

อัตราการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก  
ฐานข้อมูลศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ  
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข\*

Rate of Severe Cutaneous Adverse Reactions Due to First Line  
Anti-Tuberculosis Drugs: Health Product Vigilance Center Database;  
The Food and Drug Administration, Ministry of Public Health

Received:	April	25, 2019
Revised:	August	28, 2019
Accepted:	September	3, 2019

ทิพสิริ ไชยคง (Tipsiri Chaikong)\*\*

วิชัย สันติมาลีวรกุล (Wichai Santimaleeworagun)\*\*\*

นัทที พรประภา (Nattee Phornprapa)\*\*\*\*

บทคัดย่อ

ปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง (Severe cutaneous adverse reactions; SCARs) เป็นปฏิกิริยาที่สามารถส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บ การนอนโรงพยาบาล และการเสียชีวิต การเกิด SCARs ในผู้ป่วยวัณโรคมีผลให้ผู้ป่วยต้องหยุดยา และส่งผลสืบเนื่องทำให้การรักษาล้มเหลว มีการแพร่กระจายเชื้อไปสู่ผู้อื่น และเพิ่มโอกาสการเกิดเชื้อดื้อยาได้ งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอัตราการเกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกในประเทศไทยวิธีการศึกษาเป็นการทบทวนย้อนหลังข้อมูลปฏิกิริยาข้างเคียงจากยาต้านวัณโรคที่เกิดเหตุการณ์ตั้งแต่ 1 มกราคม 2555 ถึง 31 ธันวาคม 2559 ซึ่งข้อมูลดังกล่าวได้รับจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข กลุ่มศึกษาคือรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของผู้ที่ใช้ยาต้านวัณโรคทางเลือกแรก ได้แก่ Isoniazid (INH), Rifampin (RMP), Ethambutol (EMB), Pyrazinamide (PZA), Streptomycin (Sm) และต้องเป็นรายงานที่ถูกประเมินว่าเกิด SCARs อย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Drug Reactions with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) และ Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) ผลการศึกษาพบรายงานผู้ป่วยเกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทาง

\* วัตถุประสงค์การเขียนบทความ: เพื่อเผยแพร่ผลงานวิจัย

\*\* นักศึกษา ปริญญาโท ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

(Graduate student, Faculty of pharmacy, Silpakorn University, [chaikong\\_t@silpakorn.edu](mailto:chaikong_t@silpakorn.edu), Tel 089-656487)

\*\*\* เภสัชกร รองศาสตราจารย์ ดร. ประจำภาควิชาเภสัชกรรม มหาวิทยาลัยศิลปากร

(Associate Professor Dr., Faculty of pharmacy, Silpakorn University, [swichai1234@gmail.com](mailto:swichai1234@gmail.com),

Tel 081-4426713 )

\*\*\*\* เภสัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ประจำภาควิชาเภสัชกรรม มหาวิทยาลัยศิลปากร

(Assistant Professor Dr., Faculty of pharmacy, Silpakorn University, [PHORNPRAPA\\_N@su.ac.th](mailto:PHORNPRAPA_N@su.ac.th),

Tel 086-9991111 )

เลือกแรก 229 คน คำนวณอัตราการเกิด SCARs ได้ 5-6 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี SJS เป็น SCARs ที่พบสูงสุด ประมาณการอัตราการเกิดอยู่ระหว่าง 6-8 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี ขณะที่ TEN, DRESS และ AGEP สามารถประมาณการอัตราการเกิดได้ 1-3, 1-3, และ 0-2 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คน ต่อปีตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยใน โดยพบว่าประเภทของผู้ป่วย (ผู้ป่วยในหรือนอก) มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์ภายหลังเกิด SCARs ( $p = 0.017$ ) RMP และ INH เป็นยาสาเหตุหลักของการเกิด SCARs ในผู้ป่วยโดยพบร้อยละ 23.30 และ 21.36 ตามลำดับ ขณะที่ EMB, S, PZA พบร้อยละของการเกิด SCARs ร้อยละ 19.42, 19.42, และ 16.50 ตามลำดับ ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SJS, TEN, DRESS, และ AGEP มีมัธยฐานที่ 15, 36, 31 และ 22 วันตามลำดับ พิจารณายาต้านวัณโรคทางเลือกแรกแต่ละตัวที่เป็นสาเหตุการเกิด SJS พบว่ามัธยฐานระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ INH, RMP, EMB, PZA, และ Sm จนเกิด SJS เท่ากับ 12, 6, 19, 11 และ 14 วันตามลำดับ โดยระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ RMP จนเกิด SJS สั้นกว่ายาต้านวัณโรคตัวอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.014$ )

**คำสำคัญ :** SCARs วัณโรค ยาต้านวัณโรค ปฏิบัติทางผิวหนัง

## Abstract

Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs) are a group of life threatening adverse drug reactions which lead to morbidity, mortality and hospitalization. Occurrence of SCARs in tuberculosis patient results in treatment interruption, subsequently, treatment failure, transmission to others, and developing of drug resistance. The objective of this study is to examine rate of SCARs due to first line anti-tuberculosis drugs in Thailand. The spontaneous adverse drug reactions reports of patients receiving first line anti-tuberculosis drugs during Jan 1<sup>st</sup>, 2012-Dec 31<sup>st</sup>, 2016 were comprehensively reviewed. Data was provided by Health Product Vigilance Center database, Thai Food and Drug Administration, Ministry of Public Health. The study group was the spontaneous adverse drug reactions reports of patients receiving first line anti-tuberculosis drugs [Isoniazid (INH), Rifampin (RMP), Ethambutol (EMB), Pyrazinamide (PZA), Streptomycin (Sm)]. SCARs were defined as patients with Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) and Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP). A total of 229 SCARs events was reported. Rate of SCARs were 5-6 person/10,000 person/ year. SJS was the most common SCARs type found with estimated rate of 6-8 person/10,000 person/ year. Whereas estimated rate of TEN, DRESS and AGEPE were 1-3, 1-3, and 0-2 person/10,000 person/ year, respectively. Majority of patients with SCARs were the inpatient subjects. A significant relationship between patient types (IPD vs. OPD) and SCARs types was found ( $p = 0.017$ ). The main suspected drug causes of SCARs were RMP (23.30%) and INH (21.36%), following by EMB (19.42%), S (19.42%), PZA (16.50%). The median time to onset were 15, 36, 31, and 22 days for SJS, TEN, DRESS and

AGEP, respectively. The median onset time of SJS due to INH, RMP, EMB, PZA, and Sm were 12, 6, 19, 11, and 14 days, respectively. RMP was associated with shorter time to SJS onset than other first line anti-tuberculosis drugs ( $p=0.014$ ).

**Keywords:** SCARs, SJS, TEN, DRESS, AGEP, Tuberculosis, Anti-tuberculosis

## บทนำ

ผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยาวัณโรคทางเลือกแรก สามารถเกิดอาการไม่พึงประสงค์ร้อยละ 8-85 โดยปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ยาวัณโรคทุกตัวสามารถเป็นสาเหตุของการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังได้ ปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงจากยา (severe cutaneous adverse reactions; SCARs) คือผื่นใด ๆ ก็ตามที่มีอันตรายต่อชีวิตซึ่งมีสาเหตุมาจากการได้รับยา ครอบคลุมผื่น acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), Stevens-Johnson syndrome (SJS), and toxic epidermal necrolysis (TEN) (Duang et al., 2017) มีรายงานอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ปรากฏผื่น SJS, TEN, DRESS, AGEP เท่ากับ 10% ขึ้นไป, 10-40%, 5-10% และน้อยกว่า 5% ตามลำดับ ผู้ป่วยชาวไทยที่เกิดผื่น TEN มีรายงานอัตราการเสียชีวิตเท่ากับ 11% มัชยฐานของระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลเท่ากับ 21.9 วัน มูลค่าการรักษาในผู้ป่วยที่เกิดผื่น SJS หรือ TEN อยู่ระหว่าง \$20,000-\$54,000 ต่อคน ขณะที่ผู้ที่ไม่เกิด SJS หรือ TEN มูลค่าการรักษาประมาณ \$11,000 ต่อคน (Hsu et al., 2016)

เมื่อเกิดผื่นที่มีอาการตามระบบหรือมีอาการตามเยื่อต่างๆ ร่วมแนวทางการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยวัณโรคในประเทศไทย พ.ศ. 2561 (กรมการแพทย์, 2561) แนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาวัณโรคทุกชนิดซึ่งการหยุดยาด้านวัณโรคนี้ส่งผลต่อการรักษาวัณโรค โดยพบว่าการหยุดยาวัณโรคในระยะเข้มข้นของการรักษาสัมพันธ์กับการล้มเหลวในการรักษา การเสียชีวิต การพัฒนาเป็นเชื้อดื้อยา รวมถึงเพิ่มโอกาสการแพร่เชื้อไปสู่ผู้อื่นเมื่อหยุดยาภายใน 2 อาทิตย์แรกของการรักษา

การศึกษาอัตราการเกิด SCARs จากยาด้านวัณโรคในปัจจุบันยังมีไม่มากนัก ในประเทศตุรกีพบว่าผู้ป่วยวัณโรคเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังที่รุนแรงจนต้องหยุดยาด้านวัณโรค ร้อยละ 0.3 ของผู้ป่วยวัณโรคที่เข้าร่วมการศึกษา การศึกษาในประเทศอินเดียพบว่ามีผู้ป่วยที่ใช้ยาวัณโรคทางเลือกแรกและเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังที่รุนแรง ร้อยละ 0.83 จากผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด สำหรับประเทศไทยนั้นยังไม่มีการศึกษาที่มีวัตถุประสงค์เพื่อหาอัตราการเกิด SCARs จากยาวัณโรคทางเลือกแรกโดยเฉพาะเจาะจง มีเพียงการศึกษาที่รายงานอุบัติการณ์การเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังจากยาด้านวัณโรค พบว่ามีรายงานการเกิด SJS ร้อยละ 0.37 และการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ร่วมกับวัณโรค พบว่ามีรายงานเกิด SJS และ TEN ร้อยละ 0.65 และ 0.33 ตามลำดับ (ชานิดา, 2555; Boonyagars, 2017; Gulbay, 2006; Kansal & Goel, 2013)

การศึกษาการเกิด SCARs ในไทยนั้นเป็นการเก็บข้อมูลจากบางโรงพยาบาลซึ่งไม่สามารถสะท้อนภาพรวมข้อมูลของทั้งประเทศ ด้วยเหตุดังกล่าวงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาอัตราการเกิด SCARs และคุณลักษณะของ SCARs ที่พบจากการได้รับยาด้านวัณโรคทางเลือกแรกในผู้ป่วยวัณโรคในไทย โดยใช้ข้อมูลจาก

ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ (Health Product Vigilance Center; HPVC) สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งเป็นหน่วยงานที่เก็บรวบรวมข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากทั่วประเทศ เพื่อสะท้อนภาพรวมการเกิด SCARs ของผู้ป่วยวัณโรคในไทย โดยมุ่งหวังที่จะนำข้อมูลเหล่านี้ไปใช้ในการดูแล เฝ้าระวังการเกิด SCARs ในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านวัณโรคต่อไป

### Materials and Methods /วิธีการศึกษา(หรือ)วิธีวิจัย

การศึกษานี้เป็นการทบทวนย้อนหลังข้อมูลการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกในผู้ป่วยวัณโรค ที่แสดงรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ตั้งแต่ 1 มกราคม 2555 ถึง 31 ธันวาคม 2559 โดยใช้ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งเป็นหน่วยงานที่เก็บรวบรวมการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาจากทั้งภาครัฐและภาคเอกชนทั่วประเทศ อันมีเกณฑ์การคัดเลือกรายงานเข้าการศึกษา ดังนี้

1. เป็นรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกทั้ง 5 ตัว ซึ่งประกอบไปด้วย Isoniazid (INH), Rifampin (RMP), Pyrazinamide (PZA), Ethambutol (EMB) และ Streptomycin (Sm) เป็นสาเหตุของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

2. เป็นรายงานที่แสดงการเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง ได้แก่ Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), Drug reaction with eosinophilia and Systemic symptoms/ Drug-induced hypersensitivity syndrome (DRESS/ DIHS), Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP)

รายงานที่มีการบันทึกข้อมูลไม่สมบูรณ์ เช่น ขาดรายละเอียดของข้อมูลใดข้อมูลหนึ่งในต่อไปนี้ วันที่รายงาน เพศ อายุ ประวัติแพ้ยา ชื่อยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุ วันที่เริ่มยา วันที่หยุดยา วันที่เกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง ปฏิกิริยาทางผิวหนังที่พบ ผลประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาและปฏิกิริยาทางผิวหนัง ความร้ายแรงของอาการ ผลลัพธ์ของผู้ป่วยจากปฏิกิริยาทางผิวหนัง จะถูกคัดออกจากการศึกษา นอกจากนี้รายงานที่เกิดในผู้ป่วยรายเดียวกันในเหตุการณ์เดียวกัน หากมีรายงานซ้ำ จะถูกรวมให้เป็นหนึ่งเหตุการณ์

อัตราการเกิด SCARs ในแต่ละปี เป็นการคำนวณเทียบกับจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยาจากสองแหล่งข้อมูล คือ ข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนกับสำนักวัณโรคประเทศไทย และข้อมูลจำนวนรายงานจาก Global Tuberculosis Report ขององค์การอนามัยโลก โดยใช้สูตร

$$\text{อัตราการเกิด SCARs แต่ละปี} = \frac{\text{จำนวนผู้ป่วยที่เกิด SCARs ในแต่ละปี}}{\text{จำนวนผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนแต่ละปี}} \times 10,000$$

การรายงานอัตราการเกิด SCARs จะรายงานในหน่วย คนต่อ 10,000 คนต่อปี วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย จำนวนเหตุการณ์ SCARs ผลลัพธ์ภายหลังเกิด SCARs ยาที่เป็นสาเหตุของ SCARs ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดผื่น (onset) โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิตหรือมัธยฐาน)

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างประเภทของ SCARs และลักษณะประชากรที่เป็นตัวแปรจัดประเภท (categorical variable) เช่น เพศ ประวัติแพ้ยา ประวัติโรคร่วม เป็นต้น จะใช้ Chi-square หรือ Fisher's Exact test ตามความเหมาะสม ขณะที่การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างประเภทของ SCARs และลักษณะประชากรที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variable) เช่น อายุ ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SCARs แต่ละประเภท จะใช้ Mann-Whitney U test หรือ Kruskal-Wallis test ตามความเหมาะสม โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS version 1.0.1-g818227 และ โปรแกรม R version 3.5.1

### ผลการศึกษา (หรือ) ผลการวิจัย

#### ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากข้อมูลรายงานอาการไม่พึงประสงค์ตั้งแต่ปีพ.ศ.2555-2559 พบรายงานคู่ยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกและ SCARs ทั้งหมด 352 คู่ เมื่อคัดกรองและรวมเหตุการณ์ที่ซ้ำกัน พบว่ามีรายงานผู้ป่วยที่เกิด SCARs ทั้งสิ้น 233 คน พบรายงานที่ไม่สมบูรณ์ 4 คน จึงมีรายงานผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา 229 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่เกิด SCARs ในปีพ.ศ. 2555, 2556, 2557, 2558 และ 2559 จำนวน 47, 66, 37, 38 และ 41 คน ตามลำดับ

จากผลการศึกษาพบว่า ในจำนวนผู้ป่วยที่เกิด SCARs ทั้ง 5 ปี พบ SCARs ชนิด SJS ร้อยละ 68.56, TEN ร้อยละ 14.41, DRESS ร้อยละ 13.97, และ AGEP ร้อยละ 3.06 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย มีอายุระหว่าง 19-89 ปี (มีฐานอายุของผู้ป่วยที่เกิด SCARs แต่ละชนิดอยู่ระหว่าง 40-47 ปี และมีมีฐานรวม 45 ปี) ไม่มีประวัติแพ้ยา ไม่มีโรคร่วม และเป็นผู้ป่วยใน ดังแสดงในตารางที่ 1

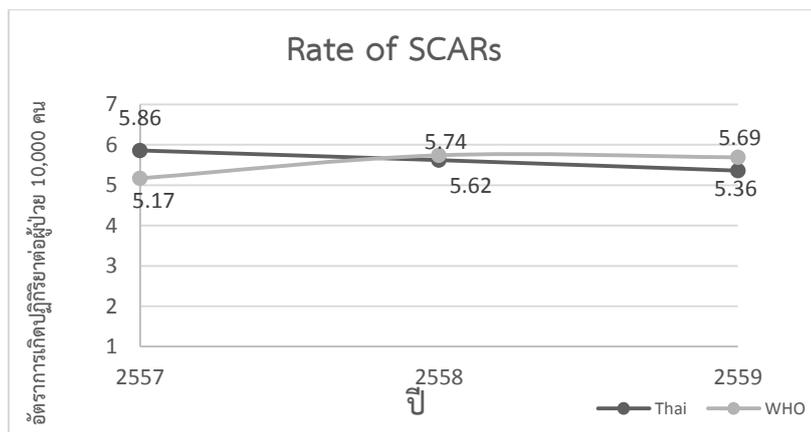
ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เกิด SCARs ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555 ถึง 2559 (N=229)

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย 5 ปี		SCARs Types; คน(ร้อยละ)				Total	p-value
		SJS	TEN	DRESS	AGEP		
		157(68.56)	33(14.41)	32(13.97)	7(3.06)	229(100)	
เพศ	ชาย	94(70.68)	21(15.79)	17(12.78)	1(0.75)	133(100)	0.081
	หญิง	63(65.63)	12(12.50)	15(15.63)	6(6.25)	96(100)	
อายุ (median; ปี)		45	40	47	46	45	0.913
ประวัติแพ้ยา	มี	18(72.00)	2(8.00)	4(16.00)	1(4.00)	25(100)	0.166
	ไม่มี	126(71.19)	25(14.12)	22(12.43)	4(2.26)	177(100)	
	ไม่ทราบ	13(48.15)	6(22.22)	6(22.22)	2(7.41)	27(100)	
อาการอื่น/ โรคร่วม	มี	37(64.91)	12(21.05)	4(7.02)	4(7.02)	57(100)	0.005*
	ไม่มี	93(73.23)	13(10.24)	21(16.54)	0(0)	127(100)	
	ไม่ทราบ	27(60.00)	8(17.78)	7(15.56)	3(6.67)	45(100)	
ประเภท ผู้ป่วย	ผู้ป่วยใน	124(64.58)	31(16.15)	30(15.63)	7(3.65)	192(100)	0.037
	ผู้ป่วยนอก	33(89.19)	2(5.41)	2(5.41)	0(0)	37(100)	

หมายเหตุ \* ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05

### อัตราการเกิด SCARs จากยาด้านวัณโรคทางเลือกแรก

อัตราการเกิด SCARs ในปี 2557-2559 อยู่ระหว่าง 5 ถึง 6 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คน ต่อปี เมื่อพิจารณาในรายละเอียดประเภทของ SCARs พบว่า SJS เป็น SCARs ที่พบสูงสุดในการศึกษานี้ โดยทั้งข้อมูลจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไต่อยจากศูนย์วัณโรคและ WHO มีอัตราการเกิดใกล้เคียงกัน คือ SJS อยู่ระหว่าง 3 ถึง 5 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี ส่วนอัตราการเกิด TEN, DRESS และ AGEP อยู่ระหว่าง 1 ถึง 2 คน, 1 ถึง 2 คน และ 0 ถึง 1 คน ต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี ตามลำดับรูปที่ 1 แสดงอัตราการเกิด SCARs ในปี 2557-2559



รูปที่ 1 อัตราการเกิด SCARs ต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี ในปีพ.ศ. 2557-2559

เมื่อพิจารณาในรายละเอียดประเภทของ SCARs พบว่า SJS เป็น SCARs ที่พบสูงสุดในการศึกษานี้ โดยทั้งข้อมูลจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไต่อยจากศูนย์วัณโรคและ WHO มีอัตราการเกิดใกล้เคียงกัน คือ SJS อยู่ระหว่าง 3 ถึง 5 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี ส่วนอัตราการเกิด TEN, DRESS และ AGEP อยู่ระหว่าง 1 ถึง 2 คน, 1 ถึง 2 คน และ 0 ถึง 1 คน ต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 อัตราการเกิด SCARs ต่อผู้ป่วย 10,000 คน ต่อปี (ปีพ.ศ. 2557-2559)

SCARs types	2555		2556		2557			2558			2559			Total
	คน	rate	คน	rate	คน	rate		คน	rate		คน	rate		
						Thai* (63141)	WHO** (71618)		Thai* (67572)	WHO** (66179)		Thai* (76468)	WHO** (72014)	
SJS	35	-	49	-	25	4.11	3.49	23	3.49	3.48	25	3.27	3.47	157
TEN	4	-	11	-	9	1.48	1.26	5	0.76	0.76	4	0.52	0.56	33
DRESS	8	-	6	-	3	0.49	0.42	5	0.76	0.76	10	1.31	1.39	32
AGEP	0	-	0	-	0	0.00	0.00	5	0.76	0.76	2	0.26	0.28	7
total	47	-	66	-	37	5.86	5.17	38	5.62	5.74	41	5.36	5.69	229

หมายเหตุ \*Thai คือจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไต่อยที่ขึ้นทะเบียนที่สำนักวัณโรคประเทศไทย

\*\*WHO คือ จำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไต่อยจากรายงาน Global Tuberculosis Report ขององค์การอนามัยโลก

$$\text{อัตราการเกิด SCARs ในแต่ละปี} = \frac{\text{จำนวนผู้ป่วยที่เกิด SCARs ในแต่ละปี} \times 10,000}{\text{จำนวนผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนแต่ละปี}}$$

### ผลลัพธ์ภายหลังเกิด SCARs

จากจำนวนผู้ป่วยในการศึกษา 229 คน มีรายงานระบุว่าเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น 3 คน ดังนั้นการศึกษาผลลัพธ์จาก SCARs จึงเป็นผลการศึกษาจากจำนวนผู้ป่วย 226 คน ผลการศึกษาพบว่าเป็นผู้ป่วยที่รายงานผลลัพธ์ “หาย” 120 คน (ร้อยละ 53.10) “ยังมีอาการ” 97 คน (ร้อยละ 42.92) “เสียชีวิต” 2 คน (ร้อยละ 0.88) และ “ไม่สามารถติดตามได้” 7 คน (ร้อยละ 3.10) ดังแสดงในตารางที่ 3 การทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างประเภทของ SCARs และผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นพบว่า ไม่มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.418$ )

ตารางที่ 3 ผลลัพธ์ภายหลังเกิด SCARs แต่ละประเภท (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ.2555-2559; N=226)

ผลลัพธ์	SCARs types; คน(ร้อยละ)				
	SJS	TEN	DRESS	AGEP	Total
หาย	80(51.61)	17(53.13)	18(56.25)	5(71.43)	120(53.10)
ยังมีอาการ	69(44.52)	14(43.75)	13(40.63)	1(14.29)	97(42.92)
เสียชีวิต	1(0.65)	1(3.13)	0(0)	0(0)	2(0.88)
ไม่สามารถติดตามได้	5(3.23)	0(0)	1(3.13)	1(14.29)	7(3.10)
Total	155(100)	32(100)	32(100)	7(100)	226(100)

หมายเหตุผู้ป่วยเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นจำนวน 3 คน

เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ของการรักษา SCARs จำแนกตามประเภทของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล พบว่าผลลัพธ์ที่เกิดในผู้ป่วยที่รายงาน “หาย” มีจำนวน 104 คน (ร้อยละ 55.03) “ยังมีอาการ” มีจำนวน 97 คน (ร้อยละ 42.86) “เสียชีวิต” มีจำนวน 1 คน (ร้อยละ 0.53) “ไม่สามารถติดตามได้” มีจำนวน 3 คน (ร้อยละ 1.59) ผลลัพธ์ที่เกิดในผู้ป่วยนอกมีรายงานดังนี้ “หาย” มีจำนวน 16 คน (ร้อยละ 43.24) “ยังมีอาการ” มีจำนวน 16 คน (ร้อยละ 43.24) “เสียชีวิต” มีจำนวน 1 คน (ร้อยละ 2.70) “ไม่สามารถติดตามได้” มีจำนวน 4 คน (ร้อยละ 10.81) ดังแสดงในตาราง 4 การทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างประเภทผู้ป่วยและชนิดผลลัพธ์ พบว่ามีสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.017$ )

ตารางที่ 4 แสดงผลลัพธ์ภายหลังการเกิด SCARs จำแนกตามประเภทผู้ป่วย (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ.2555-2559; N=226)

ผลลัพธ์	ประเภทผู้ป่วย; คน(ร้อยละ)	
	ผู้ป่วยใน	ผู้ป่วยนอก
หาย	104(55.03)	16(43.24)
ยังมีอาการ	81(42.86)	16(43.24)
เสียชีวิต	1(0.53)	1(2.70)
ไม่สามารถติดตามได้	3(1.59)	4(10.81)
Total	189(100)	37(100)

หมายเหตุ ผู้ป่วยเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นจำนวน 3 คน

#### ยาด้านวัณโรคที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs

จากภาพรวมจากรายงานอาการไม่พึงประสงค์ผู้ป่วยทั้ง 229 คน สามารถบ่งชี้ตัวยาหลักที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs (1TB suspected drug) อยู่ระหว่างร้อยละ 33.33 - 47.77 (เฉลี่ยร้อยละ 44.98) ส่วนอีกร้อยละ 55.02 ไม่สามารถสรุปตัวยาหลักที่เป็นสาเหตุได้ โดยจะรายงานเป็นแพ้ยาวัณโรค 2- 4 ตัว และแพ้ยาวัณโรคร่วมกับยาชนิดอื่น ดังแสดงในตารางที่ 5 โดยยาชนิดอื่นที่พบเป็นสาเหตุการเกิด SCARs ร่วมกับยาวัณโรคได้แก่ Co-trimoxazole, Dapsone, Fluoroquinolones (Ofloxacin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin), Acyclovir, Propylthiouracil (PTU), Phenytoin, Cephalosporins (Cefazolin, Ceftriaxone), HAART (Efavirenz, GPOvirS), Azithromycin, Fluconazole, Glipizide, Penicillins (Amoxicillin, Cloxacillin)

**ตารางที่ 5** ยาที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs แต่ละประเภท จำแนกตามจำนวนยาวัณโรคที่เป็นสาเหตุในผู้ป่วยแต่ละราย (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ.2555-2559; N=229)

ยาที่เป็นสาเหตุ	SCARs Types ;คน(ร้อยละ)				
	SJS	TEN	DRESS	AGEP	Total
1 TB suspected drug	75(47.77)	11(33.33)	14(43.75)	3(42.86)	103(44.98)
2 TB suspected drug	11(7.01)	5(15.15)	6(18.75)	1(14.29)	23(10.04)
3 TB suspected drug	7(4.46)	3(9.09)	3(9.38)	0(0)	13(5.68)
4 TB suspected drug	30(19.11)	6(18.18)	6(18.75)	0(0)	42(18.34)
TB + other	34(21.66)	8(24.24)	3(9.38)	3(42.86)	48(20.96)
<b>Total</b>	<b>157(100)</b>	<b>33(100)</b>	<b>32(100)</b>	<b>7(100)</b>	<b>229(100)</b>

พิจารณาว่ายาต้านวัณโรคทางเลือกรายแรกในกลุ่ม 1TB suspected drug จำนวน 103 คนพบว่า ยาต้านวัณโรคทางเลือกรายแรกทั้ง 5 ตัวเป็นสาเหตุการเกิด SCARs ได้ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน โดย Rifampin และ Isoniazid เป็นตัวยาสเหตุหลัก พบร้อยละ 23.30 และ 21.36 ตามลำดับ ส่วน Ethambutol, Streptomycin และ Pyrazinamide พบชนิดละร้อยละ 19.42, 19.42 และ 16.50 ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาลงไปใน SCARs แต่ละชนิด พบว่ายาต้านวัณโรคทั้ง 5 ตัว ส่งผลให้ผู้ป่วย มีร้อยละการเกิด SJS อยู่ในช่วง 60.00 – 81.82, ร้อยละการเกิด TEN อยู่ในช่วง 0 – 20.00, ร้อยละการเกิด DRESS อยู่ในช่วง 8.33 – 17.65, และมีร้อยละการเกิด AGEP อยู่ในช่วง 0 – 5.88 ดังแสดงในตารางที่ 6

**ตารางที่ 6** ยาวัณโรคทางเลือกรายแรกในกลุ่ม 1TB suspected drug ที่เป็นสาเหตุของ SCARs แต่ละประเภท (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปี พ.ศ. 2555-2559; N=103)

Suspected drug	SCARs Types ; คน(ร้อยละ)				
	SJS	TEN	DRESS	AGEP	Total
Isoniazid	18(81.82)	1(4.55)	3(13.64)	0(0)	22(21.36)
Rifampin	17(70.83)	4(16.67)	2(8.33)	1(4.17)	24(23.30)
Pyrazinamide	13(76.47)	0(0)	3(17.65)	1(5.88)	17(16.50)
Ethambutol	12(60.00)	4(20.00)	3(15.00)	1(5.00)	20(19.42)
Streptomycin	15(75.00)	2(10.00)	3(15.00)	0(0)	20(19.42)

### ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดปฏิกิริยาทางผิวหนัง (Onset)

ผลการศึกษาพบว่า ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยาจนเกิด SJS อยู่ระหว่าง 1-139 วัน มีมัธยฐาน 15 วัน ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด TEN อยู่ระหว่าง 1-139 วัน มีมัธยฐาน 36 วัน ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด DRESS อยู่ระหว่าง 1-152 วัน มีมัธยฐาน 31 วัน ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด AGEP อยู่ระหว่าง 8-47 วัน มีมัธยฐาน 22 วัน ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SCARs แต่ละประเภท (ข้อมูลผู้ป่วยระหว่างปีพ.ศ. 2555-2559; N=229)

SCARs Types	Onset (days)			
	mean±sd	median	mode	min-max
SJS	22.93 ± 21.85	15	12	1 to 139
TEN	40.55 ± 35.85	36	12	1 to 139
DRESS	32.10 ± 28.54	31	32	1 to 152
AGEP	22.29 ± 12.51	22	-	8 to 47

เมื่อพิจารณาลงไปในตัวยาด้านวัณโรคแต่ละตัว ในกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถสรุปยาที่เป็นสาเหตุให้เกิด SJS จำนวน 75 คน พบว่าระยะเวลาตั้งแต่ได้รับINH จนเกิด SJS อยู่ระหว่าง 2-99 วัน มีมัธยฐาน 12 วัน ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ Rifampin จนเกิด SJS อยู่ระหว่าง 1-30 วัน มีมัธยฐาน 6 วัน ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ Pyrazinamide จนเกิด SJS อยู่ระหว่าง 2-54 วัน มีมัธยฐาน 11 วัน ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ Ethambutol จนเกิด SJS อยู่ระหว่าง 1-91 วัน มีมัธยฐาน 19 วัน ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ Streptomycin จนเกิด SJS อยู่ระหว่าง 6-47 วัน มีมัธยฐาน 14 วันเมื่อทดสอบความแตกต่างทางสถิติพบว่า ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับ Rifampin จนเกิด SJS แตกต่างจากยาด้านวัณโรคตัวอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.014$ )

### อภิปรายผล (หรือ) สรุปผล

อัตราการเกิด SCARs จากยาด้านวัณโรคทางเลือกแรกในการศึกษานี้พบอยู่ระหว่าง 5-6 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี ซึ่งจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยาที่ใช้คำนวณอัตราการเกิด SCARs ในแต่ละปีมีที่มาจาก 2 แหล่งข้อมูลคือ สำนักวัณโรคประเทศไทย และรายงาน Global Tuberculosis report ขององค์การอนามัยโลก (สำนักวัณโรค, 2561; World Health Organization, 2014; WHO, 2015; WHO, 2016) และพบว่าอัตราการเกิด SCARs ที่ได้จากทั้งสองแหล่งข้อมูลมีค่าใกล้เคียงกัน เนื่องจากข้อมูลผู้ป่วยใน Global Tuberculosis report ได้รับจากสำนักวัณโรคประเทศไทย ทั้งนี้สืบเนื่องจากสำนักวัณโรค มีการปรับปรุงระบบการเก็บข้อมูลการขึ้นทะเบียนผู้ป่วยตั้งแต่ปี 2557 เป็นต้นไป ทางหน่วยงานจึงไม่มีการเปิดเผยข้อมูลผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียนในปีก่อนหน้า ดังนั้นข้อมูลอัตราการเกิด SCARs จึงสามารถคำนวณได้เฉพาะปี พ.ศ. 2557 – 2559

เนื่องจากการขึ้นทะเบียนผู้ป่วยวัณโรคไปยังสำนักวัณโรคนั้น เบื้องต้นขึ้นทะเบียนเป็นผู้ป่วยวัณโรคไวต่อยา และภายหลังทราบว่าผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคคือยาจากผลทดสอบความไวต่อยา ผู้รายงานจะต้องรายงานสรุปผลลัพธ์ของผู้ป่วยรายนั้นเป็นตัวยา และขึ้นทะเบียนผู้ป่วยรายเดิมเป็นผู้ป่วยตัวยาอีกครั้งหนึ่ง โดยไม่มีการลบการขึ้นทะเบียนผู้ป่วยไวต่อยาในครั้งแรก ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ไวต่อยาที่ขึ้นทะเบียนในการศึกษานี้จึงเป็นจำนวนของผู้ป่วยทุกรายที่เข้าด้านวัณโรคทางเลือกแรก

จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าการรายงานการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังชนิดรุนแรงผ่านระบบ spontaneous report system จะต่ำกว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจริง โดยในประเทศไทยนั้นพบอัตราการรายงานต่ำกว่าความเป็นจริงร้อยละ 44.5 (วิทยา, 2551) ดังนั้นจึงอาจประมาณการได้ว่าอัตราการเกิด SCARs ที่ควรพบในการศึกษานี้คือ 9 ถึง 11 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของบุญญากาศและคณะ (2017) ที่เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังเช่นเดียวกัน โดยพบว่าในระยะเวลา 8 ปีที่ศึกษา มีผู้ป่วยเกิด SCARs ทั้งหมดร้อยละ 0.97 (หรือ 12 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คน ต่อปี) แต่ทั้งนี้ทั้งนั้นอัตราการเกิด SCARs ในการศึกษานี้ต่ำกว่าที่พบในการศึกษาของ ซานิดา(2012) ที่รายงานผู้ป่วยเกิด SCARs ร้อยละ 0.37 (หรือ 37 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คน) และการศึกษาต่างประเทศของ คันซาลและโกเอล (2013) ที่พบผู้ป่วยที่เกิด SCARs ร้อยละ 0.83 (หรือ 83 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คนต่อปี) อัตราการเกิด SCARs ที่ต่างกันอาจมีสาเหตุเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยวัณโรคที่ใช้ในการคำนวณอัตราการเกิด SCARs ในการศึกษาก่อนหน้านั้นมีจำนวนน้อยกว่าจำนวนผู้ป่วยวัณโรคในการศึกษารั้งนี้ นอกจากนี้ยังเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าที่สามารถคัดเลือกผู้ป่วยวัณโรคที่มีการควบคุมคุณลักษณะที่ต้องการได้ เช่น เป็นผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป สามารถสื่อสารเข้าใจ ไม่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร อีกทั้งยังสามารถติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และเก็บข้อมูลอย่างใกล้ชิด ขณะที่การศึกษารั้งนี้เป็นผู้ป่วยวัณโรคที่เข้าด้านวัณโรคทางเลือกแรกที่ไวต่อยาที่มีการขึ้นทะเบียน ซึ่งครอบคลุมทั้งผู้ป่วยวัณโรครายใหม่ ผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ และผู้ป่วยรักษาซ้ำ และเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในทุกช่วงอายุ รวมถึงอาจเป็นผู้ที่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรหรือไม่ ก็ได้

สำหรับในประเทศไทยนั้น ถึงแม้จะมีเครือข่าย Thailand Severe Cutaneous Adverse Reactions Registry Network (ThaiSCAR) ซึ่งเป็นหน่วยงานที่เก็บข้อมูลการเกิด SCARs ในประเทศไทย แต่สืบเนื่องจาก ThaiSCAR จะเก็บข้อมูลเฉพาะผู้ป่วยที่เกิด SCARs แล้วเท่านั้น จึงไม่ได้มีข้อมูลอัตราการเกิด SCARs ในผู้ป่วยที่ใช้ยาชนิดอื่นๆ ดังนั้นจึงไม่มีข้อมูลจาก ThaiSCAR ที่จะสามารถนำมาเทียบเคียงกับอัตราการเกิด SCARs จากการศึกษานี้ได้

Stevens-Johnson syndrome (SJS) เป็น SCARs ประเภทที่พบสูงสุดในการศึกษานี้ โดยสามารถประมาณการอัตราการเกิด SJS ได้ 6-8คนต่อผู้ป่วย 10,000 คน ต่อปี ขณะที่ TEN, DRESS และ AGEP สามารถประมาณการอัตราการเกิดได้ 1-3, 1-3, และ 0-2 คนต่อผู้ป่วย 10,000 คน ต่อปี ตามลำดับ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ SJS เป็นผื่นผิวหนังที่สามารถสังเกตความผิดปกติที่เกิดขึ้นได้ชัดเจน เช่น อาการตุ่มน้ำพอง ผื่นหนังลอกหรือ มีรอยโรคตรงเยื่อเมือกต่างๆ จึงทำให้ผู้รายงานสามารถค้นพบได้ง่ายและวินิจฉัยได้ชัดเจน จึงมีการรายงานผื่นชนิดนี้สูงกว่าชนิดอื่น จากลักษณะผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เกิด SCARs ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านวัณโรค

ทางเลือกแรกมีโอกาสดเกิด SCARs ได้ทุกคนและเกิดได้ทุกประเภท ดังนั้นสถานพยาบาลควรมีแนวทางเพื่อเฝ้าระวังและค้นหาการเกิดSCARs โดยเฉพาะSJS โดยเร็วที่สุด เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว

ภายหลังเกิด SCARs นั้นการรายงานผลลัพธ์จะถูกแยกประเภทเป็น “หาย” “ยังมีอาการ” “เสียชีวิต” และ “ไม่สามารถติดตามได้” ซึ่งจากกรอบระยะเวลาการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพได้กำหนดไว้ว่า กรณีเสียชีวิตให้ส่งรายงานภายใน 24 ชั่วโมง กล่าวคือหากเบื้องต้นมีการรายงานว่าผู้ป่วยยังมีอาการและพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตในภายหลัง จะต้องมีการส่งรายงานเพิ่มเติมไปยังศูนย์เฝ้าระวังฯ ภายใน 24 ชั่วโมงนับจากการพบเหตุการณ์ ดังนั้นผู้ป่วยที่ถูกรายงานผลลัพธ์ว่า “ยังมีอาการ” ในการศึกษาครั้งนี้จึงมีแนวโน้มว่าสุดท้ายแล้วจะหายเป็นปกติ ดังนั้นผู้ป่วยที่หายเป็นปกติหลังเกิด SCARs จึงมีร้อยละ 96.02 อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในการศึกษานี้คิดเป็นร้อยละ 0.88 โดยเป็นผู้ป่วยที่เกิด SJS 1 ราย (ร้อยละ 0.65) และเป็นผู้ป่วยที่เกิด TEN 1 ราย (ร้อยละ 3.13) โดยเป็นเหตุการณ์ที่เกิดในปี พ.ศ. 2555 และ 2556 ปีละ 1 ราย ส่วนปี 2557-2559 ไม่พบการรายงานการเสียชีวิต อัตราการเสียชีวิตที่พบในการศึกษานี้ต่ำกว่าที่พบจากการทบทวนวรรณกรรมซึ่งเกิดอย่างน้อยร้อยละ 10 ในผู้ป่วย SJS และ ไม่เกินร้อยละ 40 ในผู้ป่วย TEN โดยอาจเนื่องมาจากการศึกษาที่ผ่านมาแล้ว 15 ถึง 31 ปี ซึ่งปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยที่เกิด SJS และ TEN ก็มีความก้าวหน้ามากขึ้น นอกจากนี้ส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ซึ่งบุคลากรทางการแพทย์สามารถดูแลรักษาได้อย่างใกล้ชิด จึงเป็นเหตุให้อัตราการเสียชีวิตในการศึกษานี้ต่ำลง สอดคล้องกับการศึกษาของ ยามาเนะและคณะ (2015) เปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตระหว่างปี 2000-2006 และปี 2007-2013 ของผู้ที่เกิด SJS เท่ากับ ร้อยละ 4.5 และร้อยละ 0.0 ตามลำดับ ผู้ที่เกิด TEN เท่ากับร้อยละ 23.5 และ ร้อยละ 5.6 ตามลำดับ ซึ่งพบว่าม้อัตราการเสียชีวิตลดลงเมื่อเทียบกับช่วงปีก่อนหน้า ในการศึกษาไม่พบผู้ที่เสียชีวิตจาก DRESS และ AGEP ซึ่งอาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยที่เกิด DRESS และ AGEPในการศึกษาน้อย และ AGEP มีการพยากรณ์ของโรคดี การทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างประเภทของ SCARs และผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นพบว่า ประเภทของ SCARs ไม่มีความสัมพันธ์กับผลลัพธ์หลังเกิด SCARs ( $p = 0.418$ ) อาจกล่าวได้ว่า SCARs แต่ละประเภทสามารถเกิดผลลัพธ์ใดๆ ก็ได้ สิ่งที่สำคัญคือการดูแลรักษาผู้ป่วยหลังเกิด SCARs เห็นได้จากผลทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างประเภทของผู้ป่วยและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.017$ ) จึงอาจกล่าวได้ว่าการดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยในหรือผู้ป่วยนอกนั้น จะมีอิทธิพลต่อผลลัพธ์หลังเกิด SCARs ว่าหาย เสียชีวิต หรือติดตามไม่ได้ แม้ว่า SCARs จะเป็นการแพ้ที่รุนแรงแต่หากได้รับการรักษาที่เหมาะสมและดูแลอย่างใกล้ชิด ผู้ป่วยจะสามารถหายเป็นปกติ

จากการศึกษาต้านวัณโรคที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs ในการศึกษาพบว่า ในภาพรวมผู้รายงานสามารถสรุปด้วยยาหลักที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs (1TB suspected drug) ได้ชัดเจน โดยพบเฉลี่ยถึงร้อยละ 44.98 ส่วนที่เหลือไม่สามารถสรุปด้วยยาหลักที่เป็นสาเหตุได้ และจะรายงานเป็นแพ้ยาด้านวัณโรค 2-4 ตัว หรือแพ้ยาด้านวัณโรคร่วมกับยาชนิดอื่นในกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถบ่งชี้ด้วยยาหลักที่เป็นสาเหตุการเกิด SCARs (1TB suspected drug) ได้จำนวน 103 คน พบว่า มีผู้ป่วยที่ระบุว่าจะช่วยเพิ่มทางเลือกการรักษาให้กับผู้ป่วยร้อยละ 12.66 ของผู้ป่วยที่เกิด SCARs ทั้งหมด การทดลองใช้ยาจะช่วยเพิ่มทางเลือกการรักษาให้กับผู้ป่วย กล่าวคือผู้ป่วยยังสามารถใช้สูตรยาทดแทนที่ประกอบด้วยยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกตัวอื่นที่ไม่แพ้ได้ แทนที่การเลี่ยงไปใช้ยาทางเลือกที่สอง ซึ่งมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยน้อยกว่ายาทางเลือกแรก แต่เนื่องจาก SCARs

เป็นปฏิกิริยาทางผิวหนังที่มีความรุนแรง และมีการแนะนำไม่ให้มีการทดลองใช้ยาซ้ำ ดังนั้นสถานพยาบาลต้องมีการประเมินว่ามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงและมีความพร้อมในด้านการรักษาและดูแลผู้ป่วยจึงจะพิจารณาการทดลองใช้ยาซ้ำ โดยการศึกษาของคุระและฮิระ (2001) และ เลสลินยาและคณะ (2011) ได้แสดงถึงความสำเร็จของการลองใช้ยาด้านวัณโรคซ้ำหลังจากเกิด SCARs เช่นเดียวกัน โดยที่ไม่มีผู้เสียชีวิตและไม่เกิดปฏิกิริยาที่อันตรายถึงชีวิต ดังนั้นการศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงความเป็นไปได้ในการทดลองใช้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิด SCARs จากยาด้านวัณโรคทางเลือกแรก โดยที่สามารถสรุปตัวยาที่เป็นสาเหตุได้สำเร็จและสุดท้ายผู้ป่วยร้อยละ 100 ที่ทำการทดลองใช้ยาซ้ำในการศึกษานี้จะหายจาก SCARs ส่วนผู้ป่วยที่เหลือ 74 คน ไม่ได้ระบุว่ามีการลองใช้ยาซ้ำ ซึ่งในกลุ่มนี้ผู้วิจัยไม่อาจแจกแจงได้ชัดเจนว่าผู้รายงานสามารถระบุยาที่เป็นสาเหตุได้อย่างไร ดังนั้นประเด็นนี้จึงเป็นประเด็นที่น่าสนใจสำหรับการศึกษาต่อไป

เมื่อพิจารณาสาเหตุในกลุ่ม 1TB suspected drug พบว่า ยาด้านวัณโรคทางเลือกแรกทั้ง 5 ตัว เป็นสาเหตุการเกิด SCARs ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน โดยพบ Rifampin (RMP) เป็นตัวยาสาเหตุหลักร้อยละ 23.30 และ Isoniazid (INH) ร้อยละ 21.36 ซึ่งผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกันกับการศึกษาของ Lehloenya และคณะ ที่พบ RMP เป็นสาเหตุสูงสุดของการเกิด SCARs แต่อย่างไรก็ตามพบว่าข้อมูลยาด้านวัณโรคทางเลือกแรกที่เป็นสาเหตุหลักของการเกิด SCARs ยังไม่ได้เป็นไปในทิศทางเดียวกัน โดยยังสามารถพบว่า PZA , INH และ EMB เป็นสาเหตุสูงสุดของการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงทางผิวหนังได้เช่นกัน ทั้งนี้ RMP และ INH เป็นตัวยาหลักที่ใช้ในการรักษาวัณโรคทั้งในระยะเข้มข้นและระยะต่อเนื่อง ดังนั้นจึงมีโอกาที่จะเป็นสาเหตุของการแพ้ยามากกว่ายาทางเลือกแรกตัวอื่น

ทางทฤษฎีระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SJS, TEN, DRESS และ AGEP คือ 4-28 วัน, 4-28 วัน, 1-6 สัปดาห์ และ 1-11 วัน หลังจากเริ่มยา ตามลำดับ ซึ่งพบว่าระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SJS และ DRESS ไม่ว่าจะยาสาเหตุจะเป็นยาด้านวัณโรคก็ตัว มีหรือไม่มียาอื่นร่วมจะเป็นไปตามทฤษฎี โดยมีมัธยฐานระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิดอาการอยู่ที่ 15 วัน และ 31 วันตามลำดับ ขณะที่ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด TEN และ AGEP นั้นนานกว่าทางทฤษฎีโดยอยู่ที่ 36 วัน และ 22 วัน ตามลำดับ เนื่องจาก SCARs เป็นปฏิกิริยาชนิด Delayed type กล่าวคือเมื่อได้รับ antigen ครั้งแรก ระบบ antigen presenting cell จะไปกระตุ้นการสร้าง T-cell ที่จำเพาะเจาะจง เมื่อได้รับ antigen เดิมอีกครั้ง T-cell ที่จำเพาะเจาะจงเหล่านั้นจะถูกกระตุ้นให้แบ่งตัวเพิ่มจำนวนและเหนี่ยวนำการหลั่ง inflammatory cytokine ที่แตกต่างกันไปตามประเภทของปฏิกิริยา ดังนั้นหากได้รับยาเป็นครั้งแรกร่างกายจึงต้องใช้เวลาในการสร้าง T cell ที่จำเพาะต่อยา แบ่งตัวเพิ่มจำนวน และกระตุ้นการหลั่ง inflammatory cytokine เพื่อให้เกิดอาการแพ้ในท้ายที่สุด โดยทั่วไปยาด้านวัณโรคทางเลือกแรกมักใช้สำหรับข้อบ่งใช้รักษาวัณโรค ไม่ได้ถูกนำไปใช้ในข้อบ่งใช้อื่น ผู้ป่วยที่ได้รับยาจึงมักได้รับเป็นครั้งแรก เมื่อพิจารณาข้อมูลผู้ป่วยในการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วย AGEP ทั้ง 7 รายเป็นผู้ที่ได้รับยาครั้งแรกทั้งสิ้น ส่วนผู้ป่วย TEN นั้นพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 84.85) ได้รับยาเป็นครั้งแรก ดังนั้นการที่ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด AGEP และ TEN ที่พบในการศึกษานี้ยาวนานกว่าทางทฤษฎี จึงอาจมีสาเหตุจากผู้ป่วยได้รับยาเป็นครั้งแรก ทั้งนี้พบว่าในต่างประเทศก็มีการรายงานกรณีศึกษาที่ผู้ป่วยใช้ยาด้านวัณโรคสูตรมาตรฐาน 4 ตัวร่วมกัน (4HRZE/2HR) และเกิด TEN หลังจากเริ่มใช้ยาไป 42 วัน และในประเทศไทยก็มีการรายงานกรณีศึกษาที่เกิด

AGEP หลังจากใช้ INH+RMP+PZA+EMB ร่วมกัน เป็นเวลา 16 วัน ซึ่งนานกว่าที่ระบุไว้ในทฤษฎีเช่นเดียวกัน (Kumar et al., 2006; Thienvibul et al., 2015)

โดยทั่วไปผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นวัณโรคปอดเสมหะบวกและเริ่มใช้ยาสูตรมาตรฐานสถานพยาบาลจะรับตัวผู้ป่วยไว้รักษาเป็นผู้ป่วยในเป็นเวลา 2 สัปดาห์เพื่อลดการแพร่กระจายเชื้อและเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ แต่จากระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SCARs ในการศึกษาพบว่าเกิดอาการหลังจากสัปดาห์ที่สองเป็นต้นไป ดังนั้นควรมีมาตรการที่เฝ้าระวังการเกิด SCARs อย่างใกล้ชิด เช่น เพิ่มความถี่ในการนัดผู้ป่วยในช่วง 1- 2 เดือนแรก หรือมีการติดตามทางโทรศัพท์ทุกสัปดาห์ นอกจากนี้บุคลากรทางการแพทย์ควรเน้นย้ำวิธีการสังเกตปฏิกิริยาทางผิวหนังชนิดรุนแรงกับผู้ป่วย โดยเฉพาะ SJS ซึ่งเป็น SCARs ที่พบได้สูงสุด เพื่อให้ผู้ป่วยมีการเฝ้าระวังปฏิกิริยาทางผิวหนังที่อาจเกิดขึ้นเพื่อที่จะได้มาโรงพยาบาลและได้รับการรักษาโดยเร็วที่สุด

การที่ SJS เป็นผื่นที่พบได้สูงสุดในการศึกษานี้ ทำให้เป็นที่น่าสนใจในการศึกษารายละเอียดมากขึ้น โดยพบว่าตัวยาหลักที่เป็นสาเหตุการเกิด SJS เป็นไปตามข้อมูลในภาพรวมนั่นคือ พบ INH และ RMP เป็นสาเหตุสูงสุดในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน แต่เป็นที่น่าสังเกตว่า ระยะเวลาดังแต่ได้รับ RMP จนเกิด SJS แตกต่างจากยาทางเลือกแรกตัวอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีฐานระยะเวลาดังแต่ได้รับ RMP จนเกิด SJS อยู่ที่ 6 วัน การค้นพบนี้สามารถนำไปประกอบการวินิจฉัยสาเหตุและลำดับการทดลองใช้ยาซ้ำในผู้ป่วยที่เกิด SJS ได้ กล่าวคือผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกและเกิด SJS ในช่วงอาทิตย์แรกของการรักษาวัณโรคนั้น โอกาสที่ ยาสาเหตุจะเป็น RMP นั้นสูงสุด โดยการพิจารณาทดลองใช้วัณโรคซ้ำมักเริ่มด้วยยาที่สงสัยว่าเป็นสาเหตุน้อยที่สุด และหากสามารถทำการทดลองใช้ยา 3 ตัวแรกได้โดยที่ไม่เกิดปฏิกิริยาใดๆ ยาลำดับสุดท้ายอาจพิจารณาไม่ทดลองซ้ำและสรุปว่าเป็นยาสาเหตุได้ทันที ดังนั้นการค้นพบในการศึกษานี้จึงเป็นอีกข้อมูลที่สนับสนุนให้พิจารณาทดลองใช้ RMP เป็นลำดับสุดท้ายกรณีที่เกิด SJS ภายในสัปดาห์แรกของการใช้ยา เพื่อเป็นการลดความเสี่ยงการเกิด SJS ซ้ำ

อัตราการเกิด SCARs จากยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกในประเทศไทยที่พบในการศึกษานี้อาจจะน้อยกว่าที่เกิดขึ้นจริง แต่สามารถประมาณการณ์อัตราการเกิดได้ 9-11 คนต่อผู้ป่วย 10000 คนต่อปี โดยพบว่า SJS เป็น SCARs ที่พบสูงสุด ดังนั้นผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาต้านวัณโรคทางเลือกแรกทุกรายควรได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการเฝ้าระวังการเกิดผื่นชนิดนี้ สำหรับระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนเกิด SCARs (onset) นั้นพบว่ามีทั้งเป็นไปตามทฤษฎีและนานกว่าที่ระบุไว้ทางทฤษฎี ดังนั้นแม้จะได้รับยามานานกว่า onset ที่ระบุไว้ทางทฤษฎี การเฝ้าระวังการเกิด SCARs ก็ยังคงต้องดำเนินต่อไปโดยเฉพาะใน 1-2 เดือนแรกของการเริ่มใช้ยา และสำหรับการเกิด SJS ภายในสัปดาห์แรกของการรักษานั้น โอกาสที่ RMP จะเป็นสาเหตุการเกิดนั้นสูงสุด ดังนั้นอาจไม่พิจารณาการทดลองใช้ RMP ซ้ำ หรือ พิจารณาทดลองใช้ซ้ำเป็นลำดับสุดท้าย เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิด SJS ซ้ำ

## References

- Bureau of Tuberculosis. (2018). *næōthāng kān khuāpkhum wannarōk prathēt Thai Phō.Sō. sōngphanhārōihoksip'et* [National tuberculosis control, Programme guideline, Thailand, 2018]. Bangkok: Aksorn graphic and design.
- Chobthamsakul, C. (2008). *phūn phæ yā thī phop boj nai phūyai* [Common drug allergy in adults]. In Yothapituk J. and Trakulpeankij P. (Eds.), *trong praden rūāng Adverse drug reaction lem sōng : kānpramœn phūn phæ yā* [Adverse drug reactions 2: Drug allergy assessment] (pp. 21-42). Bangkok: The association of Hospital Pharmacy (Thailand).
- Department of Medical Services. (2018). *næōthāng kān winitchai læ kāndulæ raksā phūpūai wannarōk nai prathēt Thai* [Clinical practice guideline (CPG) of Tuberculosis treatment in adult 2018]. Nonthaburee: Beyond enterprise.
- Health product vigilance center. (2016). *næōthāng patibat nai kān fao rawang hēt kān mai phung prasong čāk kānchai phalittaphan sukkhaphap samrap bukkhalākōn thāng dān sathāranasuk* [Adverse events monitoring due to health product for healthcare workers]. Nonthaburee: n.p.
- Kanjanapradit, C. (2012). *'ubat kān læ kānčatkān 'ākān mai phung prasong thāng phiunang čāk yā tān wannarōk* [Incidence and management of antituberculosis drug-induced cutaneous adverse drug reactions] (Master of Pharmacy). Prince of Songkla University, Songkla.
- Tongruang, W., Kasinwat, N., & Limjaroen, N. (2008). *'ākān mai phung prasong rawāng kānchai yā tān wannarōk læ khwām mai samret nai kān raksā* [Adverse drug reactions from antituberculosis drugs and treatment failure] *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal*, 4.,1, 46-51.
- Prachachalerm, W. (2008). *"kānpramœn kān rāngān 'ākān mai phung prasong čāk kānchai yā thī rāiræng nai rabop Spontaneous reporting khōng prathēt Thai kōrāni suksā 'ākān Stevens - Johnson Syndrome ( SJS ) læ Toxic Epidermal Necrolysis ( TEN )"* [Evaluationa of reporting serious adverse drug reactions in Thai spontaneous reporting system: a case study of Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)] (Master of Science). Mahidol University, Nakorn Pratom

- Samnak wannarok. (2018, November 11). *kañ khun thabīān phūpūai wannarōk sōṅghanhārōḡhāsipčhet - sōṅghanhārōḡhoksip* [Tuberculosis patients registration 2014-2016]. Retrieved from <https://tbcmtailand.net/uiform/DashboardTB.aspx>
- Phatchayakun, S., Kasetcharoen, Y.& Phungratsami, P. (2018, July 14). *næōthāng kāntittām læ čhatkāñ ‘ākāñ mai phung prasong čhāk yā tāñ wannarōk*[Monitoring and Management adverse drug reactions from antituberculosis drug]. Retrieved from [http://www.srisangworn.go.th/depart/pharmacy/download/ADR%20management%20guideline\[1\].pdf](http://www.srisangworn.go.th/depart/pharmacy/download/ADR%20management%20guideline[1].pdf)
- Boonyagars, L., Hirunwiwatkul, P., & Hurst, C. P. (2017). CD4 count and risk of anti-tuberculosis drug-associated cutaneous reactions in HIV-infected Thai patients. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 21(3),338-344.
- Chitprapassorn Thienvibul, Vasanop Vachiramon, & Kumutnart Chanprapaph. (2015). Five-Year Retrospective Review of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Dermatology Research and Practice*. doi: 10.1155/2015/260928
- Choonhakarn,C., Limpawattana,P., &Chaowattanapanit,S. (2016). Clinical profiles and treatment outcomes of systemic corticosteroids for toxic epidermal necrolysis: A retrospective study. *The Journal of Dermatology*, 43(2),156-61.
- Duong, T. A., Valeyrie-Allanore, L., Wolkenstein, P., & Chosidow, O. (2017). Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *The Lancet*,390(10), 1996-2011.
- Gülbay, B. E., Gurkan, O. U., Yildiz, O. A., Onen, Z. P., Erkekol, F. O., Baccioglu, A., & Acican, T. (2006). Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respiratory Medicine*,100(10),1834-1842.
- Hartwig, S. C., Siegel, J., & Schneider, P. J. (1992). Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. *American Journal of Hospital Pharmacy*,49(9), 2229-2232.
- Hazell, L., & Shak, S. A.W.(2006). Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Safety*,29(5),385-396.
- Hsu, D.Y., Brieva, J., Silverberg N. B., & Silverberg, J. I. (2016). Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *Journal of Investigative Dermatology*,136(7),1387-1397.

- Hu, C. H., Chang, N. J., Lie, E. K., Chuang, S. S., Chung, W. H., & Yang, J. Y. (2013). SCORTEN and impaired renal function related to mortality of toxic epidermal necrolysis syndrome patients in the Asian population. *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology*,27(5), 628-633.
- Jakubowiak, W., Bogorodskaya, E., Borisov, S., Danilova, I., & Kourbatova, E. (2009). Treatment interruptions and duration associated with default among new patients with tuberculosis in six regions of Russia. *International Journal of Infectious Diseases*,13(3),362-368.
- Kano, Y., & Shiohara, T. (2013). Long-term outcome of patients with severe cutaneous adverse reactions. *Dermatologica Sinica*,31(4), 211-6.
- Kansal, H. M., & Goel, S. (2013). Cutaneous manifestations in cases of pulmonary tuberculosis: A clinical profile. *Indian Academy of Clinical Medicine*,14(3-4), 284-286.
- Kim, T. O., Shin, H. J., Kim, Y. I., Lim, S. C., Koh, Y. I., & Kwon, Y. S. (2019). Cutaneous adverse drug reactions in patients with peripheral blood eosinophilia during antituberculosis treatment. *The Korean Journal Internal Medicine*. doi:10.3904/kjim.2018.063
- Kumar B. N., Walia, N. S., Sandhu, M. S., & Grover, N. (2006). Toxic Epidermal Necrolysis : A Case Report. *Medical Journal Armed Forces India*,62(3): 271-272.
- Kurniawati, F., Sulaiman, S. A. S., & Gillani, S. W. (2012). Adverse drug reactions of primary anti-tuberculosis drugs among tuberculosis patients treated in chest clinic. *International Journal of Pharmacy & Life Science*, 3(1), 1331-1338.
- Kura, M. M., & Hira, S. K.. (2001). Reintroducing antituberculosis therapy after Stevens-Johnson syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis: role of desensitization. *International Journal of Dermatology*,40(7),481-484.
- Law, R. M., & Law, D. T. S. (2017). Dermatologic Drug Reactions and Common Skin Conditions.”In Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. (Eds), *Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach* (pp.3335-3363). United States of America: McGraw-Hill Education.
- Lehloenya, R. J., Todd, G., Badri, M., & Dheda, K. (2011). Outcomes of reintroducing anti-tuberculosis drugs following cutaneous adverse drug reactions. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*,15(12), 1649-1657.

- Lehloenya, R. J., Todd, G., Wallace, J., Ngwanya, M. R., Muloiwa, R., & Dheda, K. (2016). Diagnostic patch testing following tuberculosis-associated cutaneous adverse drug reactions induces systemic reactions in HIV-infected persons. *British Journal of Dermatology*, 175(1), 150-156.
- Lehloenya, R. J., & Dheda, K. (2012). Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 10(4), 475-486.
- Lin, Y. F., Yang, C. H., Sindy, H., Lin, J. Y., Rosaline Hui, C. Y., Tsai, Y. C., . . . Chung, W. H. (2014). Severe cutaneous adverse reactions related to systemic antibiotics. *Clinical Infectious Disease*, 58(10), 1377-1385.
- Mittmann, N., Knowles S. R., Gomez, M., Fish, J. S., Cartotto, R., & Shear, N. H. (2004). Evaluation of the extent of under-reporting of serious adverse drug reactions: the case of toxic epidermal necrolysis. *Drug Safety*, 27(7), 477-487.
- Nahid, P., Jarlsberg L. G., Rudoy, I., Jong, B. C. D., Unger, A., Kawamura, L. M., Osmond, D. H., Hopewell, P. C., & Daley, C. (2011). Factors associated with mortality in patients with drug-susceptible pulmonary tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*, 11(1), 1-7.
- Nayak, S., & Acharjya B. (2008). Adverse Cutaneous Drug Reaction. *The Indian Journal of Dermatology*, 53(1), 2-8.
- Roujeau, J. C., Allanone, L., Liss, Y., & Mockenhaupt, M. (2009). Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs (SCAR): Definitions, Diagnostic Criteria, Genetic Predisposition. *Dermatologica Sinica*, 27(12), 203-209.
- Roujeau, J.C., Guillaume, J. C., & Fabre, J. P. (1990). Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 23(6), 1039-1058.
- Schneck, J., Fagot, J. P., Sekula, P., Sassolas, B., Roujeau, J. C., & Mockenhaupt, M. (2008). Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 58(1), 33-40.
- Singh, A., Prasad R., Balasubramanian, V., Gupta, N., & Gupta P. (2015). Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 3, S80-S90.
- Srinivasan, R., & Ramya, G. (2011). Adverse drug reaction-causality assessment. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 1(3), 606-612.

- Sylvia, L. M. (2017). Drug allergy. In Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Poseey, L. M. (Eds), *Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach* (pp. 2972-3006). United States of America: McGraw-Hill Education.
- Szatkowski, J.& and Schwartz, R. A. (2015). Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *Journal of American Academy of Dermatology*, 73(5), 843-848.
- Tan, W. C., Ong C. K., Kang, S.C., & Razak M. A. (2007). Two years review of cutaneous adverse drug reaction from first line anti-tuberculous drugs. *Medical Journal Malaysia*, 62(2), 143-146.
- World Health Organization. (2014). *Global Tuberculosis report 2014*. Geneva: WHO Press.
- World Health Organization. (2015). *Global Tuberculosis report 2015*. Geneva: WHO Press.
- World Health Organization. (2016). *Global Tuberculosis report 2016*. Geneva: WHO Press.
- World Health Organization. (2002). *Safety of medicines*. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. (2009). *Treatment of tuberculosis guidelines* 4<sup>th</sup> edition. Geneva: WHO Press.
- 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.
- Yumiko Yamane. et al. (2016). “Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients--Treatment and outcome.” *Allergol Int* 65, 1: 74-81.
- Yun, J., Cai, F., Lee, F. J., & Pichler, W. J. (2016). T-cell-mediated drug hypersensitivity: immune mechanisms and their clinical relevance. *Asia Pacific Allergy*, 6(2), 77-89.