

คำทำนายผลบของการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอิลลิปทในการวินิจฉัยการแพ้ยา
ต้านวัณโรค



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2562

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

NEGATIVE PREDICTIVE VALUE OF ELISPOT ASSAY FOR INTERFERON-GAMMA IN
DIAGNOSIS OF ANTI-TUBERCULOUS DRUG HYPERSENSITIVITY



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

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2019

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ค่าทำนายผลลบของการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมา โดยวิธีอิลลิปทอทในการวินิจฉัยการแพ้ยาต้านวัณโรค
โดย	นายอภิษฐ์ วุฒิสารวัฒนา
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตทะนง แก้วสังคราม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ประวิตร อัศวานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตทะนง แก้วสังคราม)

..... กรรมการ
(ดร. นายแพทย์วรวุฒิ นิลรัตน์กุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(พันโท นายแพทย์วัฒน์ มิตรธรรมศิริ)

อธิษฐ์ วุฒิสารวัฒนา : คำทำนายผลลบของการตรวจหาอินเตอร์เฟียรอนแกมมาโดยวิธี
 อิไลสปอทในการวินิจฉัยการแพ้ยาต้านวัณโรค. (NEGATIVE PREDICTIVE VALUE OF
 ELISPOT ASSAY FOR INTERFERON-GAMMA IN DIAGNOSIS OF ANTI-
 TUBERCULOUS DRUG HYPERSENSITIVITY) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. นพ.เจตทะนง
 แก้วสงคราม

ที่มา: การรักษาวัณโรคด้วยยามีโอกาสแพ้ยาสูง ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานข้อมูลในการตรวจอิไลสปอทในการช่วยวินิจฉัยแพ้ยาในกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์: เพื่อหาคำทำนายผลลบของการตรวจหาอินเตอร์เฟียรอนแกมมาโดยวิธีอิไลสปอทในการวินิจฉัยการแพ้ยาต้านวัณโรค

วิธีการศึกษา: เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้ส่งตรวจการแพ้ยาโดยวิธีอิไลสปอทจากสาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกัน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ระหว่างเดือนมกราคม 2555 - เมษายน 2562 จำนวน 29 ราย

ผลการศึกษา: การตรวจหาอินเตอร์เฟียรอนแกมมาโดยวิธีอิไลสปอทในการวินิจฉัยการแพ้ยาวัณโรคให้ความไวร้อยละ 13.79 ความจำเพาะร้อยละ 96.77 คำทำนายผลบวกร้อยละ 66.67 คำทำนายผลลบร้อยละ 70.59 โดยการศึกษาไม่พบว่าปัจจัยอื่นๆ มีผลต่อการตรวจดังกล่าว

สรุปผล: การตรวจหาอินเตอร์เฟียรอนแกมมาโดยวิธีอิไลสปอท ให้คำทำนายผลบวกและทำนายผลลบที่ไม่สูงมาก ผลการตรวจหากเป็นลบจะมีผลต่อการเปลี่ยนความน่าจะเป็นของการแพ้ยาเพียงเล็กน้อย แต่จะช่วยทำนายการแพ้ยาได้ดีขึ้นหากตรวจได้เป็นบวกในคนไข้กลุ่มแพ้ยารุนแรง อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีจำนวนข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์ห็น้อยจึงยังอาจไม่พบความสัมพันธ์ที่อาจมีต่อผลการตรวจได้ ควรมีการศึกษาในระยะยาวเพื่อหาปัจจัยที่ช่วยให้การตรวจได้ประโยชน์มากที่สุด

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
 ปีการศึกษา 2562

ลายมือชื่อนิสิต
 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6174083030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: ELISpot, Enzyme-linked immunosorbent spot, Enzyme-linked immunospot assay, Anti-tuberculosis, Drug hypersensitivity

Athit Wutthisanwatthana : NEGATIVE PREDICTIVE VALUE OF ELISPOT ASSAY FOR INTERFERON-GAMMA IN DIAGNOSIS OF ANTI-TUBERCULOUS DRUG HYPERSENSITIVITY. Advisor: Assoc. Prof. JETTANONG KLAESONGKRAM, M.D.

Background: There is high prevalence of allergic reaction to anti-tuberculous drugs. To date, ELISpot test for these drugs has not been validated.

Objection: To find negative predictive value of ELISpot assay for interferon-gamma in diagnosis of anti-tuberculous drug hypersensitivity.

Material and Method: Data was retrieved from medical record of 29 patients who were tested with ELISpot for interferon-gamma during 2012 January to 2019 April in allergy and clinical immunology unit, department of medicine, faculty of medicine, Chulalongkorn university.

Results: ELISpot assay for interferon-gamma in anti-tuberculous drugs yields sensitivity 13.79%, specificity 96.77%, positive predictive value 66.67%, negative predictive value 70.59%. This study found no association of factors on ELISpot result.

Conclusion: ELISpot assay for interferon-gamma in anti-tuberculous drugs provides unsatisfactory diagnostic values. Negative results alter probability to a small degree. However, positive test done in severe drug reaction can generate moderate shift in probability. Due to low study population factors associated with test results cannot be found. Further long-term study in larger population is needed to find any possible association to make this test most beneficial.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2019

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ นายแพทย์เจตทะนง แก้วสงคราม และกรรมการผู้สอบ
วิทยานิพนธ์ทุกท่านที่ได้ให้คำแนะนำในการแก้ไขและปรับปรุงรูปแบบการศึกษาในวิทยานิพนธ์เล่มนี้

ขอขอบคุณดอกเตอร์ณดา จงพิศาลผู้ให้คำปรึกษาในด้านสถิติ

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่จากหน่วยโรคมุมิแพ้และภูมิคุ้มกัน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทย
ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยผู้อำนวยความสะดวกในการดำเนินงานในด้านต่างๆ

อธิษฐ์ วุฒิสารวัฒนา



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ	ฌ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาในการวิจัย (Background and Rationale)	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.4 สมมติฐานของการวิจัย (Hypothesis)	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)	5
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)	6
1.8 ระเบียบการวิจัย (Research Design)	7
1.9 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations).....	7
1.11 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการวิจัย (Expected Benefits and Application)	8
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	10
วัณโรคและผลข้างเคียงของยาที่ใช้รักษา	10
กลไกการแพ้ยา	11
การนำ ELISpot มาใช้ในการวินิจฉัยแพ้ยา	11

การตรวจอีไลสปอท (18)	13
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	17
3.1 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)	17
3.2 ขั้นตอนการวิจัย	18
3.3 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)	21
3.3 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)	22
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis).....	23
บทที่ 4 ผลการวิจัย	27
การคัดเลือกข้อมูล.....	27
ลักษณะของประชากรในการศึกษา	28
ลักษณะอาการแพ้.....	32
ปัจจัยด้านระยะเวลาในการเก็บเลือดส่งตรวจ ELISpot.....	32
ข้อมูลด้านการตรวจ ELISpot.....	34
ข้อมูลในการให้ยาซ้ำ.....	35
ข้อมูลด้านความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร.....	41
บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	42
อภิปรายผล	42
จุดแข็งของการวิจัย	46
ข้อจำกัดในการวิจัย	46
สรุปผล.....	47
บรรณานุกรม	48
ประวัติผู้เขียน.....	52

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัย DRESS	7
ตารางที่ 2 ตัวแปรต้นและตัวแปรตามในวัฏฏะประสงค์ของ	22
ตารางที่ 3 การรวบรวมข้อมูล	23
ตารางที่ 4 ชนิดของตัวแปรและการแสดงข้อมูล	25
ตารางที่ 5 สถิติที่ใช้ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร	26
ตารางที่ 6 ลักษณะประชากรในการศึกษา	30
ตารางที่ 7 ยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมขณะส่งตรวจ ELISpot	31
ตารางที่ 8 ลักษณะอาการแพ้ยา	32
ตารางที่ 9 ปัจจัยด้านระยะเวลาในการตรวจ ELISpot	33
ตารางที่ 10 ผลการตรวจ ELISpot	34
ตารางที่ 11 ผลการให้ยาซ้ำ	35
ตารางที่ 12 ผลการให้ยาซ้ำ	38
ตารางที่ 13 ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ ความไว ความจำเพาะแบ่งตามอาการแพ้	40

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย	5
ภาพที่ 2 การคัดเลือกข้อมูลที่ทำการศึกษา	27



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาในการวิจัย (Background and Rationale)

วัณโรคเป็น 1 ใน 10 ของสาเหตุการตายทั่วโลก และเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งจากกลุ่มโรคติดเชื้อมากกว่าโรคติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ในปีพ.ศ. 2560 ประมาณการว่ามีผู้ติดเชื้อใหม่ 10 ล้านคน และเสียชีวิตจากโรคนี้ประมาณ 1.6 ล้านคน (1) ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ 156 คน ต่อแสนประชากร ก่อให้เกิดการเสียชีวิตประมาณ 12,200 คนในปีดังกล่าว และข้อมูลจากสำนักวัณโรคปี 2559 มีผู้ป่วยขึ้นทะเบียนรักษาวัณโรค 70,114 ราย (2) แม้ว่าประเทศไทยจะมีอุบัติการณ์ของวัณโรคที่มีแนวโน้มลดลงเรื่อยๆ อย่างไรก็ตามก็ยังจัดเป็นประเทศที่มีภาระด้านวัณโรคในระดับสูง ดังในปีพ.ศ. 2558 องค์การอนามัยโลกได้จัดกลุ่มประเทศที่มีภาระสูงด้านวัณโรคเป็นสามกลุ่ม (high burden country lists) ตามอุบัติการณ์ในการเกิดโรค ได้แก่ วัณโรค, วัณโรคที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย, วัณโรคคือยาหลายขนาน พบว่าประเทศไทยยังคงเป็นหนึ่งใน 14 ประเทศที่มีภาระสูงในทั้งสามกลุ่ม (3-5)

สูตรยาเริ่มต้นในการรักษาผู้ป่วยใหม่วัณโรคประกอบด้วยยา 4 ชนิด ได้แก่ ไอโซไนอะซิด (isoniazid), ริแฟมพิซิน (rifampicin), อีแทมบูทอล (ethambutol), และไพราซินามายด์ (pyrazinamide) แม้จะเป็นสูตรยาที่ใช้ระยะเวลาในการรักษาสั้นสุดคือ 6 เดือน (6) ขณะเดียวกันก็ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาทั้งสี่ชนิดได้ เช่น ตับอักเสบ ผื่นผิวหนัง เม็ดเลือดต่ำ เป็นต้น โดยอาการแพ้ที่มีผื่นทางผิวหนังเป็นอาการที่เกิดได้บ่อยที่สุด พบได้ระหว่างร้อยละ 0.5-5 มีตั้งแต่แบบไม่รุนแรงไปจนถึงทำให้เสียชีวิตได้ (7) ในเวชปฏิบัติมักพบผู้ป่วยมีอาการแพ้ยาขณะ

รับประทานยาทั้ง 4 ชนิดพร้อมกัน ทำให้เกิดปัญหาในการหายาที่เป็นสาเหตุของการแพ้ ดังนั้นการวินิจฉัยการยืนยันการแพ้ยาต้านวัณโรคที่สามารถระบุยาที่สามารถรับประทานต่อได้จึงเป็นสิ่งสำคัญเนื่องจากจะส่งผลต่อสูตรยาต่อไปที่ผู้ป่วยจะได้รับรวมถึงระยะเวลาในการรักษา ซึ่งอาจต้องใช้ยาหลายชนิดและระยะเวลาการรักษาที่นานขึ้นทำให้ผู้ป่วยขาดความสม่ำเสมอในการเข้ารับการรักษาและก่อให้เกิดเชื้อวัณโรคดื้อยาในที่สุด (8)

ปัจจุบันมีการนำวิธีการตรวจอีไลสปอต (enzyme-linked immunoSpot; ELISpot) มาช่วยในการวินิจฉัยหายาที่อาจจะเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการแพ้ (9) ซึ่งเป็นการทดสอบที่มีความปลอดภัยเนื่องจากไม่ต้องกระทำกับผู้ป่วย ต่างจากการทดสอบแบบแผ่นแปะที่แม้จะมีความปลอดภัยสูงแต่อาจกระตุ้นให้เกิดอาการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยบางราย (10) ในประเทศไทยมีผู้รายงานประสิทธิภาพของการตรวจโดยวิธี ELISpot ต่อยาหลายชนิดรวมกัน พบว่ามีความไวไม่สูงมาก (50%) แต่ให้ความจำเพาะที่ดี (95.1%) (11) อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีผู้ที่ทำการศึกษารวบรวมโดยวิธีนี้กับยาต้านวัณโรคทำให้ไม่สามารถประเมินประสิทธิภาพของการตรวจวินิจฉัยเพื่อนำไปใช้ในเวชปฏิบัติ การศึกษานี้จึงคาดว่าจะประโยชน์ต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค เพื่อนำการตรวจ ELISpot มาช่วยวินิจฉัยหายาที่ทำให้เกิดการแพ้ ลดความเสี่ยงจากการที่ผู้ป่วยต้องรับยาที่ซ้ำหากไม่มีการตรวจที่แม่นยำ

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (Primary Research Question)

ค่าทำนายผลลบของการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอีไลสปอตในการวินิจฉัยการแพ้ยาต้านวัณโรคมีค่าเท่ากับเท่าใด?

คำถามรอง (Secondary Research Question)

1. สูตรยาต้านวัณโรคที่ผู้ป่วยได้รับหลังการวินิจฉัยผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับผลการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอีไลสปอทหรือไม่?
2. ค่าทำนายผลลบของการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอีไลสปอทในการวินิจฉัยการแพ้ยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, และ ethambutol มีค่าเท่ากับเท่าใด?
3. ค่าทำนายผลลบของการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอีไลสปอทต่อยาต้านวัณโรคเมื่อแบ่งตามอาการมีค่าเท่ากับเท่าใด?
4. ประวัติการได้รับยาสเตียรอยด์, ขนาดยาสเตียรอยด์ที่ได้รับ, การได้รับยากดภูมิคุ้มกัน, การได้รับยาชนิดอื่น, การได้รับยาต้านวัณโรคมาก่อน, การติดเชื้อเอชไอวี, และระดับที่เซลล์ชนิดซีดีโฟร์ (CD4⁺ T cell), และปริมาณไวรัสเอชไอวีมีผลกับผลการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอีไลสปอทอย่างไร?
5. ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคมีผลกับผลการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอีไลสปอทอย่างไร?
6. ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาค้างที่สุดทำจนถึงวันที่เก็บเลือดมีผลกับผลการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอีไลสปอทอย่างไร?

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อหาค่าทำนายผลลบของการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอีไลสโปทในการวินิจฉัยการแพ้ยาต้านวัณโรค

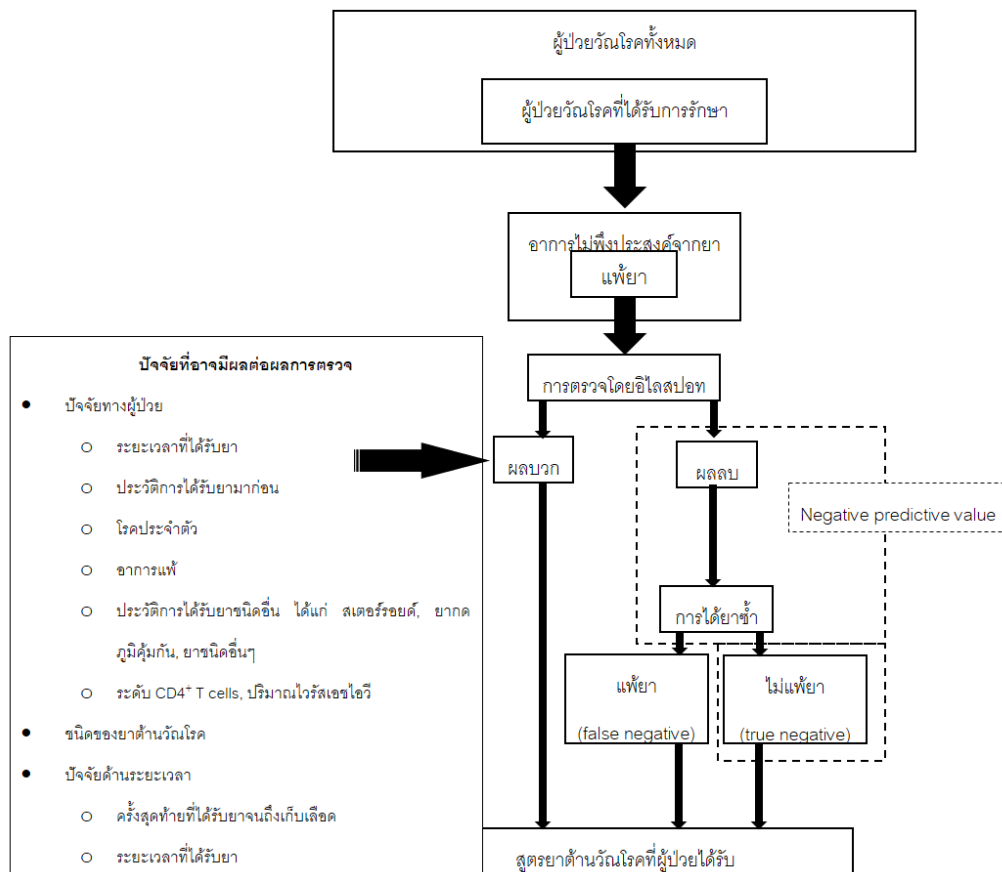
วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างสูตรยาต้านวัณโรคที่ผู้ป่วยได้รับหลังการวินิจฉัยแพ้ยาและผล
การตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอีไลสโปท
2. เพื่อหาค่าทำนายผลลบของการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอีไลสโปทในการ
วินิจฉัยการแพ้ยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, และ ethambutol
3. เพื่อหาค่าทำนายผลลบของการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอีไลสโปทต่อยา
ต้านวัณโรคเมื่อแบ่งตามอาการ
4. เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจอีไลสโปท ได้แก่ ประวัติการได้รับยาสเตอรอยด์, ขนาดยา
สเตอรอยด์ที่ได้รับ, การได้ยากดภูมิคุ้มกัน, การได้ยาชนิดอื่น, การได้รับยาต้านวัณโรคมา
ก่อน, การติดเชื้อเอชไอวี, ระดับ CD4⁺ T cells, ปริมาณไวรัสเอชไอวี, ระยะเวลาที่ผู้ป่วย
ได้รับยาต้านวัณโรค, และระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาครั้งสุดท้ายจนถึงวันที่เก็บเลือด

1.4 สมมติฐานของการวิจัย (Hypothesis)

ค่าทำนายผลลบของการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอีไลสโปทในการวินิจฉัย
การแพ้ยาต้านวัณโรคมีค่าที่สูง เหมาะแก่การนำมาช่วยวินิจฉัย

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



ภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

การตรวจหาอินเทอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีโอสปอทในแต่ละครั้งอยู่ในสภาพที่ได้รับการควบคุมตัวแปรและสภาพแวดล้อมของการทดสอบที่เหมือนกัน

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

1. การสงสัยว่าแพ้ยา หมายถึงการมีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาที่ไม่อธิบายจากฤทธิ์ของยา และมีลักษณะดังต่อไปนี้
 - a. มีความสัมพันธ์ระหว่างการได้ยาและการเกิดอาการ
 - b. อาการดีขึ้นหลังหยุดยาหรือลดปริมาณยาลง
 - c. มีอาการกลับเป็นซ้ำหลังได้ยา
 - d. ไม่มีสาเหตุอื่น
2. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ให้คะแนนเพื่อประกอบการวินิจฉัยดังต่อไปนี้ (คะแนนตั้งแต่ 4 จึงจะถือว่าเข้าได้) (12)

รายการประเมิน	คะแนน			รายละเอียด
	-1	0	1	
ไข้ ≥ 38.5 องศาเซลเซียส	ไม่ใช่	ใช่		
ต่อมน้ำเหลืองโต		ไม่ใช่	ใช่	ขนาดมากกว่า 1 ซม. ตั้งแต่ 2 บริเวณขึ้นไป
ปริมาณเม็ดเลือดขาวซีไอ สิโนฟิล $\geq 0.7 \times 10^9/L$ หรือ $\geq 10\%$ หากเม็ดเลือดขาว น้อยกว่า $4 \times 10^9/L$		ไม่ใช่	ใช่	ได้ 2 คะแนนหากมีปริมาณ $\geq 1.5 \times 10^9/L$ หรือ $\geq 20\%$ หากเม็ดเลือดขาวมากกว่า $4 \times 10^9/L$
Atypical lymphocytosis		ไม่ใช่	ใช่	
ผื่น >50% ของพื้นที่ผิว ผื่นเข้าได้กับ DRESS	ไม่ใช่	ไม่ใช่	ใช่	ผื่นที่เข้าได้กับ DRESS มีอย่างน้อย 2 ข้อ ต่อไปนี้: สีคล้ำ (purpuric lesions), หนอง (infiltrative), หน้าบวม, ผื่นลอกหลังจากหาย
มีอาการของอวัยวะภายใน		ไม่มี	ใช่	1 คะแนนสำหรับแต่ละอวัยวะ, สูงสุด 2 คะแนน
ผลตรวจชิ้นเนื้อเข้าได้กับ	ไม่ใช่	ใช่		

DRESS				
ผื่นหายใช้เวลา ≥ 15 วัน	ไม่ใช่	ใช่		
ไม่มีสาเหตุอื่น		ไม่ใช่	ใช่	ให้ 1 คณะหากตรวจอย่างน้อยสามรายการต่อไปนี้ และผลตรวจเป็นลบทั้งหมด: HAV, HBV, HCV, Mycoplasma, Chlamyida, ANA, blood culture

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัย DRESS

ANA: Anti-nuclear antibody; HAV: Hepatitis A virus; HBV: Hepatitis B virus; HCV; Hepatitis C virus

1.8 ระเบียบการวิจัย (Research Design)

Descriptive retrospective study

1.9 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาจากการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน ไม่มีการติดต่อกับผู้ป่วยโดยตรง มีความเสี่ยงไม่เกินความเสี่ยงน้อย (minimal risk)

หลักผลประโยชน์ (Beneficence)

การสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนเป็นไปเพื่อหวังให้ได้องค์ความรู้ใหม่ช่วยให้แพทย์ผู้รักษา

ประกอบการตัดสินใจในการตรวจวินิจฉัยหายวรัณโรคที่แพ้ ลดโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับยาที่แพ้ซ้ำ

และสามารถให้ผู้ป่วยได้รับยาที่ประสิทธิภาพเร็วที่สุด

หลักการไม่ทำอันตราย (Non-Maleficence)

การสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนจะไม่มีการเปิดเผยข้อมูลต่อบุคคลภายนอก และไม่มีการบันทึกข้อมูลที่สามารถย้อนกลับไประบุตัวผู้ป่วยได้

หลักความยุติธรรม (Justice)

ข้อมูลจากผู้ป่วยทุกรายที่เข้าเกณฑ์คัดเข้าจะถูกนำมาใช้ในการวิจัยทั้งสิ้น

หลักการเคารพในบุคคล (Respect for Person)

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษา รวมถึงประวัติที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย จะถูกเก็บรักษาไว้เป็นความลับ โดยคำนึงถึงสิทธิของผู้ป่วยเป็นสำคัญ และการนำเสนอผลการวิจัย จะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้เป็นข้อมูลนำเสนอรายบุคคล

1.10 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

1. ในทางปฏิบัติไม่สามารถให้ยาซ้ำในกรณีที่ผลตรวจเป็นบวก คือ สงสัยว่าแพ้ยาชนิดนั้นๆ ทำให้ไม่สามารถหาค่าทำนายผลบวก, ความไว, ความจำเพาะ, และความแม่นยำของการตรวจโดยวิธีอิมมูโนสโปทได้
2. หากผู้ป่วยได้รับการรักษาวัณโรคต่อเนื่อง ณ โรงพยาบาลอื่น อาจไม่ได้ข้อมูลที่ครบถ้วน

1.11 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการวิจัย (Expected Benefits and Application)

1. การศึกษานี้จะเป็นการศึกษาที่ให้ข้อมูลในทุกด้านเกี่ยวกับการตรวจหาอินเตอร์เฟียรอนแกมมาโดยวิธีอิมมูโนสโปทในการวินิจฉัยการแพ้ยาต้านวัณโรค ช่วยให้แพทย์มีข้อมูลในการตรวจวินิจฉัยก่อนส่งตรวจ และสามารถเลือกผู้ป่วยที่จะส่งตรวจได้อย่างเหมาะสม ซึ่งข้อมูลดังกล่าวประกอบไปด้วย
 - a. ค่าทำนายผลลบของยาต้านวัณโรคโดยรวม
 - b. ค่าทำนายผลลบของยาต้านวัณโรคแต่ละชนิด
 - c. ค่าทำนายผลลบของยาต้านวัณโรคเมื่อแบ่งตามอาการแพ้
2. ปัจจัยที่มีผลต่อการตรวจ

3. แพทย์สามารถนำค่าทำนายผลลบมาประกอบการตัดสินใจให้ยาซ้ำแก่ผู้ป่วยวัณโรค
ทำให้ผู้ป่วยวัณโรคมีโอกาสได้สูตรยาที่มีการรักษาไม่นาน ลดการขาดวินัยในการรับประทานยา
อันจะส่งผลต่อการลดการดื้อยาวัณโรค



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

วัณโรคและผลข้างเคียงของยาที่ใช้รักษา

วัณโรคเป็นโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย genus *Mycobacterium* มีหลายสปีชีส์ โดยวัณโรคในคนส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ก่อให้เกิดอาการได้ในหลายระบบของร่างกาย จัดเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับโลกเนื่องจากเป็น 1 ใน 10 ของสาเหตุการเสียชีวิตหลัก ประมาณ 1.6 ล้านคนในปี 2560 และเป็นปัญหาสำคัญของไทยเนื่องจากเป็นประเทศที่มีอุบัติการณ์ของโรคที่สูง คือ 156 คน ต่อแสนประชากร ก่อให้เกิดการเสียชีวิตประมาณ 12,200 คนในปีดังกล่าว (1)

ยาด้านวัณโรคในผู้ป่วยรายใหม่ในประเทศไทยเป็นสูตรเดียวกับคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก (6, 13) ประกอบด้วยยา 4 ชนิดได้แก่ ไอโซไนอะซิด (isoniazid), ไรแฟมพิซิน (rifampicin), อีแทมบูทอล (ethambutol), และไพราซินามาย (pyrazinamide) ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับยาทุกชนิดพร้อมกัน จากการศึกษาของ Sowmya และคณะ (5) พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาแนวที่หนึ่งได้มากถึงร้อยละ 60 โดยประมาณหนึ่งในสามเกิดจากการแพ้ยาที่ไม่อาจคาดเดาได้ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยจนทำให้หยุดยาได้แก่ พิษต่อตับ (48%) ผื่น (26%) ปวดข้อ (9%) โดยมียาที่เป็นสาเหตุเรียงตามลำดับได้แก่ ไพราซินามายด์ (65%), ไอโซไนอะซิด (30%), และไรแฟมพิซิน (7%)

กลไกการแพ้ยา

อาการแพ้ยาอันตรายเป็นสิ่งที่ไม่สามารถทำนายได้ เป็นปฏิกิริยาที่ไม่ขึ้นกับเภสัชพลศาสตร์ของยา ในทางปฏิบัติจะแยกการประเมินการแพ้ยาออกเป็นแบบเฉียบพลัน (acute หรือ immediate) และแบบล่าช้า (delayed หรือ non-immediate) ตามคำแนะนำของ World Allergy Organization โดยใช้เวลาดำเนินการที่ 6 ชั่วโมง (14) แต่ในปี 2557 สมาคมนานาชาติที่ศึกษาเรื่องการแพ้ยาได้ออกข้อตกลงโดยการตัดแบ่งการแพ้ยาแบบเฉียบพลันที่ 1 ชั่วโมง (15) โดยกลไกการเกิดการแพ้ล่าช้าเมื่อแบ่งตาม Gell and Coombs จัดเป็นชนิดที่ 4 คือปฏิกิริยาแพ้แบบล่าช้าจากกลไกแบบใช้เซลล์ โดยสามารถแบ่งกลุ่มย่อยได้อีกตามชนิดเซลล์ที่ได้รับการกระตุ้นและเรียกมา (activation and recruitment) คือ monocyte, eosinophil, CD4⁺ หรือ CD8⁺ T cell, และ neutrophil (16)

การนำ ELISpot มาใช้ในการวินิจฉัยแพ้ยา

แต่เดิมการตรวจโดยวิธี ELISpot เพื่อหาการสร้าง interferon- γ (IFN- γ) จากเซลล์เม็ดเลือดขาวที่จำเพาะกับแอนติเจนถูกพัฒนามาเพื่อวินิจฉัยวัณโรคซึ่งในความไวและความจำเพาะที่สูง ในปี 2545 H. Hashizume และคณะได้นำวิธีดังกล่าวมาตรวจหา IFN- γ จากเลือดของผู้ป่วยแพ้ยาฟิโนบาบิทอลพบว่ามีค่าที่สูงกว่าประชากรกลุ่มควบคุม จึงทำให้มีการนำอิไลสปอทมาช่วยตรวจวินิจฉัยการแพ้ยา (17) หลักการตรวจทำได้โดยนำเซลล์เม็ดเลือดขาวจากเลือดของผู้ป่วยมาใส่ในหลุม (plate) ที่เคลือบด้วยยาชนิดที่สงสัยแพ้จากนั้นใส่แอนติบอดีต่อ IFN- γ แล้วตรวจนับจุดที่เกิดขึ้นโดยใช้เครื่องวิเคราะห์ (18) และมีหลายการศึกษาที่ได้แสดงว่าการตรวจหา IFN- γ โดยวิธีอิไลสปอทมีความสัมพันธ์กับการแพ้ยาในผู้ป่วยต่อไป

- A. Beeler และคณะทำการศึกษหาปริมาณ T cell ที่ตอบสนองต่อยาหลังเกิดอาการแพ้แบบล่าช้า (delayed-type drug hypersensitivity reaction) หลังเกิดการแพ้ระหว่าง 4 เดือนถึง 12 ปี ในผู้ป่วย 5 ราย พบปริมาณ T cell ที่ตอบสนองต่อยาร้อยละ 0.01-0.08 ของ T cell ทั้งหมด (19)
- D. Chessman และคณะศึกษาเพื่อยืนยันว่า CD8⁺ T cells มีบทบาทในการแพ้ยาโดยใช้ ELISpot ตรวจสอบ interferon- γ ในผู้ป่วยแพ้ยา abacavir ที่สามารถตรวจพบในความถี่ 700 จุดต่อเม็ดเลือดขาวในเลือด (peripheral blood mononuclear cell) 10⁶ เซลล์ ซึ่งตรวจไม่พบเลยในผู้ที่ไม่เคยได้รับยาดังกล่าว (20)
- A. Rozieres และคณะศึกษาการตรวจหา IFN- γ โดยวิธีอีไลสปอทในผู้ป่วยแพ้ที่มีผื่นแดงแบบ maculopapular exanthema จากยา amoxicillin สามารถตรวจพบ T cell ที่จำเพาะต่อยาในผู้ป่วย 20 รายจาก 22 ราย มีความถี่ระหว่าง 1:8000 ถึง 1:30000 ต่อเม็ดเลือดขาวทั้งหมด และตรวจไม่พบในผู้ป่วยกลุ่มควบคุม, ผู้ป่วยแพ้ยาชนิดอื่น, ผู้ป่วยแพ้ยา amoxicillin ที่มีกลไกผ่าน immunoglobulin E (21)
- N. Saito และคณะจำลองการเกิด SJS/TEN ให้เกิดในหนูทดลองโดยใช้อีไลสปอทตรวจหาที่เป็นสาเหตุและให้ยานั้นกับหนูที่ปลูกถ่ายผิวหนังของผู้ป่วย SJS/TEN พบว่าสามารถทำให้เกิดอาการผื่นปอกติของผิวหนังที่ปลูกถ่ายได้ (22) นอกจากนี้ในอีกหนึ่งการศึกษาของ N. Saito ยังใช้วิธีอีไลสปอทตรวจหาที่ทำให้เกิด SJS/TEN และนำเซลล์เม็ดเลือดขาวที่จำเพาะต่อยาดังกล่าวมาเพาะเลี้ยงกับกับเซลล์ keratinocyte พบว่าทำให้เกิดเซลล์ตายได้ (23)

G. Porebski ได้ศึกษาความไวและความจำเพาะของการตรวจอีไลสปอท โดยได้รวบรวมการตรวจการแพ้ยาโดยวิธีอีไลสปอทต่อยาที่ทำให้เกิดอาการทางผิวหนังรุนแรง ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) พบค่าแตกต่างกันขึ้นอยู่กับรูปแบบการแพ้ยา ให้ความไว 0.52 ความจำเพาะ 0.96 ใน DRESS, ความไว 0.71 ความจำเพาะ 0.96 ใน SJS/TEN, แต่ไม่มีข้อมูลการตรวจอีไลสปอทใน AGEP (24)

การตรวจอีไลสปอท (18)

การตรวจอีไลสปอทในแต่ละสถานที่อาจมีความแตกต่างกันในรายละเอียด แต่มีหลักการเดียวกัน โดยการตรวจอีไลสปอทของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ใช้วิธีการตรวจดังต่อไปนี้

วัสดุสำหรับการตรวจอีไลสปอท

1. Capture antibody IFN- γ ชนิด 1-D1K monoclonal Ab (Mabtech, Stockholm, Sweden), detection antibody IFN- γ ชนิด 7-B6-1 biotin (Mabtech, Stockholm, Sweden)
2. สารตัวกลางและบัฟเฟอร์ ได้แก่ สารละลาย phosphate buffer saline (PBS), อาหารเลี้ยงเซลล์ชนิด RPMI1640 ที่มี 10% heat-inactivated fetal bovine serum (R10; Gibco, U.S.A.),
3. เพลทอีไลสปอท ชนิด 96-well-nitrocellulose membrane plate (MAIP S45, Millipore MultiScreen®, Bedford, MA, U.S.A.)

4. เอนไซม์, และสารตั้งต้น ได้แก่ streptavidin alkaline phosphatase conjugate, สารตั้งต้นใช้ 5-bromo-4-chloro-3-indolyl-phosphate/nitro blue tetrazolium (BCIP/NBT)
5. เครื่องล้างเพลทและเครื่องวินิจฉัยอีไลสปอท ได้แก่ เครื่องล้างเพลท BioTek Elx405, เครื่องวินิจฉัยเพลทอีไลสปอทและโปรแกรม CTL ImmunoSpot analyzer

วิธีการตรวจอีไลสปอท

- ก. การเคลือบเพลทด้วย capture antibody
 1. ละลายแอนติบอดีสำหรับตรวจจับชนิด 1-D1K ในสารละลาย PBS ที่ความเข้มข้น 5 $\mu\text{g/ml}$
 2. เคลือบเพลทอีไลสปอทด้วยสารละลายข้อ (1) ปริมาณ 100 μL ต่อหลุม เก็บในอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ข้ามคืน
- ข. การเพาะเซลล์และกระตุ้นด้วยยา
 1. ล้างเพลท 6 ครั้งด้วยสารละลาย PBS 200 μL ต่อหลุม
 2. ใส่สารละลายกีดขวางชนิด R10 ปริมาณ 200 μL ต่อหลุม ทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง
 3. เติมน้ำยา R10 ออก และใส่เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด PBMC จำนวน 250,000 เซลล์ ปริมาณ 100 μL ต่อหลุม
 4. ใส่ยาที่ต้องการกระตุ้น โดยมีสารควบคุมลบ (negative control) ชนิด R10 และ สารควบคุมบวก (positive control) ชนิด phytohemagglutinin (PHA)
 5. บ่ม (incubate) เพลทที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส 5% CO_2 เป็นเวลา 48 ชั่วโมง

6. ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการใช้สเตอรอยด์ในช่วงที่ทำการส่งตรวจ การตรวจ ELISpot ของยาแต่ละชนิดจะได้ anti-PDL1 เพิ่ม เนื่องจากสเตอรอยด์มีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของ T cell และทำให้เกิดเซลล์ตายแบบ apoptosis (25) ซึ่งมีการศึกษาพบว่าการใช้ anti-PDL1 จะมีผลต่อ T cell ในด้านช่วยกระตุ้นการทำงาน ลดการตาย และเพิ่มการสร้าง IFN- γ มากขึ้น(26, 27)

ค. การตรวจหา IFN- γ

1. เจือจาง detection antibody ชนิด 7-B6-1 biotin ในสารละลาย PBS ที่ความเข้มข้น 1 $\mu\text{g/ml}$
2. ล้างเพลท 6 ครั้งด้วยสารละลาย PBS ปริมาณ 200 μL ต่อหลุม
3. ใส่ detection antibody ที่เจือจางแล้วปริมาณ 100 μL ต่อหลุม บ่ม (incubate) เพลทที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส 5% CO_2 เป็นเวลา 1.30 ชั่วโมง

ง. การวิเคราะห์เพลท

1. ละลาย streptavidin alkaline phosphatase conjugate ในสารละลาย PBS ความเข้มข้น 1 $\mu\text{g/ml}$
2. ล้างเพลท 6 ครั้งด้วยสารละลาย PBS ปริมาณ 200 μL ต่อหลุม
4. ใส่ streptavidin alkaline phosphatase ปริมาณ 100 μL ต่อหลุม บ่ม (incubate) เพลทที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส 5% CO_2 เป็นเวลา 1 ชั่วโมง
5. ล้างเพลท 6 ครั้งด้วยสารละลาย PBS ปริมาณ 200 μL ต่อหลุม

- ใส่สารตั้งต้น BCIP/NBT phosphatase ปริมาณ 100 μ L ต่อหลุม ทั้งไว้ในที่มีด
อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 10 นาทีหรือ จนกว่าจุดจะเกิด หยุดปฏิกิริยาโดยการล้างหลุม
ด้วยน้ำกลั่น

ตากเพลทให้แห้ง ทำการตรวจวิเคราะห์จุดโดยใช้เครื่อง ELISpot reader



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

3.1 ประชากร

3.1.1 ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยแพ้ยาต้านวัณโรคที่ได้รับการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอิลิสปอท

3.1.2 ประชากรตัวอย่าง (Sample Population)

ผู้ป่วยแพ้ยาต้านวัณโรคที่ได้รับการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอิลิสปอททุกราย ณ

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมกราคม 2555 - เมษายน 2562

3.1.3 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีทั้งหญิงและชาย
2. ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อวัณโรค
3. ผู้ป่วยมีอาการสงสัยแพ้ยาต้านวัณโรคแบบไม่เฉียบพลัน คือ เกิดอาการหลังรับประทานยา มากกว่า 1 ชั่วโมง
4. อาการแพ้ยามีลักษณะดังต่อไปนี้
 - a. Steven Johnson syndrome หรือ toxic epidermal necrolysis ที่ได้รับการวินิจฉัยโดยอายุรแพทย์โรคผิวหนัง
 - b. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ที่มีคะแนนอย่างน้อย 4 (ตามเกณฑ์ในหัวข้อการให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย)

- c. Acute generalized exanthematous pustulosis ได้รับการวินิจฉัยโดยอายุรแพทย์โรคผิวหนัง
 - d. Maculopapular eruption
 - e. หรือมีอาการอื่นๆ ที่แพทย์สงสัยแพ้ยา
5. ผู้ป่วยได้รับการตรวจหาไวรัสโรคที่แพ้โดยการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอิลิสปอท

3.1.4 กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่อยู่ในเขาระเบียนไม่มีข้อมูลการให้ยาไวรัสโรคซ้ำ
2. ผู้ป่วยที่เขาระเบียนถูกทำลาย

3.1.6 เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง (Sample Technique)

Consecutive Sampling

3.2 ขั้นตอนการวิจัย

- 1) คำนวณข้อมูลผู้ป่วยแพ้ยาต้านไวรัสโรคที่ได้รับการตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอนแกมมาโดยวิธีอิลิสปอทจากฐานข้อมูลของหน่วยโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ระหว่างเดือนมกราคม 2555 - เมษายน 2562
- 2) ทบทวนเขาระเบียนของผู้ป่วยแต่ละรายและบันทึกข้อมูล ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว ยาที่ได้รับขณะเก็บเลือด ประวัติการเคยเป็นไวรัสโรค การได้รับยาซ้ำ การแพ้ยาหลังได้รับยาซ้ำ สูตรยาสุดท้ายผู้ป่วยได้รับ ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสโรคจนถึงเก็บเลือด ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสโรค การได้รับสเตียรอยด์ในช่วง 1 เดือนก่อนตรวจเลือด

- 2.1) บันทึกกรหัสผู้ป่วยเป็นลำดับที่ และปีที่ส่งตรวจ เช่น 1-2557 โดยตารางบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยจะไม่มีรหัสประจำตัวผู้ป่วยเพื่อป้องกันการย้อนกลับไประบุตัวผู้ป่วยได้
- 2.2) ผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ ให้บันทึกระดับ CD4⁺ T cells, ปริมาณไวรัสเอชไอวีด้วย
- 3) บันทึกอาการแพ้ยาตามลักษณะแสดง ได้แก่ SJS/TEN, DRESS, AGEP ในกรณีที่มีผื่นแต่ไม่เข้ากับเกณฑ์วินิจฉัยโรคข้างต้นให้บันทึกเป็น maculopapular eruption
- 4) ในกรณีมีผื่นแต่อาการไม่เข้ากับกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษาข้อ 4.a, 4.b, และ 4.c (ดังในหัวข้อกฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา) แต่มีอาการอื่นร่วมด้วยให้บันทึกตามเกณฑ์ต่อไปนี (เฉพาะในการอาการที่ไม่สามารถอธิบายได้โดยสาเหตุอื่น)
- 4.1) ไข้ (อุณหภูมิ ≥ 38 องศาเซลเซียส)
- 4.2) ตับอักเสบ (ค่าเอ็นไซม์ตับสูงมากกว่า 2 เท่าของค่าปกติของห้องปฏิบัติการนั้นๆ)
- 4.3) ไตวายเฉียบพลัน (ค่าครีเอตินินสูงมากกว่า 0.3 mg/dL เมื่อเทียบกับค่าปกติของผู้ป่วย)
- 4.4) ปอดอักเสบ (ภาพถ่ายรังสีมีรอยโรคใหม่)
- 5) หากผู้ป่วยได้รับยาซ้ำและสามารถรับประทานยาได้ตั้งแต่ 7 วัน บันทึกว่าไม่แพ้ยา
- 6) หากผู้ป่วยได้รับยาซ้ำและมีอาการสงสัยว่าแพ้
- 6.1) หากอาการที่สงสัยเป็นอาการลักษณะเดียวกับอาการที่เคยเกิดขึ้น แม้ความรุนแรงจะไม่เท่า บันทึกว่าแพ้ยา
- 6.2) หากอาการที่สงสัยไม่ได้มีลักษณะเดียวกับที่เกิดขึ้น บันทึกว่าสรุปผลไม่ได้
- 7) ประวัติการได้รับยาสเตียรอยด์และยากดภูมิคุ้มกัน

หากได้รับยาดังกล่าวในช่วงเวลาหนึ่งเดือนก่อนเก็บเลือดไม่ว่าขนาดใดก็ตาม บันทึกว่าใช่ และ บันทึกขนาดขนาดยาสเตอร์รอยด์ที่ได้รับร่วมด้วย

8) สูตรยาสุดท้ายที่ผู้ป่วยได้รับ บันทึกแบ่งเป็นกลุ่มดังนี้

1. 2IRZE/4IR
2. 2IRZES/1IRZE/5IRE
3. 2SIRE/7IR
4. 9IRE
5. 2SIE/16IE
6. 18-24SEO
7. อื่นๆ

(ตัวย่อ I, isoniazid. R, rifampicin. Z, pyrazinamide. E, ethambutol. S, streptomycin. O, ofloxacin)

3.3 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

3.3.1 ตัวแปรในการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

ตัวแปรอิสระ คือ การได้รับยาต้านวัณโรคซ้ำในยาที่มีผลตรวจจีไอส์ปอทเป็นลบ

ตัวแปรตาม คือ การแพ้ยาของผู้ป่วยหลังจากได้รับยาซ้ำ

วัตถุประสงค์รอง

	ตัวแปรต้น	ตัวแปรตาม
เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่าง สูตรยาต้านวัณโรคที่ผู้ป่วย ได้รับหลังการวินิจฉัยแพ้ยา และผลการตรวจหาอินเตอร์ เฟียร์รอนแอมมาโดยวิธีจีไอส์ ปอท	ผลตรวจจีไอส์ปอท	สูตรยาวัณโรคสุดท้ายที่ผู้ป่วย สามารถรับประทานได้โดยไม่ แพ้
เพื่อหาค่าทำนายผลลบของ การตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอน แอมมาโดยวิธีจีไอส์ปอทใน การวินิจฉัยการแพ้ยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, และ ethambutol	การได้รับยาต้านวัณโรคซ้ำใน ยาที่มีผลตรวจจีไอส์ปอทเป็น ลบ	การแพ้ยาของผู้ป่วยหลังจาก ได้รับยาซ้ำ
เพื่อหาค่าทำนายผลลบของ การตรวจหาอินเตอร์เฟียร์รอน แอมมาโดยวิธีจีไอส์ปอทต่อยา ต้านวัณโรคเมื่อแบ่งตาม อาการ	อาการแพ้ของผู้ป่วย	การแพ้หลังจากได้รับยาต้าน วัณโรคซ้ำ
เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการ	<input type="checkbox"/> การได้รับยาสเตอร์	ผลตรวจจีไอส์ปอท

<p>ตรวจอีไลสปอท ได้แก่ ประวัติ การได้รับยาสเตรอยด์, การได้ยากดภูมิคุ้มกัน, การได้ยาชนิดอื่น, การได้รับยาต้านวัณโรคมาก่อน, โรคเอชไอวี, ระดับ CD4⁺ T cells, ปริมาณไวรัสเอชไอวีระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค, และระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาคั้งสุดท้าย จนถึงวันที่เก็บเลือด</p>	<p>รอยด์</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ขนาดยาสเตรอยด์ที่ได้รับ <input type="checkbox"/> การได้รับยากดภูมิคุ้มกัน <input type="checkbox"/> การได้รับยาชนิดอื่น <input type="checkbox"/> การรับยาต้านวัณโรคมาก่อน <input type="checkbox"/> โรคเอชไอวี <input type="checkbox"/> ระดับ CD4⁺ T cells <input type="checkbox"/> ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค <input type="checkbox"/> ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาคั้งสุดท้าย จนถึงวันที่เก็บเลือด 	
--	--	--

ตารางที่ 2 ตัวแปรต้นและตัวแปรตามในวัตถุประสงค์รอง

3.3.2 เครื่องมือที่ใช้วัดตัวแปร

แบบบันทึกการเก็บข้อมูล (case record form)

3.3 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

สืบค้นข้อมูลจากระบบเวชระเบียนของจุฬาลงกรณ์

ตัวแปร		วิธีการรวบรวมข้อมูล
Demographic variable	อายุ เพศ	เก็บจากเวชระเบียน
Confounding variable	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ผลการตรวจโดยวิธีอีไลสปอด <input type="checkbox"/> ประเภทผู้ป่วย: ผู้ป่วยใหม่ ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ, การรักษาล้มเหลว, 	เก็บจากเวชระเบียน

	ขาดยา <input type="checkbox"/> การได้สเตอรอยด์ <input type="checkbox"/> โรคประจำตัวของผู้ป่วย <input type="checkbox"/> ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรค <input type="checkbox"/> ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยาต้านวัณโรคจนถึงวันเก็บเลือด <input type="checkbox"/> ระดับ CD4 ⁺ T cells <input type="checkbox"/> ปริมาณไวรัสเอชไอวี	
Outcomes variable	<input type="checkbox"/> การแพ้ยาหลังได้รับยาซ้ำ <input type="checkbox"/> สูตรยาสุดท้ายที่ใช้ในการรักษาวัณโรค	เก็บจากเวชระเบียน

ตารางที่ 3 การรวบรวมข้อมูล

3.4. การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

ตัวแปร		Data analysis		
		Data summary		
		Type of data	Central tendency	Deviation
Demographic variable	เพศ	Categorical	Percentage, proportion	Standard deviation of proportion $\left(\sqrt{\frac{\square(1-\square)}{\square}}\right),$ 95% CI
	อายุ	Continuous	Mean	Standard deviation of mean $\left(\frac{\square}{\sqrt{\square}}\right), 95\% \text{ CI}$

Confounding variable	<input type="checkbox"/> ผลการตรวจ โดยวิธี อีไลสปอต <input type="checkbox"/> ประเภท ผู้ป่วย: ผู้ป่วยใหม่ ผู้ป่วยกลับ เป็นซ้ำ, การ รักษา ล้มเหลว, ขาดยา <input type="checkbox"/> การได้สเต อรอยด์ <input type="checkbox"/> โรคเอชไอวี <input type="checkbox"/> ระยะเวลาที่ ผู้ป่วยได้รับ ยาต้านวัณ โรค <input type="checkbox"/> ระยะเวลา ตั้งแต่ผู้ป่วย ได้รับยา ต้านวัณโรค จนถึงวัน เก็บเลือด	Categorical	Percentage, proportion	Standard deviation of proportion, 95% CI
	<input type="checkbox"/> ระดับ CD4 ⁺ T cells <input type="checkbox"/> ปริมาณ ไวรัสเอชไอ วี	Continuous	Mean	Standard deviation of mean $\left(\frac{\square\square}{\sqrt{\square}}\right)$, 95% CI

Outcomes variable	<input type="checkbox"/> การแพ้ยาหลังได้รับยาซ้ำ <input type="checkbox"/> สูตรยาสุดท้ายที่ใช้ในการรักษาวันโรค	Categorical	Percentage, proportion	Standard deviation of proportion, 95% CI
-------------------	--	-------------	------------------------	--

ตารางที่ 4 ชนิดของตัวแปรและการแสดงข้อมูล

ค่าทำนายผลลบ คือ อัตราส่วนระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาซ้ำแล้วไม่แพ้ ต่อ จำนวนผู้ป่วยที่มีผลตรวจเป็นลบ

การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics version 23

ตัวแปร	ชนิดของข้อมูล	ตัวแปร	ชนิดของข้อมูล	สถิติที่ใช้หาความสัมพันธ์
ผลตรวจอีไลสปอท	Categorical	สูตรยาสุดท้ายที่ได้รับ	Categorical	Chi Square test of independence
ประวัติการได้รับสเตอรอยด์, ยาคุมกำเนิด, การได้รับยาวันโรคมมาก่อน, โรคเอสไอวี	Categorical	ผลตรวจอีไลสปอท	Categorical	Chi-squared (multivariate และ univariate)

ระดับ CD4 ⁺ T cells	Continuous	ผลตรวจฮีไลส ปอท	Categorical	Nominal logistic regression
ปริมาณไวรัสเอชไอวี	Continuous	ผลตรวจฮีไลส ปอท	Categorical	Nominal logistic regression
ระยะเวลาที่ได้รับยาต้านไวรัสโรค	Continuous	ผลตรวจฮีไลส ปอท	Categorical	Nominal logistic regression
ระยะเวลาตั้งแต่หยุดยารักษาโรคจนถึงเก็บเลือด	Continuous	ผลตรวจฮีไลส ปอท	Categorical	Nominal logistic regression

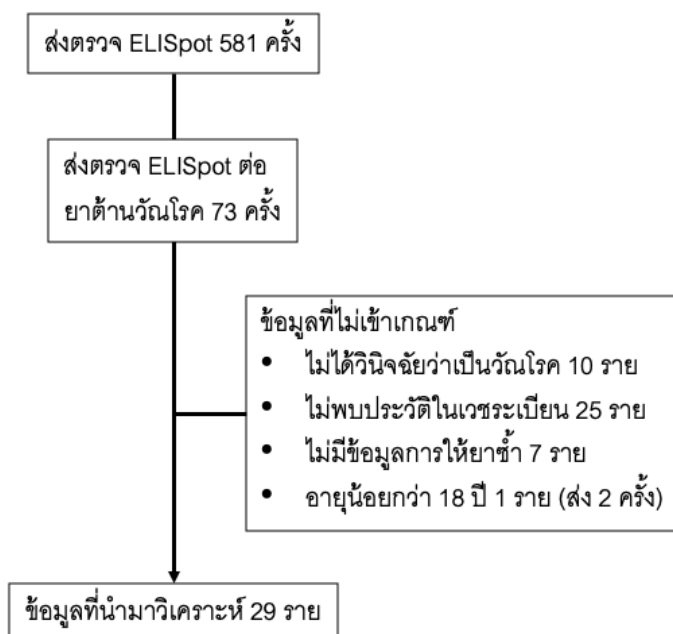
ตารางที่ 5 สถิติที่ใช้ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร

บทที่ 4

ผลการวิจัย

การคัดเลือกข้อมูล

จากฐานข้อมูลการส่งตรวจ ELISpot ของโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ระหว่างเดือนมกราคม 2555 - เมษายน 2562 พบการส่งตรวจทั้งสิ้น 581 ครั้ง (ผู้ป่วยบางรายมีการส่งมากกว่าหนึ่งครั้ง) ในจำนวนนี้มีการส่งตรวจ ELISpot ต่อยาต้านวัณโรค 73 ครั้ง ซึ่งพบว่าไม่ได้วินิจฉัยเป็นวัณโรคหรือเปลี่ยนการวินิจฉัยในภายหลัง 10 ราย ไม่พบประวัติในเวชระเบียน 25 ราย ไม่พบข้อมูลการให้ยาซ้ำ 7 ราย และอายุน้อยกว่า 18 ปี 1 ราย ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ส่งตรวจสองครั้ง ดังนั้นจึงเหลือข้อมูลจากการส่งตรวจทั้งหมด 29 ครั้งจากการตรวจในผู้ป่วย 29 รายที่จะถูกนำมาเข้าร่วมการศึกษานี้ (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 การคัดเลือกข้อมูลที่ทำการศึกษา

ลักษณะของประชากรในการศึกษา

จากข้อมูลทั่วไปของประชากรที่นำเข้ามาศึกษาทั้งหมด 29 ราย พบว่าเป็นเพศชาย 19 ราย (65.52%) เพศหญิง 10 ราย (34.48%) อัตราส่วนชายต่อหญิงประมาณ 2 ต่อ 1 มีอายุระหว่าง 19 ปีถึง 88 ปี เฉลี่ย 53.97 ปี (ตาราง 6)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 68.67, 20 ราย) มีโรคประจำตัว เรียงตามลำดับ ได้แก่ ติดเชื้อเอชไอวี 9 ราย (ร้อยละ 31.03) ความดันโลหิตสูง 8 ราย (ร้อยละ 27.59) ไขมันในเลือดสูง 6 ราย (ร้อยละ 20.69) เบาหวาน 5 ราย (ร้อยละ 17.24) โรคหลอดเลือดสมอง 4 ราย (ร้อยละ 13.79%) มะเร็งเม็ดเลือดขาว (lymphoma/leukemia) 3 ราย (ร้อยละ 10.34) autoimmune hemolytic anemia 2 ราย (ร้อยละ 6.9) กรดยูริกในเลือดสูง 2 ราย (ร้อยละ 6.9) ไวรัสตับอักเสบบี 2 ราย (ร้อยละ 6.9) นอกจากนั้นเป็นโรคที่มีในผู้ป่วยอย่างละหนึ่งราย ได้แก่ atrial fibrillation basal cell carcinoma ต่อมลูกหมากโต หลอดเลือดแดงตีบตัน เกาต์ ซึมเศร้า พาร์กินสันเทียม มะเร็งต่อมลูกหมาก systemic lupus erythematosus ซิฟิลิส และสมองเสื่อม

มีผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมีระดับ CD4 เฉลี่ย 185.38 เซลล์/ลบ.มม. (พิสัย 11-428) และมีระดับ viral load ระหว่างตั้งแต่ <40 ถึง 1,274,415 copies/mL

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยใหม่ในการรักษาวัณโรค (28 ราย, ร้อยละ 96.55) มีผู้ป่วยวัณโรคกลับเป็นซ้ำ 1 ราย

ร้อยละ 62.07 มีการใช้ยาร่วม (ไม่รวมสเตียรอยด์) ก่อนการส่งตรวจ ELISpot (ตารางที่ 2) มีผู้ป่วยใช้สเตียรอยด์ในช่วงหนึ่งเดือนก่อนการตรวจ ELISpot 5 รายโดยมีขนาดยาสะสมเฉลี่ยเทียบเท่า prednisolone 544 มิลลิกรัม (พิสัย 20-1620 มิลลิกรัม) (ตาราง 7)

	จำนวน (คน)	ร้อยละ	ค่าเฉลี่ย	SD	95% CI
เพศ					
ชาย	19	65.52		0.09	
หญิง	10	34.48			
อายุ			53.97 ปี	19.39	20.5-86
โรคประจำตัว					
<i>AIDS/HIV infection</i>	9	31.03			
<i>Hypertension</i>	8	27.59			
<i>Dyslipidemia</i>	6	20.69			
<i>Diabetes mellitus</i>	5	17.24			
<i>Cerebrovascular disease</i>	4	13.79			
<i>Leukemia/lymphoma</i>	3	10.34			
<i>Autoimmune hemolytic anemia</i>	2	6.9			
<i>Hyperuricemia</i>	2	6.9			
<i>Chronic hepatitis B</i>	2	6.9			
<i>Atrial fibrillation</i>	1	3.4			
<i>Basal cell carcinoma</i>	1	3.4			
<i>Benign prostate hyperplasia</i>	1	3.4			

<i>Carotid artery stenosis</i>	1	3.4
<i>Gouty arthritis</i>	1	3.4
<i>Major depressive disorder</i>	1	3.4
<i>Parkinsonism</i>	1	3.4
<i>Prostate cancer</i>	1	3.4
<i>Systemic lupus erythematosus</i>	1	3.4
<i>Syphilis</i>	1	3.4
<i>Vascular dementia</i>	1	3.4

ตารางที่ 6 ลักษณะประชากรในการศึกษา

	จำนวน	ร้อยละ
<i>Aspirin</i>	4	13.73
<i>Metformin</i>	3	10.34
<i>Furosemide</i>	3	10.34
<i>Imipenem</i>	3	10.34
<i>Omeprazole</i>	3	10.34
<i>Allopurinol</i>	2	6.9
<i>Atenolol</i>	2	6.9
<i>Ceftazidime</i>	2	6.9
<i>Glipizide</i>	2	6.9
<i>Teevir</i> (<i>tenofovir/emtricitabine/efavirenz</i>)	2	6.9
<i>Fluconazole</i>	2	6.9
<i>Atorvastatin</i>	1	3.45
<i>Chlorambucil</i>	1	3.45
<i>Colistin</i>	1	3.45

<i>Fenofibrate</i>	1	3.45
<i>Fosfomycin</i>	1	3.45
<i>Furosemide</i>	1	3.45
<i>Gemfibrozil</i>	1	3.45
<i>Haloperidol</i>	1	3.45
<i>HCTZ</i>	1	3.45
<i>Imipenem</i>	1	3.45
<i>Levofloxacin</i>	1	3.45
<i>Losartan</i>	1	3.45
<i>Manidipine</i>	1	3.45
<i>Meropenem</i>	1	3.45
<i>Metoprolol</i>	1	3.45
<i>Mirtazapine</i>	1	3.45
<i>Rivastigmine</i>	1	3.45
<i>Simvastatin</i>	1	3.45
<i>Trimethoprim/sulfamethoxazole</i>	1	3.45
<i>Efavirenz</i>	1	3.45

ตารางที่ 7 ยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมขณะส่งตรวจ ELISpot

ลักษณะอาการแพ้

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 41.38) มีอาการแพ้แบบรุนแรง โดยส่วนใหญ่เป็น DRESS (ร้อยละ 27.59) รองลงมาเป็นกลุ่ม SJS/TEN (ร้อยละ 10.37) นอกจากนั้นเป็น AGEP, bullous erythema multiforme อย่างละหนึ่งราย ในกลุ่มที่มีอาการไม่รุนแรงพบเป็นผื่นแบบ maculopapular eruption เป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 26.8) (ตาราง 8)

	จำนวน	ร้อยละ
Maculopapular eruption	11	37.93
DRESS	8	27.59
SJS, SJS/TEN, TEN	3	10.37
Bullous erythema multiforme	1	3.45
AGEP	1	3.45
Fever	2	6.90
Conjunctivitis	1	3.45
Eczema	1	3.45
Eosinophilia	1	3.45
Urticaria	1	3.45

ตารางที่ 8 ลักษณะอาการแพ้ยา

ปัจจัยด้านระยะเวลาในการเก็บเลือดส่งตรวจ ELISpot

โดยเฉลี่ยแล้วผู้ป่วยจะได้รับต้านวัณโรคแต่ละชนิดใกล้เคียงกัน คือ เฉลี่ยประมาณ 39.3 วันก่อนส่งตรวจ ELISpot แต่จะมีความแตกต่างกันมากในด้านระยะเวลาตั้งแต่หยุดยาจนถึงเก็บเลือดซึ่งมีช่วงระหว่าง 1-78 วัน (ตาราง 9)

ระยะเวลาเฉลี่ยในการเก็บเลือดตรวจ ELISpot หลังเกิดอาการคือ 30.6 วัน (พิสัย 3-174 วัน)

	ค่าเฉลี่ย (วัน)
ระยะเวลาในการรับประทานยา	
<i>Isoniazid</i>	40.2
<i>Rifampicin</i>	39.7
<i>Pyrazinamide</i>	36.3
<i>Ethambutol</i>	41.0
ระยะเวลาตั้งแต่หยุดยาจนถึงเก็บเลือด	
<i>Isoniazid</i>	6.6
<i>Rifampicin</i>	12.4
<i>Pyrazinamide</i>	16.0
<i>Ethambutol</i>	14.5
ระยะเวลาในการเก็บเลือดหลังเกิดอาการ	25

ตารางที่ 9 ปัจจัยด้านระยะเวลาในการตรวจ ELISpot

ข้อมูลด้านการตรวจ ELISpot

มีการส่งตรวจ ELISpot ต่อยาต้านวัณโรคทั้งหมด 107 การทดสอบ แยกเป็น isoniazid 27 rifampicin 27 pyrazinamide 26 ethambutol 27 โดยยาที่ให้ผลเป็นบวกจากการตรวจเรียงตามลำดับ ได้แก่ isoniazid (ร้อยละ 18.5) ethambutol (ร้อยละ 11.1) pyrazinamide (ร้อยละ 7.7) และ rifampicin (ร้อยละ 7.4) ตามลำดับ (ตาราง 10)

ยา	จำนวนครั้งที่ตรวจ	ผลบวก (ร้อยละ)	ผลลบ (ร้อยละ)
<i>Isoniazid</i>	27	5 (18.5)	22 (81.5)
<i>Rifampicin</i>	27	2 (7.4)	25 (92.6)
<i>Pyrazinamide</i>	26	2 (7.7)	24 (92.3)
<i>Ethambutol</i>	27	3 (11.1)	24 (88.9)

ตารางที่ 10 ผลการตรวจ ELISpot

ข้อมูลในการให้ยาซ้ำ

มีการให้ยาด้านวัณโรคซ้ำแก่ผู้ป่วยทั้งหมด 89 ครั้ง ได้แก่ isoniazid 25 ครั้ง rifampicin 21 ครั้ง pyrazinamide 20 ครั้ง และ ethambutol 23 ครั้ง โดยพบว่าผู้ป่วยมีผลบวกคือมีอาการแพ้ซ้ำหลังจากได้รับยาพบจาก isoniazid เป็นอันดับหนึ่ง ส่วนยาที่ให้ผลลบสูงสุดคือผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้ ได้แก่ rifampicin (ตาราง 11)

ยา	จำนวนครั้งที่ให้ยาซ้ำ	ผลบวก (ร้อยละ)	ผลลบ (ร้อยละ)
Isoniazid	25	7 (28)	18 (72)
Rifampicin	21	4 (19)	17 (81)
Pyrazinamide	20	5 (25)	15 (75)
Ethambutol	23	6 (26.1)	17 (73.9)

ตารางที่ 11 ผลการให้ยาซ้ำ

เมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่มีทั้งผลการตรวจ ELISpot และผลการให้ยาซ้ำจะทำให้สามารถคำนวณค่าทำนายผลบวก (positive predictive value), ค่าทำนายผลลบ (negative predictive value), ความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ได้ดังแสดง (12)

ผลการให้ยาซ้ำ				
Isoniazid		บวก	ลบ	รวม
ผลตรวจ	บวก	1	2	3
	ลบ	7	15	22
รวม		8	17	25
Sensitivity 12.5% (0.32-52.65), specificity 88.24% (63.56-98.54), NPV 68.18% (61.01-74.58), PPV 33.33% (5.01-82.57)				
ผลการให้ยาซ้ำ				
Rifampicin		บวก	ลบ	รวม
ผลตรวจ	บวก	0	0	0
	ลบ	5	15	20
รวม		5	15	20
Sensitivity 0% (0-52.18), specificity 100% (78.20-100), NPV 75%, PPV คำนวณไม่ได้				

ผลการให้ยาซ้ำ

Pyrazinamide		บวก	ลบ	รวม
ผลตรวจ	บวก	1	0	1
	ลบ	4	15	19
รวม		5	15	20

Sensitivity 20% (0.51-71.64), specificity 100% (78.20-100),

NPV 78.95% (70.75-85.32), PPV 100%

ผลการให้ยาซ้ำ

Ethambutol		บวก	ลบ	รวม
ผลตรวจ	บวก	2	0	2
	ลบ	6	15	21
รวม		8	15	23

Sensitivity 25% (3.19-65.09), specificity 100% (78.20-100),

NPV 74.43% (62.63-78.86), PPV 100%

ผลการให้ยาซ้ำ

คิดรวม IRZE		บวก	ลบ	รวม
ผลตรวจ	บวก	4	2	6
	ลบ	25	60	85
รวม		29	62	91

Sensitivity 13.79% (3.89-31.66), specificity 96.77% (88.83-99.61),

NPV 70.59% (67.33-73.65), PPV 66.67% (27.97-91.15)

ตารางที่ 12 ผลการให้ยาซ้ำ

หากแบ่งผู้ป่วยตามอาการแพ้ที่มีผื่นแบบ maculopapular และผื่นแพ้ยารุนแรง เมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่มีทั้งผลการตรวจ ELISpot และผลการให้ยาซ้ำจะทำให้สามารถคำนวณค่าทำนายผลบวก (positive predictive value), ค่าทำนายผลลบ (negative predictive value), ความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ได้ดังแสดง (ตาราง 13)

ผลการให้ยาซ้ำ

ผื่น MP		บวก	ลบ	รวม
ผลตรวจ	บวก	1	1	2
	ลบ	10	23	33
รวม		11	2	35

Sensitivity 9.09% (0.23-41.28), specificity 95.83% (78.88-99.89),

NPV 69.7% (65.21-73.84), PPV 50% (6.43-93.57)

ผลการให้ยาซ้ำ

DRESS		บวก	ลบ	รวม
ผลตรวจ	บวก	1	1	2
	ลบ	5	16	21
รวม		6	17	23

Sensitivity 16.67% (0.42-64.12), specificity 94.12% (71.31-99.85),

NPV 76.19% (68.70-82.35), PPV 50% (6.84-93.16)

ผลการให้ยาซ้ำ

AGEP		บวก	ลบ	รวม
ผลตรวจ	บวก	0	0	0
	ลบ	0	3	3
รวม		0	3	3

Sensitivity คำนวณไม่ได้, specificity 100% (29.24-100), NPV 100%, PPV คำนวณไม่ได้

ผลการให้ยาซ้ำ

SJS/TEN		บวก	ลบ	รวม
ผลตรวจ	บวก	1	0	1
	ลบ	2	5	7
รวม		3	5	8

Sensitivity 33.33% (0.84-90.57), specificity 100% (47.82-100),

NPV 71.43% (52.90-84.77), PPV 100%

ผลการให้ยาซ้ำ

Erythema multifome		บวก	ลบ	รวม
ผลตรวจ	บวก	0	0	0
	ลบ	1	2	3
รวม		1	2	3

Sensitivity 0% (0-97.5), specificity 100% (15.81-100),

NPV 66.67%, PPV คำนวณไม่ได้

ผลการให้ยาซ้ำ

คิดรวมกลุ่มแพ้ ยารุนแรง		บวก	ลบ	รวม
ผลตรวจ	บวก	2	1	3
	ลบ	8	26	34
รวม		10	27	37

Sensitivity 20% (2.52-55.61), specificity 96.3% (81.03-99.91),

NPV 76.47% (70.27-81.72), PPV 66.67% (16.87-95.17)

ตารางที่ 13 ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ ความไว ความจำเพาะแบ่งตามอาการแพ้

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาวัณโรคจนครบ สูตรยาสุดท้ายที่ผู้ป่วยได้รับสำหรับการรักษา

ได้แก่ 2IRZE/4IR 4 ราย, 8-9IRE 2 ราย, 12REL 2 ราย นอกเหนือจากนี้เป็นสูตรยาอื่น ได้แก่

1.5IRZE/5IR, 12IEL, 12 IEOS, 12REL, 12 RZE, 1REL/4REZL/9REZ, 1RZE/24RZ, 24IL,

2IREM/7IR, 2ZEOS/10ZEO, 3IRZE, 3IRZE/9IR

ข้อมูลด้านความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปร

จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ตัวแปรโดยใช้ Chi-square test of independent และ nominal logistic regression ตามชนิดของตัวแปร พบความสัมพันธ์ดังต่อไปนี้

1. ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างผลตรวจ ELISpot และสูตรยาสุดท้ายที่ได้รับ (Chi-square test of independent) p value ของยา isoniazid, rifampicin, ethambutol, และ pyrazinamide = 0.207, คำนวณไม่ได้, 0.207, และ 2.14 ตามลำดับ
2. ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างผลตรวจ ELISpot และประวัติการได้รับสเตอโรยด์ ($p = 0.069$)
3. ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างผลตรวจ ELISpot และประวัติการรักษาวัณโรคมาก่อน ($p = 0.251$)
4. ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างผลตรวจ ELISpot และประวัติการติดเชื้อ HIV ($p = 0.682$)
5. ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CD4 และผลตรวจ ELISpot ($p = 0.283$)
6. ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ VL และผลตรวจ ELISpot ($p = 0.539$)
7. พบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการรับประทานยาต้านวัณโรคและผลตรวจ ELISpot ($p = 0.076$)
8. ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาจากการหยุดรับประทานยาต้านวัณโรคและผลตรวจ ELISpot ($p = 0.174$)
9. ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาจากการเกิดการแพ้และผลตรวจ ELISpot ($p = 0.224$)

บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

จากผลการวิจัยเชิงพรรณนาโดยใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยทั้งหมด 29 ราย ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษาคือเดือนมกราคม 2555 - เมษายน 2562 ผู้ป่วยมีอายุอยู่ระหว่าง 19 ปีถึง 88 ปี ซึ่งครอบคลุมทุกช่วงอายุ โดยเป็นผู้ชายมากกว่าผู้หญิงในอัตราส่วนประมาณ 2 ต่อ 1 ซึ่งแตกต่างจากลักษณะการแพ้ยาโดยทั่วไปที่มักจะพบในเพศหญิงมากกว่า ดังในการศึกษาแบบ systematic review ที่พบว่าเพศหญิงจะรายงานว่าเกิดผลข้างเคียงจากการแพ้ยามากกว่าเพศชาย (ร้อยละ 11.4 เทียบกับร้อยละ 7.2) (28) เหตุดังกล่าวอาจเป็นเพราะผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยแพ้ยาต้านวัณโรค อาจไม่ได้สังเกต ELISpot เนื่องจากแพทย์ผู้รักษาสสามารถให้หยุดยาและเริ่มยาใหม่ที่ละชนิดได้ หากอาการไม่รุนแรง ดังนั้นข้อมูลที่ได้มากจึงอาจเป็นตัวแทนของประชากรได้ไม่ได้นัก

แม้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีโรคประจำตัว แต่จากการหาความสัมพันธ์ของโรคประจำตัวและยาที่รับประทานในขณะที่เก็บเลือดโดยใช้ Chi square test ก็ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์แต่อย่างใด โดยเฉพาะอย่างยิ่งการมีประวัติได้รับสเตอรอยด์ ซึ่งโดยปกติแล้วสเตอรอยด์มีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของ T cell และทำให้เกิดเซลล์ตายแบบ apoptosis (25) จึงน่าจะทำให้ผลบวกจากการตรวจ ELISpot ลดลงดังมีผู้เคยศึกษาไว้ (29) แต่จากการที่พบว่าการใช้สเตอรอยด์ไม่มีความสัมพันธ์กับผลการตรวจนั้น ($p = 0.069$) อาจเนื่องจากการใส่ anti-PDL1 เข้าในในการตรวจหากผู้ป่วยมีการใช้สเตอรอยด์ทำให้ผลการยับยั้งการทำงานของ T cell หายไป รวมถึงการศึกษานี้ได้ออกแบบให้บันทึกผลการตรวจ ELISpot เป็นบวกหากมีค่าเกิน 40 จุดโดยไม่สนว่า

เป็นการตรวจที่ใส่หรือไม่ anti-PDL1 ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้กันทางปฏิบัติ จึงเหมือนเป็นการตัดผลของสเตรอยด์ออกไป หากต้องการศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้สเตรอยด์กับผลตรวจ ELISpot ควรทำการศึกษาแบบแยกผลที่ได้จากการใส่ anti-PDL1 และไม่ใส่

นอกจากนั้นพบว่าระยะเวลาในการรับประทานยา (เฉลี่ย 39.3 วัน) ระยะเวลาในการหยุดยาจนถึงวันเก็บเลือด (พิสัย 1-76 วัน) และระยะเวลาหลังเกิดอาการจนถึงวันที่เก็บเลือด (เฉลี่ย 30.6 วัน, พิสัย 3-174 วัน) ก็ไม่มีผลต่อผลการตรวจซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่แม้จะตรวจเลือด 12 ปีหลังเกิดอาการแพ้ก็ยังสามารถตรวจพบเซลล์ที่ตอบสนองต่อยาได้(19, 30)

ผลบวกการตรวจ ELISpot ต่อยา isoniazid และผลการได้รับยาซ้ำมีค่าสูงกว่ายาชนิดอื่นๆ (ร้อยละ 18.5 และ 28 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาเดิมที่รายงานว่า isoniazid มีอัตราการหยุดใช้ยาสูงกว่า (7)

เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจการแพ้ยาในหลอดทดลอง (*in vitro*) อีกวิธี คือ lymphocyte transformation test (LTT) การตรวจ LTT จะตรวจในช่วงที่ผู้ป่วยหายจากการแพ้ยาแล้ว (recovery phase) ต่างจากการตรวจ ELISpot สามารถตรวจได้ในขณะที่มีอาการ (acute phase) ซึ่งมีความเหมาะสมกับภาวะที่ต้องการใช้ยาอย่างเร่งด่วน โดยผลการตรวจทั้งสองมีความสัมพันธ์กัน การศึกษาดังกล่าวรายงานว่าตรวจพบเซลล์ที่สร้าง IFN- γ โดยวิธี ELISpot ถึงร้อยละ 73.9 ของผู้ป่วย (ร้อยละ 55.6 หากได้สเตรอยด์ 55.6% และร้อยละ 85.7 หากไม่ได้)(29)

การศึกษานี้รายงานผลความไวของยาต้านวัณโรคโดยรวมที่ร้อยละ 13.79 น้อยกว่าที่เคยศึกษาไว้ แต่ความจำเพาะของการตรวจมีความใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 95.91 ในการศึกษานี้เทียบกับร้อยละ 96 ดังในการศึกษาของ Porebski G (24) ที่ทำการศึกษาเป็นแบบ systematic review และมีผู้ป่วยมากถึง 259 ราย ได้และรับการตรวจ 359 ครั้ง รายงานความไวไว้ที่ร้อยละ 52

แต่การศึกษาดังกล่าวรายงานผลออกมาโดยใช้ผลบวก/ผลลบของชุดตรวจเท่านั้น ไม่มีการรายงานการได้รับยาซ้ำซึ่งเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยแพ้ยา (gold standard) ดังนั้นจึงอาจทำให้ค่าที่รายงานมีไม่ตรงกับความจริงได้เนื่องจากการรายงานผลความไวและความจำเพาะของการตรวจที่ต้องการทดสอบ (diagnostic test) ต้องเทียบกับการวินิจฉัยจากการตรวจมาตรฐานเท่านั้น นอกจากนี้ความไวที่ต่ำกว่าอาจเกิดจากเหตุอื่นๆ ได้แก่

1. การตรวจโดยใช้ IFN- γ เพียงอย่างเดียวอาจไม่ครอบคลุม cytokine ที่เกิดขึ้นระหว่างแพ้ยา หากตรวจหา cytokine ชนิดอื่นร่วมจะช่วยให้ความไวมากขึ้น(31)
2. การตรวจ ELISpot ให้ความไวและความจำเพาะกับยาแต่ละชนิดแตกต่างกัน และยาต้านไวรัสโรคอาจเป็นยาที่ให้ผลได้ไม่ดี
3. การแพ้ยาบางชนิดอาจไม่ได้ผ่านกระบวนการของระบบภูมิคุ้มกัน
4. ผู้ป่วยโรคส่วนใหญ่มักติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยาชนิดอื่นร่วมในขณะที่เกิดการแพ้ ซึ่งเป็นยาที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ยาด้านไวรัส ยา trimethoprim/sulfamethoxazole

ความไวในการตรวจของยาแต่ละชนิดมีค่าต่ำอยู่ระหว่างร้อยละ 0-25 แต่มีค่าที่สูงขึ้นหากทำการตรวจกับคนไข้กลุ่มที่แพ้รุนแรง (ร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่เป็น maculopapular eruption ที่ร้อยละ 9.1) และ positive likelihood ratio มีค่าต่ำในกลุ่มที่แพ้ไม่รุนแรง (2.18) เทียบกับกลุ่มแพ้ยารุนแรง (5.4) ทำให้การตรวจ ELISpot มีประโยชน์แก่การตรวจในกลุ่มหลังมากกว่าเนื่องจากเพิ่มความน่าจะเป็นในการแพ้ได้มาก ในขณะนี้ negative likelihood ratio มีความใกล้เคียงกัน (0.95 และ 0.83) ทำให้ผลลบของการตรวจไม่ได้ช่วยในการวินิจฉัยมากนัก

จากตาราง 7 หากอนุมานความชุกของการแพ้ยาจริงจากประชากรที่สงสัยการแพ้ยาทั้งหมด พบว่าประชากรที่สงสัยแพ้ยา 91 ครั้ง จะมีการแพ้ยาจริง 29 ครั้ง คิดเป็นความชุกร้อยละ

31.9 หากผู้ป่วยมีผลเป็นบวกจากการตรวจจะมีโอกาสแพ้ยาร้อยละ 66.67 ซึ่งจะเห็นว่าโอกาสการแพ้ยาแม้ผลเป็นบวกไม่ได้สูงมาก ผู้ป่วยจึงยังมีโอกาสใช้ยาได้ เพราะถึงแม้แพทย์ผู้รักษาจะเปลี่ยนยาทั้งหมดเป็นยาขนานที่สอง (second line therapy) ก็ไม่ได้ตัดปัญหาการแพ้ยาออกไป ดังการศึกษาของ Lehleonya RJ และคณะที่รายงานกลุ่มผู้ป่วย 5 รายที่แพ้ยาต้านวัณโรคขนานแรก แล้วเปลี่ยนไปใช้ยาขนานที่สองซึ่งผู้ป่วยไม่เคยได้รับมา พบว่าผู้ป่วย 4 รายมีปฏิกิริยาแพ้ยาที่เป็นขนานที่สอง (32) ในทางกลับกันหากผู้ป่วยมีผลตรวจเป็นลบจะมีโอกาสแพ้ยาร้อยละ 29.41 ทำให้อาจใช้เป็นแนวทางให้การให้ยาซ้ำแก่ผู้ป่วยโดยเลือกยาที่มีผลลบก่อนแทนยาที่เป็นผลบวก เพราะการให้ยาซ้ำโดยไม่มีการตรวจวินิจฉัยจะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสแพ้ยาถึงร้อยละ 50 (33)



จุดแข็งของการวิจัย

เป็นการศึกษาแรกของการใช้ ELISpot ในการตรวจวินิจฉัยการแพ้ยาวัณโรค ที่ได้เก็บข้อมูลไปจนถึงผลการได้รับยาซ้ำ ทำให้ทราบค่าความไว ความจำเพาะ ค่าทำนายผลลบ ค่าทำนายผลบวกที่แท้จริง แตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ ที่ใช้ผลบวกหรือผลลบของการตรวจเป็นตัวแทนของผลลัพธ์ (surrogate endpoint) ซึ่งไม่สามารถทำไปใช้ในทางปฏิบัติได้

ข้อจำกัดในการวิจัย

แม้การวิจัยนี้จะมีช่วงเวลาในการเก็บข้อมูลที่ยาวนาน และเริ่มเก็บข้อมูลตั้งแต่เริ่มมีการตรวจ ELISpot ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ แต่พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่ส่งตรวจ ELISpot ต่อയാต้านวัณโรคเพียง 79 ครั้งจากการส่งตรวจยาทั้งหมด 581 ครั้ง (ร้อยละ 13.6) และมีเพียงที่เข้าเกณฑ์เพียง 29 ราย (ร้อยละ 36.71 ของการตรวจยาต้านวัณโรค) นอกจากนั้นในผู้ป่วยบางรายพบว่าข้อมูลที่ต้องการขาดหายไปในส่วน (ไม่พบข้อมูลในเวชระเบียน 25 ราย คิดเป็น 34.2 ของการส่งตรวจ ELISpot ต่อയാต้านวัณโรคทั้งหมด) ทำให้มีอำนาจการทดสอบ (statistical power) ที่ต่ำ จึงทำให้ไม่สามารถแสดงถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการตรวจ ELISpot ที่อาจมีอยู่ ในอนาคตควรมีการเก็บข้อมูลอย่างเป็นระบบและละเอียดในผู้ป่วยที่ส่งตรวจ ELISpot ทั้งจากในและนอกโรงพยาบาล มีการติดตามผลการได้รับยาซ้ำ

สรุปผล

การตรวจหา IFN- γ โดยวิธี ELISpot ในการวินิจฉัยการแพ้ยาวัณโรคให้ความไว 13.79 ความจำเพาะ 96.77 ค่าทำนายผลบวก 66.67 ค่าทำนายผลลบ 70.59 ซึ่งเป็นค่าที่ไม่สูงมาก ผลการตรวจหากเป็นลบจะมีผลต่อการเปลี่ยนความน่าจะเป็นของการแพ้ยาเพียงเล็กน้อย แต่จะช่วยให้ทำนายการแพ้ยาได้ดีขึ้นหากตรวจได้เป็นบวกในคนไข้กลุ่มแพ้ยารุนแรง โดยการศึกษายังไม่สามารถตรวจพบว่ามีปัจจัยอื่นๆ มีผลต่อการตรวจดังกล่าว อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีจำนวนข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์ห็น้อยจึงยังไม่พบความสัมพันธ์ที่อาจมีได้ ควรมีการศึกษาในระยะยาวเพื่อหาปัจจัยที่ช่วยให้การตรวจได้ประโยชน์มากที่สุด



บรรณานุกรม



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. 2018.
2. สำนักวิจัยโรค กรมควบคุมโรค. แนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2561. 2561.
3. Floyd K, Falzon D, Getahun H, Kanchar A, Mirzayev, Ravigliion M, et al. Use of high burden country lists for TB by WHO in the post-2015 era. World Health Organization. 2015.
4. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(11):1472-7.
5. Nagarajan S, Whitaker P. Management of adverse reactions to first-line tuberculosis antibiotics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(4):333-41.
6. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. 2017.
7. Eric J Forget DM. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert opinion on drug safety*. 2006;5(2):19.
8. Kolloli A, Subbian S. Host-directed therapeutic strategies for tuberculosis. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4(171):171.
9. Kato K, Kawase A, Azukizawa H, Hanafusa T, Nakagawa Y, Murota H, et al. Novel interferon-gamma enzyme-linked immunoSpot assay using activated cells for identifying hypersensitivity-inducing drug culprits. *J Dermatol Sci*. 2017;86(3):222-9.
10. Barbaund A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the threee main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):8.
11. Punrin S, Thantiworasit P, Mongkolpathumrat P, Klaewsongkram J. Evaluated the diagnosis utility of interferon-gamma enzyme-liked immunospot (ELISPOT) assays in 117 patients with non-immediate drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2016.
12. Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system. *International Journal of Molecular Science*. 2017;18(6):1243.

13. กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยด้วยโรคในประเทศไทย. 2561.
14. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions -- an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy*. 2013;68(7):844-52.
15. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69(4):420-37.
16. David A, Khan RS. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010:S126-S37.
17. Hashizume H, Takigawa M, Tokura Y. Characterization of drug-specific T cells in phenobarbital-induced eruption. *J Immunol*. 2002;168(10):5359-68.
18. Ji N, Forsthuber TG. ELISPOT Techniques. *Methods Mol Biol*. 2016;1304:63-71.
19. Beeler A, Engler O, Gerber BO, Pichler WJ. Long-lasting reactivity and high frequency of drug-specific T cells after severe systemic drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):455-62.
20. Chessman D, Kostenko L, Lethborg T, Purcell AW, Williamson NA, Chen Z, et al. Human leukocyte antigen class I-restricted activation of CD8+ T cells provides the immunogenetic basis of a systemic drug hypersensitivity. *Immunity*. 28:822-32.
21. Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy*. 2009;64(4):534-42.
22. Saito N, Yoshioka N, Abe R, Qiao H, Fujita Y, Hoshina D, et al. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis mouse model generated by using PBMCs and the skin of patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):434-41 e1-9.
23. Saito N, Qiao H, Yanagi T, Shinkuma S, Nishimura K, Suto A, et al. An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med*. 2014;6(245):245ra95.
24. Porebski G. In Vitro assays in severe cutaneous adverse drug reactions: Are they still research tools or diagnostic tests already? *Int J Mol Sci*. 2017;18(8).

25. Herold MJ, McPherson KG, Reichardt HM. Glucocorticoids in T cell apoptosis and function. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(1):60-72.
26. Thampy LK, Remy KE, Walton AH, Hong Z, Liu K, Liu R, et al. Restoration of T cell function in multi-drug resistant bacterial sepsis after interleukin-7, anti-PD-L1, and OX-40 administration. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199497.
27. Kaufmann SHE, Dorhoi A, Hotchkiss RS, Bartenschlager R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(1):35-56.
28. Sousa-Pinto B, Fonseca JA, Gomes ER. Frequency of self-reported drug allergy: A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(4):362-73 e2.
29. Suthumchai N, Srinoulprasert Y, Thantiworasit P, Rerknimitr P, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. The measurement of drug-induced interferon gamma-releasing cells and lymphocyte proliferation in severe cutaneous adverse reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(6):992-8.
30. Fu M, Gao Y, Pan Y, Li W, Liao W, Wang G, et al. Recovered patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis maintain long-lived IFN-gamma and sFasL memory response. *PLoS One.* 2012;7(9):e45516.
31. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2016;71(8):1103-34.
32. Lehloenya RJ, Wallace J, Todd G, Dheda K. Multiple drug hypersensitivity reactions to anti-tuberculosis drugs: five cases in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(9):1260-4.
33. Lehloenya RJ, Todd G, Badri M, Dheda K. Outcomes of reintroducing anti-tuberculosis drugs following cutaneous adverse drug reactions. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(12):1649-57.

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นายอิทธิฐ์ วุฒิสารวัฒนา
วัน เดือน ปี เกิด	12 สิงหาคม 2530
สถานที่เกิด	จังหวัดพะเยา
วุฒิการศึกษา	พ. ศ. 2555 ปริญญาแพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พ. ศ. 2559 วุฒิปัฒรสาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุ เคราะห์ พ. ศ. 2561-2563 แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาภูมิแพ้และภูมิคุ้มกัน ทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	บ้านเลขที่ 21 หมู่ที่ 3 ตำบลจุน อำเภอจุน จังหวัดพะเยา