

ระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันโดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2564

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Vitamin D Levels in Patients with Non-immediate Drug Hypersensitivity, Case-control
Study



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	ระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันโดย
	เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม
โดย	น.ส.ณัฐฐิญา ผลหมู่
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตทะนง แก้วสงคราม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิริพิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตทะนง แก้วสงคราม)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(พันโทหญิงสุพิชญา ไทยวัฒน์)

ณัฐริญา ผลหมู่ : ระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันโดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม . (Vitamin D Levels in Patients with Non-immediate Drug Hypersensitivity, Case-control Study) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. นพ.เจตพชนง แกล้วสงคราม

วัตถุประสงค์และที่มา การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงยังเป็นปัญหาสำคัญที่ก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิต และยังไม่ทราบปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคแน่ชัด ยกเว้นปัจจัยทางพันธุกรรม กลไกการเกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันนั้นส่วนใหญ่เกิดจากการกระตุ้นให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบผ่านเซลล์ ซึ่งในปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับวิตามินดีมากมายว่ามีความสัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกันโดยเฉพาะภูมิคุ้มกันแบบผ่านเซลล์ การศึกษานี้จึงต้องการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีและการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน

วิธีการศึกษา การศึกษานี้เป็นการศึกษาวิจัยแบบมีกลุ่มควบคุม ประกอบด้วยผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งหมด 60 ราย โดยมีผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง 30 ราย ชนิดไม่รุนแรง 30 ราย และผู้ป่วยกลุ่มควบคุม 60 รายที่ได้รับยาชนิดเดียวกับผู้ป่วยแล้วไม่มีอาการแพ้ยา ผู้ป่วยทั้ง 120 รายจะได้รับการตรวจวัดระดับวิตามินดี Total Vitamin D (25-OH) โดยจะมีการแบ่งระดับวิตามินดีเป็นภาวะพร่องวิตามินดี (ระดับวิตามินดี < 30 ng/ml) ภาวะขาดวิตามินดี (ระดับวิตามินดี < 20 ng/ml) และภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง (ระดับวิตามินดี < 10 ng/ml)

ผลการศึกษา ระดับวิตามินดีในผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงมีค่าต่ำกว่าในกลุ่มควบคุม ($p=0.012$) และผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง ($p=0.031$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระดับวิตามินดีเฉลี่ยในผู้ป่วยกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง, ชนิดไม่รุนแรง และกลุ่มควบคุม มีค่าเท่ากับ 13.56 ± 6.23 , 17.50 ± 7.49 , and 17.42 ± 7.28 ng/ml ตามลำดับ โดยผู้ป่วย Stevens-Johnson syndrome มีระดับวิตามินดีต่ำที่สุด คือ 12.28 ± 6.64 ng/ml นอกจากนี้ยังพบภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง (ระดับวิตามินดีน้อยกว่า 10 ng/ml) มากถึง 36.67% ในผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง และ 16.67% ในชนิดไม่รุนแรง ส่วนในกลุ่มควบคุมพบเพียง 11.67% ซึ่งน้อยกว่าในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.04$) โดยพบว่าภาวะขาดวิตามินดีรุนแรงมีความสัมพันธ์กับการเกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันถึง 3.77 เท่า (odds ratio=3.77; 95% CI 1.01-14) เมื่อควบคุมปัจจัยรบกวนอื่น ได้แก่ อายุ เพศ ภูมิสำเนา โรคประจำตัว

สรุปผล ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาพบภาวะขาดวิตามินดี โดยระดับวิตามินดีในผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงมีค่าต่ำกว่าในกลุ่มควบคุมและแพ้ยาชนิดไม่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบว่าผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันมีภาวะขาดวิตามินดีรุนแรงมากกว่าในกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบภาวะขาดวิตามินดีรุนแรงมากถึง 1 ใน 3 ในผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง การศึกษานี้พบว่าภาวะขาดวิตามินดีรุนแรงมีความสัมพันธ์กับการเกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน ซึ่งอาจถือเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่ทำให้เกิดการแพ้ยาได้ ในอนาคตอาจมีการให้วิตามินดีเสริมเพื่อลดโอกาสการเกิดการแพ้ยา ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2564

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6370118830 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Drug allergy Drug hypersensitivity SCARs Vitamin D

Natthiya Pholmoo : Vitamin D Levels in Patients with Non-immediate Drug Hypersensitivity, Case-control Study. Advisor: Assoc. Prof. JETTANONG KLAESONGKRAM, M.D.

Background The pathogenesis of non-immediate drug hypersensitivity is mostly from T cell-mediated immune response, especially type IV hypersensitivity reactions. Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) are life-threatening reactions to drugs caused by T-cell mediated hypersensitivity. Except for genetics at risk in certain drugs, predisposing factors for SCAR development are largely unknown. Recent data demonstrated that vitamin D has numerous effects on the immune system. Our study aimed to explore the association between serum vitamin D level and non-immediate drug hypersensitivity including SCARs.

Method This ambispective case-control study was conducted in King Chulalongkorn Memorial Hospital. Sixty patients who developed non-immediate drug hypersensitivity reactions (30 SCARs and 30 non-SCARs [maculopapular exanthems: MPE]) were enrolled. Sixty individuals who could tolerate similar drugs without any allergic reactions were matched as drug-tolerant controls. Serum total vitamin D (25-OH) levels during hospital admission were comparatively analyzed in all subjects and categorized as insufficient, deficient, and severe deficient status if the levels were lower than 30, 20, and 10 ng/ml, respectively.

Results One hundred and twenty subjects were recruited into this study. The average serum vitamin D levels in SCARs, non-SCARs, and drug-tolerant controls were 13.56 ± 6.23 , 17.50 ± 7.49 , and 17.42 ± 7.28 ng/ml, respectively. Serum vitamin D levels in SCARs were significantly lower than those in control groups (p value=0.012) and non-SCARs group (p -value=0.031). Serum vitamin D levels were lowest in Stevens-Johnson syndrome patients (12.28 ± 6.64 ng/ml, N=9). Severe vitamin D deficiency (<10 ng/ml) was demonstrated in 36.67%, 16.67%, and 11.67% of SCARs, non-SCARs, and drug-tolerant groups, respectively (p value=0.04). According to the logistic regression analysis, severe vitamin D deficiency status significantly increased the risk of SCARs compared to drug-tolerant controls (odds ratio=3.77; 95% CI 1.01-14) after adjusted for age, gender, residence and underlying illnesses.

Conclusion Serum vitamin D levels of the patients with SCARs were significantly lower than the drug-tolerant controls and the non-SCARs patients. Severe vitamin D deficiency was detected in over one-third of SCAR patients. Our study revealed severe vitamin D deficiency was a significant risk factor for SCAR development. Vitamin D's protective role in alleviating the risk of severe cutaneous drug allergic reactions warrants further investigation.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2021

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก รองศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตทะนง แก้วสงคราม และ อาจารย์พันโทหญิงสุพิชญา ไทยวัฒน์ ผู้เป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาและข้อเสนอแนะอย่างดีเสมอมา ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

กราบขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ ดอกเตอร์นายแพทย์ พลภัทร โรจน์นครินทร์ และรองศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตน์ วิทิตสุวรรณกุล คณะกรรมการสอบโครงร่างวิทยานิพนธ์ที่ให้คำแนะนำในการแก้ไขและปรับปรุงรูปแบบการศึกษาของวิทยานิพนธ์เล่มนี้ให้ครบถ้วนสมบูรณ์จนสำเร็จลุล่วงได้เป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณดอกเตอร์ ยุดา จองพิศาลที่ให้คำปรึกษาและคำแนะนำด้านสถิติ รวมถึงขอขอบคุณเจ้าหน้าที่งานสนับสนุนศูนย์ความเป็นเลิศและงานวิจัยโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และเจ้าหน้าที่บัณฑิตศึกษา ภาควิชาอายุรศาสตร์ที่ให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณเภสัชกร เจ้าหน้าที่ศูนย์ห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ พยาบาลประจำหอผู้ป่วยนอกและในที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูลและเก็บตัวอย่างเลือด

สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เสียสละเข้าร่วมในงานวิจัยครั้งนี้

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนในงานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ณัฐฉิญา ผลหมู่

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
บทที่ 1	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมุติฐาน.....	3
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	5
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	5
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	6
บทที่ 2	7
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
2.1 กลไกการการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน.....	7
2.2 วิตามินดีกับระบบภูมิคุ้มกัน.....	8
บทที่ 3	11
วิธีดำเนินการวิจัย.....	11

3.1 รูปแบบการวิจัย	11
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	11
3.3 ขนาดตัวอย่าง	13
3.4 การสังเกตและการวัด.....	14
3.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	14
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	15
3.7 ข้อจำกัดทางการวิจัย.....	16
3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล	16
บทที่ 4	18
ผลการวิจัย	18
4.1 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา.....	18
4.2 ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา	22
บทที่ 5	33
อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	33
5.1 อภิปรายผล	33
5.2 สรุปผล.....	36
5.3 ข้อเสนอแนะ	36
บรรณานุกรม.....	38
ประวัติผู้เขียน.....	42

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

แม้ว่าประเทศไทยจะตั้งอยู่ใกล้เส้นศูนย์สูตร มีแสงแดดจ้าเกือบตลอดทั้งปี แต่การศึกษาในปัจจุบันกลับพบว่าระดับวิตามินดีเฉลี่ยในคนไทยอยู่ที่ 31.8 ± 8.5 (SD) ng/mL⁽¹⁾ โดยคนไทยมีภาวะพร่องวิตามินดีโดยรวมทุกภาคถึง 45.2 % และมีภาวะขาดวิตามินดี 5.7 % โดยพบภาวะพร่องและขาดวิตามินดีมากที่สุดในภาคกลาง โดยเฉพาะในกรุงเทพมหานคร⁽²⁾

วิตามินดีเป็นวิตามินที่ร่างกายสามารถสังเคราะห์ขึ้นได้เองจากแสงแดด หรือสามารถได้รับจากอาหารที่รับประทานเข้าไป โดยเป็นที่ทราบกันดีว่า วิตามินดีนั้นมีส่วนสำคัญในการรักษาสภาพสมดุลของแคลเซียม ฟอสฟอรัสและความแข็งแรงของกระดูก⁽³⁻⁵⁾ ต่อมาในระยะหลังได้มีการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับหน้าที่และความสำคัญของวิตามินดีมากขึ้น โดยพบว่าภาวะขาดวิตามินดียังสัมพันธ์กับการเกิดโรคอีกหลายชนิด เช่น เบาหวาน⁽⁴⁻⁶⁾ ความดันโลหิตสูง^(4, 5) โรคหัวใจและหลอดเลือด^(4, 5) โรคติดเชื้อ^(5, 7) และโรคมะเร็งหลายชนิด^(5, 8, 9)

นอกจากความสำคัญของวิตามินดีที่ได้กล่าวไปข้างต้นแล้วนั้น ยังมีงานวิจัยที่พบว่า วิตามินดีมีส่วนสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายรวมถึงโรคภูมิแพ้ชนิดต่างๆ เนื่องจากมีหลักฐานว่า พบตัวรับของวิตามินดี (vitamin D receptor) บนเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันหลากหลายชนิด เช่น แมคโครฟาจ (macrophage), เซลล์เดนไดรต์ (dendritic cells) และเซลล์เม็ดเลือดขาว (lymphocyte)⁽¹⁰⁻¹³⁾ ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่า วิตามินดีมีส่วนช่วยในการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย และมีส่วนช่วยในการควบคุมการทำงานและรักษาสมดุลของภูมิคุ้มกันของร่างกายโดยมีความสัมพันธ์กับระดับของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด regulatory T cell (Treg)^(10, 12, 13) ดังนั้นต่อมาก็จะมีการศึกษาความสัมพันธ์ของวิตามินดีกับโรคที่เกี่ยวข้องกับภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันต่างๆ เช่น โรคภูมิแพ้ตนเอง (Autoimmune Diseases) โรคหอบหืด โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ โรคลมพิษเรื้อรัง เป็นต้น

จากข้อมูลดังกล่าวทางผู้วิจัยจึงได้มีความคิดที่จะศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับวิตามินดีกับการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง เนื่องจากยังไม่พบการศึกษาระหว่างการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันกับระดับวิตามินดีมาก่อนหน้า และกลไกการเกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันนั้นส่วนใหญ่เกิดจากการกระตุ้นให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบผ่านเซลล์ T lymphocyte (T cell-mediated)⁽¹⁴⁾ ซึ่งวิตามินดีอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับกลไกดังกล่าวได้ เนื่องจากมีการศึกษาว่าระดับวิตามินดีความสัมพันธ์กับเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด regulatory T cell (Treg) ซึ่งมีหน้าที่ในการ

ควบคุมการทำงานและการหลั่งไซโตไคน์ต่างๆของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T-lymphocyte โดยหากทฤษฎีดังกล่าวเป็นจริง การที่มีระดับวิตามินดีต่ำหรือภาวะขาดวิตามินดี ก็อาจส่งผลก่อให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันมากขึ้นได้เมื่อเทียบกับคนที่มีระดับวิตามินดีปกติหากไม่คำนึงถึงปัจจัยทางพันธุกรรมหรือโรคร่วมของผู้ป่วยที่อาจก่อให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันมากกว่าคนทั่วไป

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก : ภาวะขาดวิตามินดีมีความสัมพันธ์กับการเกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกัน ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ไข้หรือไม่

คำถามรอง : 1. ภาวะขาดวิตามินดีมีความสัมพันธ์กับการเกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกัน ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ไข้หรือไม่

2. ภาวะขาดวิตามินดีมีความสัมพันธ์กับการเกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกัน ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ไข้หรือไม่

3. ระดับวิตามินดีในกลุ่มที่เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงมีความแตกต่างกับในกลุ่มที่เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ไข้หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์ของการวิจัยหลัก

เพื่อศึกษาระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกัน ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์

วัตถุประสงค์ของการวิจัยรอง

1. เพื่อศึกษาระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกัน ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์
2. เพื่อศึกษาระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกัน ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์
3. เพื่อศึกษาระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1.4 สมมุติฐาน

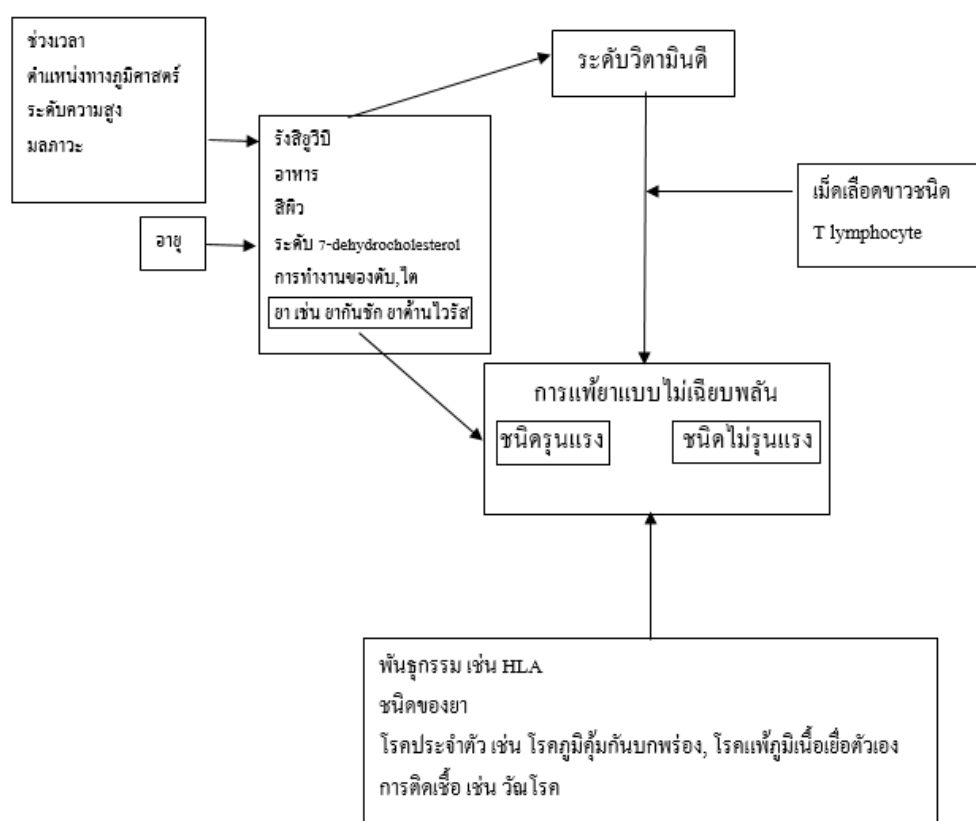
ภาวะขาดวิตามินดีมีความสัมพันธ์กับการเกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง ที่ได้รับการวินิจฉัยจากอายุรแพทย์โรคผิวหนังและ/หรือ อายุรแพทย์โรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ให้ถือว่าเป็นผู้ป่วยที่แพ้ยา
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาทุกชนิด คือผู้ป่วยที่มีคะแนนประเมินผื่นแพ้ยาโดยใช้แบบประเมินการเกิดการแพ้ยา Naranjo's algorithm ระดับ Probable ขึ้นไป⁽¹⁵⁾
3. ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่มีประวัติได้รับยาชนิดใดๆจนครบตามกำหนดที่แพทย์สั่ง แล้วไม่มีอาการผิดปกติหลังได้รับยา ให้ถือว่าผู้ป่วยไม่แพ้ยาชนิดดังกล่าว

1.6 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

รูปภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

- ระดับวิตามินดีปกติ หมายถึง มีระดับ Total Vitamin D (25-OH) > 30 ng/mL
- ภาวะพร่องวิตามินดี หมายถึง มีระดับ Total Vitamin D (25-OH) 20 - 30 ng/mL
- ภาวะขาดวิตามินดี หมายถึง มีระดับ Total Vitamin D (25-OH) < 20 ng/mL
- ภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง หมายถึง มีระดับ Total Vitamin D (25-OH) < 10 ng/mL
- การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง หมายถึง การแพ้ยาชนิด Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP), Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)
- เกณฑ์การวินิจฉัย Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) ใช้ระดับ Probable ขึ้นไป ตามเกณฑ์ RegiSCAR validation criteria⁽¹⁶⁾
- เกณฑ์การวินิจฉัย Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) ใช้ระดับ Probable ขึ้นไป ตามเกณฑ์ AGEP validation score of the EuroSCAR study group⁽¹⁷⁾
- การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง หมายถึง การแพ้ยาชนิด Maculopapular exanthema (MPE), Fixed drug eruption (FDE)

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันยังเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในประเทศไทยและเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่สามารถคาดการณ์ล่วงหน้าได้ โดยเฉพาะหากเป็นการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงซึ่งอาจมีอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ในปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงในการเกิดการแพ้ยาชนิดรุนแรงที่แน่ชัด นอกเสียจากปัจจัยทางพันธุกรรมของผู้ป่วยและโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน อีกทั้งยังไม่เคยมีรายงานข้อมูลระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันมาก่อน

งานวิจัยนี้จึงเป็นงานวิจัยแรกๆที่แสดงให้เห็นระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง และหากงานวิจัยนี้พบความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีกับการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน ในอนาคตอาจจะมีการตรวจวัดระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่วินิจฉัยแพ้ยาทุกรายเพื่อทำการรักษาควบคุมกันไป หรืออาจมีการตรวจคัดกรองระดับวิตามินดีหรือให้วิตามินดีเสริมก่อนการให้ยาที่มีโอกาสพบการแพ้ยาได้บ่อย เพื่อที่อาจจะช่วยลดโอกาสการเกิดการแพ้ยาในอนาคต

อีกทั้งยังสามารถต่อยอดงานวิจัยโดยการศึกษากลไกหรือความสัมพันธ์ของวิตามินดีในการเกิดแพ้ย่าต่อไปได้

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

เนื่องจากอุบัติการณ์การเกิดการแพ้ย่าแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงพบได้น้อยมากในแต่ละปี การตรวจวัดระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ย่าแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง จึงจำเป็นต้องใช้ตัวอย่างเลือดย้อนหลังของผู้ป่วยที่มีการเก็บไว้จากจากโครงการวิจัยเรื่อง “การศึกษาชนิดสหสถาบันเพื่อขึ้นทะเบียนผู้ป่วยผื่นแพ้ย่าชนิดรุนแรงในสถาบันทางการแพทย์ระดับตติยภูมิในประเทศไทยเพื่อศึกษา ลักษณะอาการทางคลินิก สาเหตุ ผลการรักษา คุณภาพชีวิต และคุณค่าของการใช้วิธีตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยยืนยันชนิดของยาที่เป็นสาเหตุ” (COA No. 195/2021 และ IRB No. 553/56) ร่วมด้วย โดยใช้ข้อมูลตัวอย่างเลือดเฉพาะผู้ป่วยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

หากผู้ป่วยในกลุ่มทดลองได้รับการวินิจฉัยแพ้ย่าบางชนิดที่มีที่ใช้น้อย อาจไม่สามารถคัดเลือกกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกันได้ จึงจำเป็นต้องเลือกยาในกลุ่มเดียวกันหรือใกล้เคียงมากที่สุดแทน

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 กลไกการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน

การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันหมายถึง มีปฏิกิริยาหลังจากได้รับยานานมากกว่า 1 ชั่วโมง ซึ่งการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันนั้นชนิดรุนแรงที่เป็นอันตรายถึงชีวิตได้แก่ Stevens-Johnson Syndrome (SJS) , Toxic epidermal necrolysis (TEN), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) และ Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ส่วนการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดอื่นๆ เช่น maculopapular exanthema (MPE) จัดเป็นการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง

เมื่อจัดประเภทการเกิดแพ้ยาตาม Gell and Coombs classification⁽¹⁴⁾ พบว่าการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันประเภทที่ 4 (type IV hypersensitivity reactions) เกิดจากการกระตุ้นให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบผ่านเซลล์ T lymphocyte (T cell-mediated) เป็นหลัก โดยจะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและสามารถก่อให้เกิดอาการทางคลินิกที่แตกต่างกันออกไป โดย Rik Schrijvers และคณะ⁽¹⁴⁾ ได้กล่าวถึงกลไกการแพ้ยาไว้ว่า

- การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันโดยเฉพาะชนิดที่ 4 เกิดจากการกระตุ้นให้มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบผ่านเซลล์ T lymphocyte (T cell-mediated) เป็นหลัก
- T lymphocytes ที่ตอบสนองมีหลายชนิด และสามารถก่อให้เกิดอาการทางคลินิกที่แตกต่างกันออกไป ได้แก่
 - Helper T cell (Th) 1, Interferon-gamma ในผื่นแพ้ชนิด Eczema
 - Helper T cell (Th) 2, Interleukin-4 และ Interleukin-5 ในผื่นแพ้ชนิด Maculopapular exanthema (MPE) และ Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)
 - Cytotoxic T-cells (perforin, granzyme B) ในผื่นแพ้ชนิด Fixed drug eruption (FDE), Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic epidermal Necrolysis (TEN)
 - T lymphocytes (Interleukin-8) ในผื่นแพ้ชนิด Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)

2.2 วิตามินดีกับระบบภูมิคุ้มกัน

มีการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับหน้าที่และความสำคัญของวิตามินดีมากมาย โดยพบว่าภาวะขาดวิตามินดีสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลายชนิด เช่น เบาหวาน⁽⁴⁻⁶⁾ ความดันโลหิตสูง^(4, 5) โรคหัวใจและหลอดเลือด^(4, 5) โรคติดเชื้อ^(4, 7) และโรคมะเร็งหลายชนิด^(5, 8, 9)

นอกจากความสำคัญของวิตามินดีที่ได้กล่าวไปข้างต้นแล้วนั้น ปัจจุบันเริ่มมีการค้นคว้าเกี่ยวกับระดับวิตามินดีกับระบบภูมิคุ้มกันมากขึ้น โดยมีงานวิจัยที่พบว่าวิตามินดีมีส่วนสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายรวมถึงโรคภูมิแพ้ชนิดต่างๆ เนื่องจากมีหลักฐานว่า มีการค้นพบตัวรับของวิตามินดี (vitamin D receptor) บนเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันหลากหลายชนิด เช่น แมคโครฟาจ (macrophage), เซลล์เดนไดรต์ (dendritic cells) และเซลล์เม็ดเลือดขาว (lymphocyte)⁽¹⁰⁻¹³⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าระดับวิตามินดี 1,25(OH)₂D มีความสัมพันธ์กับการพัฒนาและเกี่ยวข้องกับการทำงานของ regulatory T cell (Treg)^(10, 12, 13) ซึ่งมีส่วนช่วยในการควบคุมการทำงานและรักษาสมดุลของภูมิคุ้มกันของร่างกายรวมถึงฤทธิ์ในการต่อต้านการอักเสบ (anti-inflammatory functions)⁽¹⁴⁾

Regulatory T cell (Treg) ที่ถูกกระตุ้นโดยวิตามินดี 3 (Vitamin D 3) มีบทบาทในการควบคุมการตอบสนองของภูมิคุ้มกันผ่านเซลล์ โดยมีการแสดงออกของไซโตไคน์ยับยั้ง (inhibitory cytokines) เช่น interleukin 10 (IL-10) และ transforming growth factor beta (TGF-beta) โดยผ่านการปล่อยแกรนไซม์และเพอร์ฟอริน (granzymes and perforin) หรือโดยการแสดงออกของตัวรับร่วมยับยั้ง (inhibitory co-receptors) เช่น cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) เพื่อป้องกันการนำเสนอแอนติเจนและการเริ่มต้นของการตอบสนองต่อการอักเสบ⁽¹⁴⁾

ต่อมาจึงมีการศึกษาความสัมพันธ์ของวิตามินดีกับโรคที่เกี่ยวข้องกับภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันต่างๆ เช่น โรคภูมิต้านเนื้อเยื่อของตนเอง (Autoimmune Diseases) โรคหอบหืด โรคภูมิแพ้จากภูมิแพ้ โรคลมพิษเรื้อรัง เป็นต้น

- Gerlies Bock และคณะ⁽¹⁸⁾ ได้ทำการศึกษาผลของวิตามินดีขนาดสูงกับปริมาณของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด regulatory T cells (Tregs) ในอาสาสมัครสุขภาพดี 60 คน โดยให้วิตามินดี 3 เสริมขนาด 140,000 IU ต่อเดือน เทียบกับยาหลอก เป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่า
 - จำนวนของ regulatory T cells เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีเสริมขนาดสูง และไม่มีการเพิ่มขึ้นของจำนวน regulatory T cells ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก
- Rene F. Chun และคณะ⁽¹⁹⁾ ได้กล่าวว่า
 - มีหลักฐานการพบตัวรับวิตามินดี (vitamin D receptor) และเอนไซม์ 1-alpha-hydroxylase ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของวิตามินดีบน macrophages ซึ่งเป็นตัวเริ่มต้นของกระบวนการทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย และภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (innate

immunity) และพบว่าทั้ง macrophage และ dendritic cells ตอบสนองต่อ 25-hydroxyvitamin D ดังนั้นจึงแสดงได้ว่าวิตามินดีมีความสัมพันธ์กับระบบภูมิคุ้มกันมีมาแต่กำเนิด

- วิตามินดีมีผลต่อการปรับตัวและการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของเม็ดเลือดขาวชนิด T cell และ B cell โดยเฉพาะ T cell และมีความสัมพันธ์กับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง (adaptive immunity) อีกด้วย
- Femke Baeke และคณะ⁽¹¹⁾ ได้กล่าวว่า
 - วิตามินดีมีผลควบคุม (immunomodulatory effects) ทั้งต่อภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (innate immunity) และภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง (adaptive immunity)
 - วิตามินดีมีส่วนช่วยในการตอบสนองของ macrophages
 - วิตามินดีมีผลโดยตรงต่อการตอบสนองของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T cell โดยมีผลยับยั้งการสร้าง Th1 cytokines, Th17 cytokines และกระตุ้นการสร้าง Th2 cytokine
 - วิตามินดีมีส่วนยับยั้งการสร้าง Immunoglobulin
 - วิตามินดีมีส่วนในการพัฒนาเม็ดเลือดขาวชนิด regulatory T cells (Treg)
- Fei Li และคณะ⁽²⁰⁾ ได้ทำการศึกษาแบบตัดขวางเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency) กับการทำงานของปอด (lung function) ในผู้ใหญ่ชาวจีนที่ได้รับการวินิจฉัยหอบหืดรายใหม่จำนวน 435 ราย พบว่า
 - 89% มีภาวะขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency)
 - 2.8% มีภาวะพร่องวิตามินดี (vitamin D insufficiency)
 - ระดับของวิตามินดีที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับการทำงานของปอดที่มากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ
- Mehdi Bakhshae⁽²¹⁾ และคณะ ได้ทำการทดลองให้วิตามินดีเสริมในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ (allergic rhinitis) ที่มีภาวะขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency) เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ แล้ววัดผลโดยใช้คะแนนจากอาการของโรคหลังได้รับยาครบ 8 สัปดาห์พบว่า
 - ระดับวิตามินดีเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีเสริมและกลุ่มที่ได้รับยาหลอกคือ 14 ng/mL และ 14.67 ng/mL ตามลำดับ
 - ระดับวิตามินดีเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับวิตามินดีเสริมที่ระยะเวลา 8 สัปดาห์คือ 24.08 ng/mL
 - อาการน้ำมูกไหล (rhinorrhea), คันจมูก (nasal itching), จาม (sneezing), คัดจมูก (nasal obstruction), จมูกไม่ได้กลิ่น (reduced sense of smell), น้ำมูกไหลลงคอ

(postnasal drip), ตาแดง (eye redness), คันตา (eye pruritus), ตาบวม (eyelid edema) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่เวลา 8 สัปดาห์หลังจากได้รับวิตามินดีเสริม

- Papapit Tuchinda และคณะ⁽²²⁾ ได้ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจำนวน 17 การศึกษาในเรื่องความสัมพันธ์ระหว่างวิตามินดีและโรคภูมิแพ้เรื้อรัง พบว่า
 - ผู้ป่วยโรคภูมิแพ้เรื้อรังมีระดับวิตามินดีต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญจำนวน 12 การศึกษา
 - พบภาวะขาดวิตามินดี (vitamin D deficiency) ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้เรื้อรัง 34.3 - 89.7% ใน 6 การศึกษา
 - ในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้เรื้อรังที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาที่มีระดับวิตามินดีต่ำ การให้วิตามินดีเสริมขนาดสูงเป็นระยะเวลา 4-12 สัปดาห์ อาจช่วยในการรักษาได้ ใน 7 การศึกษา



บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์ (Analytic study) โดยมีการศึกษาข้อมูลทั้งย้อนหลังและไปข้างหน้า (Ambispective) โดยมีกลุ่มเปรียบเทียบ (Case-control study)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน

ประชากรตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันที่มีประวัติการรักษาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ และผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงที่มีตัวอย่างเลือดเก็บได้จากโครงการวิจัยเรื่อง “การศึกษาชนิดสหสถาบันเพื่อขึ้นทะเบียนผู้ป่วยผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรงในสถาบันทางการแพทย์ระดับตติยภูมิในประเทศไทยเพื่อศึกษาลักษณะอาการทางคลินิก สาเหตุ ผลการรักษา คุณภาพชีวิต และคุณค่าของการใช้วิธีตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยยืนยันชนิดของยาที่เป็นสาเหตุ” (COA No. 195/2021 และ IRB No. 553/56) แต่เดือนมกราคม พ.ศ.

2561

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา

กลุ่มทดลอง (Case)

1. มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปทั้งเพศหญิงและชาย
2. ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน คือ มีอาการสงสัยแพ้ยาหลังได้รับยานานมากกว่า 1 ชั่วโมง
3. ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงชนิดใดชนิดหนึ่งดังต่อไปนี้
 - Stevens-Johnson Syndrome (SJS)
 - Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)
 - Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP)
 - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)
4. ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงจากอายุรแพทย์โรคผิวหนัง ชนิดใดชนิดหนึ่งดังต่อไปนี้
 - Maculopapular exanthema (MPE)
 - Fixed drug eruption (FDE)

กลุ่มควบคุม (Control)

1. อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปทั้งเพศหญิงและชาย
2. เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน
3. ได้รับยาชนิดเดียวกับผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา

กลุ่มทดลอง (Case)

1. ได้รับยาที่มียีน Human leukocyte antigen (HLA) ที่ส่งผลต่อการเกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงที่ได้บ่อยในคนไทย ได้แก่ ยาข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

- Allopurinol

- Carbamazepine

- Abacavir

2. การวินิจฉัยไม่ชัดเจน

3. ผู้ป่วยได้รับวิตามินดีเสริม

กลุ่มควบคุม (Control)

1. มีประวัติได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันมาก่อนหน้า

2. ผู้ป่วยได้รับวิตามินดีเสริม

3. ผู้ป่วยปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง

Consecutive cases ทั้งในเคสที่เก็บไปข้างหน้าและในเคสที่เก็บย้อนหลังจนครบตามจำนวน

3.3 ขนาดตัวอย่าง

1. กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง 30 ราย
2. กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง 30 ราย
3. กลุ่มควบคุมจำนวน 60 ราย

เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาในลักษณะนี้ก่อนหน้า จึงมีข้อมูลไม่เพียงพอเพื่อที่จะใช้ในการคำนวณสูตรที่เป็นมาตรฐานในการคำนวณขนาดตัวอย่างได้

ทางผู้ดำเนินการวิจัยจึงได้กำหนดขนาดตัวอย่างในกลุ่มทดลองทั้ง 2 กลุ่ม จำนวนกลุ่มละ 30 คน เพื่อให้เป็นขนาดตัวอย่างที่ต่ำที่สุดที่สามารถใช้วิเคราะห์ทางสถิติพาราเมตริกได้ และกำหนดกลุ่มควบคุม จำนวน 60 คน เพื่อให้จำนวนกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีขนาดตัวอย่างเป็น 1 : 1

3.4 การสังเกตและการวัด

ตัวแปรในงานวิจัย

- ตัวแปรอิสระ คือ ระดับวิตามินดี
- ตัวแปรตาม คือ การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน
- ตัวแปรควบคุม คือ ชนิดของยาที่ได้รับ

เครื่องมือที่ใช้วัดตัวแปร

- แบบบันทึกการเก็บข้อมูล (Case record form)
- ระดับวิตามินดี : ผู้ป่วยและอาสาสมัครทุกรายจะได้รับการตรวจวัดระดับ Total Vitamin D (25 OH) ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ด้วยเครื่อง LIAISON® โดยใช้วิธี Chemiluminescent immunoassay (CLIA)

3.5 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

กลุ่มทดลอง

1. เมื่อผู้วิจัยได้รับปรึกษาว่ามีผู้ป่วยที่สงสัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน ทั้งผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน ผู้วิจัยจะดำเนินการซักประวัติ ตรวจร่างกาย หากผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน ผู้วิจัยจะเป็นผู้อธิบาย ชี้แจง และดำเนินการขอความยินยอมแก่อาสาสมัคร จากนั้นดำเนินการบันทึกประวัติในใบเก็บข้อมูล โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่แพ้ยารุนแรงและแพ้ยาไม่รุนแรง

2. ตรวจวัดระดับวิตามินดี Total Vitamin D (25 OH) ในอาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันหลังอาสาสมัครลงลายมือชื่อยินยอม

3. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆและการรักษาตามมาตรฐาน

กลุ่มควบคุม

1. สำหรับผู้ป่วยใน ผู้วิจัยดำเนินการค้นหาผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดเดียวกันกับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน โดยสืบค้นประวัติการจ่ายสั่งยาในผู้ป่วยใน หากพบผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดเดียวกันกับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน จนครบระยะเวลาของการรักษาแล้วไม่มีอาการแพ้ยา ผู้วิจัยจะเข้าไปอธิบายและชี้แจงเพื่อขอความยินยอมให้เป็นอาสาสมัครกลุ่มควบคุม จากนั้นดำเนินการบันทึกประวัติในใบเก็บข้อมูล

2. สำหรับผู้ป่วยนอก ผู้วิจัยจะทำการประชาสัมพันธ์กับแพทย์ที่ทำการรักษาและจ่ายยาที่ตรงกับยาที่ต้องการค้นหา รวมถึงทำการขออนุญาตเข้าถึงข้อมูลการจ่ายยาจากห้องยา หากมีผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดเดียวกันกับผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันที่ต้องการค้นหาจนครบระยะเวลาของการรักษาแล้วไม่มีอาการแพ้ยา ผู้วิจัยจะทำการติดต่อผู้ป่วย เพื่ออธิบายและชี้แจงเพื่อขอความยินยอมให้เป็นอาสาสมัครกลุ่มควบคุม จากนั้นดำเนินการบันทึกประวัติในใบเก็บข้อมูล

3. ตรวจวัดระดับวิตามินดี Total Vitamin D (25 OH) ในอาสาสมัครกลุ่มควบคุม หลังอาสาสมัครลงลายมือชื่อยินยอม

3.6 การรวบรวมข้อมูล

ผู้ดำเนินการวิจัยทำการเก็บข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ ชื่อ อายุ เพศ โรคประจำตัว ภูมิลำเนา รูปแบบการแพ้ยา ชนิดของยาที่สงสัย จากเวชระเบียนและในระบบคอมพิวเตอร์ ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้งอาสาสมัครในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

ผู้ดำเนินการวิจัยเก็บรวบรวมผลข้อมูลระดับวิตามินดี ที่ได้รับรายงานจากห้องปฏิบัติการ จากนั้นทำการจำแนกระดับวิตามินดีออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่

- ระดับวิตามินดีปกติ หมายถึง มีระดับ Total Vitamin D (25-OH) > 30 ng/mL
- ภาวะพร่องวิตามินดี หมายถึง มีระดับ Total Vitamin D (25-OH) 20-30 ng/mL
- ภาวะขาดวิตามินดี หมายถึง มีระดับ Total Vitamin D (25-OH) < 20 ng/mL
- ภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง หมายถึง มีระดับ Total Vitamin D (25-OH) < 10 ng/mL

ผู้เก็บข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย

3.7 ข้อจำกัดทางการวิจัย

- เนื่องจากการแพ้ยาล้วนแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงมีอุบัติการณ์ที่น้อยมาก จำนวนผู้ป่วยที่สามารถนำมาใช้ในการศึกษาจึงมีปริมาณไม่มาก ทางผู้ดำเนินการวิจัยจึงจำเป็นต้องเก็บข้อมูลทั้งแบบไปข้างหน้าและย้อนหลังเพื่อให้ได้ข้อมูลที่เพียงพอในกลุ่มผู้ป่วยแพ้ยาล้วนแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง

- เนื่องจากไม่สามารถควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อวิตามินดีในผู้ป่วยกลุ่มควบคุมได้ทั้งหมด ทางผู้วิจัยจึงได้ควบคุมผู้ป่วยกลุ่มควบคุมให้ได้รับยาชนิดเดียวกันกับผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง และคัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มควบคุมให้มีอายุ โรคประจำตัว ภูมิลาเนาให้ได้ใกล้เคียงกับผู้ป่วยกลุ่มทดลองมากที่สุด

- งานวิจัยนี้ผู้ป่วยและอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการเป็นผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เท่านั้น ซึ่งอาจจะไม่ได้เป็นตัวแทนของประชากรส่วนมากที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาล้วนแบบไม่เฉียบพลัน

- ระดับวิตามินดีเฉลี่ยของประชากรในกรุงเทพมหานครและในแต่ละภาคของประเทศไทยค่อนข้างแตกต่างกันมาก ซึ่งงานวิจัยนี้ผู้ป่วยและอาสาสมัครส่วนใหญ่อาศัยอยู่ในกรุงเทพมหานครซึ่งเป็นจังหวัดที่มีระดับวิตามินดีต่ำที่สุดในประเทศไทย ทำให้การเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับวิตามินดีอาจไม่เห็นความแตกต่างมาก

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ผู้วิจัยตรวจสอบความถูกต้องสมบูรณ์ของข้อมูลแล้วลงบันทึกข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสถิติ SPSS version 23 วิเคราะห์ทางสถิติ ดังนี้

ข้อมูลตัวแปรพื้นฐานทั่วไปที่เป็นตัวแปรแบบกลุ่ม (Categorical variable) ได้แก่ เพศ ภูมิลาเนา โรคประจำตัว รูปแบบการแพ้ยาล้วน ชนิดของยาที่ได้รับ ข้อมูลระดับวิตามินดีแต่ละประเภท (ระดับวิตามินดีปกติ, ภาวะพร่องวิตามินดี, ภาวะขาดวิตามินดี, ภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง) รายงานด้วยจำนวน ร้อยละ และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Chi-square Test

ข้อมูลตัวแปรต่อเนื่อง (Continuous variable) ได้แก่ อายุ ระดับวิตามินดี หากมีการแจกแจงปกติรายงานด้วยค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย t-test

ใช้วิธีวิเคราะห์การถดถอยแบบลอจิสติก (Logistic regression) คำนวณหา Odds ratio เพื่อหาความสัมพันธ์ของการเกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดีกับผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม



บทที่ 4 ผลการวิจัย

4.1 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

การศึกษานี้ประกอบด้วยประชากรทั้งสิ้น 120 ราย แบ่งเป็น ผู้ป่วยกลุ่มทดลองที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันจำนวน 60 ราย และผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกันกับผู้ป่วยกลุ่มทดลองแล้วไม่เกิดการแพ้ยาจำนวน 60 ราย โดยผู้ป่วยกลุ่มทดลองจำนวน 60 รายนั้น ประกอบด้วยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงจำนวน 30 รายและผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงจำนวน 30 ราย โดยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2561 จนถึง เดือนมกราคม พ.ศ.2565

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ภูมิภาค อาชีพ โรคประจำตัว ของผู้ป่วย ทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ของทั้ง 2 กลุ่ม เป็นเพศชาย ในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน 37 ราย (ร้อยละ 61.7) กลุ่มควบคุม 32 ราย (ร้อยละ 53.3) มีอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 56.72 ± 17.0 ปี ในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันและ 61.50 ± 18.50 ปี ในกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภูมิลำเนาอยู่ในกรุงเทพมหานครและปริมณฑล (ร้อยละ 78.4 ในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน และร้อยละ 73.3 ในกลุ่มควบคุม) ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มส่วนใหญ่มีโรคประจำตัว โดยโรคประจำตัวที่พบมากที่สุดของทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง ซึ่งพบในกลุ่มควบคุมมากกว่าในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 38.3 ในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน และร้อยละ 55 ในกลุ่มควบคุม) รองลงมาคือ โรคมะเร็ง (ร้อยละ 26.7 ในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน และร้อยละ 23.3 ในกลุ่มควบคุม)

นอกจากนี้เมื่อทำการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อยเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ทั้งในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงและกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมของแต่ละกลุ่มแล้ว ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

เมื่อดูข้อมูลรูปแบบของการแพ้ยา พบว่าในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงจำนวน 30 รายนั้น พบการแพ้ยาแบบ Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) มากที่สุด คือ 16 ราย (ร้อยละ 26.7) รองลงมาคือ Stevens-Johnson Syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) จำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 15 และส่วนน้อยคือ Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) พบเพียง 5 ราย หรือเพียงร้อยละ 8.3 ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงจำนวน 30 รายนั้น มีรูปแบบการแพ้ยาเป็นชนิด Maculopapular exanthema (MPE) ทั้งหมด

ยาที่ผู้ป่วยได้รับแล้วก่อให้เกิดอาการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันที่พบมากที่สุด ได้แก่ยาในกลุ่ม Beta-lactams ซึ่งส่วนใหญ่ก่อให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง ซึ่งพบถึง 14 ราย จากผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงทั้งหมด 30 ราย คิดเป็นร้อยละ 46.7 แต่ก่อให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงเพียง 4 ราย จากผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงทั้งหมด 30 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 13.3 เท่านั้น รองลงมาคือยารักษาวัณโรค ซึ่งพบว่าก่อให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันทั้งหมด 15 ราย (ร้อยละ 25) โดยเป็นยาที่ก่อให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงพอๆกัน ได้แก่ 7 ราย (ร้อยละ 23.3) และ 8 ราย (ร้อยละ 26.7) ในกลุ่มการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงตามลำดับ ซึ่งจากตารางที่ 2 จะเห็นว่าในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงจำนวน 30 ราย พบว่ายา Phenytoin ซึ่งเป็นยากันชักชนิดหนึ่งนั้นก่อให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงมากที่สุด ซึ่งพบ 8 ราย คิดเป็น ร้อยละ 26.7 ในขณะที่กลุ่มการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงนั้นไม่พบว่ามีรายใดเกิดจากยา Phenytoin แต่กลับพบว่าเกิดจากยาในกลุ่ม Beta-lactams มากที่สุด ดังที่กล่าวไปข้างต้น

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของประชากรในกลุ่มทดลองและควบคุม

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มทดลอง แพ้ยาลบไม่เฉียบพลัน (จำนวน=60 ราย)	กลุ่มควบคุม (จำนวน=60 ราย)	p value
อายุ (ปี) (ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	56.72 ± 17.0	61.5 ± 18.5	0.143
เพศ (จำนวน, ร้อยละ) หญิง ชาย	23 (38.3) 37 (61.7)	28 (46.7) 32 (53.3)	0.356
ภูมิลำเนา (จำนวน, ร้อยละ) - กรุงเทพฯและปริมณฑล - ภาคกลาง - ภาคอื่นๆ	47 (78.4) 2 (3.3) 11 (18.3)	45 (75.0) 5 (8.3) 10 (16.7)	0.502
โรคประจำตัว (จำนวน, ร้อยละ) - ปฏิเสธโรคประจำตัว - โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง - โรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมอง - โรคมะเร็ง - โรคไตวาย - ติดเชื้อเอชไอวี	8 (13.3) 23 (38.3) 13 (21.7) 16 (26.7) 3 (5.0) 11 (18.3)	13 (21.7) 33 (55) 11 (18.3) 14 (23.3) 4 (6.7) 4 (6.7)	0.230 0.067 0.648 0.673 0.697 0.053
รูปแบบการแพ้ยาลบ (จำนวน, ร้อยละ) - SJS/TEN	9 (15.0)		

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มทดลอง แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน (จำนวน=60 ราย)	กลุ่มควบคุม (จำนวน=60 ราย)	p value
- AGEP	5 (8.3)		
- DRESS	16 (26.7)		
- MPE	30 (50.0)		
ชนิดของยาที่ได้รับ (จำนวน, ร้อยละ)			
1. ยาฆ่าเชื้อกลุ่ม Beta-lactams	18 (30.0)	18 (30.0)	1.000
1.1 Penicillin	7 (11.7)	7 (11.7)	1.000
1.2 Cephalosporin	9 (15.0)	9 (15.0)	1.000
1.3 Carbapenem	2 (3.3)	2 (3.3)	1.000
2. Vancomycin	7 (11.7)	7 (11.7)	1.000
3. Co-trimoxazole	7 (11.7)	7 (11.7)	1.000
4. Phenytoin	8 (13.3)	8 (13.3)	1.000
5. ยารักษาวัณโรค	15 (25.0)	15 (25.0)	1.000
6. ยาชนิดอื่นๆ	5 (8.3)	5 (8.3)	1.000

หมายเหตุ SJS = Stevens-Johnson Syndrome, TEN = Toxic epidermal necrolysis, AGEP = Acute generalized exanthematous pustulosis, DRESS = Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, MPE = Maculopapular exanthema

ตารางที่ 2 ชนิดยาที่ก่อให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง

ชนิดยา	แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง (จำนวน = 30 ราย) (จำนวน, ร้อยละ)	แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง (จำนวน = 30 ราย) (จำนวน, ร้อยละ)
1. ยาฆ่าเชื้อกลุ่ม Beta-lactams	4 (13.3)	14 (46.7)
1.1 Penicillin	0 (0)	7 (23.3)
1.2 Cephalosporin	3 (10)	6 (20.0)
1.3 Carbapenem	1 (3.3)	1 (3.3)
2. Vancomycin	3 (10)	4 (13.3)
3. Co-trimoxazole	6 (20)	1 (3.3)
4. Phenytoin	8 (26.7)	0 (0)
5. ยารักษาวัณโรค	7 (23.3)	8 (26.7)
6. ยาชนิดอื่นๆ	2 (6.7)	3 (10)

4.2 ผลเปรียบเทียบปัจจัยที่ศึกษา

2.1 ระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกัน

จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันและผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมส่วนใหญ่มีภาวะขาดวิตามินดี (ระดับวิตามินดีน้อยกว่า 20 ng/mL) โดยพบ 44 ราย (ร้อยละ 73.3) ในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันและ 43 ราย (ร้อยละ 71.7) ในกลุ่มควบคุม ดังแสดงในตารางที่ 3 และพบภาวะภาวะพร่องวิตามินดี (ระดับวิตามินดีอยู่ในช่วง 20-30 ng/mL) 14 ราย (ร้อยละ 23.3) ในกลุ่มผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน และ 13 ราย (ร้อยละ 21.7) ในกลุ่มควบคุม ซึ่งไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม แต่จากตารางที่ 3 จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง (ระดับวิตามินดีน้อยกว่า 10

ng/mL) จะพบมากในกลุ่มแพ้ยาล้างแบบไม่เฉียบพลันมากกว่าในกลุ่มควบคุม คือพบ 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.7 ในกลุ่มแพ้ยาล้างแบบไม่เฉียบพลัน และ 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.7 ในกลุ่มควบคุม ซึ่งพบว่ามีค่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.037$) และจากข้อมูลทั้ง 2 กลุ่ม จะเห็นได้ว่ามีผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ระดับวิตามินดีมากกว่า 30 ng/mL) เพียง 2 ราย (ร้อยละ 3.3) ในกลุ่มแพ้ยาล้างแบบไม่เฉียบพลัน และ 4 ราย (ร้อยละ 6.7) ในกลุ่มควบคุม ซึ่งรวมกันเท่ากับ 6 ราย ซึ่งคิดเป็นเพียงร้อยละ 5 จากประชากรในการศึกษาทั้งหมด 120 ราย

จากการศึกษานี้ ผู้ป่วยทั้งหมด 120 ราย พบว่าระดับวิตามินดีที่ต่ำที่สุดอยู่ที่ 3 ng/mL ซึ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาล้างแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง และระดับวิตามินดีที่สูงที่สุดอยู่ที่ 35.4 ng/mL ซึ่งเป็นผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม ซึ่งค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดีในกลุ่มแพ้ยาล้างแบบไม่เฉียบพลันอยู่ที่ 15.53 ± 7.11 ng/mL และ 17.42 ± 7.28 ng/mL ในกลุ่มควบคุม ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกันแล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

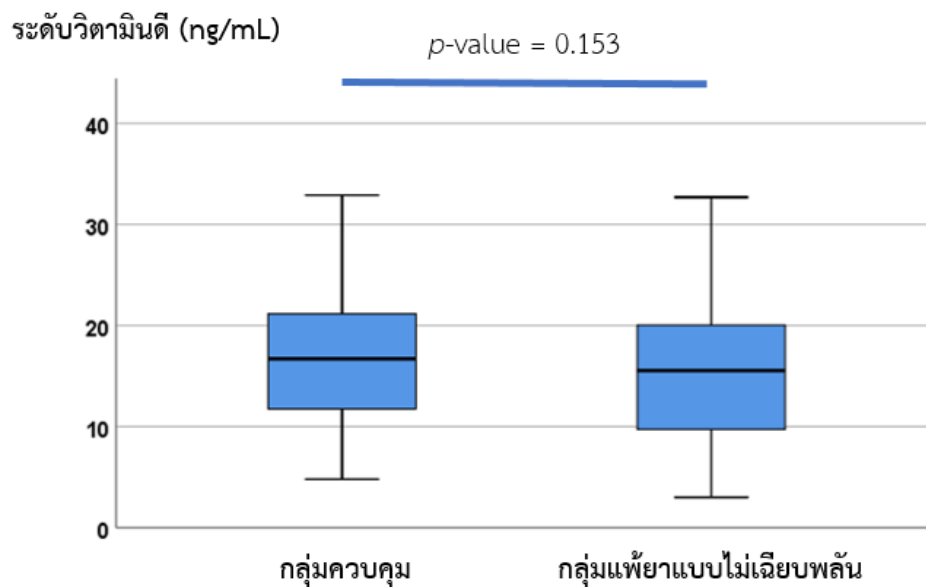
เมื่อวิเคราะห์การถดถอยแบบลอจิสติก (Logistic regression analysis) พบว่ากลุ่มแพ้ยาล้างแบบไม่เฉียบพลันที่มีภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยาล้างแบบไม่เฉียบพลันมากกว่ากลุ่มควบคุม 3.27 เท่า (Odds ratio = 3.27) โดยมีช่วงแห่งความเชื่อมั่น 95% confidence interval (1.18, 9.07) ($p = 0.023$) และเมื่อวิเคราะห์การถดถอยพหุแบบลอจิสติก (Multiple logistic regression analysis) โดยควบคุมปัจจัยรบกวนอื่น ได้แก่ อายุ เพศ ภูมิภาค ภูมิลำเนา โรคประจำตัว พบว่า ภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง มีความสัมพันธ์กับการแพ้ยาล้างแบบไม่เฉียบพลันมากกว่ากลุ่มควบคุม 2.89 เท่า (Adjusted odds ratio = 2.89) โดยมีช่วงแห่งความเชื่อมั่น 95% confidence interval (1.02, 8.22) ($p = 0.046$)

ตารางที่ 3 ระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

ระดับวิตามินดี	กลุ่มทดลอง แพ้ยาแบบไม่ เฉียบพลัน (จำนวน=60 ราย)	กลุ่มควบคุม (จำนวน=60 ราย)	p value
สถานะของระดับวิตามินดี (จำนวน, ร้อยละ)			
- ระดับวิตามินดีปกติ (> 30 ng/mL)	2 (3.3)	4 (6.7)	0.402
- ภาวะพร่องวิตามินดี (20-30 ng/mL)	14 (23.3)	13 (21.7)	0.827
- ภาวะขาดวิตามินดี (< 20 ng/mL)	44 (73.3)	43 (71.7)	0.838
- ภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง (< 10 ng/mL)	16 (26.7)	7 (11.7)	0.037*
ระดับวิตามินดี Total Vitamin D (25 OH) (ng/mL) (ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	15.53 ± 7.11	17.42 ± 7.28	0.153

* ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value < 0.05)

รูปภาพที่ 2 ค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม



2.2 ระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกัน

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกันพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในแง่ของ เพศ อายุ ภูมิภาค และโรคประจำตัว โดยผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงส่วนใหญ่มีรูปแบบการแพ้ยาชนิด Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) มากที่สุด และยาที่ก่อให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงที่พบมากที่สุดคือ Phenytoin ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้น

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงพบภาวะขาดวิตามินดี (ระดับวิตามินดีน้อยกว่า 20 ng/mL) สูงถึง 24 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 80 ในขณะที่กลุ่มควบคุมพบภาวะขาดวิตามินดี 19 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 63.3 และพบภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง (ระดับวิตามินดีน้อยกว่า 10 ng/mL) 11 ราย (ร้อยละ 36.7) ในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง และ 5 ราย (ร้อยละ 16.7) ในกลุ่มควบคุม ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม และจากตารางที่ 4 จะ

เห็นได้ว่าผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงนั้น ไม่มีผู้ใดมีระดับวิตามินดีอยู่ภายในเกณฑ์ปกติ (ระดับวิตามินดีมากกว่า 30 ng/mL)

ระดับวิตามินดีที่ต่ำที่สุดในผู้ป่วยกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงอยู่ที่ 3 ng/mL ในขณะที่ระดับวิตามินดีสูงสุดที่พบในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ 24.2 ng/mL ซึ่งค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดีในผู้ป่วยกลุ่มที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง คือ 13.56 ± 6.23 ng/mL ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่มีค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดี 18.53 ± 8.43 ng/mL พบว่าระดับวิตามินดีของผู้ป่วยในกลุ่มที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงมีค่าน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p = 0.012$)

เมื่อวิเคราะห์การถดถอยแบบลอจิสติก (Logistic regression analysis) พบว่ากลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงที่มีภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง มีความสัมพันธ์กับเกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันมากกว่ากลุ่มควบคุม 3.76 เท่า (Odds ratio = 3.76) โดยมีช่วงแห่งความเชื่อมั่น 95% confidence interval (1.04, 13.65) ($p = 0.044$) และเมื่อวิเคราะห์การถดถอยพหุแบบลอจิสติก (Multiple logistic regression analysis) โดยควบคุมปัจจัยรบกวนอื่น ได้แก่ อายุ เพศ ภูมิภาค ภูมิภาค โรครประจำตัว พบว่า ภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง มีความสัมพันธ์กับเกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันมากกว่ากลุ่มควบคุม 3.77 เท่า (Adjusted odds ratio = 3.77) โดยมีช่วงแห่งความเชื่อมั่น 95% confidence interval (1.01, 14) ($p = 0.048$)

ตารางที่ 4 ระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาลดไขมันชนิดรุนแรงเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

ระดับวิตามินดี	กลุ่มทดลอง แพ้ยาลดไขมัน ชนิดรุนแรง (จำนวน=30 ราย)	กลุ่มควบคุม (จำนวน=30 ราย)	p value
สถานะของระดับวิตามินดี (จำนวน, ร้อยละ)			
- ระดับวิตามินดีปกติ (> 30 ng/mL)	0 (0.0)	3 (10.0)	0.076
- ภาวะพร่องวิตามินดี (20-30 ng/mL)	6 (20.0)	8 (26.7)	0.542
- ภาวะขาดวิตามินดี (< 20 ng/mL)	24 (80.0)	19 (63.3)	0.152
- ภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง (< 10 ng/mL)	11 (36.7)	5 (16.7)	0.080
ระดับวิตามินดี Total Vitamin D (25 OH) (ng/mL) (ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	13.56 ± 6.23	18.53 ± 8.43	0.012*

* ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value < 0.05)

2.3 ระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกัน

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกันพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในแง่ของ เพศ อายุ ภูมิภาค และโรคประจำตัว โดยผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงทั้ง 30 รายพบการแพ้ยาชนิด Maculopapular exanthema (MPE) และยาที่ก่อให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงที่พบมากที่สุดคือ ยาฆ่าเชื้อกลุ่ม Beta-lactams โดยพบมากถึง 14 ราย หรือมากถึงร้อยละ 46.7

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงส่วนใหญ่พบภาวะขาดวิตามินดี (ระดับวิตามินดีน้อยกว่า 20 ng/mL) สูงถึง 20 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 66.7 ในขณะที่กลุ่มควบคุมพบภาวะขาดวิตามินดี 24 รายหรือคิดเป็นร้อยละ 80.0 และผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงพบภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง (ระดับวิตามินดีน้อยกว่า 10 ng/mL) เพียง 5 ราย หรือเพียงร้อยละ 16.7) และพบเพียง 2 ราย (ร้อยละ 6.7) ในกลุ่มควบคุม ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ระดับวิตามินดีมากกว่า 30 ng/mL) พบเพียง 2 ราย (ร้อยละ 6.7) ในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง

ค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดีในผู้ป่วยกลุ่มที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง คือ 17.5 ± 7.49 ng/mL ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่มีค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดี 16.32 ± 5.86 ng/mL พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

ตารางที่ 5 ระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาลดไขมันชนิดไม่รุนแรงเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

ระดับวิตามินดี	กลุ่มทดลอง แพ้ยาลดไขมันชนิดไม่รุนแรง (จำนวน=30 ราย)	กลุ่มควบคุม (จำนวน=30 ราย)	p value
สถานะของระดับวิตามินดี (จำนวน, ร้อยละ)			
- ระดับวิตามินดีปกติ (> 30 ng/mL)	2 (6.7)	1 (3.3)	0.554
- ภาวะพร่องวิตามินดี (20-30 ng/mL)	8 (26.7)	5 (16.7)	0.347
- ภาวะขาดวิตามินดี (< 20 ng/mL)	20 (66.7)	24 (80.0)	0.243
- ภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง (< 10 ng/mL)	5 (16.7)	2 (6.7)	0.228
ระดับวิตามินดี Total Vitamin D (25 OH) (ng/mL) (ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	17.5 ± 7.49	16.32 ± 5.86	0.498

2.4 ระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง

จากผลการศึกษพบว่าเมื่อนำผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันทั้ง 60 ราย มาเปรียบเทียบกันระหว่างผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงและผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงมีระดับวิตามินดีต่ำกว่าผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ควบคุม ($p = 0.031$) คือมีระดับวิตามินดีเฉลี่ยอยู่ที่ 13.56 ± 6.23 ng/mL ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงมีระดับวิตามินดีเฉลี่ยอยู่ที่ 17.5 ± 7.49 ng/mL

ตารางที่ 6 ระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง

ระดับวิตามินดี	แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง (จำนวน=30 ราย)	แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง (จำนวน=30 ราย)	p value
สถานะของระดับวิตามินดี (จำนวน, ร้อยละ)			
- ระดับวิตามินดีปกติ (> 30 ng/mL)	0 (0.0)	2 (6.7)	0.150
- ภาวะพร่องวิตามินดี (20-30 ng/mL)	6 (20.0)	8 (26.7)	0.542
- ภาวะขาดวิตามินดี (< 20 ng/mL)	24 (80.0)	20 (66.7)	0.243
- ภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง (< 10 ng/mL)	11 (36.7)	5 (16.7)	0.080
ระดับวิตามินดี Total Vitamin D (25 OH) (ng/mL) (ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	13.56 ± 6.23	17.5 ± 7.49	0.031*

* ข้อมูลที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p value < 0.05)

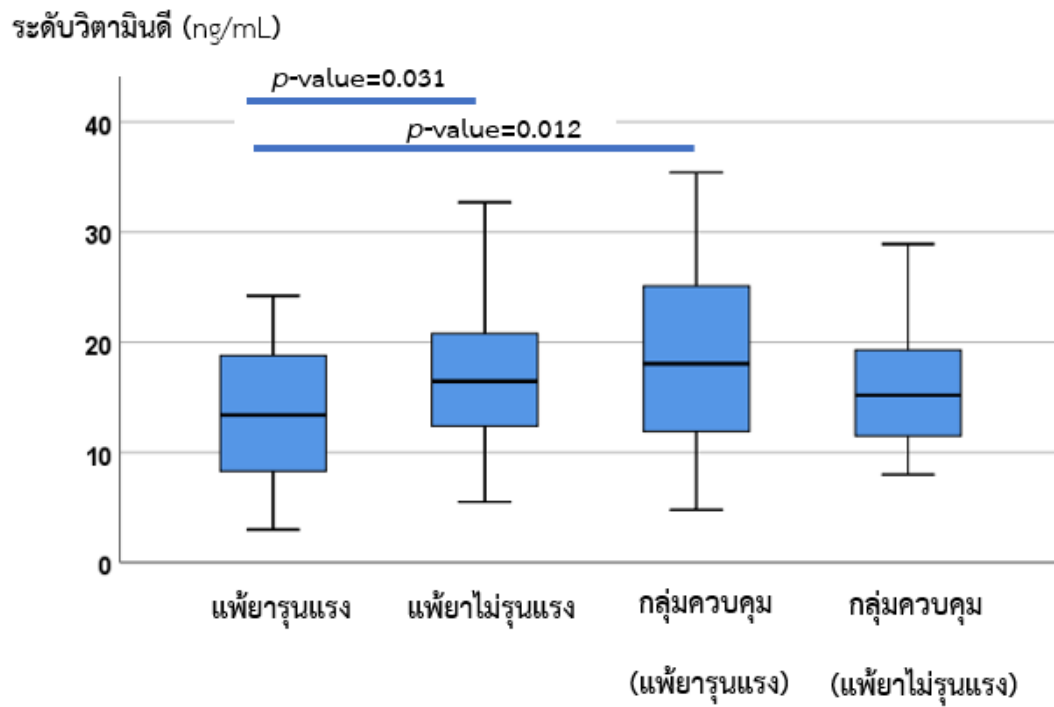
ตารางที่ 7 ระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงแต่ละชนิด

	ชนิดของการแพ้ยารุนแรง			p value
	SJS/TEN (จำนวน=9)	DRESS (จำนวน=16)	AGEP (จำนวน=5)	
ระดับวิตามินดี Total Vitamin D (25 OH) (ng/mL) (ค่าเฉลี่ย, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	12.28 ± 6.64	14.41 ± 6.03	13.18 ± 7.10	0.720

หมายเหตุ SJS = Stevens-Johnson Syndrome, TEN = Toxic epidermal necrolysis, AGEP = Acute generalized exanthematous pustulosis, DRESS = Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

ตารางที่ 7 แสดงให้เห็นข้อมูลระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงแต่ละชนิดพบว่า ผู้ป่วยที่แพ้ยารุนแรงชนิด Stevens-Johnson Syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) ซึ่งพบจำนวน 9 ราย จากผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงทั้งหมด 30 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาชนิดนี้มีระดับวิตามินดีต่ำที่สุดได้แต่ 12.28 ± 6.64 ng/mL ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) และ Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) มีระดับวิตามินดีเฉลี่ยอยู่ที่ 14.41 ± 6.03 ng/mL และ 13.18 ± 7.10 ng/mL ตามลำดับ แต่ไม่พบว่าระดับวิตามินดีเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และระดับวิตามินดีเฉลี่ยในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงได้แก่ 13.56 ± 6.23 ng/mL

รูปภาพที่ 3 ค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดีในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มย่อย



บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาวิจัยโดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (Case-control study) ศึกษากระดับของวิตามินดีในผู้ป่วยแพ้ยาลมแบบไม่เฉียบพลันโดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกันแล้วไม่เกิดการแพ้ยา โดยมีที่มาจากองค์ความรู้ที่ว่ากลไกการเกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันนั้นส่วนใหญ่เกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันแบบผ่านเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดที (T lymphocyte)⁽¹⁴⁾ และวิตามินดีนั้นมีการศึกษามากมายว่ามีความเกี่ยวข้องกับ regulatory T cells (Treg) ที่มีหน้าที่คอยควบคุมการทำงานของเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดที (T lymphocyte) ไม่ให้ทำงานมากเกินไปและช่วยให้เกิดสมดุลของภูมิคุ้มกันในร่างกาย^(10, 12, 13, 18) ดังนั้นหากเกิดภาวะขาดวิตามินดี ก็อาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของเซลล์ลิมโฟไซต์ชนิดที และอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันได้ ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษาวิจัยระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาลมแบบไม่เฉียบพลันหรือความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีกับการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันมาก่อนหน้า

การศึกษานี้ประกอบด้วยประชากรทั้งสิ้น 120 ราย แบ่งเป็น ผู้ป่วยกลุ่มทดลองที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาลมแบบไม่เฉียบพลันจำนวน 60 ราย และผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกันกับผู้ป่วยกลุ่มทดลองแล้วไม่เกิดการแพ้ยาจำนวน 60 ราย โดยผู้ป่วยกลุ่มทดลองจำนวน 60 รายนั้นประกอบด้วยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาลมแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงจำนวน 30 รายและผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาลมแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงจำนวน 30 ราย โดยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2561 จนถึง เดือนมกราคม พ.ศ.2565

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ภูมิภาค โรครประจำตัว ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ของทั้ง 2 กลุ่มเป็นเพศชาย อายุเฉลี่ย 60 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่นั้นอาศัยอยู่ในกรุงเทพมหานครและปริมณฑลถึง 77 % ซึ่งจากการศึกษาข้อมูลระดับวิตามินดีในประเทศไทยก่อนหน้าพบว่าประชากรคนไทยส่วนใหญ่ในเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑลมีระดับค่าเฉลี่ยของวิตามินดีเพียง 26.0 ± 8.1 ng/mL ซึ่งต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับจังหวัดอื่นๆในภาคกลางหรือภาคอื่นๆในประเทศไทย นอกจากนี้ประชากรในเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑลยังมีภาวะพร่องและขาดวิตามินดีสูงถึง 71.4% และ 17.9%

ตามลำดับ^(1, 2) แต่จากการศึกษานี้พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับวิตามินดีของผู้ป่วยทั้งหมด 120 รายมีค่าเพียง 16.5 ng/ml ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรปกติทั่วไปพบว่ามีค่าต่ำกว่าถึง 10 ng/ml โดยผู้ป่วยทั้ง 120 รายในการศึกษานี้ส่วนใหญ่มีโรคประจำตัว โดยโรคประจำตัวที่พบมากที่สุดได้แก่ กลุ่มโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และรองลงมาคือโรคมะเร็ง

ในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงจำนวน 30 ราย พบการแพ้ยาแบบ Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) มากที่สุด คือ 16 ราย รองลงมาคือ Stevens-Johnson Syndrome (SJS) และ Toxic epidermal necrolysis (TEN) จำนวน 9 ราย และส่วนน้อยคือ Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) พบเพียง 5 ราย โดยที่ผู้ป่วย Stevens-Johnson Syndrome (SJS)/Toxic epidermal necrolysis (TEN) พบว่ามีค่าระดับวิตามินดีเฉลี่ยต่ำที่สุด คือ 12.28 ± 6.64 ng/ml แต่ว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงอื่นๆ

ยาที่ผู้ป่วยได้รับแล้วก่อให้เกิดอาการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันที่พบมากที่สุด ได้แก่ยาในกลุ่ม Beta-lactams ซึ่งส่วนใหญ่ก่อให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรง ซึ่งพบถึง 14 ราย จากผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงทั้งหมด 30 ราย แต่พบในการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงเพียง 4 ราย จากผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงทั้งหมด 30 ราย รองลงมาคือ ยารักษาวัณโรค ซึ่งพบว่าก่อให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันทั้งหมด 15 ราย โดยเป็นยาที่ก่อให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงและไม่รุนแรงพอกๆกัน ในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงพบว่ายา Phenytoin ซึ่งเป็นยากันชักชนิดหนึ่งนั้นก่อให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงมากที่สุด ในขณะที่กลุ่มการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงนั้นไม่พบว่ามีรายใดเกิดจากยา Phenytoin แต่กลับพบว่าเกิดจากยาในกลุ่ม Beta-lactams มากที่สุด ดังที่กล่าวไปข้างต้น

ผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันมีค่าระดับวิตามินดีเฉลี่ย 15.53 ± 7.11 ng/ml ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงมีค่าระดับวิตามินดีเฉลี่ย 13.56 ± 6.23 ng/ml จากการศึกษพบว่าระดับวิตามินดีในผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกัน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันนั้นพบผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง (< 10 ng/mL) มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานที่ใกล้เคียงกันทั้ง อายุ เพศ ภูมิภาค และโรคประจำตัว แต่เมื่อทำการศึกษาในกลุ่มย่อยเปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน

ชนิดรุนแรงกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกัน กลับพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน ชนิดรุนแรงมีระดับวิตามินดีที่ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกันเมื่อ ทำการศึกษาในกลุ่มย่อยเปรียบเทียบผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงกับกลุ่มผู้ป่วย แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงก็พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงมีระดับ วิตามินดีที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั้นหมายความว่าผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันนั้น ผู้ที่มี อาการรุนแรงกว่ามีแนวโน้มที่จะมีระดับวิตามินดีที่ต่ำกว่า และผู้ป่วยในกลุ่มแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน ชนิดรุนแรงมีความสัมพันธ์กับระดับวิตามินดีที่ต่ำ ซึ่งภาวะขาดวิตามินดีโดยเฉพาะภาวะขาดวิตามินดี รุนแรงอาจจะเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่ทำให้เกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันได้ แต่อาจจะต้องคำนึงถึง ภาวะการเจ็บป่วยหรือการแพ้ยารุนแรงก็อาจจะส่งผลกระทบต่อระดับวิตามินดีได้ ซึ่งหากเป็นไปได้อาจจะ ต้องมีการศึกษาระดับวิตามินดีในผู้ที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดการแพ้ยาชนิดรุนแรงก่อนที่จะเกิดการ แพ้ยาในอนาคต แต่ในทางปฏิบัติสามารถทำได้ยาก

จุดแข็งของการวิจัย

เนื่องจากไม่เคยมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันหรือ การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีกับการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันมาก่อนหน้า การศึกษานี้จึง เป็นการศึกษารายแรกที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับระดับวิตามินดีในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน ทำให้ได้ เห็นระดับวิตามินดีเฉลี่ยในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง รวมถึงพบ ความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีรุนแรงกับการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน ซึ่งสามารถนำไปศึกษาวิจัยต่อ ยอดในอนาคตได้

ข้อจำกัดในการวิจัย

- เนื่องจากการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงมีอุบัติการณ์ที่น้อยมาก จำนวนผู้ป่วยที่สามารถนำมาใช้ในการศึกษาจึงมีปริมาณไม่มาก ทางผู้ดำเนินการวิจัยจึงจำเป็นต้องเก็บข้อมูลทั้งแบบไปข้างหน้าและย้อนหลังเพื่อให้ได้ข้อมูลที่เพียงพอในกลุ่มผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรง
- เนื่องจากไม่สามารถควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อวิตามินดีในผู้ป่วยกลุ่มควบคุมได้ทั้งหมด ทางผู้วิจัยจึงได้ควบคุมผู้ป่วยกลุ่มควบคุมให้ได้รับยาชนิดเดียวกันกับผู้ป่วยในกลุ่มทดลอง และคัดเลือกผู้ป่วยกลุ่มควบคุมให้มีอายุ โรคประจำตัว ภูมิภานาให้ได้ใกล้เคียงกับผู้ป่วยกลุ่มทดลองมากที่สุด
- งานวิจัยนี้ผู้ป่วยและอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการเป็นผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาทที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เท่านั้น ซึ่งอาจจะไม่ได้เป็นตัวแทนของประชากรส่วนมากที่ได้รับการวินิจฉัยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน
- ระดับวิตามินดีเฉลี่ยของประชากรในกรุงเทพมหานครและในแต่ละภาคของประเทศไทยค่อนข้างแตกต่างกันมาก ซึ่งงานวิจัยนี้ผู้ป่วยและอาสาสมัครส่วนใหญ่อาศัยอยู่ในกรุงเทพมหานครซึ่งเป็นจังหวัดที่มีระดับวิตามินดีต่ำที่สุดในประเทศไทย ทำให้การเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับวิตามินดีอาจไม่เห็นความแตกต่างชัดเจนมากนัก

5.2 สรุปผล

ผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่มีภาวะขาดวิตามินดี และมากกว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงพบภาวะขาดวิตามินดีรุนแรง นอกจากนี้ยังพบว่าระดับวิตามินดีในผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงมีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับยาชนิดเดียวกันและมีค่าต่ำกว่าผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งระดับวิตามินดีที่ต่ำอาจจะเป็นปัจจัยที่ก่อให้เกิดการเกิดการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันชนิดรุนแรงซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

5.3 ข้อเสนอแนะ

หากเป็นไปได้หรือมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต ควรมีการเก็บข้อมูลวิจัยระดับวิตามินดีในผู้ป่วยแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันจากโรงพยาบาลหลายๆแห่ง และกระจายครบทุกภาคของประเทศไทย เนื่องจากระดับวิตามินดีในแต่ละภาคของประเทศไทยมีค่าแตกต่างกันมาก รวมถึงอาจเพิ่มจำนวนผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมและเพิ่มการควบคุมปัจจัยรบกวนต่างๆเพิ่มเติม เช่น อาชีพ เป็นต้น



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บรรณานุกรม

1. ข้อเสนอแนะเกี่ยวกับภาวะขาดวิตามินดีในคนไทย [Internet]. 2560. Available from: http://www.thaiendocrine.org/th/wp-content/uploads/2017/10/Vit-D-Booklet-20page_update-9Sep17-2.pdf.
2. Chailurkit L-o, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. Regional variation and determinants of vitamin D status in sunshine-abundant Thailand. BMC public health. 2011;11(1):1-7.
3. Quirk SK, Rainwater E, Shure AK, Agrawal DK. Vitamin D in atopic dermatitis, chronic urticaria and allergic contact dermatitis. Expert review of clinical immunology. 2016;12(8):839-47.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. New England journal of medicine. 2007;357(3):266-81.
5. İnce B. Vitamin D and systemic effects of vitamin D deficiency. Selcuk Medical Journal. 2018;34(2):84-9.
6. Mathieu C, Gysemans C, Giuliatti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. Diabetologia. 2005;48(7):1247-57.
7. Kearns MD, Alvarez JA, Seidel N, Tangpricha V. Impact of vitamin D on infectious disease. The American journal of the medical sciences. 2015;349(3):245-62.
8. Shamsi U, Khan S, Azam I, Habib Khan A, Maqbool A, Hanif M, et al. A multicenter case control study of association of vitamin D with breast cancer among women in Karachi, Pakistan. PLoS One. 2020;15(1):e0225402.
9. Fakhri MG, Trump DL, Johnson CS, Tian L, Muindi J, Sunga AY. Chemotherapy is linked to severe vitamin D deficiency in patients with colorectal cancer. International journal of colorectal disease. 2009;24(2):219-24.
10. Fisher SA, Rahimzadeh M, Brierley C, Gratton B, Doree C, Kimber CE, et al. The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review. PloS one. 2019;14(9):e0222313.
11. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the

immune system. *Current opinion in pharmacology*. 2010;10(4):482-96.

12. Frieri M, Valluri A, editors. Vitamin D deficiency as a risk factor for allergic disorders and immune mechanisms. *Allergy and Asthma Proceedings*; 2011: OceanSide Publications.

13. Mirzakhani H, Al-Garawi A, Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *Clinical & Experimental Allergy*. 2015;45(1):114-25.

14. Schrijvers R, Gilissen L, Chiriac AM, Demoly P. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. *Clinical and translational allergy*. 2015;5(1):1-10.

15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1981;30(2):239-45.

16. Peyriere H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2006;155(2):422-8.

17. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—a clinical reaction pattern. *Journal of cutaneous pathology*. 2001;28(3):113-9.

18. Bock G, Prietl B, Mader JK, Höller E, Wolf M, Pilz S, et al. The effect of vitamin D supplementation on peripheral regulatory T cells and β cell function in healthy humans: a randomized controlled trial. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2011;27(8):942-5.

19. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Frontiers in physiology*. 2014;5:151.

20. Li F, Peng M, Jiang L, Sun Q, Zhang K, Lian F, et al. Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration*. 2011;81(6):469-75.

21. Bakhshae M, Sharifian M, Esmatinia F, Rasouljan B, Mohebbi M. Therapeutic

effect of vitamin D supplementation on allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(10):2797-801.

22. Tuchinda P, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Arunkajohnsak S, Sriussadaporn S. Relationship between vitamin D and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Clinical and translational allergy.* 2018;8(1):51.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวณัฐธิญา ผลหมู่
วัน เดือน ปี เกิด	5 ธันวาคม 2529
สถานที่เกิด	โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2555 ปริญญาแพทยศาสตรบัณฑิต วิทยาลัยแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต
	พ.ศ. 2561 วุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี กรมการแพทย์
	พ.ศ. 2564-2565 แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกัน ทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	88/201 หมู่บ้านพรพิศ 2 หมู่ 2 ตำบลบ้านกรด อำเภอบางปะอิน จังหวัดพระนครศรีอยุธยา 13160
ผลงานตีพิมพ์	Pholmoo N, Bunchorntavakul C, Characteristics and outcomes of Acetaminophen overdose and hepatotoxicity in Thailand. J Clin Transl Hepatol 2019;7(2):1-8. doi: 10.14218/JCTH.2018.00066.
รางวัลที่ได้รับ	รางวัลแพทย์ประจำบ้านต่อยอดดีเด่น ประจำปี 2564 ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย