

บทความวิจัยฉบับ :

การศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยวัณโรค

โรงพยาบาลพิมาย จังหวัดนครราชสีมา

The Study of Prevalence and Risk Factor of Hepatitis in Pulmonary Tuberculosis

Patients Phimai Hospital, Nakhon Ratchasima

จารุตต์ ตันตราภรณ์

Jarut Tantraporn

โรงพยาบาลพิมาย จังหวัดนครราชสีมา

Phimai Hospital, Nakhon Ratchasima

เบอร์โทรศัพท์ 08-1915-0444; E-mail : jadum\_n57@hotmail.com

วันที่รับ 9 ส.ค.2566; วันที่แก้ไข 29 ก.ย.2566; วันที่ตอบรับ 5 ต.ค.2566

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาและระบาดวิทยาเชิงวิเคราะห์ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกของภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยวัณโรคปอด และศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบของผู้ป่วยวัณโรคปอด กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมอพบเชื้อที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลพิมาย เก็บรวบรวมข้อมูลจากรายงานการรักษาผู้ป่วยวัณโรคในคลินิกวัณโรคโรงพยาบาลพิมาย ช่วงปีงบประมาณ 2563-2565 จำนวน 253 ราย จากผู้ป่วยวัณโรคทั้งหมด 623 ราย (ร้อยละ 40.61) วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาและ *Multiple logistic regression* ที่ระดับ 0.05 นำเสนอค่า *Adjusted Odds Ratio (aOR)* พร้อมช่วงความเชื่อมั่น *95% confidence interval (95%CI)* และ *p-value*

ผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วยวัณโรคมีผลเสมอพบเชื้อ 253 คน อายุระหว่าง 17-95 ปี อายุเฉลี่ย

54.83 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 183 คน (ร้อยละ 72.33) มีดัชนีมวลกายพอม จำนวน 124 คน (ร้อยละ 49.01) ดื่มแอลกอฮอล์ 56 คน (ร้อยละ 22.13) ใช้สูตรยามาตรฐาน (2HRZE/4HR) 196 คน (ร้อยละ 77.47) โรคประจำตัว ได้แก่ความดันโลหิตสูง 63 คน (ร้อยละ 24.9) เบาหวาน 56 คน (ร้อยละ 22.13) เอชไอวี 18 คน (ร้อยละ 7.11) โรคไต 17 คน (ร้อยละ 6.72) ถุงลมปอดโป่งพอง 8 คน (ร้อยละ 3.16) โรคตับ 8 คน (ร้อยละ 3.16) โรคมะเร็ง 6 คน (ร้อยละ 2.13) โดยพบว่า มีความชุกของการเกิดภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยวัณโรคพบเชื้อร้อยละ 18.58 และพบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับ 0.05 ได้แก่ โรคตับ  $aOR = 19.8, 95\% CI = 2.16-181.85, P-value = 0.008$  และโรคมะเร็ง  $aOR = 14.85, 95\% CI = 1.51-146.42, P-value = 0.021$  ดังนั้นควรมีการติดตามเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาต้านวัณโรคอย่างเคร่งครัดและเพิ่มความตระหนักรู้มากขึ้นใน

กลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบ เพื่อ  
ผลสำเร็จของการรักษาวัณโรค และคุณภาพชีวิตที่ดี  
ของผู้ป่วย

**คำสำคัญ :** ผู้ป่วยวัณโรค; ภาวะตับอักเสบ; โรคตับ;  
โรคมะเร็ง

### Abstract

*This study was descriptive and retrospective study with sampling of smear positive tuberculosis. The objective of study was to determine prevalence and risk factor of hepatitis in pulmonary tuberculosis patients Phimai hospital. And study the relationship of risk factors to hepatitis among these pulmonary tuberculosis patients. Data were collected between during October 1, 2019-September 30, 2022 smear positive tuberculosis patient 253 cases from total tuberculosis patient 623 cases (40.61%). Statistical analyses were conduct to examine factor association of hepatitis by descriptive statistic as well as Multiple logistic regression at the level of 0.05. Result was present with Adjusted Odd Ratio together with 95% Confidence interval (CI) and p-value.*

*The result of study was found 253 pulmonary Tuberculosis patient age between 17-95 mean 54.83, 183 men (72.33%), 124 thin body (49.01%), active alcoholic drinking 56 cases (22.13%), first-line antitubercular medications (2HRZE/4HR) 196 cases (77.47%), underlying diseases was hypertension 63 cases (24.9%), diabetes mellitus 56 cases (22.13%), anti HIV positive 18 cases (7.11%), chronic kidney disease*

*(CKD) 17 cases (6.72%), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 8 cases (3.16%), liver disease 8 cases(3.16%), cancer 6 cases (2.13%)%.*

*The prevalence of hepatitis in TB patient Phimai Hospital was found in 47 cases (18.58%). Risk factor associated with hepatitis with statistic significant at the level of 0.05 are liver disease (Adjusted OR = 19.8, 95% CI = 2.16-181.85, P-value =0.008) and cancer (Adjusted OR = 14.85, 95% CI = 1.51-146.42, P-value = 0.021). Therefore, all pulmonary Tuberculosis patient must be advise regarding adverse drug reactions before taking medicine to prevent the severity of symptoms early stage. To concern in risk group for success of cure and good quality of patient life.*

**Keywords :** Pulmonary tuberculosis patients; Hepatitis; Liver disease; Cancer

### บทนำ

วัณโรค เป็นโรคติดต่อที่สำคัญและเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขทั่วโลก องค์การอนามัยโลกได้ประกาศให้วัณโรคเป็นปัญหาฉุกเฉินทางด้านสาธารณสุขทั่วโลก ประเทศไทยติดอันดับประเทศที่มีปัญหาวัณโรคสูงของโลก (high TB-burden countries) อย่างต่อเนื่องยาวนานนับ 10 ปี องค์การอนามัยโลกจัดให้ประเทศไทยเป็น 1 ใน 14 ประเทศของโลกที่มีภาระวัณโรคสูง ซึ่งวัณโรคที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี และวัณโรคคือยาหลายขนานสูง<sup>[1,2]</sup> สำนักวัณโรครายงานผลการดำเนินงานของประเทศไทย ปี 2564 และ 2565<sup>[3]</sup> พบว่า มีผู้ป่วยขึ้นทะเบียนรักษาวัณโรค (ผู้ป่วยวัณโรครายใหม่และกลับเป็นซ้ำ) 70,706 และ 71,181 ราย ตามลำดับ

ผู้ป่วยวัณโรคที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี 5,425 และ 5,189 ราย ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 9 และ 8 ของผู้ที่ได้รับการตรวจเชื้อเอชไอวี ตามลำดับ วัณโรคคือยาหลายขนาน 808 และ 887 ราย ตามลำดับ และวัณโรคคือยาหลายขนานชนิดรุนแรงมาก 80 และ 71 ราย ตามลำดับ โดยมีผลสำเร็จการรักษาผู้ป่วยวัณโรครายใหม่และกลับเป็นซ้ำร้อยละ 84.56 และ 82.88 ตามลำดับ วัณโรคเป็นโรคที่สามารถรักษาให้หายขาดได้ถ้าได้รับการรักษาที่เหมาะสม แนวทางการรักษาวัณโรคด้วยสูตรยามาตรฐานระยะสั้นที่ใช้ในปัจจุบัน (standard short course)<sup>[1, 4, 5]</sup> เป็นยาที่ยอมรับว่ามีประสิทธิภาพและประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยวัณโรคให้หายได้เกือบ 100% หากผู้ป่วยได้รับการกำกับกับการรักษาแบบ directly observed treatment (DOT) เป็นระยะเวลาต่อเนื่อง สูตรยามาตรฐานระยะสั้นประกอบด้วยยาวัณโรคแนวที่หนึ่ง (first-line antituberculosis drugs) ชนิดรับประทาน 4 ขนาน ได้แก่ isoniazid (H), rifampin (R), pyrazinamide (Z) และ ethambutol (E) โดยการรักษาในระยะเข้มข้น (intensive phase) จำเป็นต้องใช้ยาอย่างน้อย 3 ขนานที่ออกฤทธิ์แตกต่างกัน เพื่อกำจัดเชื้อวัณโรคให้มีปริมาณลดลงเร็วที่สุด และลดการแพร่กระจายของเชื้อ หลังจากนั้นในระยะต่อเนื่องของการรักษา (continuation phase) จะใช้ยาอย่างน้อย 2 ขนาน เพื่อฆ่าเชื้อวัณโรคให้เหลือน้อยที่สุด เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ โดยสูตรยามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยใหม่ที่เชื้อไวต่อยา (new patient regimen with drug susceptible) ที่ยังไม่เคยรักษา หรือ เคยรักษามาไม่เกิน 1 เดือน ที่องค์การอนามัยโลก ปี พ.ศ. 2560 แนะนำคือ 2HRZE/4HR จากแผนการรักษาดังกล่าว จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยวัณโรคจำเป็นที่จะต้องรับประทานยาติดต่อกันเป็น

ระยะเวลาจนถึง 6 เดือน และต้องรับประทานยาหลายชนิดซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาแต่การที่ผู้ป่วยได้รับยาหลายชนิดร่วมกันทำให้มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสูงขึ้น โดยอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคมีทั้งชนิดไม่รุนแรงและชนิดรุนแรง ได้แก่ ภาวะตับอักเสบ ภาวะผื่นแพ้ยาทางผิวหนัง เป็นต้น ซึ่งภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคเป็นภาวะที่พบได้บ่อยและมีความสำคัญ เนื่องจากแพทย์จะต้องทำการเปลี่ยนสูตรยาและอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์กับผู้ป่วย ซึ่งเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ผู้ป่วยมักหยุดยาเอง ทำให้เกิดวัณโรคคือยาหลายขนาน การรักษายุ่งยากซับซ้อนขึ้น อาจทำให้คือยาทุกขนานจนไม่สามารถรักษาด้วยยาที่มีอยู่ในปัจจุบันทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในที่สุด<sup>[5-7]</sup>

ในประเทศไทยมีข้อมูลจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคระหว่างปี พ.ศ. 2561-2565 คิดเป็นร้อยละ 1.34-2.39<sup>[8]</sup> โดยมีการศึกษาพบว่าการใช้ยา Isoniazid, Rifampin และ Pyrazinamide เป็นความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อตับ (hepatotoxicity) ซึ่งจัดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ โดยพบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคตั้งแต่ร้อยละ 2 ถึงร้อยละ 28<sup>[9-15]</sup> ทั้งนี้ขึ้นกับนิยามของภาวะพิษต่อตับและลักษณะประชากรที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา โดยนิยามการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคตามแนวทางของกองวัณโรคกรมควบคุมโรค<sup>[4]</sup> ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ alanine aminotransaminase (ALT) หรือ aspartate aminotransaminase (AST) มากกว่า 3 เท่าของค่า

ปกติ (upper limit of normal range) ร่วมกับมีอาการ ผิดปกติ (คลื่นไส้, อาเจียน, ปวดท้อง, ตาตัวเหลือง, อ่อนเพลีย) หรือผู้ป่วยที่ไม่มีอาการผิดปกติแต่ตรวจพบเอนไซม์ ALT หรือ AST มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ หรือมีค่า total bilirubin (TB) มากกว่า 1.5 mg/dL จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อตับ ได้แก่ ผู้ป่วยอายุมาก<sup>[9, 12-13]</sup> เพศหญิง<sup>[9, 13]</sup> น้ำหนักตัวน้อยหรือภาวะทุพโภชนาการ<sup>[9, 16]</sup> การดื่มแอลกอฮอล์เรื้อรัง<sup>[9, 13]</sup> การมีโรคเรื้อรังอื่น ๆ ร่วม เช่น โรคตับเรื้อรัง<sup>[9, 11, 14]</sup> ติดเชื้อเอชไอวี<sup>[13]</sup>

ซึ่งการศึกษารุ่นนี้ศึกษาเพื่อหาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรักษา คือการเกิดภาวะตับอักเสบเนื่องจากสถานการณ์การรักษาวัณโรคที่โรงพยาบาลพิมาย พบภาวะตับอักเสบบระหว่างการรักษาวัณโรคอย่างต่อเนื่องเป็นระยะ ๆ ซึ่งส่งผลเสียต่อสุขภาพของผู้ป่วย ต้องใช้การดูแลรักษาเพิ่มเพื่อปรับการรักษาและทำให้ภาวะตับอักเสบทุเลา ส่งผลให้ต้องใช้ทรัพยากรและงบประมาณเพิ่มมากขึ้น ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาเพื่อเป็นข้อมูลสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างเป็นระบบ ลดภาวะตับอักเสบในการรักษาวัณโรค ลดวัณโรคคือยารวมทั้งช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากการรักษา รวมถึงการป้องกันควบคุมวัณโรคอย่างมีคุณภาพ

### วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาความชุกของภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลพิมาย
2. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบของผู้ป่วยวัณโรคปอดเสมหะพบเชื้อ โรงพยาบาลพิมาย

### สมมติฐานการศึกษา

ผู้ป่วยวัณโรคที่มีความแตกต่างกัน ได้แก่ อายุ เพศ ภาวะโภชนาการ (ดัชนีมวลกาย) โรคประจำตัว ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ชนิดยาที่ใช้รักษาวัณโรค มีโอกาสเกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวัณโรคแตกต่างกัน

### นิยามศัพท์เฉพาะ

1. ผู้ป่วยวัณโรค หมายถึง ผู้ป่วยวัณโรคที่มีผลการตรวจเสมหะด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง ได้แก่ AFB smear พบเชื้อ, molecular TB test (geneXpert, line probe assays) หรือ TB culture test พบเชื้อและได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลพิมาย โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลจากรายงานประวัติการรักษาผู้ป่วยวัณโรคของคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลพิมาย ในช่วงปีงบประมาณ 2563-2565

2. ภาวะตับอักเสบ หมายถึง การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีเอนไซม์ alanine aminotransaminase (ALT) หรือ aspartate aminotransaminase (AST) มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ (upper limit of normal range) ร่วมกับมีอาการ ผิดปกติ (คลื่นไส้, อาเจียน, ปวดท้อง, ตาตัวเหลือง, อ่อนเพลีย) หรือผู้ป่วยที่ไม่มีอาการผิดปกติแต่ตรวจพบเอนไซม์ ALT หรือ AST มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ หรือมีค่า total bilirubin (TB) มากกว่า 1.5 mg/dL

3. โรคตับ หมายถึง การเจ็บป่วยของตับที่เป็นมาก่อนการรักษาวัณโรคของผู้ป่วย ในงานวิจัยนี้ ได้แก่ โรคตับแข็ง โรคไวรัสตับอักเสบบี โรคไวรัสตับอักเสบบี

4. โรคมะเร็ง หมายถึง การเจ็บป่วยด้วยโรคมะเร็งที่เป็นมาก่อนการรักษาวัณโรค ได้แก่

โรคมาเร็งทุกชนิด ในงานวิจัยนี้ อาทิเช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งลำไส้ มะเร็งปอด มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งโพรงจมูกและคอ

TB test (geneXpert , line probe assays) หรือ TB culture test โดยรับการรักษาที่โรงพยาบาลพิมาย ในช่วงระหว่างปีงบประมาณ 2563 – 2565 จำนวน 253 ราย

**ขอบเขตการวิจัย**

**1. ขอบเขตประชากรและกลุ่มตัวอย่าง**

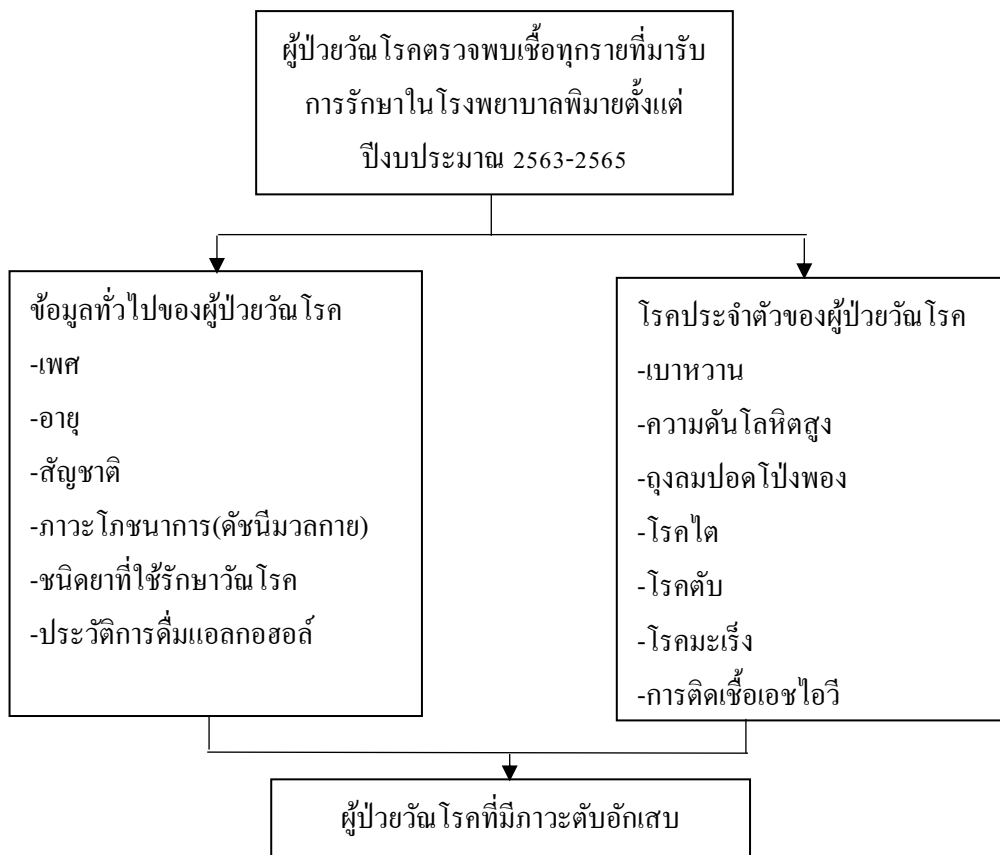
**ประชากร** คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค โดยรับการรักษาที่โรงพยาบาลพิมาย ในช่วงระหว่างปีงบประมาณ 2563 – 2565 จำนวน 623 ราย

**กลุ่มตัวอย่าง** คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคพบเชื้อ โดยมีผลการตรวจเสมหะด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง ได้แก่ AFB smear พบเชื้อ, molecular

**กรอบแนวคิดการวิจัย**

**ตัวแปรต้น**

**ตัวแปรอิสระ**



**ภาพ 1** กรอบแนวคิดการวิจัย

## วิธีการดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นวิจัยรูปแบบการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) ลักษณะเป็น observation clinical research: retrospective (chart) review ในผู้ป่วยวัณโรคพบเชื้อทุกรายที่มารับการรักษานในโรงพยาบาลพิมายตั้งแต่ปีงบประมาณ 2563-2565

### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

**ประชากร** คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรค โดยรับการรักษานที่โรงพยาบาลพิมาย ในช่วงระหว่างปีงบประมาณ 2563 – 2565 จำนวน 623 ราย

**กลุ่มตัวอย่าง** คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคพบเชื้อโดยมีผลการตรวจเสมหะด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง ได้แก่ AFB smear พบเชื้อ, molecular TB test (geneXpert , line probe assays) หรือ TB culture test โดยรับการรักษานที่โรงพยาบาลพิมาย ในช่วงระหว่างปีงบประมาณ 2563 – 2565 จำนวน 253 ราย

**เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง** ได้แก่ ข้อมูลจากเวชระเบียน สมุดบันทึกการรักษานของผู้ป่วยวัณโรค ทะเบียนวัณโรค ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการวินิจฉัยวัณโรคและรักษานที่โรงพยาบาลพิมายร่วมกับมีผลการตรวจเสมหะพบเชื้อวัณโรคด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง ได้แก่ AFB smear พบเชื้อ , molecular TB test (geneXpert , line probe assays) พบเชื้อ หรือ TB culture test พบเชื้อ

### ขั้นตอนการดำเนินงาน

1. ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลจากรายงานประวัติการรักษานผู้ป่วยวัณโรคของคลินิกวัณโรค โรงพยาบาลพิมาย ระหว่างปีงบประมาณ 2563-

2565 จากเวชระเบียน สมุดบันทึกการรักษานของผู้ป่วยวัณโรค ทะเบียนวัณโรค ซึ่งประกอบด้วย

1.1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ สัญชาติ ศาสนา ภูมิลำเนา ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ โรคประจำตัว

1.2 ข้อมูลทางการแพทย์ (ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ) ได้แก่ ผลตรวจเสมหะ ค่าการทำงานของตับ(liver function test)

1.3 ข้อมูลการรักษาน ได้แก่ สูตรยาที่ใช้ในการรักษานวัณโรค และระยะเวลาในการรับยารักษานวัณโรค

### 2. การวิเคราะห์ผลการศึกษาน

#### เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล

ใช้แบบบันทึกข้อมูลเก็บข้อมูลจากแบบรายงานการรักษานผู้ป่วยวัณโรค (สมุดทะเบียนผู้ป่วยวัณโรค TB 01) เวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ผ่านโปรแกรม HosXP โปรแกรมบันทึกข้อมูลวัณโรคระดับชาติ NTIP (National Tuberculosis Information Program) ประกอบด้วย

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ สัญชาติ ศาสนา ภูมิลำเนา ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ โรคประจำตัว

ส่วนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรควัณโรค การรักษาน ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการภาวะแทรกซ้อน ผลการรักษาน

#### การตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือ

ข้อมูลจากแบบรายงานการรักษานผู้ป่วยวัณโรค (สมุดทะเบียนผู้ป่วยวัณโรค TB 01) เวชระเบียนโปรแกรมบันทึกข้อมูลวัณโรคระดับชาติ NTIP (National Tuberculosis Information Program) ที่ใช้สำหรับเก็บข้อมูลมีคุณภาพได้มาตรฐานสากล เนื่องจากเป็นแบบฟอร์มและโปรแกรมที่ออกแบบ

โดยกองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ส่วนโปรแกรมอิเล็กทรอนิกส์ HosXP ก็เป็นโปรแกรมที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการบันทึกเวชระเบียนการรักษาผู้ป่วยในปัจจุบัน

#### การวิเคราะห์ข้อมูล

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย คือ โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป การประมวลผลวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) แสดงในรูปจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ Multiple logistic regression ในการทดสอบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาต้านวัณโรค Odd ratio โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 นำเสนอค่า Adjusted OR พร้อมช่วงความเชื่อมั่น 95% Confidence interval และ p-value

#### การรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

งานวิจัยนี้ ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุข จังหวัดนครราชสีมา เอกสารเลขที่ KHE 2023-058 เลขที่โครงการวิจัย NRPH 058 ลงวันที่ 2 มิถุนายน พ.ศ. 2566 การรวบรวม

ข้อมูลของผู้ป่วยวัณโรคจากเวชระเบียนมาประกอบการวิจัย ไม่ได้ระบุชื่อบุคคล รวมทั้งข้อมูลส่วนบุคคลอื่น ๆ โดยมีได้ละเมิดสิทธิส่วนบุคคล และจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

#### ผลการวิจัย

##### ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยวัณโรค ที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลพิมาย ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2562 - 30 กันยายน 2565 ทั้งสิ้น 623 คน โดยเป็นผู้ป่วยวัณโรคพบเชื้อจำนวน 253 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 183 คน คิดเป็นร้อยละ 72.33 มีช่วงอายุระหว่าง 41-60 ปี 106 คน คิดเป็นร้อยละ 41.9 ซึ่งอายุเฉลี่ย 54.83 ปี อายุต่ำสุด 17 ปี และอายุมากที่สุด 95 ปี สัญชาติไทย 253 คน คิดเป็นร้อยละ 100 มีดัชนีมวลกายน้อยกว่าปกติ จำนวน 124 คน คิดเป็นร้อยละ 49.01 มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์ 56 คน คิดเป็นร้อยละ 22.13 ใช้สูตยาหลักรักษาวัณโรคตามมาตรฐาน (2HRZE/4HR) 196 คน คิดเป็นร้อยละ 77.47 ไม่เกิดภาวะตับอักเสบ 206 คน คิดเป็นร้อยละ 81.42 และเกิดภาวะตับอักเสบ 47 คน คิดเป็นร้อยละ 18.58 ดังตาราง 1

ตาราง 1 จำนวนและร้อยละของกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคปอด จำแนกตามข้อมูลทั่วไป (n=253 คน)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน(คน)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	183	72.33
หญิง	70	27.67

ตาราง 1 จำนวนและร้อยละของกลุ่มผู้ป่วยวัณโรคปอด จำแนกตามข้อมูลทั่วไป (n=253 คน) (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน(คน)	ร้อยละ
<b>กลุ่มอายุ</b>		
น้อยกว่า 21 ปี	12	4.74
21-40 ปี	41	16.21
41-60 ปี	106	41.9
61-70ปี	47	18.58
71-80 ปี	28	11.07
มากกว่า 80ปีขึ้นไป	19	7.5
อายุต่ำสุด = 17, อายุมากที่สุด = 95		
อายุเฉลี่ย = 54.83, ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 17.45		
<b>สัญชาติ</b>		
ไทย	253	100
ต่างด้าว	0	0
<b>ดัชนีมวลกาย</b>		
น้อยกว่า 18.5 (น้ำหนักน้อยกว่าปกติ)	124	49.01
18.5-22.9 (ปกติ)	94	37.15
มากกว่าหรือเท่ากับ 23 (อ้วน)	35	13.84
<b>การดื่มแอลกอฮอล์</b>		
ดื่ม	56	22.13
ไม่ดื่ม	197	77.87
<b>สูตรยารักษาวัณโรค</b>		
2HRZE/4HR	196	77.47
2HRE/7HR	51	20.16
อื่น ๆ	6	2.37
<b>ภาวะตับอักเสบ</b>		
เกิดภาวะตับอักเสบ	47	18.58
ไม่เกิดภาวะตับอักเสบ	206	81.42

หมายเหตุ การตรวจภาวะตับอักเสบจะตรวจภายหลังการรับยาต้านวัณโรคไปแล้ว 2 สัปดาห์ขึ้นไป



## ข้อมูลโรคที่เป็นร่วม

ผู้ป่วยวันโรคที่มีโรคร่วม ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง 63 คน คิดเป็นร้อยละ 24.9 โรคเบาหวาน 56 คน คิดเป็นร้อยละ 22.13 มีการคิด

เชื้อเอชไอวี 18 คน คิดเป็นร้อยละ 7.11 โรคไต 17 คน คิดเป็นร้อยละ 6.72 โรคถุงลมปอดโป่งพอง 8 คน คิดเป็นร้อยละ 3.16 โรคตับ 8 คน คิดเป็นร้อยละ 3.16 โรคมะเร็ง 6 คน คิดเป็นร้อยละ 2.37 ดังตาราง 2

ตาราง 2 จำนวนและร้อยละของกลุ่มผู้ป่วยวันโรคปอด จำแนกตามข้อมูลโรค (n=253 คน)

ข้อมูลโรคที่เป็นร่วม	จำนวน(คน)	ร้อยละ
ความดันโลหิตสูง	63	24.9
เบาหวาน	56	22.13
การคิดเชื้อเอชไอวี	18	7.11
โรคไต	17	6.72
ถุงลมปอดโป่งพอง	8	3.16
โรคตับ	8	3.16
โรคมะเร็ง	6	2.37

**ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะตับอักเสบของผู้ป่วยวันโรคปอด**

เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบของกลุ่มผู้ป่วยวันโรคที่ตรวจเสมหะพบเชื้อ ผลการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่าง ปัจจัยข้อมูลทั่วไป ปัจจัยสูตรยารักษาวันโรค และปัจจัยโรคประจำตัว ของผู้ป่วยวันโรคปอด โรงพยาบาลพิมาย โดยใช้การวิเคราะห์แบบตัวแปรเดียว

(Univariate analysis) สถิติที่ใช้ทดสอบคือ Crude Odds Ratio (crude OR) และ chi-squares test พบว่าโรคประจำตัวเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะตับอักเสบของผู้ป่วยวันโรคปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคตับ โดยมีค่า Odds ratio = 4.70 (95%CI=1.13-19.52 ; P-value 0.033) และผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคไต โดยมีค่า Odds ratio = 3.43 (95%CI=1.23-9.55 ; P-value 0.018) ดังตาราง 3

ตาราง 3 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะตับอักเสบของผู้ป่วยวัณโรคปอด วิเคราะห์ด้วยสถิติ

Univariable binary logistic regression (n=253)

ปัจจัย	ภาวะตับอักเสบ		Cruded OR (95% CI)	p-value
	เกิด (n=47)	ไม่เกิด (n=206)		
<b>เพศ</b>				
หญิง	16 (22.86)	54 (77.14)	1.00	0.281
ชาย	31 (16.94)	152 (83.06)	0.69 (0.35-1.35)	
<b>ช่วงอายุ</b>				
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี	9 (16.67)	45 (83.33)	1.00	0.684
มากกว่า 40 ปี	38 (19.10)	161 (80.90)	1.18 (0.53-2.62)	
<b>ดัชนีมวลกาย(กิโลกรัมต่อตารางเมตร)</b>				
น้อยกว่า 18.5 กก/ม <sup>2</sup>	22 (17.74)	102 (82.26)	0.90 (0.48-1.69)	0.738
18.5-22.9 กก/ม <sup>2</sup>	17 (18.09)	77 (81.91)	0.95 (0.49-1.83)	0.877
มากกว่าหรือเท่ากับ 23 กก/ม <sup>2</sup>	8 (22.86)	27 (77.14)	1.36 (0.57-3.22)	0.484
<b>ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์</b>				
ดื่ม	11 (11.64)	45 (80.36)	1.00	0.816
ไม่ดื่ม	36 (18.27)	161 (81.73)	1.09 (0.52-2.32)	
<b>สูตรยารักษาวัณโรค</b>				
2HRZE/4HR	35 (17.86)	161 (82.14)	0.81 (0.39-1.70)	0.586
2HRE/7HR	12 (23.53)	39 (76.47)	1.47 (0.70-3.08)	0.311
อื่น ๆ	0	47 (100)	-	
<b>โรคประจำตัว</b>				
- โรคเบาหวาน	9 (16.07)	47 (83.93)	0.80 (0.36-1.78)	0.585
- โรคความดันโลหิตสูง	8 (12.70)	55 (87.30)	0.56 (0.25-1.28)	0.170
- โรคถุงลมโป่งพอง	1 (12.50)	7 (87.30)	0.62 (0.07-5.15)	0.656
- โรคตับ	4 (50.00)	4 (50.00)	4.7 (1.13-19.52)	0.033
- โรคมะเร็ง	3 (50.00)	3 (50.00)	4.61 (0.90-23.62)	0.067
- โรคเอดส์	5 (27.78)	13 (72.22)	1.77 (0.60-5.22)	0.303
- โรคไต	7 (14.89)	10 (4.85)	3.43 (1.23-9.55)	0.018

การศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะ  
 ดับอวัยวะของผู้ป่วยวัณโรคปอด ใช้การวิเคราะห์  
 แบบพหุตัวแปร (Multivariate analysis) สถิติที่ใช้  
 ทดสอบคือ binary logistic regression มีนัยสำคัญ  
 ทางสถิติเมื่อ  $p < 0.05$  และคำนวณหา adjusted Odds  
 Ratio (adj. OR) ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% CI โดย  
 ทำการคัดเลือกตัวแปรอิสระ ที่ผ่านการตรวจสอบ  
 ความเหมาะสมของข้อมูลเพื่อใช้ในการวิเคราะห์  
 จำนวน 3 ตัวแปร ประกอบด้วยปัจจัยข้อมูลทั่วไป  
 ปัจจัยสูตรยารักษาวัณโรค และปัจจัยโรคประจำตัว  
 ของผู้ป่วยวัณโรคปอดโรงพยาบาลพิมาย ได้นำมา

เข้าสู่สมการทำนายด้วยวิธีการวิเคราะห์ ถดถอย  
 โลจิสติกแบบเดินหน้า Forward Stepwise  
 (Likelihood Ratio) เมื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปร  
 อื่น ๆ แล้ว พบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะ  
 ดับอวัยวะของผู้ป่วยวัณโรคปอดที่มีความแตกต่าง  
 กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) จำนวน 2 ตัว  
 แปร คือผู้ป่วยวัณโรคปอดที่มีโรคประจำตัวเป็นโรค  
 ดับ Adjusted OR 19.80 (95% CI 2.16-181.85 ; P-  
 value 0.008) และผู้ป่วยวัณโรคปอดที่มีโรค  
 ประจำตัวเป็นโรคมะเร็ง Adjusted OR 14.85  
 (95%CI = 1.51-146.42; P-value 0.021) ดังตาราง 4

ตาราง 4 แสดงปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะดับอวัยวะของผู้ป่วยวัณโรคปอด วิเคราะห์ด้วยสถิติ

Multivariable binary logistic regression (n=253)

ปัจจัย	ภาวะดับอวัยวะ		Adjusted OR 95% CI	p- value
	เกิด (n=47)	ไม่เกิด (n=206)		
<b>โรคประจำตัว</b>				
- โรคตับ	4 (50.00)	4 (50.00)	19.80 (2.16-181.85)	0.008
- โรคมะเร็ง	3 (50.00)	3 (50.00)	14.85 (1.51-146.42)	0.021

### อภิปรายผลวิจัย

ภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคนั้น พบ  
 มากได้เป็นอันดับ 1 หรือ 2 เมื่อเทียบกับอาการไม่  
 พึงประสงค์ชนิดอื่นที่พบจากการใช้ยาต้านวัณโรค  
 โดยพบเป็นอันดับ 2 รองจากอาการไม่พึงประสงค์  
 ทางผิวหนังสำหรับประเทศไทยมีรายงานการเกิด  
 พิษต่อตับ ร้อยละ 4-9<sup>[11, 15]</sup> การศึกษาครั้งนี้ผล  
 การศึกษาความชุกภาวะดับอวัยวะในผู้ป่วยวัณโรค  
 พบเชื่อที่ได้รับการรักษาโรงพยาบาลพิมาย ระหว่าง 1  
 ตุลาคม 2562-30 กันยายน 2565 จำนวน 253 คน ผล  
 การศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิดมีภาวะดับอวัยวะ

จำนวน 47 คน คิดเป็นร้อยละ 18.58 ในผู้ป่วยวัณ  
 โรคที่มีผลเสมหะเป็นบวก ที่ได้รับยาต้านวัณโรค  
 สูตรมาตรฐาน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า  
 นี้ทั้งในประเทศและต่างประเทศที่พบอุบัติการณ์  
 การเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรคตั้งแต่ร้อยละ 2  
 ถึงร้อยละ 28<sup>[9-15]</sup>

โดยพบว่าผู้ป่วยวัณโรคที่มีโรคประจำตัว  
 เป็นโรคตับเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิด  
 ภาวะดับอวัยวะจากยาต้านวัณโรคอย่างมีนัยสำคัญ  
 ทางสถิติมากกว่า 19.8 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มี  
 โรคตับ เนื่องจากโรคตับส่วนใหญ่จะมีความผิดปกติ  
 ของพยาธิสภาพที่ตับอยู่แล้ว รวมถึงจะมีค่า

วารสารวิชาการทางการแพทย์และสาธารณสุข สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดนครราชสีมา

ปีที่ 3 ฉบับที่ 2 เดือนกรกฎาคม - ธันวาคม 2566

การทำงานของตับผิดปกติแต่แรกในบางส่วน ทำให้โอกาสเกิดตับอักเสบจากการรักษาวินโรคมักเกิดขึ้นได้ง่ายกว่าคนทั่วไป สอดคล้องกับการศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงของยารักษาโรคที่ทำให้เกิดตับอักเสบในประเทศไทย ที่ระบุว่าโรคตับเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบจากการรักษาวินโรค<sup>[11]</sup> เช่นเดียวกับการศึกษาในต่างประเทศเพื่อหาอุบัติการณ์การเกิดตับอักเสบจากยาต้านวินโรคระบุว่า กลุ่มที่มีค่าการทำงานของตับที่ผิดปกติเกิดตับอักเสบจากยาต้านวินโรคมามากกว่ากลุ่มที่ค่าการทำงานของตับปกติ 2.9-18.2 เท่า<sup>[9, 14]</sup> โรคมะเร็งก็เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบจากยาต้านวินโรค โดยผู้ป่วยวินโรคที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคมะเร็งเกิดภาวะตับอักเสบมากเป็น 14.85 เท่าของกลุ่มที่ไม่เป็นโรคมะเร็ง ทั้งนี้อาจเพราะผู้ป่วยโรคมะเร็งจะมีปัญหาสุขภาพในด้านอื่น ๆ ที่เกิดจากตัวโรคหรือภาวะแทรกซ้อนจากการรักษามะเร็งได้มากกว่า ทำให้โอกาสเกิดภาวะตับอักเสบจึงสูงกว่าปกติ

ดังนั้น จึงควรมีการพิจารณาและบริหารจัดการแนวทางในการรักษาเพื่อเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาต้านวินโรค การศึกษาคั้งนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ซึ่งควรทำการศึกษแบบติดตามไปข้างหน้ารวมทั้งติดตามอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น ดังนั้นจึงควรมีการประเมินปัจจัยเสี่ยงในกลุ่มผู้ป่วยและติดตามผลการตรวจค่าการทำงานของตับเป็นระยะ และควรมีการตรวจวัดค่าการทำงานของตับในผู้ป่วยที่มีการส่งใช้ยาต้านวินโรคทุกราย เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการติดตามปัญหาการเกิดพิษต่อตับช่วง 1-2 เดือนแรกของการใช้ยา ผู้ป่วยที่มีประวัติตับอักเสบ หรือมีการทำงานของตับบกพร่องอาจต้องม

การตรวจติดตามทุก 1-2 สัปดาห์ การป้องกันการเกิดพิษต่อตับจากยาต้านวินโรค โดยการให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยจากบุคลากรทางการแพทย์ทั้งแพทย์ เภสัชกร พยาบาลเกี่ยวกับวิธีการใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์ต่อตับและแนวทางการปฏิบัติที่จะส่งผลให้อัตราการเกิดพิษต่อตับลดลง

## ข้อเสนอแนะ

### 1. ข้อเสนอแนะในการนำผลการศึกษาไปใช้

จากอุบัติการณ์และการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับเกิดภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยวินโรคในโรงพยาบาลพิมาย ทำให้เกิดสิ่งต่าง ๆ ดังนี้

1.1 สร้างการตระหนักรู้ องค์กรความรู้ ระบบการประเมินและคัดกรองผู้ป่วยวินโรคที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะตับอักเสบให้ได้รับความรู้และการปฏิบัติตัว เกิดแนวทางในการดูแลและพัฒนาคุณภาพการรักษาผู้ป่วยวินโรค ซึ่งจะช่วยลดภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยวินโรคได้

1.2 สร้างเครือข่ายในการเฝ้าระวังแก่สหวิชาชีพ เพิ่มประสิทธิภาพในการดูแลรักษาผู้ป่วยวินโรค ให้มีการรับประทานยาที่สม่ำเสมอมากขึ้น ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดวินโรคคือยาได้โดยทางอ้อม

### 2. ข้อเสนอแนะในการศึกษาครั้งต่อไป

2.1 ควรมีการศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยวินโรคในปริมาณผู้ป่วยที่มากและหลากหลายกว่านี้ เพื่อที่จะได้สะท้อนข้อมูลที่จะช่วยพัฒนาระบบการดูแลรักษา วินโรคได้มากยิ่งขึ้น เพื่อเป็นการลดผู้ป่วยวินโรคคือยา และลดอัตราการเสียชีวิตจากการรักษา รวมทั้งการป้องกันควบคุมวินโรคอย่างมีคุณภาพ เนื่องจากการศึกษานี้พบผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงบางภาวะใน

ปริมาณที่ค่อนข้างน้อยกว่าปริมาณผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งอาจทำให้ความน่าเชื่อถือในการแปลผลไม่สูงเท่าใดนัก

2.2 ควรมีการศึกษาข้อมูลเชิงคุณภาพเกี่ยวกับการใช้ยาต้านวัณโรค เพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงลึกที่มากขึ้น

2.3 ควรมีการศึกษาถึงภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ และปัจจัยที่ส่งผลจากการรักษาวัณโรคด้วยเพื่อยกระดับการดูแลรักษาวัณโรคให้ดียิ่งขึ้น

### เอกสารอ้างอิง

- [1] Organization WH, Initiative ST. Treatment of tuberculosis: guidelines: World Health Organization; 2010.
- [2] World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2011. Geneva: WHO press; 2011
- [3] กองวัณโรค กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. สาธารณสุข. แนวทางการสอบสวนควบคุมวัณโรค (ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2566). กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนดี้ดีไซน์; 2566.
- [4] Division of Tuberculosis MoPH. National Tuberculosis Control Programme Guideline, Thailand 2021; 2021.
- [5] เปี่ยมลาภแสงสายัณห์. แนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2561.
- [6] Organization WH. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2008 : World Health Organization; 2008.
- [7] Organization WH. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009 : World Health Organization; 2009.
- [8] Health Product Vigilance Center. Spontaneous reports of adverse drug reaction 2022. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนดี้ดีไซน์; 2566.
- [9] Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-Villar J, et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8(12): 1499 - 505.
- [10] KCB Tan. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet 2004; 363(9403): 157 - 63.
- [11] Krittiyanunt S, Sakulbamrunsil R, Wongwiwatthanakit S, et al. Risk Factors of Antituberculosis Drugs-Induced Hepatotoxicity in Thai Patients. Thai J. Pharm. Sci 2002; 26(3-4): 121-8.
- [12] Molla Y, Wubetu M, Dessie B. Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity and associated factors among tuberculosis patients at selected hospitals, Ethiopia. Hepat Med 2021; 13: 1-8.
- [13] Subbalaxmi MV, Soanker R, Lakshmi AVJCDS. Evaluation of risk factors for development of anti-tubercular therapy

- induced hepatotoxicity: A prospective study. *Current Drug Safety* 2020; 15(3): 198-204.
- [14] Teleman M D, Chee CB E, Earnest A, et al. Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme conditions in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 699 – 705.
- [15] วิลาวัลย์ ทองเรือง. ภาวะพิษต่อตับจากยาต้านวัณโรค: อุบัติการณ์กลไกและการจัดการ. *ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ* 2555; 4: 197 - 204.
- [16] Ali Nihal. Malnutrition as an important risk factor for drug-induced liver injury in patients on anti-tubercular therapy: an experience from a tertiary care center in South India. *Drug Discoveries and Therapeutics* 2020; 14(3): 135-8.