

## ค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงและอาการวิกฤตในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา

ฐิรพัทธ์ อรรถเวชกุล (พ.บ., วท.ม.) และ อภิรติ วรรังษณภูมิ (พ.บ.)

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ชลบุรี ประเทศไทย

### บทคัดย่อ

**บริบท** ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 หรือโควิด-19 มีรายงานพบค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่าย ซึ่งจะทำให้มีอาการและอาการแสดงของโรคโควิด-19 มีความรุนแรงมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง และเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายและปัจจัยอื่น ๆ ต่อการเสียชีวิตภายใน 21 วัน การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรือมีอาการวิกฤต

**วิธีการศึกษา** การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ภาคตัดขวางแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคโควิด-19 อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2564 ถึง 31 ธันวาคม 2564 และมีอาการของโรคระดับรุนแรงหรือระดับอาการวิกฤตในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งขณะรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลจำนวน 55 ราย ผลลัพธ์หลัก คือ ความสัมพันธ์ของค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรือมีอาการวิกฤต กับการเสียชีวิตภายใน 21 วัน การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบ ผลลัพธ์รอง คือ ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคโควิด-19 วิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบของกลุ่มตัวอย่างด้วยสถิติ Simple logistic regression กำหนดนัยสำคัญทางสถิติเป็น  $p < 0.05$

**ผลการศึกษา** ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่อาการรุนแรงหรือมีอาการวิกฤตมีอายุเฉลี่ย 64.40 ปี ค่า D-dimer มีค่ามัธยฐานคือ 319.56 ng/mL ค่า fibrinogen มีค่ามัธยฐานคือ 423 mg/dL พบว่าร้อยละ 72.77 ของผู้ป่วยมีค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่าย ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงขึ้น 2.8 เท่า ( $p = 0.219$ ) ความเสี่ยงต่อการใช้เครื่องช่วยหายใจสูงขึ้น 4.8 เท่า ( $p = 0.154$ ) และความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบสูงขึ้น 2.0 เท่า ( $p = 0.317$ ) ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของปอดจากภาพรังสีทรวงอกมากกว่าร้อยละ 50 มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงขึ้น 10.5 เท่า ( $p = 0.001$ ) ความเสี่ยงต่อการใช้เครื่องช่วยหายใจสูงขึ้น 12.3 เท่า ( $p = 0.001$ ) และ ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบสูงขึ้น 6.0 เท่า ( $p = 0.009$ ) ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมีความเสี่ยงต่อการใช้เครื่องช่วยหายใจสูงขึ้น 6.7 เท่า ( $p = 0.027$ )

**สรุป** ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรือมีอาการวิกฤตส่วนใหญ่จะมีค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายร่วมด้วย ซึ่งผู้ป่วยที่มีภาวะนี้มีแนวโน้มที่จะมีการพยากรณ์โรคที่เลวกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้มีลักษณะดังกล่าว นอกจากนี้ปัจจัยที่มีผลชัดเจนที่สุดต่อการพยากรณ์โรคที่เลว คือ ความผิดปกติของปอดจากภาพรังสีทรวงอก

**คำสำคัญ** โควิด-19 ปอดอักเสบ ภาวะการแข็งตัวของเลือดง่าย การพยากรณ์โรค

---

**ผู้นิพนธ์ที่รับผิดชอบ**

อภิรดี วรรังษณู

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ชลบุรี ประเทศไทย

E- mail: nphonja@gmail.com

## Hypercoagulation parameters and prognosis of COVID-19 patients with severe and critical symptoms in Burapha University Hospital

---

Pureepat Arttawejkul (M.D., M.S.) and Apiradee Vararungzarit (M.D.)

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Burapha University, Chonburi, Thailand

### Abstract

**Context:** Patients infected with SARS-CoV-2 or COVID-19 are associated with hypercoagulability which increase severity of the symptoms of COVID-19, especially in hospitalized COVID-19 patients with severe and critical symptoms.

**Objective:** The purpose of this study was to evaluate the association of hypercoagulability and other factors with death within 21 days, use of ventilators, and multiple organ dysfunction in COVID-19 patients with severe and critical symptoms.

**Materials and Methods:** This study is a retrospective cross-sectional study. The study included 55 COVID-19 patients with severe or critical symptoms at any given time while hospitalized, aged 15 years old and over and have a history of treatment in Burapha University Hospital, from January 1, 2021 to December 31, 2021. Primary outcomes are the association of hypercoagulability with death within 21 days, use of ventilators, and multiple organ dysfunction in COVID-19 patients with severe or critical symptoms. Secondary outcomes are other factors affecting the COVID-19 prognosis. The simple logistic regression was used for analysis of the study outcomes. A  $p$ -value of  $< 0.05$  was significant.

**Results:** The average age of Covid-19 patients with severe or critical symptoms is 64.40 years old. An median value of D-dimer and fibrinogen is 319.56 ng/mL and 423 mg/dL, respectively. 72.77 % of Covid-19 patients with severe or critical symptoms have hypercoagulability. These patients are 2.8 times higher risk of death than the patients without hypercoagulability ( $p = 0.219$ ), 4.8 times higher risk of using a ventilator ( $p = 0.154$ ) and 2.0 times higher risk of multiple organ dysfunction ( $p = 0.317$ ). The patients with more than 50 percent of lung abnormality on chest radiograph had 10.5 times higher risk of death ( $p = 0.001$ ), 12.3 times higher risk of using a ventilator ( $p = 0.001$ ) and 6.0 times higher risk of multiple organ dysfunction ( $p = 0.009$ ). Cerebrovascular disease patients had a 6.7 times higher risk of using a ventilator ( $p=0.027$ ).

**Conclusions:** COVID-19 patients with severe or critical symptoms tend to have hypercoagulability and worse prognosis than patients without this condition. The most obvious factor for poor prognosis is a more than 50 percent of lung abnormality on chest radiograph.

**Keywords:** COVID-19, Pneumonia, Hypercoagulability, Prognosis

**Corresponding Author:** Apiradee Vararungzarit  
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
Burapha University, Chonburi Thailand  
E-mail: nphonja@gmail.com

Received: July 12, 2022

Revised: September 7, 2022

Accepted: September 12, 2022

### **การอ้างอิง**

ฐรีพัทธ์ อรรถเวชกุล และ อภิรตี วรรังษฤษฎี. ค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงและอาการวิกฤตในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา. บุรพาเวชสาร. 2565; 9(2): 10-25.

### **Citation**

Arttawejkul P and Vararungzarit A. Hypercoagulation parameters and prognosis of COVID-19 patients with severe and critical symptoms in Burapha University Hospital. BJM. 2022; 9(2): 10-25.

## บทนำ

ภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) หรือที่เรียกในชื่อว่า Virchow's triad ประกอบด้วย ภาวะการบาดเจ็บของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด (endothelial injury) ภาวะเลือดแข็งตัวง่ายกว่าปกติ (hypercoagulable state) และ ภาวะการหยุดนิ่งของเลือด (stasis) ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 หรือโควิด-19 มีรายงานพบภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ ซึ่งจะก่อให้เกิดอาการและอาการแสดงของโรคโควิด-19 มีความรุนแรงมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง (severe) และเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล มีหลายงานวิจัยที่ศึกษากลไกของการเกิดภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติในผู้ป่วยโรคนี้ โดยพบว่าไวรัส SARS-CoV-2 สามารถรุกรานเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดโดยตรง (direct invasion) ทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด<sup>1</sup> อีกทั้งหนามของไวรัสยังกระตุ้น alternative complement pathway ส่งผลให้เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดเกิดการบาดเจ็บเพิ่มมากขึ้น<sup>2</sup> Maier et al ยังพบว่าผู้ป่วยโรคโควิด-19 มีภาวะเลือดแข็งตัวง่ายกว่าปกติจากการที่มี prothrombotic factors เพิ่มขึ้นหลายชนิด เช่น factor VIII, fibrinogen เป็นต้น<sup>3</sup> นอกจากนั้น ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรือมีอาการวิกฤต (critical) จะมีภาวะการหยุดนิ่งของเลือดเนื่องจากการนอนติดเตียงเป็นระยะเวลานาน ซึ่งเป็นปัจจัยหนุนที่เพิ่มความเสี่ยงของภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการมีลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) ทั้ง ลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน (acute pulmonary embolism) และลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (deep vein thrombosis) ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคโควิด-19 และทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยลดลง<sup>4</sup> อย่างไรก็ตามการวัด

ภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติโดยตรงด้วยวิธีการตรวจ thromboelastography นั้นมีความยุ่งยากและไม่ได้ใช้เป็นปกติในทางคลินิก แพทย์ที่รักษาผู้ป่วยจึงใช้การวัดค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่าย (hypercoagulation parameters) เป็นหลัก Kollias et al ได้ศึกษาความชุกของภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติในผู้ป่วยที่รักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคโควิด-19 เปรียบเทียบกับโรคอื่น ๆ ที่มีความรุนแรงของโรคพอ ๆ กัน พบว่าความชุกของภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติในผู้ป่วยโรคโควิด-19 สูงกว่าแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วย<sup>5</sup> ในช่วงแรกของการระบาดโควิด-19 ที่เมืองอู่ฮั่น ประเทศจีน Tang et al พบว่า ค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายที่พบในผู้ป่วยโรคโควิด-19 สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค<sup>6</sup> แต่การศึกษาของ Fogarty et al ที่ทำการศึกษาในประเทศไอร์แลนด์กลับพบว่า ไม่มีความสัมพันธ์กัน<sup>7</sup> ซึ่งอาจเกิดจากความแตกต่างด้านเชื้อชาติและความรุนแรงของโรค ในช่วงแรกมีการอธิบายว่าความผิดปกติดังกล่าว อาจเกิดจากภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด (disseminated intravascular coagulation หรือ DIC)<sup>8</sup> แต่ผู้ป่วยที่มี DIC มักมีภาวะเลือดออกง่ายเป็นหลัก ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่พบภาวะลิ่มเลือดอุดตันมากกว่า ดังนั้นจึงมีการนิยามภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติดังกล่าวใหม่ว่า COVID-19-associated coagulopathy หรือ CAC

นอกจากภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ ยังมีหลายการศึกษาที่รายงานปัจจัยทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิต การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบ (multiple organ dysfunction) เช่น อายุที่มากขึ้น<sup>9</sup> โรคปอดเรื้อรัง<sup>10</sup> โรคไตเรื้อรัง<sup>11</sup> โรคตับแข็ง<sup>12</sup> โรคเบาหวาน<sup>13</sup> โรคหัวใจและหลอดเลือด<sup>14</sup> โรคหลอดเลือดสมอง<sup>15</sup> โรคอ้วน<sup>16</sup> และภาวะภูมิคุ้มกันต่ำ<sup>17</sup> เป็นต้น ซึ่งผู้ป่วยที่มีปัจจัย

เหล่านี้มีการพยากรณ์ของโรคที่เร็วกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยดังกล่าว

ผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษานี้จะช่วยให้แพทย์ผู้รักษาสภาพสามารถทราบถึงความเสี่ยงของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายหรือปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ต่อการเกิดการเสียชีวิต การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบ ซึ่งจะนำไปสู่การดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ดียิ่งขึ้น

### วัตถุประสงค์

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายและปัจจัยอื่น ๆ ต่อการเสียชีวิตภายใน 21 วัน การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรือมีอาการวิกฤต

### วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ภาคตัดขวางแบบย้อนหลัง (retrospective cross-sectional study) ที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา เลขที่ HS023/2565(E1) กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ได้รับการวินิจฉัยว่า ติดเชื้อไวรัสโควิด-19 ด้วยวิธี real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) จากการเก็บตัวอย่างจากหลังโพรงจมูกและคอ (nasopharyngeal and throat swab) และมีระดับความรุนแรงของโรคอยู่ในระดับอาการรุนแรงหรืออาการวิกฤต โดยพักรักษาตัวในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา ระหว่างเดือนมกราคม ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2564 เกณฑ์การวินิจฉัยผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง คือ มีค่าความเข้มข้นของออกซิเจนน้อยกว่า ร้อยละ 94 หรือค่าลดลงมากกว่า

ร้อยละ 3 หลังการออกกำลังกาย มีอัตราการหายใจมากกว่า 30 ครั้งต่อนาที ต้องได้รับการรักษาด้วยออกซิเจน หรือมีความผิดปกติของปอดจากภาพถ่ายรังสีทรวงอกมากกว่าร้อยละ 50<sup>18</sup> ส่วนเกณฑ์การวินิจฉัยผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการวิกฤต คือ มีภาวะการหายใจล้มเหลว มีภาวะช็อค หรือมีภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบ (multiple organ dysfunction) ตามคำนิยามของ Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score ที่มีคะแนนตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป<sup>19</sup> โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดที่มีระดับความรุนแรงที่เข้าเกณฑ์ทั้งสองดังกล่าวในช่วงเวลาใดช่วงเวลานึ่งที่นอนโรงพยาบาล เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยที่กำลังตั้งครุฑ มีประวัติรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดมาก่อน มีประวัติเป็นโรคตับเรื้อรังในระดับปานกลางถึงรุนแรง มีโรคความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด มีโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต หรือพบว่า ข้อมูลของผู้ป่วยไม่ครบถ้วน ผลลัพธ์หลัก คือ ความสัมพันธ์ของค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงกับการเสียชีวิต ภายใน 21 วัน การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบ ผลลัพธ์รอง คือ ปัจจัยอื่น ๆ ที่ผลต่อการพยากรณ์โรค โดยเกณฑ์การวินิจฉัยของค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่าย คือ มีค่า D-dimer มากกว่า 500 ng/mL หรือค่า fibrinogen มากกว่า 375 mg/dL<sup>20</sup>

การศึกษานี้คำนวณขนาดตัวอย่างจากสูตร<sup>21</sup>

$$n = \frac{4P(1-P)(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

โดยค่า  $P$  คือ อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ร้อยละ 3.79 จากการศึกษาของ Zhang et al<sup>22</sup> และพบว่า ตัวแปร D-dimer เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการเสียชีวิต ซึ่งพบว่าทำให้มีอัตราการเสียชีวิตที่แตกต่าง ( $P1-P2$ ) เท่ากับ 0.18 กำหนด

ค่าความคลาดเคลื่อน ( $\alpha$ ) เท่ากับร้อยละ 5 และค่ากำลังของการทดสอบสมมติฐาน ( $1-\beta$ ) เท่ากับร้อยละ 80 ทำให้ได้จำนวนตัวอย่างเท่ากับ 36 เมื่อเพิ่มอัตราการถอนตัวจากงานวิจัยที่ร้อยละ 20 ขนาดตัวอย่างทั้งหมดที่ต้องการคือ 44 ราย จากการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนเบื้องต้น พบว่าผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพาในช่วงเวลาระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2564 ถึง 31 ธันวาคม 2564 มีทั้งหมด 55 ราย จึงเก็บข้อมูลของผู้ป่วยดังกล่าวทั้งหมด

### วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

หลังจากได้รับการรับรอง จากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพาแล้ว ผู้วิจัยได้รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนทั้งรูปแบบกระดาษและสื่ออิเล็กทรอนิกส์ โดยข้อมูลที่ศึกษาประกอบด้วย

1. ข้อมูลคุณลักษณะทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว
2. ข้อมูลค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่าย ได้แก่ ค่า D-dimer ค่า fibrinogen ค่า prothrombin time (PT) ค่า international normalized ratio (INR) และค่า activated partial thromboplastin time (aPTT)
3. ข้อมูลทางคลินิกอื่น ๆ ได้แก่ ค่า C-reactive protein (CRP) ความผิดปกติของปอดจากภาพถ่ายรังสีทรวงอก
4. ข้อมูลการรักษาที่ได้รับ ได้แก่ การใช้อุปกรณ์การให้ออกซิเจน การได้ยาด้านไวรัสโควิด-19 และชนิดของยาด้านไวรัส การได้ยาด้านการอักเสบ และชนิดของยาด้านการอักเสบ ขนาดของยาด้านการอักเสบกลุ่ม corticosteroids (ขนาดสูง คือ เทียบเท่า dexamethasone 10 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป)<sup>23</sup> การได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือด

5. ข้อมูลการพยากรณ์โรคและอาการแทรกซ้อน ได้แก่ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล การเสียชีวิตภายใน 21 วัน การใช้เครื่องช่วยหายใจ การเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบ (คะแนน SOFA ตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป) อาการแทรกซ้อนจากภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และอาการแทรกซ้อนจากภาวะเลือดออก

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลคุณลักษณะทั่วไป ข้อมูลค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่าย ข้อมูลทางคลินิกอื่น ๆ ข้อมูลการรักษาที่คนไข้ได้รับ ข้อมูลการพยากรณ์โรคและอาการแทรกซ้อนวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา ตัวแปรเชิงปริมาณแบบต่อเนื่องวิเคราะห์ด้วยค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ยกเว้นระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ค่า D-dimer, fibrinogen และ C-reactive protein ที่มีการกระจายของข้อมูลมากและมีการแจกแจงแบบไม่ปกติวิเคราะห์ด้วยค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ ส่วนตัวแปรเชิงกลุ่มแสดงด้วยจำนวนและร้อยละ

ความสัมพันธ์ของค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายและปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ได้แก่ เพศ อายุ โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป โรคหลอดเลือดสมอง โรคเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ โรคอ้วน ความผิดปกติของปอดจากภาพรังสีทรวงอกมากกว่าร้อยละ 50 ค่า CRP สูงที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตภายใน 21 วัน การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบ วิเคราะห์ด้วยสถิติชนิด simple logistic regression และรายงานค่าความสัมพันธ์ด้วยค่า crude odds ratio (crude OR) พร้อมค่าช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 โดยกำหนดระดับนัยสำคัญของการทดสอบ ( $\alpha$ ) ไว้ที่ 0.05



## ผลการศึกษา

ข้อมูลคุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง หรืออาการวิกฤต จำนวน 55 ราย (ตารางที่ 1) โรคประจำตัวที่พบสูงสุด 3 อันดับแรก คือ โรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 67.27 โรคไขมันในเลือดสูงร้อยละ 41.82 และโรคเบาหวานร้อยละ 36.36 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายพบร้อยละ 72.77 ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาต้านไวรัสและยาต้านการอักเสบ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา favipiravir ชนิดเดียว ร้อยละ 74.55 และได้รับยา

สเตียรอยด์ขนาดสูง ร้อยละ 65.45 ผู้ป่วยได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ร้อยละ 56.36 โดยผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด enoxaparin ในขนาดที่เหมาะสมกับน้ำหนักตัวและค่าการทำงานของไต อาการแทรกซ้อนจากภาวะลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดดำ ได้แก่ ลิ่มเลือดอุดตันที่หลอดเลือดขาส่วนลึก (deep vein thrombosis) 1 ราย และหลอดเลือดปอด (pulmonary embolism) 1 ราย ที่หลอดเลือดแดง ได้แก่ หลอดเลือดสมอง 1 ราย และอาการแทรกซ้อนจากภาวะเลือดออกที่รุนแรงพบเลือดออกทางเดินอาหาร 4 ราย และที่ไม่รุนแรงพบจ้ำเลือดผิวหนัง 4 ราย

**ตารางที่ 1** คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรืออาการวิกฤต (n=55 คน)

คุณลักษณะ	จำนวน (คน)	ร้อยละ
<b>1. คุณลักษณะทั่วไป</b>		
<b>เพศ (คน)</b>		
ชาย	29	52.73
หญิง	26	47.27
<b>อายุ (ปี)</b>		
Mean (S.D.)	64.40 (16.99)	
<b>โรคประจำตัว (คน)</b>		
มี	48	87.27
ไม่มี	7	12.73
<b>2. ค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่าย</b>		
D-dimer (ng/mL) Median [IQR]	319.56 [547.17]	
Fibrinogen (mg/dL) Median [IQR]	423 [232]	
aPTT (sec) Mean (S.D.)	28.02 (6.23)	
PT (sec) Mean (S.D.)	12.51 (3.44)	
INR Mean (S.D.)	1.11 (0.31)	
<b>3. ข้อมูลทางคลินิกอื่นๆ</b>		
CRP (mg/L) Median [IQR]	46 [93.60]	
ความผิดปกติจากภาพรังสีทรวงอก (คน)		
≤50%	41	74.55
>50%	14	25.45



**ตารางที่ 1** คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรืออาการวิกฤต (n=55 คน) (ต่อ)

คุณลักษณะ	จำนวน (คน)	ร้อยละ
<b>4. การรักษาที่ได้รับ</b>		
การใช้อุปกรณ์การให้ออกซิเจน (คน)		
เครื่องให้ออกซิเจนอัตราการไหลต่ำ	22	40
เครื่องให้ออกซิเจนอัตราการไหลสูง	19	34.54
เครื่องช่วยหายใจแบบใส่ท่อช่วยหายใจ	12	21.82
ไม่จำเป็นต้องใช้	2	3.64
ยาด้านไวรัส (คน)		
ได้รับยา 1 ชนิด		
Favipiravir	41	74.55
Remdesivir	5	9.09
ได้รับยา 2 ชนิด		
Favipiravir ร่วมกับ Remdesivir	4	7.27
Favipiravir ร่วมกับ Oseltamivir	4	7.27
Favipiravir ร่วมกับ Lopinavir/Ritonavir	1	1.82
ยาด้านการอักเสบ (คน)		
ได้รับยา 1 ชนิด		
การใช้สเตียรอยด์ในขนาดสูง	36	65.45
การใช้สเตียรอยด์ในขนาดต่ำ	18	32.73
ได้รับยา 2 ชนิด		
การใช้สเตียรอยด์ในขนาดสูง ร่วมกับ Tocilizumab	1	1.82
ยาด้านการแข็งตัวของเลือด (คน)		
ได้รับ	31	56.36
ไม่ได้รับ	24	43.64
<b>5. การพยากรณ์โรคและอาการแทรกซ้อน</b>		
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (วัน) Median [IQR]	14.0 [10]	
ผลการรักษาที่ 21 วัน (คน)		
จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล	32	58.18
เสียชีวิต	15	27.27
ยังรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล	8	14.55
การใช้เครื่องช่วยหายใจแบบใส่ท่อช่วยหายใจ (คน)		
ไม่ใช่	43	78.18
ใช่	12	21.82
ภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบ (คน) (คะแนน SOFA ตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป)		
ไม่ใช่	33	60
ใช่	22	40

**ตารางที่ 1** คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรืออาการวิกฤต (n=55 คน) (ต่อ)

คุณลักษณะ	จำนวน (คน)	ร้อยละ
<b>อาการแทรกซ้อนจากภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (คน)</b>		
ไม่พบ	52	94.55
พบลิ่มเลือดที่หลอดเลือดดำ	2	3.63
พบลิ่มเลือดที่หลอดเลือดแดง	1	1.82
<b>อาการแทรกซ้อนจากภาวะเลือดออก (คน)</b>		
ไม่พบ	47	85.46
ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง	4	7.27
ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง	4	7.27

ค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายสัมพันธ์กับการเสียชีวิตภายใน 21 วัน คิดเป็น 2.8 เท่า (OR = 2.786, 95%CI 0.543-14.291,  $p = 0.219$ ) โดยค่า fibrinogen ที่มากกว่า 375 mg/dL (OR = 4.804, 95%CI 0.955-24.163,  $p = 0.057$ ) มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตภายใน 21 วัน มากกว่าค่า D-dimer ที่มากกว่า 500 ng/mL (OR = 1.385, 95%CI 0.406-4.722,  $p = 0.422$ ) แต่ปัจจัยรวมทั้งสามตัวนี้ไม่ได้มีความสัมพันธ์ทางสถิติ สำหรับปัจจัยอื่น ๆ พบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของปอดจากภาพรังสีทรวงอกมากกว่าร้อยละ 50 สัมพันธ์กับการเสียชีวิตภายใน 21 วัน สูงถึง 10.50 เท่า (OR = 10.50, 95%CI 2.603-42.353,  $p = 0.001$ ) ส่วนอายุเกิน 60 ปี และมีโรคหลอดเลือดสมอง แม้จะมีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตภายใน 21 วัน (OR = 3.273, 95%CI 0.799-13.407 และ OR = 4.485, 95%CI 0.869-23.150) แต่ความสัมพันธ์ของสองปัจจัยนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

**ตารางที่ 2** ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตภายใน 21 วัน ของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรืออาการวิกฤต (n=55 คน)

ปัจจัย	การเสียชีวิตภายใน 21 วัน จำนวน (ร้อยละ)	OR (95% CI)	p-value
อายุ มากกว่า 60 ปี	12 (35.29)	3.273 (0.799-13.407)	0.099
เพศ			
หญิง	9 (34.62)	2.029 (0.606-6.794)	0.251
ชาย	6 (20.69)	1	n/a
โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป	4 (40)	2.061 (0.490-8.665)	0.324
โรคหลอดเลือดสมอง	4 (57.14)	4.485 (0.869-23.150)	0.073
โรคเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้	3 (33.33)	1.417 (0.305-6.570)	0.656
โรคอ้วน	1 (14.29)	0.405 (0.045-3.677)	0.422
ความผิดปกติของปอดจากภาพรังสีทรวงอกที่มากกว่าร้อยละ 50	9 (64.29)	10.500 (2.603-42.353)	0.001*
ค่า C-reactive protein มากกว่า 75 mg/L	7 (38.89)	2.307 (0.675-7.885)	0.183
ค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่าย	13 (31.71)	2.786 (0.543-14.291)	0.219
D-dimer มากกว่า 500 ng/mL	6 (31.58)	1.385 (0.406-4.722)	0.422
Fibrinogen มากกว่า 375 mg/dL	13 (36.11)	4.804 (0.955-24.163)	0.057

หมายเหตุ: \* มีนัยสำคัญทางสถิติด้วยค่า  $p < 0.05$

ค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายสัมพันธ์กับการใช้เครื่องช่วยหายใจเช่นกัน โดยคิดเป็น 4.8 เท่า (OR = 4.767, 95%CI 0.556-40.842,  $p = 0.154$ ) นอกจากนี้ ค่า fibrinogen ที่มากกว่า 375 mg/dL (OR=7.920, 95%CI 0.937-66.972,  $p = 0.057$ ) ก็พบว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้เครื่องช่วยหายใจ แต่ค่า D-dimer ที่มากกว่า 500 ng/mL กลับไม่พบว่าสัมพันธ์กับการใช้เครื่องช่วยหายใจ (OR = 0.933, 95%CI 0.241-3.615,  $p = 0.920$ ) ส่วนผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของปอดจากภาพรังสีทรวงอกมากกว่าร้อยละ 50 สูงถึง 12.3 เท่า (OR = 12.333, 95%CI 2.813-54.074,  $p = 0.001$ ) และมีความสัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดสมองคิดเป็น 6.7 เท่า (OR = 6.667, 95%CI 1.244-35.714,  $p = 0.027$ ) ส่วนอายุที่เกิน 60 ปี แม้จะมีความสัมพันธ์กับการใช้เครื่องช่วยหายใจ (OR = 3.958, 95%CI 0.773-20.266,  $p = 0.099$ ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 3** ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการใช้เครื่องช่วยหายใจของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรืออาการวิกฤต (n=55 คน)

ปัจจัย	การใช้เครื่องช่วยหายใจ จำนวน (ร้อยละ)	OR (95% CI)	p-value
อายุ มากกว่า 60 ปี	10 (29.41)	3.958 (0.773-20.266)	0.099
เพศ			
หญิง	5 (34.62)	0.748 (0.205-2.729)	0.661
ชาย	7 (24.14)	1	n/a
โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป	3 (30)	1.714 (0.369-7.974)	0.492
โรคหลอดเลือดสมอง	4 (57.14)	6.667 (1.244-35.714)	0.027*
โรคเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้	1 (11.11)	0.398 (0.045-3.541)	0.409
โรคอ้วน	1 (14.29)	0.561 (0.061-5.169)	0.610
ความผิดปกติของปอดจากภาพรังสีทรวงอก ที่มากกว่าร้อยละ 50	8 (57.14)	12.333 (2.813-54.074)	0.001*
ค่า C-reactive protein มากกว่า 75 mg/L	4 (22.22)	1.036 (0.266-4.032)	0.960
ค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่าย	11 (26.83)	4.767 (0.556-40.842)	0.154
D-dimer มากกว่า 500 ng/mL	4 (21.05)	0.933 (0.241-3.615)	0.920
Fibrinogen มากกว่า 375 mg/dL	11 (30.56)	7.920 (0.937-66.972)	0.057

หมายเหตุ: \* มีนัยสำคัญทางสถิติด้วยค่า  $p < 0.05$

ค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายสัมพันธ์กับการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบคิดเป็น 2.0 เท่า (OR = 1.957, 95%CI 0.526-7.276,  $p = 0.317$ ) โดยมีเพียงค่า fibrinogen ที่มากกว่า 375 mg/dL (OR = 3.750, 95%CI 1.041-13.513,  $p = 0.043$ ) และความผิดปกติของปอดจากภาพรังสีทรวงอกมากกว่าร้อยละ 50 (OR = 6.042, 95%CI 1.581-23.086,  $p = 0.009$ ) ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

**ตารางที่ 4** ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรืออาการวิกฤต (n=55 คน)

ปัจจัย	การเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบ จำนวน (ร้อยละ)	OR (95% CI)	p-value
อายุ >60 ปี	17 (50)	3.200 (0.956-10.714)	0.059
เพศ			
หญิง	12 (46.15)	1.629 (0.549-4.828)	0.379
ชาย	10 (34.48)	1	n/a
โรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป	6 (60)	2.719 (0.667-11.077)	0.163
โรคหลอดเลือดสมอง	5 (71.43)	4.559 (0.798-26.058)	0.088
โรคเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้	3 (33.33)	0.711 (0.158-3.200)	0.656
โรคอ้วน	1 (14.29)	0.214 (0.024-1.919)	0.168
ความผิดปกติของปอดจากภาพรังสีทรวงอก-มากกว่าร้อยละ 50	10 (71.43)	6.042 (1.581-23.086)	0.009*
C-reactive protein มากกว่า 75 mg/L	7 (38.89)	0.933 (0.295-2.956)	0.907
ค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่าย	18 (43.90)	1.957 (0.526-7.276)	0.317
D-dimer มากกว่า 500 ng/mL	8 (42.11)	1.143 (0.369-3.540)	0.817
Fibrinogen มากกว่า 375 mg/dL	18 (50)	3.750 (1.041-13.513)	0.043*

หมายเหตุ: \* มีนัยสำคัญทางสถิติด้วยค่า  $p < 0.05$

### วิจารณ์

การศึกษานี้พบผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง ส่วนใหญ่มีอายุมากกว่า 60 ปีและมีโรคประจำตัวร่วมด้วย ซึ่งทั้งสองอย่างเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ได้รับการยอมรับว่าทำให้อาการของโรครุนแรงมากขึ้น ในแง่ปัจจัยที่ส่งผลต่อการแข็งตัวของเลือดนั้น ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงมีค่า D-dimer และค่า fibrinogen สูงกว่าค่าปกติทั้งคู่ ในขณะที่จำนวนเกล็ดเลือด ค่า aPTT ค่า PT และค่า INR นั้นอยู่ในเกณฑ์ปกติซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา<sup>24</sup> มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายพบร้อยละ 72.77 ซึ่งไปในทางเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมา<sup>25</sup> ในการศึกษาพบว่าการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงนั้นอยู่ที่ร้อยละ 27.27 ซึ่งใกล้เคียงกับอัตราการเสียชีวิตของการศึกษาอื่น ๆ ที่กระทำในช่วงเวลาใกล้เคียงกัน<sup>5</sup>

ซึ่งในขณะที่รวบรวมข้อมูลนั้นการให้ยาต้านไวรัสชนิดที่ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง เช่น remdesivir<sup>26</sup> นั้นยังไม่ได้มีใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทยโดยมีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 9.09 ได้รับยานี้แต่ผู้ป่วยทุกคนก็ได้รับยาต้านการอักเสบทั้งหมดซึ่งถือเป็นการรักษามาตรฐานในขณะนั้น

ผู้ป่วยที่มีค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีค่า fibrinogen เกิน 375 mg/dL มีแนวโน้มที่จะมีการพยากรณ์โรคที่เลวกว่าผู้ป่วยที่มีค่า fibrinogen ต่ำกว่า โดยมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบเท่านั้น แม้ว่าในแง่การเสียชีวิตและการใช้เครื่องช่วยหายใจจะไม่มีแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็ยังเป็นปัจจัยที่ควรต้องเฝ้าระวังเนื่องจากช่วงความเชื่อมั่นจากการศึกษานี้มีค่ากว้างและตัวอย่างมีจำนวนจำกัด ปัจจัยที่ไม่มีนัยสำคัญ

ทางสถิติ จึงอาจจะเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญต่อการพยากรณ์โรคและมีความจำเป็นต้องเฝ้าระวัง ซึ่งควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตต่อไป

ถึงแม้ว่าจากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่าค่า D-dimer สามารถใช้ในการทำนายการเสียชีวิตในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงได้ โดยมีการนำเสนอถึงจุดตัดที่แตกต่างกันออกไป เช่น 2,000 ng/mL ในการศึกษาของ Zhang et al<sup>21</sup> หรือ 1,500 ng/mL ในการศึกษาของ Poudel et al<sup>27</sup> ซึ่งในแต่ละจุดตัดก็จะมีค่าความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ที่แตกต่างกันออกไป อย่างไรก็ตามผู้วิจัยไม่ได้พบความสัมพันธ์นั้นอย่างชัดเจนในการศึกษานี้ ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่า ค่า D-dimer ในผู้ป่วยแต่ละรายนั้นขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น ค่าพื้นฐานที่แตกต่างกันตามเชื้อชาติ โรคประจำตัวดั้งเดิม และการเพิ่มขึ้นของค่า D-dimer นั้นก็มีหลายเหตุปัจจัยมากระตุ้น เช่น อายุ การสูบบุหรี่ การเคลื่อนไหวร่างกายน้อย ซึ่งอาจจะทำให้แปลผลลำบากขึ้น

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าในบรรดาตัวแปรค่าความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดนั้น พบว่าค่า fibrinogen มีแนวโน้มที่จะมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ซึ่งก็สอดคล้องกับการศึกษาของ Küçükceran et al<sup>28</sup> อย่างไรก็ตามค่า fibrinogen ที่ต่ำเกินไปก็อาจมีผลทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดที่ลดลงและอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกแทรกซ้อนได้เช่นเดียวกัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงนั้น มีคำแนะนำให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดที่พบได้บ่อยกว่าผู้ป่วยทั่วไป<sup>29</sup> ดังนั้นความสัมพันธ์ของค่าเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ปัจจัยที่มีผลชัดเจนที่สุดต่อการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี คือ ความผิดปกติของปอดจากภาพรังสีทรวงอกมากกว่าร้อยละ 50 โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอัตราการเสียชีวิต การเกิดภาวะที่จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ

และการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบมากกว่าผู้ที่ไม่มีความผิดปกตินี้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าปอดเป็นอวัยวะหลักในการเกิดพยาธิสรีรวิทยาในโรคโควิด-19 โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง นอกจากนี้ยังพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุเกิน 60 ปี และกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดสมอง ก็มีแนวโน้มที่จะมีการพยากรณ์โรคที่เลวกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้มีลักษณะดังกล่าวเช่นกัน

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจึงไม่ได้มีการวัดภาวะการแข็งตัวของเลือดโดยตรง รวมถึงไม่ได้วัดค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดเปรียบเทียบกับตอนก่อนและหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และประชากรของการศึกษานี้ อาจจะมีแตกต่างจากการศึกษาที่นำมาคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง จึงอาจจะทำให้ผลการศึกษาไม่ได้ไปในทางเดียวกัน และเนื่องจากกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษามีจำนวนไม่มากทำให้ใช้ crude odd ratio ในการแสดงปัจจัยเสี่ยง ซึ่งไม่ได้ตัดปัจจัยรบกวนอื่นๆ ออก นอกจากนี้ยังไม่ได้ศึกษาถึงผลของการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ซึ่งอาจส่งผลต่อการพยากรณ์ของโรคโดยเฉพาะในรายที่เจ็บป่วยรุนแรง ในขณะที่เก็บข้อมูลการระบาดของโรคโควิด-19 ยังคงดำเนินอยู่มีการเปลี่ยนแปลงของสายพันธุ์ไปอย่างต่อเนื่อง ซึ่งมีข้อมูลว่าลักษณะทางคลินิกความรุนแรงของโรคอาจไม่เหมือนกันในแต่ละสายพันธุ์<sup>30</sup> จึงอาจจะส่งผลต่อการแปลผลได้

## สรุป

ผู้ป่วยโรคโควิด-19 อาการรุนแรงหรืออาการวิกฤตที่มีค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดต่ำร่วมด้วยมีแนวโน้มที่จะมีการพยากรณ์โรคที่เลวกว่าผู้ที่ไม่มียาภาวะดังกล่าว ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาคควรที่จะตระหนักถึงภาวะการแข็งตัวของเลือดต่ำในผู้ป่วยเพื่อที่จะเฝ้าระวังและให้การรักษาอย่างเหมาะสม ซึ่งอาจช่วยให้การดำเนินโรคดีขึ้น

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงอติสร วังศ์สุทธิเลิศ และ แพทย์หญิงศิริพร ตั้งจาดูรนต์รัมย์ ที่ให้คำแนะนำด้านระเบียบวิธีวิจัย ขอขอบคุณ อาจารย์ ดร.วัลลภ ใจดี ที่ให้คำปรึกษาด้านสถิติ และขอขอบคุณคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพาที่ให้ทุนสนับสนุนงานวิจัยในครั้งนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383: 120-8.
2. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, Griffini S, Grovetti E, Torri A, et al. Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity. *J Autoimmun*. 2021; 116: 102560.
3. Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley CL, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet*. 2020; 395: 1758-9.
4. Mansory EM, Srigunapalan S, Lazo-Langner A. Venous thromboembolism in hospitalized critical and noncritical COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *TH Open*. 2021; 5: e286-e94.
5. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2021; 26: 415-25.
6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 844-7.
7. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020; 189: 1044-9.
8. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2009; 145: 24-33.
9. Abrams HR, Loomer L, Gandhi A, Grabowski DC. Characteristics of U.S. nursing homes with COVID-19 Cases. *J Am Geriatr Soc*. 2020; 68: 1653-6.
10. Rabbani G, Shariful Islam SM, Rahman MA, Amin N, Marzan B, Robin RC, et al. Pre-existing COPD is associated with an increased risk of mortality and severity in COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2021; 15: 705-16.

11. Oetjens MT, Luo JZ, Chang A, Leader JB, Hartzel DN, Moore BS, et al. Electronic health record analysis identifies kidney disease as the leading risk factor for hospitalization in confirmed COVID-19 patients. *PLoS One*. 2020; 15: e0242182.
12. Hashemi N, Viveiros K, Redd WD, Zhou JC, McCarty TR, Bazarbashi AN, et al. Impact of chronic liver disease on outcomes of hospitalized patients with COVID-19: A multicentre United States experience. *Liver Int*. 2020; 40: 2515-21.
13. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020; 31: 1068-77 e3.
14. Gu T, Chu Q, Yu Z, Fa B, Li A, Xu L, et al. History of coronary heart disease increased the mortality rate of patients with COVID-19: A nested case-control study. *BMJ Open*. 2020; 10: e038976.
15. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020; 29: 104949.
16. Foldi M, Farkas N, Kiss S, Zadori N, Vancsa S, Szako L, et al. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2020; 21: e13095.
17. Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M, Pape L, Tonshoff B, Schaefer F, et al. The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4: e17-e8.
18. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20: 425-34.
19. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996; 22: 707-10.
20. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GD, Haemostasis, Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in H. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol*. 2003; 121: 396-404.
21. Hsieh FY, Bloch DA, Larsen MD. A simple method of sample size calculation for linear and logistic regression. *Stat Med*. 1998; 17: 1623-34.
22. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1324-9.



23. Group WHOREAfC-TW, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta analysis. *JAMA*. 2020; 324: 1330-41.
24. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1738-42.
25. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 1089-98.
26. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1813-26.
27. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*. 2021; 16: e0256744.
28. Kucukceran K, Ayranci MK, Girisgin AS, Kocak S. Predictive value of D-dimer/albumin ratio and fibrinogen/albumin ratio for in-hospital mortality in patients with COVID-19. *Int J Clin Pract*. 2021; 75: e14263.
29. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: July 2021 update on postdischarge thromboprophylaxis. *Blood Adv*. 2022; 6: 664-71.
30. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet*. 2022; 399: 1303-12.