


การศึกษาความถูกต้องของการทดสอบการแพ้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะแพ้ยากลุ่ม
เพนนิซิลลินด้วยชุดทดสอบที่เตรียมขึ้นเอง เปรียบเทียบกับชุดทดสอบจากบริษัท



นาย พงษ์ศักดิ์ วัจรัตน์โสภณ

ศูนย์วิทยพัทยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2552

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ACCURACY OF PENICILLIN TESTING IN PATIENTS WITH SUSPECTED PENICILLIN
ALLERGY COMPARING BETWEEN IN-HOUSE PENICILLIN TEST REAGENT AND
COMMERCIALY AVAILABLE PENICILLIN TESTING KIT

Mr. Pongsak Wangrattanasopon

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2009

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาความถูกต้องของการทดสอบการแพ้ยาในกลุ่ม
ผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลิน ด้วยชุดทดสอบที่
เตรียมขึ้นเอง เปรียบเทียบกับชุดทดสอบจากบริษัท

โดย

นาย พงษ์ศักดิ์ วังรัตนโสภณ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตทะนง แก้วสงคราม

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม


ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รัชชังธรรม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



.....
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราดุลย์)

คณบดีคณะแพทยศาสตร์

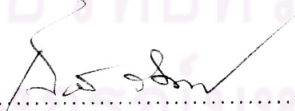
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


.....
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุ์จินดา)


ประธานกรรมการ


.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตทะนง แก้วสงคราม)

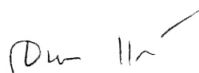
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก


.....
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รัชชังธรรม)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม


.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สารัช สุนทรโยธิน)

กรรมการ


.....
(พันเอก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ อธิก แสงอาสภวิริยะ)

กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

พงษ์ศักดิ์ วัชรตันโสภณ: การศึกษาความถูกต้องของการทดสอบการแพ้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะแพ้ยาในกลุ่มเพนิซิลลินด้วยชุดทดสอบที่เตรียมขึ้นเองเปรียบเทียบกับชุดทดสอบจากบริษัท(ACCURACY OF PENICILLIN TESTING IN PATIENTS SUSPECTED PENICILLIN ALLERGY BETWEEN IN-HOUSE PENICILLIN TEST REAGENT AND COMMERCIALY AVAILABLE PENICILLIN TESTING KIT) อ.ที่
 ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผศ.นพ.เจตทะนง แก้วสงคราม ,อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : ศ.นพ.เกียรติ
 รัชรัฐธรรม, 93 หน้า.

ความสำคัญและที่มา : ยาปฏิชีวนะกลุ่มเพนิซิลลินเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย มีผู้ป่วยจำนวนมากมีประวัติแพ้ยาเพนิซิลลิน แพทย์มักจะหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้โดยไปใช้ยาในกลุ่มอื่นแทน ซึ่งมีผลทั้งในด้านประสิทธิภาพและค่าใช้จ่ายในการรักษา ทั้งนี้เนื่องจากการทดสอบการแพ้ยาเพนิซิลลินทางผิวหนังไม่ได้มีใช้กันอย่างแพร่หลายและน้ำยาทดสอบยังมีราคาแพงในปัจจุบัน

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาถึงความถูกต้องของชุดน้ำยาทดสอบการแพ้ยาที่เตรียมขึ้นเองเปรียบเทียบกับชุดทดสอบจากบริษัท

วิธีการศึกษา : ทำการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังด้วยชุดน้ำยาทดสอบที่เตรียมขึ้นเองเปรียบเทียบกับชุดทดสอบจากบริษัท ในอาสาสมัครที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มเพนิซิลลินแบบเฉียบพลัน

ผลการศึกษา : จากการศึกษาในจำนวนผู้ป่วย 51 คน ที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มเพนิซิลลินแบบเฉียบพลัน พบว่า 31.4 % ให้ผลบวกกับชุดทดสอบจากบริษัท เมื่อชุดน้ำยาทดสอบที่เตรียมขึ้นเองทดสอบโดยใช้ชุดทดสอบจากบริษัทเป็นเครื่องมือมาตรฐานพบว่า ชุดน้ำยาที่เตรียมขึ้นเองมีความไว 87.5% ความจำเพาะ 85.71% ความถูกต้อง 86.26% ค่าทำนายเมื่อผลทดสอบเป็นลบ 93.75% โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ให้ผลบวกกับการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังไม่มีผลข้างเคียงรุนแรงจากการทดสอบ

สรุปผลการศึกษา : การใช้น้ำยาทดสอบการแพ้ยาเพนิซิลลินที่เตรียมขึ้นเองให้ผลการทดสอบใกล้เคียงกับชุดทดสอบจากบริษัท (DAP kit) ซึ่งน่าจะได้ประโยชน์ในการวินิจฉัยการแพ้ยาเพนิซิลลินแบบเฉียบพลัน เนื่องจากสามารถเตรียมได้เอง ราคาไม่แพงและให้ผลการทดสอบใกล้เคียงกับการทดสอบด้วยชุดทดสอบจากทางบริษัท อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการวิจัยนี้คือในกรณีที่ให้ผลลบไม่สามารถบอกได้ว่า หากอาสาสมัครได้รับยาในกลุ่มเพนิซิลลินแล้วจะเกิดปฏิกิริยาแพ้หรือไม่อย่างไร จึงควรมีการวิจัยต่อไปในอนาคต

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....

สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....

ปีการศึกษา.....2552.....

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5174794330 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : PENICILLIN ALLERGY/ IN-HOUSE PENICILLIN TEST REAGENT/COMMERCIAL AVAILABLE PENCILLIN TESTING KIT

PONGSAK WANGRATTANASOPON :ACCURACY OFPENICILLIN TESTING IN PATIENTS SUSPECTED PENICILLIN ALLERGY BETWEEN IN-HOUSE PENICILLIN TEST REAGENT AND COMMERCIALY AVAILABLE PENICILLIN TESTING KIT. THESIS ADVISOR :ASST.PROF.JETTANONG KLAEWSONGKRAM, M.D.,THESIS CO-ADVISOR : PROF.KIAT RUXRUNGTHAM,M.D.,93 pp.

Background & objective : Penicillin and its derivatives are prescribing worldwide .10-20% of patients reported a penicillin allergy as a result ,most doctors prefer to switch to non peniciilin group antibiotics which may inappropriately associate with a higher cost and may compromise the treatment outcomes. The objective of our study was to determine the accuracy of an in-house penicillin test reagent compared with commercial available kit (DAP kit).

Methods : Skin tests both SPT and IDT were performed in the patients with a history of immediated hypersensitivity reaction to penicillin by using In-house penicillin test reagent and commercial available kit (DAP kit) .

Results : IDT but not SPT were positive in 31.4% when teste with commercial available kit (DAP kit) where as 37% positive with in-house penicillin test reagent. In-house penicillin test reagent has sensitivity 87.5%, specificity 85.7%,accuracy 86.27% and negative predictive value 93.75% , no serious adverse reaction is observed

Conclusion : The in-house penicillin test reagent may have a diagnostic value in the patients who experienced allergic reaction to penicillin group antibiotics.

Department : Medicine

Student's Signature

Field of Study : Medicine

Advisor's Signature

Academic Year : 2009

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เนื่องด้วยความอนุเคราะห์เป็นอย่างดีของผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตทะนง แก้วสงคราม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์และศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รัชชรุ่งธรรมอาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ที่ได้กรุณาแนะนำแนวทาง ข้อคิดเห็นในการทำวิจัย การวิเคราะห์ ประมวลผล และนำเสนอข้อมูล

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฮิโรชิ จันทาภากุล ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆ ในการทำวิจัย

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่และพยาบาลแผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัย

ขอขอบคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการทำวิจัยด้วยความเต็มใจ

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิรัช เมฆอนันต์วิรัช นายแพทย์ สวัสดิ์ บุญปียทัศน์ นายแพทย์ บุญธร ตันวรเศรษฐี นายแพทย์ สุรฤกษ์ดี ขาวละออ นางสาว สุปราณี บุรณประดิษฐ์กุล และนาย ภัทรวรรจ ตันติวรสิทธิ์ ที่ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัย

ขอขอบคุณบิดา มารดา และพี่น้องอันเป็นที่รักยิ่ง ที่เป็นกำลังใจมาโดยตลอด

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ ประจำปีงบประมาณ 2551

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	2
1.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	3
1.6 รูปแบบการวิจัย.....	3
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	3
1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	4
1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	4
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 ยาปฏิชีวนะกลุ่มเพนนิซิลลิน.....	7
2.2 การวินิจฉัยการแพ้ากลุ่มเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลัน.....	21
2.3 การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง.....	32
2.4 ปรีทอร์ศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	47
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	49
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	49

3.2 ขั้นตอนการทำวิจัย.....	50
3.3 การสังเกตและการวัด.....	52
3.4 วิธีการหรือสิ่งแทรกแซง.....	53
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	53
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	53
3.7 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข.....	54
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	55
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	65
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย.....	71
รายการอ้างอิง.....	73
ภาคผนวก.....	80
ภาคผนวก ก รายละเอียดการศึกษาระดับปริญญาโท.....	81
ภาคผนวก ข เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	85
ภาคผนวก ค แบบบันทึกข้อมูล.....	89
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	93

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	แสดงการจำแนกชนิดต่างๆของยากุ่มเพนนิซิลลิน.....	8
2	แสดงความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยากุ่มเพนนิซิลลินชนิดต่างๆ.....	11
3	แสดงการแบ่งชนิดของการแพ้ยาเพนนิซิลลินตามระยะเวลา.....	21
4	แสดงการแบ่งประเภทของอาการที่เกิดจากปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลันจาก ยาเพนนิซิลลินโดยแบ่งตามความรุนแรงของอาการทางคลินิก.....	24
5	แสดงยาที่อาจเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม (cross reaction)	25
6	แสดงความเข้มข้นที่เหมาะสมของน้ำยาชนิดต่างๆที่ในการทดสอบ.....	26
7	ความแตกต่างระหว่างการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT และ IDT....	38
8	ผลของยาชนิดต่างๆที่มีต่อการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง.....	40
9	สาเหตุที่ทำให้เกิดผลบวกลวงและผลลบลวงจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง.	43
10	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่เข้ารับการทดสอบทางผิวหนัง.....	56
11	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการทดสอบ.....	57
12	แสดงผลการทดสอบทางผิวหนังด้วยน้ำยา DAP.....	61
13	แสดงประสิทธิภาพของ in-house penicillin test reagent เมื่อเปรียบเทียบกับ DAP และ minor determinant in DAP.....	63

สารบัญภาพ

รูปที่		หน้า
1	แสดงโครงสร้างของยาเพนนิซิลลิน.....	7
2	แสดงโครงสร้างของยากุ่มเพนนิซิลลิน ชนิดต่างๆ.....	9
3	แสดงโครงสร้างของ Major และ minor determinant ชนิดต่างๆ.....	22
4	แสดงลักษณะของน้ำยา DAP.....	28
5	แสดงแนวทางการวินิจฉัยการแพ้ยาเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลัน.....	31
6	แสดงวิธีการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT และ IDT.....	37

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่		หน้า
1	แสดงร้อยละของผู้ป่วยตามระดับความน่าจะเป็นของการแพ้ยา.....	58
2	แสดงร้อยละของผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงของอาการแพ้ยา.....	59
3	แสดงร้อยละของผู้ป่วยตามชนิดของยาที่แพ้.....	59
4	แสดงจำนวนผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงของอาการแพ้ยาและผลการทดสอบ...	62
5	แสดงจำนวนผู้ป่วยตามชนิดของยาที่มีอาการแพ้และผลการทดสอบ.....	62
6	แสดงผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังด้วยชุดทดสอบการแพ้ยาเพนนิซิลลินจาก การศึกษาต่างๆ.....	68

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

IDT	intradermal (intracutaneous) skin test
IgE	immunoglobulin E
kg	kilogram
mg	milligram
mL	milliliter
mm	millimeter
mU	million unit
PGS	penicillin G sodium
SPT	skin prick test
μg	microgram
μMol/ml	micromole per milliliter
U	unit

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Background and rationale)

ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้กันอย่างแพร่หลายทั่วโลก ตั้งแต่ต้นศตวรรษที่ 20 รวมถึงในประเทศไทย เนื่องจากมีข้อบ่งชี้กว้างขวางในการรักษาโรคติดเชื้อกลุ่มต่างๆ อย่างไรก็ตาม อัตราการแพ้ยาเพนนิซิลลินที่ได้จากผู้ป่วยก็อยู่ในระดับที่สูง มีรายงานการแพ้ยาเพนนิซิลลินที่ได้จากประวัติผู้ป่วยอยู่ในอัตราประมาณ 10-20% ของผู้ป่วยที่ใช้ยาทั้งหมด [1] โดยมีอาการแสดงออกต่างๆกัน ได้แก่ อาการลมพิษ ผื่นแดงคัน หายใจลำบาก หลอดลมตีบ หอบหืดกำเริบ จนถึงภาวะการหายใจล้มเหลว ความดันโลหิตต่ำ และอาจถึงกับเสียชีวิตได้ [2]

อย่างไรก็ตาม อัตราการแพ้ยาเพนนิซิลลินที่ได้จากผู้ป่วยพบว่า มีความคลาดเคลื่อนสูงมาก กล่าวคือ เมื่อนำผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยว่าแพ้ยาเพนนิซิลลิน มาทำการทดสอบผิวหนังพบว่าเพียงประมาณ 10-15% ของผู้ป่วยดังกล่าวที่ผลการตรวจสอบยืนยันว่าแพ้ยาเพนนิซิลลินจริง [3] ผู้ป่วยส่วนใหญ่เมื่อได้รับการรักษาทดสอบการแพ้ยาแล้วพบว่าสามารถได้ยาในกลุ่มนี้ได้อย่างปลอดภัย นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยมีอัตราการแพ้ยาลดลง เมื่อหยุดใช้ยาเป็นเวลานาน [4] และอาจกลับมาใช้ยาได้อีกเมื่อระยะเวลาผ่านไปนานพอ [5,6]

การวินิจฉัยการแพ้ยาในประเทศไทยในปัจจุบัน ส่วนใหญ่ยังใช้วิธีการซักประวัติและตรวจร่างกายเป็นส่วนใหญ่ เนื่องจากยังไม่มีมาตรฐานห้องปฏิบัติการที่ได้มาตรฐาน เพื่อช่วยการวินิจฉัยการแพ้ยา [7] ภาวะการแพ้ยาแบบเฉียบพลันสามารถทำการทดสอบทางผิวหนัง (skin prick test และ intradermal test) ได้ เช่น ในกรณีของยา penicillin แต่ต้องนำเข้า reagents จากต่างประเทศ การวินิจฉัยการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันทางห้องปฏิบัติการยังไม่มีวิธีการปฏิบัติอย่างจริงจังในประเทศไทย การวินิจฉัยการแพ้ยาในประเทศไทยจึงเป็นการวินิจฉัยจากประวัติเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งมีความคลาดเคลื่อนได้มาก อาทิเช่น ในกรณีของผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ penicillin ตรวจพบว่าแพ้เพียง 10-20% ของผู้ที่ประวัติว่าแพ้ทั้งหมดเท่านั้นจริงด้วยการทำ skin test [7-9] ผู้ป่วยสงสัยว่าจะแพ้ยาต่างๆ ในประเทศไทย จึงมักจะลงเอยด้วยการที่แพทย์มักจะหลีกเลี่ยงยากกลุ่มดังกล่าวที่สงสัย แล้วไปให้ยาในกลุ่มอื่น ซึ่งอาจจะมีราคาแพงกว่า หรืออาจไม่ตรงกับโรคที่ต้องการรักษา ก่อให้เกิดการใช้ยาที่ไม่จำเป็น และสิ้นเปลืองเงินตราต่างประเทศในการซื้อยาโดยไม่จำเป็น

1.2 คำถามของการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question)

ชุดทดสอบการแพ้ยาเพนิซิลลินทางผิวหนังที่เตรียมขึ้นเองให้ผลทดสอบเทียบเท่ากับชุดทดสอบการแพ้ยาเพนิซิลลินจากบริษัทหรือไม่

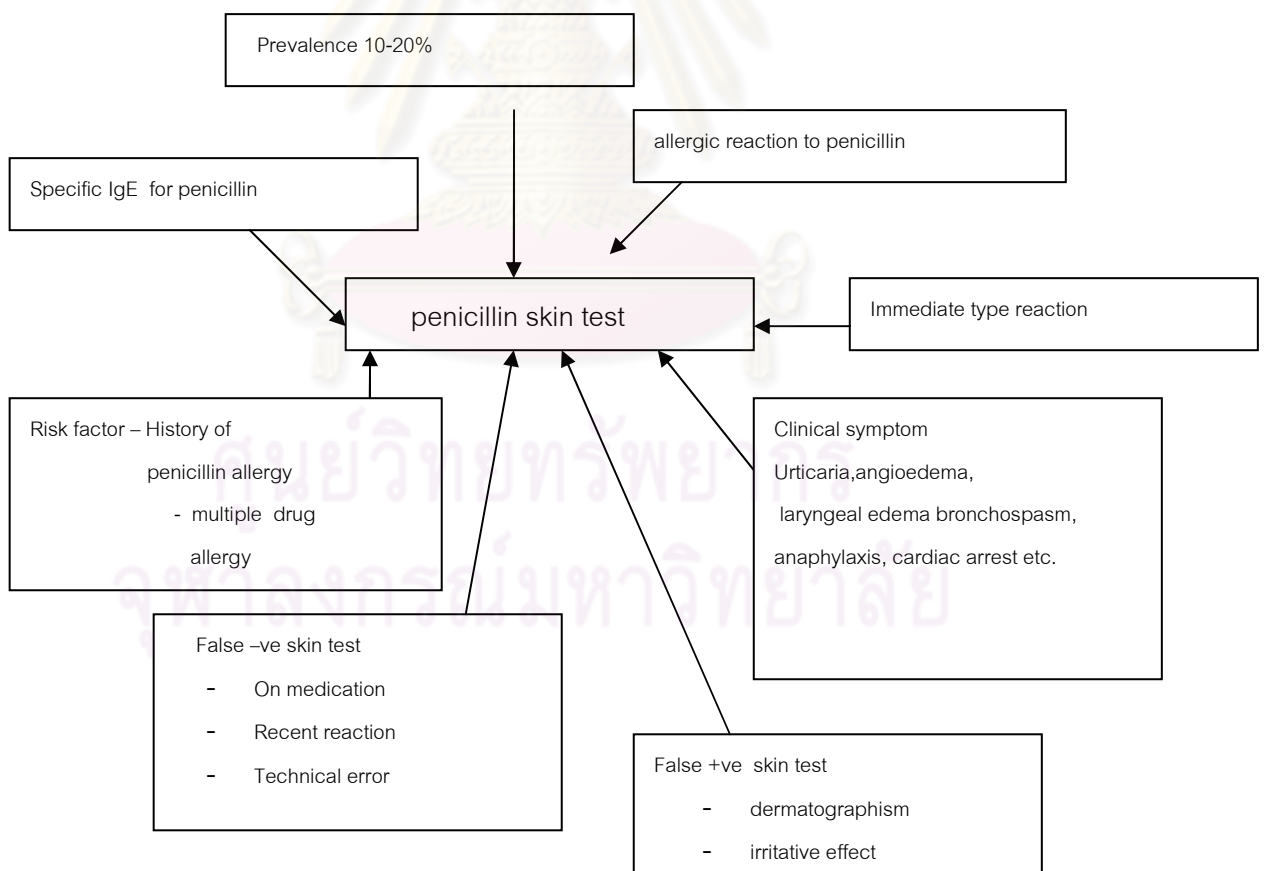
คำถามรอง (Secondary research question)

-ไม่มี

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

-เพื่อประเมินประสิทธิภาพของชุดทดสอบการแพ้ยาเพนิซิลลินทางผิวหนังที่เตรียมขึ้นเองเปรียบเทียบกับชุดทดสอบจากบริษัท

1.4 กรอบแนวความคิดการในวิจัย (conceptual framework)



1.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definitions)

การทดสอบการแพ้ยาได้ผลบวก หมายถึง การเกิดตุ่มนูน(wheal)ขนาดมากกว่ารอยขีด 3 มิลลิเมตรในกรณีสะกิดผิวหนัง หรือขนาดของตุ่มนูนใหญ่ขึ้นกว่าเดิมมากกว่า 3 มิลลิเมตรขึ้นไปในกรณีฉีดน้ำยาเข้าในชั้นผิวหนัง

1.6 รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยแบบ descriptive study (diagnostic test)

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

การวิจัยนี้จะทำการทดสอบการแพ้ยา Penicillin ในผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยว่ามีอาการแพ้ โดยทำการสะกิดด้วยน้ำยาบนผิวหนัง และฉีดน้ำยาเข้าในชั้นผิวหนังผู้ที่มีอาการแพ้จะมีอาการคัน และมีตุ่มบวมขึ้นเฉพาะที่ตรงบริเวณที่ฉีดซึ่งจะหายไปตัวเอง ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นแบบ systemic reactions พบได้น้อยมาก พบได้ประมาณ 0.002-0.02 % ซึ่งปัจจัยเสี่ยงส่วนใหญ่ได้แก่การทำทดสอบในเด็กเล็ก ผู้ป่วยที่มีประวัติ anaphylaxis มาก่อนสตรีตั้งครรภ์ และเกิดจากการทำ intradermal test หรือการทำ prick-to- prick test ด้วยผักหรือผลไม้สดที่มีความเข้มข้นของ allergen ในขนาดที่สูงเท่านั้น

สำหรับการทดสอบการแพ้ยาเพนิซิลลินทางผิวหนังนั้น ได้เคยมีผู้ทำการทดสอบมาแล้วหลายครั้งในต่างประเทศ ไม่พบว่าผู้ที่ได้รับการทดสอบมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงแต่อย่างใด นอกจากอาจอาการคันและบวมแดงเฉพาะตำแหน่งที่ทำการทดสอบเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ซึ่งจะหายเป็นปกติภายใน 1 วันหลังการทดสอบ [4,9]

แต่อย่างไรก็ตามการวิจัยนี้ทำโดยบุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งมีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยและทำการตรวจในที่ซึ่งมีอุปกรณ์สำหรับช่วยเหลือกรณีเกิดเหตุการณ์ฉุกเฉินเพื่อความปลอดภัยในระดับสูงสุดแก่ผู้ป่วย โดยมีการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นอย่างใกล้ชิด และยังมีการเฝ้าติดตามหลังจากที่ทำการทดสอบเสร็จสิ้นแล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 1/2 ชั่วโมง ถ้าหากอาสาสมัครเกิดภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นจะได้รับยา Adrenalin 0.3 cc เข้ากล้ามเนื้อโดยทันทีและจะติดตามอาการอย่างใกล้ชิดจนอาสาสมัครอยู่ในภาวะปกติ

สำหรับความปลอดภัยของน้ำยาที่เตรียมขึ้นมานั้น(Inhouse-Alkaline treated penicillin) เนื่องจากเตรียมจากยา เพนิซิลลินที่ใช้สำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำที่ใช้กันอยู่ทั่วไป การใช้น้ำยาในปริมาณน้อยๆเพื่อนำมาทดสอบทางผิวหนังจึงมีความปลอดภัยสูง ถึงแม้ว่าจะไม่เคยมีการ

ทดสอบในสัตว์ทดลองมาก่อนแต่ได้เคยมีผู้เตรียมน้ำยาด้วยวิธีเดียวกันนี้มาทดสอบในมนุษย์ ไม่พบว่ามีผลแทรกซ้อนจากการนำมาทดสอบทางผิวหนังแต่อย่างใด [9]

น้ำยาที่เหลือจากการทดสอบทุกชนิดจะถูกส่งไปทำลายทิ้งที่ห้องปฏิบัติการชั้น 10 ตึก อปร. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยวิธีหนึ่งทำลายด้วยความร้อน (Autoclave)

ในการศึกษานี้ ก่อนทำการศึกษาผู้ป่วยจะได้รับการชี้แจงขั้นตอนการศึกษา และภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นอย่างละเอียด และมีหนังสือยินยอมจากผู้ป่วยก่อนทำ

1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการทำ Skin test เช่น ไม่สามารถหยุดยาดังกล่าวข้างต้นได้ หรือมีสภาพร่างกายไม่เหมาะสมดังข้อตกลงข้างต้น ก็ไม่สามารถใช้วิธีนี้ในการทดสอบได้

1.9 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefits & applications)

เพื่อประเมินประสิทธิภาพการตรวจสอบการแพ้ยา Penicillin ด้วยน้ำยาตรวจสอบที่เตรียมขึ้นเองว่ามีประสิทธิภาพเทียบเท่า Commercial available DAP kit ที่ต้องสั่งซื้อจากต่างประเทศหรือไม่

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

2.1 ยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillin

2.1.1. โครงสร้างของยากลุ่มเพนนิซิลลิน

2.1.2. ยากลุ่มเพนนิซิลลิน ชนิดต่างๆ

2.1.2.1 natural penicillin

2.1.2.2 penicillinase resistant penicillins

2.1.2.3 extended spectrum penicillins

2.1.2.4 penicillin plus β -lactamase inhibitors

2.1.3. กลไกการออกฤทธิ์

2.1.4. เกสัชจลศาสตร์

2.1.5. ผลข้างเคียง

2.1.5.1. Hypersensitivity reaction

2.1.5.2. Dermatologic manifestation

2.1.5.3. Serum sickness

2.1.5.4. Neurologic reaction

2.1.5.5. Pulmonary reaction

2.1.5.6. Gastrointestinal reaction

2.1.5.7. Hepatobiliary reaction

2.1.5.8. Hematologic reaction

2.1.6 สรุป

2.2 การวินิจฉัยการแพ้ยากลุ่มเพนนิซิลลิน antibiotic แบบเฉียบพลัน

2.2.1 การประเมินทางคลินิก(Clinical evaluation)

2.2.2 ปฏิกริยาข้ามกลุ่ม (cross reactivity)

2.2.3 การทดสอบทางผิวหนัง (skin test)

- 2.2.3.1 วิธีการทดสอบ (skin test methods)
- 2.2.3.2 น้ำยาที่ใช้ทดสอบ (reagent)
 - 2.2.3.2.1 commercial available penicillin testing kit (DAP kit)
- 2.2.3.3 การแปลผล (interpretation)
- 2.2.3.4 ความไวและความจำเพาะของการทดสอบ (sensitivity & specificity)
- 2.2.3.5 ผลข้างเคียงของการทดสอบ
- 2.2.4 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - 2.2.5.1. Hypersensitivity reaction
 - 2.2.5.2. specific IgG for penicillin
 - 2.2.5.3. histamine release test
 - 2.2.5.4. basophil activation test
- 2.2.5 drug provocation test
- 2.2.6 แนวทางการวินิจฉัย

2.3. การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง

- 2.3.1 พยาธิสรีรวิทยาของการตอบสนองทางผิวหนังในปฏิกิริยาภูมิแพ้
- 2.3.2 ข้อบ่งชี้ในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง
- 2.3.3 ส่วนประกอบสำคัญในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง
- 2.3.4 วิธีการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง
- 2.3.5 ปัจจัยที่มีผลต่อการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง
- 2.3.6 การแปลผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง
- 2.3.7 ความปลอดภัยของการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง
- 2.3.8 การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังเพื่อวินิจฉัยการแพ้ยา

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.4 ปรีทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 ยาปฏิชีวนะกลุ่มเพนนิซิลลิน

ยากลุ่ม Beta-lactam antibiotic เป็นยาที่ใช้กันแพร่หลาย โดยลักษณะของยาในกลุ่มนี้มีลักษณะโครงสร้างที่เป็น Beta-lactam ring ตัวยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วย

- Penicillins
- Cephalosporins
- Cephamycins
- Carbapenems
- Monolactams

ตัวยา Penicillin นั้น คิดค้นได้ตั้งแต่ ปี คศ.1929 โดยผลิตจากเชื้อราที่ชื่อ penicillium notatum และเริ่มมีการใช้เป็นยาปฏิชีวนะในปี คศ.1941 [10] หลังจากนั้นได้มีการคิดค้นและพัฒนา กลุ่มยา Beta-lactam เรื่อยมาจนปัจจุบัน ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงยาปฏิชีวนะกลุ่มเพนนิซิลลิน เท่านั้น ส่วนยา beta-lactam กลุ่มอื่นๆสามารถหาได้จากบทความที่มีการตีพิมพ์ได้ทั่วไป

2.1.1 โครงสร้างของยาปฏิชีวนะกลุ่มเพนนิซิลลิน

ยาปฏิชีวนะกลุ่ม Beta-lactam จะประกอบไปด้วย Beta-lactam ring ,side chain และมีวงแหวนอื่นๆ เป็นส่วนประกอบ ซึ่งจะแตกต่างกันไปตามชนิดของยาปฏิชีวนะนั้นๆ เช่น ตัวยาเพนนิซิลลิน จะมี thiazolidine ring จับอยู่กับ Beta-lactam ring และมี side chain ที่แตกต่างกันไป การปรับเปลี่ยน side chain ทำให้เกิดยาปฏิชีวนะกลุ่มเพนนิซิลลิน ชนิดต่างๆ ที่ให้ผลในการต่อต้านเชื้อแบคทีเรียที่แตกต่างกันออกไป ซึ่งโดยส่วนใหญ่ จะทำให้มีผลต่อแบคทีเรีย แกรมลบเพิ่มมากขึ้น

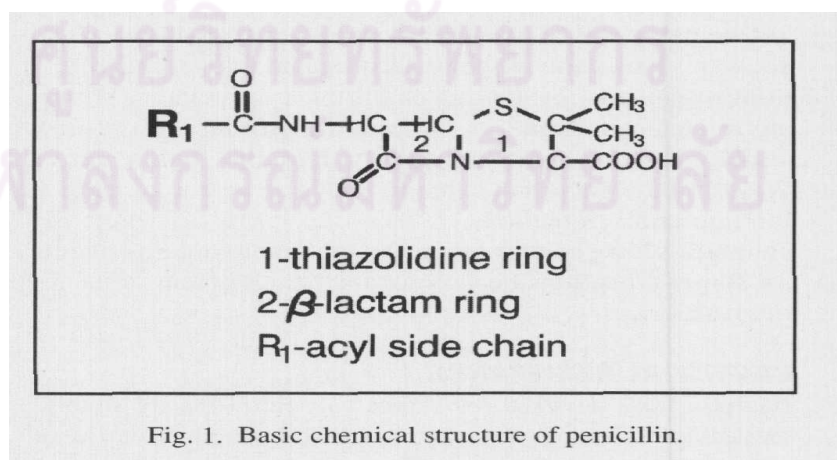


Fig. 1. Basic chemical structure of penicillin.

รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของยาเพนนิซิลลิน [10]

ตารางที่ 1 แสดงการจำแนกชนิดต่างๆของยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน [10]

Type and generic name	Representative brand names
<i>Natural penicillins</i>	
Penicillin G (benzylpenicillin)	Pfizerpen
Penicillin G procaine	Wycillin
Penicillin G benzathine	Bicillin L-A
Phenoxymethyl penicillin (penicillin V)	Pen·Vee K
<i>Penicillinase-resistant penicillins</i>	
Methicillin*	(Staphcillin)
Oxacillin	Bactocill, Prostaphlin
Nafcillin	Nafcil, Unipen
Cloxacillin	Cloxapen
Dicloxacillin	Dynapen, Pathocil
<i>Aminopenicillins</i>	
Ampicillin	Omnipen
Amoxicillin	Amoxil, Wymox
Bacampicillin	Spectrobid
<i>Carboxypenicillins</i>	
Carbenicillin	Geopen
Ticarcillin	Ticar
<i>Ureidopenicillins</i>	
Mezlocillin	Mezlin
Azlocillin*	(Azlin)
Piperacillin	Pipracil
<i>Penicillin plus β-lactamase inhibitors</i>	
Amoxicillin-clavulanic acid	Augmentin
Ampicillin-sulbactam	Unasyn
Ticarcillin-clavulanic acid	Timentin
Piperacillin-tazobactam	Zosyn

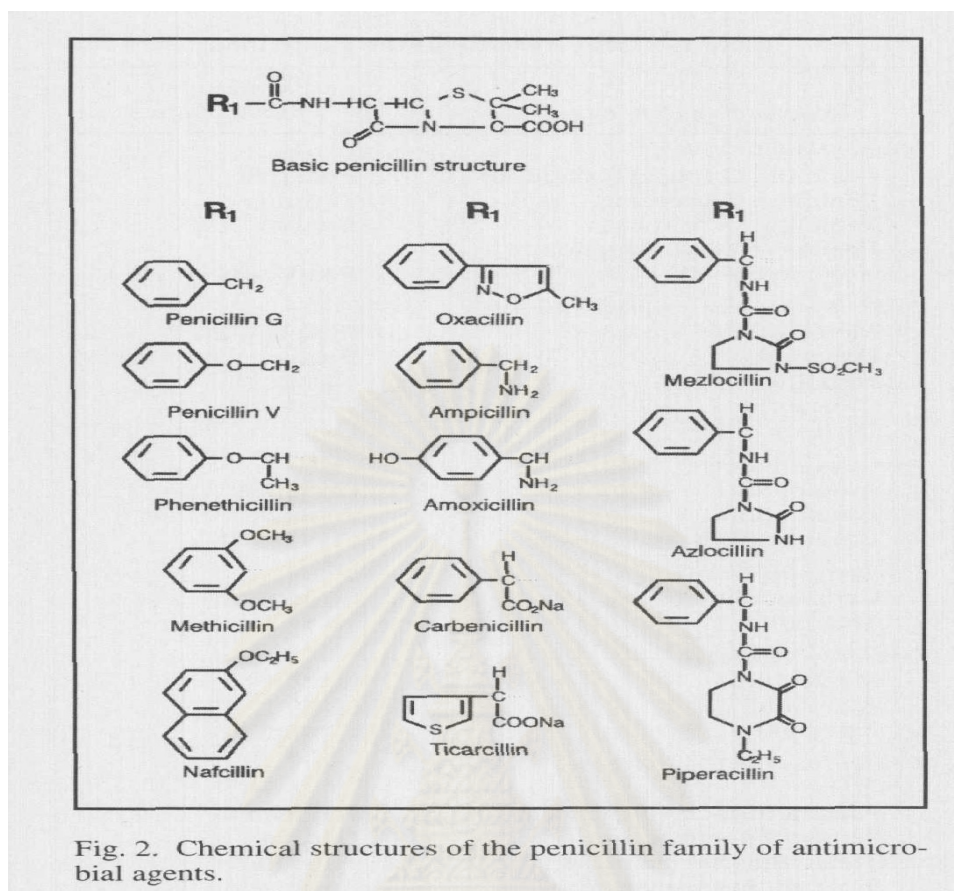
*Discontinued in the United States.

2.1.2 ยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน ชนิดต่างๆ

การแบ่งยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน สามารถแบ่งออกได้หลายแบบ แต่ที่ได้รับความนิยม การแบ่ง

ดังนี้

1. Natural penicillins
2. Penicillinase-resistant Penicillins
3. Extended-spectrum Penicillins
4. Penicillin plus β -lactamase inhibitors



รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของยากลุ่มเพนนิซิลลิน ชนิดต่างๆ [10]

2.1.2.1 Natural penicillin

1. Aqueous Crystalline Penicillin G

เป็นยาที่ใช้บริหารทางหลอดเลือดดำ และระดับยาที่สูงอย่างรวดเร็วในกระแสเลือด ใช้รักษาการติดเชื้อเช่น ลิ้นหัวใจอักเสบ(Endocarditis) หรือเยื่อหุ้มสมองอักเสบ(Meningitis) ที่มิสาเหตุมาจากเชื้อที่ตอบสนองต่อยานี้ การให้ยาในขนาด 20-40 ล้านยูนิต (mU) จะทำให้มีประสิทธิภาพในการรักษาและระดับยาที่สูงและคงที่ ส่วนใหญ่แล้วระดับยามักจะไม่พบในกระแสเลือดเมื่อเวลาผ่านไป 3-6 ชั่วโมง ซึ่งแล้วแต่ขนาดยาที่ให้ ค่าครึ่งชีวิต(half life) ของยาประมาณ 30 นาที แต่อาจเพิ่มขึ้นเป็น 10 ชั่วโมง ถ้ามีภาวะไตวายรุนแรง ประมาณ 50% ของยา Aqueous Crystalline Penicillin G จะจับกับโปรตีนในกระแสเลือด ยา Aqueous Crystalline Penicillin G ที่ใช้ในปัจุบัน มีทั้งชนิดที่ผสมกับโซเดียมหรือ โพแทสเซียม ซึ่งต้องใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีโรคไตหรือโรคหัวใจ

2. Penicillin G Procaine

มักจะใช้ในกรณีที่ต้องการให้ระดับยาอยู่ในกระแสเลือดนานๆ และไม่สามารถใช้การบริหารยาทางหลอดเลือดดำได้ วิธีการบริหารยา คือ ฉีดเข้ากล้ามเนื้อวันละ 1-3 ครั้ง ยาชนิดนี้มีโอกาสทำให้เกิดอาการแพ้ได้มากกว่า Aqueous Crystalline Penicillin G ดังนั้น จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ในปัจจุบัน

3. Penicillin G Benzathine

Penicillin G Benzathine มีข้อบ่งใช้ในกรณีที่ต้องการให้ระดับยาอยู่ในกระแสเลือดขนาดต่ำๆ เป็นระยะเวลานาน การนำ Benzathine มาผสมกับ Penicillin G ทำให้มีการปลดปล่อยยาออกมาจากกล้ามเนื้อช้าๆ ในตำแหน่งที่ฉีดยา ซึ่งการฉีดยาหนึ่งครั้ง จะทำให้ระดับยาอยู่ในกระแสเลือดในขนาดต่ำๆ ถึง 3-4 สัปดาห์

ข้อบ่งชี้ในการใช้ Benzathine Penicillin ในปัจจุบันคือ ใช้รักษาโรค syphilis ในระยะแรก และระยะซ่อนเร้น (early and latent period) การติดเชื้อ streptococci ที่ทำให้เกิดคออักเสบ (Pharyngitis) หรือ เนื้อเยื่ออักเสบ (Cellulitis) และใช้เพื่อป้องกันเชื้อ β - hemolytic Streptococci ในผู้ป่วยที่เคยเป็นไข้รูมาติกมาก่อน (Rheumatic fever & Rheumatic heart disease)

4. Phenoxyethyl Penicillins

เป็นยา Penicillin ที่บริหารยาโดยการรับประทาน ทนต่อกรดในกระเพาะอาหารเกลือโปแทสเซียม ของ Phenoxyethyl Penicillin (Penicillin VK) เป็นยาที่นิยมใช้ ถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็ก ส่วนต้น ระดับยาสูงสุดในกระแสเลือดภายใน 60 นาทีหลังจากรับประทาน และคงอยู่ประมาณ 4 ชั่วโมง การให้ยาในรูปแบบรับประทานนี้ ไม่สามารถใช้ทดแทนยาทางหลอดเลือดดำได้ ในกรณีที่การติดเชื้อรุนแรง ส่วนใหญ่ มักใช้ในการติดเชื้อที่ไม่รุนแรง เช่น คออักเสบ การมีเนื้อเยื่อชั้นต้นอักเสบติดเชื้อเท่านั้น

2.1.2.2 Penicillinase-resistant Penicillins

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ Methicillin, Oxacillin, Nafcillin, Cloxacillin และ Dicloxacillin ซึ่งในประเทศไทยปัจจุบัน ยาที่ใช้คือ Cloxacillin และ Dicloxacillin ในช่วงแรกๆ ที่มีการใช้ยา Natural penicillin เพื่อรักษาการติดเชื้อ Staphylococcus พบว่ามีการดื้อยาอย่างรวดเร็ว ทำให้การใช้ยาไม่ได้ผล [11] ดังนั้น จึงมีการผลิตยา Penicillin กึ่งสังเคราะห์ (Semisynthetic Penicillin) และมีฤทธิ์ทนต่อ Penicillinase ที่ผลิตโดยเชื้อแบคทีเรีย (Penicillin resistant penicillin) โดย acyl-side chain ของยานการมีคุณสมบัติจะยับยั้ง เอนไซม์ Penicillinase ที่ผลิตจากเชื้อแบคทีเรีย ยาตัวแรกในกลุ่มนี้คือ Meticillin จากนั้นจึงมีการผลิต Oxacillin, Nafcillin จนกระทั่งตัวปัจจุบันที่ใช้คือ Cloxacillin และ Dicloxacillin

ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินase-resistant penicillins มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อ Streptococcus และ Staphylococcus แต่ไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ อย่างไรก็ตามฤทธิ์ในการต่อต้านเชื้อ Streptococcus จะน้อยกว่า Penicillin G และไม่ครอบคลุมเชื้อกลุ่ม Enterococci [12]

ในปัจจุบันเชื้อ Staphylococcus มีการดื้อยากลุ่มนี้มากขึ้น ซึ่งเรียกเชื้อกลุ่มนี้ว่า Methicillin resistant Staphylococci ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลง Penicillin binding protein ทำให้ยาไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ ทำให้ต้องใช้ยา Vancomycin ในการรักษาแทน

ยา Cloxacillin และ Dicloxacillin สามารถดูดซึมทางระบบทางเดินอาหารได้ดีกว่ายารุ่นเก่า โดยระดับยาในกระแสเลือดของ Cloxacillin จะมีค่า 7-14 µg/ml และ 15-18 µg/ml สำหรับ Dicloxacillin เมื่อรับประทานในขนาด 500 มิลลิกรัม โดยทั่วไปขนาดยาที่ใช้คือ 250-1,000 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของการติดเชื้อ

2.1.2.3. Extended-spectrum penicillins

การที่จะให้ยาเพนนิซิลลิน มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมลบนั้น สามารถทำได้โดยการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของยาเพนนิซิลลิน ทำให้มีการพัฒนายาในกลุ่มนี้คือ aminopenicillin, carboxypenicillin, uredopenicillin ความไวของเชื้อต่อยาได้แสดงไว้ในตาราง

ตารางที่ 2 แสดงความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยา penicillin ชนิดต่างๆ [10]

Table 6.—In Vitro Susceptibility Results for Gram-Negative Bacteria Comparing Various Penicillins (Mayo Clinic, 1997)

Bacterial species	Strains tested (no.)	Strains inhibited (%) by breakpoint minimal inhibitory concentration (µg/mL)				
		Ampicillin (≤8)	Mezlocillin (≤16)	Ampicillin-sulbactam (≤8/4)	Ticarcillin-clavulanic acid (≤16/2)	Piperacillin-tazobactam (≤16/4)
<i>Escherichia coli</i>	3,486	69	74	87	82	99
<i>Proteus mirabilis</i>	4,337	95	98	99	99	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	933	1	87	92	92	98
<i>Citrobacter freundii</i>	219	11	74	69	71	83
<i>Serratia marcescens</i>	205	1	92	8	90	94
<i>Enterobacter cloacae</i>	508	4	80	41	70	85
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,423	0	82 (≤64)*	0	85 (≤64/2)*	95 (≤64/4)*
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	203	36	31	99	91	88
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	265	0	8	0	58	31

*Minimal inhibitory concentration susceptibility cutoff levels used for *P. aeruginosa* isolates.

1. Aminopenicillins

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ampicillin, amoxicillin, bacampicillin

Aminopenicillin เป็นยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน กลุ่มแรกที่มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ยา Aminopenicillin ผลิตได้จากการเพิ่ม amino acid เข้าไปใน basic benzylpenicillin molecule ซึ่งหลังจากนั้นได้มีการผลิตยาอีกสองชนิดตามมาคือ amoxicillin และ bacampicillin

ยา ampicillin มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อ enterococci และ hemophilus influenza ได้ดีกว่า penicillin G แต่ฤทธิ์ในการต่อต้านเชื้อ S.pyogenase, S.pneumoniae, Neisseria และ Clostridium น้อยกว่า penicillin G นอกจากนี้ ampicillin ยังมีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ หลายชนิดเช่น E.coli, H.influenza ได้แต่ไม่ครอบคลุม Klebsella, Serratia, Enterobacter และ P.aeruginosa ในปัจจุบันเชื้อ E.coli บางสายพันธุ์, Salmonella, Sigella, N.gonorrhoe ตอบสนองต่อยา ampicillin น้อยลงกว่าเดิม จึงทำให้มีที่ใช้ น้อยลงและมีการคิดค้นยาชนิดใหม่ขึ้นมา ทดแทนเช่น cephalosporin และ quinolone เป็นต้น

Ampicillin ไม่ถูกทำลายด้วยกรดในกระเพาะอาหารและอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา หลังจากรับประทานยา ระดับยาในกระแสเลือดจะสูงสุดประมาณ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา แต่ระดับยาจะไม่สูงมากนัก ทำให้ประสิทธิภาพการรักษาไม่ดี ส่วนการบริหารยาในรูปฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เหมาะสำหรับการติดเชื้อรุนแรง โดยใช้ในขนาด 2-3 กรัมทุก 4 ชั่วโมง ampicillin จับกับโปรตีนในกระแสเลือด 15-25% และถูกขับออกทางไต

Amoxicillin มีสูตรโครงสร้างและออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับ ampicillin การบริหารยาโดยการรับประทานสามารถดูดซึมและออกฤทธิ์ได้ดีกว่า ampicillin ไม่มียาในรูปฉีดเข้าหลอดเลือดดำ Amoxicillin มีข้อบ่งใช้ในการติดเชื้อทางเดินหายใจจากเชื้อที่ตอบสนองต่อยาชนิดนี้ สำหรับการติดเชื้อทางเดินปัสสาวะนั้น Amoxicillin สามารถนำมาใช้ในการรักษาได้เช่นกัน นอกจากนี้ยังสามารถใช้ในการป้องกันโรคลิ้นหัวใจอักเสบติดเชื้อ (Infective Endocarditis) [13] ได้อีกด้วย

ผลข้างเคียงของ Amoxicillin เหมือนกับ ampicillin ที่พบได้คือ ภาวะแพ้จากภูมิไวเกิน (Hypersensitivity reaction) และผื่นคัน (rash) ผลข้างเคียงเช่น ถ่ายท้องมีน้อยกว่า ampicillin ขนาดของยา Amoxicillin คือ 250 ถึง 500 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง แต่ในปัจจุบันมีการใช้ในขนาด 500 ถึง 1000 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งในการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ซึ่งพบว่าผลการรักษาเท่าเทียมกัน

Bacampicillin เป็นยาในกลุ่ม Aminopenicillin เช่นกัน คุณสมบัติใกล้เคียงกับ ampicillin และ amoxicillin Bacampicillin เป็นยาที่ inactive และจะถูก hydrolyzed เป็น ampicillin ต่อไป ประสิทธิภาพในการต่อต้านเชื้อแบคทีเรียกับ amoxicillin [14]

2. Carboxypenicillins: Cabenicillin and Ticarcillin

การเติม Carboxy group เข้าไปใน ampicillin แทนที่ amino acid ทำให้ได้ Carboxypenicillins ซึ่งมีอยู่ 2 ชนิดคือ cabenicillin และ Ticarcillin ซึ่งทำให้มีฤทธิ์ต่อต้านแบคทีเรียแกรมลบชนิดแท่ง (gram negative bacilli bacteria) มากขึ้นรวมถึง P.aeruginosa [15] ด้วยแต่ไม่สามารถครอบคลุมเชื้อ enterococci เนื่องจากจับกับ penicillin binding protein ของเชื้อ enterococci ได้ไม่ดี

ยาในกลุ่ม Carboxypenicillins สามารถบริหารยาได้ทั้งในรูปแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อและหลอดเลือดดำ (Cabenicillin มีในรูปรับประทานแต่การดูดซึมไม่ดีและระดับยาในกระแสเลือดต่ำทำให้ไม่ได้รับความนิยมมากนัก) ใช้ในการติดเชื้อที่รุนแรง ยามีค่าครึ่งชีวิตสั้น ประมาณ 1 ชั่วโมง และถูกขับออกทางไต มีการแพร่กระจายของยาสู่เนื้อเยื่อได้ดี ยาในกลุ่มนี้ไม่ควรให้ร่วมกับยา Aminoglycoside ในเวลาเดียวกัน เนื่องจาก Carboxypenicillins สามารถยับยั้งการทำงานของ Aminoglycoside ได้

ผลข้างเคียงของยาในกลุ่ม Carboxypenicillins ที่ต้องระวังคือ เลือดออกผิดปกติ เนื่องจากเกร็ดเลือดทำงานผิดปกติ (platelet dysfunction) โปแทสเซียมในเลือดต่ำ (Hyperkalemia)

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาในกลุ่มนี้คือ การติดเชื้อ P.aeruginosa ซึ่งใช้ร่วมกับ Aminoglycoside เพื่อเสริมฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ [29] ขนาดที่ใช้คือ 6-12 กรัมต่อวันสำหรับ ticacillin และ 18-24 กรัมต่อวันสำหรับ Cabenicillin การใช้ยา Carboxypenicillins เพียงชนิดเดียวในการรักษา P.aeruginosa ทำให้เกิดการดื้อยาได้ง่าย

3. Ureidopenicillins and Piperazine Penicillin

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ Mezlocillin, Azlocillin, Piperacillin ซึ่งผลิตขึ้นมาเพื่อใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบชนิดแท่ง (gram negative bacilli bacteria) ให้มากขึ้น และออกฤทธิ์ต่อ P.aeruginosa ได้ดีขึ้น ตัวยาที่เป็นต้นแบบคือ ampicillin และมีการเปลี่ยน Acyl side chain โดยเติม urea structure เข้าไปแทนที่

ยาในกลุ่มนี้ไม่สามารถดูดซึมได้จากทางเดินอาหาร ดังนั้นจึงต้องให้ในรูปแบบฉีดแทน Ureidopenicillin มีการจับกับโปรตีนในกระแสเลือด น้อยกว่า, ค่าครึ่งชีวิตสั้นกว่า และมีการกระจายของยามากกว่ากลุ่ม Carboxypenicillins [16]

การขับยาออกจากร่างกายจะผ่านทางระบบน้ำดีประมาณ 20-30% ทำให้ระดับยาในระบบทางเดินน้ำดีสูง ยาจะถูกดึงออกประมาณ 20-40% เมื่อทำ hemodialysis อาจมีการแพร่กระจายสู่เนื้อเยื่อได้ดี ทำให้ระดับในเนื้อเยื่อสูงเช่น ในน้ำไขสันหลัง, กระดูก

ขนาดของยาที่ใช้ 8-24 กรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 4-6 ชั่วโมง ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก และแกรมลบการปรับเปลี่ยนของโครงสร้างของยาทำให้แทรกซึมผ่านผนังเซลล์ (cell wall) ได้ดี และมีการจับกับ penicillin binding protein ได้ดีขึ้น ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาที่ให้ และระดับของยาในกระแสเลือดไม่ได้เป็นเส้นตรง ดังนั้นต้องระวังเวลาให้ในขนาดสูงอาจมีผลข้างเคียงของยา โดยประสิทธิภาพในการรักษาไม่ได้เพิ่มขึ้น

ยาในกลุ่ม Ureidopenicillin ออกฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียอย่างกว้างขวาง ทั้งชนิดแกรมบวก และลบรวม ทั้งแบคทีเรียที่ไม่พึ่งออกซิเจน (anaerobe) เช่น streptococci, enterococci, enterobacteriaceae, pseudomonas, bacteroides, fragilis, fusobacterium, clostridium, peptosreptococci เป็นต้น โดยยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ P.aeruginosa มากที่สุดในยาในกลุ่มนี้คือ piperacillin

การใช้ยา Ureidopenicillin เพียงตัวเดียวในการรักษามีรายงานทำให้เกิดการดื้อยาได้ง่าย โดยอาจเกิดได้ถึง 10-15% ระหว่างให้ยา การใช้ยาชนิดนี้ร่วมกับ Aminoglycoside จะช่วยเสริมฤทธิ์ในการกำจัดเชื้อ P.aeruginosa ได้ดีขึ้นและลดอัตราการดื้อยาลง และเช่นเดียวกับยา Carboxypenicillins คือ ห้ามบริหารยาในเวลาเดียวกับ Aminoglycoside ถ้าจะใช้ร่วมกันควรให้ในเวลาที่แตกต่างกัน การใช้ยา Ureidopenicillin มีข้อดีที่มากกว่ากลุ่ม Carboxypenicillins คือ ครอบคลุมเชื้อได้มากกว่า, ผลข้างเคียงเช่น การเพิ่มเกลือโซเดียมในร่างกาย, การเกิดโปแทสเซียม, เกร็ดเลือดทำงานปกติน้อยกว่า โดยข้อบ่งชี้ในการใช้ยาเช่นเดียวกับ Carboxypenicillin

2.1.2.4. Penicillin plus β -lactamase inhibitors

การพัฒนาของกลุ่มเพนิซิลลินโดยการปรับเปลี่ยนโครงสร้าง ทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้ดี และกว้างขวางมากขึ้น อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดในการพัฒนาเนื่องจากบางครั้งถึงแม้จะปรับเปลี่ยนโครงสร้างแต่ผลการใช้ยาไม่ได้ดีขึ้นตามที่คาดหวังไว้ จึงเป็นที่มาของการใช้สารชนิดอื่นผสมกับเพนิซิลลิน ซึ่งดังที่ได้ทราบแล้วว่าสาเหตุหนึ่งที่สำคัญของความล้มเหลวในการใช้ยาเพนิซิลลินคือ แบคทีเรียสามารถผลิตเอนไซม์ B-lactamase ได้ ดังนั้นการใช้ B-lactamase inhibitor ผสมกับเพนิซิลลิน โดย B-lactamase inhibitor ออกฤทธิ์ได้ 2 ทางคือ

1. จับกับ catalytic site ของ β -lactamase ของเชื้อแบคทีเรียแบบ irreversible ทำให้ β -lactamase ไม่สามารถทำปฏิกิริยากับเพนิซิลลินได้
2. จับกับ penicillin binding protein ของแบคทีเรีย ทำให้ประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มเพนิซิลลินดีขึ้น

ในปัจจุบันมี β -lactamase inhibitor ที่ใช้ร่วมกับเพนนิซิลลินอยู่ 3 ชนิดคือ clavulanic acid, sulbactam และ tazobactam และมียาที่ใช้อยู่ในปัจจุบันที่เป็นยาผสมระหว่าง ยากลุ่มเพนนิซิลลิน และ β -lactamase inhibitor ดังนี้คือ Amoxicillin-clavulanic acid, Ticacillin-clavulanic acid , Ampicillin- sulbactram และ Piperacillin-tazobactram

1.Amoxicillin-clavulanic acid

เป็นยาชนิดแรกที่เป็น Penicillin ผสมกับ β -lactamase inhibitor ทำให้การออกฤทธิ์กว้างขวางขึ้นครอบคลุมเชื้อ β -lactamase-producing strain, S.aureus, M.catarrharis, N.gonorrhoeae, E.coli, Proteus, Klebsiella, Bacteroides, Enterobacteriaceae ถึงแม้จะครอบคลุม S.pneumoniae แต่ไม่ครอบคลุม Penicillin-resistant S.pneumoniae [17]

ยาสามารถดูดซึมได้ดีในระบบทางเดินอาหารไม่ถูกรบกวนด้วยอาหาร มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1 ชั่วโมง ถูกขับออกทางไต ผลข้างเคียงของยานี้เช่นเดียวกับ Amoxicillin เช่น ผื่น ,ถ่ายท้อง,คลื่นไส้อาเจียน

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาคือ การติดเชื้อหูชั้นกลาง(otitis media),ไซนัสอักเสบ (sinusitis),Bronchitis(หลอดลมอักเสบ),ปอดอักเสบ(pneumonia), การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) และการติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อ(skin&soft tissue infection)

2.Ticarcillin-Clavulanic Acid

เป็นยาผสมของ Penicillin และ β -lactamase inhibitor ที่ใช้สำหรับบริหารทางหลอดเลือดดำชนิดแรก สามารถครอบคลุมเชื้อเช่นเดียวกับ Amoxicillin-Clavulanic Acid มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1 ชั่วโมงถูกขับออกทางไต ผลข้างเคียงของยาเช่นเดียวกับ Ticarcillin เช่น ผื่น,คลื่นไส้ อาเจียน,ถ่ายท้อง,เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดต่ำ,ไปแทสเทียมในเลือดต่ำ,เกร็ดเลือดทำงานผิดปกติ

ยา Ticarcillin-Clavulanic Acid มีข้อบ่งชี้ในการติดเชื้อที่กว้างขวาง เช่น การติดเชื้อในกระแสโลหิต(Bacteremia) การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ(Urinary tract infection),osteomyelitis, การติดเชื้อที่ผิวหนังและเยื่อเมือก(skin and soft tissue infection)

3.Ampicillin - sulbactam

เป็นยาในกลุ่มนี้ที่ใช้สำหรับบริหารทางหลอดเลือดดำ การใช้ sulbactam ผสมกับ Ampicillin ทำให้ครอบคลุมเชื้อ β -lactamase producing strains ของ S.aureus,H.influenzae, N.gonorrhoeae,M.catarrharis ,E.coli,H.ducreyi, Klebsiella,Proteus,Providencia,Bacteroides ยาไม่ครอบคลุมเชื้อ Pseudomonas, Serratia, Citrobacter, Enterobacter, Methicillin resistant S.aureus และ Vancomycin-resistant enterococci

ค่าครึ่งชีวิตของยาประมาณ 1 ชั่วโมง ถูกขับออกจากร่างกายโดยผ่านทางไต มีผลข้างเคียงเช่นเดียวกับ Ampicillin ยาชนิดนี้สามารถบริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้ อัตราส่วนการผสมยาของ Ampicillin ต่อ sulbactam คือ 2:1 ขนาดของยาที่ใช้ 1.5- 3.0 gm ทุก 4-6 ชั่วโมง

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา ใช้สำหรับการติดเชื้อที่เป็น polymicrobial infections เช่นการติดเชื้อในช่องท้องหรือในอุ้งเชิงกราน(intraabdominal or pelvic infection) หรือการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง(lower respiratory infection) การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อ(skin and soft tissue infection) การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ(Urinary tract infection)

4.Piperacillin-Tazobactam

เป็นยาสำหรับบริหารโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยทั่วไปยาออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ S.aureus (ยกเว้น Methicillin resistant S.aureus), Streptococcus, Enterococci (ยกเว้น Vancomycin-resistant enterococci) แบคทีเรียแกรมลบ รวมถึง P.aeruginosa ด้วย สำหรับเชื้อที่ Piperacillin-Tazobactam ใช้ไม่ได้ผลคือ บางสายพันธุ์ของ Pseudomonas, Serratia, Citrobacter, Enterobacter ,Morganella, Corynebacterium jeikeium, Methicillin resistant S.aureus, Vancomycin-resistant E.faecium และ Penicillin resistant S.pneumoniae [18]

อัตราส่วนการผสมยาของ Piperacillin ต่อ Tazobactam คือ 8:1 ขนาดของยาที่ใช้คือ 4.5gm ทุก 4-6 ชั่วโมง โดยการบริหารทางหลอดเลือดดำ

ถ้าเปรียบเทียบระหว่างยาในกลุ่มนี้ ยา Piperocillin-Tazobactam ออกฤทธิ์ได้กว้างขวางที่สุด ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ1ชั่วโมง และถูกขับออกทางไตและถูกดึงออกโดย hemodialysis ประมาณ 30-40%

ผลข้างเคียงของยาค่อนข้างน้อย และมีผลข้างเคียงเช่นเดียวกับยาชนิดอื่นในกลุ่มนี้ ข้อบ่งชี้ในการใช้ยาเช่นเดียวกับ Ampicillin-Sulbactam แต่ออกฤทธิ์ได้กว้างขวางกว่า รวมถึงครอบคลุมเชื้อ P.aeruginosa ด้วย เนื่องจากยามีราคาแพงดังนั้น ควรเลือกใช้ใช้ในกรณีที่ใช้ยาตัวอื่นแล้วไม่ได้ผล

2.1.3 Mechanism of action

ยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillins ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย ที่ตอบสนองต่อยา ด้วยการยับยั้งเอนไซม์ที่อยู่บนผนังเซลล์ (cell wall) ของแบคทีเรีย และกระตุ้นการเกิด Endogenous autolytic system กลไกการออกฤทธิ์ของยากุ่มเพนนิซิลลิน จะมีประสิทธิภาพเมื่อ cell wall ของแบคทีเรียนั้นมี peptidoglycan ซึ่งยากุ่ม เพนนิซิลลิน จะยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในการ cross-linkage ระหว่าง peptide chain ทำให้ไม่มีโครงสร้างของ peptidoglycan ที่ปกติ ซึ่งเอนไซม์เหล่านี้ได้แก่

transpeptidase, carboxypeptidase และ endopeptidase เราเรียกเอนไซม์กลุ่มนี้ว่า penicillin binding proteins ความสามารถในการเข้าสู่ cell wall และประสิทธิภาพในการจับกับ penicillin binding protein จะเป็นตัวกำหนดประสิทธิภาพของยาในกลุ่มเพนิซิลลิน เชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิดจะมีชนิดและปริมาณของ penicillin binding protein ที่แตกต่างกันไป ทำให้การตอบสนองต่อยาในกลุ่มเพนิซิลลินแตกต่างกัน [19]

2.1.4 Pharmacologic properties

มีการรายงาน Pharmacologic properties ของยาในกลุ่มเพนิซิลลินดังตาราง * ยาในกลุ่มเพนิซิลลินมีทั้งในรูปฉีดและรับประทาน ยาเพนิซิลลินบางกลุ่มถูกทำลายด้วยกรดในกระเพาะอาหาร (gastric acid) ทำให้มีเพียงยาฉีดเท่านั้นเช่น Ampicillin เป็นต้น สำหรับยารับประทานจะถูกดูดซึมที่ duodenum และระดับยาในกระแสเลือดจะสูงสุดภายใน 1-2 ชั่วโมงหลังรับประทาน การรับประทานร่วมกับอาหารทำให้การดูดซึมยาลดลงและลดปริมาณการดูดซึมลง การจับกับโปรตีนในกระแสเลือดมีความแตกต่างกันในแต่ละชนิดของยา เช่น Aminopenicillin จับกับโปรตีน 15% จนถึง Dicloxacillin จับกับโปรตีน 97% ค่าครึ่งชีวิตของยาในกลุ่มเพนิซิลลินส่วนใหญ่ มีค่าครึ่งชีวิตที่สั้น คือประมาณครึ่งชั่วโมง เช่น Penicillin G สำหรับยาในกลุ่ม extended-spectrum penicillin มีค่าครึ่งชีวิต 60 นาที จะเห็นได้ว่า เนื่องจากยาในกลุ่มเพนิซิลลิน มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ดังนั้นต้องอาศัยการบริหารยาหลายครั้งใน 1 วัน

ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน ส่วนใหญ่ถูกขับผ่านทาง glomerular filtration และ tubular secretion และถูกดึงออกจากร่างกายโดยขบวนการ peritoneal dialysis (ยกเว้นยาในกลุ่มเพนิซิลลิน-resistance Penicillin) ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย ควรปรับขนาดยาให้เหมาะสมเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนของยา

ยาในกลุ่มเพนิซิลลินบางส่วนถูกขับออกทางตับร่วมด้วย แต่ในปริมาณที่ไม่มากนัก (ยกเว้น Oxacillin, Nafcillin และ Ureidopenicillin)

ยาในกลุ่มเพนิซิลลิน สามารถแทรกซึมเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ดี ยกเว้นต่อมลูกหมาก และน้ำไขสันหลังที่ไม่มีการอักเสบ (Uninflamed cerebrospinal fluid)

2.1.5 Adverse reaction of penicillin

ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มเพนิซิลลิน antibiotic ทำให้มีอาการได้ทุกระบบดังนี้

2.1.5.1 Hypersensitivity reaction

เป็นการตอบสนองที่เป็นภาวะภูมิคุ้มกันไวเกินชนิดที่ 1 (Hypersensitivity type I) ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาของ IgE ที่มีต่อยาในกลุ่มนี้ ประกอบด้วยอาการหลายอย่างคือ คัน, ผื่นแดง, เยื่อจมูก และเนื้อเยื่อบวม, หายใจหอบมีเสียงอื้อ, กล้องเสียงบวม, ความดันต่ำจนหัวใจหยุดเต้น, หรือมีภาวะ Anaphylaxis ได้ ซึ่งอาการต่างๆมักเกิดภายใน 4 ชั่วโมงหลังได้ยาและอาจเกิดภายในระยะเวลาเป็นนาที่หลังใช้ยาได้ และอาการอาจคงอยู่เป็นเวลาหลายวันได้

2.5.1.2 Dermatologic reaction

ยากลุ่มเพนนิซิลลิน antibiotic ทำให้มีผื่นได้มากมายหลายชนิด

1. ซึ่งการมี morbilliform rash เกิดได้บ่อยที่สุด
2. ภาวะ erythema multiforme เป็นภาวะที่เกิดแบบเฉียบพลัน มีผื่นเป็น target ถ้ามีปฏิกิริยาที่เยื่อรุ่มด้วย จะเรียกว่า Steven -Johnson Syndrome
3. Exfoliative dermatitis เป็นภาวะที่มีผื่นแดงทั้งตัวร่วมกับมีผิวหนังลอกเป็นสะเก็ด (scaling)
4. Toxic epidermal necrolysis เป็นภาวะที่รุนแรง มีการแดงของผิวหนังร่วมกับมีตุ่มน้ำขนาดใหญ่เกิดขึ้นเนื่องจากการมี detachment epidermis ซึ่งอาจมี Nikolsky's sign ให้ผลบวกได้
5. Hypersensitivity vasculitis เป็นการอักเสบของเส้นเลือดขนาดเล็ก (small vessel vasculitis) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นอาการอักเสบของเส้นเลือดดำ ซึ่งทำให้มีผื่นเป็น palpable pupura ได้

2.5.1.3 Serum sickness

เป็นภาวะตอบสนองภูมิไวเกินชนิดที่ 3 (Hypersensitivity type III) จะมีอาการไข้ มีผื่นซึ่งมักเป็น urticaria , ต่อมน้ำเหลืองโต, ข้ออักเสบ อาจมีการอักเสบของหน่วยกรองไตได้ (glomerulonephritis) ซึ่งสัมพันธ์กับการมี circulating immune complex และเกิดกับยา β -lactam antibiotic ได้ทุกชนิด นอกจากนี้ β -lactam antibiotic สามารถทำให้เกิด drug fever ได้

2.5.1.4 Neurologic reactions

ในบรรดายาปฏิชีวนะทั้งหลายที่มีอยู่ ยาเพนนิซิลลิน เป็นยาที่ทำให้เกิด encephalopathy ได้บ่อยที่สุด penicillin induce neurotoxicity ทำให้มีผลเปลี่ยนแปลงทางระดับความรู้สึกตัวร่วมกับ

มี hyperreflexia, myoclonus และ seizure ได้ ซึ่งมักเกิดกับการใช้เพนนิซิลลินขนาดสูง (>20 ล้านยูนิตต่อวัน) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายร่วมด้วย หรือมีโรคทางระบบประสาทร่วมด้วย

2.5.1.5 Pulmonary reaction

Beta-lactam antibiotics รวมถึงยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน ทำให้เกิด pulmonary infiltration with eosinophilia syndrome ได้ โดยมีอาการแสดงคือ มีไข้หนาวสั่น, เหนื่อยหอบ, เอกซเรย์พบความผิดปกติ ตรวจเลือดพบ eosinophil ได้ นอกจากนี้ ยังอาจทำให้เกิด อาจทำให้เกิดภาวะ drug induced lupus ได้

2.5.1.6 Gastrointestinal reactions

อาการถ่ายท้องพบได้บ่อย โดยเฉพาะยาชนิดรับประทาน ยาในกลุ่ม penicillin antibiotic ยังสามารถทำให้เกิด clostridium difficile colitis ได้

2.5.1.7 Hepatobiliary reaction

ยาในกลุ่ม semisynthetic penicillin อาจทำให้เกิด hypersensitivity hepatitis ได้โดยจะมีอาการ มีไข้, ผื่น, มี eosinophil สูงในเลือดได้ ซึ่งมักพบในการใช้ยาขนาดสูง ในขณะที่ยาในกลุ่ม cephalosporin อาจทำให้เกิด biliary sludge และ pseudocholelithiasis ได้โดยเฉพาะในเด็ก

2.5.1.8 Renal reaction

ยา penicillin antibiotic สามารถทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตได้ หลายชนิดเช่น

- Glomerulonephritis เป็นการอักเสบของหน่วยกรองไต ซึ่งอาจสัมพันธ์กับภาวะ Hypersensitivity angitis หรือ serum sickness ได้

- อาจทำให้ aminoglycozide induce renal toxicity รุนแรงขึ้นได้ ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น

- Allergic interstitial nephritis ซึ่งจะมีอาการแสดงโดยการมีไข้, ไตวาย, ตรวจพบ urinary sediment โดยมี hematuria, proteinuria และ pyuria ได้ และมี eosinophiluria ซึ่งเป็นลักษณะสำคัญได้ แต่พบไม่บ่อย โดยยาที่ทำให้เกิด Allergic interstitial nephritis ได้บ่อยคือ methicillin นอกจากนี้ ยาในกลุ่ม Beta-lactam antibiotic ยังทำให้มีสมดุกลเกลือแร่และสมดุกลกรด-ด่าง ผิดปกติได้

2.5.1.9 Hematologic reaction

ยาในกลุ่มนี้อาจทำให้มี

- Neutropenia, eosinophilia ได้ และอาจทำให้เกิด

- immune mediated hemolytic anemia ได้โดยจะพบว่าการตรวจ direct comb test เป็นผลบวกได้
- Acute immune thrombocytopenia ได้โดยเกร็ดเลือดจะเป็นปกติใน 2 สัปดาห์หลังจากหยุดยา
- Platelet dysfunction โดยเฉพาะยากกลุ่ม ticarcillin ที่บริหารยาในขนาดสูง

2.1.6 สรุป

ยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillin เป็นยาที่ใช้มานานและมีการใช้กันอย่างแพร่หลาย มีการพัฒนา ยาชนิดใหม่ๆออกมาอย่างต่อเนื่องเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ในยุคแรกๆ ยาในกลุ่มนี้สามารถใช้เพื่อกำจัดเชื้อแบคทีเรียกลุ่มแกรมบวกได้ดี แต่ในการพัฒนายาในรุ่นหลังๆ มุ่งเน้นไปในการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมากขึ้นโดยเฉพาะ *Pseudomonas aeruginosa* ถึงแม้ว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของยา แต่ยังคงมี β -lactam ring อยู่ซึ่งมีส่วนสำคัญในการก่อให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบเฉียบพลัน (immediated type hypersensitivity reaction) และเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม (cross reaction) ในยากกลุ่มนี้ได้

2.2 การวินิจฉัยการแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลัน

ปฏิกิริยาภูมิแพ้ต่อยากลุ่มเพนนิซิลลิน เป็นภาวะ adverse drug reaction ที่พบบ่อย ในกลุ่มที่เกิดจาก immunological mechanism ปฏิกิริยาดังกล่าวสามารถเกิดกับยา Beta-lactam ทุกชนิดที่มีอยู่ในปัจจุบัน [20]

แม้ว่าการผลิตยา Beta-lactam จะมีการพัฒนาขึ้นเรื่อยๆ แต่ปฏิกิริยาการแพ้กลับไม่ได้ลดลง ซึ่งอาจเกิดจากมีการใช้ยาที่มากขึ้นก็เป็นได้ แม้โครงสร้างของยาแต่ละชนิดในกลุ่ม Beta-lactam มีความแตกต่างกัน และสามารถกระตุ้นในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้ โดยผ่านทาง hapten-carrier conjugate ได้เช่นกัน ในปัจจุบันการใช้ยาเพนนิซิลลินลดน้อยลงมาก โดยมีการใช้ยาชนิดใหม่ๆมาใช้แทน เช่น Amoxicillin เป็นต้น

การแบ่งชนิดของการแพ้ยาเป็น 3 กลุ่ม โดยLevine [21] ดังตาราง คือ

ตารางที่ 3 แสดงการแบ่งชนิดของการแพ้ยาตามระยะเวลา [21]

Table 2 Beta-Lactam Reactions Based on Time of Occurrence and Relation to Immunoglobulin-E

Immediate (<1 h) and accelerated (1-72 h), IgE mediated

- Urticaria
- Angioedema
- Laryngeal edema
- Bronchospasm
- Hypotension

Late reactions (>72 h), possibly IgE mediated

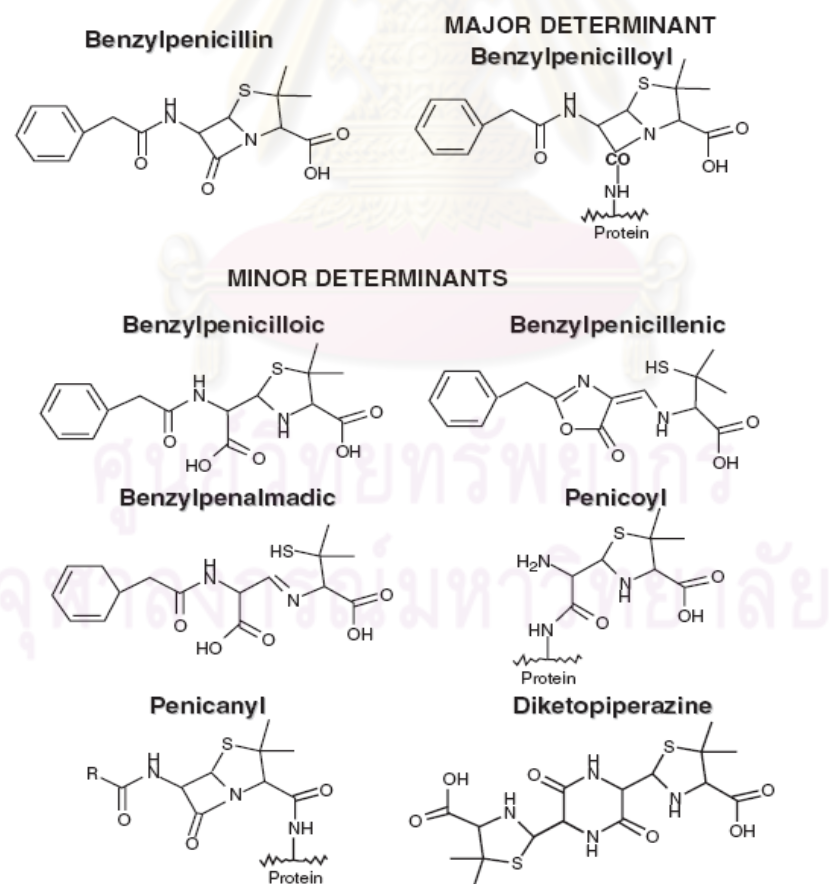
- Morbilliform rash
- Urticaria

Severe late reactions (>72 h), not IgE mediated

- Hemolytic anemia
- Neutropenia
- Thrombocytopenia
- Serum sickness
- Interstitial nephritis
- Hepatitis
- Pulmonary infiltration
- Eosinophilia
- Vasculitis
- Stevens-Johnson syndrome
- Drug fever

การแบ่งกลุ่มการแพ้ยาดังกล่าวนี้ มีประโยชน์มากในการวิเคราะห์กลไกการเกิดการแพ้ยา อาการที่เกิดขึ้นโดยเฉียบพลัน ซึ่งส่วนใหญ่ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับยามักจะเป็นกลไกผ่าน IgE mediated reaction ซึ่งอาการจะเกิดจากมีการหลั่ง histamine และ vasoactive inflammatory mediators ต่างๆ การวินิจฉัยการแพ้ยาแบบเฉียบพลันของยา penicillin antibiotic มีหลายวิธี โดยการซักประวัติ ทำ skin test, in vitro quantification of IgE antibody และ drug provocation test ดังจะกล่าวรายละเอียดต่อไป

ยา penicillin มีคุณสมบัติเป็น hapten กล่าวคือ ต้องจับกับโปรตีนในร่างกายจึงจะกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ได้ มีการแบ่ง penicillin เป็น major และ minor determinant ตามคุณสมบัติในการจับกับโปรตีน [22] ดังแสดงในรูป โดย major determinant มักทำให้เกิด accelerated response และเป็นเพียงผื่นลมพิษ ในขณะที่ minor determinant อาจรุนแรงมากกว่าและเป็น anaphylaxis ได้



รูปที่ 3 แสดงโครงสร้างของ Major และ minor determinant ชนิดต่างๆ [22]

2.2.1 การประเมินทางคลินิก (Clinical evaluation)

ในการวินิจฉัยการแพ้ยานั้น สิ่งที่สำคัญที่สุดคือ ประวัติการแพ้ยาที่เชื่อถือได้ ซึ่งอาจได้จากตัวผู้ป่วยเองหรือผู้ที่อยู่กับผู้ป่วย (ในกรณีของเด็กและผู้ที่ไม่สามารถให้ประวัติได้) หรืออาจได้ข้อมูลบันทึกประวัติการแพ้ยา

สิ่งสำคัญสองประการ ในการวินิจฉัยการแพ้ยานั้นคือ

1. ระยะเวลาของการเกิดอาการหลังจากได้รับยาชนิดนั้นๆ
2. อาการของการแพ้ยาที่เกิดขึ้น

การที่เราทราบถึงระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนถึงการเกิดอาการทำให้เราสามารถแบ่งชนิดของการแพ้ยาออกเป็น ชนิดเฉียบพลัน (Immediated type) และชนิดไม่เฉียบพลัน (non-immediated type) ถ้าระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนถึงการเกิดอาการสั้น คิดถึงการแพ้ยาชนิดเฉียบพลันมากขึ้น แต่ถ้าระยะเวลานานมากขึ้น ทำให้คิดถึงการแพ้ยาชนิดเฉียบพลันน้อยลง

ประวัติต่างๆของผู้ป่วยที่แพ้ยา กลุ่มpenicillin ที่ควรทราบมีดังนี้คือ

- ข้อมูลพื้นฐาน เช่น เพศ,อายุ
- ประวัติภูมิแพ้ ของตัวผู้ป่วยเองและในครอบครัว
- ประวัติการแพ้ยาอื่นๆ ประวัติการแพ้ยาในครอบครัว
- ข้อมูลยาที่ใช้ร่วมกับยาที่สงสัยว่าจะแพ้
- ครั้งสุดท้ายที่รับประทานยาแล้วไม่แพ้
- ระยะเวลาที่ได้รับยาและขนาดของยาที่ได้รับก่อนที่จะเกิดอาการ

อาการที่พบในผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน แบบเฉียบพลัน ส่วนใหญ่จะมีอาการลมพิษ (urticaria) อาจมีหรือไม่มีเนื้อเยื่อและเยื่อเมือก(angioedema) ก็ได้ หรือมีอาการตามระบบต่างๆ จนถึงมีภาวะ anaphylaxis ได้ ลมพิษจะมีลักษณะของการบวมแดงของผิวหนังชั่วคราว และเป็นเร็ว การเกิดภาวะ anaphylaxis จะมีลักษณะคันตามตัว ร่วมกับมี urticaria หายใจไม่สะดวก, พุดและกลืนลำบากเนื่องจากกล่องเสียงบวม, ความดันต่ำ, หัวใจเต้นเร็ว.ระดับการรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง จนถึงหัวใจหยุดเต้นได้ [23] ได้มีการแบ่งระดับความรุนแรงของการแพ้แบบเฉียบพลันไว้ดังตาราง

ตารางที่ 4 แสดงการแบ่งประเภทของอาการที่เกิดจากปฏิกริยาภูมิแพ้เฉียบพลันจากยาเพนนิซิลลินโดยแบ่งตามความรุนแรงของอาการทางคลินิก [24]

ระดับความรุนแรง	อาการแสดง			
	ผิวหนัง	ระบบทางเดินอาหาร	ระบบทางเดินหายใจ	ระบบหัวใจและหลอดเลือด
1	คัน ผื่นแดง ลมพิษ บวม			
2	คัน ผื่นแดง ลมพิษ บวม (ไม่จำเป็นต้องพบ)	คลื่นไส้ ปวดเกร็งช่องท้อง	น้ำมูกไหล เสียงแหบ หอบเหนื่อย	หัวใจเต้นเร็ว (เพิ่มขึ้น 20 ครั้งต่อนาที) ความดันโลหิต systolic ต่ำลง (มากกว่า 20 mmHg) หัวใจเต้นผิดจังหวะ
3	คัน ผื่นแดง ลมพิษ บวม (ไม่จำเป็นต้องพบ)	อาเจียน ถ่ายเหลว	กล่องเสียงบวม หลอดลมตีบ เขียว	ช็อค
4	คัน ผื่นแดง ลมพิษ บวม (ไม่จำเป็นต้องพบ)	อาเจียน ถ่ายเหลว	หยุดหายใจ	หัวใจหยุดเต้น

2.2.2. ปฏิกริยาข้ามกลุ่ม (Cross reactivity)

การมี Cross reactivity หมายถึง การที่ผู้ป่วยแพ้ยาชนิดหนึ่งสามารถแพ้ยาอีกชนิดหนึ่งที่มีลักษณะโครงสร้างที่คล้ายกันได้ ในส่วนของยา Beta-lactam นั้นมีส่วนโครงสร้างที่มี Beta-lactam ring เหมือนกัน ในยาทุกชนิดซึ่งรวมทั้งยาในกลุ่มเพนนิซิลลินด้วย ซึ่งในยาแต่ละชนิดนั้นจะมี side-chain ที่แตกต่างกัน ในการแพ้ยาเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลันนั้น มีรายงานการแพ้ยาตัวอื่นที่อยู่ในกลุ่มเดียวกัน แต่เมื่อยานั้นๆมีโครงสร้างที่แตกต่างกันมากขึ้นเท่าไร โอกาสที่จะแพ้ยาตัวนั้นก็จะมีน้อยลงเท่านั้น ดังเช่น การแพ้ยาเพนนิซิลลินมีโอกาสแพ้ยาในกลุ่ม amino-penicillin เช่น Ampicillin, Amoxicillin มากขึ้น หรือการแพ้ยาเพนนิซิลลิน มีโอกาสที่จะแพ้ยา cephalosporin ใน generation แรกๆมากขึ้นแต่โอกาสการแพ้ยา cephalosporin generation หลังๆเช่น ceftriaxone จะน้อยลง [21] ซึ่งก็เนื่องมาจากโครงสร้างที่แตกต่างกันมากขึ้นนั่นเอง(ตาราง Cross reactivity) มีรายงานการเกิด Cross reactivity ดังตาราง

ตารางที่ 5 แสดงยาที่อาจเกิดปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม (cross reaction) [21]

Table 3 Chemical Similarities of Commonly Used 7-Position (R1) Side Chain Penicillins and Cephalosporins.

Penicillin G	Ampicillin	Ceftizoxime
Cefoxitin	Amoxicillin	Cefepime
Cephaloridine	Cefaclor	Cefotaxime
Cephalothin	Cefadroxil	Cefpodoxime
	Cefprozil	Ceftriaxone
	Cephalexin	
Cephalosporins with R-1 Side Chains Chemically Unrelated to Penicillins		
Cefamandole	Cefotetan	
Cefazolin	Ceftazidime	
Cefdinir	Ceftibuten	
Cefixime	Cefuroxime	
Cefonicid	Cephapirin	
Cefoperazone	Moxalactam	

2.2.1 การทดสอบทางผิวหนัง (Skin testing)

แม้ว่าการทดสอบทางผิวหนังสำหรับการแพ้ยาชนิดเฉียบพลันจะเป็นที่รู้จักกันดีและมีการทำมานานแล้ว แต่วิธีการทำ, ปริมาณน้ำยาที่ใช้ทดสอบก็มีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ รวมถึงแม้กระทั่งในแต่ละโรงพยาบาล เนื่องจากยาในกลุ่มเพนิซิลลินมีมากมายหลายชนิด ดังนั้นตัวยาที่นำมาใช้ในการทดสอบในผู้ป่วยแต่ละคนก็มีความแตกต่างกันไปด้วย โดยรวมแล้วปัจจุบันได้มีการพยายามการสร้างแนวทางการใช้การทดสอบทางผิวหนังมาใช้ในการวินิจฉัยการแพ้ยา ซึ่งมีการเผยแพร่อยู่ทั่วไปในวารสารทางการแพทย์และบทความต่างๆ

2.2.3.1 วิธีการทดสอบ (Skin testing methods)

การทดสอบทางผิวหนังมีอยู่ 3 ชนิดคือการสะกิด (prick) ฉีดเข้าในผิวหนัง (intra dermal) และการแปะ (patch) สำหรับการทดสอบการแพ้ยาแบบเฉียบพลันในปัจจุบันจะใช้วิธีการสะกิดที่ผิวหนัง ซึ่งถ้าให้ผลลบ จะทำต่อด้วยการฉีดเข้าในผิวหนังเป็นขั้นตอนต่อไป โดยน้ำยาที่ใช้ทดสอบต้องมีความเข้มข้นที่เหมาะสม และไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองที่ผิวหนัง ซึ่งจะนำไปสู่การให้ผลบวกเทียมได้ และน้ำยาไม่เจือจางเกินไปซึ่งจะทำให้เกิดผลลบเทียมได้ สำหรับปริมาณน้ำยาที่จะฉีดเข้าในผิวหนังนั้นใช้ในปริมาณ 0.02-0.05 cc ของน้ำยา ซึ่งจะทำให้ขึ้นเป็นตุ่มน้ำขนาดเล็กประมาณ

เมล็ดถั่วเขียว ตำแหน่งของผิวหนังที่ใช้ในการทดสอบ โดยทั่วไปจะใช้บริเวณปลายแขนด้านใน ซึ่งจะสะดวกในการทำ แต่ในเด็กเล็กหรือผู้ที่ไม่สามารถทำที่บริเวณแขนได้ อาจใช้บริเวณแผ่นหลังแทนได้ รายละเอียดในการทำทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง จะได้กล่าวต่อไป

2.2.3.2 น้ำยาที่ใช้ทดสอบ (Reagent)

โดยปกติจะมีการแบ่งยาเพนนิซิลลินออกเป็น major และ minor determinant ตามการจับของเพนนิซิลลิน กับโปรตีนในหลอดทดลอง ในส่วนของ major determinant คือ penicillin polylysine หรือ benzylpenicilloyl determinant ส่วน minor determinant นั้นคือ benzylpenicilloate , benzylpenicilloate benzylpenicilloyl-N-polyamine ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่น้อยกว่า major determinant, minor determinant ที่นำมาทดสอบเป็น minor determinant mixture ในหลายรูปแบบ ดังได้กล่าวไปเบื้องต้นแล้ว

สำหรับน้ำยาที่นำมาทดสอบการแพ้ยาเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลันนั้น จะใช้ major และ minor determinant โดยความเข้มข้นของ major determinant หรือ penicillin polylysine คือ 5×10^{-5} mmol/L ส่วน minor determinant คือ 2×10^{-2} mmol/L [25] โดยการทดสอบด้วยการฉีดในผิวหนังจะค่อยๆเพิ่มขนาดความเข้มข้นครั้งละ 10 เท่าจะถึงความเข้มข้นที่ระบุไว้ดังกล่าวข้างต้น นอกจากน้ำยา major และ minor determinant ที่ใช้ทดสอบแล้ว โดยทั่วไปจะใช้น้ำยาที่ผู้ป่วยสงสัยว่าจะแพ้ นำมาทดสอบทางผิวหนังด้วย โดยใช้ความเข้มข้นที่เหมาะสมดังที่แสดงในตาราง

ตารางที่ 6 แสดงความเข้มข้นที่เหมาะสมของน้ำยาชนิดต่างๆที่ใช้ในการทดสอบ [25]

Table 1. Haptens and the highest concentrations recommended for prick and intradermal tests

Hapten	Dose	Unit
PPL	5×10^{-5}	mMol/l
Minor determinant mixture	2×10^{-2}	mMol/l
Amoxicillin	20	mg/ml
Benzylpenicillin	10 000	IU/ml
Culprit drug		
Cephalosporin	2	mg/ml
Amoxicillin-clavulanic	20	mg/ml
Ampicillin	20	mg/ml

2.2.3.2.1 Commercial available penicillin testing kit [26]

ในงานวิจัยนี้ใช้ commercial_available penicillin testing kit ที่ผลิตจากบริษัท Diater ซึ่งมีชื่อการค้าว่า Penicillin Allergenic determinant(DAP) ซึ่งประกอบไปด้วย

1. Major determinant คือ Benzylpenicilloyl poly-L-lysine(PPL)

2. Minor determinant mix (MDM) sodium benzylpenicillin, benzylpenicilloic acid และ sodium benzylpenicilloate

โดยใน 1 ชุดของ DAP KIT ประกอบไปด้วย

1. PDL vial มี Benzylpenicilloyl poly-L-lysine 0.04 mg

Mannitol 20 mg

2. MDM vial มี sodium benzylpenicillin 0.5 mg

benzylpenicilloic acid 0.5 mg

sodium benzylpenicilloate 0.5 mg

Mannitol 20 mg

3. Diuent vial(ของตัวทำละลาย) มี sodium chloride

Potassium dihydrogen phosphate

Disodium hydrogen phosphate 2 hydrate

Water for injection 1 ml

DAP KIT ผลิตขึ้นมาเพื่อใช้ในการทดสอบทางผิวหนังในผู้ป่วยที่สงสัยว่า มีการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม Beta-lactam อย่างเฉียบพลัน โดยขั้นตอนการทดสอบจะเริ่มจากการทำโดยการสะกิดที่ผิวหนัง(skin prick test) ด้วยความเข้มข้น 1:1 ก่อน ด้วยน้ำยา Major determinant ถ้าให้ผลลบจะทำต่อโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง(intradermal test) ในปริมาณ 0.02-0.05 cc โดยเริ่มที่ความเข้มข้น 1:100 ถ้าผลลบทำต่อจนกระทั่งถึงความเข้มข้น 1:1 หลังจากนั้นทำการทดสอบกับน้ำยา MDM ด้วยวิธีเดียวกัน แต่การฉีดเข้าใต้ผิวหนังเริ่มต้นที่ความเข้มข้น 1:1000 จนถึง 1:1 (รายละเอียดในวิธีการทดสอบในขั้นตอนการวิจัย)

ข้อควรระวังคือ น้ำยา DAP KIT ต้องใช้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากผสมยา



รูปที่ 4 แสดงลักษณะของน้ำยา DAP [26]

2.2.3.3 การแปลผล (interpretation)

การแปลผลการสะกิดทางผิวหนัง(prick test) นั้นจะอ่านผลหลังการสะกิด 15-20 นาที ถ้ามีการบวม(wheel) มากกว่า 3 มิลลิเมตรร่วมกับมีการแดง(erythema) ร่วมด้วย จะอ่านผลว่าให้ผลบวก(positive)

สำหรับการอ่านผลการฉีดเข้าใต้ผิวหนังนั้น(intradermal test) อ่านผลหลังการฉีด 15-20 นาทีเช่นกัน ถ้ามีการบวมมากกว่าเดิม 3 มิลลิเมตรขึ้นไป อ่านผลว่า ให้ผลบวก

มีผู้ที่ทำการทดสอบเป็นส่วนน้อยอาจให้ผลบวกหลังจาก 15-20 นาที ไปแล้วดังนั้น จึงควรวارให้ผู้ทำการทดสอบสังเกตตำแหน่งที่ฉีดยาไปอีก 24-48 ชั่วโมงหรือมากกว่านั้น [20]

2.2.3.4 ความไวและความจำเพาะของการทดสอบ (sensitivity&specificity)

การประเมินความไวและความจำเพาะของการทำการทดสอบทางผิวหนังในผู้ป่วยที่แพ้ยาากลุ่มเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลันนั้น ทำได้ค่อนข้างยาก เนื่องจากต้องเปรียบเทียบกับ gold standard คือ drug provocation test ซึ่งมักไม่สามารถทำได้เนื่องจากมีข้อจำกัดทางจริยธรรม

ณ ปัจจุบันจากข้อมูลที่มีการศึกษากันมานั้น ความไว(sensitivity) ของการทดสอบทางผิวหนัง ประมาณ 70% สำหรับความจำเพาะ(specificity) อยู่ที่ประมาณ 97-99% [25]

2.2.3.5 ผลข้างเคียงหลังการทำการทดสอบทางผิวหนัง

ผลข้างเคียงของการทำการทดสอบทางผิวหนังนั้นค่อนข้างน้อย และมีความรุนแรงน้อยกว่าการได้รับยาโดยตรง ส่วนใหญ่อาการที่เกิดขึ้นมักเป็นอาการทางผิวหนัง มีการศึกษาหนึ่งพบว่าการทำการทดสอบทางผิวหนังมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาตามระบบได้ 11 % [27]

2.2.4 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (In vitro test)

ในการทดสอบการแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลัน ทางห้องปฏิบัติการ มีหลายวิธี แต่ยังไม่มียวิธีใดที่เป็นมาตรฐานที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย วิธีที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมีดังนี้

2.2.4.1 Specific IgE antibody

ข้อดีของการตรวจ Specific IgE antibody ต่อยาในกลุ่มเพนนิซิลลินคือ ผู้ป่วยไม่ต้องเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังเช่นการทดสอบทางผิวหนัง, สามารถทำได้ถึงแม้ผู้ป่วยมีปัญหาทางด้านผิวหนัง หรือจำเป็นต้องรับประทานยาแก้แพ้อยู่ตลอด แต่อย่างไรก็ตาม การตรวจ Specific IgE antibody มีข้อจำกัดที่มีความไวน้อยกว่าการทดสอบทางผิวหนังและต้องมีการเตรียมการทางห้องปฏิบัติการ [28]

การตรวจ Specific IgE antibody สำหรับยาในกลุ่มเพนนิซิลลินมีหลายวิธี แต่วิธีที่ใช้กันมากที่สุดคือ immunoassay และในบรรดา immunoassay ทั้งหมด วิธีที่ได้รับการยอมรับคือ RIA technique แต่มีข้อจำกัดคือ ต้องใช้อุปกรณ์พิเศษซึ่งมีราคาแพง มีเฉพาะในโรงพยาบาลขนาดใหญ่เท่านั้น เทคนิคที่ใช้คือ การใช้ยาที่เราต้องการทดสอบ จับกับ Immuno-cap แล้วทำปฏิกิริยากับ serum ของผู้ป่วย จากนั้นวัดปริมาณ Specific IgE ซึ่งมีค่าระหว่าง 0.35-100 KUA/I ค่าที่ให้ผลบวกคือ >0.35 KUA/I [29]

ความไวของการตรวจ Specific IgE ของเพนนิซิลลินประมาณ 40-74% สำหรับความจำเพาะประมาณ 30% ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับทางเลือกผู้ป่วยที่นำมาตรวจเลือดและการเปรียบเทียบกับวิธีมาตรฐานในการทดสอบ [29]

2.2.4.2 Specific IgG antibody

การตรวจ Specific IgG antibody ต่อกลุ่มเพนนิซิลลินไม่มีที่ใช้ในการนำมาวินิจฉัยการแพ้ยาแบบเฉียบพลัน ในผู้ป่วยที่ไม่ได้แพ้ยาในกลุ่มนี้มีโอกาสที่ IgG antibody ขึ้นสูงได้ [30]

2.2.4.3 Histamine release test

เป็นวิธีการตรวจทาง immunology ทางห้องปฏิบัติการ โดยการวัดปริมาณ histamine ที่หลั่งออกมาจาก basophil ในเลือดของผู้ป่วย แต่ความไวและความจำเพาะยังไม่สูงนัก และไม่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายซึ่งมักจะใช้ในการทำการวิจัยเท่านั้น [31]

2.2.4.4 Basophil activation test

เป็นวิธีการใหม่ที่นำมาใช้ในการวินิจฉัยภาวะภูมิแพ้แบบเฉียบพลัน โดยหลักการคือ การนำยาหรือสารที่สงสัยว่าผู้ป่วยจะแพ้มา incubate ร่วมกับ basophil ของผู้ป่วยแล้วดูว่า basophil ของผู้ป่วยมีการกระตุ้นมากกว่าปกติหรือไม่ โดยใช้ flow cytometry มีการศึกษาโดยใช้วิธี basophil activation test มาทดสอบในผู้ป่วยแพ้ยาเพนนิซิลลิน แบบเฉียบพลัน โดยจำนวนผู้ป่วย 58 คน พบว่า ความไว (sensitivity) 50% และความจำเพาะ (specificity) 93% อย่างไรก็ตาม วิธีนี้ยังต้องมีการพัฒนาและปรับปรุงต่อไปในอนาคต [32,33]

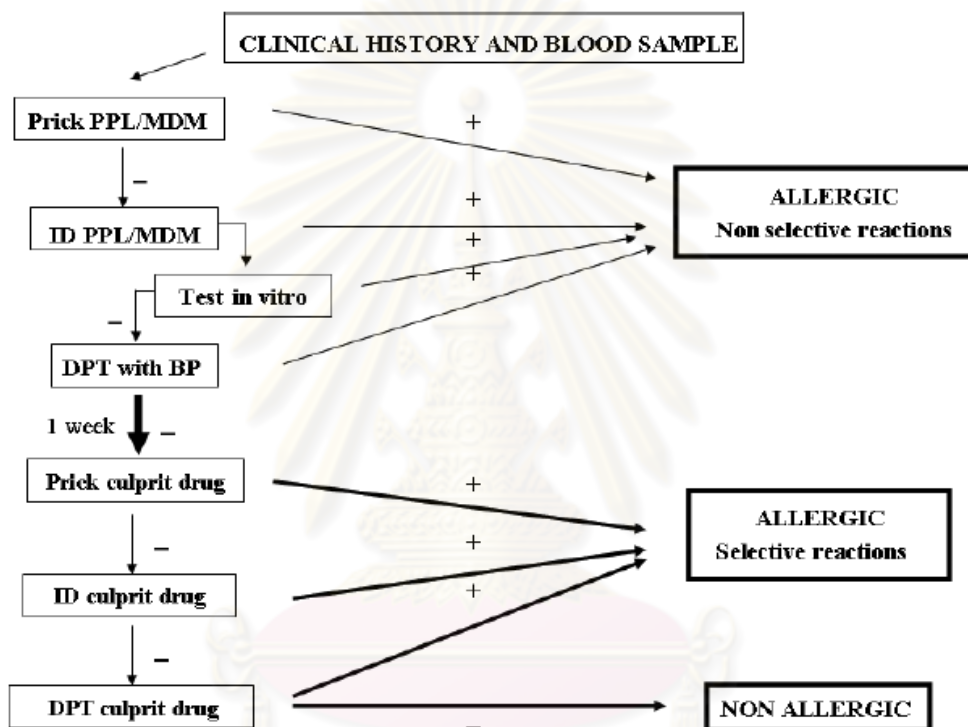
2.2.5 Drug provocation test

คือการให้ยาแก่ผู้ป่วยในขนาดน้อยๆ โดยค่อยๆเพิ่มขนาดขึ้นเรื่อยๆจนถึงขนาดปกติหรือผู้ป่วยมีอาการแพ้เกิดขึ้น ซึ่งเป็นการวินิจฉัยที่แม่นยำที่สุด [27] เนื่องจากการแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินนั้น ผู้ป่วยอาจได้รับยาที่มีความแตกต่างกันเพราะมีการผลิตยาในกลุ่มนี้ชนิดใหม่ๆออกมามาก และการแพ้ยาอาจจำเพาะกับยาชนิดนั้นๆหรือแพ้เพียงโครงสร้างบางส่วนของยาเท่านั้น หรือแพ้ metabolite ของยานั้นๆ ทำให้การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (in vitro) หรือการทดสอบทางผิวหนังให้ผลลบได้ การให้ยาแก่ผู้ป่วยโดยตรงซึ่งจะสามารถวินิจฉัยได้ แต่อย่างไรก็ตาม การทำ drug provocation test นั้นมีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงได้มากกว่าการวินิจฉัยด้วยวิธีอื่นๆ รวมถึงต้องมีการเตรียมการและทำในห้องผู้ป่วยหนัก (ICU) ยังไม่นิยมแพร่หลาย

2.2.6 แนวทางการวินิจฉัย

ขั้นตอนการวินิจฉัยการแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลันนั้นเริ่มจากการซักประวัติการแพ้ยาอย่างละเอียดได้และการตรวจร่างกาย จากนั้นทำการทดสอบโดยการสะกิดผิวหนังด้วย major และ minor determinant ของเพนนิซิลลินและยาที่สงสัยว่าจะแพ้ ถ้าให้ผลบวกแสดงว่าผู้ป่วยแพ้ยาเพนนิซิลลินอย่างเฉียบพลันถ้าให้ผลลบ ทำการทดสอบต่อด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังต่อด้วยความเข้มข้นต่างๆกัน ถ้าให้ผลบวก แสดงว่าผู้ป่วยแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลันจริงๆ ถ้าให้ผลลบ นำเลือดผู้ป่วยไปตรวจทางห้องปฏิบัติการถ้าให้ผลบวกแสดงว่าแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน

[26] แบบเฉียบพลันจริง ถ้าให้ผลลบอาจทำการประเมินโดยการทำการ ทดสอบทางผิวหนังซ้ำอีก 2-4 สัปดาห์ถัดมา ถ้าให้ผลลบอีก อาจใช้วิธีการ drug provocation test เพื่อยืนยันผู้ป่วยไม่ได้แพ้ยาชนิดนั้นๆ แต่ทั้งนี้ต้องขึ้นอยู่กับความยินยอมของผู้ป่วยด้วย แนวทางการวินิจฉัยได้แสดงดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 แสดงแนวทางการวินิจฉัยการแพ้ยาเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลัน [25]

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.3 การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง

การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังเป็นการวินิจฉัยโรคภูมิแพ้โดยการให้สารก่อภูมิแพ้ในปริมาณน้อยเข้าทางผิวหนังในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีอาการแพ้ต่อสารนั้นๆ แล้วสังเกตปฏิกิริยาตอบสนองที่เกิดขึ้น การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังสามารถทำได้ง่าย รวดเร็ว ราคาถูกและมีความไวสูง ทำให้เป็นที่นิยมใช้ในการวินิจฉัยโรคภูมิแพ้ อย่างไรก็ตามอาจพบผลบวกลวงหรือผลลบลวงได้จากการตรวจที่ไม่ถูกวิธี นอกจากนี้การพบผลบวกจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังไม่ได้แสดงว่าอาการที่เกิดขึ้นเกิดจากปฏิกิริยาภูมิแพ้ที่เกี่ยวข้องกับ IgE ในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากสามารถพบ IgE ที่จำเพาะต่อสารก่อภูมิแพ้ได้ในคนปกติ จึงจำเป็นที่จะต้องแปลผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังร่วมกับอาการทางคลินิกเสมอ [34] ในปี ค.ศ.1865 Blackley เป็นคนแรกที่ได้นำเอาการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังมาใช้ในการวินิจฉัยโรคภูมิแพ้ โดยทำการทดสอบกับตนเองซึ่งเป็นโรคภูมิแพ้ทางจมูกอยู่ โดยการทำให้ผิวหนังเป็นรอยถลอกแล้วหยดสารสกัดจากละอองเกสรหญ้าที่ทำให้มีอาการแพ้ลงไป พบว่าทำให้เกิดตุ่มนูนแดงและปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบล่าเกิดขึ้น ค.ศ.1908 Mantoux และ von Pirquet ได้ทำการทดสอบทางผิวหนังเพื่อวินิจฉัยวัณโรคโดยวิธีฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (IDT) ซึ่งต่อมา Schick และ Cooke ได้นำเอาการทดสอบวิธีนี้ไปใช้ในการวินิจฉัยโรคภูมิแพ้ Schloss เป็นคนแรกที่น่าเอาการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธีทำให้ผิวหนังเป็นรอยถลอก (scratch test) มาใช้ในการวินิจฉัยการแพ้อาหารในเด็ก อย่างไรก็ตามวิธีนี้ไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน เนื่องจากทำให้ปวด มีความแม่นยำต่ำ และทำให้เกิดแผลเป็นได้ ค.ศ.1924 Lewis และ Grant ได้ทำการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธีสะกิด (SPT) ซึ่งเป็นพื้นฐานของการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังในปัจจุบัน [34-36]

2.3.1 พยาธิสรีรวิทยาของการตอบสนองทางผิวหนังในปฏิกิริยาภูมิแพ้

2.3.1.1 สรีรวิทยาของผิวหนัง

ในผิวหนังของคนปกติจะมีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดทีลิมโฟไซต์ที่กระจายอยู่ทั่วไป โดยพบอยู่บริเวณรอบๆ หลอดเลือดในผิวหนังชั้น dermis และบางส่วนในชั้น epidermis โดยที่ไม่พบเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดบีลิมโฟไซต์ [37] พบ mast cells ประมาณ 5,000-12,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร โดยพบมากเป็นพิเศษที่บริเวณหลอดเลือดและเส้นประสาท [38] ส่วนเม็ดเลือดขาวชนิดอื่นๆ มีจำนวนน้อยกว่าและมักพบที่บริเวณรอบๆ หลอดเลือดในชั้นตื้นๆ เช่น Langerhans' cells และ macrophages [39]

2.3.1.2 กลไกการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลันของผิวหนัง

สารก่อภูมิแพ้ที่ร่างกายได้รับทางผิวหนังจะถูกจับและย่อยโดยเซลล์ที่ทำหน้าที่เสนอแอนติเจน ต่อทีลิมโฟไซต์ เช่น Langerhans' cell และ macrophages เกิดการกระตุ้นให้ทีลิมโฟไซต์สร้าง ไซโตไคน์ชนิดต่างๆ ที่สำคัญได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน 4 (IL-4) ซึ่งจะกระตุ้นให้บีลิมโฟไซต์สร้าง IgE ที่มีความจำเพาะต่อสารก่อภูมิแพ้นั้นๆ ออกมาในกระแสเลือด ซึ่งจะมีบางส่วนไปเกาะอยู่บนผิวของ mast cells เมื่อร่างกายได้รับสารก่อภูมิแพ้นั้นซ้ำอีก จะเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ที่เกี่ยวข้องกับ IgE ตามมา [40] โดยแบ่งได้เป็น ปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลันและปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบล่า

2.3.1.3 ปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบเฉียบพลัน

ปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลันเกิดจากการแตกตัวของ mast cells ภายหลังจากได้รับการกระตุ้นโดยสารก่อภูมิแพ้ โดย mast cells จะหลั่งสารเคมีออกมาหลายชนิด ที่สำคัญได้แก่ ฮีสตามีนและทริปเทสซึ่งจะหลั่งออกมาภายใน 5 นาทีภายหลังจากได้รับสารก่อภูมิแพ้ และมีปริมาณสูงสุดภายใน 30 นาที ฮีสตามีนจะทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดและมีการซึมผ่านของพลาสมาออกจากหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น ซึ่งจะทำให้เกิดรอยบวม (wheal) และรอยแดง (flare) บนผิวหนัง [41]

ปฏิกิริยาภูมิแพ้ที่เกิดขึ้นบนผิวหนังขึ้นอยู่กับปริมาณสารก่อภูมิแพ้ที่เข้าสู่ผิวหนังและยังขึ้นอยู่กับความไวของ mast cells ในการหลั่งสารเคมีที่ทำให้เกิดอาการภูมิแพ้และความไวของผิวหนังต่อสารเคมีที่หลั่งออกมาจาก mast cells [35]

2.3.1.4 ปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบล่า

เริ่มเกิดภายใน 1-2 ชั่วโมงภายหลังจากได้รับสารก่อภูมิแพ้ และเกิดปฏิกิริยาสูงสุดที่ 6-8 ชั่วโมงและหายไปภายใน 24 ชั่วโมง [109] เกิดจาก mast cells หลั่งสารเคมีที่ดึงดูดเอาเซลล์อักเสบต่างๆ ได้แก่ mononuclear cells, neutrophils และ eosinophils เข้ามาในบริเวณที่เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ ซึ่งเซลล์อักเสบเหล่านี้จะหลั่งสารเคมีต่างๆอีกในภายหลัง [37]

บทบาทของปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบล่ายังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด และปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบล่าจะไม่พบในผู้ป่วยทุกราย โดยพบได้ประมาณ 50% และมักจะพบร่วมกับปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบเฉียบพลัน [35,42]

2.3.2 ข้อบ่งชี้ในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง [34,35]

- 1) เพื่อวินิจฉัยโรคภูมิแพ้ โดยต้องแปลผลร่วมกับอาการทางคลินิก รวมถึงปัจจัยต่างๆ ที่อาจมีผลต่อการทดสอบ

- 2) เพื่อใช้ในการศึกษาระบาดวิทยาของการเกิดโรคภูมิแพ้ในประชากรกลุ่มต่างๆ ในแง่ อุบัติการณ์ ความชุก เพื่อค้นหาสารก่อภูมิแพ้ที่เป็นปัญหาสำคัญของประชากรในท้องถิ่น นั้นๆ หรือเพื่อติดตามการเกิดการแพ้ต่อสารก่อภูมิแพ้ชนิดใหม่
- 3) เพื่อใช้ในการกำหนดค่ามาตรฐานของสารสกัดก่อภูมิแพ้
- 4) เพื่อใช้ในการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยารักษาโรคภูมิแพ้
- 5) เพื่อใช้ในการศึกษาผลของการรักษาด้วยวัคซีนภูมิแพ้

2.3.3 ส่วนประกอบสำคัญในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง

1) สารสกัดก่อภูมิแพ้

คือ น้ำยาที่สกัดออกมาจากสารก่อภูมิแพ้ชนิดต่างๆ โดยผ่านกระบวนการทำให้บริสุทธิ์และ ปลอดภัย โดยที่โปรตีนซึ่งเป็นสารก่อภูมิแพ้นั้นยังไม่เสื่อมคุณภาพและยังคงความเป็นสารก่อภูมิแพ้ หลังจากนั้นจึงนำมาผสมในตัวทำละลายเพื่อให้ได้ความเข้มข้นของสารก่อภูมิแพ้ในปริมาณที่เหมาะสม ในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังและลดการเกิดผลบวกลวงจากการระคายเคืองของผิวหนังจาก ความเข้มข้นของสารก่อภูมิแพ้ที่มากเกินไปตัวทำละลายที่เป็นที่นิยมใช้ได้แก่ 50% glycerol หรือ 0.03% human serum albumin

2) สารทดสอบควบคุม

ในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง จะต้องทำการทดสอบด้วยสารทดสอบควบคุมด้วยเสมอ เพื่อดู ความไวของผิวหนังในการตอบสนองในสภาวะปกติ ซึ่งอาจแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย

สารทดสอบควบคุมที่ให้ผลลบมักเป็นสารทำละลายเพื่อคงสภาพของสารสกัดก่อภูมิแพ้ เป็นการ ทดสอบเพื่อดูการตอบสนองของผิวหนังต่อสารทำละลายและเครื่องมือตรวจ รวมไปถึงเทคนิคในการ ทดสอบ โดยผู้ป่วยที่มีภาวะ dermatographism อาจให้รอยนูนแดงจากการทดสอบด้วยสารทดสอบ ควบคุมที่ให้ผลลบ

สารทดสอบควบคุมที่ให้ผลบวก เป็นการทดสอบเพื่อตรวจหาภาวะที่มีการกดการเกิดปฏิกิริยา ภูมิแพ้ เช่น ยาที่ผู้ป่วยได้รับหรือโรคประจำตัวของผู้ป่วย สารทดสอบควบคุมที่ให้ผลบวกที่เป็นที่นิยม ใช้ได้แก่ ฮีสตามีนหรือโคเดอีน [35]

ข้อควรระวังในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง [35]

- 1) ไม่ควรทำการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังในกรณีที่ไม่มีแพทย์อยู่ด้วย
- 2) ควรมีอุปกรณ์ช่วยชีวิตผู้ป่วยในกรณีฉุกเฉินโดยเฉพาะอะดรีนาลีน
- 3) ควรให้ความระมัดระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่กำลังมีอาการของโรคภูมิแพ้

- 4) เลือกใช้สารสกัดก่อภูมิแพ้ที่เหมาะสมกับผู้ป่วย
- 5) เลือกใช้สารสกัดก่อภูมิแพ้ที่มีความเข้มข้นเหมาะสมกับการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง
- 6) ทำการทดสอบโดยใช้สารทดสอบควบคุมที่ให้ผลบวกและลบด้วยเสมอ
- 7) ควรทำการทดสอบในบริเวณผิวหนังที่ปกติ
- 8) ควรประเมินว่าผู้ป่วยมีภาวะ dermatographism ด้วยหรือไม่
- 9) ชักประวัติยาที่ผู้ป่วยได้รับและเวลาล่าสุดที่ผู้ป่วยกินยา
- 10) อ่านผลการทดสอบในเวลาที่เหมาะสม โดยอ่านผลที่ 10 นาทีสำหรับฮีสตามีนและ 15-20 นาทีสำหรับสารก่อภูมิแพ้

2.3.4 วิธีการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง

2.3.4.1 Percutaneous หรือ epicutaneous test

1) วิธีทำให้เป็นผิวหนังเป็นรอยถลอก (scratch test) ทำได้โดยการหยดสารสกัดก่อภูมิแพ้ลงบนผิวหนังที่ทำให้เกิดรอยถลอกในชั้นตื้นๆ โดยไม่ถึงชั้น dermis วิธีนี้ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อผิวหนังได้สูง จึงทำให้เกิดผลบวกหลงได้มากและสารสกัดก่อภูมิแพ้ที่เข้าสู่ผิวหนังมีปริมาณไม่แน่นอน จึงไม่แนะนำให้ใช้วิธีนี้ในการวินิจฉัยโรคภูมิแพ้ [43]

2) วิธีสะกิด (SPT) ได้ถูกนำมาใช้ครั้งแรกโดย Lewis และ Grant ในปีค.ศ.1924 และเป็นที่ใช้อย่างแพร่หลายในปีค.ศ.1970 หลังจากถูกปรับปรุงโดย Pepys ทำได้โดยการหยดสารสกัดก่อภูมิแพ้ลงบนท้องแขนหรือหลังของผู้ป่วย แล้วใช้เข็มเบอร์ 25 หรือ 26 สะกิด (prick) หรือทิ่ม (puncture) ผ่านหยดของสารสกัดก่อภูมิแพ้โดยให้เข็มทำมุมกับผิวหนังประมาณ 60-70 องศาและหันปลายแหลมของเข็มขึ้น ผ่านผิวหนังชั้น epidermis โดยระมัดระวังไม่ให้มีเลือดออก หลังจากนั้นอาจเช็ดน้ำยาสารสกัดก่อภูมิแพ้ออกหรือไม่ก็ได้

การทดสอบภูมิแพ้โดยวิธี SPT มีความปลอดภัยสูง แต่อาจเกิดผลข้างเคียงได้จากสารสกัดก่อภูมิแพ้ที่ไม่ได้มาตรฐาน ยังไม่เคยมีรายงานการเสียชีวิตจากการทดสอบภูมิแพ้โดยวิธี SPT [34,35]

ข้อผิดพลาดที่พบบ่อยในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT [34]

- 1) หยดสารสกัดภูมิแพ้แต่ละชนิดใกล้กันมากเกินไป (< 2 cm) ทำให้ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นไม่สามารถอ่านผลได้
- 2) เกิดเลือดออกในระหว่างการทดสอบทำให้เกิดผลบวกหลง
- 3) สะกิดผิวหนังลึกไม่เพียงพอทำให้เกิดผลลบหลง (มักเกิดจากการใช้อุปกรณ์ทดสอบที่เป็น

พลาสติค)

- 4) แปลผลไม่ได้เนื่องจากการกระจายของสารสกัดภูมิแพ้ในระหว่างทำการทดสอบหรือ ภายหลังการขีด

2.3.4.2 วิธีฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (IDT)

ทำได้โดยฉีดสารสกัดก่อภูมิแพ้เข้าชั้นใต้ผิวหนัง โดยใช้ทิวเบอร์คิวบิไนไซริงค์และเข็มเบอร์ 26 หรือ 27 โดยทำมุม 45 องศาระหว่างเข็มกับผิวหนังโดยให้ปลายแหลมของเข็มคว่ำลงทางด้าน ผิวหนัง แล้วแทงเข็มเข้าสู่ผิวหนังในชั้น dermis และฉีดสารสกัดก่อภูมิแพ้ในปริมาณ 0.01-0.05 ml โดยทำให้เกิดรอยนูนขนาดประมาณ 2-3 mm

วิธีนี้เป็นการทดสอบที่มีความไวสูง จึงเหมาะที่จะใช้ในการตรวจผู้ป่วยที่มีความไวใน ตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้ต่ำหรือในกรณีที่ไม่สามารถเตรียมสารสกัดก่อภูมิแพ้ในความเข้มข้นสูงได้ เนื่องจากต้องใช้สารสกัดก่อภูมิแพ้ที่มีความเข้มข้นต่ำกว่าที่ใช้ในวิธี SPT 100-1,000 เท่า [35]

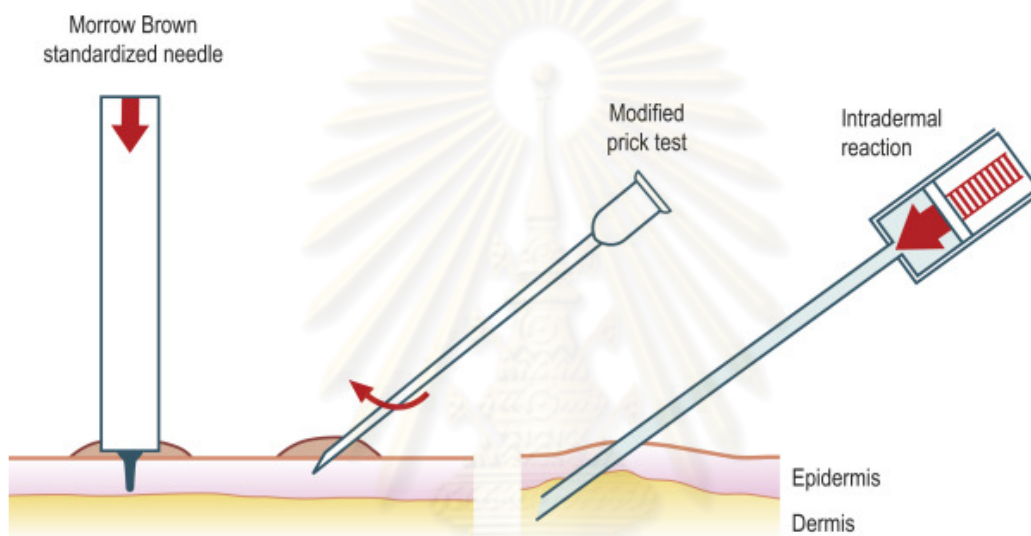
ข้อเสียจากการทดสอบโดยวิธีนี้ เช่น ก่อให้เกิดความเจ็บปวด ซึ่งสามารถป้องกันได้โดยใช้ ครีมนวดเฉพาะที่ซึ่งอาจลดการเกิดรอยแดงแต่ไม่มีผลต่อการเกิดรอยนูนจากการทดสอบและ สามารถลดการเกิดผลข้างเคียงเฉพาะที่และรุนแรงจากการทดสอบได้ โดยทั่วไปพบผลข้างเคียง รุนแรงจากการทดสอบน้อยกว่า 0.5% โดยมักพบในกรณีที่ฉีดสารสกัดก่อภูมิแพ้หลายชนิดในเวลา พร้อมๆกัน หรือใช้สารสกัดก่อภูมิแพ้ที่มีความเข้มข้นสูงหรือในปริมาณที่มากเกิดไป อย่างไรก็ตามมี รายงานการเสียชีวิตของผู้ป่วยในระหว่างการทดสอบ ดังนั้นจึงควรมีแพทย์อยู่ด้วยเสมอในระหว่าง ทำการทดสอบและควรสังเกตอาการผู้ป่วยอย่างน้อย 20 นาทีภายหลังการทดสอบและอาจนานกว่า นี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ควรระมัดระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเบต้า ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors และ monoamine oxidase inhibitors เนื่องจากอาจ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงรุนแรงและยากต่อการรักษา

โดยทั่วไปควรใช้ขนาดความเข้มข้นเริ่มต้นของสารสกัดก่อภูมิแพ้ในการทดสอบภูมิแพ้โดยวิธี IDT ในขนาดต่ำกว่าที่ใช้ในวิธี SPT ประมาณ 100-1,000 เท่า และควรทำการทดสอบภูมิแพ้ทาง ผิวหนังโดยวิธี SPT ก่อน IDT เสมอ โดยอาจเจือจางสารสกัดก่อภูมิแพ้ลดลง 10 เท่าจากความ เข้มข้นปกติเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติ anaphylaxis [34]

ข้อผิดพลาดที่พบบ่อยจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี IDT [34]

- 1) ทำการทดสอบในแต่ละจุดใกล้เกินไป ทำให้เกิดผลบวกลวง

- 2) ฉีดสารก่อภูมิแพ้ในปริมาณที่มากเกินไป (> 0.05 ml)
- 3) ใช้สารก่อภูมิแพ้ที่ความเข้มข้นสูงเกินไปทำให้เกิดผลบวกลวง
- 4) เกิดผลบวกลวงจากการฉีดอากาศที่ปนกับสารก่อภูมิแพ้
- 5) ฉีดสารก่อภูมิแพ้เข้าในชั้นไขมันใต้ผิวหนังทำให้เกิดผลบวกลวง (เนื่องจากไม่เกิดรอยนูน)
- 6) เกิดผลบวกลวงจากมีเลือดออกใต้ชั้นผิวหนัง
- 7) เกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากการฉีดสารสกัดก่อภูมิแพ้หลายชนิดในเวลาพร้อมๆกัน



รูปที่ 6 แสดงวิธีการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT และ IDT [34]

ความแตกต่างระหว่างการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT และ IDT

การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT มีความไวน้อยกว่าวิธี IDT ดังนั้นสารสกัดภูมิแพ้ที่ใช้ในการทำ SPT จะต้องมีความเข้มข้นสูงกว่าที่ใช้ในการทำ IDT ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากปริมาณสารก่อภูมิแพ้ที่เข้าสู่ผิวหนังโดยวิธี SPT นั้นมีปริมาณน้อยกว่าในวิธี IDT นอกจากนี้วิธี IDT ยังมีความเที่ยงตรงของมากกว่าวิธี SPT เนื่องจากปริมาณของสารก่อภูมิแพ้ที่เข้าสู่ผิวหนังมีจำนวนที่แน่นอนกว่า อย่างไรก็ตามวิธี SPT ให้ผลการทดสอบที่จำเพาะกว่าและมีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกดีกว่า นอกจากนี้ยังทำได้ง่าย สะดวก รวดเร็ว ก่อให้เกิดความเจ็บปวดน้อยกว่า เหมาะสำหรับการใช้ทดสอบในเด็ก และมีความปลอดภัยสูงกว่า มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงรุนแรงน้อยกว่า

ตารางที่ 7 ความแตกต่างระหว่างการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT และ IDT [34]

ปัจจัยของการทดสอบ	SPT	IDT
ความง่าย	ทำได้ง่าย	ทำได้ยาก
ความเร็ว	ทำได้เร็ว	ทำได้ช้า
การแปลผล	ทำได้ง่าย	ทำได้ยาก
ความเจ็บปวด	น้อย	ปานกลางถึงรุนแรง
ผลบวกลวง	พบได้น้อย	พบได้พอควร
ผลลบลวง	พบได้พอควร	พบได้น้อย
ความเที่ยงตรง	สูง	สูงมาก
ความไว	สูง	สูงมาก
ความจำเพาะ	สูงมาก	สูง
สอดคล้องกับการตรวจพบ IgE	ใช่	ใช่
ความปลอดภัย	สูง	ปานกลาง
การทดสอบในเด็ก	ทำได้ง่าย	ทำได้ยาก

จากเหตุผลดังกล่าว การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT ได้ถูกแนะนำให้ใช้เป็นวิธีแรกในการวินิจฉัยโรคภูมิแพ้ที่เกิดจาก IgE หรือเพื่อการวิจัยโดยสมาคมภูมิแพ้ทั้งในประเทศสหรัฐอเมริกาและทวีปยุโรป ในกรณีที่ SPT ให้ผลลบ แต่ยังมีอาการทางคลินิกซึ่งทำให้แพทย์สงสัยว่าผู้ป่วยอาจจะมีการตอบสนองต่อการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังต่ำหรือผลที่ได้จากการตรวจโดยวิธี SPT ไม่ชัดเจน จึงควรทำการตรวจโดยวิธี IDT ต่อไป [34,34]

2.3.5 ปัจจัยที่มีผลต่อการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง

- 1) ตำแหน่งที่ทำการทดสอบ ผิวหนังในแต่ละจุดของร่างกายจะมีความไวของการตอบสนองต่อฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ไม่เท่ากัน ผิวหนังที่บริเวณหลังจะมีความไวสูงกว่าบริเวณท้องแขน โดยที่หลังช่วงบนจะมีความไวสูงกว่าบริเวณหลังส่วนล่าง และผิวหนังบริเวณข้อพับจะมีความไวสูงกว่าที่ข้อมือ
- 2) อายุ ความไวของผิวหนังในการตอบสนองต่อฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้ในเด็กจะน้อยกว่าในผู้ใหญ่ โดยเฉพาะในเด็กอายุน้อยกว่า 6 เดือนและในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุมากกว่า 50 ปี เนื่องจากปริมาณ IgE ทั้งหมดและที่จำเพาะต่อสารก่อภูมิแพ้มีปริมาณลดลง

- 3) เพศ ความไวของผิวหนังในเพศชายและหญิงไม่แตกต่างกัน แต่ในเพศหญิงจะมีความไวแตกต่างกันออกไปในแต่ละช่วงของรอบเดือน โดยช่วงที่มีความไวสูงสุด ได้แก่ ช่วงวันที่ 12-16 ซึ่งตรงกับช่วงที่มีการตกไข่และเป็นช่วงที่มีระดับของเอสโตรเจนสูงสุด
- 4) ความแตกต่างในระหว่างวัน ช่วงเช้าจะมีความไวของผิวหนังสูงกว่าในช่วงเย็น แต่ความแตกต่างดังกล่าวไม่มีความสำคัญทางคลินิก
- 5) เชื้อชาติ คนผิวดำจะมีความไวของผิวหนังสูงกว่าคนผิวขาว
- 6) ฤดูกาล ผู้ป่วยที่แพ้ละอองเกสรหญ้าจะมีความไวของผิวหนังสูงสุดหลังฤดูกาลที่มีการแพร่ของละอองเกสรหญ้า ในผู้ป่วยที่มีอาการตลอดทั้งปีจะมีความไวของผิวหนังสูงสุดช่วงกลางเดือนกุมภาพันธ์ ส่วนความไวของผิวหนังต่อฮีสตามีนมีค่าสูงสุดในช่วงเดือนตุลาคม
- 7) ยา ยาบางชนิดมีผลในการกดความไวของผิวหนัง โดยยาแต่ละชนิดมีฤทธิ์ในการกดความไวของผิวหนังไม่เท่ากัน ทั้งระยะเวลาและความรุนแรงที่กด โดยทั่วไปควรงดยาด้านฮีสตามีนประมาณ 3-10 วันก่อนทำการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง ยกเว้น astemizole ที่ต้องงดก่อนประมาณ 30-60 วัน สำหรับสเตียรอยด์แบบกินไม่มีผลต่อความไวของผิวหนัง ส่วนสเตียรอยด์ชนิดทา สามารถกดความไวของผิวหนังได้ จึงควรงดก่อนทำการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังประมาณ 2-3 สัปดาห์

ตารางที่ 8 ผลของยาชนิดต่างๆที่มีต่อการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง [34]

ยา	การกดปฏิกิริยาภูมิแพ้		
	ระดับของการกด	ระยะเวลา (วัน)	ความสำคัญทางคลินิก
ยาด้านฮีสตามีนชนิดที่ 1			
Astemizole	สูงมาก	30-60	±
Azelastine	สูงมาก	3-10	±
Cetirizine	สูงมาก	3-10	±
Chlorpheniramine	ปานกลาง	1-3	±
Clemastine	สูง	1-10	±
Cyproheptadine	ไม่มีผลถึงน้อย	1-8	±
Diphenhydramine	ไม่มีผลถึงน้อย	1-3	±
Doxepin	ปานกลาง	3-11	±
Ebastine	สูงมาก	3-10	±
Hydroxyzine	สูง	1-10	±
Levocabastine	พบได้		±
Loratadine	สูงมาก		±
Mequitazine	สูงมาก		±
Mizolastine	สูงมาก		±
Promethazine	ปานกลาง		±
Terfenadine	สูงมาก		±
Tripelenamine	ไม่มีผลถึงน้อย		±
ยาด้านฮีสตามีนชนิดที่ 2			
Cimetidine	ไม่มีผลถึงน้อย		ไม่มี
Ranitidine	น้อย		ไม่มี
คอร์ติโคสเตียรอยด์			
แบบออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย เมื่อใช้ระยะสั้น	ไม่มีผล		±
แบบออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย เมื่อใช้ระยะยาว	พบได้		±
แบบพ่นสูด	ไม่มีผล		ไม่มี
แบบทา	ไม่มีถึงน้อย		ไม่มี
ยากระตุ้นเบต้า 2			
แบบพ่นสูด	ไม่มีผลถึงน้อย		ไม่มี
แบบกินหรือฉีด	ไม่มีผลถึงปานกลาง		ไม่มี
Formoterol	ไม่ทราบ		
Salmeterol	ไม่ทราบ		

ตารางที่ 8(ต่อ) ผลของยาชนิดต่างๆที่มีต่อการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง [34]

ยา	การกดปฏิกิริยาภูมิแพ้		
	ระดับของการกด	ระยะเวลา (วัน)	ความสำคัญทางคลินิก
Ketotifen	สูงมาก	> 5	มี
Imipramines	สูงมาก	> 10	มี
Phenothiazines	ปานกลาง		มี
Theophylline	ไม่มีผลถึงน้อย		ไม่มี
Cromolyn	ไม่มีผล		
Dopamine	น้อย		
Clonidine	ปานกลาง		
Montelukast	ไม่มีผล		
วัคซีนภูมิแพ้	ไม่มีผลถึงปานกลาง		ไม่มี

- 8) โรคและสภาวะบางอย่าง พบความไวของผิวหนังลดลง ในผู้ป่วยที่เป็นผื่นภูมิแพ้ในตำแหน่งที่ทำการทดสอบ ผู้ป่วยโรคมะเร็ง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด ผู้ป่วยที่เป็นโรคเส้นประสาทเสื่อมจากเบาหวาน
- 9) จำนวนสารก่อภูมิแพ้ที่มีอาการแพ้ ผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ต่อสารก่อภูมิแพ้หลายชนิดจะมีความไวต่อฮีสตามีนสูงกว่าผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ต่อสารก่อภูมิแพ้เพียงชนิดเดียว
- 10) ปัจจัยอื่นๆ ได้แก่
- ความชำนาญของผู้ทำการทดสอบ
 - ชนิดของเข็มที่ใช้ในการทดสอบ
 - ความเข้มข้นและคุณภาพของสารก่อภูมิแพ้
 - ระยะห่างของหยดสารสกัดก่อภูมิแพ้ [48]

2.3.6 การแปลผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง

ปฏิกิริยาของผิวหนังต่อฮีสตามีนและสารก่อภูมิแพ้จะเกิดสูงสุดที่เวลา 8-10 และ 15-20 นาทีตามลำดับ จึงควรอ่านผลปฏิกิริยาของผิวหนังที่ระยะเวลาดังกล่าว ในผู้ป่วยบางรายอาจเกิดปฏิกิริยาช้ากว่านี้ จึงควรอ่านซ้ำอีกครั้งที่เวลา 25-30 นาทีต่อมาแล้วบันทึกค่าที่สูงสุดเอาไว้ การอ่านผลจำเป็นต้องคำนึงถึงปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อความไวของผิวหนังดังที่ได้กล่าวมาแล้ว

การอ่านผลการตรวจสามารถทำได้หลายแบบ เช่น ใช้ค่าเฉลี่ยของเส้นผ่านศูนย์กลางที่ยาวที่สุดและเส้นผ่านศูนย์กลางในแนวกึ่งกลางที่ตั้งฉากกับแนวแรก หรืออ่านผลเป็นพื้นที่โดยการใช

คอมพิวเตอรืคำนวณ ใช้แสงเลเซอร์ในการวัดการไหลเวียนของเลือดในบริเวณที่เกิดรอยย่นแดงนั้น หรืออาจใช้อัตราชวณดีในการวัดและคำนวณหาพื้นที่รวมทั้งความหนาของรอยย่นที่เกิดขึ้น ซึ่งมักใช้ในเฉพาะการวิจัยเท่านั้น โดยทั่วไป นิยมใช้ค่าเฉลี่ยของเส้นผ่านศูนย์กลางมากที่สุด และนิยมใช้ขนาดของรอยย่นมากกว่ารอยแดงในการตรวจโดยวิธี SPT แต่ในวิธี IDT นิยมใช้ทั้งขนาดของรอยย่นและรอยแดงในการแปลผล

การพบรอยย่นแดงร่วมกับอาการคันจากการทดสอบโดยวิธี SPT แสดงว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันโดยมี IgE ที่จำเพาะต่อสารก่อภูมิแพ้ นั้นๆ อย่างไรก็ตามปฏิกิริยาขนาดเล็ก อาจไม่มีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก โดยทั่วไปแล้วเป็นที่ยอมรับกันว่าผลการทดสอบโดยวิธี SPT ที่มีความสัมพันธ์กับโรคภูมิแพ้ทางคลินิก ได้แก่ รอยย่นที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่าหรือเท่ากับ 3 mm ขึ้นไป (เทียบเท่ากับพื้นที่ขนาด 7 ตารางมิลลิเมตร) โดยอาจพบร่วมกับรอยแดงขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 10 mm ขึ้นไปหรือไม่ก็ได้ หรืออาจอ่านผลโดยใช้อัตราส่วนระหว่างเส้นผ่านศูนย์กลางของรอยย่นที่เกิดขึ้นจากสารก่อภูมิแพ้กับเส้นผ่านศูนย์กลางของรอยย่นที่เกิดขึ้นจากฮีสตามีน โดยที่ถ้าอัตราส่วนมีค่ามากกว่า 0.5 ขึ้นไป ให้ถือว่าการทดสอบให้ผลบวก [35]

สำหรับการแปลผลการทดสอบทางผิวหนังโดยวิธี IDT ยังไม่มีมาตรฐานที่ชัดเจน ปฏิบัติการที่มีขนาดใหญ่กว่าสารทดสอบควบคุมที่ให้ผลลบแสดงถึงการมี IgE ที่จำเพาะต่อสารก่อภูมิแพ้ นั้นๆ อย่างไรก็ตามปฏิกิริยาขนาดเล็กอาจไม่มีความสำคัญทางคลินิกเช่นเดียวกับที่พบในวิธี SPT โดยทั่วไปปฏิบัติการใช้ขนาดใหญ่กว่าที่พบในสารทดสอบควบคุมที่ให้ผลลบตั้งแต่ 3 mm เป็นต้นไป ถือว่าให้ผลบวกจากการทดสอบโดยวิธี IDT

ไม่แนะนำให้แบ่งระดับของผลบวกที่ได้จากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง เช่น 0 ถึง 4+ อีกต่อไปเนื่องจากมีความแตกต่างอย่างมากในการแปลผลในระหว่างแพทย์ผู้ทำการทดสอบ [36]

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 9 สาเหตุที่ทำให้เกิดผลบวกวงและผลลบวงจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง [34]

ผลบวกวง	ผลลบวง
1. เกิดภาวะ dermatographism	1. สารสกัดก่อภูมิแพ้ที่ใช้ทำการทดสอบมีคุณภาพไม่ดี
2. เกิดการระคายเคืองของผิวหนังจากสารสกัดก่อภูมิแพ้ที่มีความเข้มข้นมากเกินไป	2. ผู้ป่วยได้รับยาที่ทำให้มีความไวของผิวหนังในการตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้ลดลง
3. มีการปนเปื้อนของสารสกัดก่อภูมิแพ้	3. ผู้ป่วยมีโรคที่ทำให้มีความไวของผิวหนังในการตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้ลดลง
4. ระยะห่างของหยดสารสกัดก่อภูมิแพ้แต่ละชนิดใกล้กันมากเกินไป	4. ผู้ป่วยอยู่ในวัยทารกหรือผู้สูงอายุทำให้มีการตอบสนองของผิวหนังต่อสารก่อภูมิแพ้ลดลง
5. มีการติดเชื้อ respiratory syncytial virus (RSV) ร่วมด้วย	5. เทคนิคในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังไม่เหมาะสม
6. เทคนิคในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังไม่เหมาะสม	6. ได้รับแสง ultraviolet มากเกินไป
	7. อ่านผลการทดสอบเร็วหรือช้าเกินไป
	8. ผู้ป่วยเป็นโรคภูมิแพ้เฉพาะที่
	9. โรคภูมิแพ้ของผู้ป่วยเกิดจากกลไกที่ไม่เกี่ยวข้องกับ IgE
	10. มีการติดเชื้อพยาธิร่วมด้วย

2.3.7 ความปลอดภัยของการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง

ผลข้างเคียงรุนแรงจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT พบได้น้อยมาก การศึกษาในเด็กฉบับหนึ่ง พบผู้ป่วยเด็ก 6 รายที่เกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT โดยใช้อาหารสด ผู้ป่วยเหล่านี้มักเป็นโรคภูมิแพ้ผิวหนังที่ยังควบคุมอาการไม่ได้ดีและมีประวัติโรคภูมิแพ้ในครอบครัว ผู้ป่วยทุกรายตอบสนองดีต่อการรักษา อัตราการเกิดผลข้างเคียงรุนแรงในการศึกษานี้เท่ากับ 521 ในเด็กจำนวน 100,000 รายที่ได้รับการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง [44]

จากการสำรวจในประเทศสหรัฐอเมริกาเป็นเวลา 12 ปีถึงการเสียชีวิตที่เกิดจากการฉีดวัคซีนโรคภูมิแพ้และการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ตั้งแต่ปี ค.ศ.1990-2001 พบ

ผู้ป่วยเสียชีวิต 1 รายภายหลังได้รับการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT โดยผู้ป่วยเป็นโรคหืดที่มีอาการรุนแรงปานกลางและได้รับการทำ SPT โดยใช้สารสกัดภูมิแพ้จากอาหารจำนวน 90 ชนิดในเวลาพร้อมๆกัน [45]

ผลข้างเคียงที่พบได้จากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี IDT ได้แก่ ผลข้างเคียงเฉพาะที่ ซึ่งโดยทั่วไปไม่รุนแรง ผลข้างเคียงรุนแรงพบได้บ่อยกว่าการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT เนื่องจากผู้ป่วยได้รับสารก่อภูมิแพ้ในปริมาณที่มากกว่า มีรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี IDT จำนวน 6 ราย ในจำนวนนี้ ผู้ป่วย 5 คนเป็นโรคหืดและไม่ได้รับการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT ก่อน IDT [46] อย่างไรก็ตามไม่พบผู้ป่วยเสียชีวิตจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี IDT เลยในการสำรวจเป็นระยะเวลา 12 ปีตั้งแต่ ค.ศ.1990-2001 [45]

การศึกษาในประเทศไทยของ จวีวรรณ บุนนาคและคณะ พบว่าการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT ในผู้ป่วย 5,879 คนเป็นจำนวน 82,306 ครั้งในระยะเวลา 12 ปี ไม่พบมีผลข้างเคียงรุนแรงเกิดขึ้นเลย ในขณะที่การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี IDT เกิดผลข้างเคียงรุนแรง 2 ครั้งจากการทดสอบจำนวน 109,800 ครั้งในผู้ป่วย 5,490 คน [47]

มาตรการในการลดผลข้างเคียงจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี IDT อาจทำได้โดยทำการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT ก่อนหรือใช้สารสกัดก่อภูมิแพ้ที่ความเข้มข้นต่ำมาก เช่น $10^{-5} - 10^{-8}$ g/mL ในผู้ป่วยที่มีประวัติ anaphylaxis ต่ออาหารหรือยา อาจเริ่มทำการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT โดยใช้สารสกัดก่อภูมิแพ้ที่เจือจาง 10 เท่าจากความเข้มข้นปกติ ในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มต้านเบต้า หรือ angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) อาจถือเป็นข้อห้ามในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง [36]

2.3.8 การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังเพื่อวินิจฉัยการแพ้ยา

ในปัจจุบันการวินิจฉัยการแพ้ยายังทำได้ยากเนื่องจากสาเหตุหลายประการ ได้แก่ ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาหลายชนิด ผู้ป่วยอาจแพ้เมตาบอไลต์ของยา ยังไม่มีเครื่องมือวินิจฉัยที่ได้มาตรฐานเพียงพอ และการแพ้ยาอาจเกิดจากกลไกที่ไม่เกี่ยวข้องกับ IgE จากเหตุผลดังกล่าวทำให้ประโยชน์ของการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังในการวินิจฉัยการแพ้ยามีจำกัด ผลของการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังจะให้ผลดีและน่าเชื่อถือในยาที่เป็นแอนติเจนที่เหมาะสม เช่น มีขนาดโมเลกุลใหญ่ และสามารถกระตุ้นให้เกิด IgE ได้ เช่น ยาหย่อนกล้ามเนื้อ อินซูลิน โปรตามีน และ เฮปาริน เป็นต้น ส่วนยาที่มีคุณสมบัติเป็น haptens คือมีขนาดโมเลกุลเล็ก ไม่สามารถกระตุ้นให้เกิด IgE ได้ต้องรวมตัวจับ

กับโปรตีน เช่น polylysine ก่อนจึงจะกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาได้ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ เพนนิซิลลินและซัลฟา [34,35,48]

2.3.8.1 การเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในการทดสอบ

.อาการจากการแพ้ยาที่เกิดจากกลไกที่เกี่ยวข้องกับ IgE ที่การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT และ IDT มีบทบาทในการวินิจฉัยได้แก่ anaphylaxis หลอดลมตีบ ตาอักเสบ จมูกอักเสบ ลมพิษและบวม ยังไม่มีการศึกษาชัดเจนถึงประโยชน์ของการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังในการวินิจฉัยการแพ้ยาในผู้ป่วยที่มีอาการอื่น ๆ ที่เกิดจากภูมิคุ้มกันแต่ไม่เกี่ยวข้องกับ IgE เช่น ไตหรือตับอักเสบ อาการทางโลหิตวิทยา เช่น ซีด เกล็ดเลือดต่ำ เม็ดเลือดขาวต่ำ [48]

2.3.8.2 วิธีการทดสอบ

ควรทำการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT ก่อนดังที่ได้กล่าวมา เมื่อให้ผลลบหลังอ่านผลหลังการทดสอบ 15-20 นาที จึงทำการทดสอบโดยวิธี IDT ต่อไป โดยทั่วไปเกณฑ์ในการแปลผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี IDT มักอ้างอิงจากการวินิจฉัยการแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน โดยถือว่าการทดสอบโดยวิธี IDT ให้ผลบวกเมื่อขนาดของเส้นผ่านศูนย์กลางของรอยนูนเพิ่มขึ้นจากเดิมอย่างน้อย 3 mm ร่วมกับพบรอยแดงเมื่ออ่านผลที่เวลา 15-20 นาทีภายหลังการทดสอบ [34]

2.3.8.3 เวลาที่เหมาะสมในการทำการทดสอบ

ยังไม่มีข้อตกลงชัดเจนถึงระยะเวลาที่เหมาะสมในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังภายหลังแพ้ยา โดยทั่วไปมักนิยมทำการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังภายในเวลา 3 อาทิตย์-3เดือนภายหลังแพ้ยา

2.3.8.4 ข้อควรระวังในการทดสอบ

ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจากการแพ้ยาควรพิจารณาถึงข้อดีข้อเสียในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังเพื่อวินิจฉัยการแพ้ยา ไม่ควรทำการทดสอบในผู้ป่วยตั้งครรภ์ ถ้าผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการทดสอบ ควรพิจารณาเริ่มการทดสอบโดยใช้ยาในขนาดความเข้มข้นต่ำมาก (เจือจางในขนาด 10-100,000 เท่า)

2.3.8.5 ขนาดความเข้มข้นของยาที่เหมาะสมในการทดสอบ

โดยทั่วไป ขนาดความเข้มข้นของยาที่เหมาะสมในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน ความเข้มข้นที่เหมาะสมคือความเข้มข้นสูงสุดที่ไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองของผิวหนังในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยามาก่อนหรือผู้ป่วยที่เคยได้รับยาแต่ไม่มีอาการจากการแพ้ยา (ควรทำการ

ทดสอบในผู้ป่วยควบคุมจำนวนอย่างน้อย 10 คน) แต่ทำให้เกิดปฏิกิริยาในผู้ป่วยที่มีอาการจากการแพ้ยา

มักเริ่มทำการทดสอบโดยใช้ขนาดความเข้มข้นต่ำๆ แล้วค่อยๆเพิ่มความเข้มข้นขึ้น โดยเริ่มทำการทดสอบโดยวิธี SPT ก่อน โดยใช้ความเข้มข้นต่ำสุดประมาณ 100 เท่าของยาในรูปฉีด ถ้าไม่เกิดปฏิกิริยาจากการทดสอบทางผิวหนัง สามารถเพิ่มความเข้มข้นของยาได้ครั้งละ 10 เท่าจนเกิดผลบวกจากการทดสอบ ถ้าการทดสอบโดย SPT ให้ผลลบ ควรเริ่มทำการทดสอบโดยวิธี IDT โดยใช้ความเข้มข้นต่ำกว่าที่ใช้ใน SPT 100 เท่าแล้วค่อยๆเพิ่มความเข้มข้นทีละ 10 เท่าจนถึงขนาดความเข้มข้นสูงสุด

2.3.8.6 การแปลผลการทดสอบ

โดยทั่วไปผลลบจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังในการวินิจฉัยการแพ้ยามีประโยชน์น้อย เนื่องจากผู้ป่วยอาจแพ้เมตาบอไลต์ของยามากกว่าแพ้ตัวยาเอง หรือยาบางชนิดมีคุณสมบัติเป็น hapten จำเป็นต้องจับกับโปรตีนก่อนจึงจะสามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาได้ ดังนั้นผลลบจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังจึงอาจไม่เพียงพอที่จะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยไม่มีการแพ้ยา ในผู้ป่วยบางครั้งอาจจำเป็นต้องทำการทดสอบต่อไปโดยการกินยาเพื่อดูว่าเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาหรือไม่

ผลบวกจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังมักมีประโยชน์ในการวินิจฉัยการแพ้ยาในผู้ป่วย อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องแปลผลร่วมกับอาการทางคลินิกหรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ
เสมอ [48]

2.4 ปรีทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เพนนิซิลลินสามารถกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้ได้หลายกลไก ปฏิกิริยาภูมิแพ้ที่เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว และอาจก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้แก่ การแพ้ยาแบบเฉียบพลัน (allergic reaction) แนวทางการดูแลผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะแพ้ยาเพนนิซิลลินในปัจจุบันผู้ป่วยที่มีประวัติอาการเข้ากับอาการแพ้ยาแบบเฉียบพลัน (allergic reaction) อาทิเช่น อาการผื่นลมพิษ หงับตาบวม ปากและลิ้นบวม เสี่ยงแหบมีอาการจับหืด หายใจลำบากและความดันโลหิตต่ำ จะได้รับการทดสอบทางผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้จากเพนนิซิลลิน [3-7] ก่อนปี คศ.2004 มีผลิตภัณฑ์ที่ใช้ทดสอบการแพ้เพนนิซิลลิน จาก 2 บริษัท ได้แก่ Pre-Pen จาก Hollister-Stier และ Allergopen จาก Allergopharma ซึ่งประกอบ major determinant (Penicilloyl polylysine) และ major determinant (Benzyl penicilloyl polylysine) ร่วมกับ mixture of minor determinant ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่แพ้ minor determinant อาจมีอาการแพ้อย่างรุนแรงถึง anaphylaxis ได้ ส่วนผู้ป่วยมีปฏิกิริยาต่อ major determinant มักมีอาการแพ้แบบไม่รุนแรง เช่น มีผื่นลักษณะ maculopapular rash เป็นต้น แต่ปรากฏว่า Pre-Pen และ Allergopen ได้ถูกถอนออกจากตลาดเมื่อปี 2004 และ 2005 ตามลำดับ ก่อให้เกิดปัญหาในการดูแลรักษาผู้ที่สงสัยว่าจะแพ้ยา Penicillin เป็นอย่างมาก

เพื่อเป็นการประหยัดค่าใช้จ่าย มีผู้พยายามเตรียมสกัดสารก่อภูมิแพ้ Penicillin เพื่อทำทดสอบทางผิวหนัง ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะแพ้ต่อ Penicillin ด้วยสารก่อภูมิแพ้ ที่สกัดขึ้นเอง [49] โดยมีรายงานการสกัดสารก่อภูมิแพ้ จาก aged solution of alkali-treated Penicillin เพื่อที่จะเป็น source ของ minor determinant ของ Penicillin ร่วมกับ Penicillin G ในการทดสอบผู้ป่วย [50] ในกรณีที่ไม่มี commercial available Penicillin testing kit ในเวลาต่อมาบริษัท DIATER Laboratories ในประเทศสเปนได้พัฒนา Determinants Allergenic Penicillin kit (DAP kit) ซึ่งประกอบด้วย major determinant (Benzylpenicilloyl Poly-L-lisine) และ minor determinants สำหรับใช้ทดสอบทางผิวหนัง โดยมีการศึกษาเปรียบเทียบพบว่ามีประสิทธิภาพและความแม่นยำ เทียบเท่ากับ Allergopen จากบริษัท Allergopharma เช่นเดียวกัน [51,52] สำหรับการทดสอบทางห้องปฏิบัติการนั้น ในปัจจุบันได้มีการพัฒนา basophile activation test เพื่อใช้ในการทดสอบปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบเฉียบพลัน (Immediate allergic reaction) ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะแพ้สารต่าง [53] โดยนำเอา basophile activation test มาใช้ประยุกต์ ในการวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ยา Penicillin [54] และพบว่ามีความสัมพันธ์กันดีระหว่างอาการทางคลินิก และผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วย โดยนำเอา basophils จากผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีอาการแพ้ Penicillin มาเพาะเลี้ยงร่วมกับยา Penicillin แล้วตรวจวัด basophil activation และ degranulation [53] ซึ่งจะ

เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบเฉียบพลัน (allergic reaction) โดยผู้ป่วยดังกล่าวเหล่านี้สามารถตรวจพบมี specific IgE ต่อ Penicillin ได้ใน serum [55]

ในปลายปี ค.ศ.2009 ได้มีการผลิตและจัดจำหน่าย ชุดทดสอบยา penicillin ทางผิวหนังโดยบริษัท Allergopharma ชื่อ Pre-Pen เช่นเดิม อย่างไรก็ตามการตรวจสอบการแพ้ Penicillin ด้วยการทดสอบผิวหนังด้วย commercial kit ยังมีค่าใช้จ่ายที่สูง และต้องรอทำการทดสอบในผู้ป่วยที่สงสัยว่าแพ้ Penicillin จำนวนหลายรายพร้อมกัน [56]

เพื่อเป็นการลดความสิ้นเปลืองของน้ำยา reagent ที่ใช้ในการทดสอบ การทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการดังกล่าว จึงยังมีค่าใช้จ่ายสูงและไม่สะดวกในทางปฏิบัติ [57,58] ทางคณะผู้วิจัยจึงมีแนวความคิดที่จะทำการเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพการตรวจสอบการแพ้ยา Penicillin โดยการใช้ น้ำยาตรวจสอบที่เตรียมขึ้นเองจากวิธี aged solution of alkali-treated Penicillin เปรียบเทียบกับ commercial available DAP kit โดยศึกษาความแม่นยำของน้ำยาที่ใช้ตรวจสอบ และความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิก เพื่อหาคำตอบว่าน้ำยาทดสอบที่เตรียมขึ้นเองโดยวิธีดังกล่าวจะสามารถใช้ทดแทนน้ำยาที่สั่งซื้อจากทางบริษัทได้หรือไม่ ในปัจจุบันประเทศสหรัฐอเมริกาไม่มี penicillin skin test kit จำหน่าย การพยากรณ์ และวินิจฉัยปฏิกิริยาการแพ้ เพนนิซิลลินจึงเป็นไปได้ด้วยความยากลำบาก มีบางรายงานเสนอให้ใช้ประวัติของผู้ป่วยในการพยากรณ์ผลการทำ skin test ของผู้ป่วย แต่มีรายงานศึกษาย้อนหลังพบว่าประวัติอาการแสดงของผู้ป่วยไม่มีความสัมพันธ์กับผลที่ได้จากการทำ penicillin skin test โดยตรง [59] นอกจากนั้นแล้วผู้ป่วยที่ให้ ประวัติลักษณะอาการแพ้ยาเพนนิซิลลินอย่างคลุมเครือ ก็มีผลการทำ penicillin skin test เป็นบวกได้เปรียบเทียบกับ [60] มีหลักฐานพบว่าการทำ skin test แล้วได้ผลเป็นลบ แม้ว่าจะไม่สามารถขจัดความเป็นไปได้ของการแพ้เพนนิซิลลินได้ ทั้งหมดแต่ก็เป็นประโยชน์ในการพิจารณาการให้ยาปฏิชีวนะแก่ผู้ป่วย [61,62] และอาการแพ้ที่ยังอาจเกิดขึ้นได้บางก็เป็นอาการที่ไม่รุนแรง

จึงจะเห็นได้ว่าการทำ penicillin skin test เป็นประโยชน์แก่ผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยว่าจะมีอาการแพ้ยาเพนนิซิลลิน แต่เนื่องจากความยากลำบากในการจัดหาชุดการทดสอบการแพ้ยา ดังกล่าว คณะผู้วิจัยจึงเสนอโครงการที่จะทำการศึกษาผลที่ได้จากการตรวจสอบการแพ้ยา penicillin จากบริษัท Dieter กับการเตรียมน้ำยาทดสอบการแพ้เพนนิซิลลินจาก alkali-treated Penicillin ดังกล่าวข้างต้นเพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในการเตรียมการทดสอบการแพ้ Penicillin ขึ้นเองในโรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลในต่างจังหวัดที่อาจจะมีปัญหาในการจัดหา Commercial available Penicillin skin test มาให้บริการผู้ป่วย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

3.1.1 ประชากร

3.1.1.1 ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยอายุ 15-65 ปี ที่มีประวัติแพ้ยา penicillin แบบเฉียบพลัน ได้แก่ ผู้ที่มีอาการผื่นแดง คัน ลมพิษ หอบหืด หรือหายใจมีเสียงหวีด ภายหลังจากได้รับกลุ่มดังกล่าว และแพทย์ให้การวินิจฉัยว่าเกิดจากปฏิกิริยาแพ้ยา

3.1.1.2 ประชากรตัวอย่าง (Sample population)

ผู้ป่วยอายุ 15-65 ปี ที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน ชนิดเฉียบพลันที่มารับการที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และผู้ป่วยที่ได้รับการส่งต่อจากแพทย์ทั่วไปมายังคลินิกเฉพาะทางโรคภูมิแพ้ เพื่อรับคำปรึกษาและขอแนวทางปฏิบัติในการวินิจฉัยภาวะการแพ้ Penicillin จำนวน 51 ราย ที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยหรือส่งต่อมาเข้ารับการรักษาในคลินิกผู้ป่วยนอก, ผู้ป่วยใน และห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.1.1.3 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา penicillin แบบเฉียบพลัน
2. ผู้ป่วยอายุระหว่าง 15-65 ปี
3. ไม่มีโรคประจำตัวที่รุนแรง

3.1.1.4 กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านฮีสตามีน (antihistamines) และไม่สามารถหยุดยาได้ อย่างน้อย 7 วัน ก่อนทำการทดสอบทางผิวหนัง
2. ผู้ป่วยกำลังตั้งครรภ์ มีการกำเริบของโรคหอบหืด
3. ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวรุนแรง

3.1.1.5 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

จากผลการศึกษาเบื้องต้น พบว่าผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา penicillin เมื่อนำมาทดสอบ skin test ให้ผลบวก 10-20%

กำหนดระดับความเชื่อมั่นในการสรุปข้อมูล = 90%

กำหนดความจำเพาะต่ำสุดที่ยอมรับได้ = 80%

กำหนดความน่าจะเป็นของผู้ป่วยที่มีโอกาสจะให้ผลการทดสอบเป็นบวก = 0.15

$$\begin{aligned} FP+ TN &= Z^2 (Sp (1-Sp))/W^2 \\ &= 1.64^2 (0.8(1-0.8))/0.1^2 \\ &= 42.85 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} N(Sp) &= FP+TN / (1-P) \\ &= 42.85/ (1-0.15) \\ &= 50.44 \end{aligned}$$

จะต้องทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 51 คน

3.2 ขั้นตอนการทำงานวิจัย

1). ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มยา penicillin ที่มีอาการแบบเฉียบพลัน ที่ได้รับการตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลเวชศาสตร์เขตร้อน (ทั้งในแผนกผู้ป่วยนอก, ผู้ป่วยใน และแผนกผู้ป่วยฉุกเฉิน) จะได้รับการนัดมาที่หน่วยโรคภูมิแพ้ หรือคลินิกผู้ป่วยนอกโรคภูมิแพ้

2). ผู้ป่วยได้รับการประเมินโดยแพทย์ผู้วิจัย ซึ่งได้อธิบายรายละเอียดของการทำงานวิจัยให้ผู้ป่วย

3). ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการประเมินเบื้องต้นในครั้งแรกเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนเข้าร่วมในการศึกษาโดย

- ผู้ป่วยที่เป็นอาสาสมัครในการศึกษาจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับรายละเอียดของการศึกษาทั้งหมด รวมทั้งลงในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยก่อนเริ่มทำการศึกษา

- การสัมภาษณ์ประวัติ และอาการแพ้ยาหรือปฏิกิริยาของยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน รวมถึงประวัติการวินิจฉัยโดยแพทย์อย่างละเอียด โดยกรอกแบบฟอร์ม naranjo algorithm (ในภาคผนวก)

4). สัมภาษณ์ประวัติ และ ตรวจร่างกาย เพื่อประเมินสภาวะทั่วไป ที่อาจมีผล หรือเป็นข้อห้ามในการทำการทดสอบการแพ้ Penicillin ทางผิวหนัง และแนะนำการหยุดยาที่มีผลต่อการทดสอบการแพ้ Penicillin ทางผิวหนัง ดังตารางที่ 1 หลังจากนั้นผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา จะได้รับการนัดมาทำการทดสอบการแพ้ Penicillin ทางผิวหนัง ด้วย commercial available testing kit (DAP kit) จากบริษัท DIATER Laboratories และน้ำยาทดสอบที่เตรียมขึ้นเองจาก aged alkali-treated Penicillin

5). หลังจากนั้นผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา จะได้รับการนัดมาทำการทดสอบการแพ้ Penicillin ทางผิวหนัง ด้วย commercial available testing kit (DAP kit) จากบริษัท DIATER Laboratories และน้ำยาทดสอบที่เตรียมขึ้นเองจาก aged alkali-treated Penicillin

3.2.1 กรรมวิธีการเตรียม In-house penicillin test reagent

เริ่มจากการนำ Penicillin G sodium 10^5 unit/ml มาทำละลายใน 0.085M NaOH (0.5 mol equivalent) แล้วนำไป incubate ที่อุณหภูมิห้อง (25°C) เป็นเวลา 45 นาที และเก็บไว้ในอุณหภูมิ 4°C เป็นเวลา 7 วัน ในตู้ที่ปลอดเชื้อ หลังจากนั้นนำ 0.8 ml ของสารละลายดังกล่าว ผสมกับ 8.2 ml ของ Normal saline และ 1 ml ของ Penicillin G sodium ขนาดตั้งต้น ซึ่งผลที่ได้จากรายงานการตีพิมพ์ พบว่ามีส่วนประกอบของ 22.6 mM Penicillin 4.8 mM (5 R, 6R) , Benzyl penicilloate 2 mM (5S, 6R)-(5R, 6S)-benzyl penicilloate ซึ่งเพียงพอสำหรับใช้เป็น adequate source ของ minor determinant ในการวินิจฉัยภาวะการแพ้ยา Penicillin [49] และสามารถนำมาใช้ได้อย่างปลอดภัย [50] โดยทุกขั้นตอนในการเตรียมน้ำยาทำโดยวิธีปลอดเชื้อ อุปกรณ์ที่ใช้ในการเตรียมน้ำยาเป็นอุปกรณ์ที่ได้มาตรฐานของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และผ่านการฆ่าเชื้อก่อนการนำมาใช้ เมื่อเตรียมน้ำยาเสร็จแล้วจะนำมาใช้ทันที เมื่อจะทำการทดสอบผู้ป่วยชุดใหม่จะมีการเตรียมน้ำยาใหม่เสมอเพื่อป้องกันการปนเปื้อนที่อาจเกิดขึ้นหลังจากนำน้ำยามาเปิดใช้ โดยค่าใช้จ่ายในการเตรียมน้ำยาประมาณ 100 บาทต่อครั้ง

3.2.2 ขั้นตอนการทำการทดสอบการแพ้เพนนิซิลลินทางผิวหนังและการแปลผลการทดสอบ

ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการซักประวัติและได้หยุดยาต้านฮิสตามีนตามระยะเวลาที่กำหนดไว้แล้ว และทำแบบสอบถามโดยจำนวนผู้เข้าร่วมทดสอบทั้งหมด 51 คน หลังจากนั้นจะได้รับการทดสอบผิวหนังด้วยน้ำยาทดสอบที่เตรียมขึ้นเองจาก alkali-treated penicillin และ Commercial available penicillin test kit จากบริษัท Diater ที่บริเวณท้องแขนทั้ง 2 ข้าง โดยเริ่มจากสะกิดผิวหนัง และการฉีดน้ำยาเข้าในชั้นผิวหนังปริมาตร 0.02-0.05 มิลลิลิตร โดยจะค่อยๆเพิ่มความเข้มข้นของน้ำยาที่ฉีดทุก 15 นาที จนกว่าการทดสอบได้ผลบวก หรือได้รับยาในขนาดสูงสุด ความเข้มข้นของน้ำยาที่ฉีด ดังได้ระบุไว้ดังนี้

1. ทำความสะอาดผิวหนังบริเวณท้องแขนทั้ง 2 ข้าง ด้วย 70% แอลกอฮอล์ สะกิดผิวหนังด้วยน้ำเกลือ เพื่อเป็น negative control และ histamine เพื่อเป็น positive control
2. ทำการทดสอบน้ำยา minor determinant ของ commercial kit (น้ำยาจากบริษัท diater) ในความเข้มข้น 1:1 ด้วยการสะกิดทางผิวหนังรออ่านผล 15 นาที ถ้าผลเป็นบวก หยุดทำ ถ้าผลเป็นลบทำการทดสอบต่อด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 0.02-0.05 cc ด้วยความเข้มข้น 1:100 อ่านผล 15 นาที ถ้าผลเป็นบวก หยุดทำ ถ้าผลเป็นลบ ทำต่อด้วยความเข้มข้น 1:10 อ่านผลที่ 15 นาที ถ้าผลเป็นบวกหยุดทำ ถ้าผลเป็นลบ ทำต่อด้วยความเข้มข้น 1:1 อ่านผลที่ 15 นาที

3. ทำการทดสอบน้ำยา major determinant ของ commercial kit (น้ำยาจากบริษัท diater) ในความเข้มข้น 1:1 ด้วยการสะกิดทางผิวหนังรออ่านผล 15 นาที ถ้าผลเป็นบวก หยุดทำ ถ้าผลเป็นลบ ทำการทดสอบต่อด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 0.02-0.05 cc ด้วยความเข้มข้น 1:10 อ่านผล 15 นาที ถ้าผลเป็นบวก หยุดทำ ถ้าผลเป็นลบ ทำต่อด้วยความเข้มข้น 1:1 อ่านผลที่ 15 นาที
4. ทำการทดสอบน้ำยา inhouse alkaline threated penicillin (น้ำยาที่เตรียมขึ้นเอง) ในความเข้มข้น 1:1 ด้วยการสะกิดทางผิวหนังรออ่านผล 15 นาที ถ้าผลเป็นบวก หยุดทำ ถ้าผลเป็นลบ ทำการทดสอบต่อด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 0.02-0.05 cc ด้วยความเข้มข้น 1:100 อ่านผล 15 นาที ถ้าผลเป็นบวกหยุดทำ ถ้าผลเป็นลบ ทำต่อด้วยความเข้มข้น 1:10 อ่านผลที่ 15 นาที ถ้าผลเป็นบวกหยุดทำ ถ้าผลเป็นลบ ทำต่อด้วยความเข้มข้น 1:1 อ่านผลที่ 15 นาที

การวิจัยจะหยุดลงเมื่อการทดสอบทางผิวหนังให้ผลบวกในขั้นตอนใด ขั้นตอนหนึ่งหรือได้รับยาในขนาดสูงสุด และบันทึกผลที่ได้ลงในแบบฟอร์มที่เตรียมไว้

การทดสอบการแพ้ยาได้ผลบวก หมายถึง การเกิดตุ่มนูนขนาดมากกว่า 3 มิลลิเมตร ในกรณีสะกิดผิวหนัง หรือขนาดของตุ่มนูนใหญ่ขึ้นกว่าเดิมมากกว่า 3 มิลลิเมตร ขึ้นไปในกรณีฉีดน้ำยาเข้าในชั้นผิวหนัง

น้ำยาที่เหลือจากการทดสอบทุกชนิดจะถูกส่งไปทำลายทิ้งที่ห้องปฏิบัติการชั้น 10 ตึก อปร. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยวิธีหนึ่งทำลายด้วยความร้อน (Autoclave)

3.3 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

3.3.1 ตัวแปรในการวิจัย

1. จำนวนของผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลันจากยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน
2. จำนวนของผู้ป่วยที่ให้ผลบวกต่อการทดสอบทางผิวหนังจากชุดทดสอบยาเพนนิซิลลิน และน้ำยาที่สั่งซื้อจากบริษัท
3. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ โรคประจำตัว ยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ประวัติการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลันจากยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน
4. การวัดขนาดรอยนูนจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง ทำได้โดยใช้ปากกาวาดรอบขอบเขตของรอยนูนที่เกิดขึ้นภายหลังทำการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังเป็นเวลาอย่างน้อย 15 นาที ลอกกลายลงบนเทปใส วัดเส้นผ่านศูนย์กลางส่วนที่ยาวที่สุดและความยาวของเส้นผ่านศูนย์กลางในแนวอนส่วนที่ตั้งฉากกับเส้นผ่านศูนย์กลางแรกตรงจุดกึ่งกลาง นำมาคำนวณหาค่าเฉลี่ยของเส้นผ่านศูนย์กลาง ถ้ามีค่าตั้งแต่ 3 mm เป็นต้นไป ถือว่าการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี SPT ให้ผลบวก

ในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี IDT ให้วัดค่าเฉลี่ยของเส้นผ่านศูนย์กลางของรอยนูนทันทีและภายหลังการทดสอบอย่างน้อย 15 นาที แล้วนำมาลบกันเพื่อดูการเพิ่มขึ้นของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง ถ้ามีค่าตั้งแต่ 3 mm เป็นต้นไป ถือว่าการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี IDT ให้ผลบวก ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของรอยนูนเท่ากับ $(a+b)/2$

3.3.2 เครื่องมือที่ใช้วัดตัวแปร

แบบบันทึกการเก็บข้อมูล (Record form)

3.4 วิธีการหรือสิ่งแทรกแซง (Interventions)

ไม่มี

3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้เก็บข้อมูล ผู้ดำเนินการวิจัยและผู้บันทึกข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย

โดยการเก็บ baseline characteristic จากการไปกรอกข้อมูลและการซักประวัติอาการจากผู้ป่วยก่อนที่จะทำการทดสอบทางผิวหนัง

เก็บข้อมูลผลการทดสอบทางผิวหนังโดยการกรอกข้อมูลลงในแบบฟอร์มบันทึกผลการทดสอบทางผิวหนังดังที่ได้แนบไว้ข้างหลัง

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

วิเคราะห์ความเที่ยงตรงของการทดสอบการแพ้ยา penicillin ระหว่างน้ำยาทดสอบที่เตรียมขึ้นเองและน้ำยาจากบริษัท โดยคำนวณจากความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ของผลการทดสอบ

3.6.1 การสรุปข้อมูล (Summarization of data)

- 1) จำนวนผู้ป่วยที่ให้ผลบวกในการทดสอบทางผิวหนังต่อการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังที่ทดสอบด้วย commercial available kit (DAP kit), In-house penicillin test reagent, Fresh PGS แสดงเป็นร้อยละต่อจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการทดสอบทางผิวหนัง
- 2) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มแสดงเป็นร้อยละหรือค่าเฉลี่ยตามชนิดของข้อมูล

- 3) ความไว (sensitivity)ความจำเพาะ (specificity)ความถูกต้อง(accuracy) การทำนายเมื่อผลการทดสอบเป็นลบ(negative predictive value) การทำนายเมื่อผลการทดสอบเป็นผู้ป่วยที่ให้ผลบวก (positive predictive value) ของ In-house penicillin test reagent และ Fresh PGS โดยใช้ commercial available kit เป็นการทดสอบมาตรฐาน (glod standard)

3.6.2 การนำเสนอข้อมูล (Data presentation)

เป็นตาราง,แผนภูมิและตัวเลข

3.6.3 การทดสอบสมมติฐาน (Hypothesis testing)

ไม่มี

3.6.4 ปัญหาที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิเคราะห์ข้อมูล

เช่น ข้อมูลขาดหายไป (missing data) ตัวอย่างไม่ให้ความร่วมมือ (non-complier) ในการทำงานทดสอบทางผิวหนัง

3.6.5 การวิเคราะห์ก่อนการวิจัยสิ้นสุด (Interim analysis)

ไม่มี

3.7 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

- 1) ผู้ป่วยอาจเกิดผลข้างเคียงรุนแรงจากการทดสอบทางผิวหนัง เช่น anaphylaxis แก้ไขได้โดยให้อะดรีนาลีน ยาต้านฮีสตามีนหรือสเตียรอยด์ตามความเหมาะสม
- 2) ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการทดสอบทางผิวหนัง อาจแก้ไขได้โดยชี้แจงประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการทดสอบทางผิวหนัง
- 3) ผู้ป่วยไม่มาพบแพทย์ตามนัด แก้ไขได้โดยโทรศัพท์ติดตามผู้ป่วย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยที่เข้ารับการทดสอบทางผิวหนัง

4.1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่แพ้ยากลุ่มเพนนิซิลลินที่เข้ารับการทดสอบทางผิวหนัง

ผู้ที่เข้ารับการทดสอบการแพ้ยากลุ่มเพนนิซิลลินด้วยการทดสอบทางผิวหนัง ได้จากการติดต่อกับผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยากลุ่มเพนนิซิลลินที่มีในใบบันทึกประวัติของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้จากการติดต่อของผู้ป่วยที่ทราบจากใบติดประกาศโครงการวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ที่เข้ารับการทดสอบการแพ้ยากลุ่มเพนนิซิลลินทางผิวหนัง มีทั้งสิ้น 51 คน เป็นชาย 8 คน หญิง 43 คน ทุกคนมีประวัติแพ้ยาเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลัน โดยมีอายุตั้งแต่ 15 ถึง 65 ปี เฉลี่ยอายุ 36.78 ปี มีระยะเวลาตั้งแต่แพ้ยาจนถึงวันที่ทดสอบยา ตั้งแต่ 1 เดือนถึง 396 เดือนเฉลี่ย 115.31 เดือน



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 10 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่เข้ารับการทดสอบทางผิวหนัง

ลักษณะของผู้ป่วย	จำนวน (%)
จำนวน	51
เพศ ชาย	8
หญิง	43
อายุเฉลี่ย (ปี)	36.78
ระยะเวลาที่แพ้ยา (เดือน)	115.31
ค่ามัธยฐานคะแนน naranjo	4
ระดับความน่าจะเป็นของการแพ้ยา	
doubtful	0
possible	39 (76.5%)
probable	12 (23.5%)
definite	0
ความรุนแรงของการแพ้ยา	
ระดับ 1	27 (52.9%)
ระดับ 2	16 (31.4%)
ระดับ 3	6 (11.8%)
ระดับ 4	2 (3.9%)
ชนิดของยาที่แพ้	
Penicillin V	6 (11.8%)
Penicillin G sodium	4 (7.8%)
Ampicillin	4 (7.8%)
Amoxicillin	18 (35.3%)
Dicloxacillin	3 (5.9%)
Unknown	16 (31.4 %)

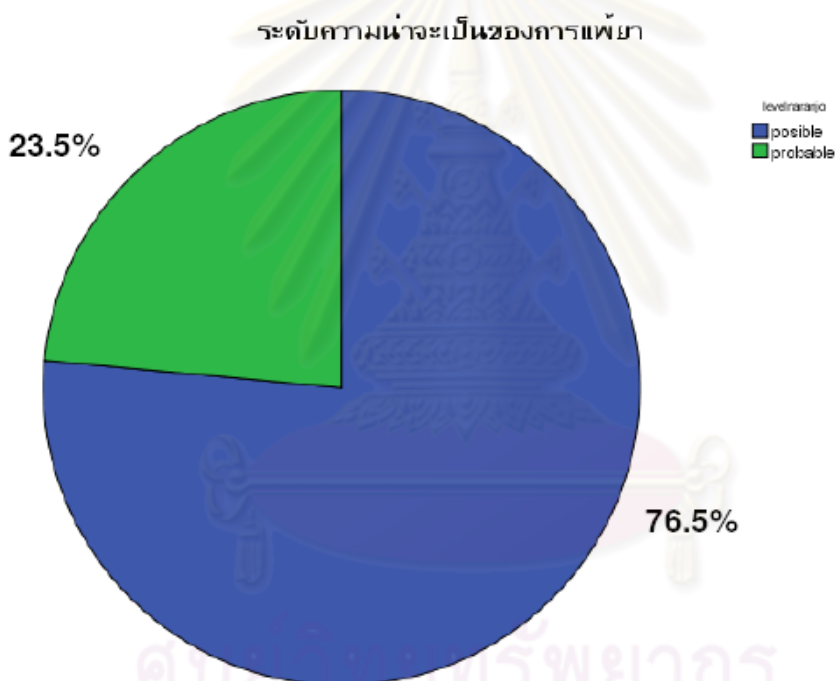
ตารางที่ 11 แสดงข้อมูลของผู้ป่วยและผลการทดสอบ

patient	age (yrs)	sex	DAP	minor	major	inhouse	timing to test	naranjo score	drug	severity
1	31	F	+ve	+ve	-ve	+ve	180 mths	2	unknown	2
2	44	F	+ve	+ve	-ve	+ve	96 mths	4	amoxicillin	1
3	14	F	-ve	-ve	-ve	-ve	120 mths	4	amoxicillin	1
4	24	M	-ve	-ve	-ve	-ve	12 mths	3	Pen V	2
6	54	F	-ve	-ve	-ve	-ve	24 mths	3	ampicillin	1
7	37	F	-ve	-ve	-ve	-ve	48 mths	3	amoxicillin	1
8	41	F	-ve	-ve	-ve	+ve	240 mths	5	Pen V	1
9	26	M	+ve	+ve	+ve	+ve	4 mths	4	unknown	1
10	36	F	+ve	+ve	-ve	+ve	2 mths	4	amoxicillin	3
11	23	F	-ve	-ve	-ve	-ve	180 mths	3	unknown	1
15	15	F	-ve	-ve	-ve	-ve	96 mths	3	unknown	4
16	39	F	+ve	+ve	-ve	+ve	396 mths	5	unknown	2
17	29	F	-ve	-ve	-ve	+ve	4 mths	4	unknown	1
18	18	F	-ve	-ve	-ve	-ve	60 mths	3	amoxicillin	1
19	42	F	-ve	-ve	-ve	-ve	2 mths	3	amoxicillin	3
21	44	M	-ve	-ve	-ve	-ve	2 mths	4	amoxicillin	1
22	18	F	-ve	-ve	-ve	-ve	144 mths	6	Pen V	1
27	46	F	-ve	-ve	-ve	-ve	24 mths	4	Pen V	2
29	50	F	-ve	-ve	-ve	-ve	60 mths	3	amoxicillin	2
30	26	F	+ve	+ve	+ve	+ve	60 mths	4	unknown	1
31	23	F	-ve	-ve	-ve	-ve	240 mths	5	amoxicillin	1
32	50	F	-ve	-ve	-ve	-ve	240 mths	3	PGS	2
33	41	F	+ve	+ve	-ve	+ve	144 mths	4	amoxi	1
34	43	F	-ve	-ve	-ve	+ve	60 mths	4	PGS	1
35	27	M	-ve	-ve	-ve	-ve	120 mths	5	amoxicillin	1
38	22	F	-ve	-ve	-ve	-ve	12 mths	4	amoxicillin	2
39	26	F	-ve	-ve	-ve	-ve	6 mths	3	dicloxacillin	2
40	35	F	+ve	-ve	+ve	-ve	96 mths	4	ampicillin	3
41	52	M	-ve	-ve	-ve	+ve	5 mths	5	PGS	2
42	33	M	-ve	-ve	-ve	-ve	120 mths	3	unknown	1
43	43	F	-ve	-ve	-ve	-ve	240 mths	1	unknown	1
44	25	F	+ve	+ve	-ve	+ve	24 mths	6	amoxicillin	2
45	18	F	+ve	+ve	-ve	+ve	120 mths	4	amoxicillin	2
46	30	F	-ve	-ve	-ve	-ve	24 mths	3	ampicillin	1
47	58	M	-ve	-ve	-ve	-ve	360 mths	4	unknown	1
48	23	F	+ve	+ve	-ve	+ve	240 mths	6	Pen V	2
49	62	F	-ve	-ve	-ve	-ve	60 mths	4	PGS	1
50	29	F	+ve	+ve	-ve	+ve	36 mths	6	amoxicillin	3
51	31	F	-ve	-ve	-ve	-ve	22 mths	4	dicloxacillin	1
52	59	F	-ve	-ve	-ve	-ve	240 mths	4	unknown	2
53	41	F	-ve	-ve	-ve	-ve	252 mths	4	unknown	1
54	58	F	+ve	-ve	+ve	-ve	120 mths	3	unknown	1
55	39	F	+ve	+ve	+ve	+ve	120 mths	6	dicloxacillin	2
56	24	F	+ve	+ve	-ve	+ve	12 mths	4	amoxicillin	1
57	58	M	-ve	-ve	-ve	-ve	12 mths	3	amoxicillin	3
58	65	F	-ve	-ve	-ve	-ve	240 mths	3	ampicillin	3
59	24	F	-ve	-ve	-ve	-ve	204 mths	3	unknown	1
60	15	F	-ve	-ve	-ve	+ve	1 mth	5	amoxicillin	4
61	55	F	-ve	-ve	-ve	-ve	264 mths	3	unknown	2
62	65	F	-ve	-ve	-ve	-ve	120 mths	3	unknown	1
63	46	F	+ve	+ve	-ve	+ve	120 mths	5	Pen V	2

4.1.2 คะแนนการแพ้ยา (naranjo score)

ผู้ที่เข้ารับการทดสอบการแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินด้วยการทดสอบทางผิวหนังมีคะแนนการแพ้ยาตั้งแต่ 1-6 คะแนน ค่ามัธยฐาน 4 คะแนน เมื่อแบ่งระดับของความน่าจะเป็นในการแพ้ยาโดยใช้คะแนน naranjo score ดังที่แสดงในภาคผนวก พบว่า ผู้ที่เข้ารับการทดสอบมีคะแนนอยู่ในระดับอาจจะใช่(possible) และใช่ (probable) เพียง 2 กลุ่มนี้เท่านั้น โดย อยู่ในกลุ่มอาจจะใช่ 39คน (76.5%) ในกลุ่มใช่ 12 คน (23.5%)โดยไม่มีผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม doubtful หรือ definite เลย

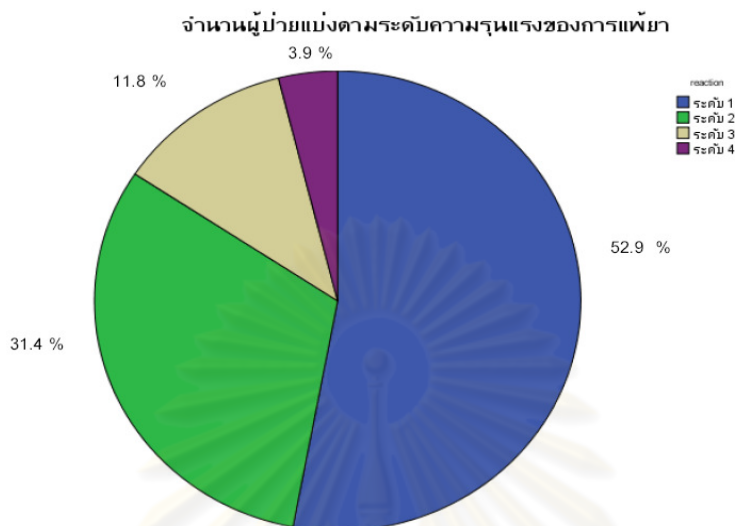
แผนภูมิที่ 1 แสดงร้อยละของผู้ป่วยตามระดับความน่าจะเป็นของการแพ้ยา



4.1.3 ความรุนแรงของการแพ้ยา

เมื่อแบ่งจำนวนผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงของอาการแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินดังที่ได้กล่าวไปในเบื้องต้นแล้วพบว่า ระดับ 1 มีจำนวน 27 คน (52.9%) ระดับ 2 มี 16 คน (31.4%) ระดับ 3 มี 6 คน (11.8%) ระดับ 4 มี 2 คน (3.9%)

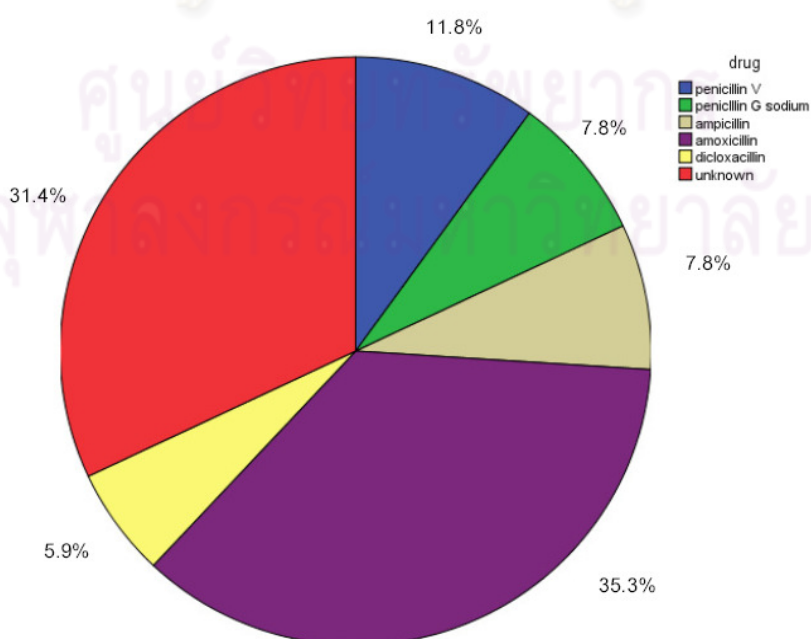
แผนภูมิที่ 2 แสดงร้อยละของผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงของอาการแพ้ยา



4.1.4 ชนิดของยากลุ่มเพนนิซิลลินที่มีอาการแพ้ยาแบบเฉียบพลัน

ยากลุ่มเพนนิซิลลินที่ผู้เข้ารับการทดสอบมีประวัติแพ้ยาแบบเฉียบพลันมีดังนี้ แพ้ยา Penicillin V 6 คน คิดเป็น 11.8% แพ้ยา Penicillin G sodium 4 คน คิดเป็น 7.8% แพ้ยา Ampicillin 4 คน คิดเป็น 7.8% แพ้ยา Amoxicillin 18 คน คิดเป็น 35.3% แพ้ยา Dicloxacillin 3 คน คิดเป็น 5.9% และไม่ทราบชนิดยาที่แพ้ (unknown) 16 คน คิดเป็น 31.4%

แผนภูมิที่ 3 แสดงร้อยละของผู้ป่วยตามชนิดของยาที่แพ้



4.2 ผลการทดสอบการทดสอบการแพ้ยาเพนนิซิลลินด้วยการทดสอบทางผิวหนัง

จากการทดสอบทางผิวหนังด้วยน้ำยาทดสอบ ไม่พบว่าผู้ใดให้ผลบวกในการสะกิดผิวหนัง (skin prick test) จึงทำการทดสอบด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุกคน (Intradermal test) จากการทดสอบในจำนวนผู้ป่วย 51 คนพบว่า

- ให้ผลบวกต่อการทดสอบกับน้ำยา DAP kit 16 คนคิดเป็น 31.4%
โดยในจำนวนนี้ให้ผลบวกกับ Major determinant 5 คนคิดเป็น 9.8%
Minor determinant 14 คนคิดเป็น 27.5%
- ให้ผลบวกทั้ง Major determinant และ Minor determinant 3 คน คิดเป็น 5.89 %
- ให้ผลบวกต่อน้ำยา In-house penicillin 19 คนคิดเป็น 37.3%

4.2.1 ผลการทดสอบกับน้ำยา commercial available kit (DAP)

ผู้ป่วยที่ให้ผลบวกกับการทดสอบด้วยน้ำยา commercial available kit (DAP) ซึ่งในงานวิจัยนี้กำหนดให้การทดสอบมาตรฐาน (gold standard) มีอายุเฉลี่ย 33.75 ปี ในขณะที่ ผู้ที่ให้ผลลบมีอายุเฉลี่ย 38.17 ปีในกลุ่มที่ให้ผลบวกมีอายุเฉลี่ยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

คะแนนการแพ้ยา (naranjo score) ในผู้ที่ให้ผลบวกในการทดสอบด้วยน้ำยามาตรฐาน (DAP) มีค่ามัธยฐาน (median) เท่ากับ 4 ในขณะที่ผู้ที่ให้ผลลบมีค่ามัธยฐาน (median) เท่ากับ 3 ซึ่งในกลุ่มที่ให้ผลบวกมี naranjo score มากกว่ากลุ่มที่ให้ผลลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (< 0.05) ในส่วนของการแบ่งระดับของความน่าจะเป็นในการแพ้ยาโดยใช้คะแนน naranjo score พบว่า คนที่ให้ผลบวกกับการทดสอบอยู่ในระดับอาจจะใช่ (possible) 10 คน และอยู่ในระดับใช่ (propable) 6 คนซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ระยะเวลาตั้งแต่แพ้ยาจนถึงวันที่ทำการทดสอบทางผิวหนังในผู้ป่วยที่ให้ผลบวกด้วยการทดสอบกับน้ำยามาตรฐาน (DAP) = 110.62 เดือน ในขณะที่ผู้ที่ให้ผลลบ มีค่าเฉลี่ย 117.64 เดือน เมื่อทดสอบทางสถิติพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

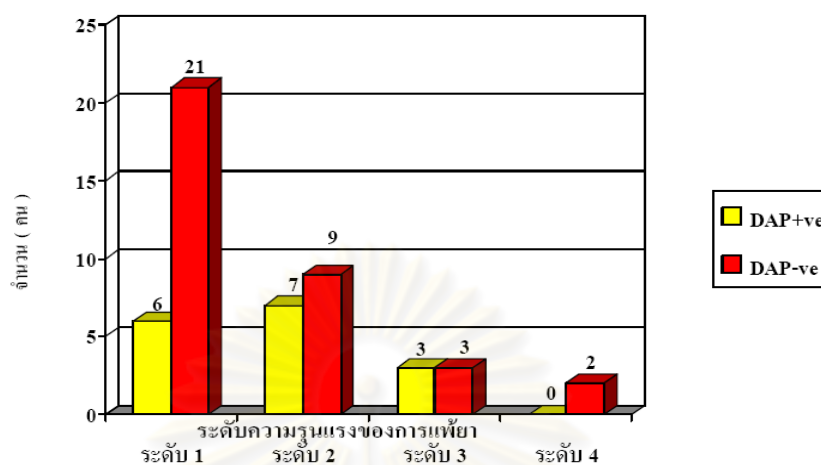
ผู้ป่วยที่ให้ผลบวกกับการทดสอบด้วยน้ำยา DAP ส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงของการแพ้ยาที่ระดับ 2 และ 1 คือ 7 และ 6 คนตามลำดับเมื่อใช้วิธีทดสอบทางสถิติไม่พบว่ามีผลแตกต่างทางสถิติ ($p>0.05$) โดยไม่พบว่ามีกลุ่มที่มีระดับความรุนแรงระดับ 4 ให้ผลบวกกับการทดสอบเลย

ตารางที่ 12 แสดงผลการทดสอบทางผิวหนังด้วยน้ำยา DAP

ลักษณะของผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่ให้ผลบวกต่อการทดสอบ	ผู้ป่วยที่ให้ผลลบต่อการทดสอบ	P value
จำนวน	16	35	-
เพศหญิง	15 (93.8%)	28 (80%)	NS
เพศชาย	1(6.2%)	7(20%)	NS
อายุเฉลี่ย (ปี)	33.75	38.17	NS
ระยะเวลาที่แพ้ยา (เดือน)	110.62	117.62	NS
ค่ามัธยฐานคะแนน naranjo (median)	4	3	<0.05*
ระดับความน่าจะเป็นของการแพ้ยา			
doubtful	0	0	NE
possible	10 (62.5%)	29 (82.9%)	NS
probable	6 (37.5%)	6 (17.1%)	NS
definite	0	0	NE
ความรุนแรงของการแพ้ยา			
ระดับ 1	6 (37.5%)	21 (60%)	NS
ระดับ 2	7 (43.8%)	9 (25.7%)	NS
ระดับ 3	3 (18.8%)	3 (8.6%)	NS
ระดับ 4	0	2 (5.7%)	NS
ชนิดของยาที่แพ้			
Penicillin V	2 (12.5%)	4 (11.8%)	NS
Penicillin G sodium	0	4 (11.8%)	NS
Ampicillin	1 (6.2%)	3 (8.6%)	NS
Amoxicillin	7 (43.8%)	11(31.4%)	NS
Dicloxacillin	1 (6.2%)	2 (5.7%)	NS
Unknown	5 (31.2 %)	11 (31.4 %)	NS

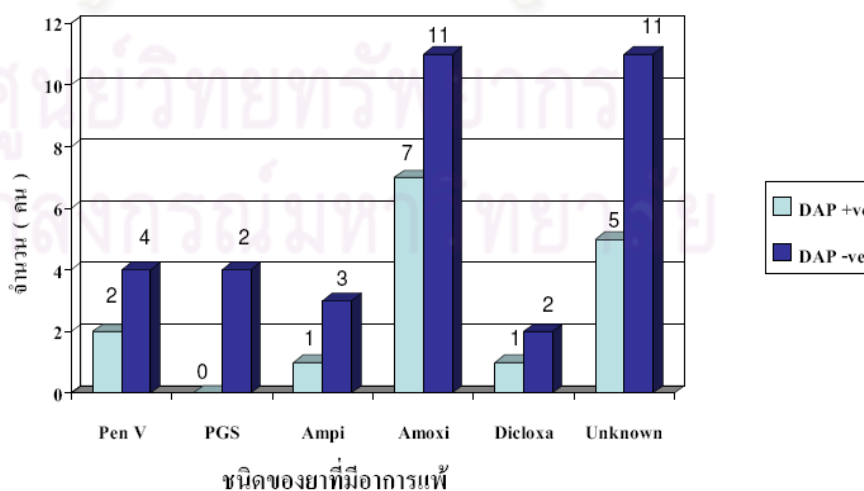
* โดยใช้วิธี Mann Whitney U test , NS = not significant, NE= not estimate

แผนภูมิที่ 4 แสดงจำนวนผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงของอาการแพ้และผลการทดสอบ



ผลการทดสอบกับการทดสอบด้วยน้ำยามาตรฐาน (DAP) แบ่งตามชนิดยาพบว่ายาที่ให้ผลบวกมากที่สุดคือ amoxicillin 7 คน ตามด้วยไม่ทราบชนิดยาที่แพ้ 5 คน Penicillin V 2 คน Ampicillin และ dicloxacillin อย่างละ 1 คน โดยยาทุกชนิดไม่พบว่ามีค่าความแตกต่างกันในกลุ่มที่ให้ผลบวกและผลลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน penicillin G sodium ไม่พบว่ามีคนที่ให้ผลบวกกับการทดสอบ

แผนภูมิที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยตามชนิดของยาที่มีอาการแพ้และผลการทดสอบ



4.2.2 การเปรียบเทียบผลการทดสอบของ in-house penicillin test reagent โดยใช้ commercial available kit (DAP) เป็นการทดสอบมาตรฐาน (gold standard)

เมื่อนำผลที่ได้มาคำนวณโดยใช้วิธีทางสถิติ โดยใช้น้ำยา DAP เป็นการทดสอบมาตรฐาน(Gold standard) พบว่า In-house penicillin test reagent มีความไว (sensitivity)=87.5% ความจำเพาะ(specitivity)=85.71%ผลบวกปลอม(False positive) =14.28% ผลลบปลอม(False negative) = 12.5% Positive predictive value =73.68% Negative predictive value =93.75% และ Accuracy = 86.27%

เนื่องจากใน DAP kit มีทั้ง minor และ major determinant ในขณะที่ in-house penicillin test reagent ซึ่งได้จากการ degradation ของ PGS จะได้เป็น minor determinant ถ้าใช้ minor determinant mixed เป็นการทดสอบมาตรฐาน และใช้ in-house penicillin test reagent มาเปรียบเทียบจะพบว่า In-house penicillin test reagent มีความไว (sensitivity)= 100 % ความจำเพาะ (specitivity)= 86.49% ผลบวกปลอม (False positive) = 13.51 % ผลลบปลอม (False negative) = 0 %Positive predictive value = 73.37% Negative predictive value = 100 % และ Accuracy = 90.1 %

ตารางที่ 13 แสดงประสิทธิภาพของ in-house penicillin test reagent เมื่อเปรียบเทียบกับ DAP และ minor determinant in DAP

	เปรียบเทียบกับ DAP	เปรียบเทียบกับ Minor determinant in DAP
Sensitivity	87.5%	100%
Specificity	85.7%	86.5%
False positive	14.3%	13.5%
False negative	12.5%	0%
Positive predictive value	73.7%	73.4%
Negative predictive value	93.8%	100%
Accuracy	86.3%	90.1%

ผลข้างเคียงของการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง

ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรง มีผู้ป่วย 1 ราย มีอาการคันตามตัว หลังจากการทดสอบผ่านไป 2 ชั่วโมงโดยไม่มีผื่นขึ้นหรืออาการตามระบบอื่นๆ และอาการหายเป็นปกติหลังจากรับประทานยาแก้แพ้ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายมีอาการคันหรือเลือดออก บริเวณที่ได้รับการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี IDT เพียงเล็กน้อยซึ่งอาการต่างๆสามารถหายได้เองโดยไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ทั้งในการป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อต่างๆ และเป็นกลุ่มยาปฏิชีวนะที่ใช้กันมากที่สุดในปัจจุบัน โดยยาในกลุ่มนี้ได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องเรื่อยมา จนปัจจุบันมีมากมายหลายชนิด

ถึงแม้ว่าปัจจุบันจะมีการผลิตยาปฏิชีวนะออกมามากมาย แต่ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินยังคงเป็นยาที่มีใช้กันอย่างแพร่หลายเนื่องจากเป็นยาที่บริหารได้ง่าย ทั้งในรูปฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และรับประทานและราคาไม่แพง

ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินมีผลข้างเคียงหลายอย่าง แต่สิ่งที่ต้องคำนึงถึงก่อนการบริหารยาคือการแพ้ยาเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลัน ซึ่งอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ การวินิจฉัยการแพ้ยาแบบเฉียบพลันของยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน มีข้อจำกัดมากมาย ในบางโรงพยาบาลมีการนำยาเพนนิซิลลินที่ผสมในความเข้มข้น 5,000-10,000 u/ml พบว่าไม่มีความแม่นยำเพียงพอ ในปัจจุบันมีการผลิตน้ำยาเพื่อนำมาทำการทดสอบการแพ้ยาเพนนิซิลลินโดยทำการทดสอบทางผิวหนัง พบว่าสามารถทำนายการแพ้ยาแบบเฉียบพลันได้แม่นยำ แต่เนื่องจากกระบวนการสั่งซื้อค่อนข้างยุ่งยากและต้องสั่งซื้อจากต่างประเทศ และมีราคาแพงรวมถึงเมื่อเปิดใช้แล้วต้องใช้ภายใน 24 ชั่วโมงเท่านั้น ทำให้ไม่สะดวกในการใช้

ในปัจจุบันเมื่อพบว่าผู้ที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินแต่มีประวัติแพ้ยา จึงใช้วิธีการหลักเลี่ยงไปใช้ยาในกลุ่มอื่น ซึ่งอาจทำให้ผลในการรักษาได้ไม่ดีเท่ายาในกลุ่มเพนนิซิลลิน หรืออาจได้ผลดีแต่มีราคาสูงกว่ามาก

ดังนั้นงานวิจัยนี้ซึ่งเป็นการทดสอบน้ำยา In-house penicillin test reagent ซึ่งเป็นน้ำยาที่เตรียมขึ้นเอง มาทดสอบในผู้ที่ประวัติแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินอย่างเฉียบพลัน เปรียบเทียบกับ น้ำยาที่สั่งซื้อจากบริษัท(DAP Kit) มีความแม่นยำในการวินิจฉัยการแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินใกล้เคียงหรือเทียบเท่ากันหรือไม่ ซึ่งถ้าหากผลการทดสอบใกล้เคียงกัน เราสามารถเตรียมน้ำยา In-house penicillin test reagent ขึ้นมาเองได้โดยไม่ต้องสั่งซื้อจากต่างประเทศ จะเป็นการประหยัดค่าใช้จ่ายรวมทั้งสะดวกในการทดสอบมากกว่าในอดีตได้

5.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ได้รับการทดสอบทางผิวหนัง

ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลันที่เข้ารับการทดสอบทางผิวหนัง ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง(84.3%) โดยมีระยะเวลาตั้งแต่แพ้ยาจนถึงวันที่มาทดสอบแตกต่างกัน โดยมีค่าเฉลี่ย 115.3 เดือน

5.1.1 คะแนนการแพ้ยา (naranjo score)

คะแนนการแพ้ยา(naranjo score) ซึ่งบ่งบอกถึงความเป็นไปได้จากประวัติว่ามีโอกาสแพ้ยามากหรือน้อยนั้น ผู้ป่วยเข้ารับการทดสอบครั้งนี้ มีคะแนนตั้งแต่ 1 ถึง 6 คะแนนโดยคะแนนเฉลี่ย คือ 3.88 คะแนน สาเหตุที่คะแนนค่อนข้างน้อยทั้งนี้ คะแนน naranjo score มีมากกว่า 9 คะแนน นั้นน่าจะเนื่องมาจากในบางข้อ ของคะแนน naranjo score นั้นโอกาสที่จะทำได้นั้นมีน้อยมากเช่น การให้ยาหลอก (placebo) หรือการตรวจวัดระดับยาในกระแสเลือด รวมถึงผู้ป่วยบางส่วนมีอาการแพ้ยามานานมาก และได้ประวัติการแพ้ยาจากผู้ปกครองทำให้ประวัติไม่แม่นยำเท่าที่ควร สำหรับระดับความน่าจะเป็นของโอกาสการแพ้ยา พบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยนี้อยู่ในกลุ่ม possible และ probable เท่านั้น ทั้งนี้เนื่องจากการแบ่งระดับตามคะแนน naranjo score ซึ่งคะแนนส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ต่ำทำให้ ระดับความน่าจะเป็นในการแพ้ยาดำไปด้วย รวมถึงถ้าผู้ป่วยทราบแน่ชัดว่าแพ้ยาเพนนิซิลลิน อาจจะไม่เข้าร่วมการทดสอบ

5.1.2 ความรุนแรงของการแพ้ยา

ผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยนี้ ส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรง ที่ระดับ 1 และ 2 คือ 52.9% และ 31.4 % ตามลำดับ นั่นคือ ส่วนใหญ่ มีเพียง อาการ urticaria และ/หรือ angioedema โดยมีอาการทาง systemic อื่นๆ เพียงเล็กน้อย เท่านั้น น่าจะเป็นไปได้ว่าผู้ที่มีอาการรุนแรงทราบแน่ชัดว่าแพ้ยาเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลันอยู่แล้วหรืออาจมีความกลัวต่อการทดสอบจะทำให้มีอาการรุนแรงอีก จึงไม่เข้าร่วมการทดสอบ

5.1.3 ชนิดของยาในกลุ่มเพนนิซิลลินที่มีอาการแพ้ยาแบบเฉียบพลัน

ชนิดของยาที่แพ้ในกลุ่มยาเพนนิซิลลินนั้นพบว่า Amoxicillin เป็นยาที่แพ้มากที่สุด ซึ่งน่าจะเป็นจากการใช้ยา Amoxicillin อย่างแพร่หลายมากกว่ายาชนิดอื่นๆ และผู้ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้มีถึง 31.4% ที่สามารถระบุชนิดยาที่แพ้ทั้งนี้เนื่องมาจากผู้เข้าร่วมการวิจัยบางคนได้ประวัติแพ้ยาเพนนิซิลลินจากผู้ปกครองหรือเหตุการณ์แพ้ยาเกิดขึ้นนานมากทำให้จำรายละเอียดยาไม่ได้ รวมถึงในบางครั้งเมื่อเกิดอาการแพ้ยาขึ้น แพทย์จะบอกผู้ป่วยเพียงว่าแพ้ยาเพนนิซิลลินโดยไม่ได้ระบุชื่อยาให้

ชัดเจน นอกจากนั้นอาจไม่มีการออกบัตรแพ้ยาให้กับผู้ป่วยเพื่อพกติดตัวไว้ตลอดเวลา เมื่อเวลาผ่านไปนานผู้ป่วยจึงจำไม่ได้

5.2 ผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง

5.2.1 ผลการทดสอบกับน้ำยา commercial available kit (DAP)

น้ำยา DAP จากบริษัท Diater มีประสิทธิภาพในการนำมาวินิจฉัยการแพ้ยาเพนนิซิลลิน โดยพบว่ามีความไวในการวินิจฉัยการแพ้ยาเพนนิซิลลินทางผิวหนังประมาณ 70% และเมื่อให้ผลเป็นลบมีโอกาสเกิดอาการแพ้น้อยกว่า 3 % [26]

จากผลการทดสอบพบว่า มีผู้ที่ให้ผลบวกกับการทดสอบด้วยน้ำยา DAP ซึ่งถือเป็นการทดสอบมาตรฐาน (Golden standard) ของงานวิจัยนี้ ไม่พบว่า มีผู้ใดให้ผลบวกกับการทดสอบกับการทำ skin prick test เลย สำหรับการทดสอบโดย intradermal test พบว่ามี 31.4% จากข้อมูลที่เคยรายงานไว้ นั้นพบว่า ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลันนั้น มีโอกาสที่จะแพ้ยาเพนนิซิลลินจริงๆ ประมาณ 20% เท่านั้น

จากรายงานของ Gadde และคณะ [63] ในปี 1993 โดยทำการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังแก่ผู้ป่วยที่มีประวัติสงสัยว่าแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลินจำนวน 776 คน พบว่ามีความไว 7.1% ถ้าแยกชนิดการแพ้ยาพบว่า การแพ้แบบเฉียบพลันโดยเป็น Anaphylaxis จำนวนผู้ที่ให้ผลบวก 17.3% ถ้าเป็นเพียง urticaria มีจำนวนผู้ที่ให้ผลบวก 12.4%

Walker และคณะ [64] ได้ทำการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังแก่ผู้ป่วยที่สงสัยว่าแพ้ยาเพนนิซิลลินในปี 2000 เป็นจำนวน 149 คน โดยมีกลุ่มที่มีประวัติแพ้แบบเฉียบพลัน 73 คน และแพ้แบบไม่เฉียบพลัน 76 คน โดยใช้ Minor และ Major determinant ทดสอบพบว่า ให้ผลบวก 23.2% โดยถ้าเป็นแบบเฉียบพลันให้ผลบวก 26%

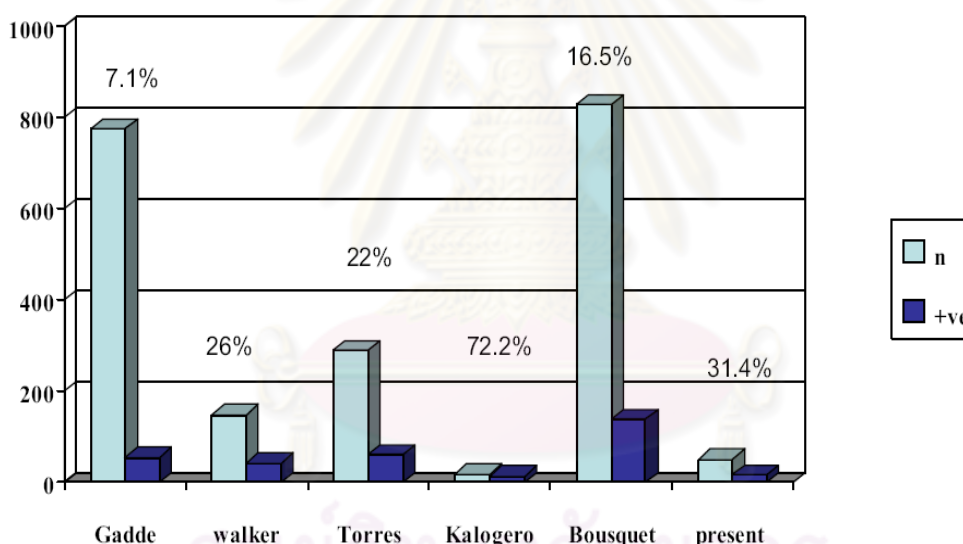
Torres และคณะ [65] ได้ทำการศึกษาการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังแก่ผู้ป่วยที่สงสัยว่าแพ้ยาเพนนิซิลลิน 290 คน ในปี 2001 โดยทุกคนมีประวัติแพ้ยาแบบเฉียบพลัน โดยพบว่า ให้ผลบวกกับ Major determinant 22% และให้ผลบวกกับ Minor determinant 21%

Kalogeromitros [66] และคณะ ได้ทำการศึกษาในปี 2004 โดยมีจำนวนคนไข้ 18 คนที่มีประวัติแพ้ยาเพนนิซิลลิน โดยไม่แยกชนิดการแพ้ยา พบว่าให้ผลบวก 72.2 %

Bousquet และคณะ [67] ได้ทำการศึกษาในปี คศ. 2005 จำนวนผู้ป่วย 829 คนประวัติแพ้ยาเพนนิซิลลิน โดยไม่แยกชนิดการแพ้ยา พบว่าให้ผลบวก 16.5%

จากข้อมูลดังกล่าวจะเห็นได้ว่า ผลการทดสอบมีโอกาสที่จะให้ผลบวกกับการทดสอบน้ำยาเพนนิซิลลินทางผิวหนังแตกต่างกันตั้งแต่ 7-70% ซึ่งการที่ให้ผลบวกที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษาขึ้นอยู่กับวิธีการเลือกผู้ป่วยที่นำมาทำการศึกษา ระยะเวลาการแพ้ยา, ชนิดของการแพ้ยา ว่าเป็นแบบเฉียบพลันหรือไม่, รวมถึงการใช้ยาต่างชนิดกันนั่นเอง ซึ่งการศึกษาวิจัยของผู้วิจัยพบว่าผลการทดสอบที่ให้ผลบวก 31.4% ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Walker และคณะคือ 28.2%

แผนภูมิที่ 6 แสดงผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังด้วยชุดทดสอบการแพ้ยาเพนนิซิลลินจากการศึกษาต่างๆ



ผู้ป่วยที่ให้ผลบวกกับการทดสอบด้วยน้ำยา DAP มีอายุไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ให้ผลลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

สำหรับระยะเวลาการแพ้ยาพบว่า กลุ่มที่ให้ผลบวกและผลลบนั้นไม่แตกต่างกัน ($p > 0.05$)

คะแนนการแพ้ยา (naranjo score) พบว่าผู้ที่ให้ผลบวกกับน้ำยา DAP มีคะแนนการแพ้ยาสูงกว่ากลุ่มที่ให้ผลลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ซึ่งเป็นที่คาดเดาได้ว่า ผู้ป่วยมีคะแนนการแพ้ยาสูงย่อมมีโอกาสที่จะแพ้ยาและให้ผลการทดสอบเป็นบวกได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีคะแนนการแพ้ยา ต่ำกว่า

สำหรับระดับความรุนแรงของอาการแพ้ยาและชนิดของยาไม่พบว่ามี ความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ให้ผลบวกและลบกับการทดสอบทางผิวหนัง

จากการเก็บข้อมูลงานวิจัยนี้พบว่า คะแนน naranjo score นี้เป็นปัจจัยเดียวเท่านั้นที่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ให้ผลบวกและผลลบกับการทดสอบทางผิวหนังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5.2.2 การเปรียบเทียบผลการทดสอบของ in-house penicillin test reagent โดยใช้ commercial available kit (DAP) เป็นการทดสอบมาตรฐาน (gold standard)

สำหรับผลการทดสอบทางผิวหนังด้วยน้ำยา In-house penicillin test reagent ซึ่งเป็นน้ำยาที่เตรียมขึ้นมาเองนั้น โดยเปรียบเทียบทางสถิติกับ DAP พบว่า In-house penicillin test reagent มีความไว 87.5% และความจำเพาะ 85.71% และมี negative predictive value 93.75% ซึ่งถือว่ามี ความไวและความจำเพาะที่สามารถนำมาใช้ในการทดสอบผู้ป่วยเรื้อรังได้ และที่สำคัญมีค่า negative predictive value ที่ค่อนข้างสูง ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการที่จะตัดสินใจว่าจะให้ยากุ่มเพนนิซิลลินกับผู้ป่วยหรือไม่ เนื่องจากถ้าผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยากุ่มเพนนิซิลลินมีความจำเป็นต้องใช้ยากุ่มนี้ เมื่อนำมาทดสอบทางผิวหนังด้วยน้ำยา In-house penicillin test reagent แล้วให้ผลลบ แปลว่าผู้ป่วยนั้นมีโอกาสที่จะไม่แพ้ยาถึง 93.75% ซึ่งโดยทั่วไปนอกจากการทดสอบทางผิวหนังแล้ว การวินิจฉัยการแพ้ยานั้นต้องอาศัยประวัติโดยละเอียด เป็นสำคัญด้วย

มีข้อสังเกตว่า ผลการทดสอบด้วยน้ำยา commercial available kit (DAP) ได้ผลบวก 31.4% ในขณะที่ผลการทดสอบด้วย In-house penicillin test reagent ให้ผลบวก 37.3% ซึ่งอาจเกิดจาก false positive หรือน้ำยา In-house penicillin test reagent มีความไวมากกว่า น้ำยา DAP ก็เป็นได้ซึ่งคงต้องมีการศึกษาถึงคุณสมบัติของน้ำยา In-house penicillin test reagent โดยละเอียดต่อไปในอนาคต

5.3 ข้อจำกัดของการวิจัย

1.ในการศึกษานี้ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าแพ้ยาเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลันนั้น บางรายมีประวัติที่นานมากและบางรายได้ประวัติว่าแพ้ตั้งแต่จำความไม่ได้ ได้ประวัติว่าแพ้ยาจากผู้ปกครอง รวมทั้งการวินิจฉัยการแพ้ยาเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลันอาจใช้เกณฑ์ ที่แตกต่างไปจากการศึกษานี้ ทำให้ความไวของการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังที่ได้ อาจไม่ใช่ค่าที่แท้จริง โดยผู้ป่วยที่ให้ผลลบต่อการทดสอบอาจเกิดได้จากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังมีความไวต่ำ หรือปฏิกิริยาภูมิแพ้ที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดจากกลไกที่เกี่ยวข้องกับ IgE

2. ไม่มีข้อมูลอื่นๆช่วยสนับสนุนผลการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังเช่น การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ เช่น การตรวจหา IgE ที่จำเพาะกับเพนนิซิลลิน, การทำ Basophil activation test ซึ่งเนื่องจากข้อจำกัดทางห้องปฏิบัติการและการตรวจดังกล่าวยังไม่มีการกำหนดมาตรฐานการตรวจ และไม่มีใช้กันอย่างแพร่หลาย

3. ไม่ได้ประเมินถึงผลประโยชน์ของการทดสอบทางผิวหนังโดยการทดลองให้ยาเพนนิซิลลินแก่ผู้ป่วยที่ให้ผลลบหรือผลบวกจากการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง(Drug provocation test) ทั้งนี้เนื่องจากอาจเกิดผลข้างเคียงรุนแรงแก่ผู้ป่วย และปัญหาทางด้านจริยธรรมได้

4. สำหรับน้ำยา In-house penicillin test reagent ที่เตรียมขึ้นเอง ถึงแม้ว่าจะมีการเตรียมใหม่ทุกครั้งก่อนทำการทดสอบ โดยใช้สารเคมีชนิดเดียวกันและในขนาดเท่าๆกันก็ตาม แต่ไม่ได้มีการทดสอบทางเคมีว่า ในน้ำยาแต่ละชุดมีคุณสมบัติเหมือนกันทุกประการหรือไม่

5. จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนค่อนข้างน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

6.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยที่เป็น diagnostic test โดยศึกษาการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังในผู้ป่วยที่สงสัยว่าแพ้ยาเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลันเปรียบเทียบกับระหว่างน้ำยาจากบริษัท Diater ที่เรียกว่า DAP และน้ำยาที่ผลิตขึ้นเอง(In-house penicillin test reagent)

จากผลการศึกษาพบว่า การทดสอบด้วย skin prick test ให้ผลลบทุกราย ในขณะที่ประมาณ 1 ใน 3 ให้ผลบวกกับการทดสอบด้วยวิธี intradermal test โดยมีผู้ได้ผลบวกต่อน้ำยา DAP 31.4% และ in-house penicillin test reagent 37.3 % ซึ่งใกล้เคียงกับบางรายงานจากผู้ที่เคยมีการทำการศึกษาไว้ ซึ่งผู้ที่ให้ผลบวกมีคะแนนการแพ้ยาสูงกว่ากลุ่มที่ให้ผลลบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจัยที่มีผลต่อผลการทดสอบทางผิวหนังในงานวิจัยนี้คือคะแนนการแพ้ยา (naranjo score) ที่สูงมีโอกาสให้ผลบวกมากกว่ากลุ่มที่คะแนนการแพ้ยาต่ำ

สำหรับการทดสอบด้วยน้ำยา In-house penicillin test reagent พบว่าให้ผลบวก 37.3% เมื่อนำมาทดสอบทางสถิติโดยใช้น้ำยา DAP เป็นการทดสอบมาตรฐาน(Gold standard) พบว่า In-house penicillin test reagent มีความไว(sensitivity) 87.5% มีความจำเพาะ(specitivity) 85.7% มีความถูกต้อง(accuracy)86.27% และมี negative productive value 93.75% ซึ่งถือว่าอยู่ในระดับสูง

สิ่งที่สำคัญคือการมี negative predictive value ที่สูงเนื่องจากถ้าผู้ที่มีประวัติที่สงสัยว่าแพ้ยาเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลัน เมื่อนำมาทำการทดสอบ ถ้าผลการทดสอบเป็นลบผู้ป่วยมีโอกาสที่จะแพ้ยา 6.25% ซึ่งสามารถทำให้ผู้ป่วยมีความมั่นใจในการที่จะใช้ยากลุ่มเพนนิซิลลินมากขึ้นโอกาสที่จะแพ้ยาน้อยลง อย่างไรก็ตามงานวิจัยนี้มีข้อจำกัดคือ ไม่มีการทำ provocative drug challenge test เนื่องจากปัญหาทางด้านจริยธรรม ทำให้ไม่ทราบของผู้ที่ให้ผลลบกับการทดสอบเมื่อได้ยาจริงๆ แล้วจะเกิดอาการหรือไม่ และผล negative predictive value ที่ได้อาจไม่ใช่ค่าที่แท้จริงก็ได้

จากงานวิจัยนี้พบว่า in-house penicillin test reagent ให้ผลการทดสอบใกล้เคียงกับ DAP kit ดังนั้นการใช้ In-house penicillin test reagent มาทดสอบในผู้ป่วยที่สงสัยว่าแพ้ยาเพนนิซิล

ลินแบบเฉียบพลันทดแทนน้ำยา DAP น่าจะเป็นทางเลือกที่ดีเนื่องจากขั้นตอนการเตรียมไม่ยุ่งยาก สามารถเตรียมได้เอง และประหยัดค่าใช้จ่ายอย่างมาก

6.2 ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการศึกษาถึงประโยชน์ของการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังในผู้ป่วยที่สงสัยว่าแพ้ยาเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลัน ด้วยการทดสอบให้ผู้ป่วยได้รับยาต่อในกรณีที่ให้ผลลบจากการทดสอบทางผิวหนัง เพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยไม่ได้แพ้ยาเพนนิซิลลิน แบบเฉียบพลัน

2. ในการศึกษาครั้งต่อไปควรรหาอาสาสมัครที่มีประวัติแพ้ยามาไม่นานเพื่อเพิ่มโอกาสในการให้ผลบวกกับการทดสอบ

3. ควรมีการศึกษาการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังในผู้ป่วยที่สงสัยว่าแพ้ยาเพนนิซิลลินแบบเฉียบพลันด้วยน้ำยา In-house penicillin test reagent ควบคู่ไปกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น การตรวจ IgE ที่จำเพาะกับเพนนิซิลลินในซีรัมของผู้ป่วย

4. ควรมีการประเมินคุณสมบัติทางเคมี, ความคงตัวของน้ำยา In-house penicillin test reagent เพื่อควบคุมคุณภาพน้ำยาให้มีประสิทธิภาพเหมือนกันในทุกๆ ชุดของน้ำยา

6. ข้อควรระวังในการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเพนนิซิลลินคือ ผู้ป่วยที่ให้ผลลบกับการทดสอบกับน้ำยาทดสอบทั้งน้ำยา DAP หรือ In-house penicillin test reagent อาจมีการแพ้ยาเฉพาะตัว (drug specific) ซึ่งต้องนำยาชนิดนั้นๆ มาทดสอบร่วมด้วย ทั้งนี้ขึ้นกับประวัติ, ความรุนแรงของการแพ้ยาและความยินยอมของผู้ป่วยด้วย

รายการอ้างอิง

- [1] Ahlstedt S. Penicillin allergy--can the incidence be reduced?. **Allergy** 1984 ;39:151-64
- [2] Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. **Mayo Clin Proc** 2005 ;80:405-10
- [3] Redelmeier DA, Sox HC, Jr. The role of skin testing for penicillin allergy. **Arch Intern Med** 1990;150:1939-45.
- [4] Kalogeromitros D, Rigopoulos D, Gregoriou S, Papaioannou D, Mousatou V, Katsarou-Katsari A.. Penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing in daily practice. **Allergy Asthma Proc** 2004;25:157-60
- [5] Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2000;85:195-9.
- [6] Ressler C, Mendelson LM. Skin test for diagnosis of penicillin allergy--current status. **Ann Allergy** 1987;59:167-70.
- [7] Silviu-Dan F, McPhillips S, Warrington RJ. The frequency of skin test reactions to side-chain penicillin determinants. **J Allergy Clin Immunol** 1993; 91:694-701.
- [8] Ackroyd JF. Skin test for penicillin hypersensitivity. **Lancet** 1989;1:335-45
- [9] Shank WA, Jr. Penicillin skin test kits prepared by pharmacy service. **Hosp Pharm** 1982; 17:341-3
- [10] Alan J. Wright. The penicillins. **Mayo Clin Proc** 1999 ;74:290-307
- [11] Hackbarth CJ, Chambers HF. Methicillin-resistant staphylococci: genetics and mechanism of resistance. **Antimicrob Agents Chemother** 1989;33:991-994
- [12] Herman, DJ, Gerding, DN. Antimicrobial resistance among enterococci. **Antimicrob Agents Chemother** 1991; 35:1-8
- [13] Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrini P et al. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American heart Association. **JAMA** 1997;277:1794-801
- [14] Scheife RT, Neu HC. Bacampicillin hydrochloride: chemistry, pharmacology

- and clinical use . *Pharmacotherapy* 1982;2:313-21
- [15] Nunnery AW,Hamilton WD,Riley HD Jr. Carbenicillin:in-vivo synergism and combined therapy. *J Infect Dis* 1970;122(suppl):s78-s83
- [16] Tjandramaga TB,Mullie A,Verbesselt R,De Schepper PJ,Verbist L . Piperacillin. *Antimicrob Agent Chemother* 1990 ;17:608-11
- [17] Stanley I. Martin, Kenneth M. Kaye. Beta-lactam antibiotics: newer formulations and newer agents. *Infect Dis Clin N Am* 2004;18 :603–19
- [18] Jacoby, GA, Munoz-Price, LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005;352:380.
- [19] Bush, LM, Johnson, CC. Ureidopenicillins and beta-lactam/beta-lactamase Inhibitor Combinations. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14:409-20
- [20] Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotic. *Allergy*. 2003;58:961-72
- [21] Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics.*Am J Med*. 2008 ;121:572-6
- [22] Blanca M, Romano A, Torres MJ, Demoly P, DeWeck A.Continued need of appropriate betalactam-derived skin test reagents for the management of allergy to betalactams. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:166-73
- [23] Lieberman P. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. In: **Middleton Jr Eds. Allergy principles and practice**. 5th edn. Mosby, 1998: 1079–92.
- [24] Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Classification and pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997;17: 387-99
- [25] Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J. et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy*. 2009;64:183-93.
- [26] Treudler R, Simon JC.PPL and MDM skin test: new test kit is helpful in detecting immediate-type allergy to beta-lactams.. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(4):286-92.

- [27] Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850–56.
- [28] Bolzacchini E, Consonni V, Gramatica P, Meinardi S, Orlandi M, Rindone B, et al. Towards an in vitro test for the diagnosis of allergy to penicillins. Synthesis, characterization and use of betalactam and betalactam metabolite poly-L-lysines which recognize human IgE antibodies. *Bioconjugate Chemistry* 1999;10:332–7
- [29] Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodriguez JL, et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System™ RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862–70
- [30] Torres MJ, Mayorga C, Pamies R, Rodriguez JL, Juarez C, Romano A, Blanca M. Immunological response to different determinants of benzylpenicillin, amoxicillin and pampicillin. Comparison between urticaria and anaphylactic shock. *Allergy* 1999;54:936–43.
- [31] Demoly P, Lebel B, Messaad D, Sahla H, Rongier M, Daure's JP, et al. Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. *Allergy* 1999;54:500–6.
- [32] Sabbah A, Lauret MG, Maillard H. Preliminary study of basophil activation test for drug allergy using anti-membrane antibodies and flow cytometry. *Allergie Immunol* 1995;27:276–7.
- [33] Crockard AD, Ennis M. Laboratory based allergy diagnosis: should we go with the flow? *Clin Exp Allergy* 2001;31:975–7
- [34] Demoly P, Bousquet J, Romano A. In vivo methods for the study of allergy. In: Adkinson Jr NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske Jr RF, Simons FER, editors, *Middleton's allergy principles & practice 7th edition*, pp.1267-80. Philadelphia: Mosby, 2009
- [35] อารีย์ ก้องพานิชกุล, ปกิต วิชาชนนท์. การตรวจภูมิแพ้ทางผิวหนัง. ใน: ปกิต วิชาชนนท์, สุภัตญา โพธิ์กำจร, เกียรติ รัชชรุ่งธรรม, บรรณาธิการ, *Allergy 2000's*

ตำราโรคภูมิแพ้, pp. 139-62. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชวนพิมพ์, 2004

- [36] Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R et al. Allergy diagnostic testing: an updated practiced parameter. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2008;100 Suppl 3: S1-148
- [37] Bousquet J. Pathophysiology of skin tests. Position paper of European Academy of Allergy and Clinical Immunology. **Allergy** 1993;48: 50-4
- [38] Benyon RC. The human skin mast cell. **Clin Exp Allergy** 1989;19: 375-87
- [39] Mogtagna W, Carlisle K. Structural changes in aging skin. **Br J Dermatol** 1990;122,S35: 61-70
- [40] Shalit M, Schwartz LB, Von Allmen C, Atkins PC, Lavker RM, Zweiman B. Release of histamine and tryptase during continuous and interrupted cutaneous challenge with allergen in humans. **J Allergy Clin Immunol** 1990;86:117-25
- [41] Dechazo RD, Levinson AI, Dvorak HF, Davis RW. The late phase skin reactions:evidence for activation of the coagulation system in an IgE-dependent reaction in man. **J Immunol** 1979;122: 692-8
- [42] Malling HJ. Methods of Skin testing. Position paper of European Academy of Allergy and Clinical Immunology. **Allergy** 1993;48, S14: 55-6
- [43] Devenney I, Falth-Magnusson K. Skin prick tests may give generalized allergic reaction in infants. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2000;85: 457-60
- [44] Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM; Immunotherapy committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve year survey of fatal reactions to allergic injections and skin testing: 1990-2001. **J Allergy Clin Immunol** 2004;113: 1129-36
- [45] Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). **J Allergy Clin Immunol** 1987;79:660-77
- [46] Bunnag C, Jareoncharsri P, Tansuriyawong P, Assanasen P, Voraprayoon S,Dachpunpour P et al. Adverse reactions to allergic injections: the Siriraj experience.**Siriraj Hospital Gazette** 2002;54: 517-24

- [47] Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57: 45-51
- [48] Warrington RJ, McPhillips S. Independent anaphylaxis to cefazolin without allergy to other β -lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98: 460-2
- [49] Macy E, Richter PK, Falkoff R, Zeiger R. Skin testing with penicilloate and penilloate prepared by an improved method: amoxicillin oral challenge in patients with negative skin test responses to penicillin reagents. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:586-91.
- [50] Ressler C, Neag PM, Mendelson LM. A liquid chromatographic study of stability of the minor determinants of penicillin allergy: a stable minor determinant mixture skin test preparation. *J Pharm Sci* 1985; 74:448-54.
- [51] Matheu V, Perez E, Gonzalez R, Poza P, de la TF, Sanchez-Machin I et al. Assessment of a new brand of determinants for skin testing in a large group of patients with suspected beta-lactam allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; 17:257-60.
- [52] Romano A, Viola M, Bousquet PJ, Gaeta F, Valluzzi R, Caruso C et al. A comparison of the performance of two penicillin reagent kits in the diagnosis of beta-lactam hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62:53-8.
- [53] Sanz ML, Garcia MC, Caballero MR, Dieguez I, Gamboa PM. Basophil activation test in the diagnosis of allergy to medicines. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26 Suppl 2:39-47.
- [54] Torres MJ, Padial A, Mayorga C, Fernandez T, Sanchez-Sabate E, Cornejo Garcia JA et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1768-75.
- [55] Sanz ML, Gamboa PM, Antepara I, Uasuf C, Vila L, Garcia-Aviles C et al. Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:277-86.

- [56] Blanca M, Romano A, Torres MJ, Demoly P, DeWeck A. Continued need of appropriate betalactam-derived skin test reagents for the management of allergy to betalactams. **Clin Exp Allergy** 2007; 37:166-73.
- [57] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Is This Patient Allergic to Penicillin? Evidence-Based Analysis of the Likelihood of Penicillin Allergy. **JAMA** 2001;285:2498-2505
- [58] Perencevich EN, Weller PF, Samore MH, Harris AD. Of remote penicillin allergy. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2008;100:37-43.
- [59] Macy E, Mangat R, Burchette RJ. Penicillin skin testing in advance of need: multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. **J Allergy Clin Immunol**. 2003;111:1111-5
- [60] Wong BB, Keith PK, Wasserman S. Clinical history as a predictor of penicillin skin test outcome. **Ann Allergy Asthma Immunol** 2006; 97:169-74.
- [61] Stember RH. Prevalence of skin test reactivity in patients with convincing, vague, and unacceptable histories of penicillin allergy. **Allergy Asthma Proc**. 2005; 26:59-64.
- [62] Perencevich EN, Weller PF, Samore MH, Harris AD. Benefits of negative penicillin skin test results persist during subsequent hospital admissions. **Clin Infect Dis** 2001; 32:317-9.
- [63] Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson Jr MF. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. **JAMA** 1993; 270: 2456-63.
- [64] Walker T, Jung EG, Bayerl C. Penizillinallergie als ein diagnostisches Problem. Eine Übersicht und eigene Untersuchungen. **Hautarzt** 2000; 51:838-45.
- [65] Torres M-J, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman AE, Reche M, Blanca M. Diagnostic of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. **Allergy** 2001; 56: 850-6.
- [66] Kalogeromitros D, Rigopoulos D, Gregoriou S, Papaioannou D, Mousatou V,

Katsarou, Katsari A. Penicillin hypersensitivity: value of clinical history and skin testing in daily practice. **Allergy and Asthma Proc** 2004; 25: 157–60.

- [67] Bousquet PJ, Co-Minh HB, Arnoux B, Daures JP, Demoly P, Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy, **J Allergy Clin Immunol** 2005; 115: 1314–6.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

รายละเอียดการศึกษาวิจัย

ชื่อโครงการ การศึกษาความถูกต้องของการทดสอบการแพ้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่
สงสัยว่าจะแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน ด้วยชุดทดสอบที่เตรียมขึ้นเอง
เปรียบเทียบกับชุดทดสอบจากบริษัท

ผู้สนับสนุนการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ นายแพทย์ พงษ์ศักดิ์ วัชรตันโสภณ

ที่อยู่ หน่วยโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ (ที่ทำงาน) 02-256-4152 (มือถือ) 081-3447342

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ ผศ.นพ.เจตตะนง แก้วสงคราม

ศ.นพ.เกียรติ รักรุ่งธรรม

ที่อยู่ หน่วยโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ (ที่ทำงาน) 02-256-4152

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่แสดงข้อมูลเพื่อใช้ประกอบการตัดสินใจของท่านในการเข้าร่วมการ
ศึกษาวิจัยอย่างไรก็ตามก่อนที่ท่านตกลงเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้
อย่างละเอียดเพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมี
ข้อสงสัยใด ๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย
ซึ่งจะเป็นผู้สามารถให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์
ประจำตัวของท่านได้ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านเซ็นชื่อยินยอมใน
เอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เอกสารแจ้งข้อมูลในการเข้าร่วมการวิจัย

ขณะนี้ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมการศึกษาวิจัยเรื่อง “ความถูกต้องของการทดสอบการแพ้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะแพ้ยาากลุ่มเพนนิซิลลินด้วยชุดทดสอบที่เตรียมขึ้นเอง เปรียบเทียบกับชุดทดสอบจากบริษัท”

ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจลงนามยินยอมเข้าร่วมการศึกษาดังกล่าวผู้วิจัยขอชี้แจงรายละเอียดของการศึกษาวิจัยนี้ดังต่อไปนี้

การทดสอบผิวหนัง

การทดสอบผิวหนังด้วยสารก่อภูมิแพ้จาก penicillin ด้วยวิธี skin prick test และการฉีดเข้าในชั้นผิวหนัง เป็นการทดสอบด้วยการสะกิดผิวหนังด้วยปลายเข็มขนาดเล็กโดยไม่ทำให้เกิดเลือดออก และ ฉีดสารก่อภูมิแพ้ประมาณ 0.02-0.05 มิลลิลิตร เข้าไปในผิวหนัง แล้วดูปฏิกิริยาของผิวหนังหลังการสะกิดประมาณ 15 นาที ซึ่งจะเกิดอาการคันเป็นตุ่มนูนและรอยแดงบริเวณที่สะกิดโดยขนาดของตุ่มนูน และ รอยแดงนั้นขึ้นกับปฏิกิริยาตอบสนองของแต่ละบุคคล

โดยการทดสอบผิวหนังด้วยการสะกิดนี้มีความเสี่ยงและฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้น้อยมากผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่นภาวะอะนาไฟแล็กซิส (anaphylaxis) มีโอกาสเกิดขึ้นได้ต่ำกว่า 0.02% มักเกิดใน 20 นาทีแรก หลังการทดสอบผิวหนัง อาการที่พบได้คือ หายใจลำบาก มีผื่นนูนแดง คันกระจายทั่วตัวแบบลมพิษ อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนร่วมด้วย ในกรณีที่มีอาการรุนแรงอาจมีอาการหน้ามืดเป็นลม หรือหมดสติได้จากการที่มีความดันโลหิตต่ำ ดังนั้นเพื่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร อาสาสมัครจึงควรอยู่ให้ผู้ร่วมวิจัยได้สังเกตอาการ ใน 30 นาที แรกหลังการทดสอบ

สำหรับการทดสอบการแพ้ยาเพนนิซิลลินทางผิวหนังนั้น ได้เคยมีผู้ทำการทดสอบมาแล้วหลายครั้งในต่างประเทศ ไม่พบว่าผู้ที่ได้รับการทดสอบมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงแต่อย่างใด นอกจากอาการคันและบวมแดงเฉพาะตำแหน่งที่ทำการทดสอบเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ซึ่งจะหายเป็นปกติภายใน 1 วันหลังการทดสอบ

อย่างไรก็ตามผู้ทำวิจัยจะมียาแก้ไข้รักษาภาวะนี้เตรียมพร้อมไว้ในขณะที่ทำการทดสอบทุกครั้ง รวมถึงมีการเตรียมอุปกรณ์ช่วยชีวิตไว้ด้วย หากมีอาการที่สงสัยว่าจะแพ้รุนแรง จะสามารถให้การรักษาได้ทันที โดยอาสาสมัครทุกคนจะได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด ถ้าเกิดอาการแพ้รุนแรงจะได้รับการฉีดยา อะดรีนาลิน 0.3 มล. เข้ากล้ามเนื้อโดยทันทีและเฝ้าสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดจนกว่าจะกลับสู่ภาวะปกติ

ขั้นตอน วิธีการ และการปฏิบัติตัวภายหลังเข้าร่วมวิจัย

ผู้เข้าร่วมการศึกษานี้จะได้รับการชั่งประวัติและได้หยุดยาต้านฮิสตามีนตามระยะเวลาที่กำหนดไว้แล้ว และทำแบบสอบถาม โดยจำนวนผู้เข้าร่วมทดสอบทั้งหมด 51 คน หลังจากนั้นจะ

ได้รับการทดสอบผิวหนังด้วยน้ำยาทดสอบที่เตรียมขึ้นเองจาก alkali-treated penicillin และ Commercial available penicillin test kit จากบริษัท Diater ที่บริเวณท้องแขนทั้ง 2 ข้าง โดยเริ่มจากสะกิดผิวหนัง และการฉีดน้ำยาเข้าในชั้นผิวหนังปริมาตร 0.02-0.05 มิลลิลิตร โดยจะค่อยๆเพิ่มความเข้มข้นของน้ำยาที่ฉีดทุก 15 นาที จนกว่าการทดสอบได้ผลบวก หรือได้รับยาในขนาดสูงสุด ความเข้มข้นของน้ำยาที่ฉีดตั้งได้ระบุไว้ดังนี้

1. ทำความสะอาดผิวหนังบริเวณท้องแขนทั้ง 2 ข้าง ด้วย 70% แอลกอฮอล์ สะกิดผิวหนังด้วยน้ำเกลือ เพื่อเป็น positive control และ histamine เพื่อเป็น negative control
2. ทำการทดสอบน้ำยา minor determinant ของ commercial kit (น้ำยาจากบริษัท diater) ในความเข้มข้น 1:1 ด้วยการสะกิดทางผิวหนังรออ่านผล 15 นาที ถ้าผลเป็นบวก หยุดทำ ถ้าผลเป็นลบทำการทดสอบต่อด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 0.02-0.05 cc ด้วยความเข้มข้น 1:100 อ่านผล 15 นาที ถ้าผลเป็นบวก หยุดทำ ถ้าผลเป็นลบ ทำต่อด้วยความเข้มข้น 1:10 อ่านผลที่ 15 นาที ถ้าผลเป็นบวกหยุดทำ ถ้าผลเป็นลบ ทำต่อด้วยความเข้มข้น 1:1 อ่านผลที่ 15 นาที
3. ทำการทดสอบน้ำยา major determinant ของ commercial kit (น้ำยาจากบริษัท diater) ในความเข้มข้น 1:1 ด้วยการสะกิดทางผิวหนังรออ่านผล 15 นาที ถ้าผลเป็นบวก หยุดทำ ถ้าผลเป็นลบทำการทดสอบต่อด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 0.02-0.05 cc ด้วยความเข้มข้น 1:10 อ่านผลที่ 15 นาที ถ้าผลเป็นบวก หยุดทำ ถ้าผลเป็นลบ ทำต่อด้วยความเข้มข้น 1:1 อ่านผลที่ 15 นาที
4. ทำการทดสอบน้ำยา inhouse alkaline treated penicillin (น้ำยาที่เตรียมขึ้นเอง) ในความเข้มข้น 1:1 ด้วยการสะกิดทางผิวหนังรออ่านผล 15 นาที ถ้าผลเป็นบวก หยุดทำ ถ้าผลเป็นลบทำการทดสอบต่อด้วยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 0.02-0.05 cc ด้วยความเข้มข้น 1:100 อ่านผลที่ 15 นาที ถ้าผลเป็นบวก หยุดทำ ถ้าผลเป็นลบ ทำต่อด้วยความเข้มข้น 1:10 อ่านผลที่ 15 นาที ถ้าผลเป็นบวกหยุดทำ ถ้าผลเป็นลบ ทำต่อด้วยความเข้มข้น 1:1 อ่านผลที่ 15 นาที

การวิจัยจะหยุดลงเมื่อการทดสอบทางผิวหนังให้ผลบวกในขั้นตอนใด ขั้นตอนหนึ่งหรือได้รับยาในขนาดสูงสุด และบันทึกผลที่ได้ลงในแบบฟอร์มที่เตรียมไว้

การทดสอบการแพ้ยาได้ผลบวก หมายถึง การเกิดตุ่มนูนขนาดมากกว่า 3 มิลลิเมตร ในกรณีสะกิดผิวหนัง หรือขนาดของตุ่มนูนใหญ่ขึ้นกว่าเดิมมากกว่า 3 มิลลิเมตร ขึ้นไปในกรณีฉีดน้ำยาเข้าในชั้นผิวหนัง

น้ำยาที่เหลือจากการทดสอบทุกชนิดจะถูกส่งไปทำลายทิ้งที่ห้องปฏิบัติการชั้น 10 ตึก อปร. โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยวิธีนี้ึ่งทำลายด้วยความร้อน (Autoclave)

ประโยชน์ที่จะได้รับการศึกษาวิจัย

เมื่อสิ้นสุดการวิจัยแพทย์ และตัวท่านเองจะทราบว่าท่านมีอาการแพ้ยา penicillin จริงหรือไม่ ข้อมูลที่ได้รับทั้งหมดจะมีประโยชน์ต่อตัวท่านเองในการพิจารณาถึงความปลอดภัยในการรับยา penicillin อีกในอนาคต และผลการวิจัยนี้จะนำไปสู่การประเมินประสิทธิภาพของการทดสอบ penicillin ด้วยน้ำยาทั้ง 2 ชนิดว่ามีความแตกต่างกันอย่างไร สำหรับภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นคือการแพ้อย่างรุนแรงเฉียบพลัน มีโอกาสเกิดขึ้นน้อยมาก

สิทธิของผู้เข้าร่วมการวิจัย

การเข้าร่วมวิจัยนี้เป็นไปตามความสมัครใจของอาสาสมัครดังนั้นผู้เข้าร่วมสามารถปฏิเสธการเข้าร่วมการวิจัย หรือหลังการเข้าร่วมการวิจัยแล้วก็สามารถถอนจากการวิจัยได้โดยไม่ต้องแจ้งให้ทราบล่วงหน้า โดยไม่มีผลกระทบใดๆและจะไม่ก่อให้เกิดอคติในการได้รับการรักษาพยาบาลต่อไปของผู้เข้าร่วมการศึกษา

ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ และในกรณีที่เกิดผลแทรกซ้อนรุนแรง จะได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ท่านที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับค่าใช้จ่ายเพื่อการเดินทางมาตามนัดหมาย 400 บาท

ข้อมูลของท่าน เช่น ข้อมูลทางสุขภาพทั่วไป ผลการตอบสนองทางผิวหนังของท่านต่อยา ผลข้างเคียงใดๆ และผลการตรวจต่างๆ ที่ได้ทำระหว่างอยู่ในโครงการนี้ จะถูกเก็บเป็นความลับ และให้หมายเลขประจำตัวแทนชื่อของท่าน ไม่เปิดเผยเป็นรายบุคคลต่อสาธารณชน

หากท่านมีข้อสงสัย หรือมีปัญหาอื่นใดในการตัดสินใจเข้าร่วมการศึกษานี้ สามารถโทรสอบถาม หรือมาพบได้ โดยติดต่อ นายแพทย์พงษ์ศักดิ์ วัชรตันโสภณ หน่วยโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ตึกสวัสดี-ล้อม ชั้น 2 รพ. จุฬาลงกรณ์ โทรศัพท์ 02-2564152 (ในเวลาราชการ) หรือ 081-3447342 (สามารถติดต่อได้ 24 ชั่วโมง)

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

ขอขอบพระคุณอย่างสูงในความร่วมมือ

นายแพทย์พงษ์ศักดิ์ วัชรตันโสภณ

ภาคผนวก ข

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง “ความถูกต้องของการทดสอบการแพ้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะแพ้ากลุ่มเพนนิซิลลิน ด้วยชุดทดสอบที่เตรียมขึ้นเอง เปรียบเทียบกับชุดทดสอบจากบริษัท”

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ได้อ่าน
รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่
..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลง
นาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบ
ยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลา
ของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้ง
ประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและ
โอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ
ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการ
รักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้ง
เหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้า
จะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ
ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ
พิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของ
ผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น
โดยการตกลงจะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทาง
การแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในเอกสารยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย สำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม

การวิจัยเรื่อง “ความถูกต้องของการทดสอบการแพ้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะแพ้ยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน ด้วยชุดทดสอบที่เตรียมขึ้นเอง เปรียบเทียบกับชุดทดสอบจากบริษัท”

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....(ชื่อ-นามสกุล ผู้แทนโดยชอบธรรม)

ซึ่งมีความสัมพันธ์เป็นของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่..... และข้าพเจ้ายินยอมให้ ด.ช./ด.ญ./นาย/นาง/นางสาว.....(ชื่อ-นามสกุลของผู้เข้าร่วมวิจัย) เข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนามและ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยและแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมโครงการมีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยทั้งหมดจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ที่ข้าพเจ้าและอาสาสมัครสงสัยด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้าและผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาล โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย(และจะได้รับการชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัย)

ข้าพเจ้าเข้าใจถึงสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัย เมื่อใดก็ได้โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผลและการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่น ในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน และสำนักงานคณะกรรมการพิจารณาอาหารและยา อาจจะได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะ

เข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของ
ผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอ
ยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถ
สืบค้นถึงตัวผู้เข้าร่วมวิจัย

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้าและ ผู้เข้าร่วมวิจัยมีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัว
ของผู้เข้าร่วมวิจัยและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ โดยต้อง
แจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะ
ผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การ
วิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทาง
การแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบ
ยินยอมให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าร่วมในโครงการวิจัยด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้แทนโดยชอบธรรม

(.....) ชื่อผู้แทนโดยชอบธรรมตัวบรรจง

.....ความสัมพันธ์ของผู้แทนโดยชอบธรรมกับ

ผู้เข้าร่วมวิจัย

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจ
เกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้แทน
โดยชอบธรรมของผู้เข้าร่วมวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงใน
เอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ค

1. แบบสอบถามข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

เลขที่แบบสอบถาม _____ อายุ _____ ปี เพศ ชาย

หญิง

อาชีพ _____ หมายเลขโทรศัพท์ที่ติดต่อ

ได้ _____

ยาที่สงสัยว่า

แพ้ _____

เคยได้รับยาดังกล่าวก่อนเกิดอาการแพ้เป็นระยะเวลา _____ ปี _____ เดือน _____ วัน ขนาดยาที่

ได้รับ _____ Route ที่ได้ _____ ครั้งนี้ได้ยาเป็น

เวลา _____ วัน _____ เดือน _____ ปี

ระยะเวลาหลังได้ยาครั้งสุดท้ายจนเกิด

อาการ _____

ระยะเวลาหลังมีอาการจนกระทั่งทำ skin test

อาการและอาการแสดง

Mucocutaneous system

1. Pruritus 2. Urticaria 3. Maculopapular rash 4. Erythema multiforme/ Stevens-Johnson syndrome

5. Toxic epidermal necrolysis 6. Fixed drug eruptions 7. Photosensitivity 8. Vasculitis

9. Unclassified 10. Others _____

11. Angioedema 11.1 Periobital area 11.2 Other area

Gastrointestinal system

Nausea/ vomiting

Diarrhea Stomachache Jaundice Lips swelling Tongue edema

Respiratory system**Upper airway**

- Blocking Nose Rhinorrhea Hoarseness of voice Stridors
 Shortness of breath (upper airway obstruction)

Lower airway

- Wheezing sounds Asthma Shortness of breath (lower airway obstruction)

Cardiovascular system

- Arrhythmia Hypertension Cardiac arrest

Neurological system

- Seizure Syncope Loss of consciousness

Others _____

Severity

- Need oxygen supplement Need mechanical ventilation
 Need inotropic agents
 Need tracheotomy Need endotracheal intubation
 Need cardiopulmonary resuscitation

ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. ข้อมูลเกี่ยวกับการทดสอบทางผิวหนัง

ผล Skin tests (wheal = ตัวเลขข้างหน้า flare= ตัวเลขข้างหลัง)

DAP kit

DAP kit

- Major determinant (PPL)

Minor determinant (MDM)

Skin prick test

Skin prick test

- Nondiluted _____ mm.

- Nondiluted _____ mm.

Intradermal test

Intradermal test (mm.)

- 1:10 _____ mm.(initial diameter____mm)

- 1:100 _____ mm. (initial diameter = ____mm.)

- Nondiluted _ mm.(initial diameter = __mm) - 1:10 _____ mm. (initial diameter = ____ mm.)

- Nondiluted _mm. (initial diameter = __ mm.)

In-house alkali -treated PGS

Skin prick test

- Nondiluted _____ mm.

Intradermal

- 1:100 _____ mm. (initial diameter = _____ mm.)

- 1:10 _____ mm. (initial diameter = _____ mm.)

- Nondiluted _____ mm. (initial diameter = _____ mm.)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Naranjo's algorithm: สำหรับประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัย

ยา.....

อาการไม่พึงประสงค์

เลขที่แบบรายงาน

โรงพยาบาล

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1. เคยมีสรุปหรือรายงานการปฏิกริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	
2. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาที่คิดว่า เป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	
3. อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0	
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อเริ่มให้ยาใหม่ หรือไม่	+2	-1	0	
5. ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจาก ยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	
6. ปฏิกริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	
8. ปฏิกริยารุนแรงขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลง เมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกริยาที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน ใน การได้รับยาครั้งก่อน ๆ หรือไม่	+1	0	0	
10. อาการไม่พึงประสงค์นี้ ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็น รูปธรรม (objective evidence) หรือไม่	+1	0	0	
รวม				

ระดับคะแนน

คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9

Definite

ใช่แน่

คะแนนเท่ากับ 5-8

Probable

ใช่

คะแนนเท่ากับ 1-4

Possible

อาจจะใช่

คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0

Doubtful

น่าสงสัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	นพ. พงษ์ศักดิ์ วังรัตนโสภณ	
วันเดือนปีเกิด	17 มีนาคม พ.ศ.2517	จังหวัดตราด
ประวัติการศึกษาและการทำงาน		
	นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	พ.ศ.2535-2541
	แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลตราด	พ.ศ.2541-2542
	แพทย์ประจำโรงพยาบาลเขาสมิง จ.ตราด	พ.ศ.2542-2544
	แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	พ.ศ.2544-2547
	อายุรแพทย์ โรงพยาบาลตราด	พ.ศ.2547-2550
	อายุรแพทย์ โรงพยาบาลบางพลี	พ.ศ.2550-2551
	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด อายุรศาสตร์โรคภูมิแพ้และ ภูมิคุ้มกันทางคลินิก	พ.ศ.2551-2553
ปริญญาและประกาศนียบัตร		
	แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2)	พ.ศ.2541
	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	
	วุฒิปัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	พ.ศ.2547
สมาชิกสมาคมวิชาชีพ		
	สมาชิกแพทยสภา	
	สมาชิกแพทยสมาคมแห่งประเทศไทย	
	สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย	
	สมาชิกสมาคมโรคภูมิแพ้และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย	
	สมาชิกสมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย	