



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

ค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย
โรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงและอาการวิกฤติในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย
บูรพา

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

ภูริพัทธ์ อรรถเวชกุล (พ.บ., วท.ม.) และ อภिरดี วรรังษฤษฎี (พ.บ.)

ผลงานวิจัยฉบับนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากงบประมาณเงินรายได้ส่วนงาน

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2565

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

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

ภูริพัทธ์ อรรถเวชกุล (พ.บ., วท.ม.) และ อภิรดี วรรังสฤษฎ์ (พ.บ.)

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา
เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2566

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากงบประมาณเงินรายได้ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2565 เลขที่สัญญา /2565 ได้ดำเนินการสำเร็จ ลุล่วงไปด้วยดี เนื่องจากผู้วิจัยได้รับความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจากอาจารย์ประจำภาควิชา อายุรศาสตร์ ของ มหาวิทยาลัยบูรพาที่กรุณาให้คำแนะนำปรึกษา ตลอดจนปรับปรุงแก้ไข ข้อบกพร่องต่างๆ ด้วยความเอาใจใส่อย่างยิ่ง ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ มา ณ ที่นี้

นอกจากนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพาและภาควิชาอายุรศาสตร์ สถานที่ในการเก็บข้อมูล งานวิจัย ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บ ข้อมูลงานวิจัย และขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ทำให้มีข้อมูลงานวิจัยเกิดขึ้น

ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่างานวิจัยฉบับนี้ จะเป็นประโยชน์แก่บุคลากรทางการแพทย์ นิสิต นักศึกษา ประชาชนผู้สนใจ ตลอดจนประโยชน์ต่อการรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา และประโยชน์ต่อระบบสาธารณสุขต่อไป

การวิจัยครั้งนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากมหาวิทยาลัยบูรพา ปีงบประมาณ 2565

คณะผู้วิจัย

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ.....	ก
สารบัญ.....	ข
สารบัญตาราง.....	ค
สารบัญภาพ.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	1
1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	2
1.4 ขอบเขตของการวิจัย.....	2
1.5 นิยามศัพท์.....	2
บทที่ 2 วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
2.1 ทฤษฎีที่สัมพันธ์กับเรื่องที่วิจัย.....	3
2.2 กรอบแนวคิดที่สัมพันธ์กับเรื่องที่วิจัย.....	4
2.3 งานวิจัยที่สัมพันธ์กับเรื่องที่วิจัย.....	4
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	
3.1 ประชากร.....	6
3.2 กลุ่มตัวอย่างและสุ่มตัวอย่าง.....	6
3.3 การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	7
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล	7
3.5 ระยะเวลาการวิจัย.....	8
บทที่ 4 ผลการดำเนินงานวิจัยและสรุปผล	
4.1 ผลการดำเนินงานวิจัย.....	9
4.2 สรุปผลการวิจัย.....	14
บทที่ 5 ผลผลิต การนำไปใช้ประโยชน์และข้อเสนอแนะ	
5.1 ผลผลิต การนำไปใช้ประโยชน์.....	14
5.2 ข้อเสนอแนะ.....	14
บรรณานุกรม.....	14
ภาคผนวก	
- ภาคผนวก ก ประวัติผู้วิจัย.....	19

- ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูล22
- ภาคผนวก ค หนังสือรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์.....23

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 : คุณลักษณะพื้นฐาน.....	9
ตารางที่ 2 : ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตภายใน 21 วันของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรืออาการวิกฤต.....	11
ตารางที่ 3 : ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการใช้เครื่องช่วยหายใจของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรืออาการวิกฤต.....	12
ตารางที่ 4 : ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการ.....	13

หัวข้อวิจัย ค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงและอาการวิกฤติในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา

ชื่อผู้วิจัย ภูมิพัทธ์ อรรถเวชกุล (พ.บ., วท.ม.) และ อภิรดี วรรังษฤษฎี (พ.บ.)

หน่วยงาน สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ปีงบประมาณ 2565

บทคัดย่อ

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายและปัจจัยอื่น ๆ ต่อการเสียชีวิตภายใน 21 วัน การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรือมีอาการวิกฤติ ผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่อาการรุนแรงหรือมีอาการวิกฤติมีอายุเฉลี่ย 64.40 ปี ค่า D-dimer มีค่ามัธยฐาน คือ 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 ($p = 0.154$) และ ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบสูงขึ้น 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 ($p = 0.027$)

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

Researcher : 1. Pureepat Arttawejkul (M.D., M.S.)

2. Apiradee Vararungzarit (M.D.)

University : Burapha University

Faculty : Faculty of Medicine **Department :** Department of Internal Medicine

Published Year : 2022

Source of Fund : Burapha University

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.

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนาชนิดใหม่ หรือโควิด-19 เป็นโรคอุบัติใหม่ โดยเริ่มกำเนิดจากเมืองอู่ฮั่น ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีนเมื่อเดือนธันวาคม 2019 และแพร่ขยายเป็นวงกว้างทั่วโลกอย่างรวดเร็ว โดยผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่มีอาการทางระบบทางเดินหายใจได้แก่ ไข้ ไอ ปอดอักเสบ หรืออาจรุนแรงจนถึงภาวะการหายใจล้มเหลวและเสียชีวิตได้ ในปัจจุบันยาต่างๆที่ใช้ในการรักษาโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงนั้นยังไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร ไม่ว่าจะเป็นยาที่มีฤทธิ์ต่อต้านไวรัส หรือยาที่ระงับภาวะการอักเสบรุนแรงของอวัยวะต่างๆในร่างกาย ส่งผลให้ในผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงนั้นยังมีอัตราการป่วยตายที่สูงอยู่

ในบรรดาพยาธิสรีรวิทยาของโรคโควิด-19 นั้นมีข้อมูลว่า ภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) นั้นเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้การ และการแสดงของโรค มีความรุนแรงมากขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาล โดยที่ในแนวทางการรักษาของต่างประเทศนั้น เน้นย้ำถึงความสำคัญของการให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ว่าได้ประโยชน์ในการรักษาโรคนี้ อย่างไรก็ตามในแนวทางการรักษาของประเทศไทย ยังไม่ได้กล่าวถึงภาวะนี้ อย่างชัดเจน ทั้งในแง่การประเมินความรุนแรง และการให้ยา ซึ่งในความเป็นจริงของการรักษาโรคนี้ในประเทศไทยนั้น การให้ยาต้านการแข็งตัวของเลือดขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของผู้รักษา ซึ่งมักจะมีความแตกต่างกันไปในแต่ละโรงพยาบาล เป็นเพราะว่าความเข้าใจส่วนใหญ่ของผู้รักษาว่าภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) พบในคนเชื้อชาติเอเชียน้อยกว่าชาวตะวันตก อย่างไรก็ตามการศึกษาหลายๆพบว่า อัตราการเกิดโรคนี้ในชาวเอเชียก็มีเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลว่า ค่าความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยชาวเอเชียรวมถึงชาวไทยนั้นมีความแตกต่างจากชาวตะวันตก เป็นผลให้เครื่องมือทำนายการเกิดโรคกลุ่มนี้ที่พิสูจน์ในกลุ่มผู้ป่วยหนึ่งอาจจะนำมาใช้กับผู้ป่วยไทยได้ลำบาก

การศึกษานี้จึงเป็นการวัดค่าความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา ผลลัพธ์จากงานวิจัยจะช่วยให้การดูแลรักษาทั้งผู้ป่วยโควิด-19 และผู้ป่วยที่มีภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ (hypercoagulability) ในประเทศไทยมีประสิทธิภาพมากขึ้น ช่วยให้ผู้ป่วยมีผลลัพธ์จากการรักษาที่ดีขึ้น

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงและเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างค่าความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงและการพยากรณ์ของโรค

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบข้อมูลค่าความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดและการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง เพื่อให้วางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากโควิด-19 อย่างองค์รวมในอนาคต ซึ่งในปัจจุบันแนวทางการรักษานั้น นอกจากการให้การพองระบบการหายใจแล้ว จะเป็นการรักษาที่มุ่งเน้นไปที่การให้ยาต้านไวรัส หรือการควบคุมการอักเสบโดยการให้ยากลุ่ม Immunomodulatory หรือการทำหัตถการเช่น hemoperfusion เป็นหลัก โดยปัจจัยเรื่องการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ นั้น ได้รับการกล่าวถึงไม่มาก และอาจจะได้รับการละเลยจากแพทย์ผู้รักษา ซึ่งอาจจะทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ดีเท่าที่ควร ดังนั้น งานวิจัยชิ้นนี้ จึงมีประโยชน์ ในด้านการเกิดองค์ความรู้ใหม่ โดยจะบอกถึงความชุกของค่าการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติ ซึ่งอาจจะเป็นปัจจัยที่บ่งถึงความรุนแรงความโรค และการพยากรณ์โรคที่เลวลงได้ เพื่อสามารถนำองค์ความรู้ไปใช้ในการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มดังกล่าวได้ดียิ่งขึ้น

ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) เพื่อศึกษาความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดในผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง โดยเก็บข้อมูลในผู้ป่วยที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา ตั้งแต่ 1 มกราคม 2564 ถึง 31 ธันวาคม 2564 ด้วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการของโรคระดับรุนแรงหรือระดับอาการวิกฤติในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งขณะรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล

นิยามศัพท์

ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง คือ มีค่าความเข้มข้นของออกซิเจนน้อยกว่า ร้อยละ 94 หรือค่าลดลงมากกว่าร้อยละ 3 หลังการออกกำลังกาย มีอัตราการหายใจมากกว่า 30 ครั้งต่อนาที ต้องได้รับการรักษาด้วยออกซิเจน หรือมีความผิดปกติของปอดจากภาพถ่ายรังสีทรวงอกมากกว่าร้อยละ 50 ส่วนเกณฑ์การวินิจฉัยผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการวิกฤติ คือ มีภาวะการหายใจล้มเหลว มีภาวะช็อค หรือมีภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบ (multiple organ dysfunction) ตามค่านิยามของ Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score ที่มีคะแนนตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป

บทที่ 2

วรรณกรรมและผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ทฤษฎีที่สัมพันธ์กับเรื่องที่วิจัย

ภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ (Hypercoagulability) นั้นเกิดขึ้นจากภาวะสามอย่างประกอบกัน ที่เรียกในชื่อว่า Virchow's triad ซึ่งประกอบไปด้วย การบาดเจ็บของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด (Endothelial injury) การหยุดนิ่งของเลือด (Stasis) และ ภาวะแข็งตัวง่ายกว่าปกติ (Hypercoagulable state) ซึ่งการติดเชื้อโควิด-19 นั้นส่งเสริมให้เกิดภาวะทั้งสามอย่างไปพร้อมกัน

ในแง่ของ การบาดเจ็บของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด นั้น มีหลักฐานว่าไวรัส SARS-CoV-2 มีการลุกล้ำโดยตรง (Direct invasion) เข้าไปยังเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดนอกจากนี้ตัวหนามของไวรัสยังสามารถกระตุ้น alternative complement pathway ส่งเสริมให้เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดเกิดการบาดเจ็บมากขึ้นส่วนในแง่ของการหยุดนิ่งของเลือดนั้น เป็นภาวะที่พบได้ทั่วไปในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือวิกฤติอยู่แล้ว ส่วนในของภาวะแข็งตัวง่ายกว่าปกตินั้น มีข้อมูลว่าในผู้ป่วยโรคโควิด-19 มีการเพิ่มขึ้นของ prothrombotic factors หลายชนิด เช่น Factor VIII, Fibrinogen เป็นต้น มีข้อมูลว่าภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (Venous thromboembolism) ได้แก่ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอดเฉียบพลัน (pulmonary embolism) และ/หรือ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำส่วนลึก (deep vein thrombosis) นั้นเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคโควิด-19 โดยผู้ป่วยโรคนี้มีความชุกของภาวะดังกล่าวมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคอื่น ๆ ที่มีความรุนแรงเท่ากัน ถึงแม้ว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการรักษาตัวร่วมด้วย

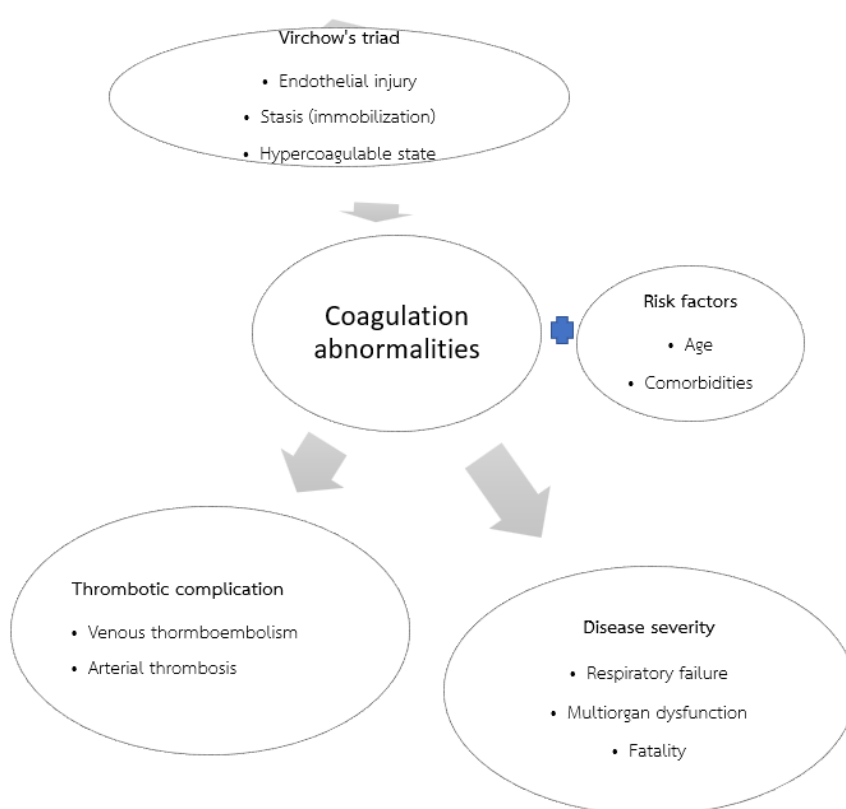
มีการศึกษา พบว่าในช่วงแรกของการระบาด ผู้ป่วยโรคโควิด-19 ในเมือง Wuhan ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน มีความผิดปกติของค่าการแข็งตัวของเลือด และภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ซึ่งมีความสัมพันธ์ต่อความรุนแรงของโรคอย่างไรก็ตามการศึกษาในประเทศไอร์แลนด์กลับไม่พบความผิดปกติในทางเดียวกันโดยความแตกต่างอาจจะเกิดจากกลุ่มผู้ป่วยมีความรุนแรงของโรคต่างกัน รวมไปถึงเชื้อชาติที่ต่างกันของผู้ป่วยด้วย

ในช่วงแรกมีการอธิบายว่าความผิดปกติดังกล่าวอาจจะเกิดจากภาวะลิ่มเลือดแพร่กระจายในหลอดเลือด (disseminated intravascular coagulation: DIC) อย่างไรก็ตามอาการแสดงหลักของภาวะดังกล่าวมักเป็นเรื่องของภาวะเลือดออกง่ายเป็นหลัก ซึ่งมีความแตกต่างจากอาการแสดงของภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากโรคโควิด-19 ที่มักจะเป็นเรื่องของภาวะลิ่มเลือดอุดตันมากกว่า ดังนั้นจึงมีการเรียกภาวะนี้ว่า COVID-19-associated coagulopathy (CAC)

นอกจากนี้ ค่าความผิดปกติอื่นๆทางโลหิตวิทยาที่อาจพบร่วมด้วยนั้น คือเรื่องของภาวะเกล็ดเลือดต่ำที่เกิดจากภูมิคุ้มกัน (immune thrombocytopenia) ซึ่งอาจจะพบได้มากถึงร้อยละ 7 ของผู้ป่วยที่มี

อาการวิกฤติ อย่างไรก็ตามสาเหตุหลักของภาวะเกล็ดเลือดต่ำอาจจะมีสาเหตุอื่นๆร่วมด้วย เนื่องจากเป็นภาวะที่พบได้บ่อย

กรอบแนวคิดที่สัมพันธ์กับเรื่องที่วิจัย



งานวิจัยที่สัมพันธ์กับเรื่องที่วิจัย

1. Libby P, Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. Eur Heart J. 2020;41(32):3038-44.
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(10239):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(3):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(4):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(4):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(6):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(1):24-33.
9. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1559-61.
10. Al-Samkari H, Gupta S, Leaf RK, Wang W, Rosovsky RP, Brenner SK, et al. Thrombosis, Bleeding, and the Observational Effect of Early Therapeutic Anticoagulation on Survival in Critically Ill Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021;174(5):622-32.
11. Li C, Hu B, Zhang Z, Qin W, Zhu Z, Zhai Z, et al. D-dimer Triage for COVID-19. *Acad Emerg Med*. 2020;27(7):612-3.

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ประชากร

ผู้ป่วยโรคโควิด-19 อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปที่มีอาการของโรคระดับรุนแรงหรือระดับอาการวิกฤติในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งขณะรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล

กลุ่มตัวอย่างและสุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคโควิด-19 อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยใน โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2564 ถึง 31 ธันวาคม 2564 และมีอาการของโรคระดับรุนแรงหรือระดับอาการวิกฤติในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งขณะรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาลจำนวน 55 ราย

เกณฑ์การคัดเข้า

1. ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี
2. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อไวรัสโควิด-19 โดยวิธีการการตรวจหาเชื้อจากหลังโพรงจมูกและคอ (Nasopharyngeal, Throat swab) โดยวิธี real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)
3. ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาล
4. ผู้ป่วยมีอาการของโรคในระดับรุนแรง (Severe) รวมถึงผู้ป่วยวิกฤติ (Critical) ในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งที่พักอยู่ในโรงพยาบาล

เกณฑ์การคัดออก

1. ผู้ป่วยตั้งครรภ์
2. ผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant)
3. ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังในระดับปานกลางถึงรุนแรง
4. ผู้ป่วยที่มีโรคความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด
5. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต
6. ผู้ป่วยที่เก็บข้อมูลได้ไม่ครบถ้วน

การเก็บรวบรวมข้อมูล

รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนทั้งรูปแบบกระดาษและสื่ออิเล็กทรอนิกส์ โดยข้อมูลที่ศึกษาประกอบด้วย

1. ข้อมูลคุณลักษณะทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ 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. ข้อมูลทางคลินิกอื่นๆ ได้แก่ ค่า C-reactive protein (CRP) ความผิดปกติของปอดจากภาพถ่ายรังสีทรวงอก
4. ข้อมูลการรักษาที่ได้รับ ได้แก่ การใช้อุปกรณ์การให้ออกซิเจน การได้ยาด้านไวรัสโควิด-19 และชนิดของยาด้านไวรัส การได้ยาด้านการอักเสบและชนิดของยาด้านการอักเสบ ขนาดของยาด้านการอักเสบ กลุ่ม corticosteroids (ขนาดสูงคือเทียบเท่า dexamethasone 10 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป)²³ การได้รับยาด้านการแข็งตัวของเลือด
5. ข้อมูลการพยากรณ์โรคและอาการแทรกซ้อน ได้แก่ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล การเสียชีวิตภายใน 21 วัน การใช้เครื่องช่วยหายใจ การเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบ อาการแทรกซ้อนจากภาวะลิ่มเลือดอุดตัน และอาการแทรกซ้อนจากภาวะเลือดออก

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลคุณลักษณะทั่วไป ข้อมูลค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่าย ข้อมูลทางคลินิกอื่นๆ ข้อมูลการรักษาที่คนไข้ได้รับ ข้อมูลการพยากรณ์โรคและอาการแทรกซ้อนวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา ตัวแปรเชิงปริมาณแบบต่อเนื่องวิเคราะห์ด้วยค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ยกเว้นระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล ค่า D-dimer, fibrinogen และ C-reactive protein ที่มีการกระจายของข้อมูลมากและไม่มีการแจกแจงแบบปกติวิเคราะห์ด้วยค่ามัธยฐานและพิสัยควอไทล์ ส่วนตัวแปรเชิงกลุ่มแสดงด้วยจำนวนและร้อยละ

ความสัมพันธ์ของค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายและปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตภายใน 21 วัน การใช้เครื่องช่วยหายใจ และการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบวิเคราะห์ด้วยสถิติชนิด simple logistic regression และรายงานค่าความสัมพันธ์ด้วยค่า crude odds ratio (crude OR) พร้อมค่าช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 โดยกำหนดระดับนัยสำคัญของการทดสอบ (α) ไว้ที่ 0.05

ระยะเวลาการวิจัย

ระยะเวลา 9 เดือน ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2565 ถึง เดือนกันยายน พ.ศ. 2565

บทที่ 4

ผลการดำเนินงานวิจัยและอภิปรายผล

ผลการดำเนินงานวิจัย

ข้อมูลคุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงหรืออาการวิกฤติจำนวน 55 ราย แสดงรายละเอียดในตารางที่ 1 โรคประจำตัวที่พบสูงสุด 3 อันดับแรกคือ โรคความดันโลหิตสูงร้อยละ 67.27 โรคไขมันในเลือดสูงร้อยละ 41.82 และ โรคเบาหวานร้อยละ 36.36 ตามลำดับ ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายพบร้อยละ 72.77 ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาต้านไวรัสและยาต้านการอักเสบ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา favipiravir ชนิดเดี่ยว ร้อยละ 74.55 และได้รับยาสเตียรอยด์ขนาดสูง ร้อยละ 65.45 ผู้ป่วยได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด ร้อยละ 56.36 โดยผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้รับยา enoxaparin ในขนาดที่เหมาะสมกับน้ำหนักตัวและค่าการทำงานของไต

ตารางที่ 1 คุณลักษณะพื้นฐาน (n=55 คน)

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

ข้อมูล	จำนวน (คน)	ร้อยละ
การใช้อุปกรณ์การให้ออกซิเจน (คน)		
ไม่จำเป็นต้องใช้	2	3.64
เครื่องให้ออกซิเจนอัตราการไหลต่ำ	22	40
เครื่องให้ออกซิเจนอัตราการไหลสูง	19	34.54
เครื่องช่วยหายใจแบบใส่ท่อช่วยหายใจ	12	21.82
ยาต้านไวรัส (คน)		
ได้รับยา 1 ชนิด		
Favipiravir	41	74.55
Remdesivir	5	9.09
ได้รับยา 2 ชนิด		
Favipiravir ร่วมกับ Remdesivir	4	7.27
Favipiravir ร่วมกับ Lopinavir/Ritonavir	1	1.82
Favipiravir ร่วมกับ Oseltamivir	4	7.27
ยาต้านการอักเสบ (คน)		
ได้รับยา 1 ชนิด		
การใช้สเตียรอยด์ในขนาดต่ำ	18	32.73
การใช้สเตียรอยด์ในขนาดสูง	36	65.45
ได้รับยา 2 ชนิด		
การใช้สเตียรอยด์ในขนาดสูง ร่วมกับ Tocilizumab	1	1.82
ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (คน)		
ไม่ได้รับ	24	43.64
ได้รับ	31	56.36
<u>การพยากรณ์โรคและอาการแทรกซ้อน</u>		
ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล (วัน)		
Median [IQR]	14.0 [10]	
ผลการรักษาที่ 21 วัน (คน)		
จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล	32	58.18
ยังรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล	8	14.55
เสียชีวิต	15	27.27
การใช้เครื่องช่วยหายใจแบบใส่ท่อช่วยหายใจ (คน)		
ใช่	12	21.82
ไม่ใช่	43	78.18
ภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบ (คน)		
ไม่ใช่	33	60
ใช่	22	40
อาการแทรกซ้อนจากภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (คน)		
ไม่พบ	52	94.55

ข้อมูล	จำนวน (คน)	ร้อยละ
พบลิ้มเลือดที่หลอดเลือดดำ	2	3.63
พบลิ้มเลือดที่หลอดเลือดแดง	1	1.82
อาการแทรกซ้อนจากภาวะเลือดออก (คน)		
ไม่พบ	47	85.46
ภาวะเลือดออกชนิดไม่รุนแรง	4	7.27
ภาวะเลือดออกชนิดรุนแรง	4	7.27

ตารางที่ 2 พบว่าค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายสัมพันธ์กับการเสียชีวิตภายใน 21 วันคิดเป็น 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 วันมากกว่าค่า D-dimer ที่มากกว่า 500 ng/mL (OR=1.385, 95%CI 0.406-4.722, $p=0.422$) แต่ปัจจัยทั้งหมดดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับปัจจัยอื่น ๆ พบว่าผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของปอดจากภาพรังสีทรวงอกมากกว่าร้อยละ 50 สัมพันธ์กับการเสียชีวิตภายใน 21 วันสูงถึง 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) แต่ความสัมพันธ์ของสองปัจจัยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตภายใน 21 วันของผู้ป่วยโรคโควิด-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
ความผิดปกติของปอดจากภาพรังสีทรวงอกมากกว่าร้อยละ 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 $p < 0.05$

ตารางที่ 3 พบว่าค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายสัมพันธ์กับการใช้เครื่องช่วยหายใจเช่นกัน โดยคิดเป็น 4.8 เท่า (OR=4.767, 95%CI 0.556-40.842, $p=0.154$) นอกจากนั้น 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 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 มากกว่าร้อยละ 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 $p < 0.05$

จากตารางที่ 4 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, $p=0.043$) และความ

ผิดปกติของปอดจากภาพรังสีทรวงอกมากกว่าร้อยละ 50 (OR=6.042, 95%CI 1.581-23.086, $p=0.009$)
 ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะอวัยวะภายในร่างกายล้มเหลวหลายระบบของผู้ป่วยโรคโควิด-19 ที่มี
 อาการ

รุนแรงหรืออาการวิกฤติ (n=55 คน)

ปัจจัย	การเกิดภาวะอวัยวะภายใน ร่างกายล้มเหลวหลายระบบ 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 $p < 0.05$

4.2 สรุปผลการวิจัย ผู้ป่วยโรคโควิด-19 อาการรุนแรงหรืออาการวิกฤติที่มีค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดต่ำร่วมด้วยมีแนวโน้มที่จะมีการพยากรณ์โรคที่เร็วกว่าผู้ที่ไม่มีภาวะดังกล่าว ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาควรที่จะมองหาภาวะดังกล่าวในผู้ป่วย เพื่อที่จะเฝ้าระวังและให้การรักษาอย่างเหมาะสมซึ่งอาจจะช่วยให้การดำเนินโรคดีขึ้น

บทที่ 5

ผลผลิต การนำไปใช้ประโยชน์และข้อเสนอแนะ

5.1 ผลผลิต การนำไปใช้ประโยชน์

งานวิจัยได้รับการตีพิมพ์ในวารสาร บุรพาเวชสาร ปีที่ 9 ฉบับที่ 2 กรกฎาคม - ธันวาคม 2565 หน้า 10 – 25 โดยบุรพาเวชสาร เป็นวารสารระดับชาติ จัดเป็นวารสารกลุ่มที่ 2 จากศูนย์ดัชนีการอ้างอิงวารสารไทย หรือ ศูนย์ TCI (Thai-Journal Citation Index Centre)

5.2 ข้อเสนอแนะ ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจึงไม่ได้มีการวัด

ภาวะการแข็งตัวของเลือดโดยตรงรวมถึงไม่ได้วัดค่าจากการประเมินภาวะการแข็งตัวของเลือดเปรียบเทียบทั้งก่อนและหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และประชากรของการศึกษานี้อาจจะมีความแตกต่างจากการศึกษาที่นำมาคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างจึงอาจจะทำให้ผลการศึกษาไม่ได้ไปในทางเดียวกัน นอกจากนี้ยังไม่ได้ศึกษาถึงผลของประวัติการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด-19 ซึ่งอาจมีผลเกี่ยวข้องกับการพยากรณ์ของโรคโดยเฉพาะในรายที่เจ็บป่วยรุนแรง ในขณะที่เก็บข้อมูลการระบาดของโรคโควิด-19 ยังคงดำเนินอยู่มีการเปลี่ยนแปลงของสายพันธุ์ไปอย่างต่อเนื่อง ซึ่งมีข้อมูลว่าลักษณะทางคลินิกความรุนแรงของโรคอาจไม่เหมือนกันในแต่ละสายพันธุ์ จึงอาจจะส่งผลต่อการแปลผลได้

บรรณานุกรม

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. 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.

ภาคผนวก

- ภาคผนวก ก ประวัติผู้วิจัย
- ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูล
- ภาคผนวก ค หนังสือรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

ประวัตินักวิจัย

ผู้วิจัยหลัก

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย) : นาย ฐรีพัทธ์ อรรถเวชกุล
ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ) : Mr. PUREEPAT ARTTAWEJKUL
2. ตำแหน่งปัจจุบัน : อาจารย์แพทย์คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยบูรพา
3. หน่วยงานและสถานที่อยู่ติดต่อได้สะดวก :
คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยบูรพา
169 ถนน ลาดยาวบางแสน ตำบล แสนสุข
อำเภอเมือง จังหวัดชลบุรี 20131
หมายเลขโทรศัพท์ : 038-386-554
หมายเลขโทรสาร : 038-386-557
ไปรษณีย์อิเล็กทรอนิกส์ : Pureepat.a@outlook.com
4. ประวัติการศึกษา :
ปีพ.ศ. 2552 แพทยศาสตรบัณฑิต
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีพ.ศ. 2562 วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต(อายุรศาสตร์)
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
5. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ :
อายุรศาสตร์
อายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤต
โรคระบบการหายใจ
6. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ (โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละผลงานวิจัย)
6.1 หัวหน้าโครงการวิจัย : Abnormal coagulation parameters and prognosis of severe COVID-19 in Burapha University Hospital
6.2 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว : 1.Effect of nighttime earplugs and eye masks on sleep

quality in intensive care unit patients 2019 ทุนส่งเสริมและสนับสนุนกลุ่มวิจัยกองทุนรัชดาภิเษกสมโภช

2.Efficacy and safety of body skincare product containing Levan: Double-blinded, randomized controlled study

ผู้ร่วมวิจัยคนที่ 1

1. ชื่อ - นามสกุล (ภาษาไทย): พญ. อภิตีวรรังษฤษฎ์

ชื่อ - นามสกุล (ภาษาอังกฤษ): Miss Apiradee Vararungzarit, M.D.

2. ตำแหน่งปัจจุบัน : อาจารย์แพทย์คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยบูรพา

3. หน่วยงานและสถานที่อยู่ติดต่อได้สะดวก :

คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยบูรพา

169 ถนน ลาดยาวบางแสน ตำบล แสนสุข

อำเภอเมือง จังหวัดชลบุรี 20131

หมายเลขโทรศัพท์ : 038-386-554

หมายเลขโทรสาร : 038-386-557

ไปรษณีย์อิเล็กทรอนิกส์ : nphonja@hotmail.com

4. ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2551 แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2557 อายุรศาสตร์คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล รามาธิบดีมหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2560 Diploma Course in Dermatology and Dermatotomy, Institute of Dermatology, Department of Medical Services, Ministry of Public Health In Cooperation with Japan International Cooperation Agency and Juntendo University

พ.ศ. 2562 Clinical Fellow in Dermatology, Institute of Dermatology, Department of Medical Services, Ministry of Public Health.

5. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา)

อายุรศาสตร์

Diploma in Dermatology and Dermatotomy

Clinical Fellow in Dermatology

6. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ (โดยระบุสถานภาพในการทำวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละผลงานวิจัย)

6.1 หัวหน้าโครงการวิจัย : -

6.2 งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว : 1. The physical function and mental status impairment with asthma control in the elderly

2. Efficacy and safety of body skincare product containing Levan: Double-blinded, randomized controlled study

6.3 งานวิจัยที่กำลังทำ : Case series of lichen planopilaris or frontal fibrosing alopecia associated with lichen planus pigmentosus in thai patient, ได้ทำการวิจัยลุล่วงแล้วประมาณร้อยละ 70

แบบบันทึกข้อมูล

Data collection form

Case No. /

โรคประจำตัว.....

ผล RT-PCR SARS-Cov-2 positive เมื่อ ค่า ct

เข้ารับการรักษาดังใน รพ. เมื่อ

มีอาการของโรคในระดับรุนแรงเมื่อ ค่า Oxygen Saturation ☐ Exercise-induced hypoxemia

ผล Chest X-ray

ระดับของ respiratory support

☐ Room air

☐ O2 canula ... LPM

☐ High Flow nasal canula LPM FiO2

.... Mechanical ventilation FiO2 PEEP

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC Hb..... WBC..... Lymphocyte count..... Platelet..... MCV..... MCH.....
MCHC.....RDW.....

BUN.....Cr.....

AST.....ALT.....ALP.....Total bilirubin.....

CRP.....Anti HIV.....

D-dimer.....Fibrinogen.....

PT.....PTT.....INR.....

BS.....HBA1c.....

การได้รับยารักษา COVID -19

Antiviral ☐ Favipiravir ☐ Remdesivir ☐ Lopinavir/Ritonavir ☐ Oseltamivir

Anti-inflammatory ☐ Dexamethasone Mg/d

☐ Methylprednisolone Mg/d

☐ Baricitinib..... ☐ Tocilizumab

Anticoagulant ☐ LMWH

Version 2.0/ March 21, 2022

ผลการรักษาที่ 21 วัน ☐ not on Oxygen therapy

☐ On oxygen therapy

☐ On Mechanical ventilation

Thrombosis complication ☐ None ☐ Venous thrombosis ☐ Arterial thrombosis

Major bleeding complication ☐ None ☐ Present

หนังสือรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

สำเนา

ที่ IRB1-037/2565



เอกสารรับรองผลการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา ได้พิจารณาโครงการวิจัย

รหัสโครงการวิจัย : HS023/2565

โครงการวิจัยเรื่อง : ค่าความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดและการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยโรคโควิด-19
ที่มีอาการรุนแรงในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยบูรพา

หัวหน้าโครงการวิจัย : นายภูริพัทธ์ อรรถเวชกุล

หน่วยงานที่สังกัด : คณะแพทยศาสตร์

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา ได้พิจารณาแล้วเห็นว่า โครงการวิจัยดังกล่าวเป็นไปตามหลักการของจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โดยที่ผู้วิจัยเคารพสิทธิและศักดิ์ศรีในความเป็นมนุษย์ไม่มีการล่วงละเมิดสิทธิ สวัสดิภาพ และไม่ก่อให้เกิดอันตรายแก่ตัวอย่างการวิจัยและผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

จึงเห็นสมควรให้ดำเนินการวิจัยในขอบข่ายของโครงการวิจัยที่เสนอได้ (ดูตามเอกสารตรวจสอบ)

1. แบบเสนอเพื่อขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ฉบับที่ 2 วันที่ 21 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2565
2. เอกสารโครงการวิจัยฉบับภาษาไทย ฉบับที่ 2 วันที่ 21 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2565
3. เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ฉบับที่ - วันที่ - เดือน - พ.ศ. -
4. เอกสารแสดงความยินยอมของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ฉบับที่ - วันที่ - เดือน - พ.ศ. -
5. เอกสารแสดงรายละเอียดเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ฉบับที่ 2 วันที่ 21 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2565
6. เอกสารอื่น ๆ ฉบับที่ - วันที่ - เดือน - พ.ศ. -
- 6.1 หนังสือขออนุญาตเก็บข้อมูลเพื่อใช้ในการวิจัย ฉบับที่ 1 วันที่ 23 เดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2565

วันที่รับรอง : วันที่ 24 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2565

วันที่หมดอายุ : วันที่ 24 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2566

ลงนาม รองศาสตราจารย์วิทวัส แจ่มเยี่ยม

(รองศาสตราจารย์วิทวัส แจ่มเยี่ยม)

ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยบูรพา
ชุดที่ 1 (กลุ่มคลินิก/ วิทยาศาสตร์สุขภาพ/ วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี)