

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาเสมือนการแพ้เฉียบพลันจากสารที่บ่งสีประเภทไม่แตกตัวเป็นประจุ

สุพัตรา ฤกษ์วัลลีกุล¹, สิริพรรณ พัฒนาฤดี², กอบกุล เมืองสมบูรณ์³, สุรรัตน์ จันทร์พาณิชย์⁴

¹นิสิตปริญญาโท สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

²ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

³ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

⁴งานการพยาบาลรังสีวิทยา ฝ่ายการพยาบาล คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาเสมือนการแพ้เฉียบพลัน (acute allergic-like reaction: AAR) จากสารที่บ่งสีประเภทไม่แตกตัวเป็นประจุ **วิธีการ:** การศึกษานี้เป็นการวิจัยจากผลไปหาเหตุที่เก็บข้อมูลไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่มารับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ด้วยสารที่บ่งสีที่ศูนย์ภาพวินิจฉัย (ผู้ป่วยนอก) โรงพยาบาลศิริราช ระหว่างเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2562-มีนาคม พ.ศ. 2563 **ผลการวิจัย:** ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิด AAR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุ ≤ 60 ปี (adjusted OR=1.82, 95%CI 1.05-3.15, P=0.032) ปริมาณสารที่บ่งสี ≥ 100 มิลลิลิตร (adjusted OR=2.83, 95%CI 1.06-7.52, P=0.037), อัตราเร็วในการบริหารสารที่บ่งสี ≥ 5 มิลลิลิตรต่อวินาที (adjusted OR=6.91, 95%CI 1.32-36.13, P=0.022), การที่ไม่เคยได้รับสารที่บ่งสีมาก่อน (adjusted OR=1.88, 95%CI 1.04-3.37, P=0.036), การมีประวัติผื่นลมพิษไม่ทราบสาเหตุ (adjusted OR=3.22, 95%CI 1.82-5.70, P<0.001) และมีโรคหัวใจเป็นโรคร่วม ได้แก่ โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องท้องโป่งพอง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ และโรคหัวใจโต (adjusted OR=2.06, 95%CI 1.02-4.17, P=0.045) **สรุป:** การศึกษานี้ทำให้ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด AAR ซึ่งสามารถนำไปปรับปรุงเกณฑ์คัดกรองผู้ป่วยก่อนได้รับการตรวจด้วยสารที่บ่งสีต่อไป

คำสำคัญ: ปฏิกิริยาเสมือนการแพ้ สารที่บ่งสีที่มีไอโอดีนเป็นส่วนประกอบ สารที่บ่งสีประเภทไม่แตกตัวเป็นประจุ ปัจจัยเสี่ยง

รับต้นฉบับ: 18 พ.ค. 2563, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 3 ก.ค. 2563, รับลงตีพิมพ์: 13 ก.ค. 2563

ผู้ประสานงานบทความ: สุพัตรา ฤกษ์วัลลีกุล นิสิตปริญญาโท สาขาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10330 E-mail: jip.spt@gmail.com

Risk Factors for Acute Allergic-like Reaction to Nonionic Contrast Media

Supattra Rerkvaleekul¹, Siripan Phattananurudee², Kobkun Muangsomboon³, Sureerat Janpanich⁴

¹Master Student in Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

²Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

³Department of Radiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital

⁴Radiology Nursing, Department of Nursing, Faculty of Medicine Siriraj Hospital

Abstract

Objective: To determine risk factors for acute allergic-like reaction (AAR) to nonionic contrast media (nonionic-CM). **Methods:** The study was prospective case-control study in patients undergoing examination using enhanced computerized tomography scan (CT scan) with contrast media at Siriraj Imaging Center (outpatients) during November 2019-March 2020. **Results:** Risk factors with a significant association to AAR were as follows: age ≤ 60 years (adjusted OR=1.82, 95%CI 1.05-3.15, P=0.032), quantity of nonionic-CM ≥ 100 ml, (adjusted OR=2.83, 95%CI 1.06-7.52, P=0.037), flow rate of nonionic-CM injection ≥ 5 ml/sec (adjusted OR=6.91, 95%CI 1.32-36.13, P=0.022), no history of exposure to nonionic-CM (adjusted OR=1.88, 95%CI 1.04-3.37, P=0.036), history of idiosyncratic urticaria (adjusted OR=3.22, 95%CI 1.82-5.70, P<0.001) and co-morbidity of cardiology including abdominal aortic aneurysm, coronary artery disease, atrial fibrillation and cardiomegaly (adjusted OR=2.06, 95%CI 1.02-4.17, P=0.045) **Conclusion:** The study provides information on several risk factors for AAR useful for improvement of the criteria for patient screening before using nonionic-CM.

Keywords: allergic-like reaction, iodinated contrast media, nonionic contrast media, risk factors

บทนำ

ปัจจุบัน สารทึบรังสี (contrast media) ที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในการตรวจวินิจฉัย รักษา และติดตามอาการของโรค ได้แก่ สารทึบรังสีที่มีไอโอดีนเป็นส่วนประกอบ (iodinated contrast media: ICM) สารทึบรังสีชนิด gadolinium-based contrast media (GBCM) และแบ็งแบเรียม สารทึบรังสีแต่ละชนิดมีอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างกัน โดยพบรายงานจาก ICM มากที่สุด และมากกว่า GBCM ถึง 10 เท่า (1) ส่วนแบ็งแบเรียมทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้น้อยมาก เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็นสารเฉื่อยและไม่ละลายน้ำ ดังนั้น จึงไม่ถูกดูด

ซึมเข้าสู่ร่างกายและถูกกำจัดออกโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างใด ๆ (2) ICM แบ่งตามการแตกตัวเป็นประจุได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ ประเภทที่แตกตัวเป็นประจุ (ionic contrast media: ionic-CM) เช่น iothalamate, diatrizoate และ ioxaglate และประเภทที่ไม่แตกตัวเป็นประจุ (nonionic contrast media: nonionic-CM) เช่น iohexol, iopromide และ iobitridol เป็นต้น ความชุกของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากสารทึบรังสีประเภทแตกตัวเป็นประจุ คือ ร้อยละ 0.6–12.66 ซึ่งมากกว่า nonionic-CM พบร้อยละ 0.3-3 (3-5) แม้ว่าปัจจุบันจะนิยมใช้ nonionic-CM แต่ยังคงพบรายงานการแพ้ที่เป็นอันตรายถึงชีวิตได้ 1:170,000 (6) หรือ ประมาณร้อยละ 0.05-0.1 (7)

อาการไม่พึงประสงค์จากสารทึบรังสีแบ่งเป็น 2 ประเภทตาม American College of Radiology Guideline 2018 (ACR Guideline 2018) (8) ได้แก่ 1) อาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลัน (acute adverse reactions) คือ เกิดภายใน 1 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสี โดยสามารถแบ่งตามลักษณะอาการ คือ ปฏิกริยาเสมือนการแพ้แบบเฉียบพลัน (acute allergic-like reaction) และอาการข้างเคียง (physiologic reaction) ทั้งนี้ AAR ได้แก่ ผื่นลมพิษ (urticaria) อาจมีอาการหน้าบวม ตาบวม (angioedema) ร่วมด้วย หรือมีอาการรุนแรงไปจนถึงปฏิกริยาภูมิแพ้เฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis) ได้ การเกิด AAR อาจมีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายหรือไม่ก็ได้ การจัดแบ่งระดับความรุนแรงของ AAR มีดังนี้ รุนแรงน้อย คือ อาการสามารถหายได้เอง ได้แก่ ผื่นลมพิษ รุนแรงปานกลาง คือ อาการสามารถรุนแรงขึ้นได้หากไม่ได้รับการรักษา ได้แก่ ผื่นลมพิษกระจายบริเวณกว้าง หน้าบวม หลอดลมหดเกร็ง แต่สัญญาณชีพยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ และรุนแรงมาก คือ อาการที่เป็นอันตรายถึงชีวิต ได้แก่ บวม แน่นหน้าอก ร่วมกับมีภาวะขาดออกซิเจน ความดันโลหิตต่ำ ไปจนถึง anaphylactic shock ได้ สำหรับ physiologic reaction มีอาการแสดง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ร้อนวูบวาบ ซึ่งเกิดจากคุณสมบัติของสารทึบรังสี 2) อาการไม่พึงประสงค์แบบล่าช้า (delayed adverse reactions) คือ เกิดภายหลัง 1 ชั่วโมงขึ้นไป หลังได้รับสารทึบรังสี และส่วนใหญ่จะไม่เกิน 7 วัน (9) ลักษณะอาการแบ่งได้เป็น 2 ประเภทเช่นเดียวกับอาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลัน คือ ปฏิกริยาเสมือนการแพ้ เช่น ผื่นนูนสลับราบ (maculopapular rash) นอกจากนี้ อาจพบอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรง ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome (SJS) และ toxic epidermal necrolysis (TEN) (10,11) ได้ ส่วน physiologic reaction พบอาการ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ได้ (12)

ปฏิกริยาเสมือนการแพ้ คือ การมีอาการแสดงเสมือนการแพ้ ซึ่งตามเกณฑ์ของ ACR guideline 2018 (8) ได้ อธิบายว่ายังไม่สามารถระบุได้แน่ชัดว่าเป็น true allergy หรือไม่ เนื่องจากยังไม่สามารถระบุได้ว่าการเกิดอาการเหล่านั้นผ่านการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายหรือไม่ ดังนั้น ปฏิกริยาเสมือนการแพ้ จึงหมายรวมถึงอาการแพ้ทั้งที่เป็น true allergy และ non-allergic reaction (pseudo-allergic reaction)

จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์จาก nonionic-CM พบว่า ยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทยเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด allergic-like reaction อย่างจำเพาะเจาะจง แต่มักเป็นการรายงานร่วมกันของทั้งปฏิกริยาเสมือนการแพ้และ physiologic reaction การศึกษาแบบย้อนหลังของ Prakkamakul และคณะ (13) ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบอุบัติการณ์ของอาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลันจาก ICM ร้อยละ 0.9 แบ่งเป็นระดับรุนแรงน้อย ร้อยละ 0.8 และรุนแรงมาก ร้อยละ 0.1 อย่างไรก็ตาม ไม่ได้ศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลัน และในหลายการศึกษาเป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังและไม่จำเพาะกับปฏิกริยาเสมือนการแพ้ ตลอดจนมีการรวม physiologic reaction เข้ามาวิเคราะห์ร่วมด้วย ได้แก่ การศึกษาเชิงพรรณนาของ Chatrapong และคณะ (14) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกและช่องท้องที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ที่ได้รับการฉีดสารทึบรังสี 2 ชนิด ได้แก่ iopamidol และ iopromide พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันของการใช้สารทึบรังสีทั้ง 2 ชนิด ($P=0.298$) ปริมาณที่ฉีด ($P=0.082$) วิธีการฉีด ($P=0.911$) และการมีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคหัวใจ โรคหอบหืด โรคภูมิแพ้ โรคความดันโลหิตสูง และโรคเบาหวาน แต่พบว่า ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้อาหารทะเลมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้น ($P<0.05$) โดยอาการแสดงส่วนใหญ่เป็น physiologic reaction การศึกษาจากผลไปหาเหตุโดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง ของ Phadubongsas และคณะ (15) ที่โรงพยาบาลศิริราช พบว่า เพศหญิง ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้อาหารทะเลมาก่อน และผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้สารทึบรังสีมาก่อน เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากสารทึบรังสี อย่างไรก็ตาม ไม่ได้มีการแยกวิเคราะห์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นปฏิกริยาเสมือนการแพ้และ physiologic reaction

รายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาแบบ spontaneous report ของหน่วยแพทย์ โรงพยาบาลศิริราช ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2556-2560 ทั้งหมด 6,825 ราย เป็นอาการไม่พึงประสงค์จาก ICM 1,304 ราย (ร้อยละ 19.10) ซึ่งมีจำนวนมากเป็นอันดับ 2 รองจากยาปฏิชีวนะที่พบ 2,308 ราย (ร้อยละ 33.82) หากพิจารณาจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ที่ศูนย์ภาพวินิจฉัย ซึ่งเป็นหน่วยที่มีการใช้ ICM มากที่สุด พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่

ได้รับการตรวจด้วย ICM เพิ่มมากขึ้นทุก ๆ ปี โดยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2556-2560 มีผู้ป่วยเข้ารับบริการ 178,309 ราย และเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ ICM 135,486 ราย (ร้อยละ 76) จำนวนผู้ป่วยในแต่ละปี คือ 26,278 ราย (พ.ศ. 2556), 26,904 ราย (พ.ศ. 2557), 27,171 ราย (พ.ศ. 2558), 27,334 ราย (พ.ศ. 2559) และ 27,799 ราย (พ.ศ. 2560)

จากข้อมูลข้างต้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด AAR จาก nonionic-CM โดยเก็บข้อมูลจากผลไปหาเหตุแบบไปข้างหน้า เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ครบถ้วนเพื่อใช้ประเมินปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ทั้งนี้ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาอาจเกิดประโยชน์ต่อการพัฒนาแบบคัดกรองผู้ป่วยก่อนได้รับการตรวจด้วยสารที่บ่งชี้ของหน่วยตรวจวินิจฉัย โรงพยาบาลศิริราช ทั้งนี้ AAR หมายถึงถึงอาการแพ้ทั้งที่เป็น true allergy และ non-allergic reaction (pseudo-allergic reaction) เนื่องจากผู้วิจัยไม่ได้ทำการตรวจเลือดเพื่อตรวจหา specific IgE หรือทำการทดสอบทางผิวหนัง (skin test) เพื่อตรวจสอบระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยว่ามีความเกี่ยวข้องกับอาการแพ้หรือไม่ แต่การศึกษานี้ไม่ได้รวมถึงการเกิด physiologic reaction

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาจากผลไปหาเหตุแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า (prospective case-control study) การวิจัยผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล เมื่อวันที่ 28 ตุลาคม พ.ศ. 2562 (รหัสโครงการ 627/2562 EC1)

ปัจจัยเสี่ยงที่ศึกษา

ปัจจัยเสี่ยงที่ศึกษาได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง และพิจารณาจากข้อจำกัดของงานวิจัยในอดีต เพื่อให้การเก็บข้อมูลครอบคลุมปัจจัยทุกด้านและมีความถูกต้อง เช่น ลดอคติที่เกิดจากความจำ (recall bias) หรือข้อมูลที่ไม่มีสมบูรณ์จากการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง และเพิ่มการเก็บข้อมูลปัจจัยด้านปริมาณและอัตราเร็วในการบริหารสารที่บ่งชี้เพิ่มเติม เนื่องจากบางการศึกษายังไม่ได้เก็บข้อมูลนี้ (ตารางที่ 1)

ตัวอย่าง

ตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยสารที่บ่งชี้ที่ศูนย์ภาพวินิจฉัย (ผู้ป่วยนอก) และตึกเฉลิมพระเกียรติ โรงพยาบาลศิริราช ตั้งแต่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2562-31 มีนาคม พ.ศ. 2563 การศึกษานี้เป็นแบบ case-control

study จึงคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรการเปรียบเทียบค่าสัดส่วนของ 2 กลุ่มประชากร ตามหลักการของ Lemeshow และคณะ (24) โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ ความคลาดเคลื่อนชนิดที่ 1 เท่ากับ 0.05 การทดสอบเป็นแบบ 2 ทาง (two-tailed test) และอำนาจการทดสอบ (power) คือ ร้อยละ 80

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ปัจจัยที่สำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด AAR ได้แก่ การที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้สารที่บ่งชี้มาก่อน สัดส่วนของปัจจัยที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้สารที่บ่งชี้มาก่อนในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เท่ากับ ร้อยละ 11.6 ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์มีประวัติดังกล่าวร้อยละ 0.8 (15) การคำนวณได้ขนาดตัวอย่างไม่น้อยกว่า 78 คนต่อกลุ่ม โดยกำหนดให้กลุ่มศึกษาต่อกลุ่มควบคุม เท่ากับ 1 ต่อ 4 และเพื่อป้องกันการสูญหายระหว่างติดตามผล ร้อยละ 10 จึงควรใช้ตัวอย่างสำหรับกลุ่มศึกษา เท่ากับ 87 คน และกลุ่มควบคุม เท่ากับ 347 คน ขนาดตัวอย่างรวม เท่ากับ 434 คน

เกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป และได้รับการตรวจ CT scan ร่วมกับได้รับสารที่บ่งชี้ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ส่วนเกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากงานวิจัย ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาเสมือนการแพ้ที่เวลา 1 ชั่วโมงหลังจากได้รับสารที่บ่งชี้ได้ 2) ผู้ป่วยตั้งครรภ์ 3) ผู้ป่วยโรคต่อมไทรอยด์เป็นพิษ 4) ผู้ป่วยโรค myasthenia gravis และ 5) ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้สารที่บ่งชี้และแพทย์มีความเห็นให้ปรึกษาแพทย์เฉพาะทางเพื่อทำ desensitization

กลุ่มควบคุม คือ ผู้ที่ไม่เกิด AAR ภายใน 1 ชั่วโมงหลังได้รับ nonionic-CM กลุ่มศึกษา คือ ผู้ที่เกิด AAR ภายใน 1 ชั่วโมงหลังได้รับ nonionic-CM การประเมินการเกิด AAR ทำโดยแพทย์ กลุ่มควบคุมถูกสุ่มเลือกอย่างเป็นระบบ (systematic sampling) กลุ่มศึกษาคือผู้ป่วยทุกรายที่พบซึ่งมีคุณสมบัติเป็นไปตามที่กำหนด

ขั้นตอนการวิจัย

ผู้วิจัยชี้แจงวัตถุประสงค์และรายละเอียดของการศึกษาแก่ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกและลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา หลังจากนั้นเก็บข้อมูลตามแบบฟอร์มการสัมภาษณ์ผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ เบอร์โทรศัพท์ ประวัติแพ้ยา ประวัติแพ้อาหารทะเล ประวัติการใช้ยาสมุนไพร/อาหารเสริมต่าง ๆ ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต รวมถึงประวัติการผ่าตัดต่าง ๆ เป็นต้น นอกจากนี้ยัง

ตารางที่ 1. การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากสารที่บ่งชี้ประเภทไม่แตกตัวเป็นประจุ

ผู้แต่ง, ปีที่พิมพ์	รูปแบบการศึกษา	ขนาดตัวอย่าง	วัตถุประสงค์หลัก	ปัจจัยเสี่ยง	ข้อจำกัดของการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย ¹
1. Goksel และคณะ, 2011 (16)	prospective study (open-label) โดยใช้ Modified European Network of Drug Allergy Questionnaire	1,131 ราย	ศึกษาความชุก ปัจจัยเสี่ยงและบทบาทของการทดสอบทางผิวหนัง (skin test) ในการวินิจฉัยการแพ้สารที่บ่งชี้	- เพศหญิง (P<0.05) มีโรคร่วมเป็นจิตเวช (P<0.001) มีประวัติแพ้ยาลูกอม (P<0.001) มีประวัติหอบหืด (P<0.01) และมีประวัติแพ้อาหาร (P<0.01)	- เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังอาจทำให้เกิดอคติที่เกิดจากความจำได้ และเป็นการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งแบบเฉียบพลันและล่าช้าร่วมกัน -ขนาดตัวอย่างที่อาจน้อยเกินไป	ปานกลาง
2. Ho และคณะ, 2012 (17)	retrospective study	29,962 ราย	ศึกษาอุบัติการณ์และระดับความรุนแรงของการเกิด AAR จาก nonionic-CM และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลัน	- เพศหญิง (P=0.005) อายุต่ำกว่า 55 ปี (P=0.005) ผู้ป่วยนอก (P<0.001) ฤดูใบไม้ผลิและฤดูใบไม้ร่วง (P=0.002)	- ศึกษาเฉพาะสารที่บ่งชี้ชนิดเดียวคือ iopromide จึงอาจไม่สามารถเป็นตัวแทนของ nonionic-CM ได้ทั้งหมด - ไม่มีการทำทดสอบทางผิวหนัง จึงไม่สามารถระบุกลไกของการแพ้ได้ - มีข้อมูลประวัติแพ้หรือประวัติการได้รับสารที่บ่งชี้มาก่อนเพียง 47 ราย จึงไม่สามารถหาความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าวกับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้	ดี
3. Pradubpongsa และคณะ, 2013 (15)	retrospective case-control study	กลุ่มศึกษา 579 ราย กลุ่มควบคุม 1,175 ราย จากผู้ป่วยที่ได้รับสารที่บ่งชี้ทั้งหมด 55,286 ราย	ศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากสารที่บ่งชี้	- มีประวัติแพ้สารที่บ่งชี้มาก่อน (P<0.001) เพศหญิง (P<0.001) มีประวัติแพ้อาหารทะเล (P<0.001) ภาวะการแพ้รุนแรง พบว่า มีประวัติหอบหืด เป็นปัจจัยเสี่ยง (P<0.003)	- ไม่ได้แยกวิเคราะห์ระหว่างปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลันหรือล่าช้า	ดี

ตารางที่ 1. การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากสารที่บ่งสีประเภทไม่แตกตัวเป็นประจุ (ต่อ)

ผู้แต่ง, ปีที่พิมพ์	รูปแบบการศึกษา	ขนาดตัวอย่าง	วัตถุประสงค์หลัก	ปัจจัยเสี่ยง	ข้อจำกัดของการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย ¹
4. Kobayashi และคณะ, 2013 (18)	retrospective cohort study	36,472 ราย	ศึกษาปัจจัยเสี่ยงและสร้างสมการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากสารที่บ่งสี	- อายุน้อยกว่า 50 ปี (P<0.001) - ความเข้มข้นของสารที่บ่งสีที่มากกว่าร้อยละ 70 (P<0.001) - ปริมาณสารที่บ่งสีที่มากกว่า 65 กรัม มีประวัติแพ้สารที่บ่งสีมาก่อน (P<0.001) มีประวัติผื่นลมพิษ (P<0.001) มีประวัติแพ้ยา (P<0.001)	- เก็บข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดภายใน 24 ชั่วโมง หลังได้รับสารที่บ่งสี (ซึ่งตามนิยามของ ACR Guideline 2018 กำหนดว่าอาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลัน คือ เกิดภายใน 1 ชั่วโมง หลังได้รับสารที่บ่งสี) - ในประเทศญี่ปุ่น ผู้ป่วยที่มีโรคหอบหืด แพทย์มักหลีกเลี่ยงการให้สารที่บ่งสีแก่ผู้ป่วย จึงอาจทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว	ดี
5. Ha และคณะ, 2016 (19)	retrospective study	70 ราย (ศึกษาเฉพาะในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีระดับรุนแรงปานกลางถึงมากจาก nonionic-CM)	ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีระดับรุนแรงปานกลางถึงมาก	- อายุน้อยกว่า 60 ปี (P=0.042) และระยะเวลาตั้งแต่ได้รับสารที่บ่งสีจนเกิดอาการที่เร็วกว่า 5 นาที (P=0.020)	- เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังจากเวชระเบียน อาจทำให้เกิดอคติจากการเลือกตัวอย่าง (selection bias) ได้ - ไม่ได้ศึกษาในผู้ป่วยที่มีระดับอาการรุนแรงน้อย เนื่องจากผู้ป่วยไม่ถูกส่งตัวมาที่ห้องฉุกเฉิน - ขนาดตัวอย่างที่อาจน้อยเกินไป	ปานกลาง
6. Li และคณะ, 2017 (20)	prospective cross-sectional study	120,822 ราย	ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาเสมือนการแพ้จาก nonionic-CM ในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมต่าง ๆ และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์	- การได้รับสารที่บ่งสีปริมาณ ≥ 100 ml (P<0.01) และบริหารด้วยอัตราเร็ว ≥ 5 cc/sec (P<0.01)	- ไม่ได้กล่าวถึงการจัดการผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้สารที่บ่งสีมาก่อนว่าได้รับการเปลี่ยนชนิดหรือยาป้องกันอาการแพ้หรือไม่ ซึ่งอาจเป็นตัวแปรกวนได้	ปานกลาง

ตารางที่ 1. การทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากสารที่รังสีประเภทไม่แตกตัวเป็นประจุ (ต่อ)

ผู้แต่ง, ปีที่พิมพ์	รูปแบบการศึกษา	ขนาดตัวอย่าง	วัตถุประสงค์หลัก	ปัจจัยเสี่ยง	ข้อจำกัดของการศึกษา	คุณภาพงานวิจัย ¹
7. Lee และคณะ, 2019 (21)	prospective cohort study	2,004 เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากที่ได้รับ nonionic-CM 205,726 ครั้ง จากผู้ป่วย 86,328 ราย	ศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดปฏิกิริยาเหมือนการแพ้เฉียบพลันจาก nonionic-CM	- เพศหญิง (P<0.001) มีประวัติไ้ได้รับ สาร ที่ บ ร ัง ส ี มาก่อน (P<0.001) มีประวัติแพ้สารที่รังสีมาก่อน (P<0.001) อายุน้อยกว่า 50 ปี (P<0.001) มีประวัติโรคทางภูมิแพ้ ได้แก่ โรคหอบหืด โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ มีประวัติผื่นลมพิษเรื้อรัง (P<0.001)	- กรณีผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้สารที่รังสีมาก่อน จะมีการเปลี่ยนชนิดของสารที่รังสีเป็นคนละตัวกับที่เคยมีประวัติแพ้ อาจทำให้ชนิดของสารที่รังสีที่ได้รับไม่ได้เป็นไปแบบสุมหรือกรณีที่ไม่ทราบชนิดของสารที่รังสีที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ ผู้ป่วยอาจได้รับสารที่รังสีชนิดเดิมกับที่เคยมีประวัติแพ้ได้ - ไม่มีการทดสอบกลไกของการแพ้	ดี
8. Cha และคณะ, 2019 (22)	multicenter studies match case-control (1:1) เพื่อประเมินปัจจัยเสี่ยง	196,081 ราย (กลุ่มศึกษา 1,433 ราย กลุ่มควบคุม 1,433 ราย)	ศึกษาความชุก รูปแบบปัจจัยเสี่ยงของการเกิดปฏิกิริยาเหมือนการแพ้จากสารที่รังสีและผลของการป้องกันการแพ้สารที่รังสีซ้ำ	- มีประวัติแพ้สารที่รังสีมาก่อน (P<0.001) มีประวัติ hyperthyroidism (P<0.001) มีประวัติแพ้ยา (P<0.001) มีประวัติโรคหอบหืด (P=0.03) มีประวัติโรคทางภูมิแพ้ อื่น ๆ (P<0.001) และครอบครัวเคยมีประวัติแพ้สารที่รังสีมาก่อน (P=0.01)	- การเลือกสูตรของยาป้องกันอาการแพ้ และการประเมินระดับความรุนแรงขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์เฉพาะราย - ขาดข้อมูลด้านปริมาณสารที่รังสีที่ใช้ อัตราเร็วในการบริหารสารที่รังสี และอุณหภูมิขณะฉีดสารที่รังสี ซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดอาการแพ้ได้	ดี

¹ ใช้แบบประเมิน Newcastle-Ottawa scale (23)

คุณภาพดี: 3 หรือ 4 ดาวในหัวข้อ selection และ 1 หรือ 2 ดาวในหัวข้อ comparability และ 2 หรือ 3 ดาวในหัวข้อ outcome/exposure,
คุณภาพปานกลาง: 2 ดาวในหัวข้อ selection และ 1 หรือ 2 ดาวในหัวข้อ comparability และ 2 หรือ 3 ดาวในหัวข้อ outcome/exposure,
คุณภาพต่ำ: 0 หรือ 1 ดาวในหัวข้อ selection หรือ 0 ดาวในหัวข้อ comparability หรือ 0 หรือ 1 ดาว ในหัวข้อ outcome/exposure (ภาคผนวก)

เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ ประวัติการรับยา โรคประจำตัว/โรคร่วมของผู้ป่วย สัญญาณชีพก่อนและหลังการได้รับสารทึบรังสี ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้อง เช่น estimated glomerular infiltration rate (eGFR), serum creatinine (SCr) เป็นต้น

การประเมินลักษณะอาการและระดับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลันโดยรังสีแพทย์ใช้วิธีการตาม ACR Guideline 2018 (8) และการประเมินตามวิธีการของ Ring และ Messmer 1977 (25) โดย grade 1 คือ รุนแรงน้อยที่สุดจนถึง grade 4 คือ รุนแรงมากที่สุด หากเภสัชกรประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัยด้วย Naranjo's algorithm (26) ได้ระดับอาจเป็นไปได้ เป็นไปได้ และแน่นอน เภสัชกรจะบันทึกข้อมูลลงในระบบคอมพิวเตอร์และออกบัตรเตือนการแพ้สารทึบรังสีให้แก่ผู้ป่วย ผู้ที่เกิด AAR ได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานของโรงพยาบาล

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS statistics version 22.0 (SPSS. Co., Ltd, Bangkok Thailand) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย นำเสนอด้วยความถี่และร้อยละ ค่าเฉลี่ย (± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ standard deviation: SD) ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์หรือ interquartile range:

IQR) ขึ้นกับลักษณะของข้อมูล การเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม ใช้ Chi-square test หรือ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม และใช้ independent t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด AAR และควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องใช้ multiple logistic regression ด้วยวิธี backward stepwise และนำเสนอด้วยค่า adjusted odds ratio ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไประหว่างกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม ไม่พบความแตกต่าง (P>0.05) ยกเว้นค่าความดันซิสโตลิกก่อนการได้รับสารทึบรังสี (P=0.007) ชนิดการตรวจเอกซเรย์อื่น ๆ (P<0.001) ค่าเฉลี่ยอายุของกลุ่มควบคุมมากกว่ากลุ่มศึกษา คือ 60.3 (±12.6) ปี และ 54.2 (±15.2) ปี ตามลำดับ (P=0.001) และค่ามัธยฐานของค่า eGFR ในกลุ่มศึกษามากกว่ากลุ่มควบคุม คือ 90.5 (26.8) ml/min/1.73m² และ 84.8 (27.5) ml/min/1.73m² ตามลำดับ (P=0.006) ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2. ข้อมูลทั่วไปของตัวอย่าง

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)		P
	กลุ่มควบคุม (n=347)	กลุ่มศึกษา (n=87)	
เพศ			
ชาย	143 (41.2)	34 (39.1)	0.718 ¹
หญิง	204 (58.8)	53 (60.9)	
อายุ (ปี), ค่าเฉลี่ย±SD	60.3±12.6	54.2±15.2	0.001 ²
กลุ่มอายุ (ปี)			
≤ 60	152 (43.8)	52 (59.8)	0.008 ¹
> 60	195 (56.2)	35 (40.2)	
ดัชนีมวลกาย (Body Mass Index, kg/m ²), ค่าเฉลี่ย±SD	24.4±4.3	23.9±4.3	0.332 ²
ประเภทหัตถการที่ผู้ป่วยได้รับ			
CT whole abdomen	63 (18.2)	17 (19.5)	0.766 ¹
CT chest and whole abdomen	58 (16.7)	17 (19.5)	0.533 ¹
CT urography	48 (13.8)	7 (8.0)	0.147 ¹
CT 3 Phase Liver	41 (11.8)	7 (8.0)	0.316 ¹
CT chest	39 (11.2)	4 (4.6)	0.064 ¹

ตารางที่ 2. ข้อมูลทั่วไปของตัวอย่าง (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)		P
	กลุ่มควบคุม (n=347)	กลุ่มศึกษา (n=87)	
CT chest and upper abdomen	22 (6.3)	3 (3.4)	0.301 ¹
CTA abdominal	14 (4.0)	4 (4.6)	0.767 ⁴
CTA thoracic-abdominal	11 (3.17)	4 (4.6)	0.514 ⁴
CT upper abdomen	11 (3.2)	2 (2.3)	1.000 ⁴
CTA thoracic	8 (2.3)	1 (1.1)	0.694 ⁴
other CT	32 (9.2)	21 (24.2)	<0.001 ¹
ความดันโลหิตก่อนการได้รับสารทึบรังสี (mmHg)			
systolic blood pressure (ค่าเฉลี่ย±SD)	138.0±18.7	131.9±17.8	0.007 ²
diastolic blood pressure (ค่าเฉลี่ย±SD)	77.2±11.5	77.7±12.1	0.697 ²
ชีพจรก่อนการได้รับสารทึบรังสี (ครั้งต่อนาที)			
ค่ามัธยฐาน (IQR)	72 (16)	74 (19)	0.175 ³
ความเข้มข้นของออกซิเจนในเลือดก่อนรับสารทึบรังสี (ร้อยละ)			
ค่ามัธยฐาน (IQR)	98 (2)	99 (3)	0.168 ³
ความดันโลหิตหลังการได้รับสารทึบรังสี (mmHg)			
systolic blood pressure (ค่าเฉลี่ย±SD)	141.1±19.4	138.5±19.8	0.279 ²
diastolic blood pressure (ค่าเฉลี่ย±SD)	78.6±11.7	80.0±12.9	0.312 ²
ชีพจรหลังการได้รับสารทึบรังสี (ครั้งต่อนาที), ค่ามัธยฐาน (IQR)	72 (16)	72 (16)	0.404 ³
ความเข้มข้นออกซิเจนในเลือดหลังรับสารทึบรังสี (ร้อยละ) ค่ามัธยฐาน (IQR)	99 (2)	99 (2)	0.131 ³
ค่าการทำงานของไต (eGFR, ml/min/1.73m ²) ⁵ , ค่ามัธยฐาน (IQR)	84.8 (27.5)	90.5 (26.8)	0.006 ³
ชนิดของสารทึบรังสี			
Iopromide (Ultravist [®])	136 (39.2)	43 (49.4)	0.083 ¹
Iohexol (Omnipaque [®])	123 (35.4)	21 (24.1)	0.072 ¹
Iopamidol (Iopamiro [®])	65 (18.7)	19 (21.8)	0.512 ¹
Iobitridol (Xenetix [®])	6 (1.7)	1 (1.1)	0.701 ⁴
Iodixanol (Visipaque [®])	17 (4.9)	3 (3.4)	0.777 ⁴
ประเภทของสารทึบรังสี			
สารโมเลกุลเดี่ยว (monomeric) ⁶	330 (95.4)	84 (96.5)	0.777 ⁴
สารโมเลกุลคู่ (dimeric) ⁷	17 (4.6)	3 (3.5)	0.777 ⁴
ประวัติโรคประจำตัวที่พบ ⁸			
โรคมะเร็ง	219 (63.1)	46 (52.9)	0.080 ¹
โรคความดันโลหิตสูง	168 (48.6)	37 (42.5)	0.325 ¹
โรคไขมันในเลือดสูง	123 (35.4)	22 (25.3)	0.072 ¹
โรคเบาหวาน	61 (17.6)	17 (19.5)	0.670 ¹
โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด	46 (13.3)	17 (19.5)	0.137 ¹
โรคตับเรื้อรัง	36 (10.4)	8 (9.2)	0.745 ¹
โรคไตเรื้อรัง	28 (8.1)	6 (6.9)	0.716 ¹

ตารางที่ 2. ข้อมูลทั่วไปของตัวอย่าง (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)		P
	กลุ่มควบคุม (n=347)	กลุ่มศึกษา (n=87)	
โรคจิตเวช	9 (2.6)	2 (2.3)	1.000 ⁴
โรคอื่น ๆ ⁹	156 (45.0)	43 (49.4)	0.454 ¹
กลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย ⁸			
ยาระบบหัวใจและหลอดเลือด			
ยาลดความดันโลหิต	164 (47.3)	39 (11.2)	0.684 ¹
ยาลดไขมันในเส้นเลือด	137 (39.5)	25 (28.7)	0.064 ¹
ยาโรคหัวใจอื่น ๆ	56 (16.1)	18 (20.7)	0.313 ¹
วิตามินและแร่ธาตุต่าง ๆ	98 (28.2)	18 (20.7)	0.155 ¹
ยาเบาหวาน	59 (17.0)	16 (18.4)	0.759 ¹
ยาระบบทางเดินอาหาร	56 (16.1)	11 (12.6)	0.042 ¹
ยาระบบประสาท	46 (13.3)	13 (14.9)	0.682 ¹
ยาตา หู คอ จมูก	48 (13.8)	10 (11.5)	0.566 ¹
ยาโรคเมรังและระบบภูมิคุ้มกัน	39 (11.2)	9 (10.3)	0.812 ¹
สมุนไพรและอาหารเสริมต่าง ๆ ¹⁰	34 (9.8)	7 (8.0)	0.617 ¹
ยาอื่น ๆ ¹¹	115 (33.1)	28 (32.2)	0.865 ¹
การได้รับยาป้องกันอาการแพ้ (premedication) ¹²			
ไม่มี	298 (85.9)	77 (88.5)	0.523 ¹
มี	49 (14.1)	10 (11.5)	

1: Pearson Chi-square test 2: Independent t-test 3: Mann-Whitney U test 4: Fisher's exact test

5: estimate Glomerular Filtration Rate จากสูตร CKD-EPI equation

6: ได้แก่ iopromide (Ultravist®), iohexol (Omnipaque®), iopamidol (Iopamiro®) และ iobitridol (Xenetix®)

7: ได้แก่ iodixanol (Visipaque®)

8: ผู้ป่วย 1 รายมีโรคประจำตัวมากกว่า 1 โรค และมีการใช้ยามากกว่า 1 กลุ่ม

9: ได้แก่ โรคต่อมลูกหมากโต โรคเกาต์ โรคภูมิแพ้ต่าง ๆ เป็นต้น

10: ได้แก่ สารสกัดขมิ้นชัน, สารสกัดถึงเช่า, สารสกัดเห็ดหลินจือ เป็นต้น

11: ได้แก่ ยา silymarin, erythropoietin, granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)

12: ส่วนใหญ่ได้รับ chlorpheniramine 10 mg และ dexamethasone 5 mg ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ก่อนการให้สารทึบรังสีเป็นเวลา 30 นาที

*CT scan = Computerized Tomography Scan CTA = Computed Tomography Angiography CTV = Computed Tomography Venography

การเกิด AAR

ผู้ป่วยที่เกิด AAR มีจำนวน 87 ราย อาการแสดงส่วนใหญ่ที่พบ คือ ผื่นลมพิษ 77 ราย (ร้อยละ 88.5) และมักมีอาการคันร่วมด้วย 69 ราย (ร้อยละ 79.3) และพบการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลันรุนแรง 1 ราย (ร้อยละ 1.1) การประเมินความรุนแรงของอาการตาม ACR guideline 2018

พบว่า อยู่ในระดับรุนแรงน้อยเป็นส่วนใหญ่ 85 ราย (ร้อยละ 97.7) และรุนแรงปานกลาง 2 ราย (ร้อยละ 2.3) และไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมาก การประเมินระดับความรุนแรงตามเกณฑ์ของ Ring และ Messmer 1977 ให้ผลเป็นไปในลักษณะเดียวกันกับผลการประเมินตาม ACR guideline 2018 (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3. ลักษณะอาการเหมือนการแพ้เฉียบพลัน (n=87)

อาการเหมือนการแพ้เฉียบพลัน	จำนวน (ร้อยละ)
ลักษณะอาการเหมือนอาการแพ้	
ผื่นลมพิษ	77 (88.5)
คัน	69 (79.3)
ผื่นแดง	6 (6.9)
ตาบวม	5 (5.7)
คัดจมูก/จาม	4 (4.6)
แน่นหน้าอก หายใจลำบาก	2 (2.3)
ผื่นนูนสลับราบ (maculopapular rash)	2 (2.3)
หลอดลมหดเกร็ง	1 (1.1)
ปากบวม	1 (1.1)
ปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis)	1 (1.1)
ระดับความรุนแรงของอาการตาม ACR guideline 2018 (8)	
รุนแรงน้อย	85 (97.7)
รุนแรงปานกลาง	2 (2.3)
รุนแรงมาก	0 (0.0)
ระดับความรุนแรงของอาการตาม Ring และ Messmer 1977 (25)	
grade 1	81 (93.1)
grade 2	6 (6.9)
grade 3	0 (0.0)
grade 4	0 (0.0)

ผู้ป่วย 1 ราย อาจมีอาการเหมือนการแพ้มากกว่า 1 อาการ

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด AAR

ปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิด AAR จาก nonionic-CM ($P < 0.05$) เมื่อควบคุมตัวแปรอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องแล้ว ได้แก่ อายุที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี เพิ่มความเสี่ยง 1.82 เท่า (95%CI 1.05-3.15, $P = 0.032$) ปริมาณสารที่รับรังสีที่มากกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิเมตร เพิ่มความเสี่ยง 2.83 เท่า (95%CI 1.06-7.52, $P = 0.037$) อัตราเร็วในการบริหารสารที่รับรังสีที่มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิเมตรต่อวินาที เพิ่มความเสี่ยง 6.91 เท่า (95%CI 1.32-36.13, $P = 0.022$) ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับสารที่รับรังสีมาก่อน เพิ่มความเสี่ยง 1.88 เท่า (95%CI 1.04-3.37, $P = 0.036$) ผู้ป่วยเคยมีประวัติผื่นลมพิษไม่ทราบสาเหตุ เพิ่มความเสี่ยง 3.22 เท่า (95%CI 1.82-5.70, $P < 0.001$) และผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจเป็นโรคร่วม เพิ่มความเสี่ยง 2.06 เท่า (95%CI 1.02-4.17, $P = 0.045$) ดังแสดงในตารางที่ 4

การอภิปรายผล

การศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด AAR ภายใน 1 ชั่วโมงหลังได้รับสารที่รับรังสีครั้งนี้เก็บข้อมูลไปข้างหน้า เฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป เนื่องจากเป็นกลุ่มประชากรที่ใช้สารที่รับรังสีมากกว่ากลุ่มประชากรเด็ก และผู้ใหญ่มีอัตราการเกิด AAR มากกว่าในเด็ก โดยพบ ร้อยละ 0.6 และ ร้อยละ 0.18 ตามลำดับ (27-28) แต่มีการศึกษาที่พบว่า ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด AAR ไม่แตกต่างกันระหว่างเด็กและผู้ใหญ่ (29-31)

การศึกษาค้นคว้าพบว่า อายุที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด AAR เมื่อเทียบกับอายุที่มากกว่า 60 ปี ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Bootphaew (32) ที่พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์แบบเฉียบพลันอยู่ในกลุ่มอายุระหว่าง 15-70 ปี และการศึกษาของ Li และคณะ (20) ที่พบรายงานในกลุ่มผู้ป่วย

ตารางที่ 4. การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด AAR ด้วยวิธี binary logistic regression

ปัจจัย	univariate analysis, OR (95% CI)	P	multivariate analysis, OR (95% CI)	P
อายุ ≤ 60 ปี	1.91 (1.18-3.07)	0.008	1.82 (1.05-3.15)	0.032
iopromide	1.52 (0.95-2.43)	0.084		
iohexol	0.62 (0.36-1.05)	0.074		
ปริมาณไอโอดีนในสารทึบรังสี ≥ 370 mg/ml	1.62 (0.99-2.65)	0.057		
ปริมาณสารทึบรังสี ≥ 100ml	2.83 (1.12-7.15)	0.028	2.83 (1.06-7.52)	0.037
อัตราเร็วในการบริหารสารทึบรังสี ≥ 5 ml/sec	15.09 (3.08-74.03)	0.001	6.91 (1.32-36.13)	0.022
ค่า eGFR ≥ 90 ml/min/1.73m ²	1.51 (0.92-2.42)	0.087		
ไม่เคยได้รับสารทึบรังสีมาก่อน	2.52 (1.48-4.30)	0.001	1.88 (1.04-3.37)	0.036
มีประวัติแพ้ยา	1.47 (0.86-2.54)	0.163		
เคยมีผื่นลมพิษขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ	3.81 (2.22-6.55)	<0.001	3.22 (1.82-5.70)	<0.001
มีโรคหัวใจเป็นโรคร่วม	1.59 (0.86-2.94)	0.139	2.06 (1.02-4.17)	0.045
มีโรคไขมันในเลือดสูงเป็นโรคร่วม	0.62 (0.36-1.05)	0.074		

ที่มีอายุระหว่าง 20-29 ปี และ 30-59 ปี มากเป็น 2 อันดับแรก เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 20 ปี หรือมากกว่า 60 ปี ทั้งนี้ อาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยสูงอายุมีการรับรู้หรือสังเกตถึงอาการแพ้ได้น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อย จึงไม่ได้แจ้งให้แพทย์ทราบ เนื่องจากอาการส่วนใหญ่ที่พบในงานวิจัยนี้มีระดับอาการรุนแรงน้อย เช่น ผื่นเฉพาะที่หนึ่งตำแหน่ง และอาจไม่มีอาการคัน แต่หากพิจารณาระดับความรุนแรงของอาการแพ้วร่วมด้วย การศึกษาของ Ha และคณะ (19) พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไปเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด anaphylaxis อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=1.053, 95%CI 1.002-1.106, P=0.042) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของผู้วิจัยที่พบว่า ผู้ป่วย 1 รายที่เกิด anaphylaxis มีอายุ 62 ปี ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังการเกิดอาการแพ้วรุนแรงโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ

ปัจจัยเสี่ยงด้านสารทึบรังสี ได้แก่ การได้รับปริมาณสารทึบรังสี ≥100 มิลลิลิตรและบริหารด้วยอัตราเร็ว ≥5 มิลลิลิตรต่อวินาที ซึ่งปัจจัยเกี่ยวกับปริมาณและอัตราเร็วในการบริหารสารทึบรังสียังไม่เคยศึกษามาก่อน (22) จากข้อมูลนี้ทำให้ต้องคำนึงถึงการใช้ปริมาณสารทึบรังสีและการบริหารสารทึบรังสีในขนาดและอัตราที่เหมาะสมเพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด AAR งานวิจัยนี้ยังพบว่า การมีโรคร่วมเป็นโรคหัวใจ ได้แก่ โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องท้องโป่งพอง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ และโรคหัวใจโต เพิ่มความเสี่ยงต่อ AAR ได้ ซึ่งอาจ

นำมาปรับปรุงการซักประวัติเสี่ยงก่อนการได้รับสารทึบรังสีอย่างไรก็ตาม อาจพิจารณาทำการวิจัยต่อไปในอนาคตให้มีความจำเพาะกับชนิดของโรคหัวใจที่ต้องการศึกษาให้มากขึ้น สำหรับโรคทางภูมิแพ้ พบว่า ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติผื่นลมพิษไม่ทราบสาเหตุ เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด AAR ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kobayashi และคณะ (18) ที่พบว่า การมีประวัติผื่นลมพิษเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาเสมือนการแพ้ 2.7 เท่า (P<0.001) และมีการศึกษาอื่น ๆ ที่พบว่า ผู้ป่วยมีประวัติผื่นลมพิษเรื้อรังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด AAR (15,21) เพราะภาวะโรคที่ทำให้ mast cell ถูกกระตุ้นให้หลั่งฮีสตามีนได้ง่าย (33)

การที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับสารทึบรังสีมาก่อน เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด AAR เพราะกลไกการเกิด AAR จากสารทึบรังสีเป็นแบบไม่ผ่านการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (non IgE-mediated) (34-36) การศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) พบว่า การได้รับสารทึบรังสีที่มีความเข้มข้นสูงสามารถกระตุ้นการหลั่งฮีสตามีนจาก basophil ได้โดยตรง (37) ซึ่งอาจทำให้มีอาการแพ้เกิดได้ตั้งแต่ครั้งแรกของการได้รับสารทึบรังสี อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Kim และคณะ (38) พบว่า การที่ผู้ป่วยเคยได้รับสารทึบรังสีมากกว่าหรือเท่ากับ 5 ครั้ง เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้เฉียบพลันรุนแรงที่มีภาวะช็อกกร่วมด้วย (anaphylactic shock) รวมทั้งผู้ป่วยส่วนใหญ่ให้ผลบวกจากการทดสอบทางผิวหนัง จึงมีความเป็นไปได้ที่จะมีการกระตุ้น

ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน การศึกษาของผู้วิจัยครั้งนี้ อาการแพ้ที่พบส่วนใหญ่มีระดับความรุนแรงน้อย (ร้อยละ 97.7) และไม่สามารถอธิบายกลไกของอาการแพ้ได้ เนื่องจากไม่ได้มีการทดสอบทางผิวหนัง (skin test) หรือการตรวจเลือดเพื่อหา specific IgE ร่วมด้วย จึงควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเพื่อยืนยันว่า อาการแพ้ดังกล่าวเกิดผ่านการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายหรือไม่

สำหรับค่าการทำงานของไต (eGFR) พบว่า ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด AAR ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Lee และคณะ (21) ที่ไม่พบความแตกต่างในการเกิด AAR ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีโรคไตเรื้อรัง (P=0.320) และการศึกษาของ Li และคณะ (20) ที่ไม่พบรายงานการเกิด AAR ในผู้ป่วยที่มีประวัติผ่าตัดไตหรือค่าการทำงานของไตบกพร่อง ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่าการทำงานของไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ คือ $eGFR \geq 90$ ml/min/1.73m² มีผู้ป่วยที่มีประวัติผ่าตัดไตเพียง 5 ราย ซึ่งอยู่ในกลุ่มควบคุม 3 ราย (มีค่า eGFR เท่ากับ 76.70, 71.25 และ 53.40 ml/min/1.73m²) และกลุ่มศึกษา 2 ราย (มีค่า eGFR เท่ากับ 93.80 และ 84.34 ml/min/1.73m²) ซึ่งหากพิจารณาจากค่า eGFR สามารถอนุมานได้ว่า สภาวะการทำงานของไตจึงไม่น่าจะส่งผลต่อการขจัดสารที่บ่งชี้แต่อย่างใด

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ การได้รับยาป้องกันอาการแพ้ (premedication) ที่ไม่สามารถป้องกันหรือลดความเสี่ยงของการเกิด AAR ได้ ปัจจุบันยังไม่มี guideline กำหนดชัดเจนว่าต้องให้ยาป้องกันอาการแพ้ในผู้ป่วยที่มีลักษณะแบบใด (8,39) ทั้งนี้ขึ้นกับการพิจารณาโดยแพทย์เป็นหลัก โดยคำนึงถึงประโยชน์ที่ได้รับกับความเสี่ยงจากการแพ้สารที่บ่งชี้ เหตุผลของการให้ยาป้องกันอาการแพ้ในการวิจัยนี้ คือ การที่ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้สารที่บ่งชี้มาก่อน (ร้อยละ 59.3) รองลงมา คือ มีประวัติแพ้อาหารทะเล (ร้อยละ 44.1) และมีประวัติโรคหอบหืด (ร้อยละ 18.6) (ผู้ป่วยบางรายอาจมีหลายปัจจัยร่วมกัน) ทั้งนี้การที่ไม่สามารถลดความเสี่ยงได้นั้น อาจเนื่องมาจากจำนวนตัวอย่างที่ได้รับยาป้องกันอาการแพ้ในการศึกษายังมีน้อย ดังนั้น การศึกษาในอนาคต อาจทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาป้องกันอาการแพ้และมีการควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง เช่น สูตรของยาป้องกันอาการแพ้ ระยะเวลาในการให้ยา รวมไปถึงระดับความรุนแรงของอาการแพ้ในอดีต เพื่อศึกษาผลหรือประสิทธิภาพของการให้ยาป้องกันอาการแพ้ในการลดอุบัติการณ์การแพ้สารที่บ่งชี้ต่อไป ข้อจำกัด

อีกประการหนึ่ง คือ การใช้ Naranjo's algorithm ในการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับสารที่บ่งชี้ที่สงสัย อาจยังมีข้อจำกัดบางประการ เช่น คำถามบางข้อที่ไม่สามารถตอบได้ เนื่องจากไม่มีการตรวจวัดระดับยาในเลือดและไม่มีการให้สารที่บ่งชี้ที่ก่อให้เกิด AAR ซ้ำแก่ผู้ป่วย

ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เก็บข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยนอกที่ได้รับสารที่บ่งชี้เพื่อการตรวจวินิจฉัยเท่านั้น ไม่ได้เก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่ได้รับสารที่บ่งชี้เพื่อการรักษา ซึ่งอาจมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องแตกต่างจากผลงานวิจัยนี้ หากมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้ อาจพบปัจจัยอื่นที่มีความสัมพันธ์กับ AAR ได้ การวิจัยในครั้งนี้มีบุคลากรและระยะเวลาในการศึกษาจำกัด และเป็นการศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราชเพียงแห่งเดียว สำหรับการวิจัยครั้งต่อไป อาจพิจารณาเพิ่มขนาดตัวอย่างและสถานที่ในการเก็บข้อมูล เพื่อให้ได้ข้อมูลที่หลากหลายและสามารถอ้างอิงไปยังกลุ่มประชากรทั่วไปที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยด้วยสารที่บ่งชี้ได้

สรุป

การศึกษาในครั้งนี้ พบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด AAR 6 ปัจจัย ได้แก่ อายุที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี ปริมาณสารที่บ่งชี้ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิกรัม อัตราเร็วในการบริหารสารที่บ่งชี้ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิกรัมต่อวินาที ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับสารที่บ่งชี่มาก่อน ผู้ป่วยที่เคยมีประวัติผื่นลมพิษไม่ทราบสาเหตุ และผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจเป็นโรคร่วม การทำงานในปัจจุบันของหน่วยตรวจรังสีวินิจฉัยโรงพยาบาลศิริราช ยังไม่ได้คำนึงถึงบางปัจจัยเหล่านี้ ดังนั้น ผลการวิจัยนี้อาจนำไปพัฒนาเกณฑ์ในการคัดกรองผู้ป่วยก่อนการได้รับสารที่บ่งชี้ การศึกษาในอนาคตควรเปรียบเทียบอุบัติการณ์การแพ้สารที่บ่งชี้ก่อนและหลังการปรับเกณฑ์การคัดกรองผู้ป่วย เพื่อดูผลลัพธ์ของการปรับเกณฑ์ดังกล่าว

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยและให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี อาจารย์และนักสถิติ (คุณชมจิรา การเกิดกลาง) เจ้าหน้าที่ทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยนี้ของโรงพยาบาลศิริราช ที่อำนวยความสะดวกให้ผู้วิจัย ทำ

ให้การวิจัยเป็นไปอย่างราบรื่นจนสำเร็จได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งบุคลากรทุกท่าน ณ ศูนย์ภาพวินิจฉัย (ผู้ป่วยนอก) ชั้นพื้นดิน และตึกเฉลิมพระเกียรติ และทีมเภสัชกรประจำหน่วยแพทย์

เอกสารอ้างอิง

1. Boyd B, Zamora CA, Castillo M. Managing adverse reactions to contrast agents. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2017; 25: 737-42.
2. Morcos SK. Barium preparations: safety issues. In: Thomsen HS, Webb JW, editors. *Contrast media: safety issues and ESUR guideline*. 3rd ed. Berlin: Springer; 2009. p. 239-42.
3. Kaufman DW. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 195-202.
4. Cochran ST. Anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 28-31.
5. Newmark JL, Mehra A, Singla AK. Radiocontrast media allergic reactions and interventional pain practice—a review. *Pain Physician* 2012; 15: 665-75.
6. Dickinson MC, Kam PC. Intravascular iodinated contrast media and the anaesthetist. *Anaesthesia* 2008; 63: 626-34.
7. Messenger JC, Casserly IP. Advances in contrast media and contrast injectors. *Cardiol Clin* 2009; 27: 407-15.
8. Davenport MS, Asch D, Cavallo J, Cohan R, Dillman JR, Ellis JH et al. *ACR manual on contrast media*. American College of Radiology [online]. 2018 [cited May 26, 2020]. Available from: www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual.
9. Egbert RE, De CN, Schoepf UJ, McQuiston AD, Meinel FG, Katzberg RW. Delayed adverse reactions to the parenteral administration of iodinated contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203: 1163-70.
10. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clement O, Barbaud A, Bircher A, et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005; 60: 150-8.
11. Gomez E, Ariza A, Blanca-Lopez N, Torres MJ. Nonimmediate hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 345-53.
12. Bellin MF, Stacul F, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, et al. Late adverse reactions to intravascular iodine based contrast media: an update. *Eur Radiol* 2011; 21: 2305-10.
13. Prakkamakul S, Lerdlum S. Incidence and severity of acute adverse reactions to intravenous iodinated contrast media: 8- year experience in King Chulalongkorn memorial hospital. *Asian Biomed* 2013; 7: 203-9.
14. Chatrapong S, Srinakaran J, Soommart Y, Direkrit. Risk factors associated with allergic to non-ionic contrast media in patient undergoing chest or abdominal computed tomography. *Srinagarind Medical Journal* 2005; 20: 93-8.
15. Pradubpongsa P, Dhana N, Jongjarearnprasert K, Janpanich S, Thongngarm T. Adverse reactions to iodinated contrast media: prevalence, risk factors and outcome—the results of a 3-year period. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013; 31: 299-306.
16. Goksel O, Aydın O, Atasoy C, Akyar S, Demirel YS, Misirligil Z, et al. Hypersensitivity reactions to contrast media: prevalence, risk factors and the role of skin tests in diagnosis—a cross-sectional survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155: 297-305.
17. Ho J, Kingston RJ, Young N, Katelaris CH, Sindhu sake D. Immediate hypersensitivity reactions to IV non-ionic iodinated contrast in computed tomography. *Asia Pac allergy* 2012; 2: 242-7.
18. Kobayashi D, Takahashi O, Ueda T, Deshpande GA, Arioka H, Fukui T. Risk factors for adverse reactions from contrast agents for computed tomography. *BMC Med Inform Decis Mak* 2013; 13: 1-6.
19. Ha SO, Kim DY, Sohn YD. Clinical characteristics of adverse reactions to nonionic low osmolality

- contrast media in patients transferred from the CT room to the emergency room. Springerplus 2016; 5: 1-7.
20. Li X, Liu H, Zhao L, Liu J, Cai L, Liu L, et al. Clinical observation of adverse drug reactions to non-ionic iodinated contrast media in population with underlying diseases and risk factors. *Br J Radiol* 2017; 90: 1-9.
 21. Lee SY, Kang DY, Kim JY, Yoon SH, Choi YH, Lee W, et al. Incidence and risk factors of immediate hypersensitivity reactions associated With low-osmolar iodinated contrast media: a longitudinal study based on a real-time monitoring system. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; 29: 444-50.
 22. Cha MJ, Kang DY, Lee W, Yoon SH, Choi YH, Byun JS, et al. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: a multicenter study of 196,081 patients. *Radiology* 2019; 293: 117-24.
 23. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The newcastle-ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [online]. 2019 [cited Jun 7, 2020]. Available from: www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
 24. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK, World Health Organization. Sample size for case-control studies. In: Lemeshow S, editors. *Adequacy of sample size in health studies*. Chichester: Wiley; 1990. p. 16-20.
 25. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 309: 466-9.
 26. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
 27. Dillman JR, Strouse PJ, Ellis JH, Cohan RH, Jan SC. Incidence and severity of acute allergic-like reaction to iv nonionic iodinated contrast material in children. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1643-7.
 28. Wang CL, Cohan RH, Ellis JH, Caoili EM, Wang G, Francis IR. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 409-15.
 29. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. a report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; 175: 621-8.
 30. Mikkonen R, Kontkanen T, Kivisaari L. Late and acute adverse reactions to iohexol in a pediatric population. *Pediatr Radiol* 1995; 25: 350-2.
 31. Mortelé KJ, Oliva MR, Ondategui S, Ros PR, Silverman SG. Universal use of nonionic iodinated contrast medium for CT: evaluation of safety in a large urban teaching hospital. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 31-4.
 32. Bootphaew T. Acute allergic-like reaction to intravenous non-ionic iodinated contrast material. *Bull Dept Med Sci* 2015; 57: 293-303.
 33. Jain S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview. *Dermatol Res Pract* 2014; 2014: 1-10.
 34. Laroche D, Vergnaud MC, Lefrancois C, Hue S, Bricard H. Anaphylactoid reactions to iodinated contrast media. *Acad Radiol* 2002; 9: 431-2.
 35. Morcos SK. Review article: Acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding. *Br J Radiol* 2005; 78: 686-93.
 36. Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, Brocker EB, Gross GE, Trautmann A. Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 666-70.
 37. Genovese A, Stellato C, Marsella CV, Adt M, Marone G. Role of mast cells, basophils and their mediators in adverse reactions to general anesthetics and radiopaque contrast media. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 110: 13-2

38. Kim MH, Lee SY, Lee SE, Yang MS, Jung JW, Park CM, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. PLoS One 2014; 9: 1-6.

39. Thomsen HS, Stacul F, Almen T, Bellin MF, Bertolotto M, Bongartz G et al. European society of urogenital radiology contrast media safety committee guidelines. European Society of Urogenital Radiology [online]. 2014 [cited May 26, 2020]. Available from: www.esur.org/guidelines/.

ภาคผนวก

ตารางแสดงรายละเอียดการประเมินคุณภาพงานวิจัยโดยใช้เกณฑ์ของ The Newcastle-Ottawa scale (23)

Quality assessment criteria	Acceptable	Goksel, et al (16)	Ho, et al (17)	Pradubpongs a, et al (15)	Kobayashi, et al (18)	Ha, et al (19)	Li, et al (20)	Lee, et al (21)	Cha, et al (22)
Selection									
- Representativeness of exposed cohort?/ Is the case definition adequate?/ Is the case definition adequate?	- Representative of average adult in community (age/sex/other factors)/Yes, with independent validation	-	*	-	-	*	-	*	-
- Selection of the non-exposed cohort?/ Representativeness of cases?	- Drawn from same community as exposed cohort/consecutive or obviously representative series of cases	*	*	*	*	-	*	*	*
- Ascertainment of exposure?/ Selection of controls?	- Secured record/structure interview/Community controls	*	*	*	*	-	-	*	*
- Demonstration that outcome of interest was not present at start of study?/ Definition of controls?	- Yes/No history of disease (endpoint)	-	*	*	*	*	*	*	*

ตารางแสดงรายละเอียดการประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ใช้เกณฑ์ของ The Newcastle-Ottawa scale (23) (ต่อ)

Quality assessment criteria	Acceptable	Goksel, et al (16)	Ho, et al (17)	Pradubpongs a, et al (15)	Kobayashi, et al (18)	Ha, et al (19)	Li, et al (20)	Lee, et al (21)	Cha, et al (22)
Comparability									
- Study controls for age/sex or the most important factor?	- Yes	*	*	*	*	*	*	*	*
- Study controls for any additional factor	- Premedication prior CT scan, Type of ICM (ionic-CM/nonionic-CM), duration and severity of adverse allergic reaction	-	-	-	-	-	-	*	*
Outcome/Exposure									
- Assessment of outcome?/ Ascertainment of exposure?	- Independent blind assessment, record linkage/ Secure record, Structured interview by healthcare practitioner	*	*	*	*	*	*	*	*
- Was follow-up long enough for outcome to occur?/ Same method of ascertainment of cases/controls?	- Yes/Yes	*	*	*	*	*	*	*	*
- Adequacy of follow-up of cohorts?/ Non-response rate?	- Complete follow-up, or subjects lost to follow-up unlikely to introduce bias/ Same for both groups	-	*	-	*	*	-	*	-
Overall quality score (maximum=9)		5	8	6	7	6	5	9	7