

ความชุกของการทดสอบการแพ้ยาโดยการให้รับประทานยาแล้วให้ผลลบในการวินิจฉัยผู้ที่มีผื่นแพ้ยา
ปฏิกิริยากลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมแบบไม่เฉียบพลันที่มีผลการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธีการ
ฉีดเข้าในชั้นผิวหนังและการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มี
ความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอตให้ผลลบ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2564
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Prevalence of Negative Oral Provocation Test for Diagnosing Non-Immediate and Non-Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions from Non-Betalactam Antibiotics in Patients with Negative Combined Intradermal Test and ELISPOT



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

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2021

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ความชุกของการทดสอบการแพ้ยาโดยการให้รับประทานยา แล้วให้ผลลบในการวินิจฉัยผู้ที่มีผื่นแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่ เบต้าแลคแตมแบบไม่เฉียบพลันที่มีผลการทดสอบการแพ้ ยาทางผิวหนังด้วยวิธีการฉีดเข้าในชั้นผิวหนังและการตรวจ ไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอตให้ผลลบ

โดย

น.ส.นฤมล รัตนสุธีรานนท์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงภาวิณี ฤกษ์นิมิตร

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตทะนง แก้วสงคราม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงภาวิณี ฤกษ์นิมิตร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตทะนง แก้วสงคราม)

..... กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สิทธิชัย อุกฤษฏชน)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์พัลลภ จักรวิทย์ธำรง)

นฤมล รัตนสุธีรานนท์ : ความชุกของการทดสอบการแพ้ยาโดยการให้รับประทานยาแล้วให้ผลลบในการวินิจฉัยผู้ที่มีผื่นแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมแบบไม่เฉียบพลันที่มีผลการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธีการฉีดเข้าในชั้นผิวหนังและการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอตให้ผลลบ. (Prevalence of Negative Oral Provocation Test for Diagnosing Non-Immediate and Non-Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions from Non-Betalactam Antibiotics in Patients with Negative Combined Intradermal Test and ELISPOT) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. พญ.ภาวิณี ฤกษ์นิมิตร, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. นพ.เจตชนง แก้วสงคราม

ที่มา: ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายมากขึ้นในปัจจุบัน จึงมีผู้ป่วยจำนวนมากมีประวัติแพ้ยานี้ ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีทางปฏิบัติช่วยในการวินิจฉัยที่พอในการวินิจฉัยการแพ้ยาในกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาค่าพยากรณ์ผลลบของการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังและการทดสอบโดยวิธีอีไลสปอต ในผู้ที่แพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมแบบไม่เฉียบพลันและไม่รุนแรง ได้แก่ cotrimoxazole, macrolides, quinolones, clindamycin และ metronidazole

วิธีการศึกษา: ทำการทดสอบทางผิวหนังและทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาจำนวน 26 ราย และทำการทดสอบโดยการให้รับประทานยาต่อในผู้ที่มีผลการทดสอบทางผิวหนังและทางห้องปฏิบัติการเป็นลบ

ผลการศึกษา: พบการทดสอบด้วยวิธีอีไลสปอตให้ผลบวก 4 รายคิดเป็นร้อยละ 40 การทดสอบทางผิวหนังให้ผลบวก 1 รายคิดเป็นร้อยละ 10 และการทดสอบโดยการให้รับประทานยาให้ผลบวก 5 รายจากการทดสอบ 20 การทดสอบใน 19 ราย เกิดผื่นชนิด FDE 3 คนและผื่น MPE 2 คน ค่าพยากรณ์ผลลบของการทดสอบทางผิวหนังและทางห้องปฏิบัติเท่ากับ 75

สรุปผล: ควรทำการทดสอบโดยการให้รับประทานยาหลังจากการทดสอบทางผิวหนังและการทดสอบด้วยวิธีอีไลสปอตให้ผลลบ เพื่อยืนยันการวินิจฉัยการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมแบบไม่เฉียบพลัน

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2564

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6370084030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Non-betalactam antibiotics / intradermal test / ELISpot / drug provocation

Narumol Ratanasutiranont : Prevalence of Negative Oral Provocation Test for Diagnosing Non-Immediate and Non-Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions from Non-Betalactam Antibiotics in Patients with Negative Combined Intradermal Test and ELISPOT . Advisor: Assoc. Prof. Pawinee Rerknimitr, M.D. Co-advisor: Assoc. Prof. JETTANONG KLAESONGKRAM, M.D.

Background: Non-betalactam antibiotics are increasingly prescribed nowadays resulting in increasing numbers of patients suspected of non-betalactam allergy. Currently, there is no practical method available to diagnose non-betalactam antibiotics hypersensitivity.

Objective: To evaluate the negative predictive value of intradermal test (IDT) and interferon-gamma (IFN- γ) enzyme-linked immunospot (ELISpot) assay in patients with NI and non-severe cutaneous adverse reactions to non-betalactam antibiotics: cotrimoxazole, macrolides, quinolones, clindamycin, and metronidazole.

Materials and Methods: IDT and ELISpot assay were performed in 26 patients. 20 drug provocation tests were performed in 19 patients with combined negative IDT and ELISpot.

Results: The study showed positive results by ELISpot in 4 patients (4/10, 40%) while one positive result to the IDT (1/10, 10%). Nineteen patients with combined negative results to both tests underwent the drug provocation test. The provocation test revealed 5 positivity; 3 with fixed drug eruption and 2 with maculopapular exanthema. The combined positive rate of IDT and ELISpot test was 50% (5/10) and negative predictive value of the tests was 75.

Conclusion: The combination of IDT, ELISpot and drug provocation test should be considered to aid in the diagnosis of NI hypersensitivity reactions to non-betalactam antibiotics.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2021

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงภาวิณี ฤกษ์นิมิตร สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชา
อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้
คำแนะนำและความในช่วยเหลือในข้อขัดข้องต่างๆจนสำเร็จลุล่วงอย่างสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตทะนง แก้วสงคราม อาจารย์ที่ปรึกษา
วิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาให้คำแนะนำ ข้อเสนอแนะ

และสุดท้ายขอขอบพระคุณบิดา มารดา ครอบครัวและเพื่อนๆที่ให้การสนับสนุนและกำลังใจ
ตลอดการทำวิจัยนี้

นฤมล รัตนสุธีรานนท์



สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่ 1.....	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (BACKGROUND AND RATIONALE).....	1
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (OBJECTIVE).....	5
1.4 สมมุติฐาน (HYPOTHESIS).....	5
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (CONCEPTUAL FRAMEWORK).....	6
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (ASSUMPTION).....	6
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (OPERATIONAL DEFINITION).....	6
1.8 รูปแบบการวิจัย (RESEARCH DESIGN).....	7
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	7
1.10 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration).....	9
1.11 ข้อจำกัดทางการวิจัย (LIMITATION).....	10
1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected or Anticipated Benefit Gain).....	10

1.13. อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น (Challenges).....	10
บทที่ 2	11
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	11
2.1 จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังและการตรวจทางปฏิบัติกร	11
2.2 แนวทางและขั้นตอนในการวินิจฉัย.....	16
2.3 ปรีทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยากลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตม	17
บทที่ 3	20
วิธีดำเนินการวิจัย	20
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย (RESEARCH METHODOLOGY)	20
3.2 ในการดำเนินการวิจัย.....	22
3.3 การรวบรวมข้อมูล (DATA COLLECTION).....	25
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (DATA ANALYSIS).....	25
บทที่ 4	27
ผลการวิจัย	27
คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา	27
บทที่ 5	37
อภิปรายผลการวิจัย.....	37
ข้อจำกัดของงานวิจัย	41
บทที่ 6	42
สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	42
สรุปผลการวิจัย.....	42
ข้อเสนอแนะ	43
บรรณานุกรม.....	47

ประวัติผู้เขียน..... 51



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมทดสอบแพ้ยา.....	28
ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมทดสอบแพ้ยาจำแนกตามรายบุคคล	29
ตารางที่ 3 แสดงผลการทดสอบ intradermal test, ELISpot และ Oral provocation test.....	33



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 การแบ่งการแพ้ยาโดยอาศัยระยะเวลาหลังการได้รับยา ²	2
ภาพที่ 2 การแบ่งประเภทการแพ้ยาตามพยาธิกำเนิดโดย Gell และ Coombs ³	3
ภาพที่ 3 กรอบแนวความคิดในการวิจัย	6
ภาพที่ 4 แนวทางและขั้นตอนในการวินิจฉัยการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตม ¹⁷	17
ภาพที่ 5 แสดงผลบวกต่อการทดสอบ intradermal test ต่อยา clindamycin.....	32
ภาพที่ 6 แสดงผื่นแพ้ยา fixed drug eruption จากยา ciprofloxacin	34
ภาพที่ 7 แสดงผื่นแพ้ยา fixed drug eruption จากยา ciprofloxacin	35
ภาพที่ 10 แสดงผื่นแพ้ยา maculopapular exanthema จากยา levofloxacin	36

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (BACKGROUND AND RATIONALE)

ปัจจุบันมีการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างแพร่หลาย ส่งผลให้มีผู้ป่วยจำนวนมากสงสัยมีประวัติการแพ้ยา ซึ่งถือเป็นหนึ่งในปัญหาที่สำคัญของทางอายุรกรรม โดยพบว่าการเกิดผลข้างเคียงจากยาพบอุบัติการณ์ประมาณ 5% ของการรับผู้ป่วยเข้าไว้ในโรงพยาบาล และมากถึง 10% ของผู้ป่วยในต่อนอนโรงพยาบาลนานขึ้นจากผลข้างเคียงของยา¹ จากการทบทวนระบบบันทึกการรายงานการแพ้ยาของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงปี 2563 พบอุบัติการณ์การแพ้ยาประมาณ 2% ของการรับผู้ป่วยเข้าไว้ในโรงพยาบาล ผลข้างเคียงจากยานั้นไม่ได้มีผลต่อเฉพาะคุณภาพชีวิต แต่ยังทำให้การรักษาล่าช้า ได้รับการตรวจวินิจฉัยที่ไม่จำเป็น หรือแม้กระทั่งเสียชีวิต

การแพ้ยาสามารถทำให้เกิดปฏิกิริยาได้หลายรูปแบบ โดยสามารถแบ่งอย่างง่ายเป็น 2 กลุ่ม โดยอาศัยระยะเวลาหลังจากได้รับยาจนเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา คือ 1.การแพ้ยาแบบเฉียบพลัน อาการส่วนใหญ่มักเกิดภายใน 1 ชั่วโมง ทำให้เกิดอาการเช่น ลมพิษ และ 2.การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน อาการส่วนใหญ่เกิดภายหลัง 6 ชั่วโมงหลังจากได้ยา ซึ่งสาเหตุเกี่ยวข้องกับ T cell ทำให้เกิดอาการเช่นผื่นแดงคันแบบ maculopapular rash (รูปที่ 1)²

การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันนั้นจะเกิดภายหลังการได้รับยาครั้งสุดท้ายมากกว่า 6 ชั่วโมง ซึ่งส่วนใหญ่พยาธิกำเนิดเกิดจาก T cell ส่วนน้อยที่เกิดปฏิกิริยาจาก IgG และทำให้เกิดอาการทางคลินิกที่หลากหลาย ได้แก่ maculopapular rash , fixed drug eruption , กลุ่มอาการ drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) , กลุ่มอาการStevens-Johnson syndrome (SJS) ผื่น toxic epidermal necrolysis (TEN) และผื่น acute generalized exanthema pustulosis (AGEP) เป็นต้น

Parameter	Immediate Reaction	Nonimmediate Reaction
Time between exposure and onset of the reaction	≤ 1 h (in special conditions such as intolerance to acetylsalicylic acid ≤ 3 h)	≥ 6 h (in the case of strong T-cell sensitization earlier)
Time of recovery	Few hours	Several days to weeks
Clinical nature of the reaction	Urticaria, angioedema, anaphylaxis	Maculopapular exanthema and other skin manifestations including late appearing urticarial rash and angioedema, disorder of blood cells, systemic reactions such as drug rash with eosinophilia, and systemic symptoms (DRESS)

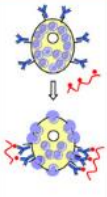
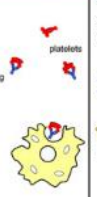
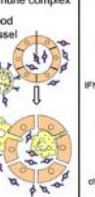
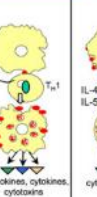
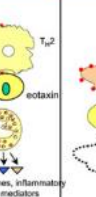
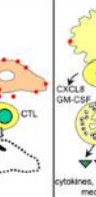

ภาพที่ 1 การแบ่งการแพ้ยาโดยอาศัยระยะเวลาหลังการได้รับยา²

สำหรับกลไกการแพ้ยานั้นใช้การแบ่งโดย Gell และ Coombs³ ซึ่งการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันส่วนใหญ่เกิดจาก T cell นั้นเป็นชนิดที่ 4 และในปัจจุบันมีการพัฒนาในการทดลองในห้องปฏิบัติการ ทำให้สามารถทราบถึงกลไกการแพ้ยาที่เกิดจาก T cell ได้ดีขึ้น จึงสามารถแบ่งการแพ้ยาชนิดที่ 4 ออกเป็น IVa IVb IVc และ IVd โดยพยาธิกำเนิดนั้นเกิดจาก Th1 Th2 CTL และ Th17 ตามลำดับ ดังภาพที่ 2

ตัวอย่างอาการทางคลินิก

- การแพ้ยาชนิด IVa ได้แก่ ผื่นแพ้สัมผัส (contact dermatitis)
- การแพ้ยาชนิด IVb ได้แก่ กลุ่มอาการ drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
- การแพ้ยาชนิด IVc ได้แก่ กลุ่มอาการ Stevens-Johnson syndrome ผื่น toxic epidermal necrolysis
- การแพ้ยาชนิด IVd ได้แก่ ผื่น acute generalized exanthema pustulosis

ยาปฏิชีวนะเป็นกลุ่มยาที่ได้รับรายงานการแพ้ยาที่พบบ่อยที่สุด โดยเฉพาะผู้ป่วยในมีการศึกษาจากสิงคโปร์พบว่า มีการแพ้ยากลุ่มยาปฏิชีวนะประมาณ 70% โดยพบว่าเป็นกลุ่มเบต้าแลคแตม 45%⁴ ยากลุ่มเบต้าแลคแตมเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มที่ได้มีการใช้กันอย่างแพร่หลายปี แต่เนื่องจากปัจจุบันมีอุบัติการณ์การตีอยากลุ่มเบต้าแลคแตมสูง จึงได้มีการนำยากลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมมาใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้น ส่งผลให้เกิดการแพ้ยาในกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมเพิ่มมากขึ้นเช่นกัน

	Type I	Type II	Type III	Type IV a	Type IV b c	Type IV	Type IV d
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN γ , TNF α (T $_H$ 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T $_H$ 2 cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8, IL-17 (?), GM-CSF (T-cells)
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Effector	Mast-cell activation	FcR $^+$ cells (phagocytes, NK cells)	FcR $^+$ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis, Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis, Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP, Behcet disease

ภาพที่ 2 การแบ่งประเภทการแพ้ตามพยาธิกำเนิดโดย Gell และ Coombs³

การวินิจฉัยการแพ้ในประเทศไทยปัจจุบัน ส่วนใหญ่ยังใช้วิธีการซักประวัติและตรวจร่างกายเป็นส่วนใหญ่ ประวัติจากการซักประวัติได้แก่ ชนิดของยาที่ได้รับทั้งหมดในขณะที่เกิดผื่นแพ้ ความสัมพันธ์ของระยะเวลาระหว่างการได้รับยาและการเกิดผื่นแพ้ ถ้าหยุดยาแล้วผื่นแพ้หายไปหรือไม่ ลักษณะของผื่นแพ้ ขนาดของยาที่ได้รับ วิธีบริหารยา โรคร่วมขณะเกิดผื่น เช่น การติดเชื้อไวรัส การตรวจร่างกายนั้นตรวจตั้งแต่สัญญาณชีพ(โดยเฉาะเรื่องไข้) ระบบผิวหนังและเยื่อต่างๆ ต่อม้ำเหลือง ระบบทางเดินหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือด และระบบ อื่นๆตามประวัติที่ได้ แต่การวินิจฉัยการแพ้จากการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างเดียวนั้นมีความผิดพลาดสูง

การตรวจเพิ่มเติมในการวินิจฉัยการแพ้แบบไม่เฉียบพลันสามารถทำการทดสอบทางผิวหนัง (patch test และ delayed reading intradermal test) ได้ แต่มีความไวต่ำ ส่วนการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธี lymphocyte transformation test แม้จะมีความปลอดภัยกว่า แต่ก็ยังมีปัญหาในแง่ความไวและความจำเพาะ วิธีที่ได้รับการยอมรับว่าเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัย (gold standard) คือ provocation test แต่อาจมีความเสี่ยงสำหรับผู้ป่วย เมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยแพ้ยา จึงมักถูกใช้วิธีหลีกเลี่ยงไปใช้ยากลุ่มอื่นแทน ซึ่งอาจไม่ตรงกับโรคที่ต้องการรักษา ลิ่นเบื่องค์ค่าใช้จ่าย ก่อให้เกิดการใช้ยาที่ไม่จำเป็น และเพิ่มโอกาสเชื้อดื้อยา

ดังนั้นหากมีการตรวจทางปฏิบัติการและการทดสอบทางผิวหนังที่น่าเชื่อถือนำไปประกอบการวินิจฉัย ก็น่าจะดีกว่าการใช้ประวัติเพียงอย่างเดียว หรือใช้การทดสอบทางผิวหนังหรือการตรวจทางปฏิบัติการเพียงอย่างเดียวอย่างใดอย่างหนึ่ง และหากผลการทดสอบให้ผลเป็นลบทั้งคู่ จะช่วยลดหรืออาจจะนำมาทดแทนการทำ provocation test ซึ่งอาจมีความเสี่ยงสำหรับผู้ป่วย และการทำ provocation test หลังผลตรวจทางปฏิบัติการและการทดสอบทางผิวหนังเป็นลบ ก็น่าจะมีความปลอดภัยมากขึ้น

การวินิจฉัยการแพ้ยา non-betalactam antibiotics ไม่แตกต่างจากการแพ้ยาโดยทั่วไปซึ่งต้องอาศัยการซักประวัติและการตรวจร่างกายอย่างละเอียดร่วมกับการทดสอบทางผิวหนังและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ หากยังให้การวินิจฉัยไม่ได้ก็พิจารณาทำวิธีวินิจฉัยมาตรฐาน ได้แก่ oral provocation test ต่อ

ในปัจจุบันมีการศึกษาการทดสอบการแพ้ยาในกลุ่มเบต้าแลคแตมมากมาย แต่ยังมีการศึกษาในกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมน้อย จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ ซึ่งทางคณะผู้วิจัยคิดว่าน่าจะมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันในกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมได้

1.2 คำถามของการวิจัย/สมมติฐาน (Hypothesis)

คำถามหลัก (Primary Question)

ค่าความชุก (prevalence) ของการทดสอบการแพ้ยาโดยการให้รับประทานยา (oral provocation test) แล้วให้ผลลบในการวินิจฉัยผู้ที่แพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมแบบไม่เฉียบพลันที่มีผลการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธีการฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง (intradermal test) และการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอต (ELISpot) ให้ผลลบมีค่าเท่ากับ 96% ใช่หรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

1. จำนวนของผู้ที่สงสัยแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมที่ทำการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธีการฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง (intradermal test) แล้วให้ผลบวกเป็นเท่าไร
2. จำนวนของผู้ที่สงสัยแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมที่ทำการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดด้วยวิธีอีไลสปอต (ELISpot) แล้วให้ผลบวกเป็นเท่าไร

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (OBJECTIVE)

1. เพื่อศึกษา ค่าความชุก (prevalence) ของการทดสอบการแพ้ยาโดยการให้รับประทานยา (oral provocation test) แล้วให้ผลลบในผู้ที่ทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธีการฉีดยาในชั้นผิวหนัง (intradermal test) และการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอิลสปอต (ELISpot) แล้วให้ผลลบ ในการวินิจฉัยผู้ที่แพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมแบบไม่เฉียบพลันเป็นเท่าไร

2. เพื่อศึกษาจำนวนของผู้ที่สงสัยแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมที่ทำการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธีการ ฉีดยาในชั้นผิวหนัง (intradermal test) แล้วให้ผลบวกเป็นเท่าไร

3. เพื่อศึกษาจำนวนของผู้ที่สงสัยแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมที่ทำการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมา ที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดด้วยวิธีอิลสปอต (ELISpot) แล้วให้ผลบวกเป็นเท่าไร

1.4 สมมุติฐาน (HYPOTHESIS)

ค่าความชุก (prevalence) ของการทดสอบการแพ้ยาโดยการให้รับประทานยา(oral provocation test)แล้วให้ผลลบในการวินิจฉัยผู้ที่แพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมแบบไม่เฉียบพลันที่มีผลการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธีการฉีดยาในชั้นผิวหนัง(intradermal test) และการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอิลสปอต(ELISpot) ให้ผลลบ มีค่าเท่ากับ 96% เท่ากับการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังในผู้ที่แพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแตมจากการศึกษาที่ผ่านมาของ J. Waton และคณะ⁵

เลือด ขาวแช่แข็งไว้ที่-80 องศาเซลเซียสและนำมาตรวจพร้อมกันทั้งหมดโดยนักเทคนิคการแพทย์
เพียงคนเดียว)

- หากผลการทดสอบทางผิวหนังและการเจาะเลือดตรวจระดับไซโตไคน์ให้ผลลบทั้งคู่ จะนัด
ผู้ป่วยเพื่อมาทำการทดสอบการแพ้ยาโดยการรับประทานยา

ขั้นตอนการทำการทดสอบการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตมทางผิวหนังด้วยวิธีฉีดเข้าในชั้น
ผิวหนัง

หลังจากมีอาการที่สงสัยภาวะแพ้ยามาตอนแรกมามากกว่า 6 สัปดาห์ ผู้เข้าร่วมการศึกษา
จะได้รับการทดสอบผิวหนังด้วยยาที่บริเวณท้องแขนโดยการฉีดยาในขนาดที่ไม่ทำให้ระคายเคืองเข้า
ในชั้นผิวหนัง (non-irritating concentrations) หากยาตัวใดยังไม่มีค่า non-irritating
concentrations จะทำการทดสอบด้วยขนาดเจือจางร้อยละ 0.01, 0.1, 1 และ 10 ตามลำดับ
ปริมาตร 0.05 มิลลิเมตร อ่านผลที่ 30 นาที และนัดมาอ่านผลที่ 72 ชั่วโมง บันทึกผลที่ได้ลงในแบบฟอร์ม
ที่เตรียมไว้

ขั้นตอนการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการตรวจหาไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือด
ขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสโอด

ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการเจาะเลือดหลังจากเกิดอาการสงสัยภาวะแพ้ยา หรือทำในวัน
เดียวกับที่ทำการทดสอบทางผิวหนังเพื่อนำไปวัดระดับไซโตไคน์ด้วยวิธีอีไลสโอด

ขั้นตอนการทำการทดสอบการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตมโดยการรับประทาน

ก่อนเริ่มทำการทดสอบ จะทำการซักประวัติโรคประจำตัวและประวัติยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน
อย่างละเอียดอีกครั้ง จากนั้นทำการตรวจร่างกาย วัดสัญญาณชีพจร พร้อมจดบันทึกไว้ ลงบันทึก
วิธีการบริหารยามีตั้งแต่การให้รับประทานยาและการฉีดยา ในการศึกษาจะให้รับประทานยา
เนื่องจากมีข้อดีคือ การดูดซึมของยาก่อนข้างช้า ทำให้เกิดอาการช้ากว่าและให้การรักษาได้รวดเร็ว
กว่า เทียบกับวิธีการบริหารยาด้วยการฉีด

การศึกษานี้จะให้เริ่มรับประทาน ที่ขนาด 0.01 เท่าของขนาดยาที่ใช้รักษาปกติ แล้วเพิ่มทุก
1.5 ชั่วโมง เป็น 0.1 เท่าของขนาดยาที่ใช้รักษาปกติ และขนาดยาที่ใช้รักษาปกติตามลำดับ และให้ยา
ขนาดที่ใช้รักษาปกติ กลับไปรับประทานต่ออีก 5 วัน

ระยะเวลาที่ทำการทดสอบการแพ้ยาโดยให้รับประทานยา ในการศึกษานี้จะทำหลังจากผล intradermal test และ ELISpot ให้ผลเป็นลบ โดยทำหลังหายจากอาการที่สงสัยภาวะแพ้ยามาตอนแรกมากกว่า 6 สัปดาห์ และหยุดยาที่ส่งผลต่อการทดสอบ ได้แก่ ยาแก้แพ้ 1 สัปดาห์ ยากดภูมิ และยากุ่มสเตียรอยด์ทั้งในรูปแบบทา กินและฉีด 4 สัปดาห์

การทำการทดสอบอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ มีการจัดเตรียมการให้ยาทางหลอดเลือดดำ และอุปกรณ์ช่วยชีวิตไว้ครบถ้วน หากเกิดภาวะฉุกเฉิน การรักษาหากเกิดอาการแพ้ยา เมื่อทำการทดสอบการแพ้ยาโดยให้รับประทานยา

ระยะเวลาที่อยู่ในโครงการวิจัย คือ 6-12 สัปดาห์ และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 2-5 ครั้ง

1.10 ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

หลักเคารพในบุคคล (respect for person)

มีการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนในเอกสารข้อมูลอธิบายสำหรับอาสาสมัครในโครงการวิจัย เพื่อให้มีความเข้าใจและตัดสินใจอย่างอิสระในการยินยอมเข้าร่วมโครงการ ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับโดยไม่ระบุตัวคนในแบบบันทึกข้อมูลของอาสาสมัคร และเก็บข้อมูลทั้งหมดไว้ในตู้เอกสารที่ใช้กุญแจปิด ที่หน่วยผิวหนัง อาคารภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 5 เป็นเวลานาน 15 ปี นับจากวันที่ตรวจ

หลักประโยชน์สูงสุด (beneficence)

รักษาผลประโยชน์ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งทางกาย วาจา และต้องประเมินความเสี่ยงหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้นกับผู้เข้าร่วมการวิจัย ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยอาจได้รับประโยชน์คือ ทราบว่าตนแพ้ยาจริงหรือไม่ และเป็นยาชนิดไหน ความเสี่ยงที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย อาจได้รับ เช่น หลังทำการทดสอบ intradermal test ผู้ที่มีอาการแพ้จะมีผื่นบวมขึ้นตรงบริเวณที่ทำการทดสอบ หลังจากการฉีดไปแล้ว 72 ชั่วโมง ซึ่งจะหายไปตัวเอง ส่วนการเจาะเลือดอาจจะทำให้มีอาการเจ็บเล็กน้อยหรือเกิดจ้ำเลือดได้ การทดสอบโดยการให้รับประทานผู้ที่มีอาการแพ้จะมีผื่นขึ้น โดยมักเป็นที่บริเวณเดิมที่เคยเกิดผื่น และมีความรุนแรงน้อยกว่า

หลักการยุติธรรม (justice)

มีความยุติธรรมให้แก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยอย่างเท่าเทียมกันโดยไม่แบ่งชนชั้น ฐานะทางเศรษฐกิจ และการศึกษา มีเกณฑ์การคัดเลือกและออกชัดเจน

1.11 ข้อจำกัดทางการวิจัย (LIMITATION)

- การทดสอบทางผิวหนังต้องนัดผู้ป่วยมาอ่านผลที่ 48-72 ชั่วโมง ทำให้ต้องนัดวันที่ไม่ตรงกับวันหยุดราชการ

- ยาที่ใช้ทดสอบเป็นยาฉีดซึ่งเมื่อผสมแล้วเก็บไว้ได้ไม่นาน จึงต้องนัดผู้ป่วยมาพร้อมกันครั้งละหลายคน

- การศึกษานี้ จะทำ provocation test ซึ่งเป็น gold standard เฉพาะรายที่ให้ผลการทดสอบทางผิวหนังและผลทาง

ห้องปฏิบัติการเป็นลบเท่านั้น เนื่องจากคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วย

- ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมที่ทำการศึกษานี้จะทำได้เฉพาะยาที่มีทั้งรูปแบบรับประทานและรูปแบบฉีดที่มีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เนื่องจากจะต้องทำทั้ง intradermal test และ oral provocation test ได้แก่ ciprofloxacin, levofloxacin, azithromycin, clindamycin, cotrimoxazole, metronidazole, fluconazole, voriconazole และ Posaconazole

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected or Anticipated Benefit Gain)

- ได้ทราบทราบถึงผลการทดสอบการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมด้วยการทดสอบทางผิวหนังและการตรวจหาไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสโปต

- ทราบถึงผลการทดสอบการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมโดยการให้รับประทานยา

- สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการให้บริการทางคลินิกได้

1.13. อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้น (Challenges)

- ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการทดสอบทางผิวหนัง อาจแก้ไขได้โดยชี้แจงประโยชน์ ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการทดสอบทางผิวหนัง

- เนื่องจากการเป็นการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังแบบไม่เฉียบพลัน จึงต้องนัดผู้ป่วยมาอ่านผลที่ 72 ชั่วโมง อาจทำให้ผู้ป่วยไม่มาอ่านผลตามนัด วิธีแก้ไข เน้นย้ำความสำคัญของผลการทดสอบ ซึ่งเป็นประโยชน์ ต่อผู้ป่วยเองร่วมกับติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์ที่ได้ขอไว้และคิดเผื่อจำนวนผู้ป่วยที่อาจจะขาดหายไปพร้อมด้วย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 จากการศึกษาทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังและการตรวจทางปฏิบัติ

1. การทดสอบทางผิวหนัง (skin test)^{8,9}

โดยทั่วไปจะทำการทดสอบหลังจากเกิดการแพ้ยาอย่างน้อย 6 สัปดาห์และควรหยุดยาสแตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกันอื่นอย่างน้อย 1 เดือนและไม่ควรทดสอบขณะตั้งครรภ์

การทดสอบทางผิวหนังประกอบด้วย

I. Drug patch testing¹⁰

เป็นการทดสอบโดยการนำสาร(ยา) มาแปะบนผิวหนังเพื่อให้ซึมผ่านเข้าไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทำให้เกิดตุ่มนูนแดง (induration) ขึ้นภายใน 6 ชั่วโมงและเกิดปฏิกิริยาสูงสุดภายใน 36-48 ชั่วโมง ซึ่งมีปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงในการทดสอบมีดังต่อไปนี้

1) หนังกาฬร่าซึ่งมีคุณสมบัติในการป้องกันการซึมผ่านของสารต่างๆ โดยเฉพาะสารที่ละลายน้ำ แต่ถ้าเป็นสารที่ละลายในไขมันจะซึมผ่านได้ดี แต่ถ้าผิวหนังกาฬร่าชั้นบนถูกลอกออกทำให้สารที่ละลายน้ำและโมเลกุลใหญ่สามารถซึมผ่านได้ดีขึ้น

2) ขนาดโมเลกุลของยา ถ้าขนาดมากกว่า 500 ดาลตัน จะซึมผ่านชั้นผิวหนังยากมาก แต่ถ้าผิวหนังกาฬร่าชั้นบนถูกลอกออก จะทำให้โมเลกุลยาสามารถซึมผ่านได้ดีขึ้น

3) ความเข้มข้นของยา ถ้ามีสูงจะสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดี

4) ตัวทำละลาย(vehicle)นั้นมีหลายชนิด โดยพบว่า white soft paraffin เป็นตัวทำละลายที่ดีที่สุด แต่มีสารบางประเภทที่ต้องอาศัยสแตียรอยด์หรือเอธานอลจึงจะได้ผลบวกโดยทั่วไปจะวางสารลงบนหลุม(chamber) ทำด้วยอลูมิเนียมซึ่งอยู่บนแถบกาวสำเร็จรูป (Scan pore tape) เรียกว่า Finn chamber

การทดสอบจะทำบริเวณแผ่นหลังด้านบน ด้วยวิธีเดียวกับการทดสอบผื่นแพ้สัมผัส (contact dermatitis) โดยอ่านผลที่ 20 นาที วันที่ 2 และวันที่ 4 ถ้าผลยังเป็นลบควรจะอ่านวันที่ 7 ด้วย สำหรับวิธีแปลผลจะใช้เกณฑ์ของInternational Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) ดังต่อไปนี้¹¹

- Negative reaction
- ?+ Faint erythema only: doubtful reaction
- 1+ Nonvascular erythema, infiltration, possibly papules: weak positive reaction

- 2+ Vesicular erythema, infiltration, papules: strong positive reaction
 3+ Intense erythema and infiltration, coalescing vesicles, bullous reaction :
 extreme positive reaction
 IR Irritant reaction
 NT Not tested

ในบางกรณีเช่น Fixed drug eruptions ควรทำการทดสอบบริเวณที่เคยมีผื่นขึ้นด้วย ความเข้มข้นของยาที่ใช้ในกรณีที่เป็นยาในท้องตลาด แนะนำให้ใช้ความเข้มข้นร้อยละ 30 ในน้ำหรือในวาสลีน ในกรณีที่เป็นสารประกอบบริสุทธิ์แนะนำให้ใช้ความเข้มข้นร้อยละ 10 อย่างไรก็ตามมีการศึกษามากมายที่ใช้ความเข้มข้นแตกต่างกันในยาแต่ละชนิด⁸

II. Prick tests

สำหรับ Prick tests ส่วนใหญ่ใช้ในการทดสอบการแพ้ชนิดเฉียบพลัน โดยทำการทดสอบบริเวณท้องแขนโดยการหยดด้วยยาขนาดเจือจางร้อยละ 0.1, 1, 10 และไม่เจือจาง ตามลำดับ และสะกิดด้วยเข็ม การแปลผลคือเกิดตุ่มนูน(wheal) มากกว่า ตัวควบคุมเชิงลบ (negative control, normal saline) 3 มิลลิเมตร อ่านผลที่ 20 นาที แต่ควรจะอ่านผลที่ 1 วันเพื่อดูปฏิกิริยาแบบไม่เฉียบพลันด้วย

III. Intradermal tests

วิธีนี้ทำเมื่อ Prick tests ได้ผลลบในกรณีของการแพ้แบบเฉียบพลัน และยังสามารถทดสอบในการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันซึ่งให้ความไวมากกว่า patch test แต่มีข้อห้ามทำในการแพ้ยาชนิดรุนแรง (SCARs)

ทำการทดสอบบริเวณท้องแขนเหมือน Prick tests ด้วยยาขนาดเจือจางตาม non-irritating concentrations for intradermal testing ของยาแต่ละตัว หากยาตัวใดยังไม่มีค่า non-irritating concentrations จะทำการทดสอบด้วยยาขนาดเจือจางร้อยละ 0.01, 0.1, 1 และ 10 ตามลำดับ โดยฉีดยาปริมาณ 0.05 มิลลิลิตรบนท้องแขนทำให้เกิดตุ่มนูนขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 4-6 มิลลิเมตร อ่านผลที่ 30 นาที และ 48-72 ชั่วโมง ถ้าผลเป็นลบควรอ่านผลที่ 1 สัปดาห์ด้วย
 ผลบวกหลงจากการทดสอบทางผิวหนัง¹²

1. ใช้ความเข้มข้นของยาในการทดสอบสูงเกินไป
2. สารที่ใช้ทดสอบมีสิ่งเจือปน
3. ใช้ตัวทำลายที่ระคายเคือง
4. ใช้ปริมาณของยาในขนาดที่สูงเกินไป

5. ทำการทดสอบบริเวณผิวหนังที่อักเสบหรือมีการอักเสบของผิวหนังบริเวณอื่นอยู่ขณะทดสอบ (angry back syndrome)
6. ระคายเคืองจากเทปกาวหรือวัสดุที่อยู่บนแผ่นกาว

ผลบลบวงจากการทดสอบทางผิวหนัง¹²

1. ใช้ความเข้มข้นของยาในการทดสอบต่ำเกินไป
2. ยาไม่ได้ถูกปลดปล่อยจากตัวทำละลายหรือติดบนแถบกาว
3. ใช้ปริมาณของยาในขนาดที่น้อยเกินไป
4. ระยะเวลาที่แปะแผ่นทดสอบน้อยเกินไปหรือมีการเลื่อนหลุด
5. ไม่ได้ทำการทดสอบในตำแหน่งที่แนะนำ
6. อ่านผลเร็วเกินไป สำหรับยาบางชนิดเช่น สเตียรอยด์ควรอ่าน 7 วันผลที่ด้วย
7. ตำแหน่งที่ทดสอบการแพ้ยาถูกทำด้วยสเตียรอยด์หรือถูกฉายด้วยรังสีอัลตราไวโอเล็ต
8. ผู้ป่วยได้รับยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกัน

คุณค่า(value)ในการทดสอบการแพ้ทางผิวหนัง

การทดสอบทางผิวหนังมีความจำเพาะสูงสามารถลดการทดสอบโดยวิธี provocation ได้ ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญเนื่องจากการทดสอบโดยวิธี provocation นั้นอาจมีอันตรายต่อผู้ป่วยและในปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานว่าต้องใช้ขนาดยาเท่าใดและจำนวนวันเท่าใดในการทดสอบ แต่ในกรณีที่ไม่รุนแรงถ้าผลการทดสอบทางผิวหนังเป็นลบก็ควรทดสอบโดยวิธี provocation ต่อ เพื่อยืนยันการวินิจฉัยการแพ้ยา

ความปลอดภัยในการทดสอบทางผิวหนัง

การทำ intradermal test สามารถกระตุ้นให้เกิดอาการแพ้ยาซ้ำได้ ซึ่งพบได้เกือบร้อยละ 10 อาการที่พบมักจะเหมือนอาการแรกที่พบ แต่มีความรุนแรงน้อยกว่า⁹ แนะนำให้ใช้ความเข้มข้นที่เจือจางตาม non-irritating concentrations เพื่อลดผลข้างเคียง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ(in vitro tests)¹³

การตรวจทางห้องปฏิบัติการนั้นมีข้อดีคือ ความปลอดภัยและสามารถทราบถึงกลไกการแพ้ยาได้ด้วยแต่มีข้อเสียคือพยาธิสรีรวิทยาอาจไม่เหมือนอยู่ในร่างกายจริงๆเช่น ชาตเอนไซม์ดับในการย่อยสลายยาทำให้ได้ผลไม่ถูกต้องและในปัจจุบันยังเป็นงานวิจัยโดยที่ยังไม่มีมาตรฐานที่ชัดเจน เนื่องจากกลไกการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันเชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้น T cell การตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงเน้นในการพิสูจน์บทบาทของ T cell เป็นหลัก ได้แก่

1) Lymphocyte transformation test

หลักการคือการวัดการแบ่งตัวของ T cell เมื่อกระตุ้นด้วยโปรตีนแอนติเจน ซึ่งพบว่า T cell เฉพาะในผู้ป่วยที่แพ้ยาเท่านั้นที่แบ่งตัวเมื่อกระตุ้นด้วยยาที่แพ้ พบว่าการตรวจนี้มีประโยชน์ใน maculopapular exanthema, pustular exanthema, bullous exanthema และ กลุ่มอาการ DRESS นอกจากนี้ยังใช้ตรวจปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม (cross-reactivity) ระหว่างยาได้ด้วย วิธีทำโดยการนำ mononuclear cell จากเลือดผู้ป่วยที่สงสัยแพ้ยาด้วยการปั่นแยกและเพาะเลี้ยง (culture) กับยาที่สงสัยเป็นเวลา 6 วัน จากนั้น memory T cell ที่อยู่ในเลือดจะแบ่งตัวและผลิตไซโตไคน์ IL-2 ซึ่งสามารถวัดการแบ่งตัวด้วย 3H-thymidine ที่ถูกใช้ในการสร้าง DNA วัดผลเป็น count per minute และนำมาคำนวณเป็น stimulation index (SI) ซึ่งคำนวณจาก สัดส่วนระหว่างการแบ่งตัวของ cell เมื่อสัมผัสสารด้วยเมื่อไม่สัมผัสสาร ถ้า SI มากกว่า 2 ในยาทั่วไป และมากกว่า 3 ในยากลุ่มเบต้าแลคแทมถือว่าให้ผลบวก แต่ค่า SI ที่สูงไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของการแพ้ โดยทั่วไปพบว่าความไวประมาณร้อยละ 60-70 ซึ่งสูงกว่าการทดสอบทางผิวหนังและความจำเพาะประมาณร้อยละ 85 แต่ถ้าได้ผลลบก็ยังไม่สามารถตัดเรื่องแพ้ยาออกได้ ข้อเสียคือ ค่อนข้างยุ่งยาก ใช้เวลานาน ต้องอาศัยการเลี้ยง cell ที่ต้องปราศจากเชื้อ ราคาแพงและยังต้องสัมผัสกับสารกัมมันตรังสี จึงเป็นข้อถกเถียงในการนำมาใช้

2) CD69 up-regulation

CD69 เป็น membrane type II C-type lectin อยู่ใน family ของ NK receptors พบบน activated lymphocytes ชั่วขณะ สามารถวัดโดยวิธี flow cytometry และอาศัย fluorescence conjugated antibodies จับกับ T cell ชนิดต่างๆ จึงสามารถนำมาใช้วินิจฉัยการแพ้ยาแบบ maculopapular exanthema, Stevens-Johnson syndrome และ กลุ่มอาการ DRESS CD69 จะแสดงบน cell ได้เร็วและแรงกว่า marker อื่นเช่น CD71 หรือ CD25 จึงเหมาะที่สุดที่จะนำมาใช้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกับ Lymphocyte transformation test ข้อดีของการตรวจคือ ใช้เวลาน้อยและไม่ต้องใช้สารกัมมันตรังสี แต่มีข้อเสียคือ การที่ต้องใช้ flow cytometry นั้นยังไม่มีมาตรฐานที่ชัดเจนยังต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติม

3) การวัดระดับไซโตไคน์ (cytokines) ที่ผลิตมาจาก mononuclear cell ในเลือด

มีการศึกษาพบว่า interferon gamma ถูกหลั่งออกจาก T cell ในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน โดยมีความไวประมาณร้อยละ 70-80 และความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 100 ดังนั้นจึงเหมาะที่จะนำมาใช้ในการวินิจฉัยนอกจากนี้ก็ยังมีการศึกษาโดยใช้ IL-2, IL-5 และ IL-13 ก็พบว่า ใช้ได้โดยมีความไวประมาณร้อยละ 60-80 โดยการวัดไซโตไคน์ นั้นต้องอาศัยเทคนิคทาง molecular เช่นการวัด mRNA ด้วยวิธี RT-PCR หรือ การวัดที่ระดับโปรตีนด้วยวิธี flow cytometry โดยอาศัย fluorescence conjugated antibodies (ความไวต่ำ) ส่วนวิธีที่ความไวสูงเช่นการวัดไซโตไคน์ ที่

หลังจาก cell ด้วยวิธี ELISA หรือ ELISpot หรือในกรณีที่ต้องการวัดไซโตไคน์ พร้อมกันหลายชนิดสามารถใช้วิธี multiplex bead-based flow cytometric assay

ไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้อง¹⁴

อินเตอร์เฟอรอนแกมมาเป็นไซโตไคน์ในกลุ่มอินเตอร์เฟอรอนกลุ่มที่2 (type II Interferon family) ถูกค้นพบ ในทศวรรษที่ 1960 ซึ่งมีฤทธิ์ในการทำลายไวรัส Sindbis ยีนที่ใช้ในการสร้างอินเตอร์เฟอรอนแกมมาอยู่บนโครโมโซมที่12 มีขนาด 34 กิโลดาลตัน มีตัวรับคือ interferon gamma receptor 1 และ 2 เซลล์ที่สามารถหลังอินเตอร์เฟอรอนแกมมาคือเซลล์ในระบบ innate immunity ได้แก่ NK cell, NK T cell, macrophages และเซลล์ในระบบ adaptive immunity ได้แก่ T lymphocyte (T helper1, cytotoxic T lymphocyte) B lymphocyte ซึ่งจะถูควบคุมการสร้างโดย อินเตอร์ลิวคิน12และ 18 บทบาทของอินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่สำคัญคือการทำลายเชื้อจุลชีพโดยเฉพาะชนิดที่อาศัยอยู่ในเซลล์โดยทำหน้าที่ร่วมกับอินเตอร์ลิวคิน 12 ถ้าขาดอินเตอร์เฟอรอนแกมมาจะทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่ายโดยเฉพาะเชื้อ mycobacteria และ salmonella นอกจากนี้อินเตอร์เฟอรอนแกมมายังมีบทบาทในการส่งเสริมให้ T helper cell กลายเป็น T helper 1 ซึ่งนอกจากมีบทบาทในการทำลายจุลชีพแล้วยังมีบทบาทที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยาในกลุ่มการแพ้ชนิดไม่เฉียบพลัน (type IV hypersensitivity) ที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น

การตรวจระดับไซโตไคน์¹⁵

การตรวจไซโตไคน์ในระดับโปรตีนมี2วิธีที่นิยมใช้ คือ

1. การตรวจด้วยวิธี ELISA

หลักการคือนำแอนติบอดีมาติดฉลากด้วยเอ็นไซม์ และตรวจสอบปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น โดยดูผลจากการย่อย substrate ของเอ็นไซม์ โดยที่ใช้แอนติบอดีต่อไซโตไคน์ที่จะวัดเกาะบน solid phase ถ้ามีไซโตไคน์ในสิ่งส่งตรวจก็จะจับกับแอนติบอดีที่ติดฉลากด้วยเอ็นไซม์ จากนั้นก็ใส่ substrate ซึ่งมี3กลุ่ม คือ chromogenic substrate fluorescent substrate chemiluminescent substrate เมื่อเกิดปฏิกิริยาเคมีจะเกิดสีหรือแสงขึ้น ทำให้สามารถวัดปริมาณได้ด้วยเครื่องตรวจหน่วยเป็น ng หรือ pg/mL

2. การตรวจด้วยวิธี ELISpot

หลักการคล้ายกับ ELISA คือใช้แอนติบอดีในการจับไซโตไคน์ แต่สามารถวัดได้จากเซลล์เม็ดเลือดขาว ไม่ใช่จากซีรั่มเหมือนใน ELISA ทำให้สามารถวัดปริมาณไซโตไคน์ได้ไวกว่า ELISA ถึง 400

เท่า เนื่องจากไม่ถูกเจือจางในซีรัม นอกจากนี้ยังตรวจได้จากเซลล์เม็ดเลือดขาวที่แช่แข็งไว้ได้ สามารถวัดได้ด้วยเครื่อง ELISpot reader หน่วยเป็น spot forming cell/เม็ดเลือดขาว 1 ล้านเซลล์ โดยสรุปการตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีข้อดีคือ ความปลอดภัย สามารถตรวจยาได้หลายชนิดพร้อมกัน สามารถทราบถึงกลไกการแพ้ยาและไม่เสี่ยงต่อการแพ้ยาซ้ำ

Oral provocation test¹⁶

เป็นการให้ยาแก่ผู้ป่วยในการควบคุมของแพทย์เพื่อวินิจฉัยการแพ้ยาทั้งเกิดจากภูมิต้านทาน และไม่ได้เกิดจากภูมิต้านทาน โดยในปัจจุบันยังเป็นการวินิจฉัยมาตรฐาน(gold standard) แต่ถูกจำกัดด้วยอันตรายจากปฏิกิริยาการแพ้ยา จึงสงวนไว้ใช้ในกรณีที่เป็น เช่นยาที่สงสัยว่าแพ้มีความจำเป็นต้องใช้อย่างยิ่ง แต่ไม่มีวิธีทดสอบที่ดีพอที่จะสรุปผลได้

การทดสอบนั้นผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพที่พร้อมไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์หลังเกิดการแพ้ยาและดูแลด้วยแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญเรื่องการแพ้ยาพร้อมด้วยอุปกรณ์ช่วยชีวิต ถ้าได้ผลบวกจะช่วยให้แพทย์หลีกเลี่ยงยาอย่างถูกต้องและถ้าได้ผลลบทำให้แพทย์สรุปได้ว่าไม่แพ้ยา

ข้อบ่งชี้

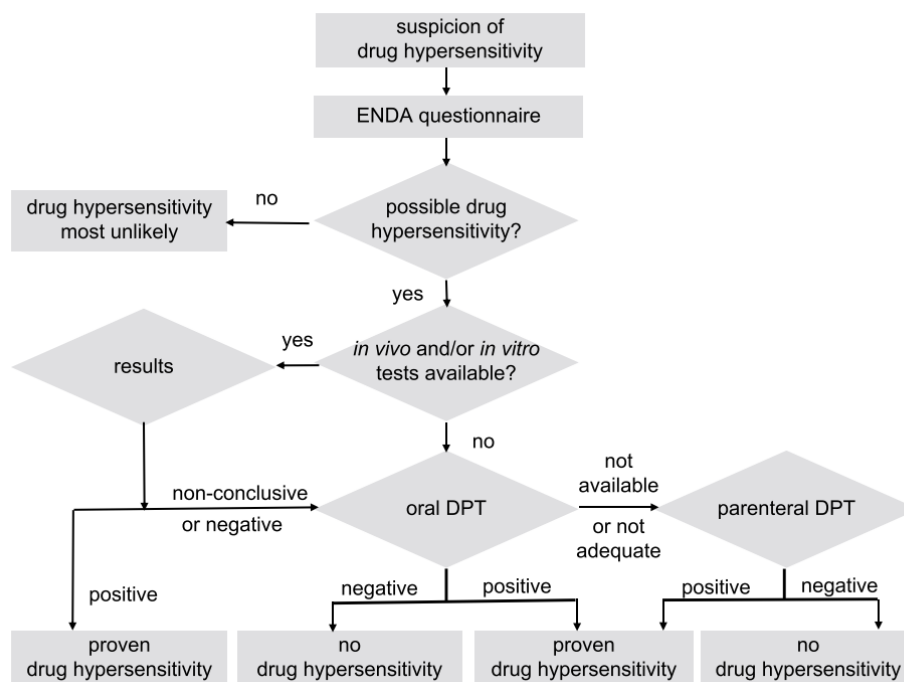
1. ต้องการพิสูจน์ว่าผู้ป่วยแพ้ยาจริงหรือไม่ ในรายที่ประวัติและอาการไม่จำเพาะเจาะจงกับภาวะแพ้ยา เช่น อาการ vagal หลังจากได้รับยาเฉพาะที่
2. เพื่อยืนยันว่ามีภาวะแพ้ยาในกลุ่มอื่นๆหรือไม่ ในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มอื่นๆ แต่มีความกังวลในการใช้
3. เพื่อพิสูจน์ว่าผู้ป่วยมีภาวะแพ้ยาของยาในกลุ่มเดียวกันที่มีโครงสร้างทางเคมีต่างกันหรือไม่ เช่น ยาในกลุ่ม cephalosporin ในผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin
4. ต้องการพิสูจน์ว่าผู้ป่วยแพ้ยาจริงหรือไม่ ในผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยภาวะแพ้ยา แต่ผลการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังหรือการทดสอบทางห้องปฏิบัติการให้ผลเป็นลบ

ข้อห้ามในการทำ oral provocation test คือการแพ้ยาชนิดรุนแรงได้แก่ generalized bullous disease, DRESS, AGEP, severe vasculitis syndrome และอาการที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะภายใน เช่น ตับอักเสบ

2.2 แนวทางและขั้นตอนในการวินิจฉัย

ขั้นตอนการวินิจฉัยการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมชนิดไม่เฉียบพลันนั้นเริ่มจากการซักประวัติการแพ้ยาอย่างละเอียดร่วมกับการตรวจร่างกาย ถ้าเข้าได้กับการแพ้ยา ให้เริ่มทำการทดสอบทางผิวหนังและ/หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการถ้าสามารถทำได้ ถ้าให้ผลบวก แสดงว่าผู้ป่วยแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตม ชนิดไม่เฉียบพลันจริงๆ ถ้าให้ผลลบหรือไม่สามารถสรุป

ผลได้ จึงทำ oral provocation test เพื่อพิสูจน์ให้แน่ชัดถ้าให้ผลบวกแสดงว่าผู้ป่วยแพ้ยาจริง แต่ถ้าให้ผลลบแสดงว่าผู้ป่วยไม่ได้แพ้ยา ทั้งนี้ต้องขึ้นอยู่กับความยินยอมของผู้ป่วยเนื่องจากอาจได้รับผลแทรกซ้อนขณะทำ oral provocation test แนวทางการวินิจฉัยได้แสดงดังรูปที่ 4



ภาพที่ 4 แนวทางและขั้นตอนในการวินิจฉัยการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตม¹⁷

2.3 ปริทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยาในกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตม

จากการทบทวนวรรณกรรมอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาการทดสอบการแพ้ยาในกลุ่ม non-betalactam antibiotics พบดังนี้

จากการศึกษาของ Notman และคณะ¹⁸ ในปี 2005 ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะแพ้ยา clindamycin จากประวัติ โดยผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการทำ skin prick test และ intradermal test ตามด้วยการให้รับประทานยา(oral provocation test) จากผลการทดสอบ skin prick test และ intradermal test ให้ผลลบทั้งหมดทุกคน ทั้ง 2 การทดสอบ และผล oral provocation test พบว่า positive 10 คน จากทั้งหมด 31 คน คิดเป็น 32% การศึกษาของ Seitz และคณะ¹⁹ ในปี 2009 ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยว่าแพ้ยา clindamycin นำมาทำการทดสอบ skin test พบผลบวก 5 คน จากทั้งหมด 33 คน คิดเป็น 15% และคนที่ผลการทดสอบเป็นลบจะทำการทดสอบ oral challenge ต่อ โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยา

ขนาดเริ่มต้น 75 mg หากไม่พบอาการแพ้จะเพิ่มเป็น 150, 300 และ 450 ทุก 1 ชั่วโมง ตามลำดับ ผลพบว่า patch tests มี false negative 6 คน จาก 26 คน คิดเป็น 23%

จากการศึกษาของ Empedrad และคณะ²⁰ พบอุบัติการณ์การเกิดการแพ้ยาในกลุ่ม Macrolides น้อย ประมาณ 0.4 – 3% อาการแสดงของการแพ้ยา มีทั้งการแพ้แบบเฉียบพลัน เช่น ผื่นลมพิษ(urticaria), ปากและตาบวม(angioedema) และการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน ได้แก่ ผื่นแดง (maculopapular rash), fixed drug eruption Empedrad ได้ทำการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีฉีด เข้าใต้ผิวหนัง ผลการศึกษาพบว่ามีความไวต่ำ จึงแนะนำให้ทำ provocation test ต่อ และพบค่า nonirritating concentrations สำหรับ การทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนังของยา erythromycin เท่ากับ 0.05 mg/mL และ azithromycin เท่ากับ 0.01 mg/mL

ในปี 2019 McGee และคณะ²¹ พบว่าอุบัติการณ์การเกิดการแพ้ยาของยาในกลุ่ม quinolone เท่ากับ 2% โดยพบมากที่สุดจากยา ciprofloxacin(34%) และ levofloxacin (30%) จาก study review พบว่า skin tests และ in vitro tests มี sensitivity และ specificity ที่ต่ำ จึงแนะนำให้ทำ provocation test

จากการศึกษาของ Inmaculada Dona และคณะ²² พบว่าค่า non-irritating concentration สำหรับ intradermal test ของ ciprofloxacin มีค่าเท่ากับ 0.002 mg/mL และของ levofloxacin มีค่าเท่ากับ 0.025 mg/mL

จากการศึกษาของ Strom และคณะ²³ พบว่าผู้ป่วยที่แพ้ยา Sulphamethoxazole มักแพ้ จากโครงสร้าง sulfonyl-arylamines ของยา และเกี่ยวข้องกับ T cell ของร่างกาย อุบัติการณ์การ เกิดการแพ้ยาพบประมาณ 2%ของผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยพบว่าภาวะแพ้ยามาก เกิดจาก Sulphamethoxazole มากกว่า trimethoprim สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกัน บกพร่องพบอุบัติการณ์การเกิดผื่นแพ้ยาถึงประมาณ 50% พบเป็นการแพ้ยาชนิดไม่เฉียบพลัน มากกว่า อาการแสดงมักมาด้วย ผื่นแดง(maculopapular rash) ส่วนน้อยอาจพบเป็นการแพ้ชนิด รุนแรง ได้แก่ SJS/TEN and Dress การทดสอบการแพ้ยาแนะนำให้ทำภายในช่วง 1-6 เดือนหลัง เกิดอาการแพ้ยา โดยการทดสอบการแพ้ยามีทั้งการทดสอบทางผิวหนังและการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ โดยพบว่าทางผิวหนังและการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าว มีค่าความไวต่ำ แต่มี ความจำเพาะสูง และจากการทดสอบพบว่าค่า non-irritating concentration ของ Sulfamethoxazole เท่ากับ 80 mg/mL

จากการศึกษาของ Calogiuri G และคณะ²⁴ ปี 2019 พบว่าปัจจุบันมีการใช้ยาต้านเชื้อรา กัน อย่างแพร่หลายมากขึ้น ส่งผลให้มีผู้ป่วยแพ้ยาในกลุ่มนี้มากขึ้นด้วย โดยมักพบเป็นการแพ้ยาใน รูปแบบการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน(non-immediate reaction) ได้แก่ Fixed Drug Eruption, MP

rash ซึ่งมีรายงานการเกิดหลังได้รับยา fluconazole, itraconazole และ voriconazole การตรวจทางผิวหนังโดยวิธีฉีดเข้าในชั้นผิวหนังพบว่าช่วยในการวินิจฉัยได้ แต่มีความไวต่ำ

จากการศึกษาของ Guvenir H และคณะ²⁵ พบว่าอุบัติการณ์การเกิดการแพ้ยาในกลุ่ม non-betalactam เท่ากับ 1-3% นำคนที่สงสัยภาวะแพ้ยาในกลุ่ม non-betalactam มาจำนวน 85 คน มาทำ skin test หากผลเป็นบวก วินิจฉัยแพ้ยา หากผลเป็นลบนำมาทำ provocation test ต่อ ผลพบว่าวินิจฉัยแพ้ยาจริงๆจำนวน 4 คน คิดเป็น 4.7% และพบค่า non-irritating concentration ของ metronidazole



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย (RESEARCH METHODOLOGY)

ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

ประชากร (Population)

ประชากรเป้าหมาย (Target Population) ผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมแบบไม่เฉียบพลัน ชนิดที่ 4 ได้แก่ ผู้ที่มีอาการผื่น เช่นผื่นแดงคัน (maculopapular exanthema), ผื่นแพ้ชนิด fixed drug eruption ตามร่างกาย หน้า ลำตัว หรือแขนขา ภายหลังจากได้รับกลุ่มยาดังกล่าว มากกว่า 6 ชั่วโมงและแพทย์ให้การวินิจฉัยว่าเกิดจากปฏิกิริยาแพ้ยาทุกราย

ประชากรตัวอย่าง (Sample Population) ประชากรเป้าหมายทุกคนที่ยินดีเข้าร่วมโครงการหลังจากได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว โดยผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทั้งแบบผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยใน ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างเดือนมีนาคม 2564 ถึง ตุลาคม 2564 จำนวน 27 ราย

วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant) โดยการติดต่อประกาศรับสมัครทั้งในแผนกผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยใน และแจ้งแพทย์สาขาวิชาอื่นๆ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยทั้งเพศชายและเพศหญิงอายุมากกว่า 18 ปี
2. ผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมแบบไม่เฉียบพลัน ชนิดที่ 4 กล่าวคือ ผู้ที่ได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตม แล้วมีผื่นขึ้นแบบ maculopapular exanthema, fixed drug eruption หมายรวมถึงผื่นที่ยังไม่เข้าเกณฑ์ SCARs เช่น possible DRESS
3. ผู้ป่วยที่ผื่นแพ้ยาได้หายไปแล้วอย่างน้อย 6 สัปดาห์ หยุดยาสแตียรอยด์และยากดภูมิต้านทานอื่นอย่างน้อย 1 เดือน
4. ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะแพ้ยาที่มีระดับ naranjo's score ตั้งแต่ possible ขึ้นไป
5. ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตม ที่วิธีการบริหารของยามีทั้งรูปแบบรับประทานและรูปแบบฉีดยา

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่รุนแรง เช่น ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี ซึ่งถ้ามีผลข้างเคียงจากการทดสอบทางผิวหนังจะทำให้การรักษายาก
2. ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาชนิดเฉียบพลัน (การแพ้ยาหลังจากได้รับยาภายใน 1 ชั่วโมงและลักษณะผื่นเป็นแบบลมพิษ หน้าบวมหรืออานาฟัยแลกซีส)
3. ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาชนิดรุนแรง (SCARs) ได้แก่ SJS, TEN, DRESS, AGEP, generalized bullous fixed drug eruption
4. ผู้ที่ได้รับยา เช่น ยาแก้แพ้ หรือ ยากดภูมิคุ้มกันต่างๆ และไม่สามารถหยุดได้
5. ผู้ป่วยตั้งครรภ์
6. ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตม ที่วิธีการบริหารของยามีแค่รูปแบบฉีดยาหรือรูปแบบรับประทานเท่านั้น เนื่องจากจะไม่สามารถทำทั้ง intradermal test และ provocation test ได้

ขนาดตัวอย่าง (sample size determination)

การศึกษานี้ใช้วิธีการคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรการคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อประมาณค่าสัดส่วน (Sample size for one proportion) เพื่อประมาณค่า prevalence ของคนที่ เป็น true negative ในคนที่ เป็น test negative ทั้งหมด

จากการทบทวนวรรณกรรม ในการศึกษาของ Waton และคณะ พบว่าค่าพยากรณ์ผลลบ (NPV) ของกลุ่มยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแตมมีค่าเท่ากับ 0.96 ในการศึกษาวิจัยนี้เราทำจำเพาะแค่ ในยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตม แต่คาดการณ์ว่ามีค่า NPV เท่ากัน จึงกำหนดค่าตัวแปรดังนี้

CHULALONGKORN UNIVERSITY

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2}$$

n	=	จำนวนการทดสอบ
Z	=	1.96 เมื่อ level of confidence 95%
P	=	0.96
d	=	0.08

จะได้จำนวนตัวอย่างเท่ากับ 24 จำนวนการทดสอบ กำหนด Drop out rate 10% ดังนั้นจึงเพิ่มตัวอย่างเป็น 27 การทดสอบ

การสังเกตและการวัด (OBSERVATION AND MEASUREMENT)

1. ตัวแปรในการวิจัย

- จำนวนของผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ยาชนิดไม่เฉียบพลันจากยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตม
- จำนวนของผู้ป่วยที่ให้ผลบวกหรือผลลบในการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังและการทดสอบโดยวิธีตรวจหาไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอต
- จำนวนของผู้ป่วยที่ให้ผลบวกหรือผลลบในการทดสอบการแพ้ยาโดยให้ผู้ป่วยรับประทานยา
- ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ โรคประจำตัวของยาที่แพ้ชนิด ประวัติการเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาชนิดไม่เฉียบพลันจากยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตม ในอดีต
- ชนิดของยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตม ความเข้มข้นของยาที่ใช้
- ระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการแพ้ครั้งแรกจนถึงวันที่ทำการทดสอบแพ้ยา
- การอ่านผลการตรวจอีไลสปอตโดย ELISpot reader
- Naranjo's score

2. เครื่องมือที่ใช้วัดตัวแปร

- แบบบันทึกการเก็บข้อมูล(Record form)
- ไม้บรรทัด
- เครื่อง ELISpot reader
- กล้องถ่ายภาพอาการทางผิวหนัง

3.2 ในการดำเนินการวิจัย

1). ผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตม ที่มีอาการแบบไม่เฉียบพลันที่ได้รับการตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์(ทั้งในแผนกผู้ป่วยนอก,ผู้ป่วยใน) จะได้รับการนัดมาที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอก หน่วยผิวหนัง โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

2). ผู้ป่วยได้รับการประเมินโดยแพทย์ผู้วิจัย ซึ่งได้อธิบายรายละเอียดของการวิจัยให้ผู้ป่วยทราบ

3). ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการประเมินเบื้องต้นในครั้งแรกเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนเข้าร่วมในการศึกษาโดย

- ผู้ป่วยที่เป็นอาสาสมัครในการศึกษาจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับรายละเอียดของการศึกษาทั้งหมด รวมทั้งลงชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยก่อนเริ่มทำการศึกษา

- การสัมภาษณ์ประวัติ และอาการแพ้ยาหรือปฏิกิริยาของยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตม รวมถึงประวัติการวินิจฉัยโดยแพทย์อย่างละเอียดโดยกรอกแบบฟอร์ม Naranjo algorithm ประเมินสถานะทั่วไป ที่อาจมีผล หรือเป็นข้อห้ามในการทำการทดสอบทางผิวหนังและแนะนำการหยุดยาที่มีผลต่อการทดสอบการแพ้ทางผิวหนัง เช่น สเตียรอยด์, ยากดภูมิ และยาแก้แพ้

4.) หลังจากนั้นผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับกรณัฒมาทำการทดสอบการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตมทางผิวหนังร่วมกับการเจาะเลือดตรวจระดับไซโตไคน์ (มีการปั่นเลือดเก็บเม็ดเลือดขาวแช่แข็งไว้ที่-80 องศาเซลเซียสและนำมาตรวจพร้อมกันทั้งหมดโดยนักเทคนิคการแพทย์เพียงคนเดียว)

5.) หากผลการทดสอบทางผิวหนังและการเจาะเลือดตรวจระดับไซโตไคน์ให้ผลลบทั้งคู่ จะนัดผู้ป่วยเพื่อมาทำการทดสอบการแพ้ยาโดยการรับประทานยา

ขั้นตอนการทำการทดสอบการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตมทางผิวหนังด้วยวิธีฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง

หลังจากหายจากอาการที่สงสัยภาวะแพ้ยามาตอนแรกมากกว่า 6 สัปดาห์ ผู้เข้าร่วมการศึกษา จะได้รับการทดสอบผิวหนังด้วยยาที่บริเวณท้องแขนโดยการฉีดยาในขนาดที่ไม่ทำให้ระคายเคืองเข้าในชั้นผิวหนัง (non-irritating concentrations) หากยาตัวใดยังไม่มีค่า non-irritating concentrations จะทำการทดสอบด้วยยาขนาดเจือจางร้อยละ 0.01, 0.1, 1 และ 10 ตามลำดับ ปริมาตร 0.05 มิลลิตร อ่านผลที่ 30 นาที และนัดมาอ่านผลที่ 72 ชั่วโมง บันทึกผลที่ได้ลงในแบบฟอร์มที่เตรียมไว้

ขั้นตอนการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการตรวจหาไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอต

ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการเจาะเลือดหลังจากเกิดอาการสงสัยภาวะแพ้ยา หรือทำในวันเดียวกับที่ทำการทดสอบทางผิวหนังเพื่อนำไปวัดระดับไซโตไคน์ด้วยวิธีอีไลสปอต ซึ่งมีขั้นตอนดังนี้

- นำเลือดผู้ป่วยมาปั่นเก็บเฉพาะเม็ดเลือดขาว (peripheral blood mononuclear cell)
- เคลือบหลุม (well) บน nitrocellulose membrane ในถาดทดลอง (ELISpot plate) ด้วยแอนติบอดีต่อไซโตไคน์ที่จะตรวจ ได้แก่ อินเตอร์เฟอรอน incubate ที่ อุณหภูมิ 37°C นาน 16 ชั่วโมง
- ล้างด้วย phosphate buffered saline 6 ครั้ง

- เคลือบภาชนะทดลอง (plate) ด้วยอาหารเลี้ยงเชื้อ (complete R10 medium) ที่อุณหภูมิห้อง อย่างน้อย 1 ชั่วโมง
- ใส่เม็ดเลือดขาว (peripheral blood mononuclear cell) ร่วมกับยาในกลุ่มทดลอง ใส่ PHA ในกลุ่มควบคุมเชิงบวก และไมใส่ในกลุ่มควบคุมเชิงลบ incubate ที่อุณหภูมิ 37°C, 5% CO₂ นาน 48 ชั่วโมง
- ล้างด้วย phosphate buffered saline 6 ครั้ง
- ใส่แอนติบอดีตัวที่ 2 (biotin conjugated) incubate ที่อุณหภูมิ 37°C นาน 3 ชั่วโมง
- ล้างด้วย phosphate buffered saline 6 ครั้ง
- ใส่เอนไซม์ Alkaline phosphatase เพื่อจับกับ biotin incubate ที่อุณหภูมิ 37°C นาน 1 ชั่วโมง
- ล้างด้วย phosphate buffered saline 6 ครั้ง
- ใส่สี NBT/BCIP (substrate) รอปฏิกิริยาประมาณ 5 นาที จะเห็นสีขึ้นเป็นจุด
- ล้างด้วยน้ำเปล่า จากนั้นนำไปอ่านด้วยเครื่อง ELISpot reader
- ผลที่ได้หน่วยเป็น SFC/10⁶ cell

ขั้นตอนการทำการทดสอบการแพ้ยาปฏิชีวนะในกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมโดยการรับประทาน

ก่อนเริ่มทำการทดสอบ จะทำการซักประวัติโรคประจำตัวและประวัติยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน อย่างละเอียดอีกครั้ง จากนั้นทำการตรวจร่างกาย วัดสัญญาณชีพจร พร้อมจดบันทึกไว้ ลงบันทึกวิธีการบริหารยามีตั้งแต่การให้รับประทานยาและการฉีดยา ในการศึกษานี้จะให้รับประทานยา เนื่องจากมีข้อดีคือ การดูดซึมของยาก่อนข้างช้า ทำให้เกิดอาการช้ากว่าและให้การรักษาได้รวดเร็วกว่า เทียบกับวิธีการบริหารยาด้วยการฉีด

ปัจจุบันยังไม่มีกฎเกณฑ์ชัดเจนเกี่ยวกับขนาดของยา และระยะเวลาในการทดสอบ ในการศึกษานี้จะให้เริ่มรับประทาน ที่ขนาด 1/100 ของ therapeutic dose แล้วเพิ่มทุก 1 ½ ชั่วโมง เป็น 1/10 และ therapeutic dose ตามลำดับ และให้ยาขนาด therapeutic dose กลับไปรับประทานต่ออีก 5 วัน สอดคล้องจากการศึกษาของ W. Aberer และคณะ แนะนำว่าให้เริ่มให้ยาที่ขนาดต่ำ ค่อยๆเพิ่มขนาดของยา และหยุดยาทันทีที่มีอาการเช่นเดียวกับอาการที่สงสัยว่ามีภาวะแพ้ยาตอนแรก หากไม่มีอาการผิดปกติ จะค่อยๆเพิ่มขนาดของยาจนถึงขนาดที่รับประทานปกติ (therapeutic dose) ในกลุ่มการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน จะเริ่มยาที่ขนาดไม่เกิน 1:100 ของขนาดยาที่ใช้ในการรักษา (therapeutic dose) ระยะเวลาระหว่าง dose ห่างกันอย่างน้อย 30 นาที และทำไม่เกิน 5 dose เนื่องจากจะเป็นการทำ Drug desensitization ไม่ใช่การทำ provocation test

หลังจากทำการทดสอบการแพ้ยาโดยให้รับประทานยา จะเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดและวัดสัญญาณชีพในช่วงแรกเป็นเวลา 1 ชั่วโมง โดยหากเป็นการแพ้แบบ mild reactions จะเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดอย่างน้อย 2 ชั่วโมง หลังจากเฝ้าติดตามจนครบ ผู้ป่วยจะได้รับยารักษาเบื้องต้นกลับไป ด้วย เพื่อใช้รักษาเบื้องต้นหากเกิดอาการแพ้ ได้แก่ ยา antihistamines, glucocorticosteroids หากเกิดเป็นอาการแพ้แบบรุนแรงจะให้อนโรงพยาบาลเพื่อสังเกตอาการ เนื่องจากอาจเกิดปฏิกิริยาการแพ้รอบสองได้ (biphasic episodes) อาการต่างๆที่เกิดขึ้น รวมถึงค่าผลเลือดทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ จะได้รับการรักษาให้กลับมาเป็นปกติก่อนกลับบ้าน และจะตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นเวลาอย่างน้อยเท่ากับ 5 ค่าครึ่งชีวิตของยา เพื่อที่จะยืนยันว่ายาได้ขับออกจากร่างกายหมดแล้ว โดยจะนัดผู้ป่วยมาตรวจติดตามที่ 1 สัปดาห์และ 1 เดือนหลังจากทำการทดสอบ

ระยะเวลาที่ทำการทดสอบการแพ้ยาโดยให้รับประทานยา ในการศึกษานี้จะทำหลังจากผล intradermal test และ ELISpot ให้ผลเป็นลบ โดยทำหลังหายจากอาการที่สงสัยภาวะแพ้ยามาตอนแรกมากกว่า 6 สัปดาห์ และหยุดยาที่ส่งผลต่อการทดสอบ ได้แก่ ยาแก้แพ้(antihistamine) และ ยาสเตียรอยด์ (steroids) ในรูปแบบกินและฉีด 1 สัปดาห์ และรูปแบบทา 4 สัปดาห์

การทำการทดสอบอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ มีการจัดเตรียมการให้ยาทางหลอดเลือดดำ และอุปกรณ์ช่วยชีวิตไว้ครบถ้วน หากเกิดภาวะฉุกเฉิน

การรักษาหากเกิดอาการแพ้ยา เมื่อทำการทดสอบการแพ้ยาโดยให้รับประทานยา

1. หยุดทำการทดสอบทันที หากเกิดอาการขณะทดสอบ
2. ทำการรักษาอาการแพ้ยา ตามแนวทางการรักษาการแพ้ยาในปัจจุบัน ซึ่งแบ่งตามความรุนแรงของการแพ้ยา

3.3 การรวบรวมข้อมูล (DATA COLLECTION)

- เก็บข้อมูลจากห้องตรวจผู้ป่วยนอก หน่วยผิวหนัง และหน่วยวิจัยโรคผิวหนังโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- ผู้เก็บข้อมูลและบันทึกข้อมูล รวมถึงถ่ายภาพดิจิทัล คือแพทย์ผู้วิจัย

ข้อมูลที่รวบรวมแบ่งเป็น

1. ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่ เพศ โรคประจำตัว ประวัติเกี่ยวกับภูมิแพ้ ยาที่สงสัยว่าแพ้ อาการทางผิวหนังที่เกิดปฏิกิริยา อาการทางระบบอื่นที่เกิดปฏิกิริยา Naranjo's score ผลการทดสอบทางผิวหนัง ผลการตรวจเลือด ผลการทดสอบโดยรับประทานยา
2. ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ ระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการแพ้จนถึงปัจจุบัน ระยะเวลาที่ได้ยาจนเกิดอาการดั่งแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลในภาพผนวก

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (DATA ANALYSIS)

- ข้อมูลเชิงคุณภาพ จะทำการรายงานผลในรูปของควมถี่ (proportion หรือ percentage)

- ข้อมูลเชิงปริมาณ จะทำการรายงานเป็นค่าเฉลี่ย (mean) ประกอบกับค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) และใช้สถิติ Mann-Whitney test หากกรณีที่มีข้อมูลไม่ได้มีการกระจายปกติ จะรายงานผลเป็นค่ามัธยฐาน (Median) ประกอบกับ Interquartile range และใช้สถิติ Student's T-test โดยในการศึกษาวิจัยนี้วัดการกระจายของข้อมูลโดยใช้สถิติ Shapiro Wilk test

Variables		Data analysis		
		Data summary		
		Type of data	Central tendency	Deviation
Demographic variables	age	continuous	mean	SD/\sqrt{N} , 95% CI
	gender underlying disease	categorical	percentage, proportion	$\sqrt{P(1-P)/N}$, 95% CI
Confounding variables	- time after drug reactions - concentration of drug	continuous	mean, median	SD/\sqrt{N} , 95% CI
	- viral infection - type of drugs - dose and route of administration - type of drug reactions - other drug use: steroid, antihistamine, immunosuppressive	categorical	percentage, proportion	$\sqrt{P(1-P)/N}$, 95% CI
	- Nanranjo's score	ordinal	median	$0.5/\sqrt{N}$, 95% CI
Outcome variables	- intradermal test - ELISpot - oral provocation test	categorical	percentage, proportion	$\sqrt{P(1-P)/N}$, 95% CI

บทที่ 4

ผลการวิจัย

คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

ข้อมูลทั่วไปของประชากรที่ศึกษาทั้งหมด 26 คน ประกอบด้วยเพศชาย จำนวน 7 คน คิดเป็น 28% เพศหญิงจำนวน 18 คน คิดเป็น 72% อายุของผู้เข้าร่วมวิจัย 20 - 69 ปี ค่ามัธยฐานอายุ คือ 36 ปี อายุต่ำสุดเท่ากับ 20 ปี อายุสูงสุดเท่ากับ 69 ปี

ผู้เข้าร่วมวิจัย 19 คน (73%) ไม่มีโรคประจำตัว โรคประจำตัวที่พบได้แก่ ภูมิแพ้ จำนวน 3 คน (11.5%) ไช้มันสูง จำนวน 3 คน (11.5%) เบาหวาน จำนวน 1 คน (3.8%) ความดันโลหิตสูง จำนวน 1 คน (3.8%) และกระเพาะอาหารอักเสบ จำนวน 1 คน (3.8%)

ระยะเวลาตั้งแต่รับประทานยาจนเกิดอาการสงสัยภาวะแพ้ยา อยู่ในช่วง 8-168 ชั่วโมง โดยระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่รับประทานยาจนเกิดอาการสงสัยภาวะแพ้ยา คือ 24 ชั่วโมง ระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการสงสัยภาวะแพ้ยาครั้งแรกจนถึงวันที่มาทดสอบแพ้ยา อยู่ในช่วง 1-360 เดือน โดยระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เกิดอาการสงสัยภาวะแพ้ยาครั้งแรกจนถึงวันที่มาทดสอบแพ้ยา คือ 11.8 ปี

คะแนน Naranjo ของผู้เข้าร่วมวิจัย มีค่าตั้งแต่ 4 -7 คะแนน โดยมีค่ามัธยฐานคะแนน Naranjo เท่ากับ 4 คะแนน

ผู้เข้าร่วมวิจัยมีประวัติการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตม เรียงลำดับการแพ้ดังนี้ cotrimoxazole 11 คน คิดเป็น 37.9% ciprofloxacin 9 คน คิดเป็น 31% clindamycin 6 คน คิดเป็น 20.7% levofloxacin 2 คน คิดเป็น 6.9% และ metronidazole 1 คน คิดเป็น 3.5%

อาการที่สงสัยภาวะแพ้ยา ประกอบด้วย ผื่นแดง (maculopapular exanthema, MPE) จำนวน 24 คน คิดเป็น 82.8% ผื่นลักษณะเป็นวงกลม (fixed drug eruption, FDE) จำนวน 5 คน คิดเป็น 17.2%

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมทดสอบแพ้ยา

Clinical characteristics	Total participants (n=26)
Age, years	36.0 (27.0)
Gender, n (%)	
- Male	7 (28.0)
- Female	19 (72.0)
Underlying disease, n (%)	
- No U/D	19 (73)
- Allergic rhinitis	3 (11.5)
- Dyslipidemia	3 (11.5)
- Diabetes mellitus	1 (3.8)
- Hypertension	1 (3.8)
- Dyspepsia	1 (3.8)
Duration since first onset [¶] , years (mean±SD)	11.8 ± 8.6
Culprit drugs [¶] , n (%)	
- Cotrimoxazole	11 (37.9)
- Ciprofloxacin	9 (31.0)
- Clindamycin	6 (20.7)
- Metronidazole	1 (3.5)
- Levofloxacin	2 (6.9)
Reaction onset [¶] , hours	24.0 (4.0)
Naranjo score [¶]	4.0 (0.0)
Naranjo scale [¶] , n (%)	
- Definite (≥9)	0 (0.0)
- Probable (5-8)	5 (17.2)
- Possible (1-4)	24 (82.8)
- Doubtful (0)	0 (0.0)
Types of allergic reaction [¶] , n (%)	
- MPE	24 (82.8)
- FDE	5 (17.2)

Note: Values are presented as median (IQR) unless stated otherwise.

[¶] n=29 (There were 3 patients with allergic reaction to 2 drugs)

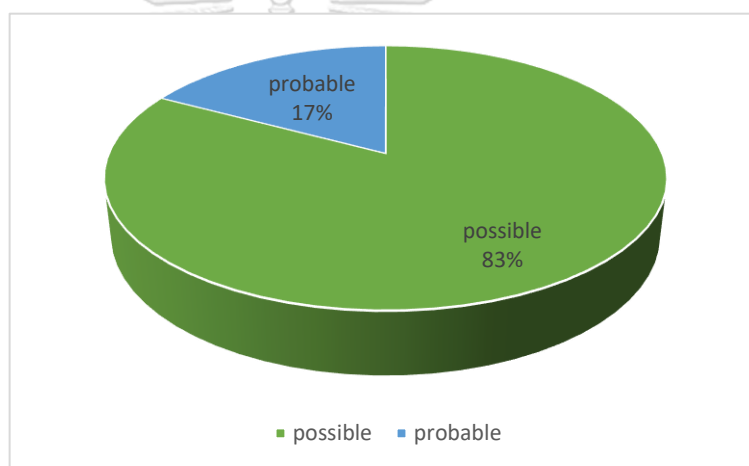
ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมทดสอบแพ้ยาจำแนกตามรายบุคคล

No.	Sex	Age	Comorbidity	Drug	Type of allergic reactions	Time interval (months)	Duration of onset (hours)
1	Male	32	None	Cotrimoxazole	FDE	240	120
2	Male	36	None	Cotrimoxazole	FDE	240	20
3	Female	33	None	Ciprofloxacin	FDE	48	24
4	Female	29	None	Cotrimoxazole	MPE	240	24
5	Male	35	None	Cotrimoxazole	MPE	300	20
6	Female	25	None	Clindamycin	MPE	120	24
7	Male	57	None	Cotrimoxazole	FDE	348	20
8	Male	36	None	Ciprofloxacin	MPE	12	24
9	Female	36	None	Clindamycin	MPE	12	168
10	Female	61	None	Levofloxacin	MPE	36	24
11	Female	32	None	Ciprofloxacin	MPE	180	8
				Clindamycin	MPE	180	8
12	Female	69	None	Cotrimoxazole	MPE	180	72
13	Female	29	None	Cotrimoxazole	MPE	240	24
14	Male	44	None	Levofloxacin	MPE	1	24
15	Female	67	None	Clindamycin	MPE	1.5	24
16	Female	30	None	Ciprofloxacin	MPE	120	24
17	Male	20	None	Cotrimoxazole	MPE	180	12
18	Female	30	None	Cotrimoxazole	MPE	120	120
19	Female	64	None	Ciprofloxacin	MPE	360	24
20	Female	43	None	Ciprofloxacin	MPE	60	20
				Metronidazole	MPE	60	20
21	Female	50	None	Ciprofloxacin	MPE	48	7
22	Female	58	None	Cotrimoxazole	MPE	180	24
				Ciprofloxacin	MPE	168	24
23	Female	49	None	Ciprofloxacin	FDE	120	24
24	Female	37	None	Clindamycin	MPE	1.7	144
25	Female	25	None	Clindamycin	MPE	120	24
26	Female	62	None	Cotrimoxazole	MPE	180	24

คะแนน Naranjo ของการแพ้ยา

ผู้เข้าร่วมทดสอบการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตม มีค่าคะแนนการแพ้ยา Naranjo ตั้งแต่ 4-7 คะแนน โดยมีค่ามัธยฐานคะแนน Naranjo เท่ากับ 4 คะแนน เมื่อแบ่งตามระดับความน่าจะเป็นของการแพ้ยาจากคะแนน Naranjo พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยมีคะแนนอยู่ในกลุ่มน่าจะใช้ (possible) จำนวน 24 คน คิดเป็น 82.8% และใช่ (probable) จำนวน 5 คน คิดเป็น 17.2% ดังแผนภูมิที่ 1

แผนภูมิที่ 1 แสดงร้อยละของผู้เข้าร่วมวิจัยแบ่งตามระดับความน่าจะเป็นของการแพ้ยาจากคะแนน Naranjo

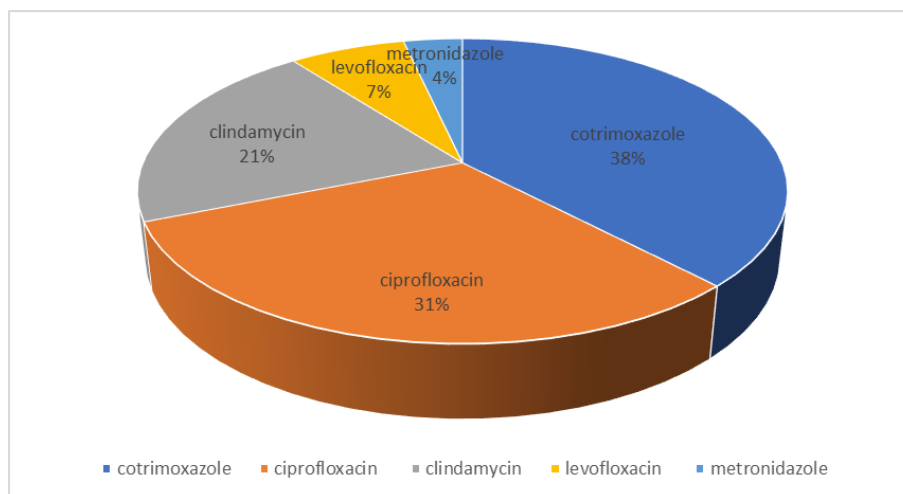


จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ชนิดของยาปฏิชีวนะในกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตม

ผู้เข้าร่วมทดสอบการแพ้ยา มีประวัติการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตม เรียงลำดับการแพ้ดังนี้ cotrimoxazole 11 คน คิดเป็น 37.9% ciprofloxacin 9 คน คิดเป็น 31% clindamycin 6 คน คิดเป็น 20.7% levofloxacin 2 คน คิดเป็น 6.9% และ metronidazole 1 คน คิดเป็น 3.5% ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2

แผนภูมิที่ 2 แสดงร้อยละของผู้เข้าร่วมวิจัยตามชนิดของยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตม



ผลการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนัง

ผลการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธีการฉีดยาในชั้นผิวหนัง (intradermal test)

มีผู้ป่วยเข้ารับการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการฉีดยาในชั้นผิวหนัง ทั้งหมด 26 คน โดยมีการทดสอบ 29 การทดสอบเนื่องจากมี 3 คนแพ้ยา 2 ชนิด ให้ผลบวก 1 การทดสอบ คิดเป็น 3.4% โดยผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบเป็นบวกเป็นผู้ป่วยที่สงสัยแพ้ยา clindamycin โดยเกิดอาการผื่นนูนแดงที่บริเวณที่ทำกรทดสอบ หลังจากทำการทดสอบ 24 ชั่วโมง ดังภาพที่ 5 โดยผู้ป่วยมีลักษณะผื่นแพ้ยาตอนแรกเป็น maculopapular exanthema และ non-blanchable erythematous patch

กลุ่มที่ให้ผลบวกมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการสงสัยภาวะแพ้ยาครั้งแรกจนถึงวันที่มาทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการแพ้ยาด้วยวิธีการฉีดยาในชั้นผิวหนัง เท่ากับ 0.1 ปี เทียบกับกลุ่มที่ให้ผลลบมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการสงสัยภาวะแพ้ยาครั้งแรกจนถึงวันที่มาทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการแพ้ยาด้วยวิธีการฉีดยาในชั้นผิวหนังเท่ากับ 12 ปี (0.1-30) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.117$)

คะแนน Naranjo ในกลุ่มที่ให้ผลบวกจากการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการฉีดยาในชั้นผิวหนัง มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 4 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้ผลลบมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 4 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.650$)



ภาพที่ 5 แสดงผลบวกต่อการทดสอบ intradermal test ต่อยา clindamycin

ผลการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอต (ELISpot)

มีผู้ป่วยเข้ารับการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอตทั้งหมด 26 คน โดยมีการทดสอบ 29 การทดสอบเนื่องจากมี 3 คนแพ้ยา 2 ชนิด ซึ่งพบผลบวกจากการทดสอบ 4 การทดสอบ คิดเป็น 13.8% โดยผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบเป็นบวกเป็นผู้ป่วยที่สงสัยแพ้ยา clindamycin 2 คน คิดเป็น 6.8% โดยมีลักษณะผื่นแพ้ยาตอนแรกเป็น maculopapular exanthema ทั้งสองคน cotrimoxazole 1 คน คิดเป็น 3.4% โดยมีลักษณะผื่นแพ้ยาตอนแรกเป็น maculopapular exanthema ciprofloxacin 1 คน คิดเป็น 3.4% โดยมีลักษณะผื่นแพ้ยาตอนแรกเป็น maculopapular exanthema เช่นกัน

กลุ่มที่ให้ผลบวกมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการสงสัยภาวะแพ้ยาครั้งแรกจนถึงวันที่มาทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธี ELISpot เท่ากับ 8.0 ± 9.1 ปีเทียบกับกลุ่มที่ให้ผลลบมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการสงสัยภาวะแพ้ยาครั้งแรกจนถึงวันที่มาทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธี ELISpot เท่ากับ 12.4 ± 8.6 (0.1-30) ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.357$)

คะแนน Naranjo ในกลุ่มที่ให้ผลบวกจากการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธี ELISpot มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 4 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้ผลลบมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 4 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.336$)

ผลการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธี ELISpot มีค่าเฉลี่ยอายุในกลุ่มที่ให้ผลบวกเท่ากับ 31.5 ปี ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 5.4 และค่าเฉลี่ยอายุในกลุ่มที่ให้ลบเท่ากับ 43.8 ปี ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 14.6 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.110$)

ตารางที่ 3 แสดงผลการทดสอบ intradermal test, ELISpot และ Oral provocation test

Test	Intradermal test (n=29)			ELISpot assay (n=29)			Oral provocation tests (n=20)		
	Positive	Negative	P-value	Positive	Negative	P-value	Positive	Negative	P-value
N (%)	1 (3.5)	28 (96.5)	-	4 (13.8)	25 (86.2)	-	5 (25.0)	15 (75.0)	-
Time interval between the initial reaction and test date [¶] , years	0.1 (0.0)	12.0 (13.0)	0.117 [‡]	8.0 ± 9.1	12.4 ± 8.6	0.357 ^Δ	9.8 ± 8.0	13.5 ± 7.9	0.386 ^Δ
Naranjo score [¶]	4.0 (0.0)	4.0 (0.0)	0.650 [‡]	4.0 (0.0)	4.0 (0.0)	0.336 [‡]	5.0 (3.0)	4.0 (0.0)	0.002 [‡]
Age	37.0 (0.0)	36.0 (27.0)	0.841 [‡]	31.5 ± 5.4	43.8 ± 14.6	0.110 ^Δ	38.8 ± 7.4	43.4 ± 16.1	0.551 ^Δ

[¶] Values are presented as median (IQR) or mean ± SD

[‡] Wilcoxon rank sum test (Mann-Whitney test), ^Δ Student's T-test

ผลการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการรับประทานยา (oral provocation test)

มีผู้ป่วยเข้ารับการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการรับประทานยา ทั้งหมด 20 การทดสอบ (19 คน) เนื่องจากมี 1 คนทดสอบยา 2 ชนิด จากผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการฉีดเข้าในชั้นผิวหนังและการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธี ELISpot ให้ผลลบทั้งคู่จำนวน 21 คน พบผลบวกจากการทดสอบด้วยวิธีการรับประทานยา 5 คน คิดเป็น 25% ของการทดสอบด้วยวิธีรับประทานยา โดยผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบเป็นบวกเป็นผู้ป่วยที่แพ้ยา ciprofloxacin 2 คน คิดเป็น 10% ลักษณะผื่นเป็น fixed drug eruption ทั้งสองคน ดังภาพที่ 6 และ 7 cotrimoxazole 1 คน คิดเป็น 5% ลักษณะผื่นเป็น fixed drug eruption ดังภาพที่ 8 clindamycin 1 คน คิดเป็น 5% ลักษณะผื่นเป็น maculopapular exanthema ดังภาพที่ 9 levofloxacin 1 คน คิดเป็น 5% ลักษณะผื่นเป็น maculopapular exanthema ดังภาพที่ 10

กลุ่มที่ให้ผลบวกมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการสงสัยภาวะแพ้ยาครั้งแรกจนถึงวันที่มาทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการรับประทานยา เท่ากับ 9.8 ± 8.0 เทียบกับกลุ่มที่ให้ผลลบมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการสงสัยภาวะแพ้ยาครั้งแรกจนถึงวันที่มาทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการ

รับประทานยาเท่ากับ 13.5 ± 7.9 (0.1-30) ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.386$)

คะแนน Naranjo ในกลุ่มที่ให้ผลบวกจากการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการรับประทานยา มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 5 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้ผลลบมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 4 ซึ่งพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.002$)

ผลการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการรับประทานยา มีค่าเฉลี่ยอายุในกลุ่มที่ให้ผลบวกเท่ากับ 38.8 ปี ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 7.4 และค่าเฉลี่ยอายุในกลุ่มที่ให้ลบเท่ากับ 43.4 ปี ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 16.1 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.551$)

จากการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง วิธีการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอตและวิธีการรับประทานยา เมื่อนำมาคำนวณพบว่าค่า prevalence ของการทดสอบ oral provocation test แล้วให้ผลลบในผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบ intradermal test และ ELISpot ให้ผลลบมีค่าเท่ากับ 75 และการทดสอบ intradermal test ร่วมกับ ELISpot พบผลบวกเท่ากับ 17.2% จากการทดสอบทั้งหมด



ภาพที่ 6 แสดงผื่นแพ้ยา fixed drug eruption จากยา ciprofloxacin



ภาพที่ 7 แสดงผื่นแพ้ยา *fixed drug eruption* จากยา *ciprofloxacin*



ภาพที่ 8 แสดงผื่นแพ้ยา *fixed drug eruption* จากยา *cotrimoxazole*



ภาพที่ 9 แสดงผื่นแพ้ยา maculopapular exanthema จากยา clindamycin



ภาพที่ 8 แสดงผื่นแพ้ยา maculopapular exanthema จากยา levofloxacin

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

อภิปรายผลการวิจัย

ปัจจุบันมีการใช้ยาปฏิชีวนะในกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมแพร่หลายมากขึ้น ส่งผลให้มีคนแพ้ยาในกลุ่มนี้มากขึ้นเช่นกัน การวินิจฉัยการแพ้ยาในกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตม โดยทั่วไปอาศัยการซักประวัติร่วมกับตรวจร่างกาย ซึ่งอาจไม่สามารถยืนยันวินิจฉัยการแพ้ยาได้ จึงจำเป็นต้องอาศัยการตรวจเพิ่มเติมได้แก่ การทดสอบโดยการฉีดยาเข้าไปใต้ผิวหนัง การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการทดสอบโดยการให้รับประทานยา

ปัจจุบันการทดสอบการแพ้ยาทั้งการทดสอบทางผิวหนังและการตรวจทางห้องปฏิบัติการยังมีความไวต่ำ โดยพบว่าการทดสอบทางผิวหนังมีความไวต่ำกว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ แต่การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามีข้อจำกัดในเรื่องของเป็นการทดลองชนิด in vitro และช่วงเวลาในการทดสอบ จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าหากทำการทดสอบทางห้องปฏิบัติการภายใน 6 เดือนจะมีความไวในการวินิจฉัยมากขึ้น²⁶ ส่วนการทดสอบทางผิวหนังพบว่าความไวไม่แตกต่างกันในแต่ละช่วงเวลา ดังนั้นหากเราทำทั้งสองการทดสอบร่วมกันก็น่าจะช่วยการวิจัยการแพ้ยาได้ดียิ่งขึ้นและช่วยลดหรืออาจนำมาทดแทนการทดสอบ oral provocation test ได้

งานวิจัยนี้เลยมีจุดประสงค์เพื่อศึกษาหาค่า prevalence ของการทดสอบ oral provocation test แล้วให้ผลลบในผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบ intradermal test และ ELISpot ให้ผลลบ มีค่าเท่ากับเท่าใด โดยจากการศึกษาก่อนหน้านี้ของยาในกลุ่มเบต้าแลคแตม⁵ พบค่าพยากรณ์ผลลบของการทดสอบทางผิวหนังและทางห้องปฏิบัติการมีค่าเท่ากับ 96

จากการศึกษาวิจัยเชิงบรรยายนี้ค่า prevalence ของการทดสอบ oral provocation test แล้วให้ผลลบในผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบ intradermal test และ ELISpot ให้ผลลบมีค่าเท่ากับ 75 ดังนั้นหากผลการทดสอบ intradermal test หรือ ELISpot ให้ผลลบ ไม่สามารถยืนยันการวินิจฉัยว่าไม่แพ้ยาได้ ควรทำการทดสอบ oral provocation test ต่อ จากศึกษาของเราสามารถวินิจฉัยการแพ้ยาจากการทำ oral provocation test ได้เพิ่มอีก 5 คน คิดเป็น 25 % จากการทำ oral provocation test หลังจากที่มีผู้ป่วยมีผลการทดสอบ intradermal test หรือ ELISpot ให้ผลลบ

นอกจากนี้การศึกษาวิจัยนี้ได้ผลการศึกษาแสดงในหัวข้อต่างๆดังนี้

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้ารับการทดสอบ

ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตม ที่เข้ารับการทดสอบ ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 72 อายุเฉลี่ย 36 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 73 ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการสงสัยภาวะแพ้ยาครั้งแรกจนถึงวันที่มาทดสอบการแพ้ยา ค่อนข้างนาน ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 11.8 ปี จึงอาจมีผลต่อการทดสอบการแพ้ยาซึ่งแนะนำให้ทดสอบในช่วง 6 สัปดาห์แรกจนถึง 6 เดือนหลังจากเกิดอาการสงสัยแพ้ยา ส่งผลให้ผลการศึกษาอาจได้ผลบวกต่ำจากการทดสอบ และระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการแพ้เท่ากับ 24 ชั่วโมง สอดคล้องกับการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน ซึ่งจะเกิดอาการแพ้หลังจากได้รับยาไปมากกว่า 6 ชั่วโมง

สำหรับชนิดของยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมที่ผู้ป่วยมีประวัติแพ้มากที่สุดได้แก่ ยา cotrimoxazole 11 คน คิดเป็นร้อยละ 37.9 ส่วนที่พบรองลงมา ได้แก่ ciprofloxacin พบร้อยละ 31 และ clindamycin พบร้อยละ 20.7

ผลการทดสอบการแพ้ยา

ผลการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธีการฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง

การทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธีการฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง ปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานชัดเจนในแง่ของความเข้มข้นของยาที่ใช้ในการทดสอบ จากการศึกษาวิจัยนี้ใช้ความเข้มข้นของยาในการทดสอบ อ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้า โดยใช้ non irritating concentration ของยาแต่ละตัว มาทำการทดสอบ และจากการศึกษานี้ intradermal test ให้ผลบวกในกลุ่มยาไม่ใช่เบต้าแลคแตม 1 คน คิดเป็นร้อยละ 10 (1/10) ของคนที่แพ้ยา ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้าของกลุ่มยาปฏิชีวนะที่พบผลบวกจาก intradermal test ประมาณร้อยละ 6.6 – 36.3²⁷ และในการศึกษาวิจัยนี้ผู้ป่วยที่มีผลบวกต่อการทดสอบ intradermal test พบผลบวกที่ 24 ชั่วโมงหลังทำการทดสอบและมีลักษณะผื่นที่สงสัยแพ้ยาครั้งแรกเป็น non-blanchable erythematous patch ด้วย ดังนั้นมีความน่าจะเป็นที่จะเป็นการแพ้ยาชนิดที่ 3 หรือ serum sickness มากกว่าชนิดที่ 4 ซึ่งมักพบผลบวกที่เวลา 48-72 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามควรยืนยันการวินิจฉัยด้วยการตัดชิ้นเนื้อและส่งตรวจ direct immunofluorescence ต่อไป

เมื่อพิจารณาในเรื่องของระยะเวลาเฉลี่ยในการทำการทดสอบด้วยวิธีการฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง หลังจากที่เกิดอาการแพ้ครั้งแรก ในกลุ่มที่ให้ผลบวกจากการทดสอบเทียบกับกลุ่มที่ให้ผลลบ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งคู่ เช่นเดียวกับคะแนนแพ้ยา Naranjo

การที่ผลบวกจากการทดสอบ intradermal test ต่ำ อาจเกิดจากผู้ป่วยที่มีผื่นแพ้ยาลักษณะ fixed drug eruption ปัจจุบันแนะนำให้ทำการทดสอบ intradermal test บริเวณที่เคยเกิดผื่นแพ้

มีการศึกษาพบว่าหากทำ intradermal test บริเวณที่เคยเกิดผื่นพบผลบวก 40% ในคนเดียวกันหากทำบริเวณที่ไม่เคยเกิดผื่น ไม่พบผลบวกเลย ซึ่งในการศึกษาของเราค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่แพ้ยาครั้งแรกจนถึงวันที่ทดสอบค่อนข้างนาน 18 ปี ส่งผลให้ผู้ป่วยจำตำแหน่งเดิมที่เคยเกิดผื่นไม่ได้ จึงทำการทดสอบบริเวณใต้ท้องแขนตามมาตรฐานทั่วไป ส่งผลให้พบผลบวกต่ำได้ และการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบผลบวกสูงจากการทดสอบ intradermal test ล้วนแต่เป็นการศึกษาในกลุ่มยาเบต้าแลคแตมทั้งสิ้น ซึ่งมีสูตรโครงสร้างของยาแตกต่างจากกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตม นอกจากนี้ทุกการศึกษาทำการทดสอบ intradermal test หลังเกิดผื่นค่อนข้างเร็วภายใน 1-2 ปี หลังเกิดอาการสงสัยแพ้ยา

ผลการทดสอบโดยการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอต

การทดสอบการแพ้ยาโดยการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอต ปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานชัดเจนในเรื่องของค่าจุดตัด (cut point) ของการทดสอบ จากการศึกษาที่ใช้ค่า cut point ที่ 40 (SPF)/10⁶ อ้างอิงจากการศึกษาของหน้า Klaewsongkram J และคณะ⁷

จากการศึกษานี้การทดสอบ ELISpot ให้ผลบวกในกลุ่มยาไม่ใช่เบต้าแลคแตม 4 การทดสอบคิดเป็นร้อยละ 40 (4/10) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในกลุ่มยา cephalosporin ที่พบผลบวกจากการทดสอบ ELISpot ประมาณร้อยละ 40²⁸ โดยผู้ป่วยที่พบผลบวกจากการทดสอบ ELISpot ในการศึกษานี้ มีลักษณะผื่นแพ้ยาตอนแรกเป็น maculopapular exanthema ทั้ง 4 คน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ว่า การทดสอบ ELISpot มีค่าความไวสูงในกลุ่มการแพ้ยาที่มี systemic inflammation ได้แก่ การแพ้ยาชนิด maculopapular exanthema หรือการแพ้ยาชนิดรุนแรง (SCARs)²⁸

เมื่อพิจารณาในเรื่องของเวลาในการทำการทดสอบ ELISpot หลังจากที่เกิดอาการแพ้ครั้งแรก พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เกิดอาการสงสัยภาวะแพ้ยาครั้งแรกจนถึงวันที่มาทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธี ELISpot ในกลุ่มที่ให้ผลบวกและผลลบ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับคะแนน Naranjo

ผลการทดสอบโดยการรับประทานยา

การทดสอบการแพ้ยาโดยการรับประทานยา ปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานชัดเจนในเรื่องของขนาดการให้ยา และระยะเวลาในการทดสอบ ในการศึกษานี้จะให้เริ่มรับประทาน ที่ขนาด 0.01 ของ therapeutic dose แล้วเพิ่มทุก 1 ½ ชั่วโมง เป็น 0.1 และ therapeutic dose ตามลำดับ และให้ยาขนาด therapeutic dose กลับไปรับประทานต่ออีก 5 วัน สอดคล้องจากการศึกษาของ W.

Aberer และคณะ²⁹ พบผลบวกจากการทดสอบโดยการรับประทานยา 5 การทดสอบ คิดเป็นร้อยละ 50% (5/10) โดยพบผลบวกจากยา ciprofloxacin 2 คน clindamycin 1 คน cotrimoxazole 1 คน levofloxacin 1 คน

เมื่อพิจารณาในเรื่องของเวลาในการทำการทดสอบโดยการรับประทานยาหลังจากที่เกิดอาการแพ้ครั้งแรก พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เกิดอาการสงสัยภาวะแพ้ยาครั้งแรกจนถึงวันที่มาทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีรับประทานยาในกลุ่มที่ให้ผลบวกและผลลบไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าค่าคะแนนแพ้ยา Naranjo ในกลุ่มที่ให้ผลบวกจากการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการรับประทานยาเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้ผลลบ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นคะแนนการแพ้ยาที่สูงกว่าก็น่าจะมีโอกาสแพ้ยาจริงมากกว่า

จากการทำ oral provocation test ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่าผู้ป่วยที่ให้ผลบวกต่อการทดสอบ oral provocation test เกิดผื่นลักษณะเดียวกับผื่นที่สงสัยการแพ้ยาในครั้งแรก ระยะเวลาหลังจากรับประทานยาจนเกิดอาการแพ้สั้นกว่าและมีความรุนแรงของผื่นน้อยกว่าครั้งแรก ไม่มีรายไหนมีอาการรุนแรงหรือเกิดผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง (SCARs) อาจเนื่องจากการที่มีการดูแลอย่างใกล้ชิด หยุดการทดสอบทันทีที่เกิดอาการ และมีการให้ยาพื้นฐานแก่ผู้ป่วย ได้แก่ ยา antihistamines และ corticosteroids โดยให้ทาและรับประทานทันทีหลังเกิดอาการแพ้ยา ผู้ป่วยทุกคนกลับมามีอาการปกติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Blanca-López และคณะ⁶ แสดงให้เห็นว่าการทดสอบการแพ้ยาโดยการรับประทาน เป็นการทดสอบที่สามารถทำได้อย่างปลอดภัย หากไม่มีข้อห้ามในการทำ (contraindication) และทำภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด

ผลการทดสอบร่วมกันด้วยวิธีฉีดเข้าในชั้นผิวหนังและวิธีการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอิลิสปอต

จากการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธี intradermal test และ ELISpot พบผลบวกจากการทำการทดสอบใดทดสอบหนึ่งรวมกัน 5 คน คิดเป็น 50% (5/10) ซึ่งพบว่ามากกว่าการทำการทดสอบแพ้ยาแค่การทดสอบใดทดสอบหนึ่ง ดังนั้นการทำทั้งสองการทดสอบร่วมกันจะช่วยให้การวินิจฉัยการแพ้ยาได้ดียิ่งขึ้น

ผลการทดสอบร่วมกันด้วยวิธีฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง วิธีการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอิลิสปอตและการรับประทานยา

จากการศึกษาวิจัยนี้พบว่าค่า prevalence ของการทดสอบ oral provocation test แล้วให้ผลลบในผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบ intradermal test และ ELISpot ให้ผลลบมีค่าเท่ากับ 75 ดังนั้นหากผลการทดสอบ intradermal test หรือ ELISpot ให้ผลลบ ไม่สามารถยืนยันการวินิจฉัยว่าไม่แพ้

ยาได้ ควรทำการทดสอบ oral provocation test ต่อ จากการศึกษาสามารถวินิจฉัยการแพ้ยาได้ เพิ่มอีก 5 คน คิดเป็น 25% (5/20) จากการทำ oral provocation test หลังจากผู้ป่วยมีผลการทดสอบ intradermal test หรือ ELISpot ให้ผลลบ ดังนั้นผู้ป่วยควรทำการทดสอบ oral provocation test ต่อแม้หลังจากที่มีผลการทดสอบ intradermal test และ/หรือ ELISpot ให้ผลเป็นลบ และควรทำการทดสอบภายใต้การดูแลของแพทย์

จากการทำการทดสอบร่วมกันของ intradermal test ELISpot และ oral provocation test พบว่ามีผู้ป่วยที่แพ้ยาจริงทั้งหมด 10 คน จาก 26 คน คิดเป็น 38.5% โดยวินิจฉัยจากการทดสอบทางผิวหนังและการตรวจโดยวิธีอีไลสปอตทั้งหมด 5 คน และจากการทดสอบโดยรับประทานยา 5 คน จากการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยแพ้ยาจริงสูงกว่าการศึกษาอื่นๆ อาจเนื่องจากผู้ป่วยทุกคนที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับการวินิจฉัยสงสัยภาวะแพ้ยาจากประวัติ โดยแพทย์ผิวหนังซึ่งมีความชำนาญเรื่องผื่นแพ้ยาและการศึกษาจัดทำในช่วงที่มีสถานการณ์โรคระบาดส่งผลให้ผู้ที่มาเข้าร่วมทดสอบน่าจะเป็นผู้ที่สงสัยว่าตนเองมีภาวะแพ้ยาจริงและต้องการมาทดสอบจริงเท่านั้น

ข้อจำกัดของงานวิจัย

1. การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงบรรยาย (descriptive) ไม่ได้เป็นการศึกษาแบบ diagnostic test เนื่องจากการศึกษาทำการทดสอบการแพ้ยาโดยการให้รับประทานยาซึ่งเป็นการทดสอบมาตรฐาน (gold standard) เฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมีผลการทดสอบ intradermal test และ ELISpot ให้ผลเป็นลบ ไม่ได้ทำการทดสอบ gold standard ยืนยันในผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบ intradermal test หรือ ELISpot ให้ผลเป็นบวก เนื่องจากคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วย ทำให้ไม่สามารถทราบค่าความไว ความจำเพาะ และค่าในการทำนายผลบวกได้แท้จริง
2. จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษายังมีจำนวนค่อนข้างน้อยและเนื่องด้วยสถานการณ์โรคระบาดในปัจจุบันทำให้ผู้ป่วยบางคนไม่สามารถมาทำการทดสอบได้ครบถ้วนหรือมาเข้าร่วมการศึกษาได้
3. ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช่เบต้าแลคแตมที่ทำในการศึกษานี้จะทำได้เฉพาะยาที่มีทั้งรูปแบบรับประทานและรูปแบบฉีดที่มีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เนื่องจากจะต้องทำทั้ง intradermal test และ oral provocation test ได้แก่ ciprofloxacin, levofloxacin, azithromycin, clindamycin, cotrimoxazole, metronidazole, fluconazole, voriconazole และ Posaconazole
4. ในปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานในการทดสอบการแพ้ยา ในเรื่องของความเข้มข้นของยาแต่ชนิดที่ใช้ในการทดสอบ intradermal test และค่าจุดตัดของการทดสอบ ELISpot

รวมถึงขนาดยาและระยะเวลาในการทำการทดสอบ oral provocation test ซึ่งจากการศึกษานี้ใช้ค่าอ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้านี้

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การวินิจฉัยการแพ้ยาจากการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างเดียวมีความผิดพลาดสูง จากการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่สงสัยแพ้ยาจำนวน 26 คน โดยมี 3 คนแพ้ยา 2 ชนิด เมื่อทำการทดสอบทางผิวหนังด้วยวิธีฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง วิธีการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอตและทดสอบโดยการรับประทานยา พบมีผู้ป่วยที่แพ้ยาจริง 10 คน จาก 26 คน คิดเป็น 38.5% โดยวินิจฉัยจากการทดสอบทางผิวหนังและการตรวจโดยวิธีอีไลสปอตทั้งหมด 5 คน จากคนที่แพ้ทั้งหมด 10 คน คิดเป็น 50%

ผลการทดสอบทางผิวหนังด้วยวิธีฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง วินิจฉัยผู้ป่วยแพ้ยา 1 คน คิดเป็น 10% ส่วนผลการทดสอบโดยการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอต วินิจฉัยผู้ป่วยแพ้ยา 4 คน คิดเป็น 40% และการทดสอบทั้งวิธีฉีดเข้าในชั้นผิวหนังและวิธีตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอต วินิจฉัยผู้ป่วยแพ้ยา 5 คน คิดเป็น 50% ดังนั้นควรทำการทดสอบแพ้ยาทั้งสองวิธีร่วมกัน และจากการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในเรื่องของระยะเวลาที่มาทดสอบหลังจากแพ้ยาในกลุ่มที่ให้ผลบวกและผลลบ จากการทดสอบทั้งสองวิธีข้างต้น

ค่า prevalence ของการทดสอบ oral provocation test แล้วให้ผลลบในผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบ intradermal test และ ELISpot ให้ผลลบมีค่าเท่ากับ 75 บ่งบอกว่าแม้ผู้ป่วยจะมีผลการทดสอบการแพ้ยาทั้งวิธีฉีดเข้าในชั้นผิวหนังและวิธีอีไลสปอต เป็นผลบวทั้งคู่อีกก็ยังไม่สามารถยืนยันการวินิจฉัยไม่แพ้ยาได้ จึงควรทำการทดสอบ oral provocation test ต่อไป และจากการศึกษานี้พบว่า ค่าคะแนนแพ้ยา Naranjo ในกลุ่มที่ให้ผลบวกจากการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการรับประทานยาเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้ผลลบ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นคะแนนการแพ้ยาที่สูงกว่าก็มีโอกาสแพ้ยาจริงมากกว่า โดยค่ามัธยฐานคะแนนแพ้ยา Naranjo ในกลุ่มที่ให้ผลบวกเท่ากับ 5 คะแนน

แม้ว่าการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธีฉีดเข้าในชั้นผิวหนังและการตรวจไซโตไคน์ อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลั่งจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอต จะช่วยวินิจฉัยการแพ้ยาได้เพียง 50% และมีค่าพยากรณ์ผลลบที่ไม่สูง (75) แต่ก็เป็นการทดสอบที่นำมาช่วยวินิจฉัยการแพ้ยาได้ดีที่สุดในปัจจุบัน และอย่างน้อยก็สามารถลดการนำผู้ป่วยมาทดสอบด้วยวิธี oral provocation test ได้

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการเพิ่มจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาเพิ่มขึ้น
2. อาจมีการศึกษาหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆกับการแพ้ยา เช่น เพศ อายุ เชื้อชาติ และปัจจัยที่ส่งผลต่อผลบวกได้แก่ระยะเวลาที่มาทำการทดสอบแพ้ยา โดยอาจจะเจาะเลือดของผู้ป่วยรายเดียวกันนำมาทดสอบด้วยวิธี ELISpot เปรียบเทียบในแต่ละช่วงเวลาที่แตกต่างกัน แม้ว่าการศึกษานี้จะไม่มีพบว่าระยะเวลาที่มาทดสอบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่อาจเนื่องมาจากมีจำนวนอาสาสมัครน้อย
3. ในการศึกษาครั้งต่อไปอาจพิจารณาทำการทดสอบโดยการให้รับประทานยา (gold standard) ในผู้ป่วยที่มีผลการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีฉีดเข้าในชั้นผิวหนังหรือวิธีการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลั่งจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอตเป็นผลบวกด้วย หากไม่มีข้อห้าม เพื่อยืนยันการวินิจฉัยการแพ้ยาและทราบถึงค่าความไว ความจำเพาะ และค่าในการทำนายผลบวกได้แท้จริง



ภาพผนวก ก

แบบสอบถามสำหรับงานวิจัย

เรื่อง ความแม่นยำของการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธีการฉีดเข้าในชั้นผิวหนังและการตรวจไซโตไคน์
อินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดโดยวิธีอีไลสปอตในการวินิจฉัยผู้ที่แพ้
ยาปฏิชีวนะกลุ่มไม่ใช้เบต้าแลคแตม

ข้อมูลส่วนตัว

ID.....

อายุ..... ปี เพศ.....

เบอร์โทรศัพท์ที่ติดต่อได้

ข้อมูลด้านสุขภาพ

โรคประจำตัว ไม่มี มี โปรดระบุ

ประวัติครอบครัวเกี่ยวกับโรคภูมิแพ้ ไม่มี มี โปรดระบุ

ยาที่ใช้ในปัจจุบัน ไม่มี มี โปรดระบุ

ยาที่สงสัยว่าแพ้

ระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการแพ้จนถึงปัจจุบัน..... สัปดาห์

ระยะเวลาที่ได้รายงานเกิดอาการ วัน ชั่วโมง

อาการทางผิวหนังที่เกิดปฏิกิริยา

อาการทางระบบอื่นที่เกิดปฏิกิริยา

1. ระบบหัวใจและหลอดเลือด ไม่มี มี โปรดระบุ

2 ระบบทางเดินอาหาร ไม่มี มี โปรรระบุ

3 ระบบทางเดินหายใจ ไม่มี มี โปรรระบุ

4 อื่นๆ ระบุ

Naranjo's score

แบบบันทึกข้อมูล เพื่อเป็นข้อมูลตั้งต้น (Baseline)

วันที่ ____ / ____ / ____

ตรวจร่างกาย วันที่ ____ / ____ / ____	
น้ำหนัก	กิโลกรัม ส่วนสูง
เซนติเมตร	
ความดันโลหิตสูง	มิลลิเมตรปรอท
อัตราการเต้นของหัวใจ	
/นาที	
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ วันที่ ____ / ____ / ____	
Complete blood count (CBC)	
Hb	g/dl Hct
%	
WBC	x10 ³ /ul Neutrophil
% Lymphocyte	
% Eosinophil	
%	
Platelet	x10 ³ /ul
Renal function BUN	
Creatinine	
mg/dl	
Electrolyte Sodium	Potassium
Chloride	
HCO ₃	
SGOT	U/L
SGPT	U/L

แบบบันทึกข้อมูลการทดสอบการแพ้ยา

ชื่อยาที่ทดสอบ	Intradermal test		ELISPOT		Oral provocation test	
	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
..... mm	 SFC/106 cell		อาการ.....หลัง ทดสอบ.....วัน	
..... mm	 SFC/106 cell		อาการ..... หลังทดสอบ.....วัน	
..... mm	 SFC/106 cell		อาการ..... หลังทดสอบ.....วัน	

บรรณานุกรม

1. Davidovici BB, Wolf R. The challenge of drug-rechallenge: Facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010;28(3):349-353.
2. Schnyder BJI, America acoN. Approach to the patient with drug allergy. 2009;29 3:405-418.
3. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *The Medical clinics of North America*. 2010;94(4):645-664, xv.
4. Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. *Singapore medical journal*. 2004;45(12):574-577.
5. Waton J, Tréchet P, Loss-Ayav C, Schmutz JL, Barbaud A. Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. *The British journal of dermatology*. 2009;160(4):786-794.
6. Blanca-López N, Zapatero L, Alonso E, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. *Allergy*. 2009;64(2):229-233.
7. Klaewsongkram J, Sukasem C, Thantiworasit P, et al. Analysis of HLA-B Allelic Variation and IFN- γ ELISpot Responses in Patients with Severe Cutaneous Adverse Reactions Associated with Drugs. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2019;7(1):219-227.e214.
8. Barbaud A. Skin testing in delayed reactions to drugs. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2009;29(3):517-535.
9. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact dermatitis*. 2001;45(6):321-328.
10. Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2010;10(4):291-296.
11. Devos SA, Van Der Valk PG. Epicutaneous patch testing. *European journal of dermatology : EJD*. 2002;12(5):506-513.

12. Lachapelle J-M, Ring J, Darsow U, Maibach H, Rustemeyer T. *Patch testing and prick testing: A practical guide official publication of the ICDRG*. 2009.
13. Lochmatter P, Zawodniak A, Pichler WJ. In vitro tests in drug hypersensitivity diagnosis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2009;29(3):537-554.
14. Akdis M, Burgler S, Cramer R, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(3):701-721.e701-770.
15. Meierhoff G, Ott PA, Lehmann PV, Schloot NC. Cytokine detection by ELISPOT: relevance for immunological studies in type 1 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2002;18(5):367-380.
16. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003;58(9):854-863.
17. Aberer W, Kränke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2009;29(3):567-584.
18. Notman MJ, Phillips EJ, Knowles SR, Weber EA, Shear NH. Clindamycin skin testing has limited diagnostic potential. *Contact dermatitis*. 2005;53(6):335-338.
19. Seitz CS, Bröcker EB, Trautmann A. Allergy diagnostic testing in clindamycin-induced skin reactions. *International archives of allergy and immunology*. 2009;149(3):246-250.
20. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;112(3):629-630.
21. McGee EU, Samuel E, Boronea B, Dillard N, Milby MN, Lewis SJ. Quinolone Allergy. *Pharmacy (Basel, Switzerland)*. 2019;7(3).
22. Doña I, Moreno E, Pérez-Sánchez N, Andreu I, Hernández Fernandez de Rojas D, Torres MJ. Update on Quinolone Allergy. *Current allergy and asthma reports*. 2017;17(8):56.
23. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ, et al. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *The New England*

- journal of medicine*. 2003;349(17):1628-1635.
24. Calogiuri G, Garvey LH, Nettis E, et al. Skin Allergy to Azole Antifungal Agents for Systemic Use: A Review of the Literature. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. 2019;13(2):144-157.
 25. Guvenir H, Dibek Misirlioglu E, Capanoglu M, Vezir E, Toyran M, Kocabas CN. Proven Non- β -Lactam Antibiotic Allergy in Children. *International archives of allergy and immunology*. 2016;169(1):45-50.
 26. Trubiano JA, Strautins K, Redwood AJ, et al. The Combined Utility of Ex Vivo IFN- γ Release Enzyme-Linked ImmunoSpot Assay and In Vivo Skin Testing in Patients with Antibiotic-Associated Severe Cutaneous Adverse Reactions. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2018;6(4):1287-1296.e1281.
 27. Konvinse KC, Phillips EJ, White KD, Trubiano JA. Old dog begging for new tricks: current practices and future directions in the diagnosis of delayed antimicrobial hypersensitivity. *Current opinion in infectious diseases*. 2016;29(6):561-576.
 28. Tanvarasethee B, Buranapraditkun S, Klaewsongkram J. The potential of using enzyme-linked immunospot to diagnose cephalosporin-induced maculopapular exanthems. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(1):66-69.
 29. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, et al. One-week oral challenge with penicillin in diagnosis of penicillin allergy. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(3):307-312.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	narumol ratanasutiranont
วัน เดือน ปี เกิด	17 May 1993
สถานที่เกิด	bangkok
ที่อยู่ปัจจุบัน	69/449 หมู่บ้านเพอร์เฟคเพลส ซอย รามคำแหง 164 เขต/แขวง มีนบุรี กรุงเทพฯ 10510



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY