

10-1-1984

## การแพทย์

จรงจิตร์ งามไพลย์

เสาวนีย์ จำเดิมเพ็ญจิตก

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

---

### Recommended Citation

งามไพลย์, จรงจิตร์ and จำเดิมเพ็ญจิตก, เสาวนีย์ (1984) "การแพทย์," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 28: Iss. 10, Article 2.

DOI: <https://doi.org/10.58837/CHULA.CMJ.28.10.2>

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol28/iss10/2>

This Special Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

---

การแพทย์

## การแพ้ยา

จรงค์จิตรี งามไพบุลย์\*  
เสาวนีย์ จำเดิมแผ่จตี\*<sup>\*</sup>

Ngampaiboon J, Chumdermpadetsuk S. Drug allergy. Chula Med J 1984 Oct ; 28 (10) : 1073-1087

*During drug administration, adverse drug reaction is the most common complication. It may be from the drug's pharmacokinetic per se or combination with infection and preexisting pathology. Drug allergy is one of the most common and important side effects because of its frequency, morbidity and mortality. The incidence is approximately 25 % of all adverse drug reactions encountered. Antibiotics, especially penicillins and sulfonamides are the major causes. There are diversities of clinical manifestations but dermatologic manifestation is the most common finding. Any drug can elicit one or more types of hypersensitivity reaction but anaphylaxis type is the most common life threatening reaction. History and clinical manifestations are most helpful in the diagnosis. There is no single laboratory investigation that can establish a definite diagnosis, because the drug usually is metabolized into many degradation products and all of these are capable of causing hypersensitivity reactions.*

*Discontinuation of the suspected drug is recommended for treatment as well as a mean of indirect support of the diagnosis. Antihistamine and, or corticosteroid have a role in the treatment of some reaction. Careful consideration each time when prescribing a drug and weighing the benefit vs side effects are the best mean of prophylaxis against drug allergy and other unwanted side effects.*

\* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปัจจุบันมีโรคต่าง ๆ มากมาย และมีคนคิดค้นตัวยาคือต่าง ๆ เพื่อรักษาโรคกันมากขึ้น บางครั้งการรักษาโรคบางอย่างอาจต้องใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน และเมื่อเกิดมีอาการซึ่งเป็นผลจากการใช้ยา ก็อาจมีปัญหว่าเกิดจากยาตัวไหน จะหยุดยาตัวไหน หรือเปลี่ยนเป็นยาอะไรดี ซึ่งอาจจะเรียกอาการต่าง ๆ เหล่านี้ว่า ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์จากยา

### การจำแนกปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา<sup>(1)</sup>

#### ก. Universal risk

1. พิษยา (toxic effect) อาจเกิดจาก

— overdose ยาเกินขนาด ทำให้เกิดอาการเป็นพิษตามเภสัชวิทยาของยา ซึ่งขึ้นอยู่กับ ระดับความเข้มข้นของยาในร่างกาย หรือในอวัยวะใด อวัยวะหนึ่ง

— ฤทธิ์ข้างเคียง เป็นอาการที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อให้ได้ยาในระดับรักษา เป็นปฏิกริยาที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ เช่น อาการง่วง ซึม หลังจากใช้ยาต้านฮีสตามีน หรืออาการใจสั่นเมื่อใช้ยา epinephrine เป็นต้น

— ฤทธิ์ที่แสดงอาการภายหลัง (delayed expression) อาการจะแสดงออกมาช้า ๆ เช่น teratogenic drug ที่ทำให้เกิดความ

พิการในทารกถ้ามารดารับประทานขณะตั้งครรภ์ เช่น thalidomide ทำให้เกิดความพิการของแขนขา (phocomelia) หรือยาที่เป็น carcinogenic เช่น พวกลูกศรโมน เป็นต้น

2. ภาวะติดเชื้อแทรกซ้อน (superinfection) ซึ่งเป็นผลจากการใช้ยาบางชนิด เช่น การใช้ยาปฏิชีวนะครอบคลุมกว้าง หรือการใช้เคมีบำบัดระยะยาว อาจจะทำให้เกิดการติดเชื้อรา หรือ opportunistic infection

3. ปฏิกริยาระหว่างกันของยา (Drug interactions) เป็นปฏิกริยาระหว่างยาต่อ pharmacokinetics ของยาอีกชนิดหนึ่ง ซึ่งอาจจะออกฤทธิ์เสริมกันหรือต้านกันหรือรบกวนในด้าน การดูดซึม การออกฤทธิ์ หรือการขับถ่าย เป็นต้น

บ. Disease-associated ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์จากโรคที่เป็นอยู่

1. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตเลวลง จะมีผลต่อเมตาบอลิซึมของยา ทำให้ยาถูกทำลายหรือขับถ่ายน้อยลง มีโอกาสเป็นพิษง่ายขึ้น ดังนั้น ในผู้ป่วยเหล่านี้จึงจำเป็นต้องทราบความรุนแรงของโรค และให้ยาแบบดัดแปลง (modified dose or interval) ให้เหมาะสม

2. ภาวะที่ดูลักษณะอาการแพ้ยา

— Jarisch—Herxheimer reactions<sup>(1,2,3)</sup> คือ ปฏิกริยาที่เกิดเมื่อใช้ยาปฏิชีวนะรักษาโรคติดเชื้อบางชนิด ทำให้มีการปลดปล่อย microbial antigen หรือ endotoxin ทำให้เกิดอาการไข้สูง หนาวสั่น ปวดศีรษะ ต่อมน้ำเหลืองโต มีผื่นขึ้น มีบวมตามตัวเป็นแห่งๆ ที่สำคัญคือจะทำให้อาการของโรคกำเริบขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งผื่นที่ผิวหนังและถึงแม้จะใช้ยาตัวเดิมต่อไป อาการคนไข้ก็จะกลับดีขึ้นและหายได้ เช่น ในรายที่ใช้เพนนิซิลลินรักษาซิฟิลิส, leptospirosis; กลอแรมเฟนิคอลลรักษาไข้รากสาดน้อย ซิฟิลิส brucellosis; เตตราซัยคลิน รักษา relapsing fever; thiazobenzazole รักษา strongyloidiasis หรือซัลโฟนรักษาโรคเรื้อน เป็นต้น

— ปฏิกริยาของแอมพิซิลลิน ต่อ infectious mononucleosis และโรคอื่น ๆ คนไข้ที่เป็น infectious mononucleosis พบว่ามีผื่นขึ้นได้จากโรคเองร้อยละ 10—16<sup>(4,5)</sup> แต่ถ้าให้แอมพิซิลลินรักษาแล้วจะทำให้พบผื่นเพิ่มขึ้นได้อีกคือร้อยละ 95<sup>(4)</sup> ทั้งที่อัตราการแพ้ ampicillin พบได้ร้อยละ 3—22<sup>(4)</sup> ในประชากรส่วนใหญ่ แต่ถ้าใช้เพนนิซิลลินจะพบผื่นได้ร้อยละ 43 ในขณะที่การใช้เตตราซัยคลินพบผื่นได้ร้อยละ 12 จึงเห็นได้ว่าการใช้เพนนิซิลลิน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง

แอมพิซิลลินในการรักษาคนไข้ infectious mononucleosis จะทำให้เกิดผื่นขึ้นได้มากกว่าปกติ สาเหตุที่แท้จริงไม่มีใครอธิบายได้ แต่คิดว่าโรคทำให้ร่างกายเกิดภาวะภูมิไวเกินต่อยาชั่วคราว<sup>(4,6)</sup> เพราะพบว่าในคนไข้กลุ่มนี้สามารถจะใช้ยาแอมพิซิลลินได้ในภายหลังโดยที่ไม่มีอาการข้างเคียง สำหรับโรคติดเชื้อไวรัสชนิดอื่น ๆ ที่อาจจะพบผื่นขึ้นได้เมื่อให้แอมพิซิลลิน ก็คือ cytomegalovirus<sup>(7)</sup> นอกจากนี้ยังอาจจะพบผื่นขึ้นได้ในโรค lymphocytic leukemia,<sup>(8)</sup> hyperuricemia<sup>(9)</sup> เป็นต้น

**ก. Co-incidental** คือ ภาวะที่พบร่วมกับการใช้ยาแล้วมีอาการเกิดขึ้นโดยบังเอิญ เช่น ในโรคไข้ออกผื่นที่เกิดจากเชื้อไวรัส ซึ่งมักจะพบในเด็กเล็กอายุต่ำกว่า 1 ปี โดยที่เด็กจะมีอาการตัวร้อนและมักจะได้รับการรักษาโดยมียาปฏิชีวนะรวมอยู่ด้วย และเมื่อเกิดมีผื่นขึ้น ก็จะมีปัญหาว่าเป็นผื่นจากเชื้อไวรัสหรือผื่นจากการแพ้ยา แต่ถ้าซักประวัติและตรวจร่างกายโดยละเอียดก็อาจจะบอกได้ เพราะโอกาสแพ้ยาในเด็กเล็กมีน้อยมาก สำหรับโรค Stevens—Johnson syndrome นั้น ยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่นอน มีผู้รายงานถึงสาเหตุว่า อาจเกิดจากการแพ้ยา<sup>(10)</sup> หรือเกิดจากการติดเชื้อไวรัส<sup>(11)</sup> เช่น Herpes simplex virus, เชื้อ Mycoplasma pneumoniae, Histoplas-

mosis,<sup>(12)</sup> หรือการติดเชื้อแบคทีเรียพวก  $\beta$ -hemolytic streptococci ที่คือ<sup>(12)</sup>

### จ. Risk to a susceptible subpopulation

— intolerance คือภาวะที่คนไข้ทนต่อยาในขนาดปกติไม่ได้ ต้องใช้ยาขนาดต่ำกว่าปกติ

— idiosyncrasy คือภาวะที่เกิดปฏิกิริยาผิดปกติเมื่อใช้ยาในขนาดปกติโดยไม่เกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา หรือระบบภูมิคุ้มกัน

— allergy คือภาวะภูมิไวเกินต่อยาถึงแม้ขนาดของยาจะเพียงเล็กน้อยก็ตาม โดยทั่วไปเราจะนึกถึงสภาวะนี้ในกรณีต่อไปนี้<sup>(2)</sup> คือ

1. พบเป็นจำนวนน้อยในประชากรทั่วไปและอาการอาจเกิดเมื่อใช้ยาขนาดน้อยก็ได้

2. โดยปกติ การใช้ยาครั้งแรกจะไม่มีปฏิกิริยาอะไร

3. อาการแสดงที่พบไม่เหมือนผลทางเภสัชวิทยาของยานั้น

4. ถ้าให้ยาชนิดนั้นอีกก็จะเกิดอาการเช่นเดียวกัน

5. อาการแสดงจะหายไปหลังจากหยุดยาแล้วประมาณ 3-5 วัน

6. เพนนิซิลลิน และซัลโฟนาไมด์ เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด

7. อาจจะมีอีโอสิโนฟิลสูงในเลือดหรือในเนื้อเยื่อ

จะเห็นได้ว่าปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามียู่หลายลักษณะ อุบัติการณ์ที่พบจากการศึกษาในต่างประเทศมีตั้งแต่ร้อยละ 10.2-30.9<sup>(13)</sup> แต่จากการศึกษาผู้ป่วยในของโรงพยาบาลรามาธิบดีพบเพียงร้อยละ 11.5<sup>(18)</sup> เป็นจากอาการข้างเคียงของยาร้อยละ 44.2 และจากปฏิกิริยาภูมิแพ้ร้อยละ 38 จะเห็นได้ว่าปฏิกิริยาภูมิแพ้จากการใช้ยาเป็นสิ่งสำคัญ เพราะพบได้บ่อย มีอัตราเสี่ยงต่อชีวิตผู้ป่วย จึงควรระวังจนจัดให้ได้อย่างเร่งด่วน และหาทางหลีกเลี่ยงและป้องกันไม่ให้เกิดขึ้นมาอีก เพราะอาจจะเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ ต่างจากผลข้างเคียงของยาเพราะหลีกเลี่ยงไม่ได้ และอันตรายก็ไม่ถึงชีวิตถ้าเราได้บอกให้ผู้ป่วยทราบและระวังตัวเอง ดังนั้น ผู้เขียนจึงอยากจะทบทวนถึงผลของปฏิกิริยาแพ้ยาโดยละเอียด

### ปฏิกิริยาการแพ้ยา

อุบัติการณ์ แต่เดิมสมัยที่ยังไม่มียากลุ่มซัลโฟนาไมด์ ใน ค.ศ. 1930 อุบัติการณ์แพ้ยานั้นน้อยมากประมาณร้อยละ 0.5-1.5<sup>(14)</sup> หลังจากนั้นมาจนในปัจจุบัน อุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็น

ร้อยละ 2-3<sup>(1)</sup> ในคนไข้ทั่วไป คิดเป็นร้อยละ 25 ของปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ทั้งหมด<sup>(15)</sup> ยาปฏิชีวนะเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการแพ้ เพราะใช้บ่อย<sup>(18,16)</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยาพวกเพนนิซิลลิน และซัลโฟนาไมด์ อาการแสดงที่พบบ่อยคือ ทางระบบผิวหนัง<sup>(19)</sup> จากการศึกษาในประเทศฟินแลนด์<sup>(7)</sup> พบผื่นแบบ exanthemata (maculopapular, morbiliform และ erythematous rashes) ร้อยละ 46 เป็นลมพิษร้อยละ 23, fixed eruption ร้อยละ 10, erythema multiforme ร้อยละ 5.4 และอื่น ๆ อีกน้อยกว่าร้อยละ 5 ในแต่ละชนิด อัตราตายจากการแพ้ยาประมาณ 1 : 10,000 แต่ถ้าจากเพนนิซิลลิน ประมาณ 1 : 50,000<sup>(1)</sup>

ปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดอาการ<sup>(1)</sup> คือ

1. เกี่ยวข้องกับพันธุกรรม เนื่องจากการทำงานของเอ็นไซม์ acetyltransferase อาจเร็ว หรือช้า คือในพวกที่มีการทำงานของเอ็นไซม์ช้า (slow acetylators) จะมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้มากกว่าพวกที่มีการทำงานของเอ็นไซม์เร็ว (fast acetylators) เพราะยาจะถูกเมตาบอลิซึมช้ากว่าทำให้มี biologic half life นานกว่า

2. เกี่ยวกับอายุและเพศ พบว่าไม่มี ความแตกต่างกันในโอกาสที่จะเกิดอาการแพ้ยา

3. ในคนไข้ที่มีภาวะอิมมูโนถูกกด (immunosuppressed patients) ซึ่งอาจจะเกิดจากการติดเชื้อไวรัส หรือการใช้ยา จะทำให้มี suppressor T cell ต่ำลง ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการสร้าง IgE antibody จึงทำให้เกิดอาการแพ้ง่ายขึ้น

4. วิธีการใช้ยา การทาจะเป็นการกระตุ้น ให้เกิดอาการแพ้ยาได้มากที่สุด ส่วนการรับประทานจะกระตุ้นน้อยที่สุด และการให้ยาเข้าทางหลอดเลือดจะกระตุ้นน้อยกว่าการให้ยาเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าใต้ผิวหนัง

### กลไกการเกิดอาการ

แอนติเจนอาจแยกเป็น 2 ชนิด คือ แอนติเจนสมบูรณ์ (complete antigen) หมายถึงสารที่มีโมเลกุลใหญ่ ๆ เช่น ซีรัม หรือ organ extract กับแอนติเจนไม่สมบูรณ์ (incomplete antigen หรือ hapten) คือสารที่มีโมเลกุลเล็ก ๆ จะต้องไปรวมกับโปรตีนในร่างกายให้เป็น แอนติเจนสมบูรณ์

Parker<sup>(18)</sup> ได้ทำการศึกษาพบว่า ยาส่วนใหญ่เมื่อเข้าไปในร่างกายจะเกิดการเปลี่ยนแปลงโดยเอ็นไซม์ให้เป็น metabolic degradation products ต่าง ๆ ซึ่งส่วนมากจะมีน้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า 1,000 ดัลตัน จึงทำตัวเป็นแอนติเจนไม่สมบูรณ์ ซึ่งจะต้องไปรวมตัวกับโปรตีนของอวัยวะต่าง ๆ ให้เป็น

แอนติเจนสมบูรณ์ จึงจะสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันทานและเกิดเป็นปฏิกิริยาภูมิแพ้เกิดขึ้น

สำหรับ T-lymphocyte<sup>(19)</sup> นั้น เชื่อกันว่าจะถูกกระตุ้นโดยโปรตีนที่เป็น carrier แล้ว  $\beta$ -lymphocyte จะเป็นตัวสร้าง anti-hapten antibody เมื่อถูกกระตุ้นโดย hapten สารที่จะเป็นแอนติเจนที่ดีต้องมีตำแหน่งเชื่อมกับโมเลกุลของแอนติบอดีหลายจุด การเชื่อมกันนี้จะทำให้แอนติบอดีโมเลกุลที่ละลายในซีรัมสามารถมีปฏิกิริยากับคอมพลีเมนต์ และปล่อยสาร cytoactive peptides ได้ การเชื่อมกันระหว่าง cell bound antibody molecule หรือ antigen receptors บน lymphocytes ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในผนังเซลล์ ซึ่งมีความสำคัญในการหลั่งสารพวก lymphokines หรือทำให้เกิดมี lymphocytes transformation ขึ้น

นอกจากตัวยาเองแล้ว อาจแพ้สารผสมในตัวยาซึ่งได้แก่

1. สารที่ใช้เป็นยาแก้ปวด เช่น ethylenediamine, paraben สารแต่งสี, รส
2. โปรตีนแปลกปลอม ในการเตรียมยาได้ไม่บริสุทธิ์
3. การแพ้ข้ามชนิดยา จากยาที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายกัน เช่น เพนนิซิลลิน และ cephalosporin, ยาในกลุ่มซัลฟา

อาการแสดงจากการแพ้ยาแบ่งตามปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันได้เป็น<sup>(14)</sup>

ก. ปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดที่ 1 anaphylaxis, angioedema ลมพิษมักจะเกิดอาการอย่างรวดเร็วภายใน 30 นาทีหลังจากได้ยา คนไข้จะมีอาการหอบ แน่นหน้าอก หายใจลำบาก กล้องเสียงบวม ความดันโลหิตต่ำ มีผื่นคันหรือลมพิษ หัวใจเต้นไม่สม่ำเสมอหมดสติ และตายได้ในเวลาอันรวดเร็ว ปัจจุบันเพนนิซิลลินเป็นยาที่ทำให้เกิดการแพ้แบบนี้ได้บ่อยที่สุด การรับประทาน<sup>(20)</sup> การทาหรือการทำทดสอบผิวหนังด้วยเพนนิซิลลินก็ทำให้เกิดภาวะนี้ได้

มียาหลายชนิดที่ทำให้เกิดภาวะนี้ได้ เช่น สเตียรอยด์, ไซนัส, สารสกัดแอนติเจน ซีรัมชาลิไซเลต เป็นต้น

สำหรับอาการที่คล้ายภาวะ anaphylaxis แต่ไม่ได้เกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันซึ่งเรียกว่า anaphylactoid หรือ pseudo-allergic reaction<sup>(21,22)</sup> ก็อาจจะเกิดจากยาได้หลายชนิดเช่นกัน เช่น สารรังสีทึบแสง, polymyxins, ยาชา แอสไพริน และยาประเภทฝิ่นโดยที่ยาเหล่านี้ ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ mast cell ทำให้มีการปล่อย histamine (histamine releaser) เช่นเดียวกับพิษ (venoms) ของพวกแมลงต่าง ๆ



## ข. ปฏิกริยาภูมิไวเกินชนิดที่ 2

1. Hematologic reactions พบได้  
ประมาณร้อยละ 8<sup>(23)</sup> ของปฏิกริยาไม่พึง  
ประสงค์

1.1 โลหิตจางจากเม็ดเลือดแดง  
แตกเพราะยา มีได้หลายกลไก เช่น

– hapten cell type ตัวอย่าง  
ยาที่พบทำให้เกิดได้บ่อยคือ เพนนิซิลลิน เรา  
พบว่าจะมี metabolic degradation products  
ของยาเคลือบอยู่ที่ผิวของเม็ดเลือดแดง และ  
เม็ดเลือดแดงจะถูกทำลายโดย reticuloendo-  
thelial system ไม่มีการใช้คอมพลีเมนต์ ไม่มี  
การแตกตัวของเม็ดเลือดแดงในหลอดเลือดและ  
direct Coombs' test ให้ผลบวก มีreticulocytes  
สูง ประมาณร้อยละ 3 ของผู้ป่วยที่ได้รับเพนนิ-  
ซิลลินทางหลอดเลือดดำจะให้ผลบวกต่อ direct  
Coombs' test<sup>(6)</sup> ยาตัวอื่นๆ ที่อาจพบได้มี cepha-  
losporins, rifampin, ซัลโฟนาไมด์ เป็นต้น

– innocent bystander type  
พวกถูกกลืน คือยาจะรวมกับแอนติบอดีและ  
คอมพลีเมนต์ เป็น immune complex และไป  
เกาะที่เม็ดเลือดแดงอย่างหลวมๆ ทำให้เม็ดเลือด  
แดงแตกในหลอดเลือด เกิด hemoglobinemia,  
hemoglobinuria อาจรุนแรงทำให้ไตวายได้  
ตัวอย่างยาที่ทำให้เกิดเช่น aminosalicic

acid, isoniazid, phenacetin, chlorproma-  
zine, ควินิน เป็นต้น

– autoimmune type จะพบ  
แอนติบอดีเป็น IgG และมี Rh specificity  
อาจจะพบ autoantibodies ได้ กลไกที่แท้จริง  
ยังไม่ทราบ ตัวอย่างยาที่พบ คือ methyldopa,  
levodopa

1.2 เกร็ดเลือดต่ำ<sup>(24)</sup> กลไกการ  
เกิด คิดว่าส่วนมากเกิดจากถูกกลืนเช่นกัน  
โดยมีแอนติบอดีเป็น IgG และมีคอมพลีเมนต์  
มาเกี่ยวข้องด้วย อาจจะพบว่ามีจุดเลือดออกที่  
ผิวหนังและเยื่อ นอกจากนี้ อาจจะมีไข้และ  
อาการหนาวสั่นนำมาก่อน จำนวนเกร็ดเลือดจะ  
ต่ำลงภายใน 30 นาที ถ้าเจาะไขกระดูกพบว่า  
megakaryocytes อาจจะปกติหรือเพิ่มจำนวน  
ก็ได้ ยาที่ทำให้เกิด เช่น acetaminophen,  
acetylsalicylic acid, aminosalicic acid,  
cephalothin, hydantoin, isoniazid, levodopa,  
penicillamine, phenacetin, phenylbutazone,  
rifampin, ซัลโฟนาไมด์, ควินิน เป็นต้น

1.3 Granulocytopenia เกิดจาก  
ปฏิกริยา bystander type อาการนำคือไข้  
หนาวสั่น และจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำลง ยาที่  
พบทำให้เกิดอาการได้บ่อย<sup>(28)</sup> คือ ซัลโฟนา-  
ไมด์ และ ยาต้านไทรอยด์ ในบรรดายาปฏิชีวนะ  
trimethoprim-sulfamethoxazole พบได้  
บ่อยมาก นอกจากนี้ยังมียาพวก aminopyrine,

dipyron, methyl dopa, phenylbutazone propanolol ที่ทำให้เกิดได้

ส่วน aplastic anemia ที่เกิดจากยา นั้นส่วนมากเกิดจากพิษยา หรือ idiosyncratic bone marrow depression เช่น กลอแรม-เฟนนิคอล phenylbutazone

1.4 อีโอสีโนฟิลในเลือดสูงมักจะเกิดร่วมกับอาการแพ้อื่นๆ ยาที่พบว่าทำให้เกิด เช่น ยาปฏิชีวนะ allopurinol, penicillamine และ phenothiazines

2. interstitial nephritis<sup>(25)</sup> เป็นอาการทางไตที่แสดงว่าเกิดจากการแพ้ยาที่พบบ่อยที่สุด จะมีอาการไข้ ผื่นขึ้น อาจจะมีอีโอสีโนฟิลในเลือดสูง พบเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะเป็นสิ่งสำคัญที่สุดร่วมกับมีไข่ขาวในปัสสาวะ มีเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ และอาการไตวาย ยาที่พบเป็นสาเหตุที่บ่อยและสำคัญ คือ methicillin<sup>(8)</sup> นอกจากนี้ก็มี cephalothin, furosemide, polymyxin B, ซัลโฟนาไมด์

### ค. ปฏิกริยาภูมิไวเกินชนิดที่ 3

1. serum sickness<sup>(2)</sup> มักจะเกิดอาการตั้งแต่สองสามวันจนถึงสามอาทิตย์หลังจากเริ่มให้ยา โดยจะมีอาการของลมพิษ, ปวดบวมตามข้อ, ไข้ ต่อมน้ำเหลืองโต ตับ ม้ามโต และมีการเปลี่ยนแปลงที่ผิดปกติทางปัสสาวะ ยาที่พบบ่อยคือ xenogenic sera เพนนิซิลลิน

cephalosporins, ซัลโฟนาไมด์ hydralazine, phenylbutazone และ thiouracils.

2. Drug-induced SLE<sup>(1)</sup> คนไข้จะมีอาการต่าง ๆ คล้าย SLE มาก คือ มีไข้ ต่อมน้ำเหลืองโต ปวดข้อ เจ็บหน้าอก (pleuritic pain) ตับ ม้ามโต ผื่นขึ้น รวมทั้งมีความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ คือ ESR สูง ซีด เม็ดเลือดขาวต่ำ anti-nuclear antibody titer ให้ผลบวก พบ LE cell ในเลือด แต่ที่สำคัญที่ต่างจากโรค SLE<sup>(21)</sup> คือ คอมพลีเมนต์ปกติ anti-DNA antibodies ให้ผลลบ และไม่บ่อยพบมีความผิดปกติทางไตร่วมด้วย ยาที่พบว่าทำให้เกิดได้บ่อย คือ hydralazine, chlorpromazine, isoniazid, penicillamine, phenytoin

3. ไข้จากยา พบได้ประมาณร้อยละ 3-5<sup>(26)</sup> มักจะเกิดภายหลังได้รับยาแล้วประมาณ 7-10 วัน ไข้อาจสูงลอยตลอดเวลา หรือขึ้น ๆ ลง ๆ อาจจะมีเพียงอย่างเดียวหรือเกิดร่วมกับอาการ serum sickness ก็ได้ อาการคนไข้มักจะดีและไม่มีภาวะหัวใจเต้นเร็ว<sup>(3)</sup> ยาที่พบบ่อย เช่น เพนนิซิลลิน ซัลโฟนาไมด์ barbiturate, methyl dopa, ซาลิไซเลท เป็นต้น

4. เส้นเลือดอักเสบทั่วไปหรือที่ผิวหนัง - เส้นเลือดที่ผิวหนังอักเสบ มักจะมีอาการเป็นผื่นเลือดออกที่คลำได้ (palpable

purpura) ที่ขา ร่วมกับกรมีไข้ ปวดข้อ และ  
ความผิดปกติของเส้นประสาทส่วนปลายด้วย

— เส้นเลือดทั่วไปอักเสบ มักจะ  
เกิดกับทุกอวัยวะ เช่น ผิวหนัง, ไต และปอด  
โดยทำให้เกิด necrotizing angitis ของเส้น  
เลือดเล็กๆ ยาพวก ซัลโฟนาไมด์ พบทำให้เกิด  
บ่อยที่สุด นอกจากนี้ก็มี hydantoins, เพน-  
นิซิลลิน phenylbutazone, ไอโอไต allopuri-  
nol เป็นต้น

#### ง. ปฏิกริยาภูมิไวเกินชนิดที่ 4

1. ผิวหนังอักเสบจากการสัมผัส พบ  
โดยการใช้อยาเฉพาะที่ อาจเกิดจากการ  
แพ้ยาหรือสารกันบูดที่อยู่ในยากี้ได้ ยาที่พบ  
บ่อยคือ ซัลโฟนาไมด์, เพนนิซิลลิน ethy-  
lenediamine, paraben เป็นต้น

2. ปฏิกริยาในช่องปอดชนิดเฉียบพลัน  
ที่พบจาก nitrofurantoin<sup>(27)</sup> ทำให้เกิดมี  
อาการไข้ได้ร้อยละ 70 หายใจลำบากร้อยละ  
34 ผื่นแดงร้อยละ 23 ไอร้อยละ 26 รังสีภาพ  
ปอดพบมี infiltration ร่วมกับมีน้ำในช่องปอด  
ได้ร้อยละ 15 eosinophilic pneumonitis อาจ  
จะพบได้ในยาจำพวกสูบเข้าปอด เช่น cromol-  
yn<sup>(28)</sup>, beclomethasone dipropionate แต่  
อุบัติการณ์เกิดยังพบน้อย

3. ปฏิกริยาแพ้แสง (photoallergic  
reaction) มักจะเกิดภายหลังได้ยาประมาณ

5-21 วัน อาจจะเป็นผื่น บวม แดง ลมพิษ  
หรือ eczema โดยพลังงานแสงอาทิตย์ไปทำให้  
ยาที่ทาหรือรับประทานนั้นไปรวมกับโปรตีนที่  
ผิวหนัง และกระตุ้นให้เกิดอาการในบริเวณที่  
สัมผัสกับแสงแดด ตัวอย่างที่พบ เช่น prome-  
thazine, psoralens, ซัลโฟนาไมด์ para-  
aminobenzoic acid esters เป็นต้น

4. ปฏิกริยาอื่น ๆ เช่น สมอและไซ-  
สันหลังอักเสบ หลังจากให้วัคซีนไวรัสมีชีวิต  
หรือตัวอ่อนจากยา halothane, isoniazid,  
methyldopa

นอกจากนี้ยังมีผื่นแพ้ยาอีกหลายชนิด  
ซึ่งบางชนิดก็คิดว่าเกิดจากปฏิกริยาภูมิแพ้แบบ  
ที่ 4 เช่น fixed drug eruption และก็ยังมียีก  
หลายชนิดซึ่งยังไม่ทราบกลไกการแพ้ เช่น  
maculopapula rash, erythema multiforme,  
toxic epidermal necrolysis, erythema  
nodosum, exfoliative dermatitis และ bul-  
lous eruption เป็นต้น

ในบางครั้งปฏิกริยาภูมิไวเกินจากการแพ้  
ยาอาจมีมากกว่าหนึ่งชนิด แต่อาการแสดงทาง  
คลินิกอาจแสดงออกให้เห็นเด่นชัดเพียงปฏิ-  
กริยาภูมิไวเกินชนิดเดียวเท่านั้น และบางครั้ง  
อาจแยกจากโรคที่เป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยต้อง  
ใช้ยาได้ยาก โดยเฉพาะการเกิดผื่นจากติดเชื้อ  
ไวรัสหรือจุลินทรีย์อื่น ๆ

## การวินิจฉัยการแพ้ยา อาศัย

1. การซักประวัติ และการตรวจร่างกาย โดย

— จะต้องรู้ถึงยาที่ใช้ทุกชนิด ถึงแม้ว่ายานั้นจะไม่มีอันตรายหรืออาจจะใช้มาก่อนเกิดอาการ หรือใช้มานานแล้วก็ตาม

— พยายามหาความสัมพันธ์ระหว่างอาการและเวลาที่เริ่มใช้ยา โดยทั่วไปแล้วอาการมักจะเกิดภายหลังใช้ยาแล้วประมาณ 7-10 วัน

— จะต้องรู้วิธีการใช้ยา ขนาดของยา ระยะเวลาที่ใช้ยา รวมทั้งยาที่เคยได้รับมาก่อน เพราะอาการแพ้มักจะเกิดกับการใช้ยาบ่อย ๆ เป็นระยะ ๆ และขนาดสูง

— ดูอาการและอาการแสดงที่นำมามา โดยหาความสัมพันธ์กับยาที่ใช้ว่ามักจะเกิดร่วมกันได้หรือไม่

— อาการแสดงที่หายไปหรือดีขึ้นภายหลังหยุดยาและอาการที่เกิดใหม่เมื่อได้ยาใหม่ จะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัย

— ตรวจร่างกายโดยละเอียด เพื่อหาสาเหตุอื่นที่อาจจะทำให้เกิดอาการนั้น ๆ ได้

## 2. การตรวจทางอิมมูโนวิทยา

2.1 การทำทดสอบผิวหนัง เพื่อดูปฏิกิริยาภูมิแพ้ที่เกิดจาก IgE จำเป็นจะต้องใช้ multideterminant molecules ซึ่งยาส่วน

มากจะมีโมเลกุลเล็กมากและไม่ค่อยรวมตัวกัน มียาบางชนิดเท่านั้นที่อาจจะรวมตัวกัน หรือรวมกับโปรตีนที่ผิวหนังให้เป็น multideterminant molecules และยาที่จะใช้ทำทดสอบต้องไม่เข้มข้นเกินไปหรืออยู่ในกลุ่มที่ทำให้ซีรัมมีนหลังได้โดยตรง ในปัจจุบันนี้มียาเพียงตัวเดียวที่ใช้นำมาทดสอบและเชื่อถือได้คือ เพนนิซิลลิน เพราะมีผู้ศึกษา degradation products ของยาตัวนี้กันมาก และพบว่าที่สำคัญมี 2 กลุ่ม<sup>(6)</sup> คือ major antigenic determinant (penicilloyl-polylysine) ซึ่งมีขายในท้องตลาดชื่อ "Pre-Pen" กับ minor determinant mixture ซึ่งไม่มีทำขายในท้องตลาด จึงอาจจะเตรียมโดยใช้สารละลายเพนนิซิลลิน จี ทั้งไว้ 7 วันมาทำการทดสอบทางผิวหนังได้ และตัว minor determinant mixture นี้ มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบที่ I ดังนั้นในการทำทดสอบผิวหนังในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาเพนนิซิลลิน ควรจะทำทั้ง major และ minor determinant mixture George<sup>(29)</sup> และคณะได้ทำการศึกษาถึงการทำทดสอบผิวหนังในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้เพนนิซิลลิน พบว่าในผู้ป่วยที่ให้ประวัติว่าแพ้เพนนิซิลลิน ทำทดสอบให้ผลบวกร้อยละ 19 ถ้ามีประวัติแพ้รุนแรงแบบ anaphylaxis ให้ผลบวกร้อยละ

46 ประวัตินี้เป็นลมพิษให้ผลบวกร้อยละ 17 แต่ถ้าประวัติแพ้เป็นผื่นให้ผลบวกเพียงร้อยละ 7 และในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติเลย ยังให้ผลบวกได้ร้อยละ 7 ส่วนการทำ delayed skin test นั้นพบว่า ประมาณร้อยละ 15 ให้ผลบวกในคนไข้ที่แพ้เพนนิซิลลิน<sup>(6)</sup> และโอกาสที่จะเกิดอาการแพ้ เพนนิซิลลิน จะลดลงในผู้ป่วยที่ให้ผลลบกับการทำทดสอบทางผิวหนังมากกว่าผู้ป่วยที่ให้ผลบวก<sup>(30)</sup>

สำหรับยาอื่น ๆ ที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ ๆ ที่สามารถทดสอบทางผิวหนังได้<sup>(14)</sup> เช่น toxoids, antiserum, อินซูลิน ACTH และวัคซีนที่ทำจากไข่

2.2 patch test โดยใช้ยาที่สงสัยว่าผู้ป่วยจะแพ้ทาเฉพาะที่ และอ่านผลใน 48-72 ชั่วโมง ในกรณีที่สงสัย

2.3 ทหาระดับอิมมูโนโกลบูลิน เช่น IgE ในปฏิกิริยาภูมิไวเกินชนิดที่ 1 ซึ่งจะสูงในระยะเฉียบพลันเท่านั้นและจะค่อยๆ ลดลงหรือหา IgE แอนติบอดีจำเพาะต่อยานั้นซึ่งทำได้เฉพาะเพนนิซิลลิน เท่านั้น สำหรับ IgG, IgM แอนติบอดี ช่วยในรายชื่อของปฏิกิริยาที่มีผลทางระบบโลหิตวิทยา

2.4 การทดสอบสำหรับ sensitized lymphocytes โดยทำ lymphocyte transformation และหรือการสร้าง lymphokines

2.5 การลองให้ยาที่สงสัยแก่ผู้ป่วยจะช่วยในการวินิจฉัยได้ดี แต่เนื่องจากอาจจะทำให้เกิดอันตรายจนถึงแก่ชีวิตได้ จึงยังไม่เป็นที่นิยมหรือยอมรับทำกัน ในกรณีที่มีความจำเป็นจะต้องใช้ยานั้นเนื่องจากไม่สามารถเลี่ยงไปใช้ยาตัวอื่นได้ ก็อาจจะพิจารณาทำให้ถ้ามีผู้ชำนาญและเครื่องมือในการช่วยรักษาผู้ป่วยได้อย่างทันที่

### การรักษา

1. หยุดให้ยาตัวที่สงสัยทันที เป็นสิ่งสำคัญที่สุดในการรักษา ในกรณีที่ผู้ป่วยได้ยาอยู่หลายอย่างด้วยกัน ก็ให้หยุดยาตัวที่คิดว่าน่าจะเป็นสาเหตุของอาการแพ้ที่เกิดขึ้นได้มากที่สุด และเลือกใช้ยาที่จำเป็นเท่านั้น หรือถ้าเลี่ยงได้ก็ให้เลี่ยงไปใช้ตัวอื่นที่มีฤทธิ์คล้ายคลึงกัน และต้องทราบว่ายาตัวไหนมีปฏิกิริยาข้ามกับยาตัวอื่นได้บ้าง เช่น เพนนิซิลลิน กับ cephalosporin ร้อยละ 6-13<sup>(3)</sup> ในกลุ่ม aminoglycosides ด้วยกัน (streptomycin, kanamycin, neomycin, gentamycin) เป็นต้น

2. ให้การรักษาตามอาการ

- ในกรณีที่เกิดอาการแพ้รุนแรง เช่น anaphylaxis ก็ให้ adrenalin, นำเกลือเข้าหลอดเลือดดำ หรือขยายหลอดเลือดลมในรายที่มีภาวะหลอดลมตีบ ยาต้านฮีสตามีน

— ยาต้านฮีสตามีน และ คอร์ติโคสเตอรอยด์ มีประโยชน์ในโรคที่เกิดจากปฏิกิริยาภูมิแพ้แบบที่ 2, 3, 4 เช่น อาการทางระบบโลหิตวิทยา ทำให้มีการทำลายเซลล์ลดลง serum sickness ใช้จากยา<sup>(26)</sup> หรือผลต่อระบบอื่น ๆ ที่มีการอักเสบของ ตับ, ไต, ปอด และเส้นโลหิต ส่วนในพวกผิวหนังอักเสบจากการสัมผัส : อาจจะทำให้คอร์ติโคสเตอรอยด์ทาเฉพาะที่เพื่อลดอาการ และรับประทานยาต้านฮีสตามีนแก้คันก็ได้ แต่ถ้าอาการรุนแรง ตัวอย่างเช่น exfoliative dermatitis หรือ Stevens—Johnson syndrome ก็จำเป็นต้องให้คอร์ติโคสเตอรอยด์เข้าหลอดเลือด

— ในรายที่มีอาการทางระบบโลหิตวิทยา ถ้ามีความจำเป็นอาจให้เลือด เม็ดเลือดขาว (buffy coat) หรือเกร็ดเลือดทดแทนได้

### การป้องกัน

1. หลีกเลี่ยงการใช้ยาให้มากที่สุด ใช้ยาเฉพาะในกรณีที่มีความจำเป็นเท่านั้น เพราะยาทุกตัวมีโอกาสทำให้เกิดการแพ้หรืออาการที่ไม่พึงประสงค์ได้

2. ก่อนจะให้ยาในผู้ป่วยทุกครั้ง ควรจะต้องถามประวัติเกี่ยวกับยาที่เคยใช้และอาการที่แพ้ยาและหลีกเลี่ยงยาที่สงสัย รวมทั้งยาตัวอื่น ๆ ที่อาจจะมีแพ้ข้ามกันได้

3. ในกรณีที่จำเป็นจะต้องใช้ยาตัวนั้น และประวัติที่ได้ไม่แน่นอน การทำทดสอบทางผิวหนังก็มีประโยชน์ในพวทยาเพนนิซิลลิน โปรตีนที่แปลกปลอม และ large polypeptides<sup>(2)</sup> Graham<sup>(30)</sup> และคณะ ได้ทำการศึกษาในคนไข้ที่มีประวัติแพ้เพนนิซิลลิน และทำการทดสอบผิวหนังพบว่าให้ผลลบร้อยละ 14 และถ้ายังให้การรักษาด้วยเพนนิซิลลินร้อยละ 50 จะมีอาการแพ้เกิดขึ้น แต่ในกลุ่มที่ให้ผลลบเพียงร้อยละ 4.1 ที่เกิดอาการเมื่อให้ยาเพนนิซิลลิน และเมื่อนำผู้ป่วยที่ให้ผลลบและผลบวกต่อการทำทดสอบผิวหนังมารักษาด้วย cephalosporin พบว่าอัตราการเกิดอาการแพ้เพียงร้อยละ 1.1

### สรุป

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยามีอยู่หลายรูปแบบ บางชนิดก็อาจจะหลีกเลี่ยงได้ บางชนิดก็หลีกเลี่ยงไม่ได้ และบางอย่างก็สามารถที่จะป้องกันการเกิดได้ อาการที่เกิดจากการแพ้ยาพบได้บ่อย และมีความสำคัญมาก เพราะทำให้มีอัตราตายสูง ยาเกือบทุกชนิดมีโอกาทำให้เกิดการแพ้ได้ อาการที่เกิดขึ้นมีได้ทุกระบบ ที่พบได้บ่อยคือ ระบบผิวหนัง ยาชนิดใดชนิดหนึ่งอาจทำให้เกิดอาการแพ้โดยทางปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันได้ทั้ง 4 แบบ การวินิจฉัย

ก็อาศัยประวัติ อาการและการแสดง การตรวจร่างกายเป็นหลัก สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพียงเป็นตัวช่วยสนับสนุน และทำได้กับยาบางชนิดเท่านั้น การวินิจฉัยและการรักษาอย่างรวดเร็วและถูกวิธีจะช่วยชีวิตผู้ป่วย

ได้ การป้องกันไม่ให้เกิดเป็นวิธีที่ดีที่สุด ดังนั้นผู้ที่ใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งจึงควรจะต้องทราบถึงฤทธิ์, ขนาด, ผลข้างเคียง, อาการเป็นพิษ, อาการแพ้ และไม่ใช้ยาโดยไม่จำเป็น เพื่อที่จะได้ลดอุบัติการณ์การเกิด

## อ้างอิง

1. VanArsdel PP, Jr. Adverse drug reactions. In : Middleton E Jr., Reed CE, Ellis EF, eds. Allergy : Principles and Practice. Saint Louis : Mosby, 1978, 1133-58
2. VanArsdel PP, Jr. Drug allergy, an update. Med Clin North Am 1981 Sep; 65 (5) : 1089-1102
3. Eisenstadt WS, Nicholas SS, Velick G, Enright T. Adverse drug reactions. Postgrad Med 1983 Sep; 74 (3) : 83-9
4. Pullen H, Wright N, Murdock JMC. Hypersensitivity reactions to antibacterial drugs in infectious mononucleosis. Lancet 1967 Dec 2; 2 : 1176-1178
5. Tennican PO. Epstein-Barr virus infection. In : Wedgwood RJ, Davis SD, Ray CS, Kelly VC, eds. Infections in Children. Philadelphia : Harper and Row, 1982. 1364-76
6. Sher TH. Penicillin hypersensitivity-A review. Pediatr Clin North Am 1983 Feb; 30 (1) : 161-176
7. Klemola E. Hypersensitivity reactions to ampicillin in cytomegalovirus mononucleosis. Scand J Infect Dis 1970; 2 : 29
8. นกตล นพคุณ, พรทิพย์ หุขประเสริฐ, อำนวย วิภากุล, สัจพันธ์ อิศรเสนา. ผื่นแพ้ยา. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2527 มกราคม; 28 (1) : 73-84
9. Boston University, Medical Center. Boston Collaborative Drug Surveillance Program Excess of ampicillin rashes associated with allopurinol or hyperuricemia : a report N Engl J Med 1972; 286 (10) : 505-512
10. Yetiv JZ, Bianchine JR, Owen JA. Etiologic factors of the Stevens-Johnson Syndrome. South Med J 1980 May; 73 (5) : 599-602
11. Edmond BJ, Huff JC, Weston WL. Erythema Multiforme. Pediatr Clin North Am 1983 Aug; 30 (4) : 631-640

12. Atherton DJ. Immunologic aspects of skin diseases. In: Soothell JF, Hayward AR, Wood CBS, eds. *Pediatric Immunology*. Oxford: Blackwell Scientific, 1983. 393-426
13. สมศักดิ์ โล่ห์เลขา, วรธรรม ประไพตระกูล, อากาศธรรม เดลิมเด็ชรณ. Adverse drug reactions in children. *รามาธิบดีเวชสาร* 2524 เมษายน-มิถุนายน; 4 (2): 107-114
14. Mellon MH, Schatz M, Patterson R. Drug allergy. In: Lawlor GJ, Fescher TJ, eds. *Manual of Allergy and Immunology*. Boston: Little, Brown, 1981. 231-256
15. Patterson R, Anderson J. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA* 1982; 248 (20): 2637-2645
16. Levy M, Lipshitz M, Eliakim M. Hospital admission due to adverse drug reaction. *Am J Med Sci* 1979 Jan-Feb; 277: 49-56
17. Kuokkanen L. Drug eruption a series of 464 cases in the Department of Dermatology, University of Turku, Finland, during 1966-1970. *Acta Allergol* 1972; 27: 407
18. Parker CW. Drug allergy (Part I). *N Engl J Med* 1975 Mar 6; 292 (10): 511-514
19. พิชร์ สุนทรพะลิน. การแพ้ยา. ใน: มนตรี ตูจันดา บรรณาธิการ *โรคมุมิแพ้* โครงการตำรา-ศิริราช พิมพ์ครั้งที่ 2 พระนคร: 2526. 887-861
20. Simmonds J, Hodges S, Nicol F, Barnett D. Anaphylaxis after oral penicillin. *Br Med J* 1978 Nov 18; 2 (6149): 1404
21. Schlumberger HD. Pseudo-allergic reactions to drugs and chemicals. *Ann Allergy* 1983 Aug; 51 (2 pt 2): 317-324
22. Watkins J. Anaphylactoid reactions to intravenous substances. *Br J Anaesth* 1979 Jan; 51 (1): 51-60
23. Arneborn P, Palmblad J. Drug-induced Neutropenia in the Stockholm Region 1973-75: frequency and causes. *Acta Med Scand* 1978; 204: 283-286
24. Miescher PA. Drug-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1973 Oct; 10 (4): 311-325
25. Linton AL, Clark WF, Driedger AA, Turbull DI, Lindsay RM. Acute interstitial nephritis due to drugs: review of the literature with a report of nine cases. *Ann Intern Med* 1980 Nov; 93 (5): 735-741
26. Lipsky BA, Hirschman JV. Drug fever. *JAMA* 1981 Feb 27; 245 (8): 851-854
27. Holmberg L, Boman G, Bottiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A. Adverse reaction to nitrofurantoin: analysis of 921 reports *Am J Med* 1980 Nov; 69 (5): 733-738



28. Settipane GA, Klein DE, Boyd GK, Sturam JH, Freye HB. Adverse reactions to cromolyn JAMA 1979 Feb 23; 241 (8) : 811-813
29. Green GR, Rosenblum AH, Sweet LC. Evaluation of penicillin hypersensitivity : Value of clinical history and skin testings with penicilloylpolylysine and penicillin G. J Allergy Clin Immunol 1977 Dec; 60 (6) : 339-345
30. Solley GO, Gleich GJ, Dellon RGV. Penicillin allergy clinical experience with a battery of skin-test reagents. J Allergy Clin Immunol 1982 Feb; 69 (2) : 238-244