ _____

หมายเหตุ

ความรับผิดชอบของผู้วิจัย พญ.ภัทรวรรณ ภูติวรรณถ เป็นผู้สัมภาษณ์ประวัติ ตรวจร่างกาย และเก็บข้อมูลผู้ป่วยระหว่างที่อยู่ในช่วงเวลากาวิจัย

ค่าชดเชยในการสูญเสียรายได้ / ค่าเดินทาง 500 บาท/คน

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาว ภัทรวรรณ ภูติวรรณ

วันเดือนปีเกิด 9 ธันวาคม 2518 จังหวัดพิษณุโลก

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2535-2541
แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลน่าน จ.น่าน	2541-2542
รักษาการในตำแหน่งผู้อำนวยการโรงพยาบาลสันติสุข จ.น่าน	2542-2544
แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	2544-2547

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2541
ประกาศนียบัตรวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์คลินิก(สาขาอายุรศาสตร์)	
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2545
ประกาศนียบัตรวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์คลินิกขั้นสูง(สาขาอายุรศาสตร์)	
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2546
วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	2547

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกแพทยสมาคม

สมาชิกสมาคมแพทย์สตรีแห่งประเทศไทย

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันวิทยาแห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย