

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาความสัมพันธ์เบื้องต้นของผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนล้าหลังติดเชื้อ โควิด-19 และภาวะการขาดวิตามินดี ของอาสาสมัครผู้สูงอายุคนไทย

ณัฐกุล ลังกรณ์ พัฒน์ศรี ศรีสุวรรณ และ กุลเชษฐ์ เกษะโกมล

กองตรวจโรคผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ที่มาและความสำคัญ จากสถานการณ์การระบาดของโรคโควิด-19 (Coronavirus disease 2019) จนถึงปัจจุบัน พบผู้ติดเชื้อ มากกว่า 600 ล้านคน ผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อสามารถหลงเหลืออาการในระยะยาวได้ ร้อยละ 10-20 อาการที่พบบ่อย คือ อาการอ่อนเพลีย ซึ่งส่งผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ มีการศึกษาพบว่าภาวะวิตามินดีต่ำสัมพันธ์กับอาการรุนแรงในผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด-19 และวิตามินดีมีฤทธิ์สามารถยับยั้งการอักเสบ และ ช่วยฟื้นฟูภาวะหลังจากการติดเชื้อโควิด-19 แต่อย่างไรก็ตามยังไม่พบการศึกษาความสัมพันธ์ของอาการอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19 กับระดับวิตามินดี **วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19 และภาวะการขาดวิตามินดี **วัสดุและวิธีการ** เป็นการศึกษาแบบ Analytic observational case-control study โดยทำการศึกษาระดับวิตามินดีของอาสาสมัครคนไทยอายุ 60-75 ปี ที่เคยติดเชื้อโควิด-19 และได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ณ ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอก และหน่วยตรวจโรค โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า อีกทั้งเคยได้รับการเจาะระดับวิตามินดีในเลือด (25(OH) Vitamin D) จำนวน 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19 และกลุ่มที่ไม่มีภาวะดังกล่าว (กลุ่มควบคุม) เก็บรวบรวมข้อมูลในระยะเวลาตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2566 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2566 **ผลการศึกษา** ผลจากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าระดับวิตามินดีในกลุ่มที่มีภาวะอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19 มีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (ค่ามัธยฐาน 28.10 ng/mL เทียบกับ 41.30 ng/mL, $p = 0.0001748$, Mann-Whitney U test) การวิเคราะห์สหสัมพันธ์ของ Spearman ไม่พบสหสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญระหว่างระดับวิตามินดีและคะแนนความเหนื่อยล้า VAS score ในกลุ่มที่มีภาวะอ่อนล้า ($R = -0.1$, $p = 0.520$) ซึ่งชี้ให้เห็นว่าไม่มีหลักฐานของความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรทั้งสองนี้ อีกทั้งระดับวิตามินดีในผู้ที่ป่วยโรคเบาหวาน โรคหัวใจขาดเลือดและไขมันในเลือดสูง มีแนวโน้มต่ำกว่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเหล่านี้ อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า p-value เท่ากับ 0.087, 0.584 และ 0.136 ตามลำดับ **สรุป** การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าระดับวิตามินดีที่ต่ำอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19 และการเสริมวิตามินดีอาจเป็นตัวเลือกหนึ่งในการป้องกันหรือรักษาภาวะนี้ อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันความสัมพันธ์นี้และเพื่อทดสอบประสิทธิภาพของการเสริมวิตามินดีในการรักษาภาวะดังกล่าว

คำสำคัญ: ● โควิด-19 ● ภาวะอ่อนล้า ● อ่อนเพลีย ● วิตามินดี

เวชสารแพทย์ทหารบก 2567;77(1):21-30.

ได้รับต้นฉบับ 12 ธันวาคม 2566 แก้ไขบทความ 15 มีนาคม 2567 รับลงตีพิมพ์ 25 มีนาคม 2567

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. ณัฐกุล ลังกรณ์ กองตรวจโรคผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

Original article

Correlation of Post COVID-19 fatigue condition and Vitamin D deficiency in Thai older people

Nuttakul Lungkorn, Patsri Srisuwan and Kulachet Kesakomol

Phramongkutklao Hospital

Abstract:

Background: Due to the COVID-19 pandemic, more than 600 million people have been infected worldwide. Patients who recover from COVID-19 may experience long-term symptoms in 10-20% of cases, with the most common symptom being fatigue that can affect daily life, especially in older people. Studies have shown that low vitamin D levels are associated with severe COVID-19 infection and that vitamin D can suppress inflammation and help repair organs after COVID-19 infection. However, no study has yet investigated the relationship between fatigue after COVID-19 infection and the vitamin D levels. **Objectives:** To study the correlation of Post COVID-19 fatigue condition and Vitamin D deficiency in Thai older people. Therefore, we investigated the vitamin D levels of Thai volunteers aged 60-75 years with COVID-19 infection, divided into two groups: those diagnosed with fatigue after COVID-19 infection and those without, at Outpatient department and the Primary care unit of Phramongkutklao Hospital between January to December 2023. **Results:** The vitamin D levels were significantly lower in the group with fatigue after COVID-19 infection than in the control group (Mean 28.10 ng/mL and 41.30 ng/mL, $p = 0.0001748$, Mann-Whitney U test). There was no correlation between vitamin D levels and VAS fatigue scores in the group with fatigue ($R = -0.1$, $p = 0.520$). People with diabetes, coronary heart disease, and high blood lipids had no significant difference in the vitamin D levels compared to those without these diseases (p -value = 0.087, 0.584 and 0.136). **Conclusion:** This study suggests that low vitamin D levels may be a risk factor for fatigue after COVID-19 infection. Vitamin D supplementation may be an option to prevent or treat this condition but further research is needed to confirm this relationship and test the effectiveness of vitamin D in treating fatigue after COVID-19 infection.

Keywords: ● COVID-19 ● Fatigue ● Vitamin D

RTA Med J 2024;77(1):21-30.

Received 12 December 2023 Corrected 15 March 2024 Accepted 25 March 2024

Correspondence should be addressed to Nuttakul Lungkorn, MD., Phramongkutklao Hospital 315 Ratchawithi Rd., Ratchathewi Bangkok 10400

บทนำ

นับตั้งแต่วันที่ 30 ธันวาคม พ.ศ. 2562 ได้พบรายงานกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอักเสบที่ไม่ทราบสาเหตุที่เมืองอู่ฮั่น มณฑลหูเป่ย์ สาธารณรัฐประชาชนจีน ต่อมาได้ประกาศอย่างเป็นทางการว่าสาเหตุของโรคปอดอักเสบดังกล่าว นั้น เกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนาชนิดใหม่ที่ไม่ใช่ไวรัสซาร์ส-โควี (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus; SARS-CoV) ซึ่งเป็นไวรัสที่ก่อให้เกิดโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรงหรือโรคซาร์สและไม่ใช่ไวรัสเมอร์ส-โควี (Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus; MERS-CoV) ซึ่งทำให้เกิดโรคทางเดินหายใจตะวันออกกลางหรือโรคเมอร์ส จึงตั้งชื่อไวรัสชนิดนี้ในตอนแรกว่า 2019-Novel Corona Virus (2019- nCoV) และในวันที่ 11 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 ทาง The International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) ได้ออกมาประกาศชื่อใหม่ของไวรัสว่าไวรัสซาร์ส-โควี-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2; SARS-CoV-2) และตั้งชื่อโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสดังกล่าวไว้ว่า โรคติดเชื้อไวรัส โคโรนา 2019 หรือโรคโควิด-19 (Coronavirus disease 2019; COVID-19)¹ การแพร่ระบาดได้ขยายวงกว้างจากสาธารณรัฐประชาชนจีน ไปยังประเทศข้างเคียง และภูมิภาคต่างๆ ทั่วโลก องค์การอนามัยโลกได้ประกาศให้ โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) เป็นโรคระบาดใหญ่ทั่วโลก² ทำให้มียอดผู้ติดเชื้อ เจ็บป่วยและเสียชีวิตเป็นจำนวนมาก และในปัจจุบันในปี พ.ศ. 2565 ก็ยังไม่สามารถควบคุมโรค ระบาดได้สำเร็จ ประเมินการณ์ตัวเลขผู้ติดเชื้อและผู้เสียชีวิตทั่วโลก ณ เดือน กันยายน พ.ศ.2565 มีผู้ติดเชื้อ มากกว่า 600 ล้านคนและเสียชีวิตมากกว่า 6 ล้าน 5 แสนคนโดยประมาณ³

ผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อ อาจจะยังสามารถหลงเหลืออาการต่างๆในระยะยาวได้ ร้อยละ 10-20 ซึ่ง จะใช้คำเรียกรวมอาการหลังจากการติดเชื้อ SARS-CoV-2 เหล่านี้ว่า Post COVID-19 condition หรือ Long COVID เป็นอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นใหม่หรือต่อเนื่องภายหลังการติดเชื้อโควิด-19 ส่วนมากตั้งแต่ 3 เดือน นับจากวันตรวจพบเชื้อและมีอาการต่อเนื่องอย่างน้อย 2 เดือน โดยอาการดังกล่าวเกิดขึ้นได้หลายระบบและอาการที่เกิดขึ้นไม่สามารถอธิบายได้ด้วยวิธีการวินิจฉัยสาเหตุอื่น ตามนิยามขององค์การอนามัยโลก จะเน้นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นในระยะแรกๆหลังจากหายจากการติดเชื้อโควิด-19 ซึ่งต่างจาก Sequelae of COVID-19 condition จะเน้นกลุ่มอาการระยะยาวหลังจากการติดเชื้อโควิด-19ที่สามารถเกิดผลกระทบต่อนวัยวะต่างๆได้ เช่น ระบบหัวใจและหลอดเลือด ปอด และสมอง ซึ่งในปัจจุบันยังไม่ได้มีข้อมูลที่แน่ชัดว่าผู้ป่วยในกลุ่มใดที่หลังจากการติดเชื้อจะสามารถพัฒนาไปเป็นภาวะ หลังติดเชื้อโควิด-19 (COVID-19) หรือ Post COVID-19 condition⁴ แต่ก็ได้มีการพยายามจากนักวิจัยหลาย กลุ่มศึกษาในเรื่องนี้เพื่อหาข้อมูลมาเป็นประโยชน์ในพัฒนาการรักษาต่อไป⁴ ในปัจจุบันกระทรวงสาธารณสุขประเทศไทยร่วมกับ กรมการแพทย์ กรมสุขภาพจิต ราชวิทยาลัยแพทย์ เวชศาสตร์ฟื้นฟู และสมาคมแพทย์ต่างๆ ได้ออกแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโควิด-19 (COVID-19) หลังรักษา หาย (Post COVID syndrome) หรือภาวะ Long COVID สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ซึ่งได้อ้าง สมมติฐานเกี่ยวกับสาเหตุของภาวะ Post COVID-19 ที่คาดว่าอาจเกี่ยวข้องกับ เชื้อชิ้นส่วนรหัสทางพันธุกรรมของ ไวรัส (fragments of viral genome or viral antigens) ซึ่งไม่ส่งผลต่อการติดเชื้อแล้ว แต่สามารถส่งผลกระทบต่อระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้เกิดภาวะการอักเสบในระบบต่างๆ ของร่างกาย⁵

จากการสำรวจผลกระทบระยะยาวต่อ สุขภาพของผู้ที่เคยป่วยเป็นโควิด-19 ของกรมการแพทย์ ผ่านทางเว็บไซต์กรมการแพทย์ พบว่ามีผู้ที่เคยป่วยเป็นโควิด-19 (COVID-19) ตอบแบบสำรวจจำนวน 1,300 ราย ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีอาการ เล็กน้อยถึงปานกลาง พบได้หลายอาการ คุณภาพชีวิตด้านสุขภาพทั่วไปของผู้ที่เคยป่วยเป็น โควิด-19 ลดลงจาก ก่อนป่วย โดยอาการที่พบบ่อย 10 อันดับแรก ได้แก่ อ่อนเพลีย หายใจลำบากหรือ หอบเหนื่อย ไอ นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ หมดแรง เวียนศีรษะ วิดกกังวล เครียด ความจำสั้น เจ็บหน้าอก เนื่องจาก

กลุ่มอาการความผิดปกติมีความหลากหลายและแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย จึงควรพิจารณา วางแผนและให้การ รักษาตามแนวปฏิบัติตามกลุ่มอาการในระบบต่างๆ เช่น กลุ่มอาการทั่วไปของร่างกาย , กลุ่มอาการระบบหัวใจและ หลอดเลือด , กลุ่มอาการระบบทางเดินหายใจ , กลุ่มอาการทางระบบประสาท , กลุ่มอาการทางผิวหนังและเส้นผม และ กลุ่มอาการทางสุขภาพจิต จากผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) ของสถาบันต่างๆ ในต่างประเทศพบ ว่ามีความหลากหลาย ตั้งแต่ร้อยละ 14 ถึงร้อยละ 64 เนื่องจากมีความไม่ชัดเจนของนิยาม ขาดองค์ความรู้ด้านพยาธิ สภาพ ปัจจัยเสี่ยง และการวินิจฉัย รวมทั้งวิธีการประเมินอาการผิดปกติซึ่งมีทั้งการประเมินตนเองของผู้ป่วยและการ ประเมิน ทางแพทย์ ผลการวิเคราะห์ พบว่าความชุกตามกลุ่มอาการที่พบบ่อย ได้แก่ อ่อนเพลีย อ่อนล้า ร้อยละ 47 หอบเหนื่อยร้อยละ 22 นอนไม่หลับร้อยละ 36 วิดกกังวลร้อยละ 23 ผม่วงร้อยละ 22 และหลงลืมร้อยละ 24⁵ แต่ละกลุ่มอาการได้มีการวางแผนแนวทางแบบประเมินที่แนะนำ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การดูแลรักษา การติดตาม อาการผู้ป่วย การประเมินผู้ป่วยเพื่อจำหน่าย และการส่งต่อที่ชัดเจนในแนวทางการดูแลรักษา⁵

กลุ่มอาการที่พบได้บ่อยที่สุดคือ กลุ่มอาการอ่อนเพลีย อ่อนล้า (Post COVID-19 fatigue condition) ซึ่ง ทำให้การใช้ชีวิตประจำวันของคนไข้บางคนทำได้น้อยลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้สูงอายุ อายุมากกว่า 60 ปี ซึ่ง สามารถประเมินเพื่อวินิจฉัยแยกโรค โดยใช้เกณฑ์จาก VAS fatigue scale เป็นเครื่องมือวัดความเหนื่อยล้าที่มีความ แม่นตรง ง่ายต่อการใช้งาน สามารถวัดผลได้ทั้งที่สถานพยาบาลและการแพทย์ทางไกล (Telemedicine) ซึ่งส่งผล ต่อคุณภาพ ชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาว ในแนวทางรักษาในปัจจุบันได้มีคำแนะนำดูแลรักษาอย่างครอบคลุมทุกมิติ ปรับให้เหมาะสมเป็นรายบุคคล (Personalized multidisciplinary and integrative medicine) ประกอบไปด้วย

1. การรักษาแบบใช้ยา (Pharmacological treatment) เช่น กลุ่มยากันชัก (Anti-epileptic drug) อาทิ Pregabalin และ Gabapentin กลุ่มยาด้านเศร้า (Antidepressant drug) อาทิ Amitriptyline, Nortriptyline และ Venlafaxine และกลุ่มยาลดอาการปวด คลายกล้ามเนื้อ อาทิ Acetaminophen และ กลุ่มยา NSAIDs ซึ่งกลุ่มยา ทั้งหมดจะหวังผลในเรื่องของการลดอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ไม่ได้ช่วย ลดอาการอ่อนเพลีย อีกทั้งยังมีผลข้างเคียง เช่น อาการง่วงซึม เวียนศีรษะ คลื่นไส้อาเจียน⁵

2. การรักษาแบบไม่ใช้ยา (Non Pharmacological treatment) เช่น การทำจิตบำบัด Cognitive behavioral therapy และ การออกกำลังกายแบบค่อยเป็นค่อยไป (Graded exercise therapy)⁵

ปัจจุบันมีการศึกษาบทบาทของวิตามินดีในกระบวนการยับยั้งการอักเสบ และ ช่วยฟื้นฟูภาวะหลังจาก การติดเชื้อโควิด-19 พบว่าผู้ป่วยที่มีความรุนแรงขณะติดเชื้อโควิด-19 สัมพันธ์กับภาวะวิตามินดีต่ำ⁶ ระดับวิตามินดีที่ สัมพันธ์กับการลดความรุนแรงขณะติดเชื้อโควิด-19 อยู่ที่ระดับ 30-50 ng/mL⁷ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่พบการศึกษา ข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของอาการอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19 กับภาวะการขาดวิตามินดี ทำให้ส่งผลต่อแนวทางการ วินิจฉัยแยกโรค และแนวทางการดูแลรักษา หากมีข้อมูลความสัมพันธ์ของภาวะขาดวิตามินดีกับภาวะดัง กล่าวจะเป็นประโยชน์ในการวินิจฉัยและสามารถดูแลรักษาผู้ป่วยได้ดีมากขึ้น

วิธีดำเนินงานวิจัย

รายงานการวิจัยสำหรับตีพิมพ์เผยแพร่ผ่านเวชสารแพทย์ทหารบก มีรูปแบบการศึกษาแบบ Analytic observational case-control study ได้รับรองจริยธรรมการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการพิจารณาโครงการ วิจัยกรมแพทย์ทหารบก หนังสือที่ IRBRTA 1189/2566 ลงวันที่ 20 กันยายน 2566 รหัสโครงการ R131q/66_Exp มีอุปกรณ์ที่ใช้ในงานวิจัย ดังนี้

1. แบบสัมภาษณ์ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัยก่อนการวิจัย
2. แบบสอบถามประเมินภาวะอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19 ฉบับภาษาไทย
3. เอกสารให้ความยินยอมเข้าร่วมวิจัย (Consent Form)
4. เอกสารข้อมูลชี้แจงรายละเอียดที่ผู้เข้าร่วมวิจัยต้องทราบ
5. แบบบันทึกข้อมูล; VAS fatigue scale

วิธีการทดลอง

1. ผู้วิจัยเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะหลังจากการติดเชื้อโควิด-19 (Post COVID-19 condition, Sequelae of COVID-19) อายุ 60-75 ปี ที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ณ ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และ หน่วยตรวจโรค โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และเคยได้รับการเจาะระดับวิตามินดีในเลือด (25(OH) Vitamin D) และใช้แบบสัมภาษณ์เพื่อวินิจฉัยภาวะอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19 ประกอบไปด้วยข้อมูลทั่วไป เกี่ยวกับ เพศ อายุ โรคประจำตัว ยาที่ใช้ปัจจุบัน จากแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโควิด-19 (COVID-19) หลังรักษาหาย (Post COVID syndrome) หรือภาวะ Long COVID สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข กรมการแพทย์ โดยจะเก็บรวบรวมข้อมูลในระยะเวลาตั้งแต่เดือน มกราคม 2566 ถึง ธันวาคม 2566

2. คัดเลือกอาสาสมัครผู้ป่วยที่มีภาวะหลังติดเชื้อโควิด-19 ตามเกณฑ์การคัดเลือกและเกณฑ์คัดออกจากโครงการวิจัย อาสาสมัครที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกจะได้รับการอธิบายขั้นตอนการทำวิจัย วัตถุประสงค์ ประโยชน์ และข้อเสียของการเข้าร่วมวิจัยเพื่อให้อาสาสมัครสามารถตัดสินใจเข้าร่วมอย่างเป็นอิสระ

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion criteria)

- สัญชาติไทย อายุระหว่าง 60-75 ปี ไม่จำกัดเพศ นับตั้งแต่วันที่วินิจฉัยภาวะอ่อนล้าหลังจากการติดเชื้อ โควิด-19 (Post COVID-19 fatigue condition) ที่เข้ามารักษาที่ ห้องตรวจโรคผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และ หน่วยตรวจโรค โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
- ผู้ป่วยเคยได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อ COVID-19 ด้วยวิธี ATK หรือ RT-CPR มาก่อน โดยขึ้นอยู่กับเกณฑ์วินิจฉัยของกระทรวงสาธารณสุข
- อาการอ่อนล้า อ่อนเพลีย อาจเกิดขึ้นใหม่หรือคงอยู่ภายหลังการติดเชื้อ COVID-19 ตั้งแต่ 3 เดือน นับจากวันที่เริ่มมีอาการหรือวันตรวจพบเชื้อและมีการอยู่นานอย่างน้อย 2 เดือน ขึ้นไป
- ไม่สามารถอธิบายได้จากการวินิจฉัยโรคอื่นหรือเป็นอาการกลับเป็นซ้ำจากโรคประจำตัวเดิม
- ไม่เป็นหญิงตั้งครรภ์ กำลังให้นมบุตร
- สามารถสื่อสารภาษาไทยได้

เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

- ขาดการติดต่อระหว่างการศึกษารวบรวมข้อมูล
 - เกิดพยาธิสภาพ ได้รับอุบัติเหตุ หรือสิ่งอื่นใด ที่ส่งผลให้ระดับความอ่อนล้าเพิ่มขึ้นหรือลดลง อย่างชัดเจน หรือ ทำให้ระดับวิตามินดีในเลือด Vitamin D [25(OH)D] เพิ่มขึ้น หรือลดลง อย่างชัดเจน
 - ไม่สามารถปฏิบัติตามมาตรการของการทดลองได้
 - มีโรคประจำตัวที่มีผลต่อปรีชาญาณ หรือ Cognitive เช่น โรคสมองเสื่อม
3. อาสาสมัครที่ตัดสินใจเข้าร่วมโครงการวิจัยลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

4. อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจะถูกแบ่งกลุ่ม เป็น 2 กลุ่มตามรูปแบบ Case-control study ดังนี้
 - กลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19 และมีประวัติผลการตรวจวิตามินดีในเลือด หรือ 25(OH) Vitamin D ในรอบ 24 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมการทดลอง
 - กลุ่มอาสาสมัครที่ติดเชื้อโควิด-19 แต่ไม่ได้รับการวินิจฉัยภาวะอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19 และมีประวัติผลการตรวจวิตามินดีในเลือด หรือ 25(OH) Vitamin D ในรอบ 24 สัปดาห์⁸ ก่อนเข้าร่วมการทดลอง

5. อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยได้รับการสัมภาษณ์ประวัติตามแนวทางที่ใช้การศึกษาวิจัย โดยจะรวบรวมปัจจัยที่อาจจะรบกวนผลการศึกษามาวิเคราะห์ เช่น โรคประจำตัว จากข้อมูลในตารางที่ 1 แสดงให้เห็นว่าระดับวิตามินดีในผู้ที่เป็โรคเบาหวาน โรคหัวใจขาดเลือด และไขมันในเลือดสูง มีแนวโน้มต่ำกว่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเหล่านี้ อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

6. นำผลการเก็บข้อมูลมาคำนวณทางสถิติและวิเคราะห์ข้อมูลถึงความสัมพันธ์ของภาวะอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19 และภาวะวิตามินดีในเลือดต่ำ

7. หากอาสาสมัครคนใดที่มีภาวะวิตามินดีในเลือดต่ำและไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน จะได้รับการแนะนำจากผู้ศึกษาวิจัยให้รักษาโดยการรับประทานวิตามินดีเสริม โดยจะแจ้งให้อาสาสมัครไปพบแพทย์เจ้าของไข้ที่ได้ทำการนัด หรือแนะนำให้ปรึกษาแพทย์โรงพยาบาลตามสิทธิใกล้บ้าน

ผลการวิจัย

ผลจากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าระดับวิตามินดีในกลุ่มที่มีภาวะอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19 มีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (ค่ามัธยฐาน 28.10 ng/mL เทียบกับ 41.30 ng/mL, $p = 0.0001748$, Mann-Whitney U test) การวิเคราะห์สหสัมพันธ์ของ Spearman ไม่พบสหสัมพันธ์ที่มีนัยสำคัญระหว่างระดับวิตามินดีและคะแนนความเหนื่อยล้า VAS ในกลุ่มที่มีภาวะอ่อนล้า ($R = -0.1$, $p = 0.520$) ซึ่งให้เห็นว่าไม่มีหลักฐานของความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรทั้งสองนี้ อีกทั้งระดับวิตามินดีในผู้ที่เป็โรคเบาหวาน โรคหัวใจขาดเลือดและไขมันในเลือดสูง มีแนวโน้มต่ำกว่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเหล่านี้ อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า

ตารางที่ 1 ระดับวิตามินดีในผู้ที่มีและไม่มีโรคเรื้อรัง

โรคประจำตัว	ค่ามัธยฐานของระดับวิตามินดี (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์) ในผู้มีโรค	ค่ามัธยฐานของระดับวิตามินดี (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์) ในผู้ไม่มีโรค	p-value
โรคเบาหวาน	27.80 (20.57-38.95)	38.40 (28.18-49.85)	0.087
โรคความดันโลหิตสูง	38.30 (29.20-57.85)	37.40 (24.70 -45.60)	0.309
โรคไขมันในเลือดสูง	35.40 (28.90 38.70)	38.50 (26.60 51.75)	0.584
โรคหัวใจขาดเลือด	23.75 (16.76 32.58)	38.05 (27.90 51.48)	0.136

ตารางแสดงค่ามัธยฐานของระดับวิตามินดีและค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ ในผู้ที่มีและไม่มีโรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง และโรคหัวใจขาดเลือด และแสดงค่า p-value จากการทดสอบ Mann-Whitney U เพื่อเปรียบเทียบระดับวิตามินดีระหว่างผู้ที่มีและไม่มีโรคประจำตัว

ตารางนี้แสดงให้เห็นว่าระดับวิตามินดีในผู้ที่เป็โรคเบาหวาน โรคหัวใจขาดเลือด และไขมันในเลือดสูง มีแนวโน้มต่ำกว่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเหล่านี้ อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า p-value 0.087, 0.584 และ 0.136 ตามลำดับ ระดับวิตามินดีสูงกว่าเล็กน้อยในผู้ที่เป็โรคความดันโลหิตสูง เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็โรคความดันโลหิตสูง แต่ความแตกต่างนี้ไม่สำคัญทางสถิติ (ค่า p-value = 0.309) ซึ่งให้เห็นว่าโรคประจำตัวเหล่านี้ไม่ได้มีผลต่อระดับวิตามินดี

p -value เท่ากับ 0.087, 0.584 และ 0.136 ตามลำดับ ผลการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าระดับวิตามินดีที่ต่ำอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19 และการเสริมวิตามินดีอาจเป็นตัวเลือกหนึ่งในการป้องกันหรือรักษาภาวะนี้ อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันความสัมพันธ์นี้และเพื่อทดสอบประสิทธิภาพของการเสริมวิตามินดีในการรักษาภาวะอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19

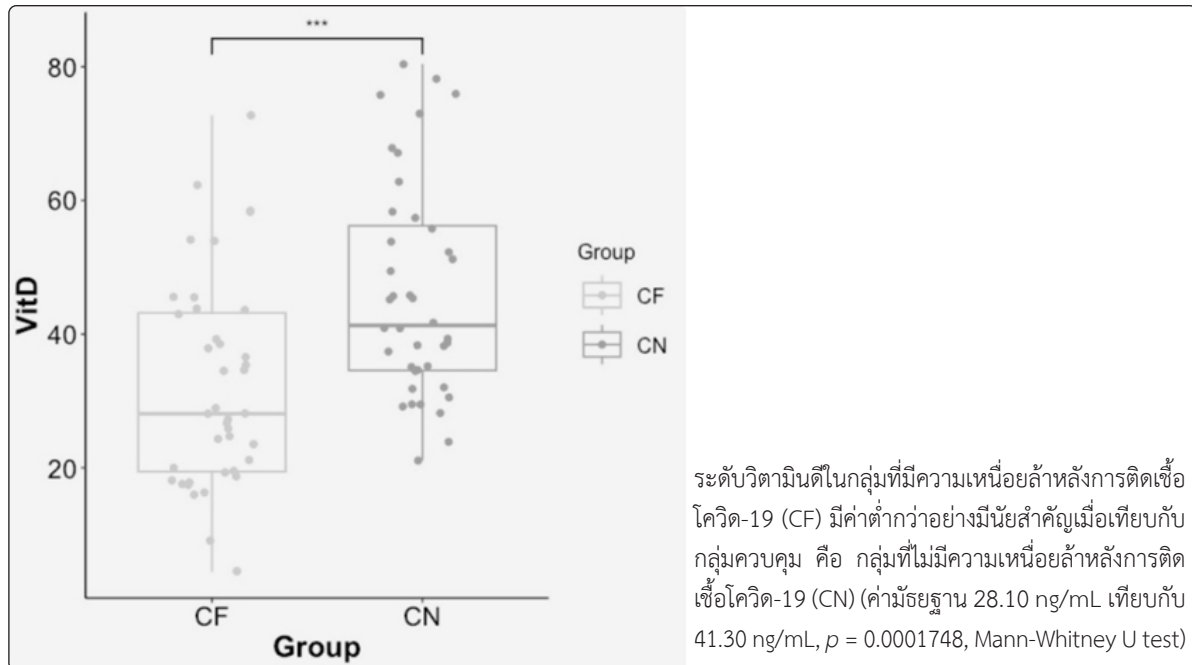
วิจารณ์

ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมวิจัย (Demographic data) ลักษณะประชากรทั้งสองกลุ่ม มีความคล้ายคลึงกัน โดยไม่มีความแตกต่างที่สำคัญทางสถิติ รายละเอียดแสดงในตารางที่ 2 สิ่งนี้ชี้ให้เห็นว่าความแตกต่างของระดับความเหนื่อยล้าระหว่างสองกลุ่มนี้มีแนวโน้มที่จะไม่เกิดจากความแตกต่างของลักษณะประชากรพื้นฐาน และระดับวิตามินดีในกลุ่มที่มีความเหนื่อยล้าหลังการติดเชื้อโควิด-19 มีค่าต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีความเหนื่อยล้าหลังการติดเชื้อโควิด-19 ดังแสดงในรูปที่ 1

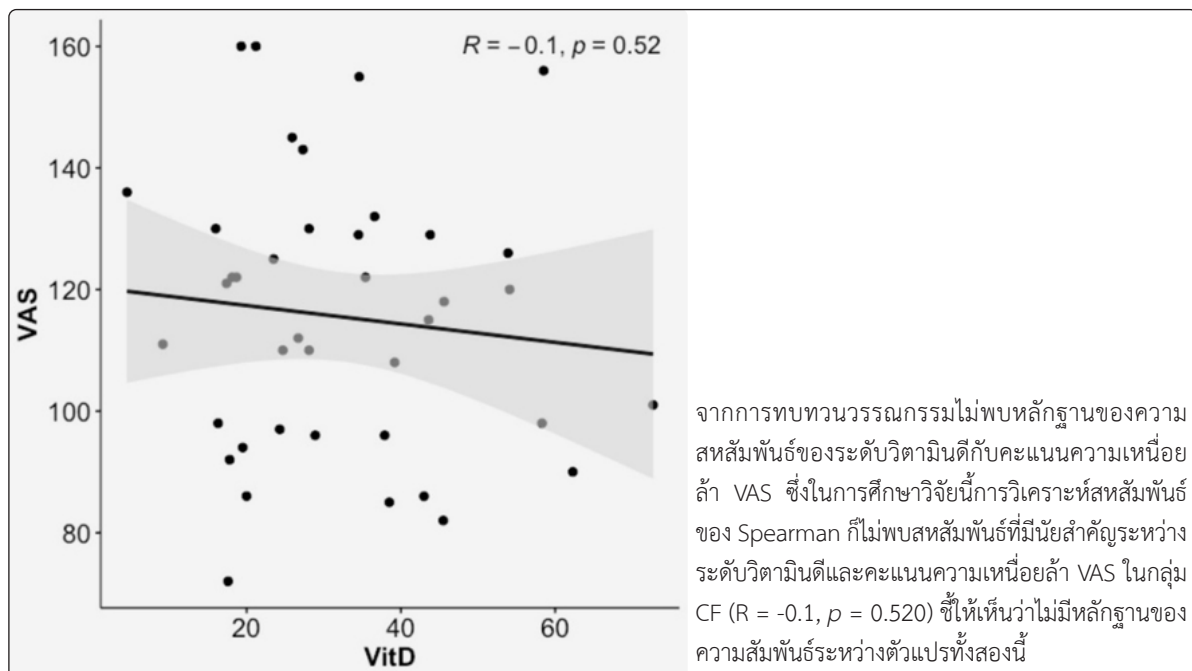
ตารางที่ 2 ลักษณะประชากรของผู้เข้าร่วมการศึกษา

	กลุ่ม CF (n = 40)	กลุ่ม CN (n = 40)	p -value
โรคประจำตัว			
โรคเบาหวาน (%)	22	8	0.115
โรคความดันโลหิตสูง (%)	20	28	0.600
โรคไขมันในเลือดสูง (%)	22	20	1.000
โรคหัวใจขาดเลือด (%)	5	5	1.000
เพศ			
ชาย (%)	42	28	0.241
หญิง (%)	58	72	
อายุ (ปี)			
ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	67.00 (63.00-72.00)	67.00 (64.00-69.00)	0.757
ดัชนีมวลกาย (BMI)			
ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	24.75 (22.18-27.56)	25.21 (22.23-28.53)	0.544

ตารางแสดงลักษณะประชากรของผู้เข้าร่วมการศึกษา ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความเหนื่อยล้าหลังการติดเชื้อโควิด-19 (กลุ่ม CF) และกลุ่มที่ไม่มีความเหนื่อยล้าหลังการติดเชื้อโควิด-19 (กลุ่ม CN) อายุ และดัชนีมวลกายแสดงด้วยค่ามัธยฐาน พร้อมช่วงค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ เพศ และโรคประจำตัวแสดงด้วยร้อยละ ค่า p -value แสดงสำหรับการทดสอบทางสถิติที่เกี่ยวข้อง (Fisher's exact test สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม และ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลแบบต่อเนื่อง) เพื่อระบุความนัยสำคัญของความแตกต่างระหว่างกลุ่ม CF และ CN ลักษณะประชากรของกลุ่มที่มีความเหนื่อยล้าหลังการติดเชื้อโควิด-19 (กลุ่ม CF; Covid19 with fatigue) และกลุ่มที่ไม่มีความเหนื่อยล้าหลังการติดเชื้อโควิด-19 (กลุ่ม CN; Covid19 with no fatigue) มีความคล้ายคลึงกัน โดยไม่มีความแตกต่างที่สำคัญทางสถิติในเรื่องของโรคประจำตัว เพศ อายุ หรือดัชนีมวลกาย สิ่งนี้ชี้ให้เห็นว่าความแตกต่างของระดับความเหนื่อยล้าระหว่างสองกลุ่มนี้มีแนวโน้มที่จะไม่เกิดจากความแตกต่างของลักษณะประชากรพื้นฐาน



รูปที่ 1 Box plot ของระดับวิตามินดีในกลุ่ม CF และกลุ่มควบคุม CN จุดแต่ละจุดแสดงระดับวิตามินดีของแต่ละบุคคล เส้นแนวนอนบริเวณกลางของแต่ละกล่องแสดงค่ามัธยฐานของระดับวิตามินดีของแต่ละกลุ่ม กล่องแสดงช่วงค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (IQR) เส้นแนวตั้งขยายออกจากกล่องไปถึง 1.5 IQRs เหนือและต่ำกว่าค่ามัธยฐาน ระดับนัยสำคัญ *** $p < 0.001$



รูปที่ 2 การวิเคราะห์สหสัมพันธ์ของ Spearman ระหว่างระดับวิตามินดีและคะแนนความเหนื่อยล้า VAS ในกลุ่ม CF กราฟแสดงกราฟแบบกระจายของระดับวิตามินดีกับคะแนนความเหนื่อยล้า VAS และแสดงค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของ Spearman และค่า p -value ที่มุมขวาด้านบน

พยาธิกำเนิดของอาการหลังจากติดเชื้อโควิด-19 ที่พบได้บ่อยและมีความสำคัญ คือ การอักเสบ⁹ ในร่างกาย ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะเหนื่อยล้า ซึ่งส่วนใหญ่ของผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคที่ดี สามารถดีขึ้นได้จากระยะเวลาที่ผ่านไป ตามกลไกการซ่อมแซมตัวเองของร่างกาย¹⁰ การที่กลุ่มที่ไม่มีความเหนื่อยล้าหลังการติดเชื้อโควิด-19 มีระดับวิตามินดีที่สูงกว่า เป็นไปได้ว่าฤทธิ์ลดการอักเสบของวิตามินดีสามารถลดพยาธิสภาพที่เกิดจากการอักเสบ¹¹ ทำให้พยาธิสภาพนั้นดีขึ้นได้อย่างรวดเร็วแต่อย่างไรก็ตามอาจมีปัจจัยอื่นๆ อีกที่อาจต้องพิจารณา เช่น กลุ่มที่ไม่มีความเหนื่อยล้าหลังการติดเชื้อโควิด-19 ซึ่งมีระดับวิตามินดีสูงกว่าอาจมีพฤติกรรมการดูแลสุขภาพที่ดีกว่า ทั้งในเรื่องการกินอาหาร หรือการออกกำลังกายกลางแจ้ง ซึ่งส่งผลให้ระดับวิตามินดีสูงกว่ากลุ่มที่มีอาการเหนื่อยล้าหลังการติดเชื้อโควิด-19 และปัจจัยเสริมเหล่านี้เองอาจช่วยป้องกันหรือลดอาการเหนื่อยล้าหลังการติดเชื้อโควิด-19 อีกด้วย ซึ่งอาจจะต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบหลักฐานของความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีกับคะแนนความเหนื่อยล้า VAS fatigue score ซึ่งให้เห็นว่าถึงแม้ระดับวิตามินดีที่ต่ำอาจเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะเหนื่อยล้าหลังการติดเชื้อโควิด-19 แต่ไม่มีหลักฐานของความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรทั้งสองนี้ในเชิงเส้น หรืออาจจะเกิดจากการประเมิน VAS fatigue score มีการประเมินด้วยคำถามที่เกี่ยวข้องกับปัญหาสุขภาพจิต เช่น ความรู้สึกมีชีวิตชีวา การใช้สมาธิ หรือเป็นคำถามในเชิงนามธรรม ไม่สามารถวัดผลได้ อาจส่งผลทำให้ผลการประเมิน VAS fatigue score ไม่สัมพันธ์กับอาการอ่อนล้าและระดับวิตามินดี

ข้อจำกัดในงานวิจัยที่ผู้วิจัยได้พบ คือ การศึกษาวิจัยต้องใช้การชักประวัติตามแบบสอบถาม ซึ่งเป็นข้อมูลที่เป็นความคิดเห็นของอาสาสมัคร บางคำถามเป็นการสอบถามปัญหาที่อาจจะไม่ได้เกี่ยวกับปัญหาทางสุขภาพโดยตรง และอาสาสมัครบางคนได้ให้ข้อมูลผ่านการแพทย์ทางไกล ซึ่งบางคนเป็นผู้สูงอายุทำให้ต้องใช้ระยะเวลาตอบแบบสอบถามนานไม่เท่ากัน ข้อเสนอแนะ คือ มีเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร ทั้งเกณฑ์คัดเข้า และเกณฑ์คัดออกมีความละเอียด อาทิ ช่วงอายุของอาสาสมัคร และการมีประวัติการเจาะระดับวิตามินดี ทำให้คัดเลือกอาสาสมัครค่อนข้างยาก อีกประเด็น คือ มีอาสาสมัครที่เข้าเกณฑ์น้อย ทำให้มีผู้เข้าร่วมทำการศึกษาน้อย อาจพิจารณาเกณฑ์คัดเลือกอาสาสมัครหรือรูปแบบการวิจัยที่สามารถคัดเลือกอาสาสมัครได้ง่ายขึ้น ทั้งนี้จำนวนผู้เข้าร่วมการทดลองเป็นไปตามจำนวนอาสาสมัครที่ได้ตั้งไว้ คำถามที่ใช้สอบถามอาสาสมัครเข้าร่วมการทดลอง คือ VAS fatigue score ในกลุ่มที่มีภาวะอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19 มีจำนวนมาก ถึง 18 คำถาม ใช้ระยะเวลาในการทำความเข้าใจคำถาม และ ระยะเวลาในการสอบถามค่อนข้างนาน เนื่องจากอาสาสมัครเป็นกลุ่มผู้สูงอายุที่มีข้อจำกัดในการอ่าน การฟัง และการทำความเข้าใจ เช่น คำถามที่ต้องให้คะแนน ที่ว่า ไม่ต้องใช้ความพยายามในการลืมตาตื่นเลย หรือการลืมตาตื่นเป็นเรื่องน่าเบื่อที่สุด พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยสับสนมากที่สุด ผู้วิจัยต้องอธิบายคำถามซ้ำมากกว่า 1 รอบ ควรมีการศึกษาประโยคคำถามและรายการคำถามให้มีความกระชับเข้าใจได้ง่ายขึ้น จำนวนคำถามลดลงในคำถามที่ซ้ำซ้อน บางคำถามเป็นการแปลความหมายมาจากภาษาอังกฤษ ซึ่งบางครั้งเมื่อแปลเป็นภาษาไทย ผู้ฟังอาจจะไม่เข้าใจบริบทและจุดประสงค์ของคำถาม เห็นควรปรับปรุงชุดคำถาม เพื่อความเข้าใจในการสื่อความหมายที่ตรงกันของอาสาสมัครและผู้ทำการทดลอง มีบางคำถามเป็นคำถามที่สัมพันธ์กับปัญหาทางสุขภาพจิต เช่น อาการเบื่อ ความมีชีวิตชีวา ซึ่งเป็นคำถามที่อาจจะวัดผลเกี่ยวกับอาการอ่อนล้าอ่อนเพลียได้ค่อนข้างยาก อาจพิจารณาใช้คำถามที่เน้นการประเมินปัญหาทางสุขภาพทางร่างกายเป็นหลัก และแยกการประเมินปัญหาสุขภาพจิต อีกชุดคำถาม

สรุป

ระดับวิตามินดีในกลุ่มที่มีภาวะอ่อนล้าหลังติดเชื้อโควิด-19 มีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 9]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [internet]. 2020 [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Ritchie H, Mathieu E, Rod s-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19) [Internet]. Our World in Data; 2022 [cited 2022 Sep 22]. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-cases>
4. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition [Internet]. Geneva: Who.int;2022 [cited 2022 Sep 22]. Available from: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)
5. COVID-19 Department of Medical Services: Main page [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 18]. Available from: <https://covid19.dms.go.th>
6. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(8):752-7; quiz 757-8.
7. Recommendations for vitamin D deficiency in Thai people, Recommendations for vitamin D deficiency in Thai people [Internet]. 2022 [cited 18 Sep 2022]. Available from: <http://www.thaiendocrine.org>
8. Martineau AR, Thummel KE, Wang Z, Jolliffe DA, Boucher BJ, Griffin SJ, et al. Differential effects of oral boluses of vitamin D2 vs vitamin D3 on vitamin D metabolism: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(12):5831-9.
9. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel).* 2021;9(5):497.
10. Veeranuch R. [Vitamin D and health]. *Thai Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2015;23(1):10-4. Thai.
11. Barrea L, Verde L, Grant W, Frias-Toral E, Sarno G, Vetrani C, et al. Vitamin D: A Role Also in Long COVID-19? *Nutrients.* 2022;14(8):1625.