

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

ปัจจัยเสี่ยงที่มีอิทธิพลต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยวัณโรค

โรงพยาบาลบางละมุง ในปีงบประมาณ 2559-2561

**Risk factors associated with mortality rates among tuberculosis patients
at Banglamung Hospital during fiscal years 2016-2018**

พัชรินทร์ สุเมธวานิชย์ พ.บ., วว.สาขาอายุรศาสตร์

Patcharin Sumetvathaniya, M.D., Dip.Thai

Board of Intern Med

แผนกอายุรกรรม

Department of Internal Medicine,

โรงพยาบาลบางละมุง จังหวัดชลบุรี

Banglamung Hospital, Chon Buri

Received: July 2, 2019 | Revised: October 3, 2019 | Accepted: October 8, 2019

บทคัดย่อ

วัณโรคเป็น 1 ใน 10 อันดับแรกของสาเหตุการตายของโลก และของประเทศไทย อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรค ในอำเภอบางละมุง จังหวัดชลบุรี พบสูงถึงร้อยละ 10 การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรค ซึ่งขึ้นทะเบียนรักษา ณ โรงพยาบาลบางละมุง เป็นการศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์ย้อนหลังในรูปแบบ unmatched case-control studies กลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่หรือกลับเป็นซ้ำที่ขึ้นทะเบียนรักษาวัณโรคในปีงบประมาณ 2559-2561 โดยกลุ่มศึกษาคือผู้ป่วยวัณโรคทั้งหมดที่เสียชีวิตระหว่างการรักษาด้วยสาเหตุความรุนแรงของวัณโรค ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา ภาวะติดเชื้อแบคทีเรียหรือโรคร่วมของผู้ป่วย จำนวน 127 ราย กลุ่มควบคุมคือ ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่เสียชีวิตระหว่างการรักษาและรักษาสำเร็จ จำนวน 254 ราย โดยใช้วิธีการสุ่มตัวอย่างแบบมีระบบ วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปร คำนวณค่า odd ratio จาก logistic regression model และกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ ผลการศึกษาจากการวิเคราะห์โดย multivariate analysis พบว่า ปัจจัยต่อการเสียชีวิตระหว่างการรักษาวัณโรค ได้แก่ ผู้ป่วยวัณโรคที่มีอายุ ≥ 65 ปี (OR 3.32, $p = 0.007$) มีอาการมานาน 30 วันขึ้นไป ก่อนรับการรักษา (OR 5.30, $p < 0.001$) เป็นวัณโรคชนิดแพร่กระจาย (OR 3.34, $p = 0.018$) มาด้วยอาการหอบเหนื่อย (OR 5.53, $p < 0.001$) มีภาวะติดเชื้อ HIV (OR 2.57, $p = 0.005$) และมีค่าอัลบูมินในเลือดต่ำ (OR 4.75, $p < 0.001$) ดังนั้นกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วย HIV เป็นวัณโรคชนิดแพร่กระจาย มาด้วยอาการหอบเหนื่อย มีค่าอัลบูมินในเลือดต่ำ ควรได้รับการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิด และได้รับการแก้ไขผลเลือดที่ผิดปกติ การเริ่มยาต้านไวรัสโดยเร็วในผู้ป่วย HIV รวมถึงให้ความรู้กับประชาชนถึงอาการผิดปกติที่ควรมาพบแพทย์ เพื่อลดความล่าช้าในการวินิจฉัยรักษา และลดอัตราการเสียชีวิตจากวัณโรค

Abstract

Tuberculosis (TB) is one of the top 10 causes of death in both the world and Thailand. An unacceptable high mortality rate was as high as 10% among tuberculosis (TB) cases in Banglamung District, Chon Buri Province. The aim of this study was to identify risk factors associated with death in TB patients registered at Banglamung Hospital. It is a retrospective, unmatched, case-control study. The samples included new or recurrent cases of tuberculosis who had been registered for treatment during Fiscal Years

2016–2018. The study arm consists of 127 fatal TB cases, who had died of severity of the disease, treatment-related complications, bacterial infections or comorbidity. The control arm is comprised of 254 non-fatal TB patients with treatment success. A multiple logistic regression analysis was performed to compute odd ratio with 95% confidence interval (CI) (significance level at 0.05). Based on multivariate analysis, it was found that risk factors associated with case mortality during treatment were age >65 years old (OR 3.32, p 0.007), having developed symptoms >30 days prior to treatment initiation (OR 5.30, p <0.001), disseminated tuberculosis (OR 3.34, p 0.018), presenting with dyspnea (OR 5.53, p <0.001), HIV infection (OR 2.57, p 0.005), and hypoalbuminemia (OR 4.75, p <0.001). To reduce death rates, we therefore recommend close monitoring and initiation of proper management in those who are the elderly, TB patients co-infected with HIV, with presence of disseminated tuberculosis, presenting with dyspnea, and hypoalbuminemia, in parallel with public education about abnormal symptoms that warrant medical attention in order to reduce the delay of diagnosis and treatment, and deaths from tuberculosis.

คำสำคัญ

วัณโรค, เสียชีวิต, ปัจจัยเสี่ยง, เอดส์

Keywords

tuberculosis, death, risk factors, HIV

บทนำ

องค์การอนามัยโลกจัดวัณโรคเป็น 1 ใน 10 อันดับแรกของสาเหตุการตายของโลก⁽¹⁾ ปี 2016 ประชากรทั่วโลก 10.4 ล้านคน ป่วยเป็นวัณโรคและเสียชีวิตถึง 1.7 ล้านคน ทั้งโลก และเป็นสาเหตุการตายในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV⁽²⁾ ประเทศไทยถูกจัดให้เป็น 1 ใน 14 ประเทศ ที่มีปัญหาวัณโรครุนแรง และองค์การอนามัยโลกได้กำหนดการควบคุมและป้องกัน โดยมีเป้าหมายลดอุบัติการณ์วัณโรคเหลือ 20 และ 10 ต่อประชากรแสนคน ในปี 2573 และ 2578 ตามลำดับ⁽³⁾ แผนปฏิบัติการประเทศไทยกำหนดนโยบายระดับชาติเพื่อยุติวัณโรค พ.ศ. 2560–2564⁽⁴⁾ เป้าประสงค์เพื่อลดอัตราการตายลงร้อยละ 50 ภายใน พ.ศ. 2564 ดังนั้นจึงกำหนดแนวทางควบคุมวัณโรค โดยมุ่งเน้น ค้นให้พบจบด้วยหาย ตายน้อยกว่าร้อยละ 5 วัณโรคเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของผู้ติดเชื้อ HIV ในประเทศไทย⁽⁵⁾ วัณโรคคือยา มีอัตราการเสียชีวิตสูงมากถึงร้อยละ 71⁽⁶⁾ จากข้อมูลสถานการณ์วัณโรคจังหวัดชลบุรี ปีงบประมาณ 2558–2561 พบจำนวนผู้ป่วยเพิ่มสูงขึ้นทุกปี อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยคิดเป็นร้อยละ 6.3⁽⁷⁾ โดยอำเภอบางละมุงเป็นพื้นที่ที่มีประชากรย้ายถิ่นฐานและแรงงาน

เคลื่อนที่จากประเทศที่มีความชุกวัณโรคสูง โรงพยาบาลบางละมุงมีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาวัณโรคเป็นอันดับสองรองจากอำเภอเมืองชลบุรี มีปริมาณผู้ป่วยติดเชื้อ HIV เป็นอันดับสามของจังหวัดชลบุรี ผู้ป่วยวัณโรค มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 10 มีหลายงานวิจัยที่ศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรค^(8–13) โดยไม่ได้ระบุถึงสาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วยวัณโรค การเก็บข้อมูลด้านอาการ และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนจะได้รับการรักษา อีกทั้งในพื้นที่อำเภอบางละมุงยังไม่เคยมีการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคมาก่อน ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้มีแนวคิดเพื่อศึกษาถึงปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเสียชีวิต โดยได้เก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เสียชีวิตเฉพาะจากสาเหตุความรุนแรงของโรค ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา ภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย หรือโรคร่วมที่เกี่ยวข้อง และปัจจัยต่างๆ ดังนี้ คุณสมบัติพื้นฐานทั่วไป โรคประจำตัว และโรคร่วมอื่นๆ ระยะเวลาการป่วยเป็นวัณโรค การดำเนินของโรค ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่น่าจะมีผล ได้แก่ ภาวะโลหิตจาง ค่าอัลบูมิน ค่าการทำงานของไต และค่าโซเดียมในเลือด เพื่อนำมาวิเคราะห์ และนำผล

ที่ได้มาใช้ในการพยากรณ์โรค และสามารถดูแลผู้ป่วยให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

วัสดุและวิธีการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบ

retrospective analytic unmatched case-control studies อัตราส่วน 1:2 ประชากรที่ทำการศึกษาคือ ผู้ป่วยวัณโรค รายใหม่หรือกลับเป็นซ้ำทั้งหมดที่ขึ้นทะเบียนรักษา ระหว่างปีงบประมาณ 2559-2561 ในคลินิกวัณโรค ของโรงพยาบาล ซึ่งมีอายุรแพทย์เป็นผู้ตรวจรักษา โดยเก็บข้อมูลจาก TB card, ข้อมูลการรักษาในคอมพิวเตอร์ ของโรงพยาบาล และเวชระเบียนผู้ป่วยใน

เกณฑ์การคัดเลือก

กลุ่มศึกษา (case) คือ ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ หรือกลับเป็นซ้ำที่วินิจฉัย รักษา และเสียชีวิตใน โรงพยาบาล ด้วยสาเหตุจากความรุนแรงของวัณโรค ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษา ได้แก่ ตับอักเสบจากยา ฝิ่นแพ้ยา ภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย หรือโรคร่วมที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ เบาหวาน ไตวายเรื้อรัง หอบหืด/ถุงลมโป่งพอง ตับอักเสบเรื้อรัง/ตับแข็ง โรคหัวใจ โรคเส้นเลือดสมอง โรคมะเร็ง

กลุ่มควบคุม (control) คือ ผู้ป่วยที่วินิจฉัย รักษา และจำหน่ายจากข้อมูลของโรงพยาบาลด้วยสถานะ รักษาครบ หรือรักษาหาย

เกณฑ์การคัดออก

กลุ่มศึกษา (case) คือ ผู้ป่วยที่จำหน่ายจาก ข้อมูลของโรงพยาบาลด้วยสถานะเสียชีวิตจากสาเหตุที่ไม่เกี่ยวข้องกับวัณโรค หรือสาเหตุทางศัลยกรรม เช่น ถูกทำร้ายร่างกาย อุบัติเหตุทางจราจร จมน้ำ ไล่ตั้งอักเสบ หรือเสียชีวิตนอกโรงพยาบาล

กลุ่มควบคุม (control) คือ ผู้ป่วยวัณโรคที่ขาด ข้อมูลการรักษา และไม่สามารถติดตามได้ ผู้ป่วยที่เปลี่ยน การวินิจฉัย

โดยกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา แบ่งเป็น

(1) กลุ่มศึกษา (case) (2) กลุ่มควบคุม (control)

ขนาดตัวอย่างใช้สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างของ

การศึกษาของ Julious SA and Campbell MJ⁽¹⁴⁾ สำหรับ ประมาณค่าสัดส่วน 2 ประชากร ในกรณีที่ข้อมูลเป็นอิสระ กัน (estimated sample size for two proportions with independent sample)

$$n = \left\{ \frac{Z_{\alpha}}{2} \sqrt{(r+1)\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{\beta} \sqrt{\frac{P_1(1-P_1)+P_2(1-P_2)}{2}} \right\}^2$$

$$p = \frac{(P_1+P_2)}{2} \quad r(P_1-P_2)^2$$

จากการศึกษาของ Saetang J⁽⁸⁾ พบว่า สัดส่วน ของผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิต และมีผลตรวจ Anti HIV เป็นบวกคือ ร้อยละ 28 และคาดว่าในกลุ่มผู้ป่วยวัณโรค ที่เสียชีวิต และมีผลตรวจ Anti HIV เป็นลบ จะมีสัดส่วน ของผู้เสียชีวิตเป็นร้อยละ 13 โดยให้อัตราส่วนระหว่าง กลุ่มผู้ป่วยวัณโรค และมีผลตรวจ Anti HIV เป็นบวก ต่อกลุ่มผู้ป่วยวัณโรค และมีผลตรวจ Anti HIV เป็นลบ คือ 1:2

โดยกำหนดให้ Power = 80%, alpha = 0.05

$$N = \frac{\{1.96\sqrt{(2+1) \times 0.205(1-0.205)+0.84} + \sqrt{(0.28(1-0.28)+0.13(1-0.13))}^2\}^2}{2(0.28-0.13)^2}$$

$$= 121 \text{ /กลุ่ม}$$

จะได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยวัณโรค และมี ผลตรวจ Anti HIV เป็นบวก อย่างน้อย 121 คน และ จำนวนกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยวัณโรค และมีผลตรวจ Anti HIV เป็นลบ อย่างน้อย 242 คน

การสุ่มตัวอย่าง กลุ่มตัวอย่างในกลุ่มศึกษา จะใช้ตัวอย่างทั้งหมดที่เป็นผู้ป่วยวัณโรคที่วินิจฉัย รักษา ที่โรงพยาบาลบางละมุง และเสียชีวิตในโรงพยาบาลด้วย สาเหตุจากความรุนแรงของวัณโรค ภาวะแทรกซ้อน จากการรักษา ภาวะติดเชื้อแบคทีเรีย หรือโรคร่วม ที่เกี่ยวข้อง ในปีงบประมาณ 2559-2561 ตามเกณฑ์ คัดเข้า ส่วนกลุ่มควบคุมใช้วิธีการสุ่มตัวอย่างแบบมี ระบบ (systematic sampling) จากผู้ป่วยวัณโรคที่วินิจฉัย รักษาที่โรงพยาบาลบางละมุง และจำหน่ายจากข้อมูล ของโรงพยาบาล ด้วยสถานะรักษาครบ หรือรักษาหาย ในปีงบประมาณ 2559-2561 ตามเกณฑ์คัดเข้า

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยและรวบรวมข้อมูล เป็นการออกแบบแบบสอบถามข้อมูล ซึ่งผู้วิจัยออกแบบจากการทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้เกิดความครอบคลุมข้อมูลที่ต้องการศึกษา ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลส่วนบุคคล เพศ อายุ อาชีพที่อยู่ BMI โรคเรื้อรังและโรคร่วม การดำเนินของโรค ชนิดของ วัณโรค ระยะการป่วยก่อนรักษา ผลตรวจเสมหะ อาการ ที่มา ผลตรวจ HIV ประวัติการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส การได้รับยาต้านไวรัส ผลข้างเคียงการรักษา และผลการ ตรวจทางห้องปฏิบัติการภายหลังการวินิจฉัยวัณโรคภายใน 2 สัปดาห์ ได้แก่ CD4, Hb, GFR, Albumin, Sodium

การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป ทางสถิติวิเคราะห์ สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) ได้แก่ ค่าเฉลี่ย (mean) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation SD) ค่ามัธยฐาน (median) พิสัย (range) ความถี่ ร้อยละ (percent) สถิติเชิงอนุมาน โดยใช้สถิติ chi-square test/Fisher's exact test กรณีที่ตัวแปร เป็น independent variable ข้อมูลชนิด categorical data สถิติ t-test/Mann-Whitney U-test กรณีที่ตัวแปรเป็น independent variable และเป็นข้อมูลชนิด continuous data กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.05 วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรตามวัตถุประสงค์ โดยการใช้วิเคราะห์ logistic regression คำนวณเป็นค่า odd ratio (95% CI) และใช้การวิเคราะห์แบบ univariate และ multivariate analysis ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

จากข้อมูลผู้ป่วยวัณโรครายใหม่หรือกลับเป็นซ้ำที่ขึ้นทะเบียนเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลบางละมุง ปีงบประมาณ 2559-2561 จำนวน 1,605 ราย เสียชีวิต

ทั้งหมดจำนวน 151 ราย โดยกลุ่มศึกษาคือ ผู้ป่วยวัณโรคที่เสียชีวิตระหว่างการรักษาคือ ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่เสียชีวิตระหว่างการรักษาและรักษาสำเร็จ จำนวน 254 ราย พบว่า ผู้ป่วยสองกลุ่มมีความแตกต่างกันในตัวแปรต่างๆ ดังตารางที่ 1, 2 และ 3

จากการวิเคราะห์ด้วย univariate analysis พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรค คือ อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป (OR 2.20, p 0.017) ค่าดัชนีมวลกาย BMI น้อยกว่า 18.5 (OR 3.33, $p < 0.001$) โรคตับอักเสบเรื้อรังหรือตับแข็ง (OR 3.65, $p < 0.001$) โรคเส้นเลือดสมอง (OR 4.88, p 0.023) ระยะเวลามีอาการก่อนมาพบแพทย์ 30 วันขึ้นไป (OR 6.75, $p < 0.001$) วัณโรคชนิดแพร่กระจาย หรือมีวัณโรคมากกว่า 1 ตำแหน่ง (OR 5.96, $p < 0.001$) ผลเสมหะเดือนที่ 2 หรือ 3 เป็นบวก (OR 7.26, $p < 0.001$) การเป็นวัณโรคซ้ำ (OR 2.31, p 0.001) มาพบแพทย์ด้วยอาการหอบเหนื่อย (OR 7.55, $p < 0.001$) การติดเชื้อ HIV (OR 3.83, $p < 0.001$) ภาวะโลหิตจาง Hb น้อยกว่า 8 (OR 24.66, $p < 0.001$) ค่าอัลบูมินในเลือด albumin น้อยกว่า 3.5 (OR 10.52, p 0.001) ค่าโซเดียมในเลือด Na น้อยกว่า 125 (OR 22.67, $p < 0.001$) อย่างไรก็ตาม เมื่อนำปัจจัยทั้งหมดมาวิเคราะห์โดยใช้ multivariate analysis พบเพียงปัจจัยดังต่อไปนี้ คือ อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป (OR 3.32, p 0.007) ระยะเวลามีอาการก่อนมาพบแพทย์ 30 วันขึ้นไป (OR 5.30, $p < 0.001$) วัณโรคแพร่กระจาย (OR 3.34, p 0.018) มีอาการหอบเหนื่อย (OR 5.53, $p < 0.001$) การติดเชื้อ HIV (OR 2.57, p 0.005) และค่าอัลบูมินในเลือดน้อยกว่า 3.5 (OR 4.75, $p < 0.001$) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานทั่วไปและโรคเรื้อรังที่พบร่วม

ปัจจัย	ผู้ป่วยทั้งหมด N = 381	กลุ่มศึกษา (ผู้ป่วยเสียชีวิต) N = 127	กลุ่มควบคุม (ผู้ป่วยรอดชีวิต) N = 254	p-value
เพศ				
ชาย	274 (71.92)	99 (77.95)	175 (68.90)	0.064
หญิง	107 (28.08)	28 (22.05)	79 (31.10)	
อายุ (mean±SD) ปี	43.67±15.83	47.93±16	41.54±15	<0.001
<65	339 (88.98)	106 (83.46)	233 (91.73)	0.015
≥65	42 (11.02)	21 (16.54)	21 (8.27)	
ตำบล				
นาเกลือ	68 (17.85)	18 (14.17)	50 (19.69)	0.387
หนองปรือ	184 (48.29)	68 (53.54)	116 (45.67)	
หนองปลาไหล	68 (17.85)	20 (15.75)	48 (18.90)	
อื่น ๆ	61 (16.01)	21 (16.54)	40 (15.75)	
ค่าดัชนีมวลกาย (mean±SD) kg/m ²	18.92±3.35	17.35±3.05	19.17±3.21	<0.001
<18.5	181 (47.51)	85 (66.93)	96 (37.80)	<0.001
≥18.5	200 (52.49)	42 (33.07)	158 (62.20)	
โรคเรื้อรัง				
มี	115 (30.18)	56 (44.09)	59 (23.23)	<0.001
ไม่มี	266 (69.82)	71 (55.91)	195 (76.77)	
โรคเบาหวาน				
เป็น	42 (11.02)	15 (11.81)	27 (10.63)	0.729
ไม่เป็น	339 (88.98)	112 (88.19)	227 (89.37)	
โรคไตวายเรื้อรัง				
เป็น	7 (1.84)	4 (3.15)	3 (1.18)	0.228*
ไม่เป็น	374 (98.16)	123 (96.85)	251 (98.82)	
หอบหืด/ถุงลมโป่งพอง				
เป็น	28 (7.35)	14 (11.02)	14 (5.51)	0.052
ไม่เป็น	353 (92.65)	113 (88.98)	240 (94.49)	
ตับอักเสบเรื้อรัง/ตับแข็ง				
เป็น	41 (10.76)	25 (19.69)	16 (6.30)	<0.001
ไม่เป็น	340 (89.24)	102 (80.31)	238 (93.70)	
โรคหัวใจ				
เป็น	3 (0.79)	2 (1.57)	1 (0.39)	0.259*
ไม่เป็น	378 (99.21)	125 (98.43)	253 (99.61)	
โรคเส้นเลือดสมอง				
เป็น	10 (2.62)	7 (5.51)	3 (1.18)	0.018*
ไม่เป็น	371 (97.38)	120 (94.49)	251 (98.82)	
โรคมะเร็ง				
เป็น	7 (1.84)	7 (5.51)	0	<0.001*
ไม่เป็น	374 (98.16)	120 (94.49)	254 (100)	

*Fisher's exact test

ตารางที่ 2 แสดงปัจจัยด้านการดำเนินของโรคและอาการที่มา

ปัจจัย	ผู้ป่วยทั้งหมด N = 381	กลุ่มศึกษา (ผู้ป่วยเสียชีวิต) N = 127	กลุ่มควบคุม (ผู้ป่วยรอดชีวิต) N = 254	p-value
ระยะเวลามีอาการก่อนพบแพทย์/วัน [median (min, max)]	25 (2, 180)	30 (14, 180)	15 (2, 180)	<0.001
<30	191 (50.13)	27 (21.26)	164 (64.57)	<0.001*
≥30	190 (49.87)	100 (78.74)	90 (35.43)	
ชนิดวัณโรค				
วัณโรคปอด/เยื่อหุ้มปอด/นอกปอด	343 (90.03)	100 (78.74)	243 (95.67)	<0.001
วัณโรคแพร่กระจาย	38 (9.97)	27 (21.26)	11 (4.33)	
ผลเสมหะครั้งแรก				
บวก	165 (43.31)	50 (39.37)	115 (45.28)	0.273
ลบ	216 (56.69)	77 (66.63)	139 (54.72)	
ผลเสมหะเดือนที่ 2, 3				
บวก	14 (4.75)	7 (17.07)	7 (2.76)	0.001*
ลบ	281 (95.25)	34 (82.93)	247 (97.24)	
การเป็นวัณโรค				
เป็นครั้งแรก	292 (76.64)	84 (66.14)	208 (81.89)	0.001
เป็นซ้ำ	89 (23.36)	43 (33.86)	46 (18.11)	
ไข้				
เป็น	217 (56.96)	78 (61.42)	139 (54.72)	0.214
ไม่เป็น	164 (43.04)	49 (38.58)	115 (45.28)	
ไอ				
เป็น	329 (86.35)	115 (90.55)	214 (84.25)	0.019
ไม่เป็น	52 (13.65)	12 (9.45)	40 (15.75)	
เหนื่อยหอบ				
เป็น	108 (47.24)	99 (77.95)	81 (31.89)	<0.001
ไม่เป็น	201 (52.76)	28 (22.05)	173 (68.11)	
เจ็บหน้าอก				
เป็น	162 (42.52)	51 (40.16)	111 (43.70)	0.510
ไม่เป็น	219 (57.48)	76 (59.84)	143 (56.30)	
น้ำหนักลด				
เป็น	105 (27.56)	39 (30.71)	66 (25.98)	0.331
ไม่เป็น	276 (72.44)	88 (69.29)	188 (74.02)	

*Fisher's exact test

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยการติดเชื้อ HIV ผลข้างเคียงการรักษา และผลตรวจทางเคมีของเลือด

ปัจจัย	ผู้ป่วยทั้งหมด N = 381	กลุ่มศึกษา (ผู้ป่วยเสียชีวิต) N = 127	กลุ่มควบคุม (ผู้ป่วยรอดชีวิต) N = 254	p-value
HIV				
เป็น	130 (34.21)	69 (54.33)	61 (24.02)	<0.001
ไม่เป็น	250 (65.79)	58 (45.67)	193 (75.98)	
ค่า CD4 cell/mm ³ [median (min, max)]	75 (2, 684)	54 (2, 360)	110 (3, 684)	
≤200	84 (73.68)	46 (86.79)	38 (62.30)	0.003
>200	30 (26.32)	7 (13.21)	23 (37.70)	
การได้รับยาต้านไวรัส				
ได้รับยา	59 (45.38)	11 (15.94)	48 (78.69)	<0.001
ไม่ได้รับยา	71 (54.62)	58 (84.06)	13 (21.31)	
โรคติดเชื้อฉวยโอกาส				
ไม่มี	81 (60.45)	32 (43.84)	49 (80.33)	<0.001*
PCP	41 (30.60)	31 (42.47)	10 (16.39)	
Cryptomeningitis	6 (4.48)	5 (6.85)	1 (1.64)	
Toxoplasmosis	4 (2.99)	3 (4.11)	1 (1.64)	
CMV retinitis	2 (1.49)	2 (2.74)	0	
ผลข้างเคียงการรักษา				
ไม่พบผลข้างเคียง	306 (80.31)	77 (60.63)	229 (90.16)	<0.001*
ผื่นแพ้ยา	14 (3.67)	8 (6.30)	6 (2.36)	
ตับอักเสบ	60 (15.75)	41 (32.28)	19 (7.48)	
ผื่นแพ้ยา/ตับอักเสบ	1 (0.26)	1 (0.79)	0	
ค่าความเข้มข้นเลือด (Hb) (mean±SD) g/dl	11.32±2.31	9.85±2.35	12.05±1.9	<0.001
<8	27 (7.12)	21 (16.67)	6 (2.37)	<0.001
8-10.9	127 (33.51)	65 (51.59)	62 (24.51)	
11-11.9	48 (12.66)	18 (14.29)	30 (11.86)	
≥12	177 (46.70)	22 (17.46)	155 (61.26)	
ค่าการทำงานของไต (GFR) (mean±SD) ml/min	102.76±25.55	96.8±33.34	105.60±20.15	0.002
<30	8 (2.14)	8 (6.50)	0	<0.001
30-59	17 (4.55)	8 (6.50)	9 (3.59)	
≥60	349 (93.32)	107 (86.99)	242 (96.41)	
ค่าโปรตีนในเลือด (albumin) (mean±SD) g/dL	3.52±0.73	2.94±0.59	3.79±0.61	<0.001
<3.5	168 (44.21)	100 (79.37)	68 (26.77)	<0.001
≥3.5	212 (55.79)	27 (20.63)	186 (73.23)	

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยการติดเชื้อ HIV ผลข้างเคียงการรักษา และผลตรวจทางเคมีของเลือด (ต่อ)

ปัจจัย	ผู้ป่วยทั้งหมด N = 381	กลุ่มศึกษา (ผู้ป่วยเสียชีวิต) N = 127	กลุ่มควบคุม (ผู้ป่วยรอดชีวิต) N = 254	p-value
ค่าโซเดียมในเลือด (Na) (mean±SD) mmol/L	136.06±6.19	132.58±7.13	137.78±4.82	<0.001
<125	20 (5.29)	17 (13.60)	3 (1.19)	<0.001
125-129	30 (7.94)	16 (12.80)	14 (5.53)	
130-134	78 (20.63)	42 (33.60)	36 (14.23)	
≥135	250 (66.14)	50 (40.0)	200 (14.23)	

*Fisher's exact test

ตารางที่ 4 แสดงผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเพื่อหาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย

ปัจจัย	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
อายุ (ปี)				
<65	1		1	
≥65	2.20 (1.15, 4.20)	0.017	3.32 (1.38, 7.99)	0.007
ค่าดัชนีมวลกาย (kg/m ²)				
<18.5	3.33 (2.13, 5.22)	<0.001		
≥18.5	1			
ตับอักเสบเรื้อรัง/ตับแข็ง				
เป็น	3.65 (1.87, 7.12)	<0.001		
ไม่เป็น	1			
โรคเส้นเลือดสมอง				
เป็น	4.88 (1.24, 19.20)	0.023		
ไม่เป็น	1			
ระยะเวลามีอาการก่อนพบแพทย์ (วัน)				
<30	1		1	
≥30	6.75 (4.11, 11.09)	<0.001	5.30 (2.88, 9.78)	<0.001
ชนิดวัณโรค				
วัณโรคปอด/เยื่อหุ้มปอด/นอกปอด	1		1	
วัณโรคแพร่กระจาย	5.96 (2.85, 12.49)	<0.001	3.34 (1.23, 9.07)	0.018
ผลเสมหะเดือน 2, 3				
บวก	7.26 (2.41, 21.98)	<0.001		
ลบ	1			
การเป็นวัณโรค				
เป็นครั้งแรก	1			
เป็นซ้ำ	2.31 (1.42, 3.77)	0.001		
เหนื่อยหอบ				
เป็น	7.55 (4.60, 12.40)	<0.001	5.53 (2.96, 10.33)	<0.001
ไม่เป็น	1		1	

ตารางที่ 4 แสดงผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกเพื่อหาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย (ต่อ)

ปัจจัย	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p-value	OR (95% CI)	p-value
HIV				
เป็น	3.83 (2.43, 6.03)	<0.001	2.57 (1.33, 4.97)	0.005
ไม่เป็น	1		1	
ค่าความเข้มข้นเลือด (g/dl)				
<8	24.66 (8.97, 67.79)	<0.001		
8-10.9	7.39 (4.19, 13.01)	<0.001		
11-11.9	4.23 (2.03, 8.82)	<0.001		
≥12	1			
ค่าโปรตีนในเลือด (g/dL)				
<3.5	10.52 (6.30, 17.57)	0.001	4.75 (2.59, 8.70)	<0.001
≥3.5	1		1	
ค่าโซเดียมในเลือด (mmol/L)				
<125	22.67 (6.39, 80.38)	<0.001		
125-129	4.57 (2.09, 9.99)	<0.001		
130-134	4.67 (2.71, 8.03)	<0.001		
≥135	1			

วิจารณ์

จากผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยวัณโรค โดยการวิเคราะห์ด้วย multivariate analysis คือ อายุ ≥65 ปี มีอาการเป็นนาน 30 วันขึ้นไป ก่อนได้รับการรักษา เป็นวัณโรคชนิดแพร่กระจาย มาด้วยอาการหอบเหนื่อย ติดเชื้อ HIV และมีค่าอัลบูมินในเลือดต่ำ

ปัจจัยในด้านอายุ ≥65 ปี มีอาการมานาน 30 วันขึ้นไป และติดเชื้อ HIV สอดคล้องในหลายงานวิจัยทั้งในไทย⁽⁸⁻⁹⁾ และต่างประเทศ^(10-11,15) อาจเป็นเพราะผู้ป่วยสูงอายุมีโรคประจำตัวร่วมหลายอย่าง จากข้อมูลในการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่เสียชีวิตที่อายุ ≥65 ปี พบมีโรคเรื้อรังที่ร้อยละ 61.90 โรคเรื้อรังที่พบอันดับ 1 คือ เบาหวาน ร้อยละ 23.80 รองลงมาคือ หอบหืด ถุงลมโป่งพอง ร้อยละ 19.04 งานวิจัยในฮ่องกง⁽¹⁵⁾ พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุมีอัตราการเสียชีวิตสูง สาเหตุเกิดจากการวินิจฉัยที่ล่าช้า และมีโรคเรื้อรังร่วม ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุที่เสียชีวิตมีอาการมานาน 30 วันขึ้นไป พบสูงถึงร้อยละ 80.95 ซึ่งอาจสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค

จากข้อมูลของ WHO พบว่า วัณโรคเป็นสาเหตุการตายอันดับ 1 ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV⁽²⁾ โดยความรุนแรงของวัณโรคในผู้ป่วย HIV สูงกว่าผู้ไม่ติดเชื้อ การศึกษาในโรมาเนีย⁽¹⁶⁾ วัณโรคแพร่กระจายพบมากในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่มีค่า CD4 <50 มีอัตราการเสียชีวิตสูง ข้อมูลในการศึกษานี้พบผู้ป่วย HIV ที่เสียชีวิตเป็นวัณโรคแพร่กระจาย ร้อยละ 31.88 ส่วนในกลุ่ม HIV ที่รอดชีวิต พบเป็นวัณโรคแพร่กระจายเพียงร้อยละ 8.77 อีกทั้งในผู้ป่วย HIV ทั้งหมด 130 ราย เสียชีวิตจำนวน 69 ราย พบภาวะตับอักเสบ 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.33 ผู้ป่วย HIV รอดชีวิตจำนวน 61 ราย พบภาวะตับอักเสบ 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.83 ซึ่งในการศึกษานี้ กลุ่มที่เสียชีวิตมีผลข้างเคียงจากการรักษามากกว่ากลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติใน univariate และ multivariate อาจมีการศึกษาเพิ่มเติมในด้านการติดเชื้อ HIV กับการเกิดตับอักเสบจากการรักษาวัณโรค อาการหอบเหนื่อย พบเช่นเดียวกับการศึกษาในประเทศเกาหลี⁽¹²⁾ อาจเป็นจากอาการหอบเหนื่อยบ่งถึงการทำงานของปอดที่ลดลง

หากมีการศึกษาเพิ่มเติมในการตรวจสอบสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยวัณโรค อาจสามารถหาแนวทางเพื่อลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้ มีหลายงานวิจัยที่พบภาวะโลหิตจาง^(10,12-13,17) ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ และค่า BMI ต่ำ⁽²⁰⁻²¹⁾ เป็นปัจจัยที่มีอิทธิพลต่ออัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยวัณโรค จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าภาวะโลหิตจาง Hb <12g/dl และค่า BMI <18.5 พบมีนัยสำคัญทางสถิติใน univariate แต่ไม่มีนัยสำคัญใน multivariate แต่ค่าอัลบูมินที่ต่ำ (Albumin <3.5g/dl) พบมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งใน univariate และ multivariate มีงานวิจัยที่อื่นเคย⁽²²⁾ พบว่า ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบจากยาวัณโรค ข้อมูลในการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีค่าอัลบูมินในเลือดต่ำ และเกิดภาวะตับอักเสบ ร้อยละ 34 ส่วนในกลุ่มรอดชีวิตที่มีค่าอัลบูมินต่ำ และเกิดภาวะตับอักเสบ เพียงร้อยละ 10.29 ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมทางสถิติต่อไป ภาวะโลหิตจาง BMI <18.5 และอัลบูมินในเลือดต่ำ แสดงถึงภาวะทางโภชนาการที่ไม่ดี ซึ่งอาจส่งผลต่อภูมิคุ้มกันในร่างกายที่ลดลง ดังนั้นการให้ความสำคัญต่อภาวะโภชนาการในผู้ป่วยวัณโรค น่าจะสามารถลดการเสียชีวิตของผู้ป่วยวัณโรคได้ สุดท้ายปัจจัยวัณโรคชนิดแพร่กระจาย มีการศึกษาในงานวิจัยในต่างประเทศ⁽¹⁶⁾ พบว่า สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วย HIV ในการศึกษาพบว่า ในกลุ่มวัณโรคแพร่กระจายอาการที่นำมาบางครั้งวินิจฉัยยาก ทำให้การรักษาและเริ่มยาล่าช้า อีกทั้งมีความรุนแรงของโรคสูง

สรุป

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในผู้ป่วยวัณโรคที่พบจากการวิจัยคือ อายุ ≥ 65 ปี มีอาการมานาน 30 วันขึ้นไป เป็นวัณโรคชนิดแพร่กระจาย มาด้วยอาการหอบเหนื่อย ติดเชื้อ HIV และค่าอัลบูมินในเลือดต่ำ ดังนั้นจึงได้เพิ่มแนวทางการดูแลผู้ป่วยวัณโรคของโรงพยาบาลในผู้ป่วยสูงอายุได้มีการติดตามผู้ป่วยทุก 2 สัปดาห์ในช่วงระยะเข้มข้นของการรักษา และสืบค้นหาโรคเรื้อรังที่พบร่วม ส่วนในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV มีการเริ่มยาต้านไวรัส

ที่รวดเร็ว ภายใน 2 สัปดาห์ วางแนวทางสำรองยาในกลุ่มที่มีข้อจำกัดเรื่องสิทธิ และมีทีมช่วยเหลือผู้ป่วยในเรื่องสิทธิการรักษา รวมถึงการติดตามเยี่ยมบ้านเพื่อให้มารับยาได้อย่างต่อเนื่อง รณรงค์ให้ความรู้ถึงอาการที่ผิดปกติที่ควรมาพบแพทย์ เพื่อให้ได้รับการรักษาที่รวดเร็วและมีประสิทธิภาพ มีการกำหนดเกณฑ์การนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยวัณโรคที่มีปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเสียชีวิต ในด้านอาการ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ รวมถึงประเมินภาวะโภชนาการ เพื่อสามารถแก้ไขและดูแลได้รวดเร็วขึ้น ซึ่งจะได้ประเมินผลมาตรการต่างๆ ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis (TB) data and statistics [Internet]. [cited 2018 Jul 19]. Available from: <http://www.cdc.gov/tb/statistics/default.htm>
3. Bureau of Tuberculosis, Department of Disease Control. National tuberculosis control programme guideline, Thailand, 2018. Nonthaburi: Bureau of Tuberculosis, Department of Disease Control; 2018. (in Thai)
4. Bureau of Tuberculosis, Department of Disease Control. National Strategic Plan for Tuberculosis Elimination 2017-2021 [Internet]. Nonthaburi: Bureau of Tuberculosis, Department of Disease Control; 2017 [cited 2018 Jul 19]. 55 p. Available from: http://www.tbthailand.org/download/Manual/หนังสือแผนยุทธศาสตร์วัณโรคระดับชาติ%20FINAL_new%20des.pdf (in Thai)

5. Bureau of AIDS, Tuberculosis and Sexually Transmitted Infections, Department of Disease Control. Guidelines for tuberculosis and HIV practices 2017. Nonthaburi: Bureau of AIDS, Tuberculosis and Sexually Transmitted Infections, Department of Disease Control; 2017. (in Thai)
6. Bureau of Tuberculosis, Department of Disease Control. Guideline for programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Nonthaburi: Bureau of Tuberculosis, Department of Disease Control; 2015. (in Thai)
7. Boonjaroen N. Treatment success rates among new cases of pulmonary tuberculosis in Chonburi province, Health Zone 6 [Internet]. [cited 2018 Sep 9]. Available from: http://203.157.104.68/e-insreport/file_report/2018-06-28-07-10-34-11.doc (in Thai)
8. Saetang J. Characteristics and risk factors associated with death during tuberculosis treatment among new patients with pulmonary tuberculosis in upper north of Thailand, year 2005-2014. *Dis Control J* 2017;43:436-47. (in Thai)
9. Mungkhetklang W, Juengpookhew P, Trinwuttipong K. Causes and determinant factors of death among tuberculosis patients during treatment in Khon Kaen Province, Fiscal Year 2009-2010. *Journal of the office of DPC7 Khon Kaen* 2016;23:22-34. (in Thai)
10. Gunda DW, Kilonzo SB, Buleges SM, Mpondo Bonaventura CT, Shao ER. Risk factors for mortality among tuberculosis patients on treatment at Bugando Medical Centre in north-western Tanzania: a retrospective cross-sectional study. *Tanzania J Health Res* 2016;18:1-9.
11. Yen YF, Feng JY, Pan Sw, Chuang PH, Su VY, Su WJ. Determinants of mortality in elderly patients with tuberculosis: a population-based follow-up study. *Epidemiol Infect* 2017;145:1374-81.
12. Kwon YS, Kim YH, Song JU, Jeon K, Song J, Ryu YJ, et al. Risk factors for death during pulmonary tuberculosis treatment in Korea: a multicenter retrospective cohort study. *J Korean Med Sci* 2014;29:1226-31.
13. Alan-Naini R, Moghtaderi A, Metanat M, Mohammadi M, Zabetian M. Factors associated with mortality in tuberculosis patients. *J Res Med Sci* 2013;18:52-5.
14. Julious SA, Campbell MJ. Tutorial in biostatistics: sample sizes for parallel group clinical trials with binary data. *Stat Med* 2012;31:2904-36.
15. Leung EC, Leung CC, Chang KC, Chan CK, Mok TY, Chan KS, et al. Delayed diagnosis of tuberculosis: risk factors and effect on mortality among older adults in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2018;24:361-8
16. Rugină S, Dumitru IM, Resul G, Cernat RC, Petcu AE. Disseminated tuberculosis in HIV-infected patients from the Regional HIV/AIDS Center Constanta, Romania. *Germs* 2014;4:16-21.
17. Hao J, Li Y, Zhang X, Pang C, Wang Y, Nigwekar SU, et al. The prevalence and mortality of hyponatremia is seriously underestimated in Chinese general medical patients: an observational retrospective study. *BMC Nephrol* 2017;18:328.

- 18.Okamura K, Nagata N, Wakamatsu K, Yonemoto K, Ikegame S, Kajiki A, et al. Hypoalbuminemia and lymphocytopenia are predictive risk factors for in-hospital mortality in patients with tuberculosis. *Intern Med* 2013;52:439-44.
- 19.Ferreira MD, Neves CPD, Souza AB, Beraldi-Magalhães F, Migliori GB, Kritski AL, et al. Predictors of mortality among intensive care unit patients co infected with tuberculosis and HIV. *J Bras Pneumol* 2018;44:118-24.
- 20.Yen YF, Chuang PH, Yen MY, Lin SY, Chuang P, Yuan MJ, et al. Association of body mass index with tuberculosis mortality: a population-based follow-up study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2300.
- 21.Naidoo K, Yende-Zuma N, Augustine S. A retrospective cohort study of body mass index and survival in HIV infected patients with and without TB co-infection. *Infect Dis Poverty* 2018;7:35.
- 22.Gaude GS, Chaudhury A, Hattihol J. Drug-induced hepatitis and the risk factors for liver injury in pulmonary tuberculosis patients. *J Family Med Prim Care* 2015;4:238-43.