

Liver Injury in COVID-19 Patients in Cohort Ward, Somdejphrajaotaksin Maharaj Hospital

Smith Kerdsin, M.D., Charinya Seelaget, B.Sc., Panudet Ruangsawat, Pharm.D., Supaporn Intahom, B.Sc.

Somdejphrajaotaksin Maharaj Hospital, Mueang Tak District, Tak 63000, Thailand.

Siriraj Medical Bulletin 2024;17(1):11-18

ABSTRACT

Objective: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), or COVID-19 disease, can lead to acute liver injury in patients, and its severity is associated with the severity of the disease. The objective of this study is to determine the incidence and factors affecting acute liver injury and its relationship with disease severity in COVID-19 patients treated in the cohort ward at Somdejphrajaotaksin Maharaj Hospital.

Materials and Methods: A cross-sectional study was conducted on moderate-to-severe COVID-19 patients who were hospitalized in the cohort ward. Demographic data, laboratory results, and clinical data were collected from April 1st to October 31st, 2021.

Results: Out of a total of 93 COVID-19 patients, the prevalence of acute liver injury (ALI) was 28% (95% CI 18.6-37.2). The factor associated with acute liver injury was male gender ($p < 0.05$). The average lymphocyte count in the group with acute liver injury was 1,154.77 cell/cumm., while in the group without acute liver injury, it was 1,530.02 cell/cumm. However, this difference was not statistically significant ($p = 0.063$). There was no significant difference in the use of vasopressors, ventilators, average hospital stay, and mortality between the two sample groups.

Conclusion: The study concluded that there was an incidence of acute liver injury in 28% of COVID-19 patients, and factors associated with the occurrence of acute liver injury in COVID-19 patients were male gender and a trend of lower lymphocyte count.

Keywords: COVID-19; acute liver injury; hospitalized; moderate to severe

Correspondence to: Smith Kerdsin, M.D.

Email: smith.ke@cpird.in.th

Received: 12 March 2023

Revised: 6 July 2023

Accepted: 21 July 2023

<http://dx.doi.org/10.33192/smb.v17i1.261741>

ภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยโควิด-19 ที่ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยรวม (Cohort ward) โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช

สมิทธิ์ เกิดสินธุ์ พ.บ., จริญญา สีลาเกตุ วท.บ., ภาณุเดช เรืองสวัสดิ์ ภ.บ., สุภาภรณ์ อินทะหอม วท.บ.

โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช อำเภอเมือง จังหวัดตาก 63000 ประเทศไทย

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: การติดเชื้อไวรัสโคโรนา (SARS-CoV-2) หรือโรคโควิด-19 (COVID-19) ส่งผลให้ผู้ป่วยมีตับอักเสบเฉียบพลันและสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค วัตถุประสงค์การศึกษาเพื่อหาความชุก ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะตับอักเสบเฉียบพลันและความสัมพันธ์ของความรุนแรงของผู้ป่วย COVID-19 ที่ได้รับการรักษาที่หอผู้ป่วยรวม (Cohort ward) โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช

วิธีการศึกษา: ระเบียบวิธีวิจัยใช้การวิจัยแบบ cross-sectional ในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีความรุนแรงระดับปานกลางและระดับรุนแรงมากขึ้นไป ที่รักษาใน cohort ward โดยเก็บข้อมูลทั่วไป ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการทางคลินิก ระหว่างวันที่ 1 เมษายน ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2564

ผลการศึกษา: จากผู้ป่วยโควิด-19 จำนวน 93 ราย พบความชุกของการเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลันร้อยละ 28 (95% CI 18.6-37.2) ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะตับอักเสบเฉียบพลันคือ เพศชาย ($p < 0.05$) ค่าเฉลี่ยจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ของกลุ่มที่มีภาวะตับอักเสบเป็น 1,154.77 เซลล์/ลบ.มม. และ กลุ่มที่ไม่มีภาวะตับอักเสบเป็น 1,530.02 เซลล์/ลบ.มม. ตามลำดับ แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.063$) และไม่มี ความแตกต่างกันของการใช้ vasopressor เครื่องช่วยหายใจ จำนวนวันนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย และการเสียชีวิตของทั้ง 2 กลุ่มตัวอย่าง

สรุป: การศึกษานี้สรุปได้ว่าพบความชุกของภาวะตับอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วย COVID-19 ร้อยละ 28 และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยโรค COVID-19 เป็นเพศชาย และมีแนวโน้มของจำนวน lymphocyte ที่ต่ำ

คำสำคัญ: โรคโควิด-19; ภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน; การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล; อาการปานกลางถึงรุนแรงมาก

บทนำ

โรคโควิด-19 (COVID-19) เป็นโรคติดเชื้อทางเดินหายใจที่เกิดจากเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่งมีชื่อทางการว่า Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ซึ่งในปัจจุบันพบว่ามีการระบาดทั่วโลก โดยมีอัตราการตายประมาณร้อยละ 2¹ การติดเชื้อ SARS-CoV-2 ส่งผลให้ผู้ป่วย มีลักษณะอาการทางคลินิกที่หลากหลาย รวมถึงการทำงานของตับที่ผิดปกติ มีรายงานว่าพบมากถึงร้อยละ 52.6 โดยภาวะตับอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยโควิด-19 นั้นประกอบด้วย ภาวะเอนไซม์ตับผิดปกติร้อยละ 36.8 และภาวะอัลบูมินต่ำร้อยละ 31.6 ซึ่งสัมพันธ์กับผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง² นอกจากนี้ยังพบว่ามีความชุกของการเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลันร้อยละ 26.5 มีระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) สูงขึ้นร้อยละ 41.1 และระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) สูงขึ้นร้อยละ 29.1 การมีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน มีความสัมพันธ์กับความรุนแรง ของโรค COVID-19³

พยาธิวิทยาของการเกิดโรคในผู้ป่วย COVID-19 นั้น พบว่าเชื้อ SARS-CoV-2 นั้นทำให้เกิดความผิดปกติที่ตับ ซึ่งมีตัวรับ Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) ซึ่งเป็นเป้าหมายของ

เชื้อไวรัส พบพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นกับตับแบบไม่จำเพาะเจาะจงเมื่อทำการตรวจชิ้นเนื้อตับของผู้ป่วย COVID-19 เช่น microvascular steatosis หรือ lobular/portal inflammatory activity ซึ่งบ่งบอกถึงการมีภาวะการบาดเจ็บของตับเกิดขึ้นขณะที่มีการติดเชื้อ SARS-CoV-2⁴

ภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน หมายถึง ภาวะที่มีการบาดเจ็บที่ตับ ทำให้ระดับเอนไซม์ serum aminotransferases, bilirubin, synthetic function ของตับเปลี่ยนไป ซึ่งภาวะตับอักเสบเฉียบพลันสามารถนำไปสู่ภาวะตับวายเฉียบพลัน (Acute liver failure) ได้ โดยถือว่าเป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรกรรมที่รุนแรงและมีอัตราการตายสูง มีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะตับอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วย COVID-19 นั้น สัมพันธ์กับการได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต การใส่ท่อช่วยหายใจ การที่ผู้ป่วยต้องใช้ยากระตุ้นหัวใจ^{5,6} และพบว่าผู้ป่วย COVID-19 ที่เป็นเพศชายและการตรวจพบเม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ในเลือดต่ำสัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน⁷

การระบาดของโรค COVID-19 ในประเทศไทย ปีพ.ศ. 2564 มีผู้ป่วยกำลังรักษาตัว 100,691 คน มีจำนวนผู้เสียชีวิตสะสม 19,111 คน คิดเป็นร้อยละ 1.018 ในจังหวัดตาก พบผู้

ป่วยสะสม จำนวน 21,766 คนอยู่ระหว่างการรักษา 3,013 คน มีจำนวนผู้เสียชีวิตทั้งหมด 315 คน คิดเป็นร้อยละ 1.45 ในส่วนของผู้ติดเชื้อ SARS-CoV-2 ที่เข้ารับการรักษาดำเนินในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช พบผู้ป่วยสะสมระลอกใหม่จำนวน 440 คน อยู่ระหว่างการรักษา 28 คน จำนวนผู้รักษาหายจำนวน 399 คน มีจำนวนผู้เสียชีวิตทั้งหมด 13 คน คิดเป็นร้อยละ 2.959 ตามข้อมูลของการเกิดตับอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วย COVID-19 ในประเทศไทยและจังหวัดตากยังมีความจำกัด การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาความชุก และศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน รวมถึงหาความสัมพันธ์ของความรุนแรงของกลุ่มผู้ป่วย COVID-19 ที่มีระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก ที่ได้รับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยรวม (Cohort ward) โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช และเพื่อนำไปกำหนดเป็นแนวทางในการเฝ้าติดตาม

นิยามศัพท์

ภาวะตับอักเสบ (liver injury) หมายถึง การที่มีการเพิ่มขึ้นอย่างเฉียบพลันของระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) ระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase (ALT) bilirubin และ International Normalized Ratio (INR) โดยไม่มีภาวะ hepatic encephalopathy ร่วมด้วย โดยการวินิจฉัย ภาวะตับอักเสบเฉียบพลันนั้นจะวินิจฉัยเมื่อมีค่า AST และ ALT มากกว่าช่วงค่าปกติ (Normal range = 0-41 U/L, Mild elevation < 2 x ULN, Moderate elevation 2-5 x ULN, Severe elevation > 5 x ULN)⁵

ผู้ป่วย COVID-19 หมายถึง ผู้ป่วยยืนยัน (Confirmed case) การติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 โดยวิธี RT-PCR จากห้องปฏิบัติการที่กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์รับรอง¹⁰

หอผู้ป่วยรวม (Cohort ward) หมายถึง แผนกหอผู้ป่วยทางเดินหายใจรวมที่ดูแลผู้ป่วย COVID-19 ที่เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงระดับปานกลางและรุนแรงมาก โดยมีลักษณะตามเกณฑ์ของกรมควบคุมโรคกระทรวงสาธารณสุขดังนี้¹⁰

ความรุนแรงระดับปานกลาง หมายถึงผู้ป่วย COVID-19 ที่ไม่มีอาการ หรือมีอาการไม่รุนแรง แต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรครุนแรง หรือมีโรคร่วมสำคัญ หรือผู้ป่วยที่มีปอดบวมเล็กน้อย

ความรุนแรงระดับรุนแรงมาก หมายถึง ผู้ป่วย COVID-19 ยืนยันที่มีปอดบวมที่มี hypoxia (resting O₂ saturation ≤ 96 %) หรือมี ภาวะลดลงของออกซิเจน SpO₂ ≥ 3% ของค่าที่วัดได้ครั้งแรกขณะออกแรง (exercise-induced hypoxemia) หรือภาพรังสีทรวงอกมี pulmonary infiltration มากขึ้น

Lymphocytopenia หมายถึง จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte มีปริมาณต่ำกว่า 1,000 cell/uL

Hypoalbuminemia หมายถึง ภาวะที่ร่างกายมีระดับอัลบูมินในเลือดต่ำกว่า 3.5 g/dL

วัตถุประสงค์

เพื่อหาความชุก ปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะตับอักเสบเฉียบพลันและความสัมพันธ์ของความรุนแรงของผู้ป่วย COVID-19 ที่ได้รับการรักษาที่หอผู้ป่วยรวม (Cohort ward) โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้เป็นการสำรวจโดยมีรูปแบบการศึกษา ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional study) ในช่วงเวลาตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2564 ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2564

ประชากร (Population) คือ กลุ่มผู้ป่วย COVID-19 ที่ได้รับการยืนยันด้วยการตรวจ RT-PCR และได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยรวม (Cohort ward) ของโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช โดยเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเฉพาะเจาะจง ในช่วงวันที่ 1 เมษายน ถึง 31 ตุลาคม พ.ศ. 2564 และได้รับการตรวจระดับเอนไซม์ตับในเลือดในวันแรกที่เข้ารับการรักษา โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกประชากรที่ศึกษา (ภาพที่ 1) ดังนี้

1. เกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria)

ผู้ป่วย COVID-19 ที่มีอายุ 15 ปีขึ้นไป และมีผลการตรวจการทำงานของตับ (Liver function test) ในวันแรกที่เข้ารับการรักษา

2. เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria)

ผู้ป่วย COVID-19 ที่มีโรคตับ เช่น โรคตับเรื้อรัง โรคตับแข็ง โรคไวรัสตับอักเสบ เป็นต้น และมีประวัติดื่มแอลกอฮอล์จำนวน 1 ครั้งขึ้นไปภายใน 6 เดือน ประวัติใช้ยาที่มีผลต่อการอักเสบของตับ โรคกระเพาะ หลังกดดัน ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง และผู้ป่วยส่งต่อจากโรงพยาบาลสนามจังหวัดตาก

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

แบบบันทึกข้อมูลจากฐานข้อมูลระบบคอมพิวเตอร์ (Electronic Medical Record; EMR) (HosXP) ประกอบด้วยข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและข้อมูลทางคลินิก ซึ่งได้รับการตรวจสอบความถูกต้องจากผู้เชี่ยวชาญ

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ประกอบด้วย ลักษณะทั่วไป เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัว ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ประวัติการใช้ยาที่มีผลต่อการอักเสบของตับ วันที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล วันที่ออกจากโรงพยาบาล

ส่วนที่ 2 ข้อมูลทางคลินิก ประกอบด้วย การวินิจฉัยโรค ผลการตรวจ AST ALT Lymphocyte count serum albumin การได้รับยา vasopressor การใช้อุปกรณ์เสริม Ventilator จำนวนวันนอนรักษาตัว การเสียชีวิต

โดยการศึกษาได้ผ่านการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมในมนุษย์ โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช เลขที่ 21/2564

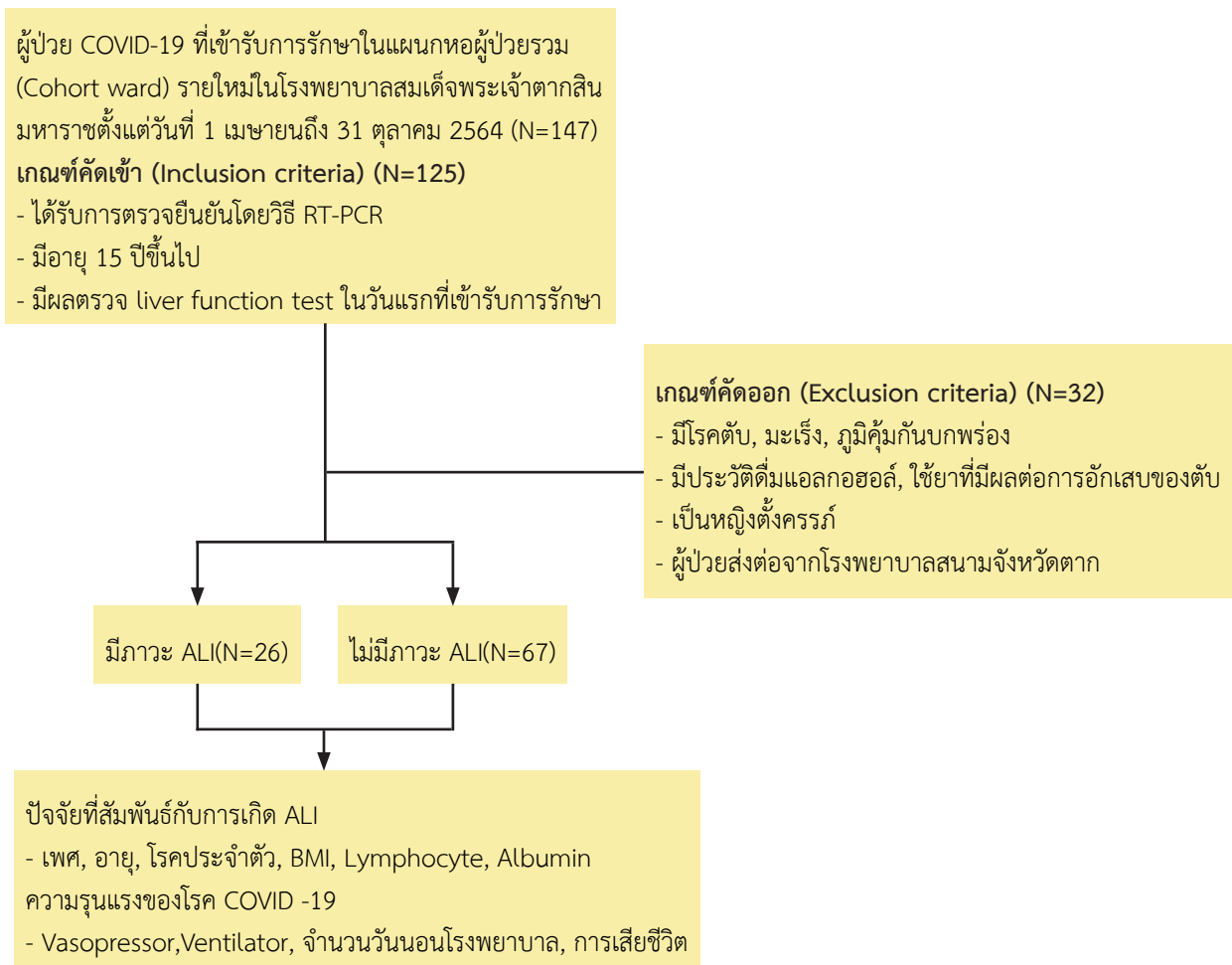
ข้อมูลที่ได้ตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วนสมบูรณ์ และทำการประมวลผลของข้อมูลโดยใช้โปรแกรมวิเคราะห์สถิติสำเร็จรูป การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) นำเสนอข้อมูลเป็นความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลของผู้ป่วย และใช้สถิติเชิงอนุมาน (inferential statistic) ได้แก่ chi-square test, Fisher exact test และ independent t-test ในการเปรียบเทียบข้อมูลเพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วย COVID-19 และเพื่อหาความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลันกับระดับความรุนแรงของโรค COVID-19 โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 และค่า p-value < 0.05

ผลการศึกษา

จากกลุ่มตัวอย่างจำนวน 93 ราย พบความชุกของผู้ป่วย COVID-19 ที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลันจำนวน 26 ราย คิด

เป็นร้อยละ 28 [95% confidence interval (CI): 18.6-37.2] ส่วนใหญ่เป็นเพศชายจำนวน 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.5 (p=0.021) และจำนวน absolute lymphocyte count เฉลี่ย $1,154.77 \pm 562.76$ เซลล์/ลบ.มม. เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลันเฉลี่ยอยู่ที่ $1,530.02 \pm 1,003.81$ เซลล์/ลบ.มม. แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.063)

สำหรับข้อมูลปัจจัยอื่นๆที่นำมาศึกษาคืออายุ ดัชนีมวลกาย การมีโรคประจำตัว (โรคเบาหวาน 15 ราย, โรคความดันโลหิตสูง 13 ราย, โรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง 17 ราย, โรคความดันโลหิตสูงและโรคหัวใจและหลอดเลือด 2 ราย, โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานและโรคหัวใจและหลอดเลือด 1 ราย) ภาวะ lymphocytopenia และ serum albumin ระหว่างผู้ป่วย COVID-19 กลุ่มที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลันกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลันนั้น ไม่พบความแตกต่างกัน (ตารางที่ 1)



แผนภาพที่ 1 การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา

ที่มา: สมิต์ เกิดสินธุ์ โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช

ตารางที่ 1 ข้อมูลของผู้ป่วย COVID-19 ที่รักษาตัวในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช ที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (N=93)

ปัจจัย	กลุ่มที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (n=26)		กลุ่มที่ไม่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (n=67)		p-value
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
เพศ					0.021*
หญิง	10	38.5	44	65.7	
ชาย	16	61.5	23	34.3	
อายุ (ปี)					0.478*
15-59	18	69.2	40	59.7	
≥ 60	8	30.8	27	40.3	
อายุเฉลี่ย ± S.D.	49.12 ± 18.22	54.25 ± 19.20	0.243 ^t		
Minimum, Maximum	22, 79	18, 92			
โรคประจำตัว					0.116*
ไม่มี	18	62.1	27	42.2	
มี	11	37.9	37	57.8	
BMI (kg/m ²)					N/A
≤ 18.49	0	0	3	5	
18.5 – 24.99	14	51.9	27	45	
≥ 25.00	13	48.1	30	50	
BMI เฉลี่ย ± S.D.	27.30 ± 7.01		26.56 ± 6.83		0.643 ^t
Minimum, Maximum	18.67, 48.30		16.14, 47.50		
Absolute lymphocyte (cell/cumm.)					
mean ± S.D.	1,154.77 ± 562.76		1,530.02 ± 1,003.81		0.063 ^t
Minimum, Maximum	99.08, 2,853.44		118.08, 6,083.84		
Lymphocytopenia					0.625*
พบ	10	38.5	21	31.3	
ไม่พบ	46	68.5	16	67.7	
ALT (U/L) mean ± S.D.	88.79 ± 60.72		23.25 ± 8.64		<0.001 ^t
Minimum, Maximum	41, 324		6, 40		
AST (U/L) mean ± S.D.	72.72 ± 43.3		29.73 ± 12.39		<0.001 ^t
Minimum, Maximum	17, 207		12, 70		

ปัจจัย	กลุ่มที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (n=26)		กลุ่มที่ไม่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (n=67)		p-value
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
Hypoalbuminemia					1.000*
พบ	8	27.6	17	26.6	26.6
ไม่พบ	21	72.4	47	73.4	73.4
mean $\pm$ S.D.	3.76 $\pm$ 0.739	3.72 $\pm$ 0.654	0.794		

*Fisher-exact test, **Chi-square test, t t-test

BMI = Body Mass Index ALT = Alanine transaminase AST = Aspartate aminotransferase

จากผลการศึกษาความสัมพันธ์ของผลการรักษาทางคลินิกกับภาวะตับอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วยโควิด-19 พบว่า ผู้ป่วยที่พบภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน ได้รับยาในกลุ่ม vasopressor จำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.3 (p=0.748) ได้รับการรักษาด้วยเครื่องช่วยหายใจ (ventilator) จำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.7 (p=0.216) ส่วนใหญ่มีจำนวนวันนอนโรงพยาบาล 8-14 วัน จำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 65.5 (p=0.455) โดยมีจำนวนวันนอนเฉลี่ยอยู่ที่ 12 ± 6

วัน มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตจำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 20.7 (p=0.774) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่พบภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน มีการใช้ยาในกลุ่ม vasopressor จำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 15.6 ใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator) จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.9 มีจำนวนวันนอนโรงพยาบาล 8-14 วัน จำนวน 42 ราย คิดเป็นร้อยละ 65.6 โดยมีจำนวนวันนอนเฉลี่ยอยู่ที่ 12 ± 6 วัน และพบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตจำนวน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 17.2 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลันและความรุนแรงในผู้ป่วยโรค COVID-19

ปัจจัย	กลุ่มที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (n=26)		กลุ่มที่ไม่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (n=67)		p-value
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
การใช้ Vasopressor					0.748*
ใช้	3	10.3	10	15.6	
ไม่ใช้	26	89.7	54	84.4	
การใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator)					0.216*
ใช้	6	20.7	7	10.9	
ไม่ใช้	23	79.3	57	89.1	
จำนวนวันนอนในโรงพยาบาล					0.455**
1-7 วัน	5	17.2	6	9.4	
8-14 วัน	19	65.5	42	65.6	
มากกว่า 14 วัน	5	17.2	16	25	
mean $\pm$ S.D.	11.66 $\pm$ 5.13		12.58 $\pm$ 5.9		0.384 ^t

ปัจจัย	กลุ่มที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (n=26)		กลุ่มที่ไม่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (n=67)		p-value
	จำนวน	(ร้อยละ)	จำนวน	(ร้อยละ)	
การเสียชีวิต					0.774*
พบ	6	20.7	11	17.2	
ไม่พบ	23	79.3	53	82.8	

*Fisher-exact test, **Chi-square test, t t-test

อภิปรายผล

COVID-19 สามารถทำให้เกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน (Acute liver injury)³ ซึ่งภาวะตับอักเสบเฉียบพลันสามารถนำไปสู่ภาวะตับวายเฉียบพลัน โดยถือว่าเป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรกรรมที่รุนแรงและมีอัตราการตายสูง^{6,7} การดูแลรักษาผู้ป่วย COVID-19 ควรได้รับการประเมินการทำงานของตับทั้งก่อนการรักษา และติดตามการทำงานของตับไปจนตลอดระยะเวลาที่ได้รับการรักษา เพื่อป้องกันและรักษาภาวะตับอักเสบเฉียบพลันที่จะพบได้ในผู้ป่วย COVID-19

จากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย COVID-19 ที่ได้รับการยืนยันด้วยวิธี RT-PCR ที่เข้ารับการรักษาในแผนกหอผู้ป่วยรวม (cohort ward) ในโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราชตั้งแต่วันที่ 1 เมษายน 2564 ถึง 31 ตุลาคม 2564 พบว่ามีการเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลันร้อยละ 28 โดยมีค่า AST ALT สูงเพียงเล็กน้อย (mild hepatitis) ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาของ I-Cheng Lee และคณะ (2020) ที่ศึกษาในประเทศจีนพบว่ามีความชุกของเอนไซม์ตับที่สูงขึ้นในผู้ป่วย COVID-19 อยู่ที่ร้อยละ 20-30¹² และนอกจากนี้ยังพบว่าในกลุ่มผู้ป่วย COVID-19 ที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลันนั้นเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกับการศึกษาของ Harapan H และคณะ (2021) ที่พบว่าผู้ป่วย COVID-19 ที่เป็นเพศชายและการตรวจพบเม็ดเลือดขาวชนิด lymphocyte ในเลือดต่ำสัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน⁷ อาจจะเนื่องมาจากมีรายงานที่ตบนั้นมิตัวรับ ACE2 แบบเดียวกับที่ปอดซึ่งเป็นเป้าหมายของเชื้อไวรัสและพบพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นกับตับแบบไม่จำเพาะเจาะจงเมื่อทำการตรวจชิ้นเนื้อตับของผู้ป่วย COVID-19 และนอกจากนี้ยังมีศึกษาของ Sheila K patel และคณะพบว่า ACE2 receptor มักพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง¹³

สำหรับปัจจัยด้านดัชนีมวลกายนั้นพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลันกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Harapan H และคณะ (2021) โดยเป็นการศึกษาแบบ meta-analysis และกลุ่ม

ตัวอย่างที่ได้นำเข้ามามีความรุนแรงของ COVID-19 ในทุกระดับ⁷ แต่ทั้งนี้ก็มีการศึกษา SobotkaLA และคณะ (2021) ที่พบว่าดัชนีมวลกายนั้นไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน¹¹ โดยคาดว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่ทำให้ไม่พบความแตกต่างของดัชนีมวลกายของทั้ง 2 กลุ่มตัวอย่างคือการศึกษาไม่ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย COVID-19 ที่มีระดับความรุนแรงที่มีความจำเป็นที่ต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลเท่านั้น

การศึกษากการเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลันและความรุนแรงของ COVID-19 โดยพิจารณาจากการใช้ Vasopressor การใส่ท่อช่วยหายใจ ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลและการเสียชีวิตระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลันกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลันนั้นพบว่ายังไม่มีมีความแตกต่างกัน ซึ่งแตกต่างจากการทบทวนวรรณกรรมและการศึกษาก่อนหน้านี้^{5,7,11} อาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาฉุกเฉินและผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือมีภาวะแทรกซ้อนจนต้องได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้นนั้นมีจำนวนน้อย และปัจจัยสำคัญคือการตรวจติดตามระดับเอนไซม์ตับหลังจากวันแรกที่เข้ารับการรักษาที่ยังไม่มีระบบการติดตาม ทำให้ไม่สามารถประเมินการดำเนินของภาวะตับอักเสบระหว่างที่เข้ารับการรักษาได้ ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมนั้นพบว่าผู้ป่วย COVID-19 ที่มีความรุนแรงนั้นได้มีการประเมินค่าการทำงานของตับมากกว่า 1 ครั้ง ระหว่างที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาล และพบแนวโน้มว่ามีค่าเอนไซม์ตับที่สูงขึ้นโดยสัมพันธ์กับความรุนแรงของ COVID-19 นอกจากนี้นงานวิจัยชิ้นนี้ ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย COVID-19 ที่มีความรุนแรงตั้งแต่ระดับปานกลางขึ้นไป ซึ่งเป็นลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ ที่ได้นำผู้ป่วย COVID-19 ในทุกระดับความรุนแรงมาศึกษาเปรียบเทียบ และผลการตรวจระดับเอนไซม์ตับในการศึกษาครั้งนี้ใช้ผลในวันแรกที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา จึงอาจจะเป็นสาเหตุที่ทำให้ไม่พบความแตกต่างทางความรุนแรงของ COVID-19 ระหว่างกลุ่มที่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลันกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดในบางประการ เนื่องจากการศึกษาแบบ cross-sectional study ซึ่งเป็นการศึกษา ณ ช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งเท่านั้น ทำให้ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน ในโรงพยาบาล อาจไม่ครอบคลุมปัจจัยเสี่ยงทั้งหมด ซึ่งอาจกระทบต่อผลการศึกษได้ และผู้ป่วย COVID-19 ที่ไม่มีอาการ จะไม่ได้เข้ารับการตรวจและทำการรักษาในสถานพยาบาล ทำให้ขาดข้อมูลในกลุ่มนี้ และเนื่องจาก lymphocyte count ที่มีแนวโน้มแตกต่างกัน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อาจเป็นเพราะขนาดกลุ่มตัวอย่างที่น้อย ดังนั้น ข้อเสนอแนะในการศึกษาครั้งต่อไป ควรมีการเก็บจำนวนกลุ่มตัวอย่างให้มากขึ้น ติดตามระดับเอนไซม์ตับในผู้ป่วย COVID-19 และจัดตั้งแนวทางรักษาและป้องกันการเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน เพื่อให้การรักษาได้ทันทั่วถึง และควรเพิ่มระยะเวลาการเก็บข้อมูลในการศึกษาครั้งต่อไป

สรุป

ความชุกของการเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วย COVID-19 เท่ากับ 26 คน คิดเป็น ร้อยละ 28 ปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน คือ เพศชายและพบระดับ lymphocyte ต่ำสัมพันธ์กับการเกิดภาวะตับอักเสบเฉียบพลัน อย่างไรก็ตาม ค่าผลการทำงานของตับในการศึกษานี้ถูกเก็บตัวอย่างเพียงแค่ครั้งเดียวในครั้งแรกที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในการศึกษาครั้งถัดไปควรมีการเก็บข้อมูล การติดตาม อย่างต่อเนื่อง เพื่อกำหนดแนวทางการเฝ้าระวังและรักษาภาวะตับอักเสบเฉียบพลันในผู้ป่วย COVID-19

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณอาจารย์ ดร.กิตติพัทธ์ เอี่ยมรอด นักวิชาการสาธารณสุขชำนาญการพิเศษ สำนักงานสาธารณสุขตาก และนางสาวนิศยา ปริญญาวิวัฒน์ พยาบาลวิชาชีพชำนาญการ ผู้ให้คำปรึกษาและแนวทางการทำวิจัย ตลอดจนการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมทางสถิติ ทำให้การศึกษานี้สำเร็จสมบูรณ์ไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update: situation report. World Health Organization [internet]. 2021 [Cited 9 Nov 2021]; 64: p 92. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Ratana-amornpin S, Kornvilaichone R. Acute liver injury in COVID-19 infection: Report from Field hospital and COVID-19

situation update in Association of Southeast Asian Nations (ASEAN). European Journal of Molecular & Clinical Medicine 2020; 1213-27.

3. Ashish S, Pragya J, Yasameen K, Lakshmi S, Zeba M, Azka Z, et al. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients-A systematic review and meta-analysis. Hepatology 2021;21.

4. Wasuwanich P, Thawillarp S, Ingviya T, Karnsakul W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Its Gastrointestinal and Hepatic Manifestations. SMJ 2020;7:272-82.

5. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort HEPATOLOGY 2020;72:807-17.

6. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. Gastroenterology 2020;159:320-34.

7. Harapan H, Fajar JK, Supriono S, Soegiarto G, Wulandari L, Seratin F, Prayudi NG, et al. The prevalence, predictors and outcomes of acute liver injury among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol 2021;2304.

8. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. American Journal of Gastroenterology 2017;112:18-35.

9. ศูนย์บริหารสถานการณ์การแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) จังหวัดตาก. รายงานสถานการณ์ COVID-19 จังหวัดตาก ข้อมูล ณ วันที่ 31 ตุลาคม 2564. สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดตาก[Internet]. 2021 [Cited 9 Nov 2021]. Available from; <http://www.takomoph.go.th/takmoph> 2016.

10. คณะทำงานด้านการรักษาพยาบาลและการป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรมการแพทย์. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ฉบับปรับปรุง วันที่ 2 พฤศจิกายน พ.ศ. 2564. กระทรวงสาธารณสุข 2021.

11. Sobotka LA, Esteban J, Volk M, Elmunzer BJ, Rockey DC. North American Alliance for the Study of Digestive Manifestation of COVID-19. Acute Liver Injury in Patients Hospitalized with COVID-19. Dig Dis Sci 2021;6:1-11.

12. Lee IC, Huo TI, Huang YH. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. J Chin Med Assoc. 2020;83(6):521-523.

13. Patel S, Velkoska E, Burrell L. Emerging markers in cardiovascular disease: Where does angiotensin-converting enzyme 2 fit in?. Clinical And Experimental Pharmacology and Physiology. 2013; 40(8):551-559.