

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษาวัณโรค
ในโรงพยาบาลแก่งคร้อ จังหวัดชัยภูมิ

Risk factors for developing complications while treatment of
tuberculosis in Kaeng Khro hospital, Chaiyaphum

ทศพร เจริญจิต, พ.บ.*

Dhosaporn Charoenjit, M.D.*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลแก่งคร้อ จังหวัดชัยภูมิ ประเทศไทย 36150

*Department of Medicine, Kaeng Khro Hospital, Chaiyaphum Province, Thailand, 36150

Corresponding author. E-mail address: drdhosaporn@gmail.com

Received: 22 March 2022 Revised: 20 May 2022 Accepted: 6 Aug 2022

บทคัดย่อ

- หลักการและเหตุผล** : สถานการณ์วัณโรคของโรงพยาบาลแก่งคร้อ จังหวัดชัยภูมิ ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2559 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ.2564 พบผู้ป่วยวัณโรคจำนวน 432 ราย เกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างรักษา 72 ราย หรือร้อยละ 16 การศึกษานี้จะค้นหาและวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษาวัณโรคในโรงพยาบาลแก่งคร้อ
- วิธีการศึกษา** : ศึกษาแบบ descriptive retrospective study เก็บข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคอายุมากกว่า 15 ปี ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2559 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ.2564 จำนวน 432 ราย จากฐานข้อมูลโรงพยาบาลและ National tuberculosis information program
- ผลการศึกษา** : ภาวะแทรกซ้อนที่สนใจ คือ ผื่นผิวหนังผิดปกติ ตับอักเสบ ภาวะน้ำคั่งในเยื่อหุ้มปอด ภาวะการทรงตัวผิดปกติ และจอประสาทตาอักเสบ ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนอย่างมีนัยสำคัญ คือ โรคเบาหวาน crude OR 2.06 (1.21 - 3.51) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี crude OR 9.59 (2.73 - 33.68) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี crude OR 6.64 (1.74 - 25.38) การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี crude OR 2.74 (1.23 - 6.14) และโรคเก๊าท์ Crude OR 3.55 (1.22 - 10.29)
- สรุป** : ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษาวัณโรคในโรงพยาบาลแก่งคร้อ คือ โรคเบาหวาน การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี การติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและโรคเก๊าท์
- คำสำคัญ** : ปัจจัยเสี่ยง ภาวะแทรกซ้อนระหว่างรักษาวัณโรค วัณโรค แก่งคร้อ

ABSTRACT

- Background** : There were total 432 tuberculosis patients treated from 1st October, 2016 to 30th September, 2021 in Kaeng Khro hospital, Chaiyaphum province. Complications from tuberculosis treatment occurred in 72 patients or 16 percent. This study would analyze possible risk factors for developing complications while treatment of tuberculosis.
- Methods** : This was a descriptive retrospective study aimed to analyze risk factors for developing complications while treatment of tuberculosis between October 1st,2016 to September 30th,2021.
- Results** : The common complications were rash, hepatitis, cholestasis jaundice, acute gouty arthritis, vestibular dysfunction, and optic neuritis. The statistically significant ($p < 0.05$) 95%CI risk factors were diabetes: crude OR 2.06 (1.21 - 3.51), viral hepatitis B infection (HBV): crude OR 9.59 (2.73 - 33.68), viral hepatitis C infection (HCV): crude OR 6.64 (1.74 - 25.38), human immunodeficiency Virus (HIV) infection: crude OR 2.74 (1.23 - 6.14) and chronic gout: crude OR 3.55 (1.22 - 10.29).
- Conclusion** : The risk factors for developing complications while treatment of tuberculosis found were diabetes, HBV, HCV, HIV and chronic gout.
- Keywords** : Risk factors, Tuberculosis treatment complications, Tuberculosis, Kaeng Khro

หลักการและเหตุผล

จากรายงานวัณโรคโลก องค์การอนามัยโลก ประจำปี พ.ศ.2564 พบผู้ป่วยจำนวน 5.8 ล้านคนทั่วโลก หรืออุบัติการณ์ 127 ต่อแสนประชากรลดลงจาก พ.ศ.2562 ที่พบผู้ป่วย 7.1 ล้านคน คาดว่าเกิดจากการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาทำให้การค้นหาผู้ป่วย วัณโรคลดลง⁽¹⁾ สถานการณ์วัณโรค พ.ศ.2563 ของ ประเทศไทยพบผู้ป่วย 105,000 คน หรืออุบัติการณ์ 150 ต่อแสนประชากรซึ่งสูงกว่าอุบัติการณ์ทั่วโลกทำให้ วัณโรคยังเป็นปัญหาหลักของระบบสาธารณสุข ประเทศไทย สถานการณ์วัณโรคของโรงพยาบาลแก่งคร้อ จังหวัดชัยภูมิ ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2559 ถึง วันที่ 30 กันยายน พ.ศ.2564 พบผู้ป่วยวัณโรคจำนวน ทั้งหมด 432 ราย หรืออุบัติการณ์ 134 ต่อแสนประชากร เนื่องจากการรักษาวัณโรคผู้ป่วยต้องกินยาหลายชนิด ต่อเนื่องระยะเวลาหลายเดือน หากเกิดภาวะแทรกซ้อนจะ

ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดความไม่สุขสบายหรือภาวะทุพพลภาพ ทั้งชั่วคราวและถาวรแก่ผู้ป่วย⁽²⁾ จากการศึกษาใน ต่างประเทศพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อน จากยาวัณโรคแต่ละชนิด คือ ผื่นผิวหนังผดผื่นตกสะเก็ด ร้อยละ 2 - 4⁽³⁾ ตับอักเสบในผู้ป่วยทั่วไปมีโอกาสเกิดได้ ร้อยละ 5 - 33⁽⁴⁾ กลุ่มเสี่ยงสูงต่อภาวะตับอักเสบจาก ยาวัณโรค ได้แก่ ผู้สูงอายุ มีประวัติดื่มสุราประจำ เคยเจ็บป่วยด้วยโรคตับหรือติดเชื้อไวรัสตับอักเสบริ่ง ปี่/ซี ผู้ติดเชื้อเอชไอวี หญิงตั้งครรภ์และผู้มีภาวะทุพ โภชนาการ ภาวะน้ำตาลคั่งพบได้ประมาณร้อยละ 7⁽⁵⁾ เก้าท์ อักเสบเฉียบพลันพบร้อยละ 2⁽³⁾ - 12⁽⁶⁾ ภาวะการทรงตัว ผิดปกติพบร้อยละ 3 - 6⁽⁷⁾ จอประสาทตาอักเสบพบได้ ร้อยละ 1 - 2 ของผู้ป่วยที่ใช้ยาอีแทมบูทอล (Ethambutol)⁽⁸⁾ ยังไม่มีการศึกษาในกลุ่มประชากรเชื้อชาติไทยอย่าง ชัดเจน ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจาก

การศึกษาที่ผ่านมา คือ ผู้สูงอายุ มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์⁽⁹⁾ มีภาวะทุพโภชนาการ⁽¹⁰⁾ มีเบาหวานเป็นโรคร่วม⁽¹¹⁻¹²⁾ การติดเชื้อเอชไอวี⁽¹³⁾ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี⁽¹²⁾ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี⁽¹⁴⁾ และการใช้ยาไพราซิโนไมด์ในสูตร⁽¹⁶⁾

วัตถุประสงค์

ค้นหาและวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษาวัณโรคในโรงพยาบาลแก้งคร้อ จังหวัดชัยภูมิ

นิยามศัพท์

ผู้ป่วยวัณโรคเสมหะบวก คือ ผู้ป่วยวัณโรคที่เสมหะย้อมสี AFB แล้วตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดาพบเชื้อ ผู้ป่วยวัณโรคเสมหะลบ คือ ผู้ป่วยวัณโรคที่เสมหะย้อมสี AFB แล้วตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ธรรมดาไม่พบเชื้ออย่างน้อย 2 ครั้ง แต่ตรวจพบเชื้อจากอนุชีวิวิทยา การเพาะเลี้ยงเชื้อวัณโรคจากเสมหะหรือสารคัดหลั่งอื่นๆ หรือภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เข้าได้กับวัณโรค

วัณโรคแพร่กระจาย (disseminated tuberculosis) คือ เชื้อวัณโรคเข้าสู่กระแสเลือดของผู้ติดเชื้อทำให้เกิดวัณโรคแพร่กระจายทางระบบไหลเวียนโลหิต (Miliary tuberculosis) หรือวัณโรคนอกปอด⁽¹⁵⁾

ภาวะทุพโภชนาการ (Malnutrition) คือ ภาวะที่เกิดจากการรับประทานอาหารไม่สมดุลทำให้ได้รับพลังงาน (Energy) หรือสารอาหาร (Nutrients) มากหรือน้อยเกินไป กลุ่มโภชนาการเกิน (Overnutrition) ทำให้น้ำหนักตัวมาก (Overweight ผู้ป่วยมีภาวะน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์ คือ ค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index: BMI) น้อยกว่า 18.5 กิโลกรัม/ตารางเมตร ผู้ป่วยอ้วน คือ ค่าดัชนีมวลกายตั้งแต่ 25 กิโลกรัม/ตารางเมตร

ผู้สูงอายุ คือ ผู้มีอายุเกิน 60 ปีบริบูรณ์ขึ้นไปจากนิยามของพระราชบัญญัติผู้สูงอายุ พ.ศ.2546

กลุ่มอาการที่เกิดขึ้นหลังกินยาวัณโรค ได้แก่

1. ผื่นผิวหนังผดผื่นคัน จำแนกเป็น 3 ชนิด คือ อาการคันที่ไม่มีผื่นแสดง ผื่นผิวหนังที่ไม่มีอาการผดผื่น

ของอวัยวะอื่นๆ ร่วม เช่น ผื่นลมพิษ (Urticaria) ผื่นแบบราบหรือนูนสลับกัน (Maculopapular rash) และผื่นผิวหนังรุนแรงชนิดพรอยโรคในเยื่อ ชนิด Stevens-Johnson syndrome (SJS) หรือ Toxic epidermal necrolysis (TEN)

2. ตับอักเสบ คือ มีค่าอะมิโนทรานสเฟอเรส (Aminotransferases) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้สังเคราะห์กรดอะมิโนเพื่อสร้างโปรตีนในตับ ได้แก่ ค่า Aspartate aminotransferase (AST) หรือ Alanine aminotransferase (ALT) สูงกว่า 3 เท่าร่วมกับมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดจุกท้องด้านบนขวา หรือค่าอะมิโนทรานสเฟอเรสสูงกว่า 5 เท่า โดยมีหรือไม่มีอาการร่วม

3. ภาวะน้ำดีคั่ง คือ ภาวะ Jaundice ซึ่งเป็นภาวะที่ระดับบิลิรูบินในเลือดสูงมากขึ้น ทำให้ผิวหนังเยื่อบุตาขาวและเยื่อบุอื่นๆมีสีเหลืองผดผื่น ผดผื่นผื่นแดงพบค่าบิลิรูบินรวมสูงกว่า 1.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร

4. เก้าท์อักเสบเฉียบพลัน คือ อาการปวดบวม แดงร้อน เฉียบพลัน บริเวณหัวแม่เท้า ข้อเท้าหรือข้อมือ ภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังมีอาการจะปวดมากที่สุด หลังจากนั้นอาการจะเริ่มดีขึ้น

5. ภาวะการทรงตัวผิดปกติ คือ อาการรู้สึกหมุน (Vertigo) เวียนศีรษะ เดินเซ ไม่สามารถทรงตัวได้

6. จอประสาทตาอักเสบ คือ อาการตามัว ทั้ง 2 ข้างโดยไม่มีอาการเจ็บปวด มองเห็นสีผิดเพี้ยนหรือสีหม่นลง

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ descriptive retrospective study เก็บข้อมูลผู้ป่วยวัณโรคที่อายุมากกว่า 15 ปี จำนวน 432 ราย ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2559 ถึงวันที่ 30 กันยายน พ.ศ.2564 สืบค้นจากทะเบียนวัณโรค เวชระเบียนฐานข้อมูลโรงพยาบาลแก้งคร้อ และโปรแกรม National tuberculosis information program (NTIP) ข้อมูลที่ต้องการ ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลการวินิจฉัยและรักษาวัณโรค ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานและข้อมูลการรักษาของผู้ป่วยจะถูกวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา ข้อมูลแจกแจงใช้ความถี่และร้อยละ ข้อมูลต่อเนื่องใช้ค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation: S.D) การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเสี่ยงกับการเกิด

ภาวะแทรกซ้อน ใช้สถิติ Logistic regression รายงานด้วยค่า crude Odds ratio กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS เวอร์ชัน 25 การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัย สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดชัยภูมิ เลขที่ 02/2564

ผลการศึกษา

ตาราง 1 ข้อมูลพื้นฐานของวัณโรคปอดและนอกปอดที่อายุมากกว่า 15 ปี จำนวน 432 ราย

ข้อมูล	จำนวน(ร้อยละ)
เพศ ชาย	306(70.8%)
หญิง	123(29.2%)
อายุเฉลี่ย (ปี), (Mean±SD)	53.8(±15.6)
ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย (กิโลกรัม/ตารางเมตร), (Mean±SD)	18.9(±3.6)
ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์	24(5.5%)
สูบบุหรี่	23(5.3%)
โรคประจำตัว-เบาหวาน	113(26.1%)
ติดเชื้อเอชไอวี	30(6.9%)
โรคเก๊าท์	15(3.4%)
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	13(2.5%)
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี	11(2.5%)
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี	9(2.0%)
เป็นมะเร็ง	5(1.1%)

ผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย อายุเฉลี่ย 53.8 ปี ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ศึกษาใกล้เคียงกับผู้มีภาวะน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์ พบผู้ป่วยสูบบุหรี่และดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เพียงร้อยละ

5.3 - 5.5 เนื่องจากผู้ป่วยวัณโรคบางรายบันทึกข้อมูลด้านพฤติกรรมไม่ครบถ้วน พบผู้ป่วยเบาหวานเป็นโรคร่วมมากที่สุด ผู้ป่วยโรคมะเร็ง 5 ราย ได้แก่ มะเร็งตับ 2 ราย มะเร็งท่อน้ำดี 2 ราย และมะเร็งเต้านม 1 ราย

ตาราง 2 ข้อมูลการวินิจฉัยวัณโรค

ข้อมูล	จำนวน(ร้อยละ)
ประเภทการขึ้นทะเบียน	
ผู้ป่วยใหม่ (New)	384(89.0%)
ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ (Relapse)	35(8.1%)
ผู้ป่วยรับย้ายจากสถานพยาบาลอื่น (Transferred in)	11(2.5%)
ผู้ป่วยกลับมารักษาต่อหลังจากขาดนัด (Treatment after lost-follow up)	2(0.4%)
ชนิดของวัณโรค	
วัณโรคปอด (Pulmonary tuberculosis)	353(81.7%)
วัณโรคนอกปอด (Extrapulmonary tuberculosis)	46(10.6%)
วัณโรคแพร่กระจาย (Disseminated tuberculosis)	33(7.7%)

ตาราง 2 ข้อมูลการวินิจฉัยวัณโรค (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน(ร้อยละ)
ผลภาพรังสีทรวงอก (425 ราย)	
มีโพรงในปอด (Cavity)	232(54.5%)
รอยโรคที่ไม่ใช่โพรงในปอด (Non-cavity lesion)	172(40.4%)
ปกติ (Normal)	21(5.1%)
ผลเสมหะเอเอพี (419 ราย)	
ผลลบ	157(37.4%)
ตรวจพบเป็นจำนวนเซลล์	13(3.1%)
1+	77(18.3%)
2+	69(16.4%)
3+	103(24.8%)
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการส่งตรวจ Sputum Gene Xpert	63(14.5%)
ผลการรักษาวัณโรค	
รักษาหาย (Cured)	204(47.2%)
รักษาครบ (Completed)	164(37.9%)
โอนออก (TO)	18(4.1%)
เสียชีวิต (Death)	32(7.4%)
วัณโรคดื้อยาชนิดดื้อ MDR-TB (RR-MDR ก่อนเดือนที่ 5)	8(1.8%)
ขาดนัด (Lost to follow-up)	6(1.6%)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ พบวัณโรคปอดจำนวนมากที่สุด ผู้ป่วยร้อยละ 98.3 ได้รับการตรวจภาพรังสีทรวงอก โดยร้อยละ 95.0 พบความผิดปกติ ผู้ป่วยร้อยละ 96.9 ได้รับการตรวจเสมหะ AFB ผู้ป่วยร้อยละ 3.1 ไม่ได้ตรวจ เนื่องจากเป็นผู้ป่วยรับย้ายจากสถานพยาบาลอื่นหรือเป็นวัณโรคนอกปอด ผลเสมหะเอเอพีตรวจพบเชื้อวัณโรค ในผู้ป่วย 262 ราย หรือร้อยละ 62.5 ของผู้ได้รับการตรวจเสมหะ AFB ในผู้ป่วย AFB ตรวจเสมหะไม่พบเชื้อจำนวน 157 ราย หรือร้อยละ 37.4 จำนวนผู้ป่วยได้รับการตรวจ Sputum Gene Xpert 63 ราย (ร้อยละ 14.5 ของผู้ป่วยวัณโรคเสมหะผลลบ) ผลการรักษา ผู้ป่วยขาดนัดจำนวน 6 ราย หลังจากติดตามพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ทำงานที่ต่างจังหวัดและไม่สามารถกลับมารักษาต่อเนื่องได้

ตาราง 3 ข้อมูลของผู้ป่วยวัณโรคที่เกิดภาวะแทรกซ้อน จำนวน 72 ราย

ภาวะแทรกซ้อน	ตับอักเสบ (43 ราย)	ผื่นผิวหนัง ผิดปกติ (14 ราย)	ภาวะ น้ำตื้นคั่ง (13 ราย)	เก๊าท์อักเสบ เฉียบพลัน (7 ราย)	ภาวะการ ทรงตัว ผิดปกติ (3 ราย)	จอประสาทตา อักเสบ (2 ราย)
เพศ						
ชาย	30(41.0%)	10(14.0%)	8(10.0%)	6(8.0%)	2(4.0%)	2(4.0%)
หญิง	10(14.0%)	4(6.0%)	6(8.0%)	1(2.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)
อายุเฉลี่ย (ปี), (Mean±SD)	57(±15)	59(±13)	58(±13)	54(±12)	73(±5)	37(±0.5)
ค่าดัชนีมวลกาย (kg/m ²)	18(±3)	21(±4)	20(±3)	19(±2)	19(±2)	22(±0)
ระยะเวลาเกิดภาวะแทรกซ้อน (วัน)	14(12-20)	4.5(2-15)	14(7-25)	21(11-21)	33(30-33)	12(10-12)
ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์	4(6.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

ตาราง 3 ข้อมูลของผู้ป่วยวินโรคที่เกิดภาวะแทรกซ้อน จำนวน 72 ราย (ต่อ)

ภาวะแทรกซ้อน	ตัวอักษร (43 ราย)	ผื่นผิวหนัง ผิดปกติ (14 ราย)	ภาวะ น้ำตื้นคั่ง (13 ราย)	เก๊าท์อักเสบ เฉียบพลัน (7 ราย)	ภาวะการ ทรงตัว ผิดปกติ (3 ราย)	จอประสาทตา อักเสบ (2 ราย)
โรคประจำตัว						
เบาหวาน	17(24.0%)	2(4.0%)	8(10.0%)	1(2.0%)	2(4.0%)	1(2.0%)
โรคเก๊าท์	3(5.0%)	0(0.0%)	2(4.0%)	3(5.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV)	5(7.0%)	0(0.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HCV)	5(7.0%)	1(2.0%)	2(4.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (HIV)	8(10.0%)	1(2.0%)	1(2.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)

ผู้ป่วย 72 ราย หรือร้อยละ 16.6 ของผู้ป่วยทั้งหมดเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษาวินโรค ผู้ป่วยที่เกิดภาวะตัวอักษรและภาวะน้ำตื้นคั่งพบที่ระยะเวลา 14 วัน เนื่องจากเป็นระยะเวลาที่คลินิกโรคติดเชื้อโรงพยาบาลแก่งคร้อ ทำการนัดผู้ป่วยเพื่อตรวจการทำงานของตับหลังเริ่มยา ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการเล็กน้อย

จึงไม่ได้มาคลินิกโรคติดเชื้อก่อนวันนัด แต่ในผู้ป่วยที่รู้สึกคันหรือมีผื่นหลังกินยามาพบแพทย์ภายใน 4 วันหลังมีอาการ ผู้ป่วย 50 ราย หรือร้อยละ 69.4 ของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนต้องเปลี่ยนสูตรยา ผู้ป่วยจำนวน 22 รายเกิดภาวะแทรกซ้อนที่ไม่รุนแรงและหายได้เอง ผู้มีเบาหวานเป็นโรคร่วมเกิดภาวะแทรกซ้อนทุกชนิด

ตาราง 4 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษาวินโรค

ปัจจัยเสี่ยง	เกิดภาวะแทรกซ้อนราย		crude OR	95%CI	p-value
	เกิด จำนวน(ร้อยละ)	ไม่เกิด จำนวน(ร้อยละ)			
เพศ					
ชาย	52(16.9%)	254(83.1%)	1.09	0.62-1.91	0.776
หญิง	20(15.8%)	106(84.2%)	อ้างอิง	-	-
อายุ					
อายุมากกว่า 60 ปี	32(19.2%)	134(80.8%)	1.35	0.81-2.25	0.251
อายุน้อยกว่า 60 ปี	40(15.0%)	226(85.0%)	อ้างอิง	-	-
ค่าดัชนีมวลกาย					
ผิดปกติ (<18.5 และ ≥25)	43(17.3%)	205(82.7%)	1.12	0.67-1.88	0.664
ปกติ (กิโกรัม/ตารางเมตร)	29(15.7%)	155(84.3%)	อ้างอิง	-	-
ดื่มแอลกอฮอล์	4(16.6%)	20(83.4%)	1	0.33-3.02	>0.999
ไม่ดื่มแอลกอฮอล์	68(16.6%)	340(83.4%)	อ้างอิง	-	-
สูบบุหรี่	1(4.3%)	22(95.7%)	0.22	0.03-1.63	0.148
ไม่สูบบุหรี่	2(1.8%)	107(98.2%)	อ้างอิง	-	-
ผู้ป่วยวินโรคกลับเป็นซ้ำ	1(2.8%)	34(97.2%)	0.14	0.02-1.00	0.050
ผู้ป่วยวินโรครายใหม่	71(17.8%)	326(82.2%)	อ้างอิง	-	-
โรคประจำตัว					
เบาหวาน	28(24.7%)	85(75.3%)	2.06	1.21-3.51	0.008*
โรคเก๊าท์	6(40.0%)	9(60.0%)	3.55	1.22-10.29	0.020*
โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	2(15.3%)	11(84.7%)	0.91	0.20-4.18	0.900
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี	5(55.5%)	4(44.5%)	6.64	1.74-25.38	0.006*
ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี	7(63.6%)	4(36.4%)	9.59	2.73-33.68	<0.001*
ติดเชื้อเอชไอวี	10(33.3%)	20(66.7%)	2.74	1.23-6.14	0.014*

ตาราง 4 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษาวัณโรค (ต่อ)

ปัจจัยเสี่ยง	เกิดภาวะแทรกซ้อนราย		crude OR	95%CI	p-value
	เกิด จำนวน(ร้อยละ)	ไม่เกิด จำนวน(ร้อยละ)			
ชนิดของวัณโรค					
วัณโรคปอด	58(16.4%)	295(83.6%)	อ้างอิง	-	-
วัณโรคนอกปอด	9(19.5%)	37(80.5%)	1.24	0.57-2.70	0.593
วัณโรคแพร่กระจาย	5(15.1%)	28(84.9%)	0.91	0.34-2.45	0.849
ผลเสมหะเอเอฟบี					
ตรวจพบเชื้อวัณโรค	42(15.2%)	233(84.8%)	0.76	0.46-1.28	0.304
ผลลบ	30(19.1%)	127(80.9%)	อ้างอิง	-	-
ผลภาพรังสีทรวงอก					
มีโพรงในปอด	35(15.0%)	197(85.0%)	0.57	0.20-1.65	0.299
รอยโรคที่ไม่ใช่โพรงในปอด	31(18.0%)	141(82.0%)	0.70	0.24-2.07	0.522
ปกติ	5(23.8%)	16(76.2%)	อ้างอิง	-	-

วิจารณ์

จากวัตถุประสงค์หลักของการศึกษา คือ ค้นหาและวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษา วัณโรคในโรงพยาบาลแก้งคร้อ จังหวัดชัยภูมิ ผลการศึกษาพบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนอย่างมีนัยสำคัญ และสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา คือ โรคเบาหวาน⁽¹¹⁻¹²⁾ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี⁽¹²⁾ และซี⁽¹⁴⁾ และการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี⁽¹³⁾ อีกปัจจัยหนึ่ง คือ โรคเก๊าท์ซึ่งไม่พบการศึกษาว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงมาก่อน อุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนในการศึกษานี้น้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมาเนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษามีจำนวนจำกัด รวมถึงข้อมูลด้านพฤติกรรม การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่ไม่ครบถ้วนในผู้ป่วยบางราย

ผู้ป่วยวัณโรคที่มีเบาหวานเป็นโรคร่วม จำนวน 113 ราย หรือร้อยละ 26.1 ของผู้ป่วยทั้งหมด อายุเฉลี่ย 54(±10) ปี ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 19(±3) กิโลกรัมต่อตารางเมตร เกิดภาวะแทรกซ้อน 28 ราย หรือร้อยละ 24.7 ของผู้ป่วยเบาหวานในการศึกษา crude Odds ratio 2.06(1.21 - 3.51) พบภาวะแทรกซ้อนทุกชนิด มีการศึกษาในประเทศอินเดียที่ผลการศึกษาคล้ายคลึงกัน คือ ผู้ป่วยวัณโรคที่มีเบาหวานร่วมเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษาถึงร้อยละ 70⁽¹⁶⁾ กลไกเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immunity) ของผู้ป่วยเบาหวานมีการตอบสนองต่อการติดเชื้อวัณโรคสูงกว่า

ผู้ป่วยวัณโรคที่ไม่มีเบาหวานร่วม เม็ดเลือดขาวหลัง cytokine ในปริมาณมากทำให้เกิดการอักเสบทั่วร่างกาย อาจเป็นสาเหตุการเกิดภาวะผื่นผิวหนังผิดปกติ ตับอักเสบ ภาวะน้ำตาลคั่ง และเก๊าท์อักเสบเฉียบพลัน⁽¹⁷⁾ ผู้ป่วยมีภาวะการทรงตัวผิดปกติในการศึกษานี้เป็นผู้สูงอายุที่มีภาวะไตเสื่อมเรื้อรังทั้ง 3 ราย มีเบาหวานเป็นโรคร่วม 2 ราย อุบัติการณ์ร้อยละ 0.6 น้อยกว่าอุบัติการณ์จากการศึกษาที่ผ่านมาคือร้อยละ 3 - 6⁽⁷⁾ คาดว่าเกิดจากการทำงานของไตบกพร่องทำให้ผู้ป่วยกำจัดสเตรปโตมัยซินออกจากร่างกายได้ช้าลง ผู้ป่วยเส้นประสาทตาอักเสบทั้งหมด 2 ราย อุบัติการณ์ร้อยละ 0.4 ซึ่งน้อยกว่าอุบัติการณ์จากการศึกษาที่ผ่านมาคือร้อยละ 1 - 2 ผู้ป่วย 1 ราย อายุ 38 ปี เป็นโรคความดันโลหิตสูงร่วมกับเป็นเบาหวานจอประสาทตา (diabetic retinopathy) อยู่เดิม ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเส้นประสาทตาอักเสบ⁽⁸⁾ ผู้ป่วยรายที่สองอายุ 37 ปี มีภาวะแพ้อาหารอิมมูโนทอล โดยพบทั้งผื่นผิวหนังผิดปกติและเส้นประสาทตาอักเสบ ผู้ป่วยทั้ง 2 ราย การมองเห็นกลับเป็นปกติภายในระยะเวลา 3 สัปดาห์หลังหยุดอิมมูโนทอล

ผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วม จำนวน 30 ราย หรือร้อยละ 6.9 ของผู้ป่วยทั้งหมด อายุเฉลี่ย 40(±10) ปี ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 18(±3) กิโลกรัมต่อตารางเมตร เป็นการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี 4 ราย ติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี 3 ราย ผู้ติดเชื้อวัณโรคร่วมกับ

เอชไอวีเกิดภาวะแทรกซ้อน 10 ราย หรือร้อยละ 33.3 ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีในการศึกษา crude Odds ratio 2.74 (1.23 - 6.14) พบภาวะแทรกซ้อน คือ ผื่นผิวหนัง ผิดปกติ 1 ราย ตับอักเสบ 8 ราย และตับอักเสบร่วมกับภาวะน้ำตาลคั่ง 1 ราย สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา คือ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนสูง เนื่องจากภาวะภูมิคุ้มกันถดถอยของผู้ป่วยความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนจากยารักษาวัณโรคหรือยาต้านไวรัส ความเสี่ยงต่ออันตรายระหว่างยารักษาวัณโรคและยาต้านไวรัส การติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อน⁽¹⁸⁾ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีร่วมกับผู้ติดเชื้อเอชไอวี⁽¹⁹⁾ โดยในผู้ป่วยเอชไอวีที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีเกิดภาวะแทรกซ้อนจำนวน 4 ราย จาก 7 ราย

ผู้ป่วยวัณโรคที่มีเก๊าท์เป็นโรคร่วม จำนวน 15 ราย หรือร้อยละ 3.5 อายุเฉลี่ย 55(±13) ปี ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 19±3 กิโลกรัมต่อตารางเมตร เกิดภาวะแทรกซ้อน 6 ราย หรือ ร้อยละ 40.0 crude Odds ratio 3.55 (1.22 - 10.29) ภาวะแทรกซ้อนที่พบ คือ ตับอักเสบ 2 ราย ภาวะน้ำตาลคั่ง 1 ราย ตับอักเสบร่วมกับภาวะน้ำตาลคั่ง 1 ราย เก๊าท์อักเสบเฉียบพลัน 3 ราย ผู้ป่วยโรคเก๊าท์ที่ใช้สูตรยา 2HRZE/4HR จำนวน 6 ราย ต้องเปลี่ยนสูตรการรักษาเนื่องจากภาวะแทรกซ้อน 4 ราย ในผู้ป่วยโรคเก๊าท์ที่ใช้สูตรยา 2HRE/7HR จำนวน 7 ราย พบตับอักเสบไม่รุนแรงจำนวน 2 ราย ผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ตับปกติหลังครบระยะเข้มข้นของการรักษาและรักษานานหรือครบ สอดคล้องกับการศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ ซึ่งพบว่าการใช้ยาไพราซิโนไมด์ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษาวินโรคอย่างมีนัยสำคัญ โดยผู้ป่วยในการศึกษาเกิดภาวะแทรกซ้อนร้อยละ 55 ได้แก่ ภาวะตับอักเสบ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ผื่นผิวหนัง ผิดปกติ และปวดข้อ⁽⁶⁾ สาเหตุคาดว่าผู้ป่วยโรคเก๊าท์ที่มีภาวะกรดยูริก ในเลือดสูง อยู่เดิม (hyperuricemia) เมื่อใช้ยาไพราซิโนไมด์ทำให้กรดยูริกในเลือดสูงมากขึ้นจาก 2 กลไก คือ ไพราซิโนไมด์ ยับยั้งการขับกรดยูริกทางท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) และไพราซิโนเอต (pyrazinoate) ซึ่งเป็นสารที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงสภาพของไพราซิโนไมด์กระตุ้นให้เกิดการดูดกลับของกรดยูริกจากท่อไตส่วนต้นมากขึ้น ทำให้เกิดภาวะเก๊าท์อักเสบเฉียบพลัน⁽²⁰⁾ อุบัติการณ์ไพราซิโนไมด์กระตุ้นให้เกิดภาวะเก๊าท์อักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ไม่มี

ประวัติโรคเก๊าท์มาก่อนในการศึกษานี้มีจำนวน 4 ราย ระดับกรดยูริกเฉลี่ยในผู้ป่วยมีอาการเก๊าท์อักเสบเฉียบพลัน พบว่าสูงถึง 10.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร นอกจากนี้ระดับกรดยูริกยังเป็นตัวบ่งชี้ระดับของภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ซึ่งเป็นภาวะที่มีความไม่สมดุลระหว่างอนุมูลอิสระกับระบบต้านออกซิเดชันในร่างกายทำให้ดีเอ็นเอหรือเซลล์ถูกทำลาย มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่กรดยูริกในเลือดสูงสัมพันธ์กับระดับเอนไซม์ตับอะลานีน อะมิโนทรานสเฟอเรส (ALT) ที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ⁽²¹⁾ ผู้ป่วยโรคเก๊าท์ในการศึกษาที่มีภาวะตับอักเสบหรือภาวะน้ำตาลคั่งมีระดับกรดยูริกเฉลี่ย 7.8(±2.4) มิลลิกรัม/เดซิลิตร

ผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จำนวน 11 ราย หรือร้อยละ 2.5 ของผู้ป่วยทั้งหมด อายุเฉลี่ย 46±8 ปี ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22±3 กิโลกรัมต่อตารางเมตร เกิดภาวะแทรกซ้อน 7 ราย หรือร้อยละ 63.6 ของผู้ติดเชื้อไวรัสตับบีในการศึกษา crude Odds ratio 9.59 (2.73 - 33.68) พบภาวะแทรกซ้อน คือ ผื่นผิวหนัง ผิดปกติ 1 ราย ตับอักเสบ 4 ราย ภาวะน้ำตาลคั่ง 1 ราย และตับอักเสบร่วมกับภาวะน้ำตาลคั่ง 1 ราย สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา คือ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบบระหว่างรักษาวินโรค⁽¹⁴⁾ แต่กลไกการเกิดผื่นผิวหนัง ผิดปกติอาจเกิดจากยาวัณโรคเอง

ผู้ป่วยวัณโรคที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีรวมจำนวน 9 ราย หรือร้อยละ 2.0 ของผู้ป่วยทั้งหมด อายุเฉลี่ย 47(±10) ปี ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 17(±2) กิโลกรัมต่อตารางเมตร เกิดภาวะแทรกซ้อน 5 ราย หรือ ร้อยละ 55.5 ของผู้ติดเชื้อไวรัสตับบีในการศึกษา crude Odds ratio 6.64 (1.74-25.38) พบภาวะแทรกซ้อน คือ ตับอักเสบ 4 ราย และตับอักเสบร่วมกับภาวะน้ำตาลคั่ง 1 ราย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาการวิเคราะห์อภิมานที่ผ่านมา คือ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตับอักเสบบระหว่างรักษาวินโรคอย่างมีนัยสำคัญ⁽²²⁾ รวมถึงกลุ่มผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในการศึกษามีภาวะน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์ เป็นอีกปัจจัยหนึ่งทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน⁽¹⁰⁾

สรุป

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษาวัณโรคในโรงพยาบาลแก้งคร้อ คือ โรคเบาหวาน การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี การติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและโรคเก๊าท์

ข้อจำกัด

1. มีการเก็บข้อมูลพฤติกรรมกรดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์หรือการสูบบุหรี่ไม่ครบถ้วน
2. ประชากรในการศึกษามีจำนวนจำกัด เนื่องจากเป็นการศึกษาในโรงพยาบาลชุมชน

ข้อเสนอแนะ

1. ในกลุ่มผู้ป่วยที่ขาดการรักษาเนื่องจากไปทำงานต่างจังหวัดควรมีการประสานงานต่อเนื่องระดับจังหวัดเพื่อการดูแลรักษาและควบคุมวัณโรค
2. กลุ่มผู้ป่วยวัณโรคที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนตามการศึกษา จะได้รับการแนะนำให้เฝ้าระวังผลข้างเคียงจากยาอย่างละเอียดจากทีมสหวิชาชีพ และนัดติดตามอาการหลังเริ่มยาวัณโรคไวขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. [Internet]. [Cited 2022 March 2]. Available from: URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
2. Cusack RP, Chawke L, O'Brien DJ, O'Connor B, O'Connor TM. Predictors of hepatotoxicity among patients treated with antituberculous medication. *QJM* 2017;110(4):219-25. doi: 10.1093/qjmed/hcw160.
3. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(11):1472-7. doi: 10.1164/rccm.200206-626OC.
4. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(8):935-52. doi: 10.1164/rccm.200510-1666ST.
5. No authors listed. A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. Tuberculosis Research Centre, Madras, and National Tuberculosis Institute, Bangalore. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(1): 27-33. doi: 10.1164/arrd.1986.134.1.27.
6. Kwon BS, Kim Y, Lee SH, Lim SY, Lee YJ, Park JS, et al. The high incidence of severe adverse events due to pyrazinamide in elderly patients with tuberculosis. *PLoS One* 2020; 15(7):e0236109. doi: 10.1371/journal.pone.0236109.
7. Ahmed M, Mishra A, Sawlani KK, Verma V, Garg R, Singh HP, et al. Clinical Predictors of Streptomycin-Vestibulotoxicity. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;68(3): 359-66. doi: 10.1007/s12070-015-0949-x.
8. Chamberlain PD, Sadaka A, Berry S, Lee AG. Ethambutol optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28(6):545-51. doi: 10.1097/ICU.0000000000000416.
9. Resende LS, Santos-Neto ET. Risk factors associated with adverse reactions to antituberculosis drugs. *J Bras Pneumol* 2015; 41(1):77-89. doi: 10.1590/S1806-3713201500100010.
10. Chung-Delgado K, Revilla-Montag A, Guillen-Bravo S, Velez-Segovia E, Soria-Montoya A, Nuñez-Garbin A, et al. Factors associated with anti-tuberculosis medication adverse effects: a case-control study in Lima, Peru. *PLoS One* 2011;6(11): e27610. doi: 10.1371/journal.pone.0027610.

11. Han XQ, Pang Y, Ma Y, Liu YH, Guo R, Shu W, et al. Prevalence and Risk Factors Associated with Adverse Drug Reactions among Previously Treated Tuberculosis Patients in China. *Biomed Environ Sci* 2017; 30(2):139-42. doi: 10.3967/bes2017.018.
12. Castro AT, Mendes M, Freitas S, Roxo PC. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years. *Rev Port Pneumol (2006)* 2015;21(3):144-50. doi: 10.1016/j.rppnen.2014.08.004.
13. Kwan CK, Ernst JD. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin Microbiol Rev* 2011;24(2):351-76. doi: 10.1128/CMR.00042-10.
14. Lomtadze N, Kupreishvili L, Salakaia A, Vashakidze S, Sharvadze L, Kempker RR, et al. Hepatitis C virus co-infection increases the risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One* 2013;8(12):e83892. doi: 10.1371/journal.pone.0083892.
15. Ray S, Talukdar A, Kundu S, Khanra D, Sonthalia N. Diagnosis and management of miliary tuberculosis: current state and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9: 9-26. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S29179>
16. Siddiqui AN, Khayyam KU, Sharma M. Effect of Diabetes Mellitus on Tuberculosis Treatment Outcome and Adverse Reactions in Patients Receiving Directly Observed Treatment Strategy in India: A Prospective Study. *Biomed Res Int* 2016;2016:7273935. doi: 10.1155/2016/7273935.
17. Yorke E, Atiase Y, Akpalu J, Sarfo-Kantanka O, Boima V, Dey ID. The Bidirectional Relationship between Tuberculosis and Diabetes. *Tuberc Res Treat* 2017;2017:1702578. doi: 10.1155/2017/1702578.
18. Schutz C, Meintjes G, Almajid F, Wilkinson RJ, Pozniak A. Clinical management of tuberculosis and HIV-1 co-infection. *Eur Respir J* 2010;36(6): 1460-81. doi: 10.1183/09031936.00110210
19. Sirinak C, Kittikraisak W, Pinjeesekikul D, Charusuntornsri P, Luanloed P, Srisuwanvilai LO, et al. Viral hepatitis and HIV-associated tuberculosis: risk factors and TB treatment outcomes in Thailand. *BMC Public Health* 2008;8:245. doi: 10.1186/1471-2458-8-245.
20. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(2):192-202. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283438e13.
21. Afzali A, Weiss NS, Boyko EJ, Ioannou GN. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2010;52(2):578-89. doi: 10.1002/hep.23717.
22. Zheng J, Guo MH, Peng HW, Cai XL, Wu YL, Peng XE. The role of hepatitis B infection in anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis of cohort studies. *Epidemiol Infect* 2020;148:e290. doi: 10.1017/S0950268820002861.