

การศึกษาผลของระดับ BMI ต่อการเกิดภาวะตับอักเสบ จากการใช้ยาต้านไวรัสมาตรฐาน ในผู้ป่วยไวรัสโรครายใหม่

ณัฐภรณ์ เวสสะสุนทร*, รัชตะ กาสี*, เปรมฤทัย เปรมวรรณไพท*

ปาริชาติ นิยมทอง**, ธานินทร์ ฉัตรภิบาล***

รับบทความ: 30 พฤศจิกายน 2565

ปรับแก้บทความ: 23 ธันวาคม 2565

ตอบรับบทความ: 18 มกราคม 2566

บทคัดย่อ

บทนำ: ปัจจุบันสาเหตุหนึ่งของการเสียชีวิตในผู้ป่วยไวรัสโรค คือ ภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัสโรค และดัชนีมวลกายต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะดังกล่าว ข้อมูลจากโรงพยาบาลแพร่ พบว่าผู้ป่วยไวรัสโรคดัชนีมวลกายต่ำมีส่วนการตายสูงถึงร้อยละ 17.9 จากการศึกษาที่ผ่านมาพบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะดัชนีมวลกายต่ำกับภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัสโรค แต่ผลการศึกษายังไม่ชัดเจนและไม่มีมีการปรับอิทธิพลจากปัจจัยรบกวน

วัตถุประสงค์: เพื่อหาอัตราส่วน odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัสโรคมาตรฐานในผู้ป่วยไวรัสโรครายใหม่ระดับดัชนีมวลกายต่ำ และระดับดัชนีมวลกายสูง เปรียบเทียบกับผู้ป่วยไวรัสโรครายใหม่ระดับดัชนีมวลกายปกติ

วิธีการศึกษา: การศึกษารูปแบบ Retrospective case control study โดยเก็บข้อมูลแบบ Concurrency case control ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 โดยกลุ่มศึกษา คือ ผู้ป่วยไวรัสโรครายใหม่ที่ได้รับยาต้านไวรัสโรคที่เกิดตับอักเสบจากยา จำนวน 19 ราย และกลุ่มควบคุมคือผู้ที่ไม่เกิดภาวะตับอักเสบจำนวน 74 ราย โดยพิจารณาปัจจัยร่วม ได้แก่ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ประวัติดื่มสุรา ประวัติเป็นโรคตับ โรคเบาหวาน การติดเชื้อ HIV วิเคราะห์ผลด้วย multivariable logistic regression แสดงค่า odds ratio และ 95% confidence interval

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยไวรัสโรคดัชนีมวลกายต่ำ มีแต้มต่อการเกิดภาวะตับอักเสบจากยาเป็น 1.56 เท่า (95% CI: 0.48-5.50) และ 0.17 เท่า (95% CI: 0.01-1.37) ผู้ป่วยไวรัสโรคค่าดัชนีมวลกายสูงเทียบกับผู้ป่วยไวรัสโรคดัชนีมวลกายปกติ เมื่อปรับอิทธิพลจากปัจจัยร่วม

สรุป: จากการศึกษาครั้งนี้ ยังไม่พบหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปได้ว่า ระดับดัชนีมวลกายมีผลต่อการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัสโรคมาตรฐาน อย่างไรก็ตามผลการศึกษาเห็นแนวโน้มของดัชนีมวลกายที่ต่ำ สัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบจากยาเพิ่มขึ้น จึงสามารถนำข้อมูลไปใช้วางแผนติดตามการทำงานของตับที่เข้มงวดขึ้นในผู้ป่วยดัชนีมวลกายต่ำ และแก้ไขภาวะทุพโภชนาการระหว่างการรับยา

คำสำคัญ: ไวรัสโรค, ภาวะตับอักเสบจากยา, ดัชนีมวลกาย

* ศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลแพร่ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

** กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลแพร่

*** หน่วยระบาดวิทยาคลินิก และสถิติศาสตร์ทางการแพทย์ ภาควิชาเวชศาสตร์ครอบครัว คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

Association of BMI levels and drug-induced hepatitis in new tuberculosis patient

Nutthaphorn Vessasunthron^{*}, Ratchata Kasee^{*}

Premruthai Premwattanaphathai^{*}

Parichart Niyomthong^{**} Thanin Chattapiban^{***}

Received: November 30, 2022

Revised: December 23, 2022

Accepted: January 18, 2023

Abstract

Background: The one cause of death in TB patients is anti-TB drug induce hepatitis and being low BMI is the risk factor of anti-TB drug induce hepatitis. Data from Phrae Hospital showed that TB patients with a low BMI had a high proportion of deaths. The previous studies have found an association between low BMI and anti-TB drug induce hepatitis. But the result remains unclear and adjusting confounder is also did not perform.

Objective: To assess the association between BMI levels and anti-TB drug induce hepatitis in newly diagnosed TB patients.

Study design: The retrospective case control with concurrence case sampling design was perform between 1 January 2019–31 December 2021, The case were the newly diagnosed TB patients with anti-TB drug induce hepatitis, and the control were the newly diagnosed TB patients without hepatitis in 1 to 4 ratios. Covariates of gender, age, BMI, history of alcohol drinking, history of liver disease, DMs, HIVs were considered. Multivariable logistic regression was used for analyzing, showing odds ratio with 95% CI.

Results: The odds of being anti-TB drug induced hepatitis is 1.56 times from low BMI patient compared to normal BMI patient after adjusting covariates of age, gender, history of alcohol intake, history of liver disease and DMs.

Conclusion: We cannot conclude that BMI levels associate with anti-TB drug induced hepatitis in new TB patient. However, low BMI patient tend to have drug induced hepatitis more than others. Close monitoring of liver function and correction of malnutrition patient is crucial.

Keywords: Drug induced hepatitis, TB, BMI

^{*} Fourth-year Medical student, Medical education center at Phrae hospital, Faculty of Medicine, Naresuan University

^{**} Department of Internal Medicine, Phrae Hospital

^{***} Clinical epidemiology and Clinical statistics unit, Family medicine Department, Faculty of Medicine, Naresuan University

บทนำ

ในปัจจุบัน วัณโรคยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย จากรายงานในปี พ.ศ. 2563 องค์การอนามัยโลก ได้จัดประเทศไทยเป็น 1 ใน 14 ประเทศทั่วโลกที่มีปัญหาวัณโรค โดยคาดประมาณทางระบาดวิทยาของประเทศไทยมีผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ประมาณ 105,000 ราย คิดเป็น 153 ต่อประชากรแสนคน และพบผู้ป่วยวัณโรคเสียชีวิตสูงถึง 11,000 รายต่อปี⁽¹⁾

สาเหตุของการตาย ได้แก่ อายุมากกว่า 60 ปี, ดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5 kg/m², มีโรคร่วม เช่น โรค HIV โรคเบาหวาน และหนึ่งในสาเหตุของการเสียชีวิตในผู้ป่วยวัณโรค คือ drug induced hepatitis ซึ่งมักเกิดในระยะเวลา 2 สัปดาห์ ถึง 2 เดือน หลังจากได้รับยาต้านวัณโรค⁽²⁾

ภาวะตับอักเสบจากการได้รับยาต้านวัณโรค เป็นภาวะที่ไม่สามารถคาดการณ์การเกิดได้ แม้ว่า ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาสูตรยามาตรฐานก็ตาม อาการที่เกิดมีความรุนแรงได้ ตั้งแต่ระดับเล็กน้อยจนถึงขั้นตับวายเฉียบพลัน (acute liver failure: ALF) นำไปสู่การเสียชีวิต โดยพบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะตับอักเสบจากยามีอัตราการตาย 22.7%⁽³⁾ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดตับอักเสบจากยา มีหลายปัจจัย⁽⁴⁾ ได้แก่ เพศ โดยพบว่าเพศหญิงมีความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคสูงกว่าเพศชายถึง 4 เท่า⁽⁵⁾, อายุ โดยผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี มีความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคสูงถึง 3.5 เท่า⁽⁵⁾, ประวัติเคยเป็นโรคตับ หรือมีเชื้อไวรัสตับอักเสบ โดยผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ B เรื้อรังมีความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบสูงกว่าถึง 10.3% เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีการติดเชื้อ⁽⁵⁾, การติดเชื้อ HIV โดยการติดเชื้อดังกล่าวส่งผลให้เกิดความเสี่ยงใน

การเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคสูงขึ้นไปถึง 4 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีการติดเชื้อ⁽⁵⁾, หญิงตั้งครรภ์ โดยหญิงตั้งครรภ์มีแต้มต่อ odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคสูงเป็น 9.9 เท่าเทียบกับหญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์⁽⁶⁾, การดื่มสุราเป็นประจำ โดยผู้ป่วยวัณโรคที่ดื่มสุราเป็นประจำจะมีความเสี่ยงเกิดตับอักเสบ 25% เมื่อเทียบกับผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่ดื่มสุรา⁽⁷⁾, โรคเบาหวาน โดยมีผลทำให้เกิดภาวะ Non alcoholic fatty liver disease ได้⁽⁸⁾

ภาวะดัชนีมวลกายต่ำ เป็นปัจจัยเพิ่มความเสี่ยงของการกลับเป็นซ้ำ การรักษาวัณโรคไม่ประสบความสำเร็จและการเสียชีวิต นอกจากนั้นยังมีผลให้ประสิทธิภาพการทำงานของยาต้านวัณโรคตัวหลักเช่น ยา Rifampicin ต่ำลง ส่งผลให้การรักษาล้มเหลว อีกทั้งทำให้เกิดภาวะดื้อยาหลายขนานตามมา และยังเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะเป็นพิษต่อตับได้⁽⁶⁾

ในการศึกษาของ Soedarsono และคณะ ปี 2561⁽⁹⁾ พบว่า ผู้ป่วยวัณโรคที่มีดัชนีมวลกายต่ำกว่าปกติ สัมพันธ์กับภาวะการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Odds ratio=3.02;95% CI=1.03-8.85) และการศึกษาของ Sun Q และคณะ, ปี 2559⁽¹⁰⁾ พบว่าการเกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค มักเกิดในผู้ป่วยวัณโรคที่มีดัชนีมวลกายต่ำกว่าปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ จึงเห็นได้ว่า การศึกษาที่ผ่านมาให้ผลที่ไม่ชัดเจน อีกทั้งรูปแบบการศึกษาเป็นแบบ exploratory ไม่ใช่ explanatory ที่ปรับด้วยอิทธิพลรบกวนต่าง ๆ

จากสถานการณ์ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ของโรงพยาบาลแพร่ในช่วงเวลา 1 มกราคม พ.ศ. 2556 ถึง 1 มกราคม พ.ศ. 2564 มีจำนวน 3,304 คน

พบภาวะด้อยค่าดัชนีมวลกายจากการใช้ยาต้านไวรัส จำนวน 75 คน คิดเป็นร้อยละ 2.26 และพบว่าผู้ป่วย วัณโรคมีค่าดัชนีมวลกายโดยเฉลี่ยเป็น 18.9 kg/m² ซึ่งค่อนข้างไปในทิศทางที่ต่ำและในกลุ่มที่มีค่าดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5 kg/m² มีการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มที่ดัชนีมวลกายมากกว่า 18.5 kg/m² อยู่ 9 %

จากปัญหาดังกล่าว ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษา ผลของระดับดัชนีมวลกาย ต่อการเกิดภาวะด้อยค่าดัชนีมวลกายจากการใช้ยาต้านไวรัสมาตรฐานในผู้ป่วย วัณโรครายใหม่

การศึกษาค้นคว้านี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อหา อัตราส่วน odds ของการเกิดภาวะด้อยค่าดัชนีมวลกายจากการใช้ยาต้านไวรัสมาตรฐานในผู้ป่วยวัณโรค รายใหม่ที่มีระดับดัชนีมวลกายต่ำ (<18.5 kg/m²) และระดับดัชนีมวลกายสูง (>23 kg/m²) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีระดับดัชนีมวลกายปกติ (18.5 ถึง 23 kg/m²)

วัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัย

Prognosis factor research รูปแบบ retrospective case control study โดยเก็บ ข้อมูลแบบ concurrent case control จากข้อมูล ในโปรแกรม HosXp และแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วย โรงพยาบาลแพร่

สถานที่ศึกษา

แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลแพร่ จังหวัดแพร่

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค รายใหม่ และต้องรับการรักษาด้วยยาต้านวัณโรค

สูตรมาตรฐาน ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564

คัดเลือกกลุ่มประชากรที่ใช้ในการศึกษา โดยคัดเลือกจากผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น วัณโรครายใหม่ และต้องรับการรักษาด้วยยาต้าน วัณโรคสูตรมาตรฐาน ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 ส่วนเกณฑ์ การคัดออก คือ ผู้ป่วยที่มีภาวะด้อยค่าดัชนีมวลกาย หนัก วันที่ ศึกษา, ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่เปลี่ยนการวินิจฉัยโรค, ผู้ป่วยที่เกิดด้อยค่าดัชนีมวลกายจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่ยา, ผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์, ผู้ที่มีอายุ ≤18 ปี, ผู้ป่วยที่ เปลี่ยนสูตรยาระหว่างการรักษา, ผู้ป่วยแพ้ยารักษา วัณโรค

ขั้นตอนการดำเนินการศึกษาและวิธีรวบรวม

ข้อมูล

1. ผู้ศึกษาส่งบันทึกข้อความถึงผู้อำนวยการ โรงพยาบาลแพร่ เพื่อแจ้งวัตถุประสงค์ทำวิจัย และขออนุญาตเก็บรวบรวมข้อมูลในโรงพยาบาล แพร่

2. หลังจากการได้รับหนังสือขออนุมัติจาก ผู้อำนวยการโรงพยาบาลแพร่แล้ว ผู้ศึกษาเข้าพบ ฝ่ายสารสนเทศ เพื่อชี้แจงวัตถุประสงค์และขอ ความร่วมมือในการดึงข้อมูลประวัติในเวชระเบียน ของผู้ป่วยในศึกษาครั้งนี้

3. เมื่อได้ข้อมูลกลุ่มประชากรที่ใช้ใน การศึกษาแล้ว จะแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

1. กลุ่มศึกษา (Case) เป็นผู้ป่วยวัณโรค รายใหม่ที่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานที่ เกิดภาวะด้อยค่าดัชนีมวลกายต้านวัณโรคที่ได้รับการ วินิจฉัยผ่าน ICD-10 ในโปรแกรม HosXP ในระหว่าง วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564

2. กลุ่มควบคุม (Control) เป็นผู้ป่วย วัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานที่ไม่เกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคในระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 เก็บโดยนำวันที่เกิดตับอักเสบจากการใช้ยาในกลุ่มศึกษา มาขยายช่วงเวลา ± 14 วัน แล้วสุ่มกลุ่มตัวอย่างในช่วงเวลาดังกล่าว โดยคิดอัตราส่วนเป็นกลุ่มศึกษา 1 คนต่อกลุ่มตัวอย่าง 4 คน จากนั้นเก็บข้อมูลปัจจัยรบกวน ได้แก่ เพศ อายุ การดื่มสุรา การติดเชื้อ HIV ประวัติโรคการเป็นตับโรคเบาหวาน

การวิเคราะห์ข้อมูล และสถิติที่ใช้วิเคราะห์ ข้อมูลทางสถิติทั้งหมดด้วยโปรแกรมคำนวณทางสถิติ R Studio version 4.1.0 โดยสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ ประกอบด้วย

- อธิบายข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data) ด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ข้อมูลเชิงปริมาณ (Numerical data) ได้แก่ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

- เปรียบเทียบความแตกต่างของสัดส่วนระหว่างกลุ่มด้วย Exact probability test และความแตกต่างของข้อมูลเชิงปริมาณด้วย independent t-test หรือ Wilcoxon rank-sum test ตามลักษณะข้อมูล ที่ระดับความเชื่อมั่นที่ 95%

- เปรียบเทียบแต่มีต่อ odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีระดับดัชนีมวลกายที่ต่ำ ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$) และระดับดัชนีมวลกายสูง ($> 23 \text{ kg/m}^2$) กับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ระดับดัชนีมวลกายที่ปกติ (18.5 ถึง 23 kg/m^2) โดยปรับอิทธิพลจากปัจจัยรบกวนต่าง ๆ ด้วย Multivariable logistic regression

การพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยนี้ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลแพร่ ใบรับรองเลขที่ 32/2565 มีการพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่างโดยข้อมูลทั้งหมดจะถูกเก็บเป็นความลับ ไม่มีการระบุชื่อนามสกุล แผลผลการวิจัยเป็นภาพรวมและ และนำเสนอรายงานการวิจัยในภาพรวมเท่านั้น

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่รักษาด้วยสูตรยามาตรฐาน และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นตับอักเสบจากยา ในช่วงเวลา 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2564 มีจำนวน 33 คน ถูกคัดออกตามเกณฑ์ที่ตั้งไว้ 14 คน จึงเหลือจำนวนผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มศึกษาเข้าร่วม 19 คน และผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ในกลุ่มควบคุมที่รักษาด้วยสูตรยามาตรฐานในช่วงเวลาเดียวกัน มีจำนวน 773 คน สุ่มผู้ป่วยเข้าการศึกษา 76 คน และถูกคัดออกตามเกณฑ์ที่ตั้งไว้ 2 คน จึงเหลือจำนวนผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มศึกษาเข้าร่วม 74 คน

ลักษณะทั่วไป และลักษณะทางคลินิกของกลุ่มประชากรที่ใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาสูตรมาตรฐานแล้วเกิดตับอักเสบจากยา กับกลุ่มผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ได้รับยาสูตรมาตรฐานแต่ไม่เกิดตับอักเสบจากยา ไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยอายุ ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย และไม่พบความแตกต่างของสัดส่วนเพศ กลุ่มอายุ ระดับดัชนีมวลกายต่าง ๆ ผู้ที่มีประวัติการดื่มสุรา โรคเบาหวาน ประวัติการเป็นโรคตับ และการติดเชื้อ HIV (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มตัวอย่าง (n=19) และกลุ่มควบคุม (n=74)

Characteristics	All	Cases	Controls	p-value
	(n = 93)	(n = 19)	(n = 74)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Gender				
Female	32 (34.4)	6 (31.6)	26 (35.1)	1.000
Male	61 (65.6)	13 (68.4)	48 (64.9)	
Age (years)				
≥ 60	48 (51.6)	10 (52.6)	38 (51.4)	1.000
< 60	45 (48.4)	9 (47.4)	36 (48.6)	
Mean ± SD	56.7 ± 17.0	61.6 ± 13.6	55.4 ± 17.7	
BMI (kg/m²)				
Underweight	44 (47.3)	11 (57.9)	33 (44.6)	0.468
Normal BMI	36 (38.7)	7 (36.8)	29 (39.2)	
Overweight	13 (14.0)	1 (5.3)	12 (16.2)	
Mean ± SD	19.5 ± 3.9	19.0 ± 2.8	19.6 ± 4.1	
History of alcohol intake				
Yes	39 (41.9)	11 (57.9)	28 (37.8)	0.127
No	54 (58.1)	8 (42.1)	46 (62.2)	
Underlying DM				
Yes	11 (11.8)	4 (21.1)	7 (9.5)	0.227
No	82 (88.2)	15 (78.9)	67 (90.5)	
History of Liver disease				
Yes	4 (4.3)	2 (10.5)	2 (2.7)	0.184
No	89 (95.7)	17 (89.5)	72 (97.3)	
HIV status				
Yes	6 (6.5)	3 (15.8)	3 (4.1)	0.097
No	87 (93.5)	16 (84.2)	71 (95.9)	

Abbreviation: BMI = Body mass index, DM = Diabetes mellitus, HIV= Human immunodeficiency virus

ความสัมพันธ์ของตัวแปรต่าง ๆ กับภาวะการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัสโดยใช้ univariable logistic regression โดยกำหนดตัวแปร ได้แก่ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ประวัติการดื่มสุรา โรคเบาหวาน ประวัติโรคตับ

และการติดเชื้อ HIV เมื่อพิจารณาปัจจัยเรื่องเพศพบว่า ผู้ป่วยไวรัสโรครายใหม่เพศหญิงมีแต้มต่อ odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบเป็น 0.9 เท่าเมื่อเทียบกับเพศชาย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาปัจจัยอายุ พบว่า ผู้ป่วยไวรัสโรครายใหม่ที่มีอายุมากกว่า หรือเท่ากับ 60 ปี มีแต้มต่อ

odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบจากยาเป็น 1.1 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาปัจจัยดัชนีมวลกาย พบว่า ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่าปกติมีค่า odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบเป็น 1.4 เท่า และผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าปกติมีค่า odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบเป็น 0.4 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่มีดัชนีมวลกายปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาปัจจัยประวัติการดื่มสุรา พบว่า ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีประวัติการดื่มสุรา มีค่า odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบเป็น 2.3 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ใช่ประวัติการดื่มสุรา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาปัจจัยโรคเบาหวาน พบว่า ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่เป็นโรคเบาหวานมี

ค่า odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบเป็น 2.6 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาปัจจัยประวัติโรคตับ พบว่า ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีประวัติโรคตับมีค่า odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบเป็น 4.2 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ใช่ประวัติโรคตับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และในปัจจัยการติดเชื้อ HIV ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่ติดเชื้อ HIV มีค่า odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบเป็น 4.4 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ติดเชื้อ HIV แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ความสัมพันธ์ของระดับดัชนีมวลกาย และภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคที่ปรับด้วยอิทธิพลจากปัจจัยรบกวนต่าง ๆ โดยใช้ multivariable logistic regression (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับภาวะการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรคโดยใช้ univariable logistic regression

Determinants	ORs (95% CI)
Gender	
Male	Ref
Female	0.85 (0.27 - 2.43)
Age (years)	
< 60	Ref
≥ 60	1.05 (0.38 - 2.94)
BMI (kg/m²)	
Normal BMI	Ref
Underweight	1.38 (0.48 - 4.19)
Overweight	0.35 (0.02 - 2.25)
History of alcohol intake	
No	Ref
Yes	2.26 (0.82 - 6.49)
Underlying DM	
No	Ref
Yes	2.55 (0.61 - 9.63)

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับภาวะการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัสโดยใช้ univariable logistic regression (ต่อ)

Determinants	ORs (95% CI)
History of Liver disease	
No	Ref
Yes	4.24 (0.48 - 37.41)
HIV status	
No	Ref
Yes	4.44 (0.76 – 25.98)

ตารางที่ 3 ความสัมพันธ์ของระดับดัชนีมวลกายและภาวะการเกิดตับอักเสบจากการใช้ยาต้านไวรัส เมื่อปรับอิทธิพลจากปัจจัยต่าง ๆ โดยใช้ multivariable logistic regression

Variables	Crude ORs (95%CI)	Adjusted ORs (95%CI)		
		Model 1 ^a	Model 2 ^b	Model 3 ^c
Prognostic factor				
Normal BMI	Ref	Ref	Ref	Ref
Overweight	0.35 (0.02–2.25)	0.32 (0.02–2.15)	0.27 (0.01-1.90)	0.17 (0.01-1.37)
Underweight	1.38 (0.48–4.19)	1.54 (0.51–4.96)	1.61 (0.51-5.51)	1.56 (0.48-5.50)
Adjusted covariates				
Age (years)	-	1.03 (0.99-1.07)	1.03 (1.00-1.07)	1.03 (1.00-1.08)
Gender				
Male	-	Ref	Ref	Ref
Female	-	0.63 (0.18-1.94)	0.78 (0.21-2.75)	0.82 (0.21-2.92)
History of alcohol intake				
No	-	-	Ref	Ref
Yes	-	-	2.75 (0.86-9.41)	3.18 (0.95–11.61)
History of Liver disease				
No	-	-	Ref	Ref
Yes	-	-	3.77 (0.34-52.12)	3.08 (0.22–52.66)
Underlying DM				
No	-	-	-	Ref
Yes	-	-	-	4.10 (0.78–21.91)

^a Model 1; Adjusted for age and gender

^b Model 2; Model 1 plus additional adjustment for History of alcohol intake, History of Liver disease

^c Model 3; Model 2 plus additional adjustment for Underlying DM

ใน Crude model เมื่อยังไม่ได้ปรับอิทธิพลจากปัจจัยต่าง ๆ พบว่า ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายต่ำกว่าปกติ มีแต่ัมต่อ odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบ เป็น 1.4 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าปกติ มีแต่ัมต่อ odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบ เป็น 0.4 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

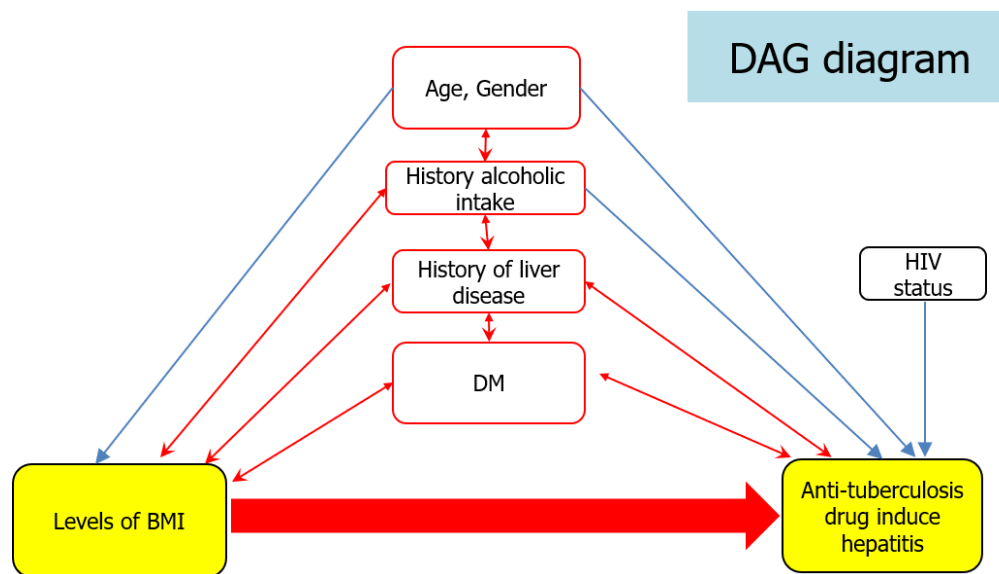
ใน Model 1 เมื่อปรับอิทธิพลของเพศและอายุ พบว่า ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายต่ำกว่าปกติ มีแต่ัมต่อ odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบ เป็น 1.54 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าปกติ มีแต่ัมต่อ odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบ เป็น 0.32 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ใน Model 2 เมื่อปรับอิทธิพลของเพศอายุ ประวัติการดื่มสุรา และประวัติโรคตับ พบว่า ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายต่ำกว่าปกติ มีแต่ัมต่อ odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบ เป็น 1.61 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าปกติ มีแต่ัมต่อ odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบ เป็น 0.27 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ใน Model 3 เมื่อปรับอิทธิพลของเพศอายุ ประวัติการดื่มสุรา ประวัติโรคตับ และโรคเบาหวาน พบว่า ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายต่ำกว่าปกติ มีแต่ัมต่อ odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบ เป็น 1.56 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าปกติ มีแต่ัมต่อ odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบ เป็น 0.17 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายปกติ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

วิจารณ์

จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่า ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ที่มีดัชนีมวลกายต่ำกว่าและมากกว่าปกติ มีแต่ัมต่อ odds ของการเกิดภาวะตับอักเสบไม่แตกต่างกับผู้ที่มีดัชนีมวลกายปกติ เมื่อปรับอิทธิพลด้วยปัจจัยรบกวน แต่อย่างไรก็ตามยังเห็นขนาดและทิศทางของความสัมพันธ์ของระดับดัชนีมวลกายที่ต่ำกับภาวะตับอักเสบจากยา สอดคล้องกับการศึกษาของ Soedarsono และคณะ, ปี 2561⁽⁹⁾ พบว่า ผู้ป่วยวัณโรคที่มีดัชนีมวลกายต่ำกว่าปกติ สัมพันธ์กับภาวะการเกิดตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค และการศึกษาของ Sun Q และคณะ, ปี 2559⁽¹⁰⁾ พบว่า การเกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรค มักเกิดในผู้ป่วยวัณโรคที่มีดัชนีมวลกายต่ำกว่าปกติ ซึ่งสามารถอธิบายได้จากการศึกษาของ Chen R. และคณะ, ปี 2558⁽¹¹⁾ พบว่าภาวะทุพโภชนาการสามารถทำให้เอนไซม์ในการกำจัดยาบพร่อง ทำให้เกิดพิษต่อตับจากยาได้



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับดัชนีมวลกายกับภาวะตับอักเสบจากการใช้ยาต้านวัณโรค ร่วมกับความสัมพันธ์กับปัจจัยรบกวนต่าง ๆ (Directed acyclic graph ;DAG)

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ของระดับดัชนีมวลกายต่อการเกิดตับอักเสบจากยาจากการปรับอิทธิพลของเพศ และอายุ ใน model 1 พบว่าขนาดของความสัมพันธ์เพิ่มขึ้นร้อยละ 11.6 โดยที่ทิศทางของความสัมพันธ์ยังเหมือนเดิม หมายความว่า เพศและอายุอาจเป็น potential confounder ของการศึกษาครั้งนี้ โดยปัจจัยด้านอายุ มีทิศทาง และความสัมพันธ์สอดคล้องกับการศึกษาของ Soedarsono และคณะ ปี 2561⁽⁹⁾ แต่อย่างไรก็ตาม ใน univariable analysis พบว่า เพศหญิงมีแนวโน้มความสัมพันธ์ต่อการเกิดตับอักเสบน้อยกว่าเพศชาย แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Gaude G. และคณะ, ปี 2558⁽¹²⁾ ที่พบว่า เพศหญิง เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดตับอักเสบได้มากกว่าเพศชาย อาจเกิดจาก ประชากรส่วนใหญ่ในการศึกษาที่เป็นเพศชายมีประวัติการดื่มสุรามากกว่าเพศหญิงคิดเป็น 52.5%, 21.9% ตามลำดับ โดยจากการศึกษาของ Abera W และคณะ,

ปี 2559⁽¹³⁾ พบว่า การดื่มสุราเป็นประจำมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะตับอักเสบจากยาได้เพิ่มขึ้น ส่งผลให้การศึกษาที่พบว่า เพศชายมีแต้มต่อ odds ในการเกิดภาวะตับอักเสบจากยามากกว่าเพศหญิง และเมื่อนำปัจจัยทั้งสองมาปรับอิทธิพลร่วมกัน จึงทำให้ขนาดความสัมพันธ์สูงขึ้น ซึ่งยืนยันว่า เพศ และอายุเป็นปัจจัยรบกวนที่เป็น potential confounder

เมื่อปรับอิทธิพลของประวัติโรคตับ ประวัติการดื่มสุรา โรคเบาหวานใน model 2 และ 3 พบว่า ความสัมพันธ์กับดัชนีมวลกายและการเกิดตับอักเสบจากยา ยังคงมีแนวโน้มในทิศทางเดียวกัน แต่ขนาดของความสัมพันธ์เปลี่ยนแปลงไปเล็กน้อย แสดงว่า ปัจจัยดังกล่าวนี้ อาจจะมีอิทธิพลต่อการเกิดภาวะตับอักเสบจากยาค่อนข้างน้อย จัดเป็น weak confounder

ข้อจำกัดในการศึกษา คือ การศึกษาครั้งนี้ มีจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 94 คน คิดเป็น

power เท่ากับ 52.7 % ซึ่งไม่พอที่จะตรวจจับความสัมพันธ์ในกลุ่มที่จะศึกษา ดังนั้นในการศึกษาครั้งต่อไป ควรเพิ่มจำนวนผู้ป่วยมากขึ้น เพื่อที่สามารถตรวจจับความสัมพันธ์ของสองกลุ่มได้ และอาจมีอิทธิพลจากปัจจัยรบกวนอื่นที่ไม่ได้เก็บข้อมูล^(8,14) เช่น ค่า baseline alkaline phosphatase, NAT2 gene (N-acetyltransferase ส่งผลต่อการเกิด metabolism ของยาที่แตกต่างกันในแต่ละบุคคล, ปัจจัยเรื่องอันตรกิริยาจากยาชนิดอื่นที่มีผลต่อตับ, ระดับอัลบูมินในเลือดที่ต่ำ และปริมาณการดื่มสุรา

สรุป

จากการศึกษานี้ ยังไม่พบหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปได้ว่า ระดับดักซิมิวลกายมีผลต่อการเกิดภาวะตับอักเสบ จากการใช้ยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐานในผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ แต่อย่างไรก็ตามยังเห็นแนวโน้มของระดับดักซิมิวลกายที่ต่ำสัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบจากยาที่เพิ่มขึ้น ดังนั้น สามารถพิจารณานำข้อมูลนี้ไปใช้เพื่อวางแผนติดตามการทำงานของตับที่เข้มงวดขึ้นในผู้ที่มีดักซิมิวลกายต่ำ และแก้ไขภาวะทุพโภชนาการของผู้ป่วยระหว่างการรับยาต้านวัณโรคสูตรมาตรฐาน โดยอาจปรึกษานักโภชนาการให้เข้ามามีส่วนร่วมในการวางแผนร่วมด้วย

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณ อ.นพ.ประการณ อองอาจบุญ, อ.พญ.ปาริชาติ นิยมทอง, อ.นพ.ธานินทร์ ฉัตรภิบาล, คณะกรรมการวิจัยโรงพยาบาลแพร่ บุคลากรโรงพยาบาลแพร่ และบุคลากรศูนย์แพทยศาสตร์ชั้นคลินิกโรงพยาบาลแพร่ทุกท่าน ที่ให้คำแนะนำและความร่วมมือใน

การรวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูล รวมถึงการจัดทำงานวิจัยฉบับนี้เป็นอย่างยิ่ง

เอกสารอ้างอิง

1. กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดำเนินงานขับเคลื่อนงานวัณโรคภายใต้กรอบการรับรองการปฏิบัติราชการ กระทรวงสาธารณสุข (Performance Agreement : PA) และแนวทางการตรวจราชการกระทรวงสาธารณสุข ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2562. นนทบุรี: สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2562.
2. Alavi-Naini R, Moghtaderi A, Metanat M, Mohammadi M, Zabetian M. Factors associated with mortality in tuberculosis patients. J Res Med Sci 2013;18(1):52–5.
3. Devarbhavi H, Singh R, Patil M, Sheth K, Adarsh CK, Balaraju G. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury: Anti-TB drug-induced liver injury. J Gastroenterol Hepatol 2013;28(1): 161–7.
4. กรมควบคุมโรค สำนักวัณโรค. แนวทางการควบคุมวัณโรคประเทศไทย พ.ศ. 2561. นนทบุรี: สำนักวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2561.
5. Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. J Clin Exp Hepatol 2013; 3(1):37–49.

6. Beck-Friis J, Studahl M, Yilmaz A, Andersson R, Lönnemark E. Increased risk of hepatotoxicity and temporary drug withdrawal during treatment of active tuberculosis in pregnant women. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;98:138–43.
7. Soedarsono S, Riadi ARW. Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury. *JR* 2020; 6(2):49.
8. Mohamed J, H. NNA, H. ZA, B. BS. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage: The role of oxidative stress and inflammation. *SQUMJ* 2016;16(2):e132-141.
9. Soedarsono S, Mandayani S, Prayuni K, Yuliwulandari R. the Risk Factors for Drug Induced Hepatitis in Pulmonary Tuberculosis Patients in Dr. Soetomo Hospital. *Indones J Trop Infect Dis* 2018;7(3). doi.org/10.20473/ijtid.v7i3.8689
10. Sun Q, Zhang Q, Gu J, Sun W wen, Wang P, Bai C, et al. Prevalence, risk factors, management, and treatment outcomes of first-line antituberculous drug-induced liver injury: a prospective cohort study: Anti-TB Drug-Induced Liver Injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25(8):908–17.
11. Chen R, Wang J, Zhang Y, Tang S. Key factors of susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Arch Toxicol* 2015;89(6):883–97. doi.org/10.1007/s00204-015-1473-1
12. Gaude GS, Chaudhury A, Hattiholi J. Drug - induced hepatitis and the risk factors for liver injury in pulmonary tuberculosis patients 2015;4(2):238–43.
13. Abera W, Cheneke W, Abebe G. Incidence of antituberculosis-drug-induced hepatotoxicity and associated risk factors among tuberculosis patients in Dawro Zone, South Ethiopia: A cohort study. *Int J Mycobacteriology* 2016;5(1):14–20. doi.org/10.1016/j.ijmyco. 2015.10.002
14. Abbara A, Chitty S, Roe JK, Ghani R, Collin SM, Ritchie A, et al. Drug-induced liver injury from anti-tuberculous treatment: A retrospective study from a large TB centre in the UK. *BMC Infect Dis* 2017;17(1):1–9.