

รายงานผู้ป่วย

การแพ้รุนแรงระหว่างการระงับความรู้สึกแบบทั่วร่าง: รายงานผู้ป่วยและบททบทวนวรรณกรรม

กฤติยาภรณ์ สิงห์คำ และ มงคล เหล่าอารยะ

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การแพ้รุนแรงระหว่างการระงับความรู้สึกแบบทั่วร่างเกิดได้ไม่บ่อยนักแต่อาจรุนแรงถึงชีวิต พบว่าเกิดได้จากหลายสาเหตุเนื่องจากการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน ผู้ป่วยทุกรายที่มีประวัติสงสัย anaphylaxis ในห้องผ่าตัดควรได้รับการประเมินเพื่อหาสาเหตุอย่างเหมาะสม แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคภูมิแพ้มีบทบาทช่วยประเมินหาสาเหตุและให้คำแนะนำในการเลือกยาเพื่อป้องกันการเกิดการแพ้ซ้ำในอนาคต บทความนี้เป็นรายงานผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาการแพ้รุนแรง 2 ครั้ง ที่เกิดจาก neuromuscular blocking agents 2 ตัว คือ atacurium และ cisatracurium โดยได้รับการตรวจยืนยันด้วยผลการตรวจทางผิวหนัง นอกจากนี้ยังเสนอบททบทวนวรรณกรรมเพื่อเป็นแนวทางการประเมินเพื่อวินิจฉัย และป้องกันผู้ป่วยที่มาด้วย anaphylaxis ในห้องผ่าตัด **เชียงใหม่เวชสาร 2561;57(2):109-19.**

คำสำคัญ: การแพ้รุนแรง ยาหย่อนกล้ามเนื้อ การแพ้ยา ภูมิคุ้มกันวิทยา อาการไม่พึงประสงค์จากยา

บทนำ

การแพ้รุนแรง (anaphylaxis) ในระหว่างการระงับความรู้สึกแบบทั่วร่าง (general anesthesia; GA) พบได้ไม่บ่อยนัก การวินิจฉัย anaphylaxis สามารถทำได้โดยอาศัยอาการและอาการแสดงที่เกิดขึ้นเฉียบพลันพร้อมกันหลายระบบในร่างกายที่พบบ่อยได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ หายใจลำบาก โดยเฉพาะตรวจพบ wheezing ร่วมกับ อาการทางผิวหนัง เช่น ผื่นแดง ลมพิษ หรือ angioedema

โดยกลไกการเกิดส่วนใหญ่ผ่านกระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกัน ผ่าน Immunoglobulin E (IgE) แต่ส่วนหนึ่งของ anaphylaxis อาจไม่ผ่านทางระบบภูมิคุ้มกันได้ พบว่าสาเหตุของ anaphylaxis ระหว่าง GA ส่วนใหญ่ มากกว่าร้อยละ 60 เกิดผ่าน IgE1 (1) anaphylaxis ที่เกิดขึ้นจำเป็นต้องได้รับการรักษาให้ทันทั่วถึงเนื่องจากสามารถนำมาสู่อันตรายที่ร้ายแรงถึงแก่ชีวิตได้

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ: มงคล เหล่าอารยะ, พ.บ., ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, เชียงใหม่ 50200, ประเทศไทย อีเมล: laoaraya@gmail.com

วันรับเรื่อง 20 กันยายน 2560, วันยอมรับการตีพิมพ์ 18 ธันวาคม 2560

จากการศึกษาในหลายๆ ประเทศพบอุบัติการณ์การเกิด anaphylaxis ระหว่าง GA อยู่ระหว่าง 1 ใน 1,250 ถึง 10,000 ราย (1,2) รายงานอุบัติการณ์ในประเทศไทย จากรายงานการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนทางวิสัญญีในประเทศไทย (the Thai Anesthesia Incidents Study; THAI Study) จากการผ่าตัดทั่วประเทศระหว่างปี ค.ศ. 2003-2004ทั้งสิ้น 163,403 ราย พบอุบัติการณ์การเกิด anaphylaxis 2.1 ใน 10,000 ราย (3) ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานก่อนหน้านี้ในประเทศ ส่วนในรายงานการวิจัยสหสถาบันเพื่อการศึกษาการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางวิสัญญีจากโรงพยาบาล 51 แห่ง ทั่วประเทศไทย (THAI AIMS) รายงานการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางวิสัญญีในระยะเวลา 6 เดือน ในปี ค.ศ. 2007 พบ anaphylaxis 45 ครั้งจากภาวะแทรกซ้อนทั้งหมด 1,996 ครั้ง (คิดเป็นร้อยละ 2.3) (4)

สาเหตุการเกิด anaphylaxis ระหว่าง GA นั้นจากรายงานในประเทศฝรั่งเศส (2) สหราชอาณาจักร (5) นอร์เวย์ (6) ออสเตรเลียและนิวซีแลนด์ (7) พบว่าสาเหตุมากกว่าร้อยละ 50 เกิดจากการแพ้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ (neuromuscular blocking agent; NMBA) แต่รายงานจากประเทศสหรัฐอเมริกา (8) สวีเดนและเดนมาร์ก (6) กลับพบว่าเกิดจากการแพ้ยาปฏิชีวนะและผลิตภัณฑ์จากยางพารา (latex) มากกว่า รวมทั้งยังมีรายงานว่ายาอื่น ๆ ที่ได้รับระหว่างการผ่าตัด (5,9) เช่น ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAID และ opioids, chlorhexidine ที่ใช้ทำความสะอาดและฆ่าเชื้อโรคเฉพาะที่หรือแม้กระทั่งสีที่ใช้ในระหว่างการผ่าตัด เช่น triarylmethane dyes, patent blue V หรือ isosulfan blue ก็มีรายงานว่าสาเหตุทำให้เกิด anaphylaxis ระหว่าง GA ได้ ในประเทศไทยมีรายงานสาเหตุของการเกิด anaphylaxis ระหว่างการผ่าตัดพบเกิดจากยาปฏิชีวนะมากที่สุด ร้อยละ 19 NMBA

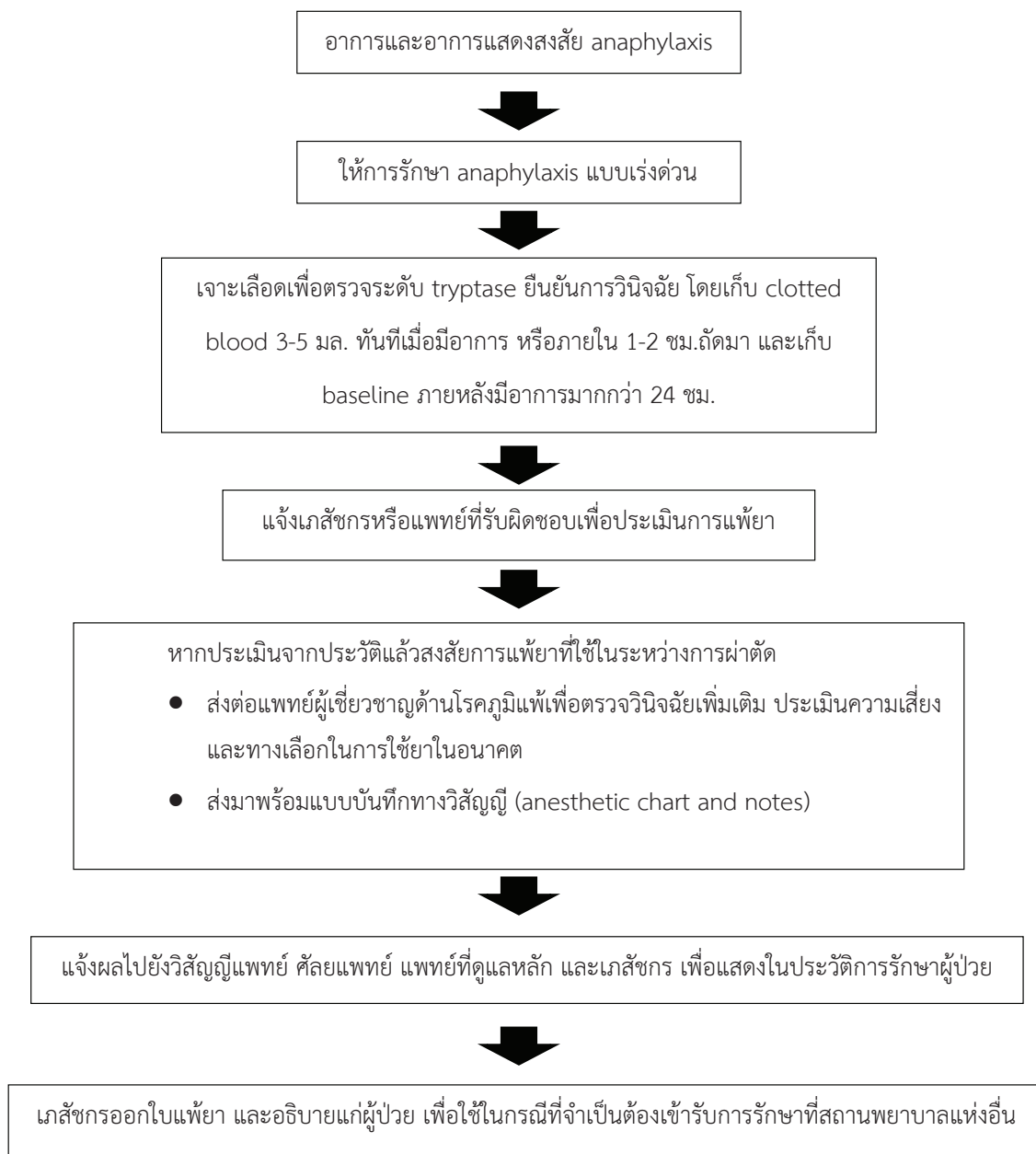
ร้อยละ 17 และ propofol ร้อยละ 15 (3)

การหาสาเหตุการเกิด anaphylaxis ระหว่าง GA อาจทำได้ไม่ง่ายในทางปฏิบัติ จำเป็นต้องอาศัยการทำงานร่วมกันของสหสาขาวิชาชีพที่สำคัญ ได้แก่ การซักประวัติและตรวจร่างกายเบื้องต้น แบบบันทึกทางวิสัญญีโดยวิสัญญีแพทย์และพยาบาล ระบบการรายงานการเฝ้าระวังการแพ้ยาโดยเภสัชกรและสุดท้ายอาจมีความจำเป็นที่ต้องตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุและประเมินทางเลือกในการใช้ยาครั้งต่อไปในผู้ป่วยโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคภูมิแพ้ (แผนภูมิที่ 1)

บทความนี้เป็นรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย anaphylaxis ระหว่าง GA ซึ่งได้รับการตรวจเพิ่มเติมต่อมาสงสัยการแพ้ NMBA และมีการทบทวนวรรณกรรม แนวทางการประเมิน การวินิจฉัย และการตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่มีอาการสงสัย anaphylaxis ในห้องผ่าตัด มีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นแนวทางปฏิบัติและปรับปรุงการดูแลผู้ป่วยของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ต่อไป รายงานนี้ได้รับการอนุญาตเผยแพร่จากผู้ป่วยและผ่านการรับรองจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยหญิงไทยอายุ 58 ปี (น้ำหนัก 55 กิโลกรัม American society of anesthesiologist (ASA)'s physical status I) ได้รับการส่งตัวมาตรวจประเมินเพิ่มเติมแบบผู้ป่วยนอกด้วยเรื่องสงสัยการแพ้ยาระหว่างการผ่าตัด ที่คลินิกโรคภูมิแพ้ ภายหลังมีอาการล่าสุดได้ 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ยา indomethacin เป็นผื่นลมพิษหลังรับประทาน ไม่มีโรคประจำตัวอื่น ไม่มีประวัติโรคหอบหืด ไม่มีประวัติ anaphylaxis ก่อนหน้าการผ่าตัดครั้งนี้ ผู้ป่วยมี



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการตรวจประเมินผู้ป่วยที่สงสัย anaphylaxis ในระหว่างการผ่าตัด

ประวัติเคยผ่าตัดนิวไดข้างซ้ายเมื่อ 10 ปีก่อน ได้รับการระงับความรู้สึกแบบ GA ยาที่ใช้ ได้แก่ thio-pental, suxamethonium, fentanyl และก๊าซ ไนตริกออกไซด์ โดยไม่มีรายงานปฏิกิริยาแพ้ โดยครั้งนี้ผู้ป่วยมีประวัติสงสัยการแพ้ยาระหว่างผ่าตัด มาแล้ว 2 ครั้ง คือ

ครั้งแรก เกิดขึ้นเมื่อ 3 เดือนก่อนหน้านี้นี้ ผู้ป่วยมาตามนัดเพื่อผ่าตัดนิวไดข้างซ้าย ผู้ป่วยได้รับการระงับความรู้สึกแบบ GA รับการนำสลบ (induction) ด้วยยา propofol 120 มิลลิกรัม fentanyl 50 ไมโครกรัม ทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับการให้ออกซิเจนและก๊าซไนตริกออกไซด์ทางการสูดดม

จากนั้นได้ยา atracurium 30 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ และตามด้วยการใส่สายสวนปัสสาวะระหว่างจัดทำใส่สายสวนปัสสาวะ ผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำลงวัดค่าได้ 60/40 มิลลิเมตรปรอท และชีพจร 90 ครั้งต่อนาที ภายในเวลาไม่เกิน 10 นาที หลังเริ่ม induction ผู้ป่วยได้รับการแก้ไขโดยได้ ephedrine 6 มิลลิกรัม จำนวน 2 ครั้ง และให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว ความดันโลหิตเพิ่มเป็น 90/50 มิลลิเมตรปรอท ชีพจร 110 ครั้งต่อนาที และตามมาด้วยผื่นแดงคันทั้งตัว วิกฤติแพทย์สงสัยภาวะแพ้ยา จึงสั่งยุติการผ่าตัด และให้ dexamethasone 10 มิลลิกรัม และ chlorpheniramine 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ และ reverse ด้วยยา atropine 1.2 มิลลิกรัม และ prostigmine 2.5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ หลังจากนั้นผู้ป่วยตื่นดี สัญญาณชีพกลับมาปกติ ผื่นยุบ มีถ่ายเหลว 1 ครั้ง ภายหลังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ผู้ป่วยได้รับการประเมินการแพ้ยาโดยเภสัชกร และลงประวัติในเวชระเบียนว่า “สงสัยแพ้ยา atracurium, propofol และ fentanyl โดยมีอาการ anaphylaxis ประเมิน Naranjo’s score ได้เท่ากับ 4 (possible)”

ครั้งที่ 2 เป็นเวลาประมาณ 2 เดือนถัดมา ผู้ป่วยมาตามนัดเพื่อมาผ่าตัดนิ่วในไตข้างซ้าย ระวังความรู้สึกแบบ GA อีกครั้ง การประเมินก่อนผ่าตัด ตรวจร่างกายและวัดสัญญาณชีพอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยได้รับการ induction ด้วย dormicum 3 มิลลิกรัม cisatracurium 6 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับการใช้การให้ออกซิเจนและก๊าซไนตริกออกไซด์ทางการสูดดม หลังได้รับการ induction ประมาณ 5 นาที ผู้ป่วยมีผื่นแดงบริเวณลำตัว หน้าแดง สัญญาณชีพยังปกติ ความดันโลหิต 110/75 มิลลิเมตรปรอท ชีพจร 100 ครั้งต่อนาที คลื่นไฟฟ้าหัวใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ วิกฤติแพทย์สงสัยภาวะแพ้

ยาจึงสั่งยุติการผ่าตัด และให้ dexamethasone 10 มิลลิกรัม chlorpheniramine 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ และ reverse ด้วย atropine 1.2 มิลลิกรัม และ prostigmine 2.5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ หลังจากนั้นผู้ป่วยตื่นดี สัญญาณชีพปกติ ผื่นยุบลง มีถ่ายเหลว 1 ครั้ง ผู้ป่วยได้รับการประเมินโดยเภสัชกรอีกครั้ง “สงสัยการแพ้ cisatracurium เนื่องจากมีประวัติสงสัยแพ้ยา atracurium ก่อนหน้านี้” ได้ลงประวัติในเวชระเบียน แจ้งเตือนในการสั่งยาทางอิเล็กทรอนิกส์ และส่งต่อเพื่อปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคภูมิแพ้เพื่อประเมินการแพ้ยาเพิ่มเติม

ผู้ป่วยได้รับการประเมินเพิ่มเติมที่คลินิกผู้ป่วยนอกโรคภูมิแพ้ใน 4 สัปดาห์ หลังจากการเกิดอาการล่าสุด โดยจากการประเมินจากประวัติยาที่เป็นไปได้มากที่สุดได้แก่ atracurium และ cisatracurium ยาอื่นที่ได้รับร่วมที่อาจทำให้เกิดอาการได้ ได้แก่ propofol, fentanyl, dormicum และมีความจำเป็นต้องทำการตรวจประเมินยาในกลุ่มเดียวกันที่อาจทำให้เกิด cross-reaction ได้เพื่อเป็นทางเลือกหากผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดในอนาคต ได้แก่ etomidate, suxamethonium rocuronium และ pancuronium โดยยาทั้งหมดนี้ได้นำมาตรวจแบบสะกิด (skin prick test; SPT) โดยวิธีและความเข้มข้นที่เป็นมาตรฐานตามคำแนะนำก่อนหน้านี้ (5) พบว่าผลออกมาเป็นลบ คือ ไม่มีปฏิกิริยาผิดปกติทางผิวหนังต่อยาทั้งหมด จึงตรวจต่อโดยการฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (intradermal skin test; IDT) ตามวิธีและความเข้มข้นที่เป็นมาตรฐาน พบว่า ได้ผลบวกต่อยา atracurium เกิดผื่นนูน (wheal) ขนาด 12x14 มิลลิเมตร และ cisatracurium ขนาด wheal 13x13 มิลลิเมตร และเกิดผื่นแดงเรียบ (flare) ขนาดกว้างโดยรอบ ผู้ป่วยมีอาการคันมาก (รูปที่ 1) ผลกำกวม (equivocal) ต่อ



รูปที่ 1. ปฏิกริยาทางผิวหนังแบบเฉียบพลันบริเวณท้องแขน ที่เกิดขึ้นภายหลังการตรวจ intradermal skin test ต่อยา atracurium และ cisatracurium โดยวงกลมด้านในแสดงขนาด wheal และวงด้านนอกแสดงขอบเขต flare

ตารางที่ 1. ความเข้มข้น และผลของการตรวจ skin prick test (SPT) และ intradermal skin test (IDT) ของผู้ป่วยรายดังกล่าว

	Undiluted conc. (mg/mL)	SPT		IDT	
		Dilution	Result	Dilution	Result
Atracurium	10	Undiluted 1/10	Negative Negative	1/1000	12x14 mm/large flare
Cisatracurium	2	Undiluted	Negative	1/100	13x13 mm/large flare
Rocuronium	10	Undiluted	Negative	1/200	6x6 mm/no flare
Pancuronium	2	Undiluted	Negative	1/10	Negative
Suxamethonium	50	Undiluted 1/5	Negative Negative	1/500	Negative
Etomidate	2	Undiluted	Negative	1/10	Negative
Propofol	10	Undiluted	Negative	1/10	Negative
Fentanyl	0.05	Undiluted	Negative	ND	

conc; concentration, mm; millimeters, ND, not done

ยา rocuronium ขนาด wheal 6x6 มิลลิเมตร โดยไม่มี flare รอบ และผู้ป่วยไม่รู้สึกรุนแรง และผลเป็นลบต่อยาที่เหลือทั้งหมด (ตารางที่ 1) ผลจากการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมโดยแพทย์เฉพาะทางโรคภูมิแพ้ช่วยยืนยันการวินิจฉัยการแพ้ยา atracurium และ cisatracurium สำหรับยา NMBA กลุ่ม

อื่น ๆ ที่ผล skin test เป็นลบโดยทั่วไปแนะนำให้สามารถเลือกนำมาใช้ได้ครั้งต่อไป (5) ส่วนยา rocuronium เนื่องจากผลทดสอบกำกวม แพทย์ผู้ดูแลจึงแนะนำให้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ไปก่อนหากมีตัวเลือก NMBA อื่นที่น่าจะปลอดภัยกว่า

วิจารณ์

ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับการวินิจฉัย anaphylaxis ระหว่าง GA โดยมีอาการและอาการแสดง คือ ความดันโลหิตต่ำ ผื่นแดงทั้งตัวที่ยุบลงอย่างรวดเร็ว หลังรักษาน่าจะเป็นผื่นลมพิษ และถ่ายเหลว ซึ่งอาการทั้งหมดนี้เข้าได้กับอาการแพ้แบบเฉียบพลันรุนแรง (severe type 1 hypersensitivity) อาการดังกล่าวได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีโดยวิสัญญีแพทย์ในห้องผ่าตัด ส่วนในการผ่าตัดครั้งที่สองมีอาการซ้ำอีกครั้งในช่วง induction จากประวัติจะเห็นว่าทั้ง 2 ครั้ง มียาที่สามารถ cross-reaction กันได้จึงคิดว่าสาเหตุน่าจะเกิดจากยากลุ่ม NMBA คือ atracurium และ cisatracurium และมีการตรวจยืนยันด้วยผล IDT

สาเหตุที่สามารถทำให้เกิดอาการและอาการแสดงคล้าย anaphylaxis ที่เกิดขึ้นในห้องผ่าตัดมีได้หลากหลาย อาจแบ่งตามช่วงระยะเวลาที่ผ่าตัด (5)(ตารางที่ 2) อาการที่เกิดขึ้นอาจเกิดจาก hypersensitivity จริง แต่บางครั้งก็อาจเกิดจากปัญหาด้านเทคนิคทางวิสัญญี เช่น การช่วยหายใจ หรือ

อาจเกิดจากปัญหาด้านเทคนิคทางศัลยกรรมได้ ซึ่งการพิจารณาจากประวัติ ระยะเวลา และความสัมพันธ์กับอาการที่เกิดขึ้นจะช่วยให้ได้มาก (1,5,9) การแพ้ยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ เช่น NMBA, hypnotic agents, opioids หรือยาปฏิชีวนะ มักเกิดอาการภายหลังได้รับยาเร็วมากอาจเป็นวินาทีถึงไม่กี่นาที ส่วนการแพ้ latex มักต้องใช้เวลาานมากกว่า 30 นาที มักเกิดอาการในช่วงที่เริ่มผ่าตัดไปแล้ว การแพ้ colloid ที่ให้ทางหลอดเลือดดำก็มักเกิดอาการภายหลังเริ่มให้ 15-20 นาที ส่วนยาฆ่าเชื้อที่ใช้เฉพาะที่ เช่น chlorhexidine ก็มีรายงานว่าทำให้เกิด anaphylaxis ได้ โดยมากเกิดได้ช้า แต่จะเกิดเร็วขึ้นถ้าสัมผัสกับเยื่อผิวอ่อน เช่น หลังการใส่สายสวนปัสสาวะ 10 นาที เป็นต้น ส่วนยาดมสลบที่เป็นก๊าซนั้นไม่เคยมีรายงานว่าสามารถทำให้เกิดการแพ้แบบ anaphylaxis ได้ แบบบันทึกทางวิสัญญีวิทยาในระหว่างการผ่าตัด (anesthetic chart and note) จึงเป็นหลักฐานที่สำคัญในการช่วยวินิจฉัยสาเหตุของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้

ตารางที่ 2. สาเหตุในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการผ่าตัดแบ่งตามช่วงเวลา

ช่วงนำสลบ (ภายในเวลาไม่กี่นาที)	ช่วงระหว่างผ่าตัด	ช่วงหลังผ่าตัดและพักฟื้น
ยาที่ได้รับ:	ยาที่ได้รับ:	
• NMBA • IV hypnotics • IV opioids • IV antibiotics	• IV NSAID/ opiates • IV antibiotics • Local anesthetic มักเกิดช้าหลัง 15 นาที • Colloids • Latex • Dyes/ contrast media • Chlorhexidine/ povidone iodine	• Rectal/IV NSAID • IV opiates • Colloids • Reversal agents • Latex
ภาวะแทรกซ้อนทางเทคนิควิสัญญี	ภาวะแทรกซ้อนทางเทคนิคศัลยกรรม	

NMBA; neuromuscular blocking agent, IV; intravenous, NSAID; non-steroidal anti-inflammatory drug

แม้การวินิจฉัย anaphylaxis ในผู้ป่วยรายนี้สามารถวินิจฉัยได้ไม่ยากเนื่องจากมีผื่นลมพิษร่วมกับสัญญาณชีพที่ผิดปกติชัดเจนตั้งแต่ช่วง induction ทำให้อาจไม่มีความจำเป็นต้องส่งตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัย anaphylaxis แต่หากเกิดอาการในช่วงเวลาอื่นโดยเฉพาะระหว่างดำเนินการผ่าตัด หรือมีอาการแสดงเพียงแค่ความดันโลหิตต่ำเพียงอย่างเดียวอาจทำให้การวินิจฉัยทำได้ยาก เพราะยาทางวิสัญญีหลายชนิดรวมทั้งการเสียเลือดในช่วงผ่าตัดก็เป็นสาเหตุได้ การตรวจระดับ tryptase ในเลือด ซึ่งเป็น mediator ที่หลั่งออกมาจาก mast cell และ basophil ในช่วงที่มีการกระตุ้นและเกิด degranulation (5,9-11) พบว่าระดับของ tryptase จะสูงขึ้นทันทีภายในไม่กี่นาทีหลังเริ่มมีอาการ anaphylaxis และอาจยังคงอยู่นานสามารถวัดได้หลังมีอาการถึง 4-6 ชั่วโมง มีการศึกษาว่าระดับ tryptase ในเลือดจะสูงสุดภายหลังการแพ้ยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำไม่กี่นาที จึงมีคำแนะนำว่าควรเจาะ 2 ครั้งในช่วงแรก คือ หลังเกิดอาการทันที และ ภายใน 1-2 ชั่วโมงหลัง resuscitation (5) และค่าที่ได้ควรเปรียบเทียบกับค่า baseline ซึ่งแนะนำว่าให้วัดอีกครั้งหลัง 24 ชั่วโมงเป็นค่าในเลือดของผู้ป่วยปกติในขณะที่ไม่มีอาการเพื่อแยกโรคบางอย่างที่ทำให้ระดับ tryptase ในเลือดสูง เช่น mastocytosis (5,11) นอกจากนั้นการวัดระดับ tryptase อาจมีประโยชน์ในการหาสาเหตุผู้ป่วยที่เสียชีวิตระหว่างผ่าตัดโดยไม่ทราบสาเหตุเพื่อแยกว่าเกิดจาก anaphylaxis ได้อีกด้วย (12) ในประเทศไทยมีข้อจำกัดด้านการตรวจทางห้องปฏิบัติการทำให้ระดับ tryptase ไม่สามารถตรวจได้ในโรงพยาบาลส่วนใหญ่ แนะนำให้เจาะเลือดเป็น clotted blood 3-5 มิลลิลิตร เก็บไว้โดยสามารถเก็บที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ได้นาน 48 ชั่วโมง ในกรณีที่ต้องการเก็บไว้นานกว่า

นั้นแนะนำให้ปั่นแยกเก็บซีรัมที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส ได้นานหลายเดือน (5)

ภายหลังจากที่วิสัญญีแพทย์ให้การประเมินและรักษาเบื้องต้นแล้ว ผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยว่าเกิด anaphylaxis ระหว่างการผ่าตัดควรได้รับการหาสาเหตุที่ชัดเจน เบื้องต้นให้แจ้งต่อไปทางเภสัชกรหรือแพทย์ที่รับผิดชอบด้านการเฝ้าระวังการแพ้ยาในโรงพยาบาลมาประเมินอีกครั้ง ซึ่งการประเมินดังกล่าวจำเป็นต้องอาศัย anesthetic chart และอาจจำเป็นต้องซักถึงขณะเกิดเหตุการณ์เพิ่มเติมจากวิสัญญีแพทย์และพยาบาลด้วย แต่อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาในประเทศเดนมาร์กพบว่ายาที่วิสัญญีแพทย์และศัลยแพทย์สงสัยว่าเป็นสาเหตุของการแพ้ในห้องผ่าตัดโดยประวัติ พบว่ามีเพียงร้อยละ 7 เท่านั้นที่ตรงกับสาเหตุที่แท้จริง (13) จึงมีความจำเป็นต้องส่งเพื่อตรวจเพิ่มเติมโดยละเอียดจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคภูมิแพ้ ซึ่งนอกจากมีบทบาทในการหาสาเหตุแล้ว ยังสามารถช่วยตรวจเพิ่มเติมเพื่อเลือกยาที่ปลอดภัยที่อาจจำเป็นต้องใช้ในอนาคตได้ (5,9) (แผนภูมิที่ 1)

การตรวจสอบว่าสารใดเป็นสารก่อภูมิแพ้ที่เป็นสาเหตุสามารถทำได้หลายวิธี ขึ้นกับชนิดสิ่งที่สงสัยและอาการที่เกิดขึ้น กรณีที่สิ่งที่สงสัยเป็นยา NMBA, hypnotic drug, ยาชาเฉพาะที่ ยาปฏิชีวนะ ยาฆ่าเชื้อเฉพาะที่ สามารถทำการตรวจเพื่อหาหลักฐานของการ IgE sensitization ได้โดยการทำ skin test หรือ วัด serum specific IgE ส่วนยาบางชนิด เช่น ยาแก้ปวดกลุ่ม opioids และ NSAID เนื่องจากส่วนใหญ่กลไกการเกิดอาการไม่ผ่าน IgE (pseudoallergy) และยากลุ่ม opioids จะกระตุ้นการแตกของ mast cell ได้โดยตรงจึงเกิดผลบวกลงได้ การทำ skin test หรือ วัด serum specific IgE ในยาในกลุ่มนี้จึงไม่มีประโยชน์ แนะนำให้ทำ drug challenge เลยหากสงสัย (5,9,14)

Skin test เป็นการตรวจหา specific IgE ที่อยู่บนผิวของ mast cell ได้ผิวหนัง ที่ทำให้เกิด immediate hypersensitivity reactions โดยแสดงออกมาในรูปของผื่นนูนและแดง (wheal and flare) ที่เกิดขึ้นใน 15-20 นาทีหลังทำการทดสอบ skin test สำหรับทดสอบการแพ้ยาจะเริ่มต้นด้วยการตรวจแบบสะกิด ความเข้มข้นของยาทางวิสัญญีที่จะนำมาใช้ขึ้นกับคำแนะนำที่เป็นมาตรฐานก่อนหน้านี้ (14) เพื่อลดการเกิดผลบวกจากคุณสมบัติของยาที่ระคายเคืองต่อผิวหนังและยาบางชนิดโดยเฉพาะกลุ่ม opiates, atracurium, rocuronium และ mivacurium สามารถกระตุ้นการหลั่งสารฮีสตามีนโดยตรง การแปลผลจะอ่านว่าให้ผลบวกเมื่อเส้นผ่านศูนย์กลางของ wheal ใหญ่กว่า 3 มิลลิเมตร และหากผลตรวจ SPT เป็นลบจะทำการตรวจต่อโดยฉีดยาตามความเข้มข้นที่แนะนำ (14) เข้าใต้ผิวหนังปริมาณ 0.03-0.05 มิลลิกรัม (intradermal test; IDT) การแปลผลจะอ่านว่าให้ผลบวกเมื่อขนาดของ wheal มีค่าน้อยสองเท่าของขนาด wheal เมื่อเริ่มฉีดยาหรือขนาด wheal ใหญ่ขึ้นกว่าเดิม 3-5 มิลลิเมตร ซึ่งหาก skin test ที่เกิดขึ้นให้ผลบวกจริงมักพบร่วมกับวงแดงโดยรอบและอาการคัน การตรวจ skin test ต่อยาโดยเฉพาะยาทางวิสัญญี มีรายงานว่าทำให้เกิด anaphylaxis ที่รุนแรงระหว่างการทดสอบได้ จึงควรทำโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญที่มีประสบการณ์และทำในสถานพยาบาลที่มีเครื่องมือและบุคลากรพร้อมที่จะ resuscitation ได้นอกจากนั้นช่วงระยะเวลาในการตรวจก็มีความสำคัญ พบว่าหากตรวจภายหลัง anaphylaxis ไม่นาน อาจให้ผลลบลงช่วงเวลาที่เหมาะสมในการตรวจ skin test คือ 4-6 สัปดาห์หลังจากเกิดปฏิกิริยาแพ้ (5,9,14) ส่วนการวัด serum specific IgE ต่อยา อาจเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการทำ skin test

แต่มีข้อจำกัด คือ สามารถทำได้กับยาเพียงไม่กี่ชนิดที่ทำได้ในปัจจุบัน ได้แก่ ยาปฏิชีวนะกลุ่ม beta-lactam และ NMBA บางตัว (หมู่ quaternary ammonium) เท่านั้น

ในผู้ป่วยรายนี้ได้ทำ SPT ได้ผลลบต่อยาทั้งหมด จึงทำ IDT ต่อ พบว่าให้ผลบวกต่อ atracurium, cisatracurium นอกจากนั้นยังได้ทำการตรวจเพิ่มเติมกับยากกลุ่ม NMBA ทุกชนิดที่สามารถหาได้ เพื่อเป็นทางเลือกหากจำเป็นต้องใช้กลุ่มนี้ในอนาคตก็สามารถเลือกใช้ยาตัวอื่นซึ่งได้ทำการทดสอบแล้วว่าให้ผลลบ แต่อย่างไรก็ตามถึงแม้ในทุกคำแนะนำของแนวปฏิบัติเมื่อเกิด anaphylaxis ระหว่าง GA แนะนำว่าการให้ยาที่ให้ผล skin test เป็นลบน่าจะมีความปลอดภัย แต่ก็มีรายงานการเกิด anaphylaxis ภายหลังต่อยา NMBA ที่ให้ผล skin test เป็นลบเช่นกัน (5,9) การให้ยาอีกครั้งในผู้ที่มีประวัติเคยแพ้ยากกลุ่มนี้จึงควรให้ด้วยความระมัดระวัง ส่วนปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นกับ rocuronium ในผู้ป่วยรายนี้ไม่น่าเกิดจากการแพ้ยาจริง คาดว่าอาจเกิดจากตัวยาเองที่มีผลกระตุ้นการหลั่งสารฮีสตามีนโดยตรงทำให้เกิด wheal ที่ไม่จำเพาะ ผู้ป่วยจึงไม่เกิด flare และไม่รู้สึกรบกวนบริเวณที่ฉีด

การแพ้ NMBA พบว่าเป็นสาเหตุที่สำคัญที่ทำให้เกิด anaphylaxis ในช่วงระหว่างผ่าตัด อุบัติการณ์ในประเทศฝรั่งเศสพบได้ประมาณ 1 ใน 6,500 ราย (2) พบว่าโครงสร้างที่สำคัญที่ทำให้เกิดการแพ้คือ หมู่ quaternary ammonium ซึ่งสามารถจับกับ specific IgE ทำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบเฉียบพลัน ซึ่งยา NMBA ทุกตัวมีหมู่ quaternary ammonium ในโครงสร้าง เป็นเหตุผลอธิบายการเกิด cross-reaction ได้สูงถึงร้อยละ 60-70 ระหว่างยาในกลุ่มนี้ (11,15) และพบว่าคุณสมบัติ flexibility และระยะห่างระหว่าง ammonium ion ในโมเลกุลยา สัมพันธ์กับความสามารถในการจับกับ

IgE จึงอธิบายได้ว่าเหตุใดจึงพบรายงานการแพ้ suxamethonium มากที่สุด (16) ส่วนยาในกลุ่มนี้ที่มีรายงานการแพ้น้อย ได้แก่ pancuronium และ cisatracurium ส่วน rocuronium มีรายงานการแพ้ที่สูงขึ้นเรื่อย ๆ อาจสัมพันธ์กับการใช้ที่มากขึ้น (11) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่แพ้ NMBA มักเกิดตั้งแต่การให้ครั้งแรก และไม่เคยมีประวัติสัมผัสกับยาก่อนหน้านี้มาก่อน แต่เนื่องจาก quaternary ammonium พบในเครื่องสำอาง โดยเฉพาะพบในผลิตภัณฑ์ย้อมสีผม และยาหลายชนิด จึงสามารถอธิบายการ sensitization จากสิ่งแวดล้อมก่อนหน้านี้ ที่น่าสนใจคือมีการศึกษาในประเทศนอร์เวย์พบว่ายาแก้ไอ pholcodine ที่มีโครงสร้าง quaternary ammonium และใช้อย่างแพร่หลายอาจสัมพันธ์กับการแพ้ NMBA ที่เพิ่มสูงขึ้นในประเทศ และเมื่อติดตามไปพบว่าอุบัติการณ์การแพ้ NMBA ลดลงอย่างมากภายหลังการห้ามขายยาแก้ไอชนิดนี้ (17) ในผู้ป่วยรายนี้มีประวัติได้รับ suxamethonium มาก่อนโดยไม่มีอาการผิดปกติ เป็นไปได้ว่าเริ่มต้นอาจเกิด sensitization กับ suxamethonium จึงทำให้เกิดการแพ้ NMBA ตัวอื่นตามมา แต่ข้อค้านคือ skin test ต่อ suxamethonium ให้ผลลบ และ suxamethonium เป็น depolarizing NMBA ที่มีโครงสร้างต่างจาก atracurium และ cisatracurium รายงาน cross-reaction ระหว่างยา 2 กลุ่มนี้จึงไม่มากนัก (5)

ผู้ป่วยรายนี้จากประวัติและการตรวจยืนยันเพิ่มเติมทำให้สงสัยการแพ้ atracurium และ cisatracurium ซึ่งยาทั้งสองตัวนี้อยู่ในกลุ่ม non-depolarizing NMBA ที่มีโครงสร้าง bisquaternary benzylisoquinolinium คุณสมบัติประการหนึ่งของ atracurium คือสามารถกระตุ้นให้เกิดการหลั่งฮิสตามีน ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้นเร็ว หลอดลมตีบซึ่งคล้ายกับอาการ anaphylaxis

ได้ ส่วน cisatracurium เป็น R-cis isomer ของ atracurium ทำให้ potency สูงกว่าแต่ไม่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งฮิสตามีนจึงสามารถให้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดได้อย่างปลอดภัย (18,19) ยาทั้งสองตัวมีรายงานว่าสามารถทำให้เกิดการแพ้แบบ anaphylaxis ได้ (18) จากประวัติครั้งแรกผู้ป่วยเกิดอาการ anaphylaxis ภายหลังการได้รับ atracurium และได้รับการประเมิน Naranjo's score ได้เท่ากับ 4 (possible) อาจเนื่องจากผู้ประเมินไม่แน่ใจว่าอาการที่เกิดขึ้นอาจเป็นผลข้างเคียงของยาได้ แต่อย่างไรก็ตาม โดยทั่วไปหากสงสัยว่าแพ้ยา atracurium ผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงการให้ cisatracurium หรือยา NMBA อื่นที่มีโครงสร้างคล้ายกัน จนกว่าจะได้รับการตรวจประเมินโดยการทำ skin test (5,9)

ภายหลังการประเมินการแพ้ยาโดยการตรวจเพิ่มเติม แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคภูมิแพ้ นอกจากแจ้งผลแก่ผู้ป่วยแล้ว ควรแจ้งกลับไปยังวิสัญญีแพทย์ ศัลยแพทย์ และแพทย์ผู้ดูแลหลัก รวมทั้งการแจ้งผลไปยังเภสัชกรที่รับผิดชอบด้านการเฝ้าระวังการแพ้ยา เพื่อจะได้ออกบัตรแพ้ยาแก่ผู้ป่วย แจ้งในเวชระเบียน และควรมีระบบเตือนเมื่อแพทย์หรือเภสัชกรจะสั่งยาทุกครั้ง เพื่อป้องกันการแพ้ซ้ำ ไม่ให้เกิดขึ้นอีก

ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ

Anaphylaxis ในห้องผ่าตัด เป็นภาวะที่พบได้ไม่บ่อยนัก แต่อาจรุนแรงทำให้เสียชีวิตได้ ปัญหานี้เกิดได้จากหลายสาเหตุ ผู้ป่วยทุกรายที่สงสัยภาวะนี้ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมอย่างละเอียดเพื่อหาสาเหตุ สาเหตุหลักที่สำคัญประการหนึ่ง คือ การแพ้ยา ซึ่งสามารถป้องกันการเกิดซ้ำได้ด้วยความร่วมมือของสหสาขาวิชาชีพในโรงพยาบาล ทั้งศัลย-

แพทย์ วิชาญ แพทย์ และพยาบาลควรตระหนักถึง ภาวะนี้ให้การรักษาเบื้องต้นอย่างทันทั่วถึง ควรได้รับการประเมินการแพ้ยาต่อโดยเภสัชกร อาจมีความจำเป็นที่ต้องส่งต่อเพื่อตรวจเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุและเลือกยาที่สามารถใช้ได้ในอนาคต โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคภูมิแพ้ ผู้บริหารโรงพยาบาลจำเป็นต้องจัดให้มีกรรมการจากสหสาขาวิชาชีพที่รับผิดชอบเพื่อหลีกเลี่ยงและป้องกันการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ซ้ำอีก

เอกสารอ้างอิง

- Mertes PM, Lambert M, Gueant-Rodriguez RM, et al. Perioperative anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2009;29:429-51.
- Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:366-73.
- Thienthong S, Hintong T, Pulnitiporn A. The Thai Anesthesia Incidents Study (THAI Study) of perioperative allergic reactions. *J Med Assoc Thai*. 2005;88 Suppl 7:S128-33.
- Charuluxananan S, Suraseranivongse S, Jantorn P, Sriraj W, Chanchayanon T, Tanudsintum S, Kusumaphanyo C, et al. Multicentered study of model of anesthesia related adverse events in Thailand by incident report (The Thai Anesthesia Incidents Monitoring Study): results. *J Med Assoc Thai* 2008;91:1011-9.
- Ewan PW, Dugue P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:15-31.
- Florvaag E, Johansson SG, Oman H, Venemalm L, Degerbeck F, Dybendal T, et al. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidences of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49: 437-44.
- Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1993;12:97-104.
- Gurrieri C, Weingarten TN, Martin DP, Babovic N, Narr BJ, Sprung J, et al. Allergic reactions during anesthesia at a large United States referral center. *Anesth Analg*. 2011;113:1202-12.
- Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011; 21:442-53.
- Laroche D, Gomis P, Gallimidi E, Malinovsky JM, Mertes PM. Diagnostic value of histamine and tryptase concentrations in severe anaphylaxis with shock or cardiac arrest during anesthesia. *Anesthesiol*. 2014;121:272-9.
- Volcheck GW, Mertes PM. Local and general anesthetics immediate hypersensitivity reactions. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2014;34: 525-46, viii.
- Mayer DE, Krauskopf A, Hemmer W, Moritz K, Jarisch R, Reiter C. Usefulness of post mortem determination of serum tryptase, histamine and diamine oxidase in the diagnosis of fatal anaphylaxis. *Forensic Sci Int*. 2011;212:96-101.
- Kroigaard M, Garvey LH, Menne T, Husum B. Allergic reactions in anaesthesia: are suspected causes confirmed on subsequent testing? *Br J Anaesth*. 2005;95:468-71.
- Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013; 68:702-12.
- Mertes PM, Volcheck GW. Anaphylaxis to neuromuscular-blocking drugs: all neuromus-

- cular-blocking drugs are not the same. Anesthesiol. 2015;122:5-7.
16. Hasdenteufel F, Luyasu S, Hougardy N, Fisher M, Boisbrun M, Mertes PM, et al. Structure-activity relationships and drug allergy. Curr Clin Pharmacol. 2012;7:15-27.
 17. de Pater GH, Florvaag E, Johansson SG, Irgens A, Petersen MN, Guttormsen AB. Six years without pholcodine; Norwegians are significantly less IgE-sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents. Allergy. 2017;72:813-9.
 18. Fisher MM. Cisatracurium and atracurium as antigens. Anaesth Intensive Care. 1999;27:369-70.
 19. Mertes PM, Laxenaire MC. Adverse reactions to neuromuscular blocking agents. Curr Allergy Asthma Rep. 2004;4:7-16.

Anaphylaxis during general anesthesia: A case report and literature review

Krittiyaporn Singkam and Mongkol Lao-araya

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

An anaphylaxis during general anesthesia does not occur very frequent, but associates with significant mortality. The causes of anaphylaxis can be complex because of the large number of medications administered in the same time. All patients with history of perioperative anaphylaxis should have an extensively appropriate evaluation. The allergist is responsible for identifying the cause and other agents likely to be safe for future use. Here, we reported a patient with severe allergic reactions twice due to neuromuscular blocking agents; atracurium and cisatracurium, which were confirmed by allergy skin test. Furthermore, we reviewed the literatures concerning the diagnosis and prevention of patients with anaphylaxis in the perioperative setting. **Chiang Mai Medical Journal 2018;57(2):109-19.**

Keywords: anaphylaxis, neuromuscular blocking agent, drug allergy, anesthesia, adverse drug reaction