

ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรค โรงพยาบาลแพร่

Predictors of death during tuberculosis treatment, Phrae province, Thailand

ปิยฉัตร ดีสุวรรณ พบ.ว. (เวชศาสตร์ครอบครัว),

อว. (ระบาดวิทยา), ส.ม.

เนตรทราย เหมือนจา พย.บ.

กลุ่มงานเวชกรรมสังคม โรงพยาบาลแพร่

Piyachat Deesuwan M.D., (Thai Board of Family

Medicine, (Thai Board in Epidemiology), M.P.H.

Netsai Muengja B.N.S

Department of Social Medicine,

Phrae hospital Thailand

บทคัดย่อ

วัณโรคยังเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย เนื่องจากมีอัตราการเสียชีวิตระหว่างรักษาสูง การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study มีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคระหว่างรักษาที่โรงพยาบาลแพร่ โดยรวบรวมผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภทที่ขึ้นทะเบียนรักษาในโรงพยาบาลแพร่ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2552 - 30 กันยายน 2555 จำนวน 469 ราย เก็บข้อมูลทั่วไป และข้อมูลทางคลินิก ติดตามผู้ป่วยแต่ละรายตั้งแต่วันที่เริ่มรักษาวัณโรค จนถึงวันสิ้นสุดการรักษา วิเคราะห์หาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตด้วยสถิติ Univariable และ Multivariable Cox's Regression พบว่า มีผู้เสียชีวิต 66 ราย ร้อยละ 14.07 หรือมีอัตราการเสียชีวิต 6.86 ต่อ 10,000 คนต่อวัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เสียชีวิต มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ติดตามคือ 192 วัน (24-365 วัน) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิต มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาเสียชีวิตคือ 49 วัน (1-365 วัน) ปัจจัยทำนายการเสียชีวิตระหว่างรักษา ได้แก่ ระยะเวลาที่มีอาการน้อยกว่า 30 วัน (HR = 2.06, p = 0.046), โรคร่วม คือ หลอดเลือดหัวใจตีบ (HR = 3.80, p = 0.006), หลอดเลือดสมอง (HR = 3.57, p = 0.017), มะเร็ง (HR = 5.59, p = 0.001), ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (HR = 5.24, p = 0.029), อาการข้างเคียงระบบทางเดินอาหาร (HR = 3.33, p = 0.001) และการป่วยเป็นวัณโรคปอด เสมหะไม่พบเชื้อ และวัณโรคนอกปอด (HR = 2.67, p = 0.008 และ HR 2.31, p = 0.042 ตามลำดับ) ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาบ่งบอกว่า ควรมีการติดตามผู้ป่วยหลังรักษาอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะในช่วงแรกของการรักษาและพัฒนาระบบคัดกรอง เพื่อค้นหาผู้ป่วยวัณโรคแต่เริ่มแรก รวมถึงการเพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัยผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะไม่พบเชื้อ และการรักษาโรคร่วม

Abstract

Tuberculosis remains a major health problem in Thailand because the patients' mortality rate still high although the effective treatment program has developed. This retrospective cohort study was designed aiming to identify predictive factors of death during tuberculosis treatment and to explore the mortality rate of tuberculosis in Phrae province, Thailand. All patients diagnosed as TB and registred at Phrae hospital since October 2009- September 2011 were reviewed. All patients were followed since the time of diagnosis until the end of treatment. Univariable and Multivariable Cox's Regression were performed to identify possible predictors of death during treatment. There were 469 patients, reviewed; and 66 of them died during treatment (14.07%) or mortality density rate 6.86 per 10,000 persons-days. The median follow up time among

survival group was 192 days (ranging from 24 to 365 days) while that in mortality group was 49 days (from 1 to 365 days). Predictors of death were duration of symptoms shorter than 30 days (HR = 2.06, p = 0.046), comorbidities: ischemic heart disease (HR = 3.80, p = 0.006), cerebrovascular disease (HR = 3.57, p = 0.017), malignancy (HR = 5.59, p = 0.001), sepsis (HR = 5.24, p = 0.029), gastrointestinal side effects from anti-TB drugs (HR = 3.33, p = 0.001), smear negative pulmonary TB (HR = 2.67, p = 0.008) and extra-pulmonary TB (HR 2.31, p = 0.042). The results of this study suggested that the early close monitoring system after initiating TB treatment is imperative. The early case detection, diagnostic guideline for diagnosis of smear negative pulmonary TB and co-morbidities control should be strengthened.

ประเด็นสำคัญ

อัตราการเสียชีวิต, ค่ามัธยฐานของระยะเวลาเสียชีวิต, ปัจจัยทำนายการเสียชีวิต, ประเภทของวัณโรค, โรคร่วม

Key words

mortality density rate, median follow up time, predictors of death, TB type, co-morbidities

บทนำ

วัณโรคเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ โดยเฉพาะในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนาและด้อยพัฒนาในปี 2554⁽¹⁾ มีผู้ป่วยรายใหม่ 8.7 ล้านคนทั่วโลก ร้อยละ 80.00 อยู่ในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนา และผู้เสียชีวิตจากวัณโรคทั้งหมด 1.4 ล้านคน ร้อยละ 95.00 อยู่ในกลุ่มประเทศดังกล่าว

ประเทศไทยมีผลการควบคุมวัณโรคที่ดีขึ้นเรื่อย ๆ จะเห็นได้จากอัตราการเกิดผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ลดลง และอัตราการรักษาหายสูงขึ้น ในขณะที่อัตราการเสียชีวิตมีแนวโน้มลดลง ในระยะ 2553-2554⁽²⁾ เช่นเดียวกับโรงพยาบาลแพร์ ที่มีอัตราความสำเร็จในการรักษาวัณโรคเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 83.12 เป็นร้อยละ 87.50 และร้อยละ 90.24 ในปี 2553, 2554 และ 2555 ตามลำดับ แต่อัตราการเสียชีวิตระหว่างรักษาของผู้ป่วยวัณโรค รวมทุกประเภทของโรงพยาบาลแพร์ จะอยู่ในช่วงร้อยละ 11.00-14.00 ไม่มีแนวโน้มลดลง⁽³⁾

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรค ได้แก่ ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 45 ปี⁽⁴⁾ ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานหรือผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี⁽⁵⁾ ผู้ป่วยที่มีภาวะซีด ขาดอาหาร หรือน้ำหนักตัวน้อย การสูบบุหรี่และติดเชื้อ และมีประวัติเป็นวัณโรค

มาก่อน⁽⁶⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าในระหว่างการรักษาวัณโรค ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิต โดยเฉพาะภายใน 1-2 เดือนแรกของการรักษา⁽⁷⁾ โดยผลข้างเคียงที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตได้แก่ตับอักเสบ⁽⁶⁾ น้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นในเดือนแรกของการรักษา จะมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ดี⁽⁸⁾ ส่วนประเภทของวัณโรค ยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่า วัณโรคประเภทใดเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต^(6,9) ถึงแม้ว่าการศึกษาต่าง ๆ ที่ผ่านมา จะพบว่ามีปัจจัยมากมายที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตสำหรับในประเทศไทยยังมีการศึกษาไม่เพียงพอที่จะสรุปว่ามีปัจจัยใดบ้างที่สามารถทำนายโอกาสเสียชีวิตของผู้ป่วยระหว่างรักษา

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาปัจจัยทำนายการเสียชีวิตระหว่างรักษาของผู้ป่วยวัณโรคที่ขึ้นทะเบียนรับการรักษาที่โรงพยาบาลแพร์ และหาอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคระหว่างรักษาที่โรงพยาบาลแพร์ เพื่อใช้เป็นแนวทางป้องกันการเสียชีวิตระหว่างรักษาวัณโรค และพัฒนาระบบงานวัณโรคต่อไป

วัสดุและวิธีการศึกษา

ประชากรในการศึกษาคือ ผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภทที่ขึ้นทะเบียนรักษาวัณโรคที่โรงพยาบาลแพร์ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2552 - 30 กันยายน 2555 โดย

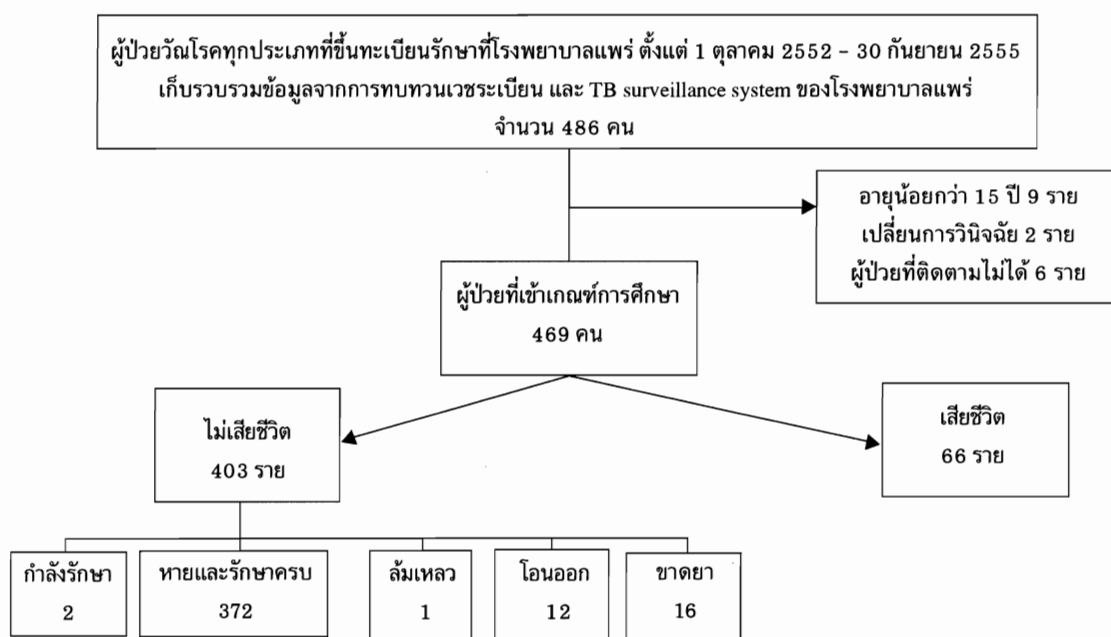
คัดเลือกผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป

รูปแบบการศึกษาเป็นแบบ retrospective cohort study ทบทวนประวัติผู้ป่วยจากแบบบันทึกผู้ป่วยนอก ฐานข้อมูล M-record และระบบรายงานการเฝ้าระวังวัณโรคของโรงพยาบาล โดยรวบรวมผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภทที่ขึ้นทะเบียนรักษาวัณโรค เก็บรวบรวมข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ อาชีพ สถานภาพ ที่อยู่ สัญชาติ สิทธิการรักษา การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา และข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ ระยะเวลาที่มีอาการ อาการนำการเป็นเบาหวาน การติดเชื้อเอชไอวี น้ำหนักเริ่มต้นก่อนรักษา น้ำหนักเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้น ผลเสมหะก่อนเริ่มรักษา ผลเสมหะเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้น โรคร่วมทั้งหมดที่มีการบันทึกไว้ อาการที่พบระหว่างรักษา ได้แก่ ตับอักเสบ จากยา⁽¹⁰⁾ ผื่นคัน อาการข้างเคียงเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร อาการปวดตามร่างกาย อาการไอหรือหอบ

เหนื่อย ตามัว หูอื้อ หรือการได้ยินลดลง เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย และชา ประเภทของวัณโรค ประวัติเคยเป็นวัณโรคมาก่อนสูตรยาที่ได้รับ ติดตามผู้ป่วยแต่ละราย ตั้งแต่วันที่เริ่มต้นรักษาวัณโรค จนถึงวันที่สิ้นสุดการรักษาวัณโรค วันที่สิ้นสุดการติดตาม คือ 31 ธันวาคม 2556 บันทึกเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นคือ เสียชีวิตและไม่เสียชีวิต (ภาพที่ 1)

การวิเคราะห์ข้อมูล ข้อมูลทั่วไป ใช้อ้อยละค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ย 2 กลุ่มด้วย สถิติ t-test or Wilcoxon's rank sum test ทดสอบความแตกต่างของสัดส่วน 2 กลุ่ม ด้วยสถิติ exact probability test ท้าปัจจัยทำนายการเสียชีวิตด้วยสถิติ Univariable และ Multi-variable Cox's Regression และสร้างกราฟ Kaplan-Meier แสดงอัตราการรอดชีวิต

ภาพที่ 1 Study Flow



ผลการศึกษา

ผู้ป่วยวัณโรคขึ้นทะเบียนในช่วง 1 ตุลาคม 2552 - 30 กันยายน 2555 จำนวนทั้งหมด 486 ราย เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 469 ราย (ดูภาพที่ 1)

ผู้ป่วยที่ไม่เสียชีวิต มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ติดตาม คือ 192 วัน (24-365 วัน) ส่วนผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการเสียชีวิตคือ 49 วัน (1-365 วัน) จากผู้ป่วยทั้งหมด 469 ราย เสียชีวิต 66 ราย

คิดเป็นอัตราการเสียชีวิต (mortality density rate) 6.86 51.48 ปี ตามลำดับ ($p < 0.001$) ส่วนลักษณะทั่วไปอื่น ๆ ต่อ 10,000 คนต่อวัน หรืออัตราป่วยตายร้อยละ 14.07 ได้แก่ เพศ สัญชาติ สถานภาพ ที่อยู่ อาชีพ สิทธิการรักษา ร้อยละ 56.06 ของผู้เสียชีวิตมีอายุมากกว่า 64 ปี อายุ การสูบบุหรี่ และการดื่มสุรา ในกลุ่มที่เสียชีวิตและเฉลี่ยของกลุ่มที่เสียชีวิตและไม่เสียชีวิตคือ 63 ปี และ ไม่เสียชีวิต ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง เปรียบเทียบผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิตและไม่เสียชีวิต

	ผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิต		ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่เสียชีวิต		P- value
	จำนวน (n = 66)	ร้อยละ	จำนวน (n = 403)	ร้อยละ	
1. ปีที่ขึ้นทะเบียน					
2553	30	45.45	155	38.50	0.270
2554	20	30.30	110	27.30	
2555	16	24.24	138	34.20	
2. อายุ					
15-44	13	19.70	145	35.98	<0.001
45-64	16	24.24	151	37.47	
มากกว่า 64	37	56.06	107	26.55	
อายุเฉลี่ย (SD)	63 (17.02)		51.48 (17.69)		
3. เพศ					
ชาย	49	74.24	289	71.71	0.768
หญิง	17	25.76	114	28.29	
4. สถานภาพ					
โสด	15	22.73	130	32.26	0.169
คู่	44	66.67	245	60.79	
หม้าย/หย่า/ แยกทาง	7	10.61	22	5.46	
ไม่ระบุ	0		6	1.49	
5. สิทธิการรักษา					
เบิกได้	13	19.7.	63	15.71	0.667
UC	46	69.7.	297	73.57	
ประกันสังคม/ กองทุนทดแทน ข้าราชการ/ต่างด้าว	7	10.61	36	8.98	
0	0	0	7	1.75	
6. สัญชาติ					
ไทย	66	100	400	99.25	1.000
พม่า	0	0	3	0.75	
7. อาชีพ					
รับจ้างทั่วไป	20	30.30	166	41.19	0.143
รับราชการ/ รัฐวิสาหกิจ	1	1.52	24	5.95	
ค้าขาย/ธุรกิจส่วนตัว	5	7.58	17	4.21	
เกษตกรกรรม	14	21.21	71	17.61	
อื่น ๆ	26	39.39	125	31.01	
8. ที่อยู่					
อำเภอเมือง	29	43.94	154	38.21	0.415
นอกเขตอำเภอเมือง	37	56.06	249	61.79	
9. ดื่มสุรา (n = 162)					
ไม่ดื่ม	6	33.33	52	36.11	0.670
เคยดื่ม	8	44.44	49	34.03	
ดื่ม	4	22.22	43	29.86	

(ต่อ) ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง เปรียบเทียบผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิตและไม่เสียชีวิต

	ผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิต		ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่เสียชีวิต		P- value
	จำนวน (n = 66)	ร้อยละ	จำนวน (n = 403)	ร้อยละ	
10. สูบบุหรี่ (n = 174)					
ไม่สูบ	6	40.00	61	38.36	0.123
เคยสูบ	2	13.33	57	35.85	
สูบ	7	46.67	41	25.79	

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง เปรียบเทียบผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิตและไม่เสียชีวิต

	ผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิต		ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่เสียชีวิต		p- value
	จำนวน (n = 66)	ร้อยละ	จำนวน (n = 403)	ร้อยละ	
1. ระยะเวลาที่มีอาการ (n = 336)					
ตั้งแต่ 30 วันขึ้นไป	12	25.53	158	54.67	p < 0.001
ไม่เกิน 30 วัน	35	74.47	131	45.33	
ค่าเฉลี่ย (SD)	21.43 (33.81)		46.56 (68.72)		
2. อาการสำคัญ					
ไข้	19	28.79	121	30.02	p = 0.886
ไอมีเสมหะ	27	40.91	212	52.61	p = 0.085
ไอเป็นเลือดหรือเสมหะปนเลือด	6	9.09	43	10.67	p = 0.830
น้ำหนักลด	13	19.70	119	29.10	p = 0.138
เจ็บหน้าอก	7	10.61	29	7.09	p = 0.317
หอบเหนื่อย	20	30.30	103	25.56	p = 0.451
ปวดศีรษะ	13	19.70	66	16.38	p = 0.482
ปวดหลัง	1	1.52	18	4.47	p = 0.496
อาการทางระบบทางเดินอาหาร	8	12.12	23	5.71	p = 0.062
ก่อน	3	4.55	10	2.48	p = 0.407
ความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง	2	3.03	4	0.99	p = 0.201
ไม่มีอาการ	1	1.52	5	1.24	p = 0.600
อื่นๆ	4	6.06	48	11.74	p = 0.206
3. เบาหวาน (n = 467)	12	19.05	67	16.83	p = 0.719
4. เอชไอวี (n = 416)	12	23.08	53	14.56	p = 0.150
5. น้ำหนักตัวก่อนรักษา (กก.) (n=464)					p = 0.424
ค่าเฉลี่ย (SD)	48.44 (10.64)		49.51 (9.78)		
6. น้ำหนักตัวเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้น (n = 376)					p = 0.042
ค่าเฉลี่ย	45.63 (9.37)		49.76 (9.64)		
7. ผลตรวจเสมหะก่อนเริ่มรักษา (n = 411)					p = 0.107
negative	29	49.15	118	33.52	
scanty	3	5.08	18	5.11	
1+	11	18.64	72	20.45	
2+	16	27.12	144	40.91	
8. ผลตรวจเสมหะเมื่อสิ้นสุดระยะเข้มข้น (n = 289)					P = 0.391
negative	14	87.50	251	91.94	
scanty	0	0	5	1.84	
1+	2	12.50	11	4.03	
2+	0	0	6	2.20	

(ต่อ) ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกของกลุ่มตัวอย่าง เปรียบเทียบผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิตและไม่เสียชีวิต

	ผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิต		ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่เสียชีวิต		P- value
	จำนวน (n = 66)	ร้อยละ	จำนวน (n = 403)	ร้อยละ	
9. โรคร่วมที่พบ					
ความดันโลหิตสูง	19	28.79	71	17.62	P = 0.050
หอบหืด/หลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง	12	18.18	38	9.43	P = 0.048
ไตวายหรือไตเสื่อม	8	12.12	23	5.74	P = 0.063
นิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ	2	3.03	11	2.73	P = 0.703
โลหิตจาง	30	45.55	153	37.97	P = 0.277
เกาต์	3	4.55	13	3.23	P = 0.481
โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ	9	13.64	6	1.49	P = 0.000
ตับอักเสบ	2	3.03	26	6.45	P = 0.403
โรคหลอดเลือดสมอง	6	9.09	8	1.99	P = 0.007
ใช้สารเสพติด	0	0	8	1.99	P = 0.608
มะเร็ง	5	7.58	7	1.74	P = 0.017
อัลบูมินในเลือดต่ำ	36	54.55	137	34.00	P = 0.002
โทรอยด์	1	1.52	3	0.74	P = 0.456
ติดเชื้ในกระแสเลือด	5	7.58	1	0.25	P < 0.001
เลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น	5	7.58	13	3.23	P = 0.155
10.อาการที่พบในระหว่างรักษาวัณโรค(ต่อ)					
ตับอักเสบ	15	22.73	48	11.91	P = 0.030
ผื่นคัน	3	4.55	48	11.91	P = 0.088
อาการระบบทางเดินอาหาร	29	43.94	44	10.92	P = 0.000
อาการปวดกล้ามเนื้อ กระตุกและข้อ	1	1.52	24	5.96	P = 0.232
อาการระบบทางเดินหายใจ	3	4.55	6	1.49	P = 0.120
เวียนศีรษะ	0	0	10	2.48	P = 0.370
การมองเห็น	0	0	9	2.23	P = 1.000
การได้ยิน	0	0	5	1.24	P = 1.000
อ่อนเพลีย	4	6.06	13	3.23	P = 0.381
ชา	1	1.52	7	1.74	P = 1.000
11. ประเภทของวัณโรค					
วัณโรคปอดเสมหะพบเชื้อ(M+)	25	37.88	231	57.32	P=0.013
วัณโรคปอดเสมหะไม่พบเชื้อ (M-)	21	31.82	72	17.87	
วัณโรคนอกปอด (EP)	19	28.79	92	22.58	
วัณโรคดื้อยา (MDR)	1	1.52	9	2.23	
12.สถานะของการป่วยวัณโรค (n = 457)					P=0.638
รายใหม่	55	88.71	362	90.95	
เคยเป็นวัณโรคมามาก่อน	7	11.29	36	9.05	
13. สูตรยาที่ได้รับ(n=457)					P=0.029
new regimen	48	77.42	346	87.59	
MDR-regimen	1	1.61	13	3.29	
re-treatment regimen	0	0	4	1.01	
other	13	20.97	32	8.10	

จากข้อมูลทางคลินิก (ตารางที่ 2) พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิต มีระยะเวลาตั้งแต่เริ่มป่วยจนถึงวันที่มาตรวจเฉลี่ย 21.43 วัน ส่วนกลุ่มที่ไม่เสียชีวิต จะมีระยะเวลาตั้งแต่เริ่มป่วยจนถึงวันที่มาตรวจเฉลี่ย 46.56 วัน ($p < 0.001$) อาการสำคัญของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวหลังสิ้นสุดการรักษา 2 เดือนแรก พบว่า ในกลุ่มผู้เสียชีวิต มีน้ำหนักลดลง ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เสียชีวิต น้ำหนักจะเพิ่มขึ้น ($p = 0.042$) ผลเสมหะก่อนเริ่มรักษาและหลังสิ้นสุด ระยะเข้มข้นในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจเสมหะไม่แตกต่างกัน เช่นเดียวกับการป่วยเป็นเบาหวานและ การติดเชื้อเอชไอวีร่วมของทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน ภาวะความผิดปกติหรือโรคร่วมที่แตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิต และกลุ่มที่ไม่เสียชีวิต ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ($p < 0.001$) โรคหลอดเลือดสมอง ($p = 0.007$) โรคมะเร็ง ($p = 0.017$) ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ ($p = 0.002$) ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ($p < 0.001$) ส่วนอาการที่พบระหว่างรักษา วัณโรคที่แตกต่างระหว่างกลุ่มที่เสียชีวิต และไม่เสียชีวิต ได้แก่ การเกิดตับอักเสบ ($p = 0.030$) และอาการทางระบบทางเดินอาหาร ($p < 0.000$) ประเภทของ การป่วยเป็นวัณโรคและสูตรยาที่ใช้รักษามีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่เสียชีวิตและไม่เสียชีวิต ($p = 0.013$ และ $p = 0.029$ ตามลำดับ)

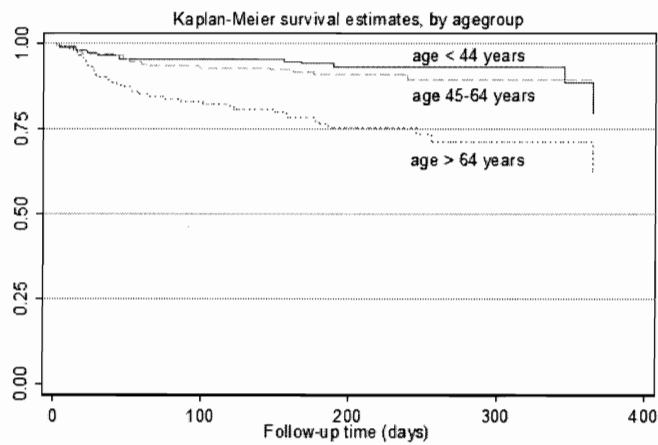
ตารางที่ 3 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเสียชีวิตในระหว่างรักษาวัณโรค จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว

ลักษณะ	Hazard ratio	95% of CI	p-value
1. อายุ (ปี)			
มากกว่า 64	3.52	1.90 - 6.60	< 0.001
2. การดื่มสุรา			
เคยดื่ม	1.37	0.50 - 3.90	0.562
ดื่ม	0.83	0.20 - 2.90	0.766
3. สูบบุหรี่			
เคยสูบ	0.37	0.10 - 1.80	0.218
สูบ	1.72	0.60 - 5.10	0.329
4. ระยะเวลาที่มีอาการ			
ไม่เกิน 30 วัน	3.50	1.80 - 6.80	< 0.001
5. เบาหวาน	1.13	0.60 - 2.10	0.700
6. ติดเชื้อเอชไอวี	1.57	0.80 - 3.00	0.169
7. โรคร่วมที่พบ			
หอบหืด/หลอดเลือดหัวใจตีบ	1.82	1.00 - 3.40	0.060
โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ	8.37	4.10 - 17.10	0.000
โรคหลอดเลือดสมอง	3.87	1.70 - 9.00	0.002
มะเร็ง	4.36	1.70 - 10.90	0.002
โลหิตจาง	1.22	0.80 - 2.00	0.417
อัลบูมินในเลือดต่ำ	2.11	1.30 - 3.40	0.002
การติดเชื้อในกระแสเลือด	9.82	3.90 - 24.60	0.000
8. อาการที่พบในระหว่างรักษา วัณโรค			
ตับอักเสบ	1.86	1.00 - 3.30	0.036
อาการทางระบบทางเดินอาหาร	5.12	3.10 - 8.30	0.000
9. ประเภทของวัณโรค			
วัณโรคปอดเสมหะไม่พบเชื้อ (M-)	2.67	1.50 - 4.80	0.001
วัณโรคปอดนอกปอด (EP)	1.83	1.00 - 3.30	0.047
10. สูตรยา			
other	2.36	1.30 - 4.40	0.006

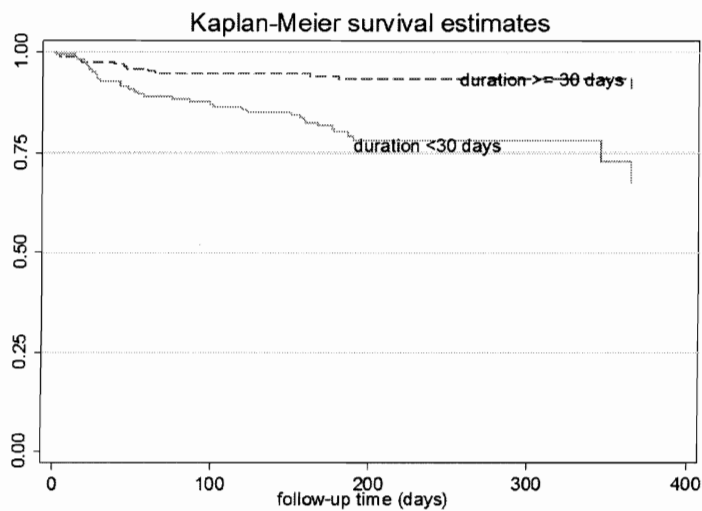
ตารางที่ 4 ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเสียชีวิตในระหว่างรักษาวัณโรค จากการวิเคราะห์ตัวแปรพหุ

ลักษณะ	Hazard ratio	95% of CI	p-value
1. ระยะเวลาที่มีอาการสำคัญ	2.06	1.08 - 4.43	0.046
2. โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ	3.80	1.50 - 9.80	0.006
3. โรคหลอดเลือดสมอง	3.57	1.30 - 10.10	0.017
4. โรคมะเร็ง	5.59	2.00 - 15.80	0.001
5. การติดเชื้อในกระแสเลือด	5.24	1.20 - 23.10	0.029
6. อาการข้างเคียงระบบทางเดินอาหาร	3.33	1.60 - 6.70	0.001
7. ประเภทของวัณโรค			
วัณโรคปอดเสมหะไม่พบเชื้อ (M-)	2.67	1.30 - 5.50	0.008
วัณโรคนอกปอด	2.31	1.00 - 5.10	0.042

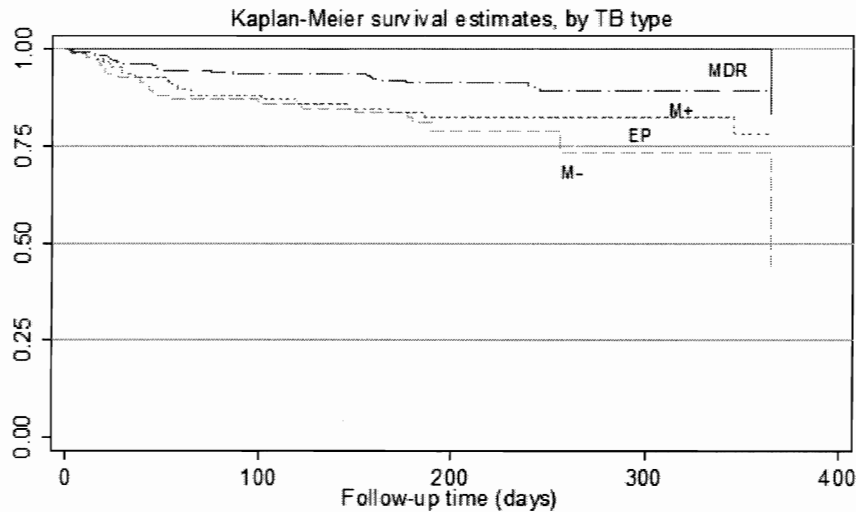
รูปที่ 2 Survival curve of tuberculosis by age group



รูปที่ 3 Survival curve of tuberculosis by duration of symptom



รูป 4 Survival curve of tuberculosis by TB type



เมื่อวิเคราะห์ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเสียชีวิตในระหว่างรักษาวัณโรค จากการวิเคราะห์ ตัวแปรเดียว (ตารางที่ 3) พบว่า ผู้ที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ได้แก่ ผู้ที่อายุมากกว่า 64 ปี (HR 3.52 $p < 0.001$) (ภาพที่ 2) ระยะเวลาตั้งแต่ป่วยจนมาโรงพยาบาลที่น้อยกว่า 30 วัน (3.50, $p < 0.001$) ผู้ป่วยที่มีโรคร่วมต่อไปนี้เป็น โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (HR 8.37, $p < 0.001$) โรคหลอดเลือดสมอง (HR = 3.87, $p = 0.002$) โรคมะเร็ง (HR = 4.36 $p = 0.002$), ภาวะอัลบูมินต่ำ (HR = 2.11, $p = 0.002$) และภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (HR = 9.82, $p < 0.001$) ตับอักเสบระหว่างรักษา (HR 1.86, $p = 0.036$) และอาการทางระบบทางเดินอาหาร (HR = 5.12, $p < 0.001$) การป่วยเป็นวัณโรคปอดเสมหะไม่พบเชื้อและวัณโรคนอกปอด (HR = 2.67, $p = 0.001$ และ HR = 1.83, $p = 0.047$ ตามลำดับ) และการได้รับสูตรยาอื่น ๆ (HR = 2.36, $p = 0.006$)

เมื่อวิเคราะห์ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเสียชีวิตในระหว่างรักษาวัณโรค จากการวิเคราะห์ตัวแปรพหุ (ตารางที่ 4) พบว่า ผู้ที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่ป่วยจนมาโรงพยาบาลตั้งแต่ 30 วันขึ้นไป (HR = 2.06, $p = 0.046$) (ภาพที่ 3) มีโรคร่วม ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (HR = 3.80, $p = 0.006$)

โรคหลอดเลือดสมอง (HR = 3.57, $p = 0.017$) โรคมะเร็ง (HR = 5.59, $p = 0.001$) ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (HR = 5.24, $p = 0.029$) อาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร (HR = 3.33, $p = 0.001$) การป่วยเป็นวัณโรคปอดเสมหะไม่พบเชื้อและวัณโรคนอกปอด (HR = 2.67 $p = 0.008$ และ HR = 2.31, $p = 0.042$) ตามลำดับ (ภาพที่ 4)

วิจารณ์

การศึกษาครั้งนี้พบว่า อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรครวมทุกประเภท ที่รักษาในโรงพยาบาลแพร์คือ ร้อยละ 14.07 ซึ่งค่าที่ได้อาจจะสูงกว่าอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคของประเทศที่มีค่าร้อยละ 6-7⁽²⁾ ทั้งนี้เป็นเพราะระบบเฝ้าระวังวัณโรคของประเทศไทย จะเป็นข้อมูลของผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะพบเชื้อเป็นหลัก แต่ค่าที่ได้ใกล้เคียงกับการศึกษาในจังหวัดเชียงราย⁽⁷⁾ และใต้หวัน⁽¹¹⁾ ที่พบว่าอัตราการเสียชีวิตของวัณโรครวมทุกประเภทอยู่ที่ร้อยละ 12.00 - 17.00 นอกจากนี้จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า อัตราการเสียชีวิตจะสูงในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี⁽¹²⁾ สำหรับการศึกษาครั้งนี้ถึงแม้ว่า ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีจะมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่า แต่พบว่าการติดเชื้อเอชไอวีไม่ใช่ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต อาจอธิบายได้ว่า

การที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาต้านไวรัสร่วมด้วยขณะรักษาวัณโรค ทำให้โอกาสเสียชีวิตลดลง⁽¹³⁾

ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการเสียชีวิตจากการศึกษานี้คือ 49 วัน หรืออาจกล่าวได้ว่าร้อยละ 50.00 ของกลุ่มตัวอย่างที่เสียชีวิต มีโอกาสเสียชีวิตภายใน 2 เดือนแรก หลังเริ่มรักษาวัณโรค ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในไนจีเรีย⁽¹⁴⁾ ที่พบว่า ร้อยละ 81.30 ของผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิตจะเสียชีวิตภายใน 2 เดือนแรกหลังรักษา อาจเนื่องจากผลข้างเคียงจากยา ซึ่งพบมากในช่วงแรกของการรักษา การลุกลามของวัณโรค ภาวะภูมิคุ้มกันที่บกพร่องของผู้ป่วย การติดเชื้อแทรกซ้อน หรือโรคร่วมอื่น ๆ ที่ทำให้อาการของผู้ป่วยทรุดลง⁽¹⁵⁾ นอกจากนี้ การศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่เสียชีวิตประมาณครึ่งหนึ่งเสียชีวิตใน 2 เดือนแรก ทำให้ไม่สามารถแปรผลได้ว่าการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัวเป็นปัจจัยทำนายการเสียชีวิตหรือไม่

การศึกษานี้พบว่า อายุ อาจไม่ใช่ปัจจัยเสี่ยงอิสระในการพยากรณ์โอกาสเสียชีวิตจากวัณโรค เนื่องจากเมื่อนำตัวแปรสำคัญอื่น ๆ มาวิเคราะห์ร่วม พบว่า อายุที่มากกว่า 64 ปี ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต แต่มีปัจจัยอื่นที่สำคัญ ได้แก่ โรคร่วมที่พบอาการข้างเคียงที่พบระหว่างรักษา ระยะเวลาของอาการสำคัญก่อนมาตรวจ และประเภทของวัณโรค ที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต

โรคร่วมที่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตระหว่างรักษาวัณโรค ได้แก่ โรคมะเร็ง โรคหลอดเลือดสมองตีบ การติดเชื้อในกระแสเลือด และโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ข้อมูลดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาต่าง ๆ ที่พบว่าโรคร่วมเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต⁽⁵⁻⁷⁾ ซึ่งสาเหตุของการเสียชีวิตที่พบส่วนใหญ่จะไม่เกี่ยวกับวัณโรคโดยตรง อาจอธิบายได้ว่าผู้เสียชีวิตส่วนมากเป็นผู้สูงอายุจะมีโอกาสเกิดโรคเรื้อรังต่าง ๆ เหล่านี้สูง⁽¹⁶⁾ และในขณะที่รับยาวัณโรคอย่างต่อเนื่อง ภาวะโรคเรื้อรังต่าง ๆ เหล่านี้ อาจไม่ได้รับการค้นหาหรือควบคุมให้ดี เพราะผู้ให้บริการทางการแพทย์อาจจะให้ความสนใจในการรักษาวัณโรคเป็นหลัก

การศึกษานี้พบว่า ตับอักเสบจากยา ไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต แต่อาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ซึ่งอาจอธิบายได้ว่าเมื่อเกิดภาวะตับอักเสบ แพทย์ผู้รักษาอาจปรับสูตรยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วย ส่วนอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารจะเป็นอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุด⁽¹⁷⁾ และทำให้ผู้ป่วยอ่อนเพลียและพยากรณ์โรคไม่ดี

เป็นที่น่าสังเกตว่า ระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการจนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคไม่เกิน 30 วัน เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ผลการศึกษาดังกล่าวอาจเกิดจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งป่วยด้วยโรคเรื้อรังมานาน ทำให้เกิดความเคยชิน จึงมาพบแพทย์เมื่ออาการหนักมากแล้ว ดึงข้อมูลจากการศึกษาที่พบว่ากลุ่มเสียชีวิตระหว่างรักษาจะมีอาการนำทางระบบทางเดินอาหาร เช่น กินข้าวไม่ได้ อาเจียน ถ่ายเหลว เบื่ออาหาร มากกว่ากลุ่มที่ไม่เสียชีวิต ข้อมูลจากการศึกษานี้พบว่า การป่วยเป็นวัณโรคปอดเสมหะไม่พบเชื้อและวัณโรคปอดนอกปอด มีโอกาสเสียชีวิตสูงกว่าวัณโรคปอดเสมหะพบเชื้อ เป็นข้อมูลที่อาจบ่งบอกได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นวัณโรคสองกลุ่มนี้ ควรได้รับการเฝ้าระวังและติดตามอย่างใกล้ชิด เพื่อป้องกันการเสียชีวิตระหว่างรักษา

ข้อเสนอแนะที่ได้จากการศึกษานี้คือ ควรเพิ่มประสิทธิภาพของการคัดกรอง เพื่อค้นหาผู้ป่วยวัณโรคแต่เริ่มแรก โดยเฉพาะในผู้สูงอายุที่ระยะเวลาเริ่มมีอาการอาจไม่ชัดเจน รวมถึงการเพิ่มประสิทธิภาพในการวินิจฉัยผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะไม่พบเชื้อ การติดตามผู้ป่วยระหว่างรักษาวัณโรค และการพัฒนาแนวทางรักษาผู้ป่วยวัณโรค ที่ควรให้ความสำคัญกับการควบคุมภาวะโรคเรื้อรังที่พบร่วม เพื่อป้องกันการเสียชีวิตระหว่างรักษาวัณโรค

สรุป

การศึกษานี้พบว่า อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคทุกประเภทของโรงพยาบาลแพทย์ยังสูง ส่วนมากผู้ป่วยวัณโรคจะเสียชีวิตภายในระยะสองเดือนแรก

ของการรักษา และปัจจัยทำนายโอกาสเสียชีวิตได้แก่ โรคร่วมที่พบ คือ มะเร็ง หลอดเลือดสมองตีบ ติดเชื้อในกระแสเลือด หลอดเลือดหัวใจ อาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร ระยะเวลาของอาการสำคัญน้อยกว่า 30 วัน และประเภทของวัณโรคปอดเสมหะไม่พบเชื้อและวัณโรคนอกปอด

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณนายแพทย์วินชัย ล้อกาญจนรัตน์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลแพ่ง ที่ได้กรุณาอนุญาตให้ดำเนินการวิจัยในโรงพยาบาล และทีมงาน เวชระเบียนโรงพยาบาลแพ่งที่ได้อำนวยความสะดวก เรื่อง การเก็บรวบรวมข้อมูล โดยเฉพาะอย่างยิ่งขอขอบคุณอาจารย์สุรางค์รัตน์ พ้องพาน นักศึกษาปริญญาเอกระดับวิทยาคณิศ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ให้ความกรุณาช่วยเหลือเรื่องการวิเคราะห์ข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. The burden of disease caused by TB. WHO report 2011 [internet]. 2011 [cited 2013 Oct 20];9-27. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564380_eng.pdf
2. Namwat C. Treatment outcome of Tuberculosis. TB situation in Thailand now and future; 5 March 2012; Thailand Science Park Convention Center. Nonthaburi: Bureau of Tuberculosis; 2012.
3. TB clinic. Annual Report 2010-2013: results of the tuberculosis control program in Phrae hospital. Phrae: Phrae provincial hospital; 2013.
4. Amnuaiophon W, Anuwatnonthakate A, Nuyongphak P, Sinthuwatanawibool C, Rujiwongsakorn S, Nakara P, et al. Factors associated with TB death among HIV-uninfected TB patients in Thailand, 2004-2006. *Trop Med Int Health* 2009;14:1338-46.
5. Faurholt -Jepsen D, Range N, Praygod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye M G, et al. Diabetes is a stronger predictor of mortality during tuberculosis treatment: a prospective cohort study among tuberculosis patients from Mwanza, Tanzania. *Trop Med Int Health* 2013;18:82-9.
6. Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Metanat M, Mohammadi M, Zabetian M. Factors associated with mortality in Tuberculosis patients. *J Res Med Sci [Internet]*. 2013 [cited 2013 Nov 5];18:52-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3719227/>
7. Moolphate S, Aung M N, Nampaisan O, Nedsuwan S, Kantipong P, Suriyon N, et al. Time of highest tuberculosis death risk and associated factors: an observation of 12 years in Northern Thailand. *J Intern Med* 2011;4:181-90.
8. Ortiz B A, Carcamo C P, Sanchez J F, Rios J. Weight variation overtime and its association with Tuberculosis treatment outcome: A longitudinal analysis. *PLoS One [Internet]*. 2011 [cited 2013 Nov 6];6:1-5. Available from: <http://www.plosone.org/article/doi/10.1371/journal.pone.0018474&representation=PDF>
9. Getahun B, Amerni G, Biadgilign S, Medhin G. Mortality and associated risk factors in a cohort of tuberculosis patients treated under DOTS programme in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Infectious Disease [Internet]*. 2011 [cited 2013 Nov 1];11:127. Available from: <http://eds.b.ebscohost.com/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=4&sid=6a8965d6-9050->

- 48ba-bf07-e5809f55d0bc%40sessionmgr112&hid=110
10. Saukkonen J, Cohn L D, Jasmer M R, Schenker S, Jereb J A, Nolan C M, et al. An official ATS statement: Hepatotoxicity of antituberculous therapy. *Am J Respir Crit Care Med* [internet]. 2006 [cited 2013 Nov 1];174:935-52. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.200510-1666ST>
 11. Lin H, Lin J, Kuo W, Wang Y, Hsu L, Chen J, et al. Tuberculosis mortality: patient characteristics and causes. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:5.
 12. Straetmans M, Glaziou P, Bierrenbach A L, Sismanidis D, Marieke Werf J V. Assessing tuberculosis case fatality Ratio: A meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:1-10.
 13. Akksilp S, Karnkawinpong O, Wattanaamornkiat W, Viriyakitja D, Monkongdee P, Sitti W, et al. Antiretroviral therapy during tuberculosis treatment and marked reduction in death rate of HIV-infected patients, Thailand. *Emerging Infectious Diseases* [Internet]. 2007 [cited 2014 March 1];3:1001-7. Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/7/06-1506_article.htm
 14. Amoran OE. Rates and risk factors for mortality among Tuberculosis patients on directly observed therapy in rural Primary Health Care Centres in Ogun State, Nigeria. *Niger Med Pract* [Internet]. 2013 [cited 2014 March 1];63:74-82. Available from: <http://www.ajol.info/index.php/nmp/article/view/93828>
 15. Waitt C J, Peter N, Banda K, White A S, Kampmann B, Kumwenda J, et al. Early deaths during Tuberculosis treatment are associated with Depressed Innate Responses, Bacterial Infection, and Tuberculosis Progression. *JID* [Internet]. 2011 [cited 2014 March 3];204:358-62. Available from: <http://jid.oxfordjournals.org/content/204/3/358.long>
 16. Kwon S Y, Chi Y S, Oh J I, Kim S K, Kim Y I, Lim C S, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of tuberculosis in the elderly: a case control study. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:121.
 17. Kumarjit S, Izora T, Marak R, Asoka S W. Adverse drug reactions in tuberculosis patients due to directly observed treatment strategy therapy: Experience at an outpatient clinic of a teaching hospital in the city of Imphal, Manipur, India. *JACP* 2013;1:50-3.