

นิพนธ์ต้นฉบับ

การมีโรคร่วมและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษาต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับ จากยารักษาวัณโรค : บทความวิชาการ

คณาพรหม เหมะรักษ์^{(1)*}, ปุณณพัฒน์ ไชยเมส⁽²⁾, สมเกียรติยศ วรเดช⁽²⁾

วันที่ได้รับต้นฉบับ: 14 มกราคม 2564

วันที่ตอบรับการตีพิมพ์: 6 กันยายน 2564

บทคัดย่อ

วัณโรคเป็นโรคติดต่อที่เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตของประชากรทั่วโลก การรักษาวัณโรคด้วยยารักษาวัณโรคแนวที่ 1 (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide และ Ethambutol) สามารถก่อให้เกิดภาวะพิษต่อตับ ซึ่งเป็นหนึ่งในอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยารักษาวัณโรคที่พบได้บ่อย บทความวิชาการนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค ทำการทบทวนวรรณกรรมจากบทความวิจัยที่เผยแพร่ตีพิมพ์ในฐานข้อมูลระดับชาติและนานาชาติ นำเสนอผลการทบทวนปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคด้วยแผนภาพต้นไม้ (Forest plot) ด้วยการกำหนดจากค่าขนาดของผลกระทบ (Effect size) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval; 95% CI) จากการทบทวนดังกล่าว พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค ได้แก่ การมีโรคร่วมและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษา สำหรับปัจจัยการมีโรคร่วม ได้แก่ 1) การติดเชื้อและระยะของการติดเชื้อเอชไอวี 2) การป่วยด้วยโรคตับอักเสบและการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ซี 3) โรคเบาหวาน 4) โรคเบาหวานร่วมกับการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี 6) ภาวะไตวาย 7) โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ และ 8) การป่วยด้วยโรคอื่นๆ ส่วนปัจจัยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษา ได้แก่ 1) อัลบูมิน 2) บิลิรูบิน 3) ค่าเอนไซม์ตับ 4) ปริมาณของ CD4 5) การตรวจพบเชื้อเอชไอวีในเลือด และ 6) โคลเลสเตอรอล ทั้งนี้จากปัจจัยดังกล่าวบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขที่ดูแลผู้ป่วยวัณโรค ควรเฝ้าระวังการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยาอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีโรคร่วมและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษาผิดปกติ เพื่อป้องกันและลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคต่อไป

คำสำคัญ: ภาวะพิษต่อตับ, วัณโรค, ยารักษาวัณโรค, โรคร่วม, ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

* ผู้รับผิดชอบบทความ

(1) นักศึกษาหลักสูตรสาธารณสุขศาสตรมหาบัณฑิต

คณะวิทยาการสุขภาพและการกีฬา

มหาวิทยาลัยทักษิณ

(2) สาขาวิชาสาธารณสุขศาสตร์

คณะวิทยาการสุขภาพและการกีฬา

มหาวิทยาลัยทักษิณ

Original Article

Association of Comorbidities and Results of Laboratory Testing before the Beginning Treatment with Hepatotoxicity due to Anti-Tuberculosis Drugs: Academic Article

Khanaphan Hemmarak^{(1)*}, Bhunyabhadh Chaimay⁽²⁾, Somkiattiyos Woradet⁽²⁾

Received Date: January 14, 2021

Accepted Date: September 6, 2021

Abstract

Tuberculosis is an important communicable disease caused of death among population worldwide. Tuberculosis treatment with the first-line anti-tuberculosis drugs (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide and Ethambutol) may induce the occurrence of hepatotoxicity that is one of the adverse anti-tuberculosis drugs reaction. The objective of this academic article was to determine the factors associated with hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs. The research articles published in both national and international databases were systematically reviewed. The results of factors associated with hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs were presented as forest plot and determined by using effect size and 95% confidence interval (95%CI). The review revealed factors associated with hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs were comorbidities and results of laboratory testing before the beginning treatment. The comorbidities were as followings 1) HIV and clinical staging of HIV infection 2) hepatitis and hepatitis B and C infection 3) cancer 4) diabetes mellitus (DM) 5) DM and HIV co-infection 6) renal failure 7) sexual transmitted diseases and 8) other illnesses. The results of laboratory testing were as followings 1) serum albumin 2) serum total bilirubin 3) liver enzymes 4) CD4 5) viral load and 6) cholesterol. Therefore, medical and health professionals who are responsible for caring patients with tuberculosis should intensively monitor the occurrence of hepatotoxicity. In particular, tuberculosis patients who have comorbidities and abnormal results of laboratory testing should be intensively cared in order to prevent and reduce risk of hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs.

Keywords: *Hepatotoxicity, Tuberculosis, Anti-Tuberculosis, Comorbidity, Laboratory Testing*

* Corresponding author

(1) Master of Public Health Student,
Faculty of Health and Sports Science,
Thaksin University

(2) Department of Public Health,
Faculty of Health and Sports Science,
Thaksin University

บทนำ

วัณโรค (Tuberculosis; TB) เป็นโรคติดต่อที่เป็นสาเหตุสำคัญของการเจ็บป่วย หนึ่งในสิบอันดับแรกของสาเหตุการเสียชีวิต และประมาณหนึ่งในสี่ของประชากรทั่วโลกที่ติดเชื้อวัณโรคสามารถพัฒนาไปสู่การป่วยด้วยโรควัณโรค (WHO, 2019) วัณโรคเกิดจากเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียที่อยู่ในกลุ่ม *Mycobacterium tuberculosis complex* (สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, 256 ; WHO, 2019) ซึ่งเกิดขึ้นได้กับทุกอวัยวะของร่างกายจำแนกเป็นวัณโรคปอด (Pulmonary TB) (80%) และวัณโรคนอกปอด (Extrapulmonary TB) (20%) สำหรับวัณโรคนอกปอดที่พบบ่อย ได้แก่ ต่อมน้ำเหลือง กระดูก เยื่อหุ้มปอด ระบบทางเดินปัสสาวะ ลำไส้ เยื่อหุ้มสมอง เยื่อหุ้มหัวใจ และผิวหนัง เป็นต้น (สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, 2561)

ในปี พ.ศ. 2561 องค์การอนามัยโรครายงานว่า มีผู้ป่วยวัณโรคประมาณ 10 ล้านคน และการระบาดมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ ซึ่งมีอัตราผู้ป่วยรายใหม่ตั้งแต่อย่างน้อยกว่า 5 รายจนถึงมากกว่า 500 รายต่อประชากร 100,000 คนต่อปี ทั่วโลกมีอัตราผู้ป่วยรายใหม่เฉลี่ยประมาณ 130 รายต่อประชากร 100,000 คนต่อปี นอกจากนี้ยังพบว่า จำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีเสียชีวิตประมาณ 1.2 ล้านคน ในขณะที่ผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อเอชไอวีเสียชีวิตประมาณ 251,000 คน (8.6%) (WHO, 2019) ประเทศไทยถูกจัดให้เป็น 1 ใน 14 ประเทศของโลกที่มีทั้งภาระวัณโรค วัณโรคที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี และวัณโรคดื้อยาหลายขนาน ในปี พ.ศ. 2562 ประเทศไทยมีผู้ป่วยวัณโรคที่ขึ้นทะเบียนรักษา (ผู้ป่วยรายใหม่และกลับเป็นซ้ำ) 85,029 ราย ผู้ป่วยวัณโรคที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี 6,780 ราย ผู้ป่วยวัณโรคดื้อยา 1,312 ราย และผู้ป่วยวัณโรคเสียชีวิต 6,098 ราย (กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, 2562)

การรักษาวัณโรคด้วยยารักษาวัณโรคแนวที่ 1

ประกอบด้วยยา Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide และ Ethambutol สามารถก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Adverse drug reaction; ADR) ได้ โดยภาวะพิษต่อตับ (Hepatotoxicity) เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยารักษาวัณโรคแบบขั้นรุนแรงที่สามารถพบได้และมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 5.0-19.8 (ถิรนนท์ กลัดพ่วง, ธनिया เขียวชาญ, & รัชฎู เจริญพักตร์, 2555; สาริณีย์ กฤตยานันต์ และคณะ, 2545; Chang et al., 2008; Hu et al., 2018; Mahmood et al., 200 ; Schaberg, Rebhan, & Lode, 1996; Shakya, Rao, & Shrestha, 2004; Sharma et al., 2002 ; Shu et al., 2013) มีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 4-12 (Singla et al., 2010) ทั้งนี้ ยารักษาวัณโรคแนวที่ 1 ที่สามารถทำให้เกิดภาวะพิษต่อตับได้ ได้แก่ ยา Isoniazid, Rifampicin, และ Pyrazinamide โดยมีอุบัติการณ์เกิดพิษต่อตับจากยาทั้งสามชนิดนี้ ร้อยละ 1.7-4.0, 1.5-6.3, และ 1.1-5.0 ตามลำดับ (ถิรนนท์ กลัดพ่วง, ธनिया เขียวชาญ, & รัชฎู เจริญพักตร์, 2555; Schaberg, Rebhan, & Lode, 1996) โดยยาแต่ละชนิดมีกลไกที่ทำให้เกิดพิษต่อตับแตกต่างกัน การเกิดภาวะพิษต่อตับจากยา Isoniazid ไม่ได้เกิดจากตัวยา Isoniazid แต่เกิดจาก Metabolite ของยาที่มีความเป็นพิษคือ Hydrazine ซึ่งมีฤทธิ์ในการทำลายเซลล์ตับ โดยสารชนิดนี้เป็น Toxic Metabolite ที่เกิดขึ้นระหว่างกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา Isoniazid (Ramappa & Aithal, 2013) ส่วนยา Rifampicin สามารถทำให้เกิดพิษต่อตับได้ เนื่องจากมีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ (Enzyme Inducer) โดยเฉพาะเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งเป็นเอนไซม์ชนิดหนึ่งที่เกี่ยวข้องในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา Isoniazid ที่ทำให้เกิด Toxic Metabolite คือสาร Hydrazine ดังนั้นการใช้ยา Rifampicin ร่วมกับยา Isoniazid จึงมีรายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับมากกว่าการใช้ยา Isoniazid หรือ Rifampicin เพียงชนิดเดียว (Steele, Burk, & DesPrez,

1991) อีกลักษณะหนึ่งที่ทำให้ยา Rifampicin มีพิษต่อต้านคือยา Rifampicin ขัดขวางการขับ Bilirubin ออกจากร่างกาย ทำให้เกิดภาวะ Hyperbilirubinemia แบบชั่วคราว ส่งผลทำให้เกิดพิษต่อต้านแบบ Cholestatic Jaundice ได้ (Mohi-ud-din & Lewis, 2004; Ramappa & Aithal, 2013) สำหรับการเกิดพิษต่อต้านจากยา Pyrazinamide นั้น ปัจจุบันพบว่ายังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดว่าเกิดขึ้นเนื่องจากยา หรือ Metabolites ของยา แต่จากการทดลองในหนู พบว่ายา Pyrazinamide มีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในกลุ่ม CYP450 หลายชนิด (2B, 2C, 2E1, 3A) (Facino & Carini, 1980) แต่การศึกษาในมนุษย์พบว่ายา Pyrazinamide ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เหล่านั้น (Nishimura et al., 2004)

ผู้ป่วยวัณโรคที่มีภาวะพิษต่อต้านจากยารักษาวัณโรคจำเป็นต้องหยุดใช้ยารักษาวัณโรค และปรับเปลี่ยนสูตรยาเป็นสูตรที่ไม่มียาที่มีพิษต่อต้าน ในกรณีที่ต้องหยุดยา ทำให้ไม่สามารถรักษาวัณโรคได้ครบตามแผนการรักษาของแพทย์ อาจส่งผลให้เกิดปัญหาในการติดตามอีกทั้งยังก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาเชื้อวัณโรคดื้อยาได้ (สาริณีย์ กฤตยานันต์ และคณะ, 2545) ดังนั้น บทความวิชาการนี้จึงทำการศึกษาลึถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อต้านจากยารักษาวัณโรค โดยมุ่งเน้นปัจจัยด้านการมีโรคร่วม และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษาวัณโรค เนื่องจากผู้ป่วยที่มีโรคร่วม จำเป็นต้องได้รับยาชนิดอื่นร่วมกับยารักษาวัณโรค ซึ่งอาจมีผลต่อการทำงานของตับได้ เพื่อให้ทราบถึงปัจจัยด้านการมีโรคร่วมและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษาวัณโรคที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อต้านจากยา และสามารถเฝ้าระวังการเกิดภาวะพิษต่อต้านจากยาในผู้ป่วยวัณโรคที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวได้อย่างใกล้ชิดมากยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์การทบทวนวรรณกรรม

บทความวิชาการนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนปัจจัยด้านการมีโรคร่วมและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษาที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อต้านจากยารักษาวัณโรค และสามารถเฝ้าระวังการเกิดภาวะพิษต่อต้านจากยาในผู้ป่วยวัณโรคที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวได้อย่างใกล้ชิดมากยิ่งขึ้น

วิธีการทบทวนวรรณกรรม

บทความวิชาการครั้งนี้ ทบทวนวรรณกรรมจากงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อต้านจากยารักษาวัณโรค ทำการทบทวนจากบทความวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2538-2563 ที่เผยแพร่ตีพิมพ์บนฐานข้อมูล Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) และ ThaiJo (<https://www.tci-thaijo.org/>) โดยใช้คำสำคัญในการสืบค้นทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ได้แก่ “พิษต่อต้าน” “วัณโรค” “ตับอักเสบ” “ยารักษาวัณโรค” และภาษาอังกฤษ “Hepatotoxicity” “Anti-tuberculosis drug” “Hepatitis” “Hepatotoxicity tuberculosis” รวมถึงคำว่า “Hepatotoxicity anti-tuberculosis risk factors” นอกจากนี้ยังสืบค้นข้อมูลพื้นฐานจากเอกสารวิชาการอื่นที่เกี่ยวข้อง คือ หนังสือแนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2561 (National Tuberculosis Control Programme Guidelines Thailand, 2018)

จากการสืบค้นบทความวิจัยที่เกี่ยวข้อง พบว่า มีบทความวิจัยจำนวน 34 บทความ ทั้งนี้ทำการคัดบทความออกจำนวน 12 บทความ เนื่องจากมีเนื้อหาไม่สอดคล้องกับวัตถุประสงค์ และไม่นำเสนอขนาดของผลกระทบ (Effect size) และไม่สามารถคำนวณได้จำนวน 1 บทความ คงเหลือ 21 บทความที่ใช้ในการทบทวนในบทความวิชาการครั้งนี้ จากการทบทวนปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อต้านจากยารักษา

วันโรค นำเสนอด้วยแผนภาพต้นไม้ (Forest plot) โดย การกำหนดจากค่าขนาดของผลกระทบและช่วงความ เชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval: CI) ของแต่ละการศึกษา ซึ่งนำเสนอด้วยค่าอัตราส่วนความ เสี่ยงของปัจจัย Odds ratio (OR) และ Risk ratio (RR) เพื่ออธิบายความสัมพันธ์ของปัจจัยต่อการเกิดภาวะพิษ ต่อตับจากยารักษาวันโรค

ผลการทบทวนวรรณกรรม

จากการทบทวนวรรณกรรมปัจจัยที่มีความ สัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวันโรค จำนวน 21 บทความงานวิจัย เป็นการศึกษาทางวิทยาการ ระบาดชนิด Case-control study จำนวน 4 บทความ Prospective case-control study จำนวน 1 บทความ Retrospective study จำนวน 7 บทความ Retrospective cohort study จำนวน 1 บทความ Prospective study จำนวน 6 บทความ Cross-sectional study จำนวน 1 บทความ และ Nested case-control study จำนวน 1 บทความ ซึ่งบทความ ดังกล่าวเป็นบทความที่ทำการศึกษาในกลุ่มประเทศยุโรป (สเปน เยอรมัน) อเมริกาเหนือ (สหรัฐอเมริกา แคนาดา) อเมริกาใต้ (บราซิล) เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (ไทย มาเลเซีย) เอเชียตะวันออก (จีน ไต้หวัน) เอเชียใต้ (อินเดีย ปากีสถาน) เอเชียตะวันตกเฉียงใต้ (อิหร่าน ตุรกี) แอฟริกาเหนือ (โมร็อกโก) และ แอฟริกาตะวันออก (เอธิโอเปีย) จำแนกประเภทของปัจจัยออกเป็น 1) การมี โรคร่วม และ 2) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งผล การทบทวนวรรณกรรมดังกล่าวได้สรุปและนำเสนอด้วย แผนภาพต้นไม้ (Forest plot) ดังแสดงในภาพที่ 1-2 และมีรายละเอียดของแต่ละปัจจัย ดังนี้

ปัจจัยด้านการมีโรคร่วม

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า ผู้ป่วยวันโรค ที่มีโรคร่วม (Comorbidity) มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด ภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวันโรค ดังนี้ 1) การติดเชื้อ

และระยะของการติดเชื้อเอชไอวี 2) การป่วยด้วยโรคตับ อักเสบและการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ซี 3) โรคมาเลเรีย 4) โรคเบาหวาน 5) โรคเบาหวานร่วมกับการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี 6) ภาวะไตวาย 7) โรคติดต่อทาง เพศสัมพันธ์ และ 8) การป่วยด้วยโรคอื่นๆ มีรายละเอียด ดังนี้

1) การติดเชื้อและระยะเวลาของการติดเชื้อ เอชไอวี

เอชไอวี หรือ Human immunodeficiency virus (HIV) เป็นเชื้อไวรัสในกลุ่ม Retrovirus จัดอยู่ใน Family *Retroviridae* ซึ่งเป็นเชื้อไวรัสที่ทำลายระบบ ภูมิคุ้มกันของร่างกายมนุษย์ ทำให้ระบบภูมิคุ้มกัน บกพร่อง ส่งผลให้ความสามารถของร่างกายในการต่อสู้ กับเชื้อก่อโรคต่างๆ ลดลง (สหภาพเทคนิคการแพทย์, 2560) และง่ายต่อการติดเชื้อฉวยโอกาส โดยเฉพาะเชื้อวันโรค (Weinberg & Kovarik, 2010)

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าการติดเชื้อ เอชไอวีมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยา รักษาวันโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาของ Nader et al. (2010) ที่ทำการศึกษาในประเทศบราซิล การศึกษาของ Shu et al. (2013) ที่ทำการศึกษาใน ประเทศไต้หวัน การศึกษาของ Khalili et al. (2009) ที่ ทำการศึกษาในประเทศอิหร่าน การศึกษาของ Marzuki et al. (2008) ที่ทำการศึกษาในประเทศมาเลเซีย และ การศึกษาของ Yimer et al. (2008) ที่ทำการศึกษาใน ประเทศเอธิโอเปีย พบว่า ผู้ป่วยวันโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีมี โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัน โรคประมาณ 2.30 ถึง 3.60 เท่า อย่างไรก็ตาม จาก การศึกษาของสาริณี กฤตยานันต์ และคณะ (2545), Bouazzi et al. (2016), Lomtadze et al. (2013) และ Yee et al. (2002) และ ที่ทำการศึกษาในประเทศไทย โมร็อกโก สหรัฐอเมริกา และ แคนาดา ตามลำดับ พบว่า การติดเชื้อเอชไอวีเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อ ตับประมาณ 4 เท่า แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในทาง

กลับกันการติดเชื้อเอชไอวีมีความสัมพันธ์เชิงป้องกันต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค โดยผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคลดลงประมาณร้อยละ 6-30 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และให้ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ค่อนข้างกว้าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลการศึกษาของ Yee et al. (2002) และ Lomtadze et al. (2013) ดังแสดงในภาพที่ 1 ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากสองการศึกษาดังกล่าวมีจำนวนตัวอย่างในการศึกษาค่อนข้างน้อย จึงส่งผลให้ความแม่นยำในผลการศึกษาลดลง

สำหรับปัจจัยระยะของการติดเชื้อเอชไอวีนั้น พบว่า จากการศึกษาในประเทศเอธิโอเปีย ผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระยะการติดเชื้อระยะที่ 4 (WHO stage 4) มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคประมาณ 6 เท่าของผู้ป่วยวัณโรคที่มีระยะการติดเชื้อเอชไอวีระยะที่ 3 (WHO stage 3) (Zeleeke, Misiker, & Yesuf, 2020) อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Ali et al. (2013) พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อเอชไอวีระยะที่ 4 มีโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคประมาณ 2.4 เท่าของผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีระยะที่ 3 ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพที่ 1

2) การป่วยด้วยโรคตับอักเสบและการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิต บี และซี

โรคตับอักเสบ (Hepatitis) เป็นภาวะที่เซลล์ตับและการทำหน้าที่ของตับมีความผิดปกติ สาเหตุหลักเกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิต บี ซี ดี และ อี การได้รับสารเคมี การดื่มแอลกอฮอล์ เป็นต้น ภาวะตับอักเสบเรื้อรัง (Chronic hepatitis) มักไม่มีอาการ แต่เซลล์ตับจะถูกทำลายไปเรื่อยๆ จนเกิดภาวะตับแข็ง หรือมะเร็งตับได้ในที่สุด (ศูนย์โรกระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลเปาโล, 2563; สุรศักดิ์ เอกพงศ์ไพสิฐ & ธีระ พิรัชวิสุทธิ์, 2559) จากการศึกษา

ของ Babalik et al. (2012) ที่ทำการศึกษาในประเทศตุรกี พบว่า ผู้ป่วยวัณโรคที่มีโรคตับอักเสบร่วมด้วยมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคประมาณ 4 เท่า ดังแสดงในภาพที่ 1

นอกจากนี้ ผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิต บี มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคประมาณ 3 ถึง 4 เท่า (Shen et al., 2014; Anand et al., 2005) และการศึกษาของ Lomtadze et al. (2013) ที่ทำการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา การศึกษาของ Marzuki et al. (2008) ที่ทำการศึกษาในประเทศมาเลเซีย รวมถึงการศึกษาของ Yimer et al. (2008) ที่ทำการศึกษาในประเทศเอธิโอเปีย พบว่า ผู้ป่วยโรควัณโรคที่ติดเชื้อตับอักเสบนิต บี มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคประมาณ 2-5 เท่า อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และมีความแม่นยำของผลการศึกษาที่ค่อนข้างน้อย พิจารณาได้จากค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ที่ค่อนข้างกว้าง

การศึกษาของ Khalili et al. (2009) ที่ทำการศึกษาในประเทศอิหร่าน และการศึกษาของ Bouazzi et al. (2016) ที่ทำการศึกษาในประเทศโมร็อกโก พบว่า ผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิต บี มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคลดลงร้อยละ 53 ถึง 54 ซึ่งการศึกษาไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และมีความแม่นยำของผลการศึกษาเล็กน้อยเช่นเดียวกัน นอกจากนี้ ผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิต ซี มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคประมาณ 3 เท่า (Khalili et al., 2009; Lomtadze et al., 2013) ในขณะที่ผลการศึกษาของ Yimer et al. (2008) กลับพบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนิต ซี ไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค ดังแสดงในภาพที่ 1

3) การป่วยด้วยโรคมะเร็ง

โรคมะเร็งเกิดจากความผิดปกติของเซลล์

ภายในร่างกาย โดยเซลล์มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว เกิดเป็นก้อนเนื้อที่ลุกลามไปยังอวัยวะใกล้เคียง หรือกระจายไปยังส่วนอื่นๆ ผ่านทางระบบเลือดหรือระบบน้ำเหลือง โดยชนิดของโรคมะเร็งขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์มะเร็ง และตำแหน่งที่เป็นจุดกำเนิดของโรค (โรงพยาบาลศิริราช ปิยมหาราชการุณ, 2563) จากการศึกษาของ Babalik et al. (2012) ที่ทำการศึกษาในประเทศตุรกี พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่ป่วยด้วยโรคมะเร็งมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคประมาณ 2 เท่า อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพที่ 1

4) การป่วยด้วยโรคเบาหวาน

การที่ร่างกายมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติหรือโรคเบาหวาน เกิดขึ้นเนื่องจากความบกพร่องของการหลั่งหรือการทำงานของฮอร์โมนอินซูลิน การมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเรื้อรังมีความสัมพันธ์กับการสูญเสียการทำงาน และความล้มเหลวของอวัยวะต่างๆ ภายในร่างกาย โดยเฉพาะความเสื่อมของหลอดเลือดและเส้นประสาท (American Diabetes Association, 2005) จากการศึกษาของ Schaberg et al. (1996) และ Babalik et al. (2012) ที่ทำการศึกษาในประเทศเยอรมันและตุรกี พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่ป่วยด้วยโรคเบาหวานมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคประมาณ 1.2 ถึง 1.3 เท่า อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่การศึกษาของ Marzuki et al. (2008) ที่ทำการศึกษาในประเทศมาเลเซีย กลับพบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่ป่วยด้วยโรคเบาหวานร่วมด้วยมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคลดลงร้อยละ 68 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยังคงให้ผลการรักษาที่มีความแม่นยำค่อนข้างต่ำ พิจารณาได้จากช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ค่อนข้างกว้าง และมีค่าขอบบนของช่วงที่เข้าใกล้ 1 นอกจากนี้ การศึกษาของ Khalili et al. (2009) ที่ทำการศึกษาในประเทศอิหร่าน พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่ป่วยด้วยโรคเบาหวานร่วมด้วยมี

โอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคลดลงร้อยละ 4 อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และผลการศึกษามีความแม่นยำค่อนข้างน้อยเช่นเดียวกัน ดังแสดงในภาพที่ 1

5) การป่วยด้วยโรคเบาหวานร่วมกับการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี

จากการศึกษาของสาริณีย์ กฤตยานันต์ และคณะ. (2545) ที่ทำการศึกษาในประเทศไทย ทำการศึกษาความสัมพันธ์ของการป่วยด้วยโรคเบาหวานร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยวัณโรคต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค พบว่า ผู้ป่วยวัณโรคที่มีการป่วยด้วยโรคเบาหวานและมีการติดเชื้อเอชไอวีมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค 2.40 เท่า ดังแสดงในภาพที่ 1

6) การมีภาวะไตวาย

ภาวะไตวาย (Renal failure) เป็นภาวะที่ไตไม่สามารถทำหน้าที่ในการกรองของเสียออกจากเลือดได้ ทำให้เกิดการคั่งของของเสียในร่างกาย ส่งผลให้สมดุลของน้ำและเกลือแร่ในร่างกายผิดปกติ และทำให้ไตเสีย การควบคุมสมดุล (Bindroo & Challa, 2018) ซึ่งการศึกษาของ Bouazzi et al. (2016) พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่มีภาวะไตวายร่วม มีโอกาสในการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคลดลงร้อยละ 26 อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพที่ 1

7) การป่วยด้วยโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

ผู้ป่วยวัณโรคที่ป่วยด้วยโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค 1.4 เท่า อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Lomtadze et al., 2013) ดังแสดงในภาพที่ 1

8) การป่วยด้วยโรคอื่น ๆ

จากผลการศึกษาก่อนของ Babalik et al. (2012) ที่ทำการศึกษาในประเทศตุรกี ซึ่งศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงด้านการมีโรคร่วมของผู้ป่วยกับ

การเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค พบว่าการป่วยด้วยโรคอื่นๆ ที่นอกเหนือไปจากโรคร่วมที่ระบุในการศึกษาดังกล่าว ซึ่งได้แก่ โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (Coronary artery disease) โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) และโรคไคลโดเครเนียลดิสออสโตซิส (Cleidocranial dysostosis) มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีความแม่นยำของผลการศึกษาค่อนข้างมาก พิจารณาได้จากช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ที่ค่อนข้างแคบ โดยพบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่ป่วยด้วยโรคร่วมอื่นๆ มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค 3.90 เท่า ดังแสดงในภาพที่ 1

ปัจจัยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษาวัณโรค

จากการทบทวนวรรณกรรม ความสัมพันธ์ของปัจจัยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มรักษาวัณโรค พบว่าปัจจัยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มรักษาวัณโรคที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคมีทั้งหมด 6 ปัจจัย ได้แก่ 1) อัลบูมิน 2) บิลิรูบิน 3) เอนไซม์ตับ 4) CD4 5) Viral load และ 6) โคลเลสเตอรอล ดังแสดงในภาพที่ 2 ซึ่งแต่ละปัจจัยมีรายละเอียด ดังนี้

1) ระดับอัลบูมิน

อัลบูมิน (Albumin; Alb.) เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งในร่างกายที่ถูกสร้างจากตับ ระดับอัลบูมินในเลือดสามารถใช้ในการประเมินภาวะโภชนาการของผู้ป่วยได้ โดยจำแนกออกเป็น 3 ระดับ ภาวะโภชนาการปกติ (ระดับอัลบูมินมากกว่า 3.5 g/dl) การขาดโปรตีนปานกลาง (อยู่ระหว่าง 2.1-2.7 g/dl) และการขาดโปรตีนรุนแรง (ต่ำกว่า 2.7 g/dl) (ขวัญชนก เจนวีระนนท์, 2560) จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าระดับอัลบูมินในเลือดเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่การศึกษาของ Singla et al. (2014) และ Sharma et al. (2010)

ที่ทำการศึกษาในประเทศอินเดีย การศึกษาของสารินีย์ กฤตยานันต์ และคณะ (2545) ที่ทำการศึกษาในประเทศไทย และการศึกษาของ Mahmood et al. (2007) ที่ทำการศึกษาในประเทศปากีสถาน พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินน้อยกว่า 3.5 g/dl มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคประมาณ 2 ถึง 6 เท่า อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Shaky et al. (2004) ที่ทำการศึกษาในประเทศเนปาล พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินน้อยกว่า 3.5 g/dl มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคประมาณ 2 เท่า อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และมีความแม่นยำของผลการศึกษาค่อนข้างน้อย ในขณะที่ผลการศึกษาของ Shen et al. (2014) ที่ทำการศึกษาในประเทศจีน พบว่าการมีระดับอัลบูมินน้อยกว่า 3.5 g/dl เป็นปัจจัยเชิงป้องกันต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค โดยที่ผู้ป่วยวัณโรคที่มีระดับอัลบูมินในเลือดน้อยกว่า 3.5 g/dl มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคลดลดร้อยละ 33 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ การศึกษาของ Satyaraddi et al. (2014) ที่วัดระดับอัลบูมินน้อยกว่า 4 g/dl พบว่า ผู้ป่วยวัณโรคที่มีระดับอัลบูมินน้อยกว่า 4 g/dl มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคประมาณ 33 เท่า ทั้งนี้ การศึกษาดังกล่าวมีจำนวนตัวอย่างในการศึกษาค่อนข้างน้อย จึงส่งผลให้ความแม่นยำของผลการศึกษาไม่มากนัก พิจารณาได้จากช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ที่ค่อนข้างกว้าง ดังแสดงในภาพที่ 2

2) ระดับบิลิรูบิน

บิลิรูบิน หรือ Total bilirubin ผลรวมของบิลิรูบินทั้งชนิด Conjugated (direct) bilirubin และ Unconjugated (indirect) bilirubin โดยบิลิรูบินชนิด Unconjugated bilirubin เกิดจากการสลายตัวของฮีโม (Heme) หรือเซลล์เม็ดเลือดแดง ซึ่งสามารถละลายได้ดีในไขมัน และถูกเปลี่ยนเป็น Conjugated bilirubin โดย

จับกับสาร Glucuronic acid ภายในตับ ทำให้ละลายน้ำได้ดี และถูกส่งผ่านท่อน้ำดี (bile duct) มายังลำไส้แล้วถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางอุจจาระและปัสสาวะ (อรสา ตั้งสายัณห์, 2560) ทั้งนี้ การมีระดับบิลิรูบินที่ผิดปกติบ่งชี้ถึงความผิดปกติของการทำงานของตับหรือการอุดตันของท่อน้ำดี ทั้งภายในตับหรือภายนอกตับ (เมตไทยดอทคอม, 2562) การศึกษาของ Satyaraddi et al. (2014) ที่ทำการศึกษาในประเทศอินเดีย พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่มีระดับ Total bilirubin สูงตั้งแต่ 0.6 mg/dl ขึ้นไป มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคลดลงร้อยละ 20 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในภาพที่ 2

3) ค่าเอนไซม์ตับ

เอนไซม์ที่ผลิตจากเซลล์ตับที่สำคัญที่สามารถใช้วินิจฉัยความผิดปกติของการทำงานของตับได้ ได้แก่ Aspartate aminotransferase (AST), Alanine aminotransferase (ALT) และ เอนไซม์ Alkaline phosphatase (ALP) โดยเอนไซม์ AST เป็นเอนไซม์ที่ถูกสร้างจากตับ กล้ามเนื้อหัวใจ กล้ามเนื้อทั่วไป ไต ตับอ่อน และสมอง ใช้ในการพยากรณ์โรคตับที่เกิดจาก Hepatocellular injury และโรคหัวใจที่เกิดจาก Myocardial injury ทั้งนี้ เอนไซม์ AST ถูกผลิตได้จากเซลล์หลายชนิด จึงไม่มีความจำเพาะสำหรับโรคตับ จึงใช้พิจารณาควบคู่กับค่าของเอนไซม์ ALT ที่ถูกผลิตมากที่สุดจากเซลล์ตับ ดังนั้น เอนไซม์ ALT จึงมีความจำเพาะมากกว่า AST ในการประเมินการทำงานของตับ โดยค่า ALT จะมีค่าสูงกว่าปกติในภาวะ hepatitis, cirrhosis และการใช้ยาบางชนิด ส่วนเอนไซม์ ALP นั้น เป็นเอนไซม์ที่สร้างมาจากตับและกระดูก แต่ที่พบได้น้อยในตับ เนื่องจากมีการขับเอนไซม์ชนิดนี้ออกทางน้ำดี เอนไซม์ ALP จะสูงขึ้นอย่างรวดเร็วในกรณีที่มีภาวะ Intrahepatic/ extrahepatic bilirubin obstruction (วิระพล ภิบาลย์, 2559)

จากการศึกษาของ Fernandez-Villar et al. (2004) ที่ทำการศึกษาในประเทศสเปน พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่มีค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ (ALT and/or AST abnormal) ก่อนเริ่มใช้ยารักษาวัณโรคมีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค 2.50 เท่า ในขณะที่การศึกษาของ Khalili et al. (2009) ที่ทำการศึกษาในประเทศอิหร่าน ที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับเอนไซม์ ALT, AST, และ ALP และการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค พบว่า ผู้ป่วยวัณโรคที่มีระดับเอนไซม์ ALT มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ (Upper limit of normal; ULN) มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคประมาณ 6 เท่า และพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ AST มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคประมาณ 4 เท่า ทั้งนี้ การศึกษาดังกล่าวพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ ALP มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติมีโอกาเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคลดลงร้อยละ 15 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Satyaraddi et al. (2014) ที่ทำการศึกษาในประเทศอินเดีย กลับพบว่าระดับเอนไซม์ ALT, AST และ ALP ที่สูงกว่าค่าปกติก่อนเริ่มใช้ยารักษาวัณโรคเป็นปัจจัยเชิงป้องกันต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค โดยผู้ป่วยที่มีระดับเอนไซม์ ALT สูงตั้งแต่ 33 IU/L ขึ้นไป มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคลดลงร้อยละ 40 ผู้ที่มีระดับเอนไซม์ AST สูงตั้งแต่ 30 IU/L ขึ้นไป มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคลดลงร้อยละ 20 และ ผู้ที่มีระดับเอนไซม์ ALP สูงตั้งแต่ 192 IU/L ขึ้นไป มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคลดลงร้อยละ 45 ดังแสดงในภาพที่ 2 อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาของ Satyaraddi et al. (2014) ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และมีความขัดแย้งกับหลักการทำงานของเซลล์ตับที่เมื่อเอนไซม์ตับมีค่าสูงขึ้นกว่าค่าปกติมักแสดงถึงภาวะความ

ผิดปกติของเซลล์ตับ แต่ผลการศึกษาดังกล่าวกลับให้ผลการศึกษาที่ตรงข้ามกัน

4) ปริมาณของ CD4

CD4 หรือ Cluster of differentiation 4 คือ สาร Glycoprotein ที่อยู่บนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T lymphocyte (CD4⁺ T-cell หรือ CD4) (พิมพ์ภากร ชนัตถ์มหารักษ์, 2551; ณัฐดนัย เนียมทอง, 2561; SinoBiological, 2020) ทำหน้าที่ในการควบคุมการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกาย CD4⁺ T-cell เป็นเซลล์เป้าหมายที่ถูกทำลายด้วยเชื้อเอชไอวี จึงเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีมีจำนวน CD4 ลดลง การตรวจหาปริมาณของ CD4 มีวัตถุประสงค์เพื่อการพยากรณ์โรค การตัดสินใจในการให้ยาต้านเอชไอวี และยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส (Opportunistic infection) พร้อมทั้งการติดตามดูแลและประเมินผลการรักษา (สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค, 2560) โดยปกติปริมาณ CD4 มีค่าประมาณ 500-1,000 cell/mm³ ในกรณี CD4 น้อยกว่า 500 cell/mm³ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีโอกาสติดเชื้อฉวยโอกาสได้ หากปริมาณของ CD4 น้อยกว่า 200 cell/mm³ มีโอกาสติดเชื้อฉวยโอกาสขั้นรุนแรงและอาจป่วยด้วยมะเร็งบางชนิด ทั้งนี้หากปริมาณ CD4 เหลือ 0 – 50 cell/mm³ อาจทำให้เสียชีวิตได้ (พิมพ์ภากร ชนัตถ์มหารักษ์, 2551)

จากการทบทวนวรรณกรรม การศึกษาของ Ali et al. (2013) ที่ทำการศึกษาศึกษาในประเทศเอธิโอเปียพบว่า ปริมาณของ CD4 ก่อนเริ่มใช้ยารักษาวัณโรคไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค โดยผู้ป่วยวัณโรคที่มีปริมาณของ CD4 น้อยกว่า 50 cell/mm³ และ 50-100 cell/mm³ มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค 2.3 และ 1.6 เท่า ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีปริมาณของ CD4 ระหว่าง 101-200 cell/mm³ มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคลดลงร้อยละ 20 ซึ่ง

ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Yimer et al. (2008) ที่ทำการศึกษาศึกษาในประเทศเอธิโอเปียกลับพบว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณของ CD4 ระหว่าง 0-50 cell/mm³ มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคประมาณ 20 เท่า ของผู้ป่วยที่มีปริมาณ CD4 มากกว่า 200 cell/mm³ ในขณะเดียวกัน พบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่มีปริมาณ CD4 ระหว่าง 51-100 และ 101-200 cell/mm³ มีโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคประมาณ 6 เท่า และ 4 เท่า ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ ผลการศึกษาศึกษาของ Yimer et al. (2008) มีความแม่นยำค่อนข้างน้อยพิจารณาได้จากช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ที่ค่อนข้างกว้าง จึงอาจไม่สามารถนำผลการศึกษาดังกล่าวมาใช้ในการสรุปผลการศึกษได้ ดังแสดงในภาพที่ 2

5) ระดับเชื้อเอชไอวีในเลือด

จากการศึกษาของ Zeleke, Misiker, & Yesuf. (2020) ที่ทำการศึกษาศึกษาในประเทศเอธิโอเปียพบว่า การตรวจพบเชื้อเอชไอวีของผู้ป่วยวัณโรคก่อนเริ่มใช้ยารักษาวัณโรคมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยวัณโรคที่มีผลตรวจพบเชื้อเอชไอวีมีโอกาสร้อยเสี่ยงในการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค ประมาณ 4 เท่า ดังแสดงในภาพที่ 2

6) ระดับโคเลสเตอรอลในเลือด

โคเลสเตอรอล หรือ Cholesterol เป็นไขมันชนิดหนึ่งในร่างกายที่ทำหน้าที่เป็นองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ เนื้อเยื่อสมองและประสาท โคเลสเตอรอลมีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำ จึงเกิดการรวมตัวกับโปรตีนชนิด Apoprotein ในเลือด ได้เป็นสาร Lipoprotein ที่มีคุณสมบัติละลายในน้ำได้ จึงทำให้โคเลสเตอรอลถูกขนส่งไปยังเซลล์ต่างๆ ในร่างกายได้ผ่านทางกระแสเลือด โดย Lipoprotein ในกระแสเลือดมีหลายชนิดขึ้นอยู่กับความหนาแน่นของ Lipoprotein ชนิดนั้นๆ ซึ่ง Lipoprotein ที่สำคัญได้แก่ Low-density lipoprotein cholesterol

(LDL-C) และ High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) โดย LDL-C มีองค์ประกอบส่วนใหญ่เป็นโคเลสเตอรอล ทำหน้าที่ขนส่งไขมันจากตับไปยังเนื้อเยื่อปลายทาง และคั่งค้างอยู่ตามหลอดเลือด ส่วน HDL-C เป็นอนุภาคของ Lipoprotein ที่มีความหนาแน่นที่สุดเมื่อเทียบกับ Lipoprotein ชนิดอื่น เนื่องจากมีสัดส่วนของโปรตีนต่อไขมันสูงที่สุด ทำหน้าที่เป็นไขมันชนิดดีที่ช่วยขนย้ายไขมันที่คั่งค้างตามผนังหลอดเลือดไปทำลายที่ตับ และป้องกันการอุดตันของไขมันในหลอดเลือด (นพวรรณ จารุรักษ์, 2006) จากการทบทวนวรรณกรรมการศึกษาของ Mahmood et al. (2007) ที่ทำการศึกษาในประเทศปากีสถาน พบว่า ผู้ป่วยโรคที่มีระดับโคเลสเตอรอลในเลือดระหว่าง 140–240 mg/dl มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาโรคลดลงร้อยละ 55 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคที่มีระดับโคเลสเตอรอลในเลือดน้อยกว่า 120 mg/dl ดังแสดงในภาพที่ 2

บทสรุปและอภิปรายผล

จากผลการทบทวนวรรณกรรม พบว่าการศึกษาล้วนใหญ่เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ชนิดย้อนหลัง (Retrospective study) ซึ่งเป็นรูปแบบการศึกษาทางวิทยาการระบาดเชิงวิเคราะห์ที่เหมาะสมสำหรับการหาคำตอบที่เกี่ยวข้องกับสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค หรือผลลัพธ์ (Outcome) ของการศึกษาที่หายาก (Rare disease) (บุญญพัฒน์ ไชยมะ, 2562) การศึกษาล้วนใหญ่เป็นการศึกษาในกลุ่มประเทศเอเชียใต้ โดยเฉพาะประเทศอินเดีย ซึ่งมีบทความวิจัยเป็น 1 ใน 4 ของบทความวิจัยที่ได้รับการทบทวนวรรณกรรมทั้งหมด โดยปัจจัยการมีโรคร่วม พบว่าผู้ป่วยโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาโรคมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี โดยผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีระยะที่ 4 มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาโรคสูงกว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

ระยะที่ 3 การป่วยด้วยโรคตับอักเสบเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาโรค โดยผู้ป่วยโรคที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาโรคมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อดังกล่าว ในขณะที่การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี รวมถึงการป่วยด้วยโรคเบาหวาน เป็นปัจจัยที่ยังไม่สามารถให้คำตอบได้อย่างแน่ชัดว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาโรคหรือไม่ เนื่องจากผลการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าการป่วยเป็นโรคเบาหวานเป็นทั้งปัจจัยเสี่ยงและปัจจัยเชิงป้องกัน ในขณะที่การป่วยด้วยโรคเบาหวานร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยโรคเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาโรค สำหรับการป่วยด้วยโรคติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ยังไม่สามารถให้คำตอบได้อย่างแน่ชัดว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาโรคหรือไม่ เนื่องจากมีเพียงผลการศึกษาดียว และผลการศึกษาที่ได้พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการป่วยด้วยโรคอื่นๆ ที่นอกเหนือไปจากโรคเบาหวาน โรคตับอักเสบ โรคตับแข็ง และโรคมะเร็ง มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ปัจจัยด้านผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษาโรค พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินในเลือดน้อยกว่า 3.5 หรือ 4 g/dl มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาโรคมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินในเลือดมากกว่า ผู้ป่วยที่มีค่าเอนไซม์ตับผิดปกติ โดยมีระดับเอนไซม์ ALT และ AST ที่มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติขอบบน มีโอกาสเสี่ยงเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาโรคมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่าเอนไซม์ตับปกติ นอกจากนี้ การตรวจพบเชื้อเอชไอวีในเลือดของผู้ป่วยโรคเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาโรค ในขณะที่โคเลสเตอรอลในเลือดที่อยู่ในช่วง 140-240 mg/dl เป็นปัจจัยเชิงป้องกัน

ต่อการเกิดภาวะพิษต่อต้านจากยารักษาวัณโรค ทั้งนี้ ปริมาณของ CD4 เป็นปัจจัยที่ยังไม่สามารถตอบได้อย่างแน่ชัดว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อต้านจากยารักษาวัณโรคหรือไม่ เนื่องจากมีเพียง 2 การศึกษาที่ทำการศึกษถึงปริมาณ CD4 ต่อการเกิดภาวะพิษต่อต้านจากยารักษาวัณโรค และให้ผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน อีกทั้งช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 ที่ค่อนข้างกว้างส่งผลให้การศึกษาดังกล่าวมีความแม่นยำค่อนข้างน้อย ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น

ข้อเสนอแนะหรือการนำไปใช้ประโยชน์

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่ายังคงมีปัจจัยที่ไม่สามารถให้คำตอบได้อย่างแน่ชัดว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อต้านจากยารักษาวัณโรคหรือไม่ ได้แก่ การมีโรคร่วมเป็นการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ปี การเป็นโรคเบาหวาน การมีภาวะไตวาย การป่วยด้วยโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ รวมถึงปริมาณของ CD4

เอกสารอ้างอิง

- กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. (2562). สถานการณ์วัณโรคของประเทศไทย. ค้นเมื่อ 13 มกราคม 2564, จาก https://www.tbthailand.org/download/Factsheet_TB.pdf.
- ขวัญชนก เชนวีระนนท์. (2560). รูปแบบการคัดกรองและประเมินภาวะโภชนาการในผู้ป่วยที่รักษาในโรงพยาบาล: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ. วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาการคุ้มครองผู้บริโภคด้านสาธารณสุข บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร.
- ณัฐดนัย เนียมทอง. (2561). CD4 คืออะไร. ค้นเมื่อ 2 ตุลาคม 2563, จาก <https://www.scimath.org/article-science/item/8478-cd4>
- ถิรนนท์ กลัดพ่วง, ธนียา เชี่ยวชาญ, & รัชฎา เจริญพัทธ์. (2555). สูตรยาต้านวัณโรคหลังผู้ป่วยเกิดภาวะตับอักเสบระหว่างรักษาวัณโรค ในสถาบันบำราศนราดูร ปี 2548-2552. วารสารควบคุมโรค, 38(4), 306-317.
- ธีระ พิรัชวิสุทธิ์. (2546). บทความพินิจ โรคตับอักเสบจากไวรัส ซี. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต, 13(2), 153-166.
- นพพรณ จารุรักษ์. (2006). ไขมันในเลือด: ความสำคัญทางคลินิกและการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ. จุลาลงกรณ์เวชสาร, 50(7), 443-458.
- บุญญพัฒน์ ไชยเมธ. (2562). วิธีการวิจัยทางสาธารณสุข (ฉบับปรับปรุง). สงขลา: นาคิลป์โฆษณา.
- พิมพ์ภากร ขนดัดมหารมย์. (2551). การตรวจนับ CD4⁺ Lymphocyte ในผู้ป่วยเอดส์ ด้วยชุดตรวจ CD4⁺ SELECT_{TM} โดยเครื่องวิเคราะห์เม็ดเลือด ABX-Micros 60. ขอนแก่น: สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น.
- เมตไทยดอทคอม. (2562). การตรวจ Direct bilirubin (บิลิรูบินชนิดละลายน้ำ) คืออะไร ?. ค้นเมื่อ 2 ตุลาคม 2563, จาก <https://medthai.com/การตรวจ-direct-bilirubin/>

เนื่องจากบางการศึกษาให้ผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน มีความแม่นยำในผลการศึกษาค่อนข้างน้อย หรือมีเพียงหนึ่งการศึกษาที่ทำการศึกษถึงปัจจัยดังกล่าว ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น ดังนั้น จึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยการมีโรคร่วม คือการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ปี การเป็นโรคเบาหวาน การมีภาวะไตวาย การป่วยด้วยโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ รวมถึงปริมาณของ CD4 กับการเกิดภาวะพิษต่อต้านจากยารักษาวัณโรค โดยอาจทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า (Prospective Study) และเพิ่มขนาดของกลุ่มตัวอย่างให้มากขึ้นและเพียงพอที่จะทำให้เห็นขนาดของความสัมพัทธ์ได้อย่างชัดเจน และมีความแม่นยำของผลการศึกษามากยิ่งขึ้น เพื่อเป็นแนวทางสำหรับบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขในการเฝ้าระวังปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษต่อต้านจากยารักษาวัณโรค ทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้ยารักษาวัณโรคได้อย่างปลอดภัย รักษาได้ครบและรักษาได้หายตามแผนการรักษาต่อไป

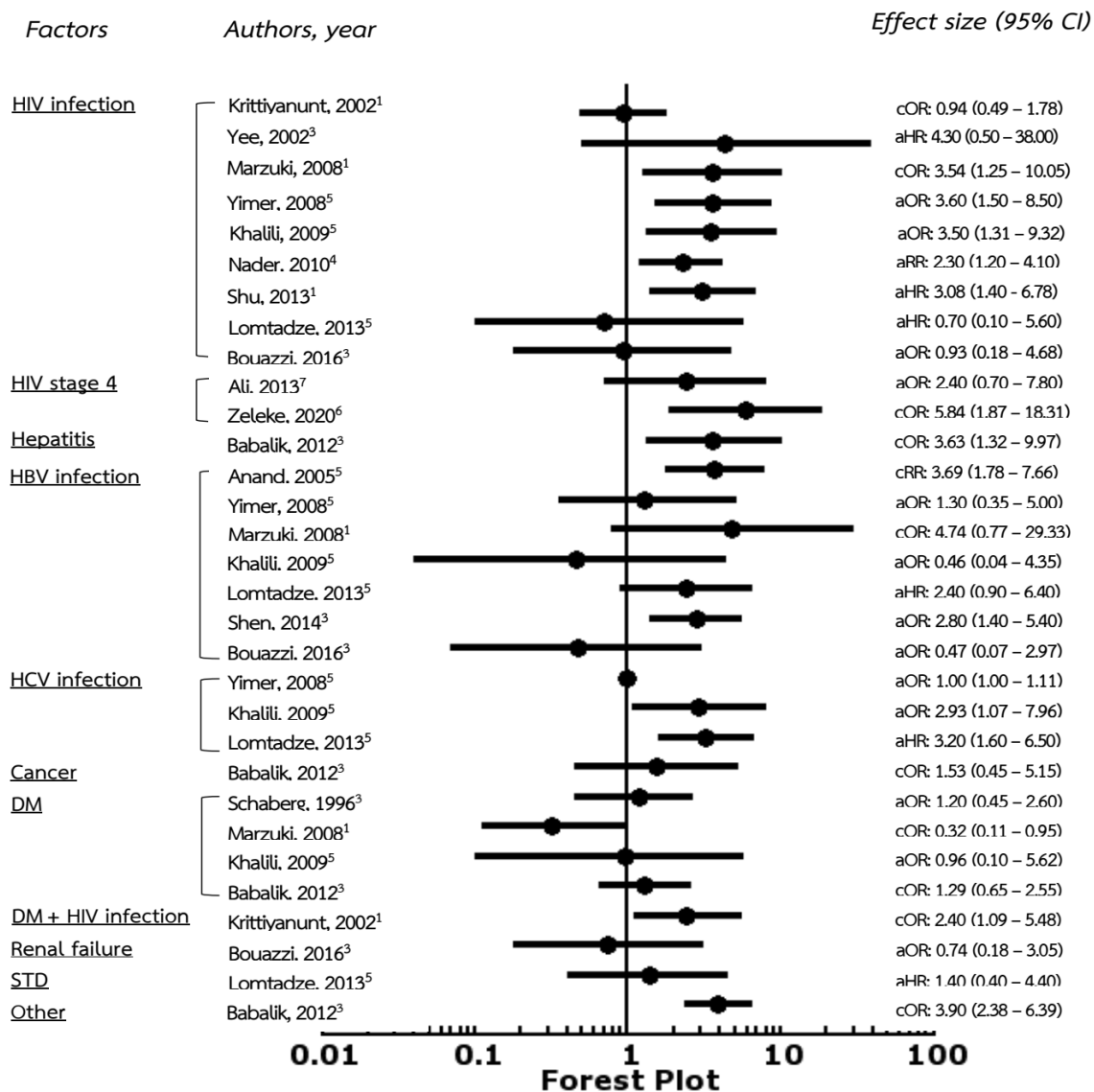
- โรงพยาบาลศิริราช ปิยมหาการุณ. (2563). มะเร็ง คืออะไร? ค้นเมื่อ 30 กันยายน 2563, จาก <https://www.siphhospital.com/th/news/article/share/240>
- วิระพล ภิมาลย์. (2559). **หลักการใช้ยารักษาโรคตับ**. มหาสารคาม: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม.
- วิลาวัณย์ ทองเรือง. (2557). ภาวะพิษต่อตับจากยาต้านไวรัส: อุบัติการณ์ กลไก และการจัดการ. **วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ**, 7(4), 197-204.
- ศูนย์โรคระบบทางเดินอาหารและตับ โรงพยาบาลเปาโล. (2563). **ตับอักเสบ**. ค้นเมื่อ 29 กันยายน 2563, จาก <http://poalohospital.com/th-th/phahol/Article/Details/บทความ-ทางเดินอาหารและตับ/ตับอักเสบ>
- สภาเทคนิคการแพทย์. (2560). **คู่มือการตรวจหาการติดเชื้อเอชไอวี สำหรับเทคนิคการแพทย์**. กรุงเทพฯ: พี.เอส.เซอร์วิส.
- สาริณีย์ กฤตยานันต์, รุ่งเพชร สกฤตบำรุงศิลป์, ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ, & วิศาล สุทธิพัฒนางกูร. (2545). ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านไวรัสในผู้ป่วยคนไทย. **ไทยเภสัชสาร**, 26(3-4), 121-128.
- สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค. (2560). **แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2560**. นนทบุรี: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย.
- สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. (2561). **แนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2561**. กรุงเทพฯ: อักษรกราฟฟิคแอนดี้ดีไซน์.
- สุรศักดิ์ เอกพงศ์ไพสิฐ, & ธีระ พิรัชวิสุทธิ. (2559). **ภาวะตับวายเฉียบพลัน (Acute liver failure)**. ค้นเมื่อ 29 กันยายน 2563, จาก <http://samitivejhospitals.com/th/ภาวะตับวายเฉียบพลัน/>
- อรสา ตั้งสายัณห์. (2560). **การพยาบาลทารกแรกเกิดที่มีภาวะตัวเหลือง**. [ม.ป.ท.: ม.ป.พ.].
- Ali, A. H., Belachew, T., Yami, A., & Ayen, W. Y. (2013). Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity among TB/HIV co-infected patients at Jimma University Hospital, Ethiopia: Nested case-control study. **Plos One**, 8(5), 1-8.
- American Diabetes Association. (2005). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, 28, S37-S42.
- Anand, A. C., Seth, A. K., Paul, M., & Puri, P. (2004). Risk factors of hepatotoxicity during anti-tuberculosis treatment. **Medical Journal, Armed Forces India**, 62(1), 45-49.
- Babalik, A., Arda, H., Bakirci, N., Agca, S., Oru, K., Kizilta, S., et al. (2012). Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. **Tuberk Toraks**, 60(2), 136-144.
- Bindroo, S. & Challa H.J. (2018). **Renal Failure**. Retrieved October 1, 2020, from https://www.researchgate.net/publication/327321601_Renal_Failure
- Bouazzi, O. E., Hammi, S., Bourkadi, J., Tebaa, A., Tanani, D. S., Bencheikh, R. S., et al. (2016). First line anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: incidence and risk factors. **Pan African Medical Journal**, 25(167), 1-10.
- Facino, R. M., & Carini, M. (1980). The inhibitory effect of pyrazinamide on microsomal monooxygenase activities is related to the binding to reduced cytochrome P-450. **Pharmacol Res Commun**, 12(6), 523-537.
- Fernández-Villar, A., Sopeña, B., Fernández-Villar, J., Vázquez-Gallardo, R., Ulloa, F., Leiro, V., et al. (2004). The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, 8(12), 1499-1505.
- Khalili, H., Dashti-Khavidaki, S., Rasoolinejad, M., Rezaie, L., & Etmiani, M. (2009). Anti-tuberculosis drugs related hepatotoxicity; incidence, risk factors, pattern of changes in liver enzymes and outcome. **DARU Journal of Pharmaceutical Science**, 17(3), 163-167.
- Lomtadze, N., Kupreishvili, L., Salakaia, A., Vashakidze, S., Sharvadze, L., Kempker, R. R. et al. (2013). Hepatitis C virus co-infection increases the risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis. **Plos One**, 8(12), 1-11.

- Mahmood, K., Hussain, A., Jairamani, K. L., Talib, A., Abbasi, B., & Salkeen, S. (2007). Hepatotoxicity with antituberculosis drugs: The risk factors. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, 23(1), 33-38.
- Marzuki, O. A., Fauzi, A. R. M., Ayoub, S., & Kamarul I. M. (2008). Prevalence and risk factors of antituberculosis drug-induced hepatitis in Malaysia. **Singapore Medical Journal**, 49(9), 688-693.
- Mohi-Ud-Din, R., & Lewis, J. H. (2004). Drug- and chemical-induced cholestasis. **Clinics in Liver Disease**, 8(1), 95-132.
- Nader, L. A., de Mattos, A. A., Picon, P. D., Bassanesi, S. L., De Mattos, A. Z., & Pineiro Rodriguez, M. (2010). Hepatotoxicity due to rifampicin, isoniazid and pyrazinamide in patients with tuberculosis: Is anti-HCV a risk factor? **Annals of Hepatology**, 9(1), 70-74.
- Nishimura, Y., Kurata, N., Sakurai, E., & Yasuhara, H. (2004). Inhibitory effect of antituberculosis drugs on human cytochrome P450-mediated activities. **Journal of Pharmacological Sciences**, 96(3), 293-300.
- Ramappa, V., & Aithal, G. P. (2012). Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. **Journal of Clinical and Experimental Hepatology**, 3(1), 37-49.
- Satyaraddi, A., Velpandian, T., Sharma, S. K., Vishnubhatla, S., Sharma, A., Sirohiwal, A., et al. (2014). Correlation of plasma anti-tuberculosis drug levels with subsequent development of hepatotoxicity. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, 18(2), 188-195.
- Schaberg, T., Rebhan, K., & Lode, H. (1996). Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. **European Respiratory Journal**, 9(10), 2026-2030.
- Shakya, R., Rao, B.S., & Shrestha, B. (2004). Incidence of hepatotoxicity due to antitubercular medicines and assessment of risk factors. **Annals of Pharmacotherapy**, 38, 1074-1079.
- Sharma, S. K., Balamurugan, A., Saha, P. K., Pandey, R. M., & Mehra, N. K. (2002). Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, 166(7), 916-919.
- Shen, X., Yuan, Z., Mei, J., Zhang, Z., Guo, J., Wu, Z., et al. (2014). Anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Shanghai: Validation of Hy's law. **Drug Safety**, 37(1), 43-51.
- Shu, C.C., Lee, C.H., Lee, M.C., Wang, J.Y., Yu, C.J., & Lee, L.N. (2013). Hepatotoxicity due to first-line anti-tuberculosis drugs: A five-year experience in a Taiwan medical centre. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, 17(7), 934-939.
- Singla, R., Sharma, S. K., Mohan, A., Makharia, G., Sreenivas, V., Jha, B., et al. (2010). Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. **Indian Journal of Medical Research**, 132, 81-86.
- SinoBiological. (2020). **Cluster of differentiation 4/CD4**. Retrieved October 3, 2020, from <https://www.sinobiological.com/research/cd-antigens/cluster-of-differentiation-4>.
- Steele, M. A., Burk, R. F., & DesPrez, R. M. (1991). Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: A meta-analysis. **Chest**, 99(2), 465-471.
- Tostmann, A., Boeree, M. J., Aarnoutse, R. E., Lange, W. C. M., Ven, A. J., & Dekhuijzen, R. (2007). Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 23(2), 192-202.
- Weinberg, J. L., & Kovarik, C. L. (2010). The WHO clinical staging system for HIV/AIDS. **American Medical Association Journal of Ethics**, 12(3), 202-206.
- World Health Organization. (2019). **Global tuberculosis report 2019**. France: Minimum Graphics.

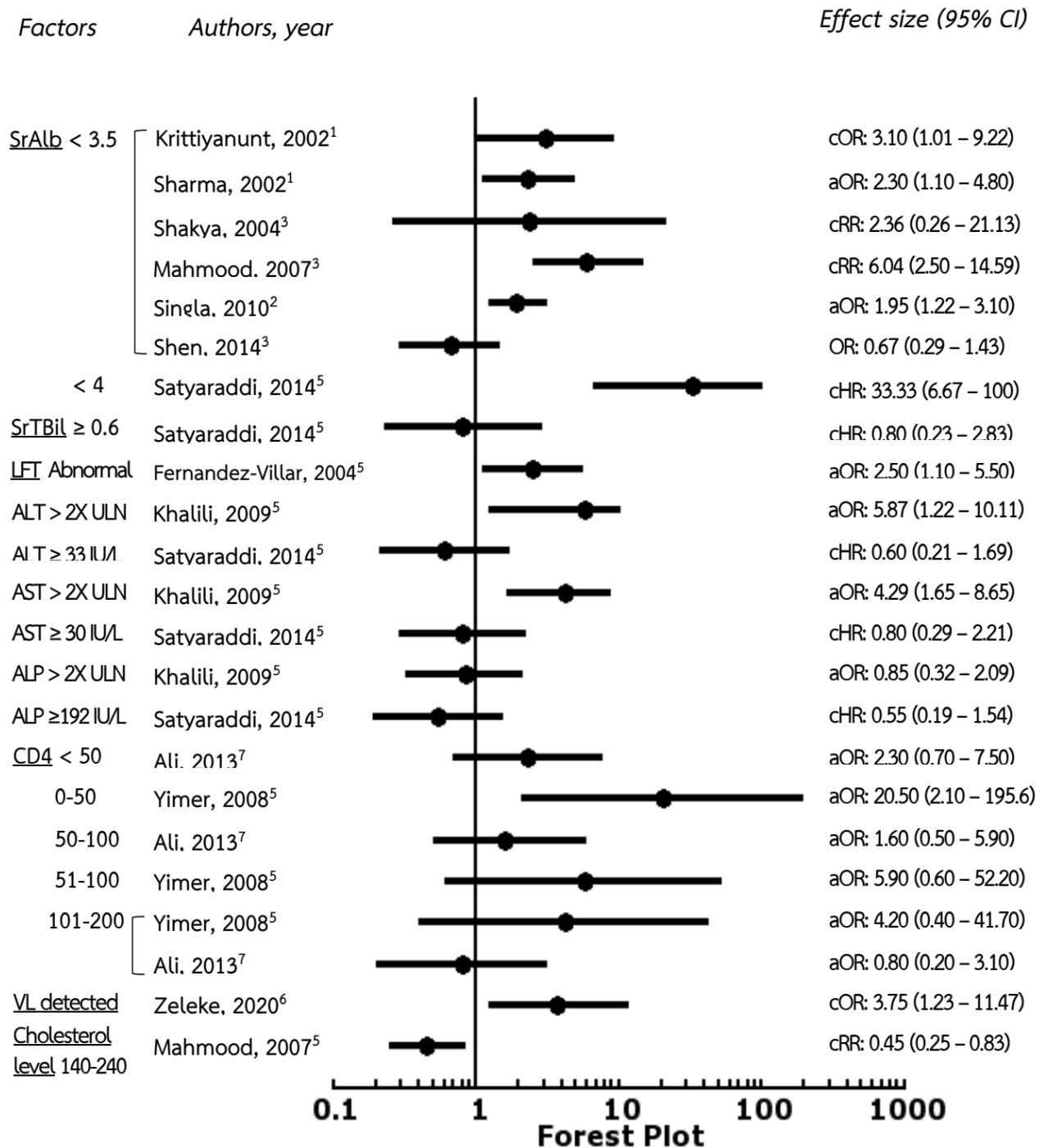
Yee, D., Valiquette, C., Pelletier, M., Parisien, I., Rocher, I., & Menzies, D. (2003). Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(11), 1472-1477.

Yimer, G., Aderaye, G., Amogne, W., Makonnen, E., Aklillu, E., Lindquist, L. et al. (2008). Anti-Tuberculosis therapy-induced hepatotoxicity among ethiopian HIV-positive and negative patients. *Plos One*, 3(3), 1-5.

Zelege, A., Misiker, B., & Yesuf, T.A. (2020). Drug-induced hepatotoxicity among TB/HIV co-infected patients in a referral hospital, Ethiopia. *BMC Research Notes*, 13(2), 1-5.



Note: Effect size = Crude Odds Ratio (cOR), Adjusted Odds Ratio (aOR), Crude Risk Ratio (cRR), Adjusted Risk Ratio (aRR), Adjusted Hazard Ratio (aHR), 95 percent confidence interval (95% CI), ¹case-control study, ³retrospective study, ⁴retrospective cohort study, ⁵prospective study, ⁶cross-sectional study, ⁷nested case-control, HIV = Human immunodeficiency virus, HIV stage 4 = การติดเชื้อไวรัสเอชไอวีระยะที่ 4 ตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก (WHO) โดยเปรียบเทียบกับติดเชื้อระยะที่ 3, HBV = Hepatitis B virus, HCV = Hepatitis C virus, DM = Diabetes mellitus, STD = Sexual transmitted disease, Other = coronary artery disease, hypertension, cleidocranial dysostosis



Note: Effect size = Crude Odds Ratio (cOR), Adjusted Odds Ratio (aOR), Crude Risk Ratio (cRR), Adjusted Risk Ratio (aRR), Crude Hazard Ratio (cHR), Adjusted Hazard Ratio (aHR), 95 percent confidence interval (95% CI) ¹case-control study, ²prospective case-control study, ³retrospective study, ⁵prospective study, ⁶cross-sectional study, ⁷nested case-control, SrAlb = Serum albumin (g/dl), SrTBil = Serum total bilirubin (mg/dl), LFT = Liver function test (กรณีนี้หมายถึงค่าเอนไซม์ตับ), ALT = Alanine aminotransferase, AST = Aspartate aminotransferase, ALP = Alkaline phosphatase, CD4; Cluster of Differentiation 4 (เปรียบเทียบกับ CD4 > 200), VL = Viral load, Cholesterol level เปรียบเทียบกับค่าน้อยกว่า 120 mg/dl

ภาพที่ 2 ปัจจัยด้านผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการรักษาวัณโรคที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะพิษต่อตับจากยารักษาวัณโรค