

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การศึกษาความชุกและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรคของผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะพบเชื้อรายใหม่ ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างของประเทศไทย

Prevalence of and risk factors associated with hepatitis prior to treatment of new smear positive tuberculosis patients in the lower northern Thailand

นิรมล พิมน้ำเย็น* ศศ.ด.

ทวีศักดิ์ ศิริพรไพบุล** Ph.D.

สุรคเมธ มหาศิริมงคล*** Ph.D.

สุวรรณี กิรติวาสี* วท.ม.

สุรีพร วรศรีหิรัญ* ส.ม.

ไพรัตน์ อันอินทร์* ส.ด.

สายรุ้ง กันทวรรณ* กศ.ม.

ศักดิ์ชัย ไชยมหาพฤกษ์* Ph.D.

มนัสวินีร์ ภูมิวัฒน์* พ.บ.

พรพิศ ตรีบุปผาติสกุล**** พ.บ.

สุวรรณ์ สิงหเดช* วท.บ.

*สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 2 จังหวัดพิษณุโลก

**มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก

***กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

****โรงพยาบาลพุทธชินราช จังหวัดพิษณุโลก

Niramom Pimnumyen,* Ph.D.

Tawesak Siripornpibul,** Ph.D.

Dr.Surakameth Mahasirimongkol,*** Ph.D.

Suwannee Keerativasee,* M.Sc.

Sureeporn Worasrihirun,* M.P.H.

Pairat On-intr,* Dr.P.H.

Sairung Kantawan,* M.Ed.

Sakchai Chaiyamahapark,* Ph.D.

Manussawinee Bhumiwat,* M.D.

Pornpit Treebupachatsakul,**** M.D.

Suwan Singhades,* B.Sc.

*Office of Disease Prevention and Control Region 2,
Phitsanulok

**Naresuan University

***Department of Medical Sciences

****Buddhachinaraj Hospital, Phitsanulok Province

Received: June 21, 2018

Revised: December 4, 2018

Accepted: January 21, 2019

บทคัดย่อ

การศึกษาไปข้างหน้า (prospective) มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรคของผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะพบเชื้อรายใหม่ที่อายุมากกว่า 18 ปี ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างของประเทศไทย สุ่มตัวอย่างแบบแบ่งชั้นภูมิ กลุ่มตัวอย่าง 413 คน จากโรงพยาบาลรัฐ สังกัดกระทรวงสาธารณสุข 46 แห่ง ใน 5 จังหวัดพื้นที่ภาคเหนือตอนล่าง ประกอบด้วย จังหวัดพิษณุโลก อุตรดิตถ์ เพชรบูรณ์ สุโขทัยและตาก วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา ไคสแควร์และสถิติออดด์ ผลการศึกษาพบว่า ความชุกของภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรค ร้อยละ 6.5 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรค ดังนี้ (1) ปัจจัยด้านพฤติกรรม ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์มีโอกาสเสี่ยงการเกิดภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรคเป็น 6.4 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่ดื่ม และการดื่มแอลกอฮอล์จะมีโอกาสเสี่ยงการเกิดภาวะตับอักเสบไม่รุนแรงก่อนการรักษา

วัณโรคเป็น 4.9 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่ดื่มและเคยดื่มปัจจุบันเลิกแล้ว (2) ปัจจัยด้านพันธุกรรม การมีประวัติครอบครัวเป็นโรคตับมีโอกาสเสี่ยงการเกิดภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรค 4.3 เท่า และมีโอกาสเสี่ยงการเกิดภาวะตับอักเสบไม่รุนแรงก่อนการรักษาวัณโรค 5.8 เท่าของผู้ที่ไม่มีประวัติเป็นโรคตับในครอบครัว (3) ปัจจัยด้านประชากร การติดเชื้อเอชไอวี จะมีโอกาสเสี่ยงการเกิดภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรคเป็น 8.6 เท่า จะมีโอกาสเสี่ยงการเกิดภาวะตับอักเสบไม่รุนแรงก่อนการรักษาวัณโรคเป็น 7.7 เท่า และจะมีโอกาสเสี่ยงการเกิดภาวะตับอักเสบอย่างรุนแรงก่อนการรักษาวัณโรค 12.4 เท่าของผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาคือ การดื่มแอลกอฮอล์ การติดเชื้อเอชไอวี และการมีประวัติโรคตับในครอบครัว ข้อเสนอในการปรับแนวทางการดูแลรักษาวัณโรคในประเทศไทย ควรตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มการรักษาวัณโรคในกลุ่มเสี่ยงคือ กลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ การติดเชื้อเอชไอวี และการมีประวัติโรคตับในครอบครัว ข้อเสนอเชิงนโยบายสำหรับกระทรวงสาธารณสุข กรมควบคุมโรค สำนักวัณโรค สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ในการกำหนดแนวทางการดูแลรักษาและสิทธิประโยชน์สำหรับผู้ป่วยวัณโรคที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบก่อนการรักษา

Abstract

The prospective study aimed to study prevalence of and risk factors associated with hepatitis prior to treatment of new smear positive tuberculosis patients, aged over 18 years in the lower north of Thailand. Stratified sampling method was used and a total of 413 patients were enrolled for participation in the study from 46 public hospitals in 5 provinces in the lower north region including Phitsanulok, Uttaradit, Phetchabun, Sukhothai and Tak Province. Data were analyzed using descriptive statistics, chi square and odd ratio. It was found that the prevalence of hepatitis prior to treatment of tuberculosis was 6.5%. Factors related to the incidence of hepatitis before TB treatment were: (1) Behavioral factors: Patients who drank alcohol were 6.4 times more likely to develop hepatitis before treatment of tuberculosis. In addition, individuals who currently drink are 4.9 times more likely to develop non-severe hepatitis prior to TB treatment than those who do not drink or used to drink. (2) Genetic factors: Patients who have a family history of liver disease were 4.3 times more likely to develop hepatitis before TB treatment and 5.8 times more likely to develop non-severe hepatitis prior to TB treatment than those who do not have a family history of liver disease. (3) Demographic factors: Individuals with HIV infection were 8.6 times more likely to develop hepatitis before TB treatment 7.7 times more likely to develop non-severe hepatitis prior to TB treatment, and 12.4 times more likely to develop severe hepatitis prior to TB treatment than HIV-negative populations. The results of this study indicated that factors related to hepatitis before TB treatment are alcohol consumption, HIV infection and history of liver disease in the family. In response to findings from this study, an adjustment to Thailand's current tuberculosis treatment and care guidelines is being proposed and it is recommended that liver function tests be performed before initiating treatment of tuberculosis for TB patients with history of alcohol abuse, HIV infection or history of liver disease in the family. As for policy recommendation, the Ministry of Public Health, Department of Disease Control, Bureau of Tuberculosis, National Health Security Office are advised to establish and implement the guidelines for treatment and care and benefits for tuberculosis patients at risk for developing hepatitis prior to receiving TB treatment.

คำสำคัญ

วินโรค, ความชุก, ปัจจัย, ตับอักเสบ, ประเทศไทย

Key words

tuberculosis, prevalence, factors, hepatitis, Thailand

บทนำ

เป้าหมายแห่งการพัฒนาอย่างยั่งยืน (global health/health-related SDGs) ประเทศไทยตั้งเป้าหมาย ยุติปัญหาวัณโรค (End TB) ภายในปี ค.ศ. 2035⁽¹⁻³⁾ ภาคเหนือตอนล่างมีอัตราการรักษาลำบากในปี 2555-2557 เท่ากับร้อยละ 81.5, 82.2 และ 82.9 ตามลำดับ ซึ่งน้อยกว่าเป้าหมาย ร้อยละ 85.0 อัตราการเสียชีวิต ร้อยละ 11.8, 14.5 และ 12.5 ตามลำดับ อัตราการขาดยา ร้อยละ 2.5, 2.4 และ 2.6 ตามลำดับ มีอัตราการเสียชีวิตสูงลำดับที่ 2 ของประเทศไทย⁽⁴⁻⁵⁾ โดยพบว่า ผู้ป่วยวัณโรคปอดส่วนใหญ่เสียชีวิตภายในสองเดือนแรกของการรักษา และหนึ่งในสามมีภาวะตับอักเสบระหว่างการรักษา แต่ไม่มีข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคมีภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาวินโรคในประเทศไทย เพื่อการดูแลรักษา ผู้ป่วยวัณโรคที่ใช้ยารักษาวินโรคไม่น้อยกว่า 4 ชนิด⁽³⁾ ให้ปลอดภัยจากภาวะตับอักเสบระหว่างการรักษาเพิ่มขึ้น⁽⁶⁻⁸⁾ ลดโอกาสการเสียชีวิตระหว่างการรักษาวินโรค จึงทำการศึกษานี้โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุก และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาวินโรคของผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะพบเชื้อรายใหม่ที่อายุมากกว่า 18 ปี ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างของประเทศไทย

วัสดุและวิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ประชากรผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะพบเชื้อรายใหม่ที่อายุมากกว่า 18 ปี ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างจำนวน 1,500 คน ที่มารับบริการและขึ้นทะเบียนรักษาวินโรคในสถานบริการสาธารณสุขของรัฐ สังกัดกระทรวงสาธารณสุข เขตสุขภาพที่ 2 จำนวน 5 จังหวัด ได้แก่ พิษณุโลก อุตรดิตถ์ เพชรบูรณ์ สุโขทัยและตาก ประกอบด้วย โรงพยาบาลศูนย์โรงพยาบาลทั่วไป และโรงพยาบาลชุมชน 46 แห่ง ช่วงปีงบประมาณ 2558-2559 แผนการ

สุ่มตัวอย่างแบบแบ่งชั้นภูมิขั้นตอนเดียว (stratified one-stage cluster sampling) โดยกำหนดชั้นภูมิด้วย จังหวัดและขนาดของโรงพยาบาล เลือกตัวอย่างผู้ป่วยในแต่ละโรงพยาบาล ใช้วิธีสุ่มอย่างมีระบบ (systemic sampling) แบบ 1 ใน 4 สำหรับโรงพยาบาลขนาดใหญ่ และแบบ 1 ใน 2 สำหรับโรงพยาบาลขนาดเล็ก กลุ่มตัวอย่าง 413 ราย คำนวณขนาดตัวอย่าง ใช้สูตรของ W.G. Cochran⁽⁵⁾

$$n = \frac{P(1-P)Z_{\alpha/2}^2}{d^2}$$

โดยโรงพยาบาลขนาดใหญ่จัดเก็บข้อมูลอาสาสมัครโรงพยาบาลละ 20 ราย และโรงพยาบาลขนาดเล็กจัดเก็บโรงพยาบาลละ 7 ราย การเก็บข้อมูลตามเกณฑ์การคัดเข้า โดยผู้ช่วยนักวิจัยที่ปฏิบัติงานในคลินิกวัณโรคหรือเวชกรรมสังคมของโรงพยาบาล 46 แห่ง ที่ผ่านการอบรมการเก็บข้อมูลวิจัยโดยแบบเก็บข้อมูลที่ไม่ระบุชื่อของอาสาสมัครใส่เป็นรหัสตัวเลข โดยผ่านการอธิบายโครงการวิจัย อาสาสมัครยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

กรอบแนวคิดการวิจัย

ปัจจัยด้านด้านประชากร : เพศ อายุ ที่อยู่ สถานภาพสมรส โรคที่เป็นร่วม ยาที่ใช้เป็นประจำ ดัชนีมวลกาย ภาวะโภชนาการ การติดเชื้อตับอักเสบบีและซี การรับเลือด
ปัจจัยด้านพันธุกรรม : ประวัติโรคตับในครอบครัว DNA: acetylator genotype
ปัจจัยด้านพฤติกรรม : การดื่มแอลกอฮอล์ การฉีดสารเสพติด การสูบบุหรี่



ตับอักเสบ
ก่อนเริ่มรักษาวินโรค

การวิจัยนี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัย กรมควบคุมโรค FWA0013622 วันที่ 10 กรกฎาคม 2558 และ 6 พฤษภาคม 2558 - 5 พฤษภาคม 2559

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยวัณโรค 413 คน จากพิษณุโลก อุดรดิตถ์ เพชรบูรณ์ สุโขทัยและตาก จำนวนเรียงลำดับดังนี้ 81, 76, 92, 89 และ 75 คน ตามลำดับ คิดเป็นร้อยละ 19.6, 18.4, 22.3, 21.5 และ 18.2 ตามลำดับ ส่วนใหญ่ เพศชาย 298 คน ร้อยละ 72.2 อายุเฉลี่ย 53 ปี อายุน้อยสุด 18 ปี อายุมากที่สุด 89 ปี สมรส ร้อยละ 69.7 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ผอมมาก ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5 ร้อยละ 44.8 (กำหนดให้ดัชนีมวลกาย (BMI) น้อยกว่า 18.5 คือ น้ำหนักน้อยกว่าปกติ, BMI 18.5-22.9 คือ ปกติ, BMI มากกว่าหรือเท่ากับ 23 คืออ้วน) ผู้ป่วย วัณโรคส่วนใหญ่ยังดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์อยู่

ร้อยละ 39.7 มีประวัติโรคตับในครอบครัว ร้อยละ 4.6 ไข้ยาลูกกลอนและยาสมุนไพร ร้อยละ 25.2 ได้รับเลือด ร้อยละ 8.2 สักเจาะผิวหนัง ร้อยละ 34.4 ใช้สารเสพติด ร้อยละ 2.7 มีโรคที่เป็นร่วม ร้อยละ 38.0 ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง โรคไต มะเร็ง และโรคเรื้อรังอื่นๆ คิดเป็นร้อยละ 21.5, 17.9, 14.5, 2.9, 0.5 และ 10.2 ตามลำดับ ตรวจเลือด พบติดเชื้อเอชไอวี ร้อยละ 5.3, HBV HBsAg 8.0, HBV Anti-HBs 27.4, HCV 6.1 สารพันธุกรรมยีน acetylalator พบยีนย่อยยาปกติ (intermediate) ร้อยละ 47.0 ยีนย่อย ยาเร็วและช้า ร้อยละ 52.3 โดยมียีนย่อยช้า (slow) ร้อยละ 36.0 เร็ว (rapid) ร้อยละ 17.0 ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อัตราการติดเชื้อเอชไอวี และสารพันธุกรรมยีนย่อยยาวัณโรค NAT-2 ก่อนการรักษาวัณโรค ของผู้ป่วยวัณโรคปอด เสมหะพบเชื้อรายใหม่ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่าง

ปัจจัย	จำนวน (ร้อยละ)
การติดเชื้อไวรัสรวม	
ติดเชื้อเอชไอวี	22 (5.3)
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี	33 (8.0)
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี	25 (6.1)
NAT-2 genotype	
Slow Acetylalator	146 (36.0)
Rapid Acetylalator	70 (17.0)
Intermediate Acetylalator	197 (47.0)

การตรวจเลือด Liver Function Test (LFT) ในการวิจัยครั้งนี้ได้ให้คำจำกัดความ ภาวะตับอักเสบ หมายถึง ผลการตรวจเลือดการทำงานของตับ (LFT) มี ผล AST และ ALT มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ ตับอักเสบ ไม่รุนแรง 3-5 เท่า ส่วนภาวะตับอักเสברุนแรง หมายถึง

ผล AST และ ALT เท่ากับหรือมากกว่า 5 เท่าของค่า ปกติ ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยวัณโรคมีการทำงานของ ตับปกติ ร้อยละ 77.7 การทำงานตับไม่ปกติ ร้อยละ 22.3 โดยเป็นตับอักเสบ ร้อยละ 6.5 ตับอักเสบไม่รุนแรง ร้อยละ 5.0 ตับอักเสברุนแรง ร้อยละ 1.5 ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 อัตราการทำงานของตับก่อนการรักษาวัณโรค ของผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะพบเชื้อรายใหม่ ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่าง

การทำงานของตับก่อนรักษา	จำนวน (ร้อยละ)
ปกติ	321 (77.7)
ผิดปกติ	92 (22.3)
- ผิดปกติน้อยกว่า 3 เท่า	65 (15.8)
- ตับอักเสบ (AST/ALT >3-5 เท่าของค่าปกติ)	21 (5.0)
- ตับอักเสברุนแรง (AST/ALT >5 เท่าของค่าปกติ)	6 (1.5)

ปัจจัยพฤติกรรมกรรมการบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ (1) ไม่ดื่ม ร้อยละ 32.2 (2) เคยดื่มแต่ปัจจุบันเลิกดื่มแล้ว ร้อยละ 28.1 (3) ผู้ป่วยยังดื่มขณะรักษาวินโรค ร้อยละ 39.7 ซึ่งในกลุ่มที่ดื่มนี้ ร้อยละ 21.1 ดื่มแบบอันตรายต่อสุขภาพทุกวัน โดยผู้ดื่มแบบเสี่ยงอันตราย (hazardous drinking)(9) หมายถึง การดื่มมากกว่า 4 มาตรฐาน แต่ไม่เกิน 6 ดื่มมาตรฐานต่อวันในผู้ชาย หรือการดื่มมากกว่า 2 ดื่มมาตรฐาน แต่ไม่เกิน 4 ดื่มมาตรฐานต่อวันในผู้หญิงหรือผู้สูงอายุ

การวิเคราะห์เปรียบเทียบปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผลการตรวจค่าการทำงานของตับผิดปกติ (LFT) พบว่า มีความแตกต่างกันในสัดส่วนของจังหวัดที่ผู้ป่วย

อาศัยอยู่ กับผลการตรวจค่าการทำงานของตับผิดปกติ อย่างมีนัยสำคัญ 0.05 โดยผู้ป่วยวินโรคในจังหวัดสุโขทัย มีค่าการทำงานของตับผิดปกติสูงสุด ร้อยละ 30.4 ค่าดัชนีมวลกาย กับค่าการทำงานของตับผิดปกติ อย่างมีนัยสำคัญ 0.001 ผู้ป่วยพอม มีผลการตรวจค่าการทำงานของตับผิดปกติสูงสุด 66.3 การรับเลือด มีผลการตรวจค่าการทำงานของตับผิดปกติ อย่างมีนัยสำคัญ 0.020 มีความแตกต่างกันในสัดส่วนของประวัติโรคตับในครอบครัวของผู้ป่วยวินโรคฯ กับผลการตรวจค่าการทำงานของตับผิดปกติ อย่างมีนัยสำคัญ 0.01 ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการตรวจการทำงานของตับผิดปกติก่อนการรักษาวินโรค ของผู้ป่วยวินโรคปอดเสมหะพบเชื้อรายใหม่ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่าง

ปัจจัย	ผลตรวจการทำงานของตับ LFT		p-value
	ปกติ	ไม่ปกติ	
จังหวัด			
พิษณุโลก	72 (88.9)	9 (11.1)	0.011*
อุตรดิตถ์	60 (78.9)	16 (21.1)	
เพชรบูรณ์	75 (81.5)	17 (18.5)	
สุโขทัย	61 (68.5)	28 (31.5)	
ตาก	53 (70.7)	22 (29.3)	
ดัชนีมวลกาย (BMI)			
พอม	124 (38.6)	61 (66.3)	0.000***
ปกติ	153 (47.7)	25 (27.2)	
อ้วน	44 (13.7)	6 (6.5)	
การรับเลือด			
มี	21 (6.5)	13 (14.1)	0.020*
ไม่มี	300 (93.5)	79 (85.9)	
ประวัติโรคตับในครอบครัว			
มี	10 (3.1)	9 (9.8)	0.007**
ไม่มี	311 (96.9)	83 (90.2)	
การดื่มแอลกอฮอล์			
ดื่ม	112 (34.9)	52 (56.5)	0.000**
เคยดื่ม	90 (28.0)	26 (28.3)	
ไม่ดื่ม	119 (37.1)	14 (15.2)	

หมายเหตุ * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรค (AST, ALT >3 เท่า) ตับอักเสบไม่รุนแรง (AST, ALT 3-5 เท่า) และภาวะตับอักเสบอย่างรุนแรง (AST, ALT >5 เท่า) มีดังนี้

ปัจจัยด้านพฤติกรรม การดื่มแอลกอฮอล์ พบว่า (1) ผู้ที่มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์ และเคยดื่ม ปัจจุบันเลิกแล้ว จะมีโอกาสเสี่ยงการเกิดภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรคเป็น 6.4 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ (2) ผู้ที่มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์ และเคยดื่ม ปัจจุบันเลิกแล้ว จะมีโอกาสเสี่ยงการเกิดภาวะตับอักเสบไม่รุนแรงก่อนการรักษาวัณโรคเป็น 4.9 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์

ปัจจัยด้านพันธุกรรม การมีประวัติครอบครัวเป็นโรคตับ (1) ผู้ที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคตับ จะมีโอกาสเสี่ยงการเกิดภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรค

เป็น 4.3 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคตับ (2) ผู้ที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคตับจะมีโอกาสเสี่ยงการเกิดภาวะตับอักเสบไม่รุนแรงก่อนการรักษาวัณโรคเป็น 5.8 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคตับ

ปัจจัยด้านประชากร การติดเชื้อเอชไอวี (1) ผู้ที่มีผลการตรวจติดเชื้อเอชไอวี จะมีโอกาสเสี่ยงการเกิดภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรคเป็น 8.6 เท่าของผู้ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (2) ผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีจะมีโอกาสเสี่ยงการเกิดภาวะตับอักเสบไม่รุนแรงก่อนการรักษาวัณโรคเป็น 7.7 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี (3) ผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีจะมีโอกาสเสี่ยงการเกิดภาวะตับอักเสบอย่างรุนแรงก่อนการรักษาวัณโรคเป็น 12.4 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี รายละเอียดดังตารางที่ 4, 5 และ 6

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรค (AST, ALT 3 เท่าขึ้นไป) ของผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะพบเชื้อรายใหม่ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่าง

	ปัจจัย	ตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรค (AST,ALT 3 เท่าขึ้นไป)		95% CI of OR		odd ratio
		ไม่ใช่	ใช่	lower	upper	
ด้านพฤติกรรม	ดื่ม/เคยดื่มแอลกอฮอล์	255	25	1.498	27.530	6.422
	ไม่ดื่มแอลกอฮอล์	131	2			
ด้านพันธุกรรม	ประวัติครอบครัวเป็นโรคตับ	15	4	1.321	14.007	4.301
	ประวัติครอบครัวไม่เป็นโรคตับ	371	23			
ด้านประชากร	ไม่ติดเชื้อเอชไอวี	371	20	3.173	23.617	8.657
	ติดเชื้อเอชไอวี	15	7			

ตารางที่ 5 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะตับอักเสบไม่รุนแรงก่อนการรักษาวัณโรค (AST, ALT 3-5 เท่า) ของผู้ป่วยวัณโรคปอด
เสมหะพบเชื้อรายใหม่ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่าง

	ปัจจัย	ตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรค (AST, ALT 3-5 เท่า)		95% CI of OR		odd ratio
		ไม่ใช่	ใช่	lower	upper	
ด้านพฤติกรรม	ดื่ม/เคยดื่มแอลกอฮอล์	255	19	1.120	21.272	4.880
	ไม่ดื่มแอลกอฮอล์	131	2			
ด้านพันธุกรรม	ประวัติครอบครัวเป็นโรคตับ	15	4	1.744	19.425	5.820
	ประวัติครอบครัวไม่เป็นโรคตับ	371	17			
ด้านประชากร	ไม่ติดเชื้อเอชไอวี	372	16	2.499	23.905	7.729
	ติดเชื้อเอชไอวี	15	5			

หมายเหตุ กลุ่มที่ตับอักเสบอย่างรุนแรง (AST, ALT >5 เท่า) 6 คน ไม่รวมกลุ่มที่ตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรค
(AST, ALT 3-5 เท่า) 21 คน

ตารางที่ 6 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะตับอักเสบอย่างรุนแรงก่อนการรักษาวัณโรค (AST, ALT >5 เท่า) ของผู้ป่วยวัณโรคปอด
เสมหะพบเชื้อรายใหม่ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่าง

	ปัจจัย	ตับอักเสบก่อนการรักษาวัณโรค (AST, ALT >5 เท่า)		95% CI of OR		odd ratio
		ไม่ใช่	ใช่	lower	upper	
ด้านประชากร	ไม่ติดเชื้อเอชไอวี	371	4			12.367
	ติดเชื้อเอชไอวี	15	2	2.098	72.904	

ส่วนปัจจัยที่ไม่เกี่ยวข้องกับภาวะตับอักเสบก่อนการรักษา ประกอบด้วย (1) ปัจจัยด้านประชากร ได้แก่ เพศ อายุ ที่อยู่ สถานภาพสมรส โรคที่เป็นร่วม ยาที่ใช้เป็นประจำ ดัชนีมวลกาย ภาวะโภชนาการ การติดเชื้อตับอักเสบบีและซี การรับเลือด (2) ปัจจัยด้านพันธุกรรม ได้แก่ DNA: acetylator genotype และ (3) ปัจจัยด้านพฤติกรรม ได้แก่ การฉีดสารเสพติด การสักเจาะผิวหนัง การใช้ยาสูบกลอนและยาสมุนไพร

วิจารณ์และสรุป

ผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า ผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะพบเชื้อรายใหม่ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างของประเทศไทย มีความชุกของภาวะตับอักเสบก่อนการรักษา ร้อยละ 6.5 (โดยเป็นตับอักเสบไม่รุนแรง ร้อยละ 5.0 และตับอักเสบรุนแรง ร้อยละ 1.5) ปัจจัย

ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาคือการดื่มแอลกอฮอล์ การติดเชื้อเอชไอวี และการมีประวัติโรคตับในครอบครัว งานวิจัยส่วนใหญ่ศึกษาภาวะตับอักเสบหลังการรักษาวัณโรค ซึ่งการรักษาวัณโรคด้วยยา first line drug จะมีโอกาสเกิดภาวะตับอักเสบจากการรักษา⁽¹⁰⁻¹⁹⁾ การศึกษาปัจจัยสำคัญที่มีความเกี่ยวข้องกับตับอักเสบก่อนการรักษาคือ ปัจจัยการดื่มแอลกอฮอล์ ดังนั้นหน่วยงานที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรค จำเป็นต้องพัฒนาระบบการคัดกรองโดยซักประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ของผู้ป่วยวัณโรคที่ขึ้นทะเบียนรักษาใหม่ทุกราย และหากพบว่า ผู้ป่วยดื่มแบบเสพติดหรือแบบเสี่ยงอันตราย มีความจำเป็นต้องประสานกับคลินิกสุขภาพจิต หรือหน่วยงานที่ดูแลบำบัดรักษาการติดแอลกอฮอล์⁽²⁰⁾ โดยพัฒนาระบบการผสมผสานงานวัณโรคและงานสุขภาพจิต ในการบำบัดผู้ป่วยวัณโรค

ที่ดื่มหรือเสพติดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ รวมถึงการค้นหาวินโรครายใหม่เชิงรุกในกลุ่มผู้ติดเชื้อ ผู้ดื่มสุราด้วยกัน ซึ่งมีการศึกษาวิจัยในประเทศแอฟริกาใต้โดย Classen CN และคณะ⁽²¹⁾ ที่พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 58.0 ติดวินโรคจากวงสุราด้วยกัน ส่วนผลการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี จำเป็นต้องมีการตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มยารักษาโรคทุกราย มีความเสี่ยงสูงในการจะเกิดตับอักเสบ และตับอักเสบรุนแรงตั้งแต่เริ่มการรักษาโรค เพื่อป้องกันการเกิดตับอักเสบ และภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะทำให้รักษาโรคไม่สำเร็จ และการสูญเสียชีวิตของประชาชน ผลการศึกษาพบว่า มีความแตกต่างกันในสัดส่วนของกลุ่มอายุ 41-60 ปี มีผิวน้ำน้อยกว่ากลุ่มอายุอื่น ๆ ยังมีความจำเป็นที่ต้องการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยวินโรคส่วนใหญ่ในภาคเหนือตอนล่าง⁽³⁾ และในประเทศไทย⁽⁴⁾ พบผู้ป่วยวินโรคสูงอายุจำนวนมาก การศึกษาปัจจัยด้านผิวน้ำน้อยอาจมีความสำคัญต่อการวางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยวินโรคในประเทศไทย รวมถึงการศึกษาเพิ่มในขนาดกลุ่มตัวอย่างที่มากขึ้นในปัจจัยด้านการใช้สารเสพติดของผู้ป่วยวินโรค นอกจากนี้ยังพบว่า ปัจจัยด้านดัชนีมวลกายต่ำ ผู้ป่วยวินโรคที่มีร่างกายผอมมีผลต่อการเกิดตับอักเสบรุนแรง สอดคล้องกับการศึกษาของถิรนนท์กลัดพวง และคณะ⁽²²⁾ พบว่า ภาวะทุพโภชนาการรุนแรงมีผลต่อการเกิดภาวะตับอักเสบอย่างรุนแรงในผู้ป่วยวินโรค ร้อยละ 54.6 ดังนั้นการดูแลรักษาผู้ป่วยวินโรคอย่างเป็นองค์รวมโดยพิจารณาด้านร่างกาย หากพบว่า มีภาวะทุพโภชนาการ ควรให้การรักษาร่วมด้วยระหว่างการรับประทานยารักษาโรคเพื่อป้องกันไม่ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะตับอักเสบเพิ่มขึ้น ผลการศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะตับอักเสบก่อนการรักษาโรคครั้งนี้ จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในการพัฒนาระบบการดูแลรักษาผู้ป่วยวินโรคให้ประสบความสำเร็จต่อไป

ข้อเสนอแนะ ในการปรับแนวทางการดูแลรักษาโรคในประเทศไทย ควรตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มการรักษาโรคในกลุ่มผู้ป่วยวินโรคที่มีประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ การติดเชื้อเอชไอวี และการมีประวัติ

โรคตับในครอบครัว

ผลการศึกษาครั้งนี้เป็นข้อเสนอเชิงนโยบาย

สำหรับกระทรวงสาธารณสุข กรมควบคุมโรค สำนักโรคสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ในการกำหนดแนวทางการดูแลรักษา และสิทธิประโยชน์สำหรับผู้ป่วยวินโรคที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบก่อนการรักษา

ข้อเสนอแนะในการวิจัยครั้งต่อไป

1. ควรทำการศึกษาผลการรักษาของผู้ป่วยวินโรคปอดเสมหะพบเชื้อรายใหม่ที่ยาวนานกว่า 18 ปี ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างของประเทศไทยที่มีตับอักเสบและไม่มีตับอักเสบก่อนการรักษา

2. ควรทำการศึกษาติดตามต่อเนื่องเป็น cohort study หลังการรักษาสำเร็จของกลุ่มผู้ป่วยวินโรคปอดเสมหะพบเชื้อรายใหม่ที่ยาวนานกว่า 18 ปี ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างของประเทศไทยที่มีสารพันธุกรรม acetylase ที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะกลุ่มที่มี rapid acetylase genotype

3. ควรทำการศึกษาคุณภาพชีวิต (quality of life) ของผู้ป่วยวินโรคปอดเสมหะพบเชื้อรายใหม่ที่ยาวนานกว่า 18 ปี ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างของประเทศไทยที่มีตับอักเสบและไม่มีตับอักเสบก่อนการรักษา

4. ควรทำการศึกษาประเมินผลเทคโนโลยีการคัดกรอง ด้วยวิธีการตรวจสารพันธุกรรม acetylase genotype เปรียบเทียบกับวิธีการรักษาตามแนวทางการควบคุมวินโรคแห่งชาติ ที่ไม่ได้มีการตรวจสารพันธุกรรม

5. ควรทำการศึกษาต้นทุนประสิทธิผล อรรถประโยชน์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการคัดกรองด้วยวิธีการตรวจสารพันธุกรรม acetylase genotype

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการ ผู้บริหาร เจ้าหน้าที่ผู้ช่วยวิจัย ผู้เกี่ยวข้องจากโรงพยาบาลศูนย์ โรงพยาบาลทั่วไป โรงพยาบาลชุมชนในเขตสุขภาพที่ 2 สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดพิษณุโลก อุดรดิตถ์ เพชรบูรณ์ สุโขทัย

ผู้ป่วยวินโรค กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่ปรึกษา
ดร. แพทย์หญิงเพชรวรรณ พึ่งรัศมี สำนักวินโรค
นายแพทย์เจริญ ชูโชติถาวร สถาบันโรคทรวงอก
กรมการแพทย์ แพทย์หญิงนาฏพัฐ์ สงวนวงศ์ สถาบัน
บำราศนราดูร กรมควบคุมโรค คณะกรรมการจริยธรรม
การวิจัย กรมควบคุมโรค และคณะกรรมการจริยธรรม
การวิจัย ของหน่วยงานพื้นที่เก็บข้อมูลวิจัยทุกแห่ง
ขอขอบคุณ ผู้สนับสนุนงบประมาณวิจัย สถาบันวิจัย
จัดการความรู้และมาตรฐานการควบคุมโรค (กองนวัตกรรม
และวิจัย) กรมควบคุมโรค ขอพระเจ้าทรงอำนวยพร
ทุกท่าน

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Bureau of Tuberculosis. Thailand Operational Plan to End Tuberculosis 2017–2021. Bangkok: Aksorn Graphic and Design; 2017. (in Thai)
3. Department of Disease Control. Report of tuberculosis control in Thailand year 2009–2015. Bangkok: Bureau of Tuberculosis; 2016. (in Thai)
4. Bureau of Tuberculosis, Department of Disease Control. National Tuberculosis Control Programme Guideline, Thailand, 2018. Bangkok: Aksorn Graphic and Design; 2018. (in Thai)
5. Department of Medical Services, Ministry of Public Health. Clinical Practice Guideline (CPG) of Tuberculosis Treatment in Adult 2018. Bangkok: Beyond Enterprise; 2018. (in Thai)
6. Teleman MD, Chee CB, Earnest A, Wang YT. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. The Int J Tuberc Lung Dis 2002;6:699–705.
7. Suwankesawong W. Liver and biliary system disorder from tuberculosis drug: Health Product Vigilance System in Thailand (Thai vigibase). Medicinal and Health Product Bulletin 2001; 14;61–5. (in Thai)
8. Thongraung W. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: incidence, mechanism and management. Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2012;7:197–204 (in Thai)
9. Research Institute for Health Sciences, Chiang Mai University. Thai Drinking Survey Guide [Internet]. [cited 2017 Sep 17]. Available from: <https://www.rihes.cmu.ac.th/CSAR/?p=306> (in Thai)
10. Office of the Alcohol Beverage Control Committee. Treatment and methods of stop drinking alcohol [Internet]. [cited 2018 Jul 23]. Available from: <http://www.thaiantialcohol.com/newsletters/view/7> (in Thai)
11. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al. A European study of HLA-B in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet Genomics 2008;18:99–107.
12. Tariq S, Khan TS, Malik S, Anwar MS, Rashid A. Frequency of anti-tuberculous therapy-induced hepatotoxicity in patients and their outcome. J Ayub Med Coll abbotabad 2009; 21:50–2.
13. Singla R, Sharma SK, Mohan A, Makharia G, Sreenivas V, Jha B, et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced Hepatotoxicity. Indian J Med Res 2010;132: 81–6.

14. Marzuki OA, Fauzi AR, Ayoub S, Kamarul Imran M. Prevalence and risk factors of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia. *Singapore Med J* 2008;49:688-93.
15. Mohammed A Agha, Ibraheim I El-Mahalawy, Hosam M Seleem, Mohamed A Helwa. Prevalence of hepatitis C virus in patients with tuberculosis and its impact in the incidence of anti-tuberculosis drugs induced hepatotoxicity. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2015;64:91-6.
16. Kishore PV, Palaian S, Paudel R, Mishra P, Prabhu M, Shankar PR. Drug induced hepatitis with anti-tubercular chemotherapy: challenges and difficulties in treatment. *Kathmandu Univ Med J* 2007;5:256-60.
17. R M Fauzi, A Shah, M Y Rathor, S Satwi. Risk factors for anti tuberculous drugs induced hepatitis: a prospective survey from a chest clinic in a general hospital. *Med J Malaysia* 2004;59:72-7.
18. Aithal GP. Pharmacogenetic testing in idiosyncratic drug-induced liver injury: current role in clinical practice. *Liver Int* 2015;35:1801-8.
19. Matsumoto T, Ohno M, Azuma J. Future of pharmacogenetics-based therapy for tuberculosis. *Pharmacogenomics* 2014;15:601-7.
20. Subcommittee on Consideration of Treatment, Rehabilitation of Alcohol Addicts. Screening Guidelines for Treatment and Rehabilitation for People with Alcohol Drinking Problems. Bangkok: Aksorn Graphic and Design; 2018. (in Thai)
21. Classen CN, Warren R, Richardson M, Hauman JH, Gie RP, Ellis JH, et al. Impact of social interactions in the community on the transmission of tuberculosis in a high incidence area. *Thorax* [Internet]. 1999 [cited 2016 Aug 6];54:136-40. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10325918>
22. Kladphuang T, Chiewcharn T, Charoenpak R. Tuberculosis treatment regimens in patients experiencing liver toxicity due to short course chemotherapy at Bamrasnaradura Infectious Disease Institute between 2005-2009. *Disease Control Journal* 2012;38:306-17.