

การศึกษา viral shedding ในผู้ป่วยไทรอยด์เรื้อรังฟกเลือด ที่ติดเชื้อ COVID-19 และปัจจัยที่ส่งผลต่อ viral shedding ในวันที่ 14 ของการตรวจพบเชื้อ

รจิตา กาญจนะล้อม พ.บ.*, เพ็ญภา นพศรี พว.*

บทคัดย่อ

ความเป็นมา : ศูนย์ไตเทียมโรงพยาบาลปากช่องนานา เป็นสถานที่แยกฟกเลือดผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ติดเชื้อ COVID-19 และผู้มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อ COVID-19 ด้วยข้อจำกัดที่มีเตียงฟกเลือดเพียง 5 เตียง เกณฑ์ในการส่งผู้ป่วยกลับไปฟกที่ศูนย์ไตเทียมเดิม จึงใช้ผล real time polymerase chain reaction (RT-PCR) จาก nasopharynx ที่ค่า Cycle threshold (Ct) ≥ 30 หรือไม่พบเชื้อ ในวันที่ 14 หลัง antigen test kits (ATK) หรือ RT-PCR ของ COVID-19 พบเชื้อในวันแรก

วัตถุประสงค์ : เพื่อหาข้อสรุปว่าวันที่ 14 ของการพบเชื้อ ปลอดภัยในการส่งผู้ป่วยไปฟกเลือดที่เดิมได้ โดยไม่ต้องตรวจ RT-PCR ซ้ำใช้หรือไม่ และมีปัจจัยอะไรที่ทำให้ผู้ป่วยยังมีเชื้อ (viral shedding) มากในวันที่ 14

วิธีการศึกษา : fundamental prognostic research และ prognostic factor research แบบ cohort design รวบรวมข้อมูลแบบ retrospective ในผู้ป่วยติดเชื้อ COVID-19 ที่มาฟกเลือดที่ศูนย์ไตเทียมนี้ ตั้งแต่ 1 กันยายน 2564 ถึง 3 มิถุนายน 2565 จำนวน 58 ราย ค่า viral shedding จากค่า Ct วันแรก และวันที่ 14 โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 1. กลุ่ม viral shedding ที่ 14 วันมาก (Ct E-gene < 30) และ 2. กลุ่ม Viral shedding ที่ 14 วัน น้อย (Ct E-gene ≥ 30 และ ไม่พบเชื้อ) เปรียบเทียบด้วย t-test, exact probability test

ผลการศึกษา : วันที่ 14 ผู้ป่วยกลุ่ม viral shedding น้อย มีร้อยละ 81 ของผู้ป่วยติดเชื้อ โดยทั้ง 2 กลุ่มมีข้อมูลพื้นฐาน chest X-ray (CXR) เป็น pneumonia แรกรับ ค่า Ct E-gene C-reactive protein (CRP) complete blood count (CBC) แรกรับ และการรักษาด้วย steroid ไม่ต่างกัน แต่กลุ่ม viral shedding ที่ 14 วันมาก มีผู้ที่อายุ 60 ปีขึ้นไป ผู้ป่วยไม่ได้ vaccine ผู้ป่วยที่ได้รับ oxygen therapy และ ผู้ป่วยที่พบเชื้อแรกรับในปริมาณน้อย (Ct E gene แรกรับ > 30) เป็นจำนวนมากกว่ากลุ่ม viral shedding ที่ 14 วันน้อย อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.024$, $p=0.013$ $p=0.034$ และ 0.020 ตามลำดับ)

สรุปและข้อเสนอแนะ : การส่งผู้ป่วยไตฟกเลือดที่ติดเชื้อ COVID-19 กลับสู่ที่เดิมในวันที่ 14 หลังการตรวจพบเชื้อ อาจส่ง RT-PCR ซ้ำในผู้ป่วยที่สูงอายุ ไม่ได้ฉีด vaccine ผู้ป่วยที่ต้องใช้ oxygen therapy และ ผู้ป่วยที่พบเชื้อแรกรับในปริมาณน้อย (Ct E gene แรกรับ > 30) เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจตรวจพบเชื้อในปริมาณสูงที่ 14 วัน

คำสำคัญ : COVID-19 virus shedding เทคนิค Real time polymerase chain reaction (RT-PCR)
ผู้ป่วยฟกเลือด

*งานโรคไต หน่วยงานอายุรกรรม โรงพยาบาลปากช่องนานา อำเภอปากช่อง จังหวัดนครราชสีมา

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ : รจิตา กาญจนะล้อม E-mail : rajitah@hotmail.com

วันที่รับเรื่อง : 29 กันยายน 2565 วันที่ส่งแก้ไข : 29 ธันวาคม 2565 วันที่ตีพิมพ์ : 30 ธันวาคม 2565

A STUDY OF VIRAL SHEDDING IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS WITH COVID-19 AND FACTORS AFFECTING VIRAL SHEDDING ON DAY 14 OF THE STUDY

Rajita Hantalom M.D.*, Phennapha Nophapahsri RN *

ABSTRACT

BACKGROUND: Pakchong Nana hospital hemodialysis (HD) unit was a separate area for end-stage renal disease (ESRD) patients infected with corona disease 2019 (COVID-19) and high risk of contracting COVID-19 patients with only 5 HD beds. The criteria for discontinue HD isolation was nasopharyngeal swab using real time polymerase chain reaction (RT-PCR) with Cycle threshold (Ct) value of ≥ 30 or not detected on 14th day after first positive by antigen test kits (ATK) or RT-PCR.

OBJECTIVE: To conclude that on the 14th day after first positive ATK or RT-PCR is safe to discontinue HD isolation without repeating RT-PCR, and what factors contributed to the high volume of viral shedding on 14th day.

METHODS: The fundamental prognostic research and prognostic factor research in the form of retrospective cohort design in 58 cases of COVID-19-positive ESRD patients who on dialysis at the HD unit from September 1st, 2021 to June 3rd, 2022. The viral shedding was estimated with Ct value on 1st day and 14th day. Patients were divided into 2 groups by using Ct value on 14th day: 1. High volume of viral shedding group (Ct value < 30) and 2. Low volume of viral shedding group (Ct value ≥ 30 or not detected). Compared between two groups used t-test and exact probability test with different factors.

RESULTS: At 14th day, the low volume of viral shedding group was 81% of all infected patients. Each group had no significant difference in basic characteristic, admission chest X-ray as pneumonia, Ct E-gene, C reactive protein (CRP), complete blood count and steroid treatment. However, the patients with age ≥ 60 , unvaccinated patients, on oxygen therapy and Ct E gene on 1st day > 30 patients found in the high volume of viral shedding group more than the low volume of viral shedding group ($p=0.024$, $p=0.013$, $p=0.034$, $p=0.020$ respectively).

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS: For discontinue HD isolation on 14th day consider repeat RT-PCR in patients who are 1) unvaccinated 2) on oxygen therapy 3) elderly patients, and 4) patients that Ct E gene on 1st day > 30 . Because, this study found those patients may have a high volume of viral shedding on 14th day.

KEYWORDS: COVID-19, Virus Shedding, Real time polymerase chain reaction (RT-PCR), hemodialysis

*Department of Nursing Chaiphum Hospital

Corresponding Author: Rajita Hantalom E-mail: rajitah@hotmail.com

Accepted date: 29 September 2022 Revise date: 29 December 2022 Publish date: 30 December 2022

ความเป็นมา

การติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (Coronavirus Disease 2019; COVID-19) ในผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย (end stage renal disease : ESRD) เทียบกับคนทั่วไปทั่วโลกมีความชุก (prevalence) เป็น ร้อยละ 3.10 และร้อยละ 0.10 ตามลำดับ ผู้ป่วย ESRD มีความเสี่ยงการติดเชื้อ COVID-19 ที่รุนแรงเป็น 3 เท่า ของคนทั่วไป ร้อยละ 57.10 ของผู้ป่วย COVID-19 ที่อยู่ใน intensive care unit (ICU) เป็นผู้ป่วยไตเรื้อรัง (chronic kidney disease: CKD) อัตราตายผู้ป่วยฟอกเลือด (hemodialysis: HD) ที่เป็น COVID-19 เทียบกับผู้ป่วย COVID-19 ทั่วไป ร้อยละ 16.20 กับร้อยละ 4.00 ตามลำดับ อัตราตายผู้ป่วย HD ที่เป็น COVID-19 คือ ร้อยละ 20.20 กับ ร้อยละ 0.20 เมื่อเทียบกับผู้ป่วย HD ที่ไม่เป็น COVID-19¹

ในประเทศไทยการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่ใช้ปัจจุบัน ได้แก่ favipiravir, remdesivir, molnupiravir และ nirmatrelvir-ritonavir แต่ nirmatrelvir-ritonavir ห้ามให้ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate: eGFR) น้อยกว่า 30 ml/min / 1.73 m^{2.2} ซึ่งในการศึกษานี้ ผู้ป่วยทุกคนได้ยา favipiravir ซึ่งช่วยลดอาการในช่วงแรกอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่ลดอาการป่วยหนัก² ส่วนยา remdesivir ในผู้ป่วย ESRD ที่ HD ยังไม่เป็นที่ยอมรับทั่วไป เพราะยากำจัดทางไตเป็นส่วนใหญ่² แต่มีการศึกษาที่พบว่า มีการให้ยา remdesivir ในผู้ป่วย ESRD ที่ HD 48 คน อย่างปลอดภัย³ ยา molnupiravir มีข้อมูลว่า ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วย CKD ยาชนิดนี้ช่วยลดอัตราการนอนโรงพยาบาล ลดอัตราตายในผู้ป่วยที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง² แต่ molnupiravir เริ่มนำเข้ามาในประเทศไทย เดือนมีนาคม 2565 ซึ่งในขณะนั้นยังมีในจำนวนจำกัด และแพทย์ไม่มีความคุ้นเคยกับยา จึงยังไม่มีคำสั่งยานี้ให้กับผู้ป่วย ESRD ในการศึกษา

โรงพยาบาลปากช่องนานา มีแนวทางปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วย HD ที่ติดเชื้อ COVID-19 ตามช่วงเวลา ดังนี้ ช่วงปี 2564 ถึง ต้นปี 2565 ให้ทำ nasopharyngeal โดยใช้เทคนิค Real time polymerase chain reaction (RT-PCR) ในผู้ป่วย ที่มีอาการของทางเดินหายใจส่วนบนติดเชื้อ (upper respiratory tract infection :

URI) หรือมีประวัติ high risk ต่อการติดเชื้อช่วงมีนาคม ถึง พฤษภาคม 2565 ให้ตรวจ ATK ทุก 1 สัปดาห์ หรือเมื่อมี URI หรือ มีประวัติ high risk ตั้งแต่มีถุนายน 2565 ให้ตรวจ ATK ทุก 2 สัปดาห์ หรือเมื่อมีอาการ URI หรือ มีประวัติ high risk เมื่อ ATK positive จึงตรวจ nasopharyngeal RT-PCR เพื่อยืนยันการวินิจฉัยแล้วเก็บเลือด Chest X-ray หากอาการดีขึ้นจนจำกัลดน้ำและเกลือ นัต HD สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ช่วงปี 2564 ถึง ต้นปี 2565 รับนอนโรงพยาบาลทุกราย แต่ตั้งแต่มีนาคม 2565 ผู้ป่วยส่วนใหญ่กักตัวที่บ้าน รับยา favipiravir แต่หากอาการไม่ดี เช่น เหนื่อย ออกซิเจนในเลือด (Oxygen saturation: SpO₂) ต่ำ อ่อนเพลียมากพิจารณารับนอนในโรงพยาบาล และให้ยา favipiravir ให้ steroid เช่น dexamethasone โดยให้ dexamethasone ในกรณีมี pneumonia และ SpO₂ ≤ ร้อยละ 94.00 หรือมี SpO₂ ขณะออกแรงลดลง ≥ ร้อยละ 3.00 จากค่าที่วัดครั้งแรก หรือ หากผู้ป่วยมีแนวโน้มอาการแย่ลงเร็ว อาจพิจารณาเมื่อ SpO₂ ≤ ร้อยละ 96.00² เมื่อครบ 14 วัน nasopharyngeal RT-PCR ซ้ำ

ไวรัส COVID-19 เป็น RNA ไวรัส ซึ่งการตรวจพบเชื้อทำได้โดยเทคนิค Real time polymerase chain reaction (RT-PCR) โดยหา gene target อย่างน้อย 1 gene ได้แก่ envelope (env หรือ E), nucleocapsid (N), spike (S), RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) และ ORF1 genes ซึ่งความไวของแต่ละ gene มีความใกล้เคียงกัน ยกเว้น RdRp gene การวัดจำนวน RNA ของไวรัสโดยวัด Ct คือ จำนวนรอบการ replication ที่จะก่อให้เกิด fluorescent signal ยิ่งค่า Ct น้อยแสดงถึงจำนวน RNA ของไวรัสที่มาก ค่า Ct น้อยกว่า 40 จะรายงานว่าเป็นบวก⁴ มีการศึกษาว่า ค่า Ct มากกว่า 30 มีการแพร่เชื้อน้อยมากหรือไม่มีเลย⁵ จึงถือเอาค่าดังกล่าวเป็นเกณฑ์ในการส่งผู้ป่วยกลับในอำเภopakช่อง จังหวัดนครราชสีมา ได้แยกผู้ป่วย ESRD ที่ติดเชื้อ COVID-19 และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) มา HD ที่ ศูนย์ไตเทียมของรพ.ปากช่องนานา ซึ่งมีเตียง HD จำกัดเพียง 5 เตียง โดยมีเกณฑ์ในการส่งผู้ป่วยเพื่อกลับไปฟอกเลือดที่ศูนย์ไตเทียมได้แก่ การมีผล RT-PCR ที่ค่า cycle threshold (Ct) ที่ 14 วัน หลัง ATK หรือ RT-PCR ผลบวก วันแรก

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษา viral shedding ที่ 14 วัน ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ฟอกเลือด และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการพบเชื้อ COVID-19 ในร่างกายมาก

สมมติฐาน

ที่ 14 วันหลังผล ATK หรือ RT-PCR เป็นบวกวันแรก ปลอดภัยในการส่งผู้ป่วยไป HD ที่เดิมโดยไม่ต้องตรวจ RT-PCR ซ้ำ

วิธีการศึกษา

เป็น fundamental prognostic research แบบ single group cohort

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

คือ ผู้ป่วย ESRD ติดเชื้อ COVID-19 ที่มา HD ณ ศูนย์ฟอกไตชั้น 4 โรงพยาบาลปากช่องนานา ช่วง 1 กันยายน 2564 ถึง 3 มิถุนายน 2565 โดยคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างเพื่อหา prognostic factor ที่มีผลต่อ viral shedding ที่ 14 วันของการศึกษา โดยสูตรคำนวณที่โปรแกรมสำเร็จรูป คือ

$$\delta = |P_2 - P_1|, \bar{P} = \frac{P_1 + P_2}{r+1} \text{ and } Q = 1 - \bar{P}$$

$$m = \frac{m'}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{m'\delta}} \right]^2$$

$$\text{where } m' = \frac{\left[z_{\alpha} \sqrt{(r+1)PQ} + z_{\beta} \sqrt{(rPQ_1 + P_2Q_2)} \right]^2}{r\delta^2}$$

$$N = (r+1)m$$

Note: (*) is corrected with continuity.

คำนวณขนาดกลุ่ม sample size ได้ 90 ตัวอย่าง กำหนด significance ที่ 0.05 กำหนด power ที่ 0.80 กำหนดจำนวนผู้ป่วย ของผู้ป่วยที่ viral shedding มาก ต่อกัน viral shedding น้อย สัดส่วน $n_2:n_1=11/47=0.23$ ตามสัดส่วนจริงในผู้ป่วยกลุ่มที่ทำการศึกษาริงตาม pilot study สัดส่วนการได้รับวัคซีน กลุ่ม viral shedding มาก $p_2 = 0.55$ และกลุ่ม viral shedding น้อย $p_1 = 0.87$ จะได้ค่า N ทั้งหมด 90 คน $N_1=73$ คน และ $N_2=17$ คน ซึ่งในสถานการณ์จริงเรามีคนใช้ทั้งหมด 58 คน

นิยามศัพท์

การติดเชื้อ COVID-19 คือ มีการตรวจ RT-PCR จาก nasopharynx พบเชื้อ

กลุ่ม Viral shedding ที่ 14 วันมาก คือ ยังมีเชื้อ COVID-19 ในร่างกายมาก หมายถึง ค่า Ct ของ E gene < 30

กลุ่ม Viral shedding ที่ 14 วันน้อย หมายถึง ค่า Ct ของ E gene ≥ 30 และ ไม่พบเชื้อ

Pneumonia จากเอ็กซเรย์ปอด (chest X ray: CXR) คือ pneumonia ตาม Rama Co-RADS category 3, 4, 5⁶ ตามที่รังสีแพทย์รายงาน

Pneumonia คือ CXR อ่าน pneumonia ตาม Rama Co-RADS category 3, 4, 5⁶ ตามที่รังสีแพทย์รายงาน หรือ ร่วมกับอาการทางคลินิกที่แพทย์วินิจฉัย pneumonia

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

การศึกษานี้ใช้เครื่องเทคนิค RT-PCR เพื่อตรวจเชื้อ COVID-19 2 แบบ ได้แก่ 1. เครื่อง Allplex SARs-CoV-2 รายงาน 3 ยีน คือ E, RdRP และ N gene 2. เครื่อง Cobas 6800 ใช้ รายงาน 2 ยีน คือ ORF1Ab และ E gene จึงใช้ค่า E gene ในการศึกษา

ตัวแปรที่ศึกษา

ตัวแปรต้น คือ ประวัติการได้รับวัคซีน (vaccine) ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus : DM) และโรคประจำตัวอื่น ๆ ยากดภูมิ ยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) ยา กลุ่ม angiotensin receptor blocker (ARB) ประวัติทางการแพทย์ ได้แก่ อาการ complete blood count (CBC) C-reactive protein (CRP) nasopharyngeal RT-PCR เป็นค่า Ct วันแรก ผลอ่าน CXR โดยรังสีแพทย์ การวินิจฉัย pneumonia การรักษา คือ ยาต้านไวรัส steroid การได้ oxygen

ตัวแปรตาม คือ ค่า Ct ที่ 14 วัน

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

การวิเคราะห์ทางสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive Statistics) เพื่ออธิบายคุณลักษณะส่วนบุคคลโดยการหาจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สถิติเชิงอนุมาน (Inferential Statistics) การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณ จะใช้ Student t-test ในกรณีข้อมูลมีการแจกแจงปกติ และ ใช้ Mann-Whitney U test กรณีข้อมูลแจกแจงไม่ปกติ ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพ โดยใช้ Chi-square test/Fisher Exact test และถือค่า p-value น้อยกว่า 0.05 เป็นนัยสำคัญทางสถิติ

การพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์

การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย รพ.ปากช่องนานาเลขที่โครงการวิจัย ECPC_P 2565-003

ผลการศึกษา

พบผู้ป่วย ESRD ที่ HD ซึ่งตรวจติดตามที่รพ.ปากช่องนานา 192 คน ตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน 2564 – 3 มิถุนายน 2565 ติดเชื้อ COVID-19 67 คน (ร้อยละ 34.90) เหลือคนที่เข้าการศึกษาได้เก็บ RT-PCR 2 ครั้ง 58 คน ในผู้ป่วยทั้งหมด 58 คน เป็นเพศชาย และหญิงใกล้เคียงกัน ฟอกไตมาประมาณ 1 ปี (14 เดือน) ไม่มีอาการ ร้อยละ 20.70 CXR แกร็บ เป็น pneumonia ร้อยละ 15.50 เป็นความดันโลหิตสูง (hypertension : HT) ร้อยละ 84.50 วินิจฉัยสุดท้ายเป็น pneumonia ร้อยละ 24.10 ต้องรักษาด้วย steroid ร้อยละ 22.40 และ ได้ Oxygen therapy ร้อยละ 20.70 (ตารางที่ 1)

ประวัติการได้รับ COVID-19 vaccine ของผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างก่อนเป็น COVID-19 พบว่า ร้อยละ 18.96 ไม่เคยได้รับ vaccine ร้อยละ 8.61 ได้ vaccine 1 dose ร้อยละ 48.31 ได้ 2 dose ร้อยละ 22.41 ได้ 3 dose ร้อยละ 1.71 ได้ 4 dose สำหรับชนิด vaccine ที่ได้รับคือ sinovac (SV) sinopharm (SP) Astra-zeneca (AZ) Pfizer (PZ) และ Moderna ร้อยละ 81.04 ที่ได้ vaccine หลายรูปแบบ ค่าเฉลี่ยจำนวนสัปดาห์ที่ติดเชื้อหลังฉีด vaccine เข็มสุดท้ายในผู้ป่วย คือ 15.50 ± 10.00

สัปดาห์ โดยหากถือเอาการฉีด vaccine เข็มสุดท้ายนานกว่า 120 วัน พบว่าคนที่ฉีด vaccine เข็มสุดท้ายนานกว่า 120 วัน (ร้อยละ 44.70) เมื่อรวมคนไม่ได้ฉีดวัคซีนเลยกับคนที่ฉีด vaccine เข็มสุดท้ายนานกว่า 120 วัน (ร้อยละ 55.20)

เมื่อแบ่งผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่างตามผลของ viral shedding ที่ 14 วัน พบกลุ่มที่มี viral shedding น้อย ($Ct \geq 30$ หรือไม่พบเชื้อ) ร้อยละ 81.04 และกลุ่มที่ยังมี viral shedding มาก ($Ct < 30$) พบร้อยละ 18.96 โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นข้อมูลด้านอายุ ≥ 60 ปี และการได้รับ COVID-19 Vaccine (ตารางที่ 2)

เมื่อพิจารณาการวินิจฉัย และการรักษาด้วย steroid และ oxygen therapy พบว่า การวินิจฉัย pneumonia และการรักษาด้วย steroid ในผู้ป่วยกลุ่มที่มี viral shedding ที่ 14 วัน มาก และกลุ่มที่มี viral shedding น้อยไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันในการได้รับ oxygen therapy (ร้อยละ 45.50 และร้อยละ 14.90 ตามลำดับ) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1. ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยทั้งหมด

ลักษณะ	จำนวน	ร้อยละ
เพศชาย	30	51.70
อายุเฉลี่ย (ปี) mean $\pm$ SD	52.8	± 14.30
ฟอกไตมานาน(เดือน), median (IQR)	14	IQR=2.50-48
น้ำหนักตัว (Kg), median (IQR)	60	IQR=54.60-71.30
BMI (kg/sqm) median (IQR)	23.40	IQR=20.70-26.70
ไม่ได้รับ COVID-19 vaccine	11	18.96
ไม่มีอาการ	18	20.70
CXR แกร็บ เป็น pneumonia	9	15.50
DM	23	39.70
HT	49	84.50
หลอดเลือดหัวใจ	8	13.80
ไวรัสตับอักเสบบี	4	6.90
เก๊าท์	12	20.70
วินิจฉัยสุดท้ายเป็น pneumonia	14	24.10
รักษา COVID-19 ด้วย steroid	13	22.40
Oxygen therapy	12	20.70

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยกลุ่มที่ยังมี viral shedding มาก (CT < 30) กับ กลุ่ม viral shedding น้อย (CT ≥ 30 และ not detected) ที่ 14 วัน

	Missing data		CT <30		CT ≥ 30 และ not detected		p-value
	Ct<30	Ct ≥ 30					
	และ Not detected	N = 11	%	N=47	%		
เพศชาย	0/0	4	36.40	26	55.30	0.257	
อายุ ≥ 60 ปี	0/0	7	63.60	13	27.70	0.024	
ฟอกไตมานาน(เดือน), median (IQR)	0/0	6	IQR= 0.30-84.00	15	IQR= 3.80-48.00	0.331	
น้ำหนักตัว (Kg) , mean±SD	0/0	64.10	±19.00	63.70	±12.60	0.926	
BMI (kg/sqm), mean±SD	0/0	24.10	±4.80	24.24	±4.30	0.926	
ได้รับCovid vaccine	0/0	6	54.50	41	87.20	0.013	
Symptomatic	1/2	7	70.00	30	66.70	1.000	
CXR แกร็บ เป็น pneumonia	0/0	1	9.10	8	17.00	1.000	
DM	0/0	5	45.50	18	38.30	0.662	
HT	0/0	9	81.80	40	85.10	1.000	
ยาประจำ	0/0					0.482	
ACEI		0	0.00	2	4.30		
ARB		2	18.20	2	4.30		
Steroid		0	0.00	1	2.10		
WBC (cell/cum), median (IQR)	0/1	5,640	IQR=3,700-6,840	5,230	IQR=3,720-6,940	0.731	
N (%),mean±SD	0/1	65.60	±9.60	61.10	±15.70	0.364	
L (%)mean±SD	0/1	21.40	±8.60	25	±9.70	0.256	
Hct (%),), median (IQR)	0/1	27.30	IQR=25.50-33.70	28.90	IQR=28.90-31.90	0.887	
Platelet (cell/cumm), median (IQR)	0/1	169,000	IQR=124,000-193,000	166,000	IQR=138,250-233,500	0.564	
CRP (mg/L), median (IQR)	2/1	6.30	IQR=2.80-18.30	5.40	IQR=1.60-14.10	0.909	
Ct E gene แกร็บ median (IQR)	0/0	18.80	IQR=16.70-33.40	18.60	IQR=16.80-23.70	0.388	

ตารางที่ 3 ผลการวินิจฉัย และการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มที่ยังมี viral shedding ที่ 14 วันมาก (CT < 30) กับ กลุ่ม viral shedding น้อย (CT ≥ 30 และ not detected)

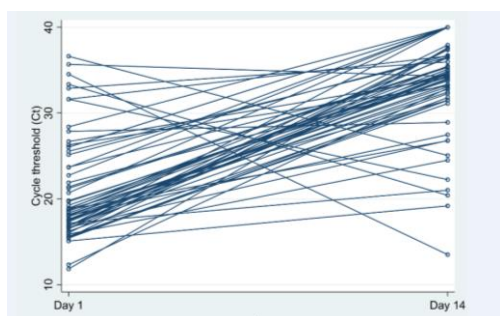
	Missing data		CT < 30		CT ≥ 30 และ not detected		p-value
	Ct<30 / Ct ≥ 30และ Not detected		(n=11 คน)		(n= 47 คน)		
			n	ร้อยละ	n	ร้อยละ	
วินิจฉัย pneumonia	0/0	4	36.40	10	21.30	0.433	
รักษาด้วยsteroid	0/0	4	36.40	9	19.10	0.244	
Oxygen therapy	0/0	5	45.50	7	14.90	0.024	

จากภาพที่ 1 ในผู้ป่วย 58 คน ส่วนใหญ่เชื้อลดลงหลังการรักษา ส่วนใหญ่ค่า Ct < 30 ในการตรวจครั้งแรก แต่มี 7 คนที่ค่า Ct > 30 ตั้งแต่แรก เมื่อพิจารณาค่า Ct E gene เฉลี่ยที่ 14 วัน พบว่าค่าเฉลี่ย Ct E gene ของผู้ป่วยทุกคนเท่ากับ 33.50±5.60 ถ้ากำหนด ค่า Ct ไม่พบเชื้อให้เป็น 40 จะได้กลุ่ม viral shedding มากมีค่า Ct E gene เฉลี่ย 23.30±4.50 กลุ่ม viral shedding น้อยมีค่า Ct E gene เฉลี่ย 35.30 ± 2.60

เมื่อแยกวิเคราะห์กลุ่มคนที่มีค่า Ct ครั้งแรก < 30 พบว่า ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน ยกเว้นพบคนอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปในกลุ่มค่า Ct > 30 ในการตรวจครั้งแรกมีจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ Ct < 30 ในการตรวจครั้งแรก อย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 71.40 และ 29.40 ตามลำดับ p=0.041) และ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีจำนวนคนที่ viral shedding ที่ 14 วันมาก (Ct < 30) มากกว่ากลุ่มที่ Ct < 30 ในการตรวจครั้งแรกอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 57.10 และ 13.70 ตามลำดับ p=0.020) ทั้งนี้การรักษาด้วย steroid , oxygen, วินิจฉัย pneumonia พบว่า ไม่ต่างกันทางสถิติ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ลักษณะทางคลินิก ผลการวินิจฉัย และการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มที่มี viral shedding ที่วันแรกมาก (CT < 30) กับ กลุ่ม viral shedding ที่วันแรกน้อย (CT > 30)

	Missing data	Ct E gene วันแรก < 30		CT E gene วันแรก > 30		p-value
		Ct E gene วันแรก < 30/ CT E gene วันแรก > 30	(n=51คน)	(n= 7คน)		
		n	%	n	%	
เพศชาย	0/0	27	52.90	3	42.90	0.701
อายุ ≥ 60 ปี	0/0	15	29.40	5	71.40	0.041
ฟอกไตมานาน(เดือน) median (IQR)	0/0	15	IQR=2.80-54.00	5	IQR=2-16	0.290
น้ำหนักตัว (Kg) mean±SD	0/0	64.50	±13.40	57.90	±16.60	0.240
BMI (kg/sqm) mean±SD	0/0	24.30	±4.50	23.40	±3.60	0.599
ได้รับCovid vaccine	0/0	42	82.40	5	71.40	0.607
มีอาการแรกเริ่ม	3/0	15	31.30	3	42.90	0.671
CXR แรกเริ่ม เป็น pneumonia	0/0	9	17.60	0	0	1.000
DM	0/0	22	43.10	1	14.30	0.226
HT	0/0	42	82.40	7	100.00	0.581
ยาประจำ						0.866
ACEI	0/0	2	3.90	0	0	
ARB	0/0	4	7.80	0	0	
Steroid	0/0	1	2	0	0	
WBC (cell/cumm), median (IQR)	0/3	5,430	IQR=3,720-6,940	3,655	IQR=2,750-5,362.5	0.377
N (%),mean±SD	0/3	62.60	±14.90	56.70	±12.90	0.354
L (%) mean±SD	0/3	23.90	±9.50	27.50	±9.60	0.391
Hct (%), median (IQR)	0/3	28.80	IQR=27-32	28.20	IQR=24-34	0.376
Platelet (cell/cumm), median (IQR)	0/3	165,000	IQR=131,000-220,000	173,500	IQR=101,011-321,750	0.507
CRP (mg/L), median (IQR)	0/3	6.30	IQR=2-13.50	1.2	IQR=0.60-12.10	0.105
วินิจฉัย pneumonia	0/0	13	25.50	1	14.30	1.000
รักษาด้วยsteroid	0/0	12	23.50	1	14.30	1.000
Oxygen therapy	0/0	11	21.60	1	12.10	1.000
Ct E gene วันที่ 14 < 30	0/0	7	13.70	4	57.10	0.020



ภาพที่ 1 ค่าCt ของ E gene ของผู้เข้าศึกษา 58 คน วันที่ 1 และ 14 ของการศึกษา

สรุปและอภิปรายผล

จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย ESRD ที่ HD ร้อยละ 18.96 ยังมี viral shedding มาก (CT < 30) ที่ 14 วัน โดยในผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี ผู้ที่ไม่ได้ vaccine ผู้ที่ต้องใช้ oxygen therapy และ ผู้ที่มีค่า Ct > 30 ในการตรวจครั้งแรก ยังมี viral shedding ที่ 14 วันหลังพบเชื้อมากอยู่

ผู้ป่วยฟอกเลือดทั้งหมดที่ตรวจติดตามที่รพ. ปากช่องนานา 192 คน มีอัตราการติดเชื้อ COVID-19 ที่ร้อยละ 34.90 เช่นเดียวกับการศึกษาหนึ่งที่พบว่า มีอัตราการติดเชื้อที่ร้อยละ 0-37.67 ทั้งนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ติดเชื้อในช่วงปลายมีนาคม – ปลายเมษายน 2565 ซึ่งตรงกับภาวะระบาดสูงทั่วประเทศซึ่งเมื่อเทียบอัตราการติดเชื้อของผู้ป่วย HD กับคนทั่วไปในประเทศไทยสะสมจนถึง 31 พ.ค. 2565 พบว่า ในคนทั่วไปอัตราการติดเชื้ออยู่ที่ 63,400 ต่อคน 1 ล้านคน⁸ หรือคิดเป็น ร้อยละ 6.34 ผู้ป่วย HD มีอัตราการเป็น COVID-19 และมีปัญหาที่ตามมาสูงกว่าคนทั่วไปมาก อาจอธิบายได้จากปัญหาของผู้ป่วย HD ดังนี้

- 1) มีระบบภูมิคุ้มกันทำงานที่ลดลง โดยมี natural killer cells, Naïve CD4, CD8 cells ลดลง และมีภาวะทุพโภชนาการ ซึ่งทำให้ระบบภูมิคุ้มกันทำงานลดลง
- 2) ภูมิคุ้มกัน ถูกกระตุ้นเรื้อรัง จากภาวะ uremia
- 3) มี endothelial dysfunction อยู่เดิม⁹

ในการศึกษานี้พบว่า ผู้สูงอายุ มี viral shedding มากกว่าคนอายุน้อยกว่าสอดคล้องกับการศึกษาที่พบว่า viral clearance ในผู้ที่ไม่ได้ vaccine ใช้เวลามากกว่า ผู้ที่ได้ vaccine¹⁰⁻¹¹

ส่วนเรื่อง oxygen therapy นั้นจะช่วยให้ผู้ป่วย hypoxia ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Liu ที่พบว่าผู้ป่วยที่ severe (มี hypoxia หรือ หายใจ ≥ 30 ครั้ง หรือ ratio of partial pressure of arterial oxygen to fractional concentration of oxygen inspired air ≤ 300 mm Hg หรือ severe disease complication เช่น respiratory failure ต้องใช้ mechanical ventilator, septic shock หรือ non respiratory organ failure) จะมี viral clearance ที่ช้ากว่า หรือมี viral shedding ที่ยังมากกว่าที่ 10 วันหลังการรักษา¹²ในการศึกษานี้พบว่า แนวโน้มกลุ่มมี viral shedding น้อยที่ 14 วัน มีประวัติได้รับ steroid ขณะ admit น้อยกว่าไม่ได้ steroid แต่ไม่มีนัยสำคัญ ซึ่งข้อมูลจาก systemic review พบว่า steroid ทำให้มี viral clearance ช้าลง¹³ .ในกลุ่มที่ viral shedding มากมีค่าเฉลี่ย Ct ของ E gene ที่ 14 วัน 23.3 ± 4.5 ซึ่งยังเป็นค่าที่แสดงเชื้อค่อนข้างมาก คล้ายคลึงกับการศึกษาที่พบค่า Ct 25 ที่ 15-21 วัน¹⁴ แต่ต่างกับอีกการศึกษาที่พบว่า ที่ 2 สัปดาห์ ผู้ป่วย 19 คนจาก 20 คน ค่า Ct > 28 ผู้ป่วย 1 คนที่ค่า Ct < 28 กินยากดภูมิจากการศึกษา Cohort ในผู้ป่วย HD ที่ไม่ได้ยากดภูมิพบว่าผู้ป่วยทั้งหมดที่ 14 วัน มีค่า Ct > 28 ไม่แตกต่างจากคนทั่วไป¹⁵ ทั้งนี้ที่ผลการรักษานี้ต่างกับการศึกษาที่ผ่านมาอาจเป็นเพราะยาต้านไวรัสที่ต่างกัน และ vaccine ที่ได้รับ เพราะเมื่อรวมคนไม่ได้ฉีดวัคซีนเลยกับ คนที่ฉีด vaccine เข็มสุดท้ายนานกว่า 120 วันมีถึง 32 คน จากผู้ป่วย 58 คน (ร้อยละ 55.20) อาจเป็นสาเหตุให้ในการศึกษานี้ พบผู้ป่วยที่ยังมีเชื้อมากเมื่อ

เทียบกับการศึกษาอื่น ๆ อย่างไรก็ตามเชื้อไวรัสที่ยังพบอยู่ในการตรวจที่ 14 วัน อาจเป็นเชื้อมีชีวิต (viable virus) หรือ ซากเชื้อ ซึ่งพิสูจน์ได้โดยการส่งเพาะเชื้อ ที่สามารถทำได้ในห้องปฏิบัติการบางแห่งเท่านั้น แต่จากการศึกษาที่เพาะเชื้อทุกสัปดาห์หลังการติดเชื้อ COVID-19 พบว่า ผู้ป่วย HD 29 คน เพาะเชื้อขึ้นเพียง 2 คน โดยพบที่ 7 วัน และ 29 วัน และในการศึกษาในผู้ป่วย HD ที่ Atlanta รัฐจอร์เจีย 15 คน เพาะเชื้อขึ้นเพียง 1 คน ซึ่งในทั้ง 2 การศึกษา พบว่า คนเพาะเชื้อขึ้นเป็น DM และอีกการศึกษาพบว่า ที่ 14 วัน จากอาการมีเพียง ร้อยละ 5 (1/21) ที่เพาะเชื้อขึ้น¹⁶ จะเห็นว่า ผู้ป่วยทั้ง 58 คน มี 7 คน ค่า Ct > 30 ตั้งแต่แรก ใน 7 คน 2 คน เชื้อค่อนข้างคงที่ Ct 35.70 เป็น 34.30 และจากค่า Ct 32.90 เป็น 36.00 ที่ 14 วัน ซึ่งอาจเป็นเพราะกำลังจะหายจากการติดเชื้อตั้งแต่การตรวจครั้งแรก ใน 7 คนนี้มี 5 คน เชื้อมากขึ้นชัดเจนเมื่อครบ 14 วัน ใน 5 คนที่มากขึ้นนี้มีเพียง 1 คน เป็น pneumonia อีก 4 คน มีอาการดี ไม่มี pneumonia ทั้งนี้จะเพราะผู้ป่วยมาตรวจเร็วมากตั้งแต่เชื้อยังไม่มากจึงได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว โดยผู้ป่วย 2 ใน 4 คน ทำ RT-PCR ก่อนมีอาการ ในผู้ป่วยทั้งหมด 58 คนนั้นมี 1 คนที่ค่า Ct ต่ำค่อนข้างคงที่ หรือ เพิ่มขึ้นน้อยมากหลังรักษาที่ 14 วัน (Ct 27.90 เป็น 28.90) เป็นผู้ป่วยที่อาการไม่ดีมีภาวะอื่นร่วม คือ gut obstruction จะเห็นว่าค่า Ct ที่ 14 วันที่น้อย หรือมี viral shedding ยังมากอยู่อาจไม่สัมพันธ์กับอาการผู้ป่วยโดยตรง ทั้งนี้ขึ้นกับเวลาการ swab อย่างไรก็ดีตามมีบางการศึกษาพบว่า ค่า Ct วันแรกสัมพันธ์กับอัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญ¹⁷ และค่า Ct เชื้อสัมพันธ์กับ การเกิดโรครุนแรง และอัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญ¹⁸ ซึ่งในผู้ป่วยนี้ค่า Ct มากกว่า 30 ตั้งแต่แรกส่วนใหญ่อาการดี ไม่เป็น pneumonia

ข้อจำกัด

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ observation retrospective study จึงทำให้ข้อมูลบางอย่าง เช่น อาการไม่ครบ มีจำนวนผู้ป่วยน้อย Lab RT-PCR ใช้ 2 เครื่องซึ่งอ่านค่า gene ต่างกัน แต่มี E gene ที่เหมือนกัน จึงขอใช้ค่า E gene เป็นหลัก จากผล การศึกษานี้ทำให้การส่งผู้ป่วยกลับสู่ศูนย์ HD เดิมที่ 14 วันโดยไม่ตรวจ RT-PCR ต้องระมัดระวังโดยเฉพาะ ผู้ป่วยที่ไม่ได้ฉีด vaccine อายุมาก ต้องได้รับ oxygen ขณะ รักษา และ ค่า Ct >30 ตั้งแต่ตรวจ ครั้งแรก

ข้อเสนอแนะ

การส่งผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ ฟอกเลือดที่ติด COVID-19 กลับสู่ศูนย์ฟอกไตเดิมที่ 14 วัน อาจเลือกส่ง RT-PCR ข้างในผู้ป่วยที่ไม่ได้ ฉีด vaccine ผู้ที่ใช้ oxygen therapy อายุมาก และ ผู้ป่วยที่ ค่า Ct > 30 ตั้งแต่ตรวจครั้งแรก เพื่อลด โอกาสการแพร่เชื้อ

REFERENCES

1. Jonny, Violetta L, Kartasasmita AS, Amirullah Roesli RM, Rita C. Pharmacological treatment options for coronavirus disease-19 in renal patients. Int J Nephrol. 2021;2021:4078713
2. Clinical practice guideline for diagnosis, caring and infectious control of COVID-19 [Internet]. Nonthaburi: Department of Medical Services, Ministry of Public Health; 2022 [updated July 12; cited 2022 September 12]. Available from: https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_File/Covid_Health/Attach/25650712140709PM_CPG_COVID-19_v.24.1.n_20220711.pdf.
3. El Karoui K, De Vriese AS. COVID-19 in dialysis: clinical impact, immune response, prevention, and treatment. Kidney Int. 2022 ;101(5):883-94.
4. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. JAMA. 2020;323(22):2249-51.
5. Hiroi S, Kubota-Koketsu R, Sasaki T, Morikawa S, Motomura K, Nakayama EE, et al. Infectivity assay for detection of SARS-CoV-2 in samples from patients with COVID-19. J Med Virol. 2021;93(10):5917-23.
6. Suwatanapongched T, Nitiwarangkul C, Sukkasem W, Phongkitkarun S. Rama Co-RADS: categorical assessment scheme of chest radiographic findings for diagnosing pneumonia in patients with confirmed COVID-19. Rama Med J 2021; 44(2): 50-62.
7. Alfano G, Ferrari A, Magistroni R, Fontana F, Cappelli G, Basile C. The frail world of haemodialysis patients in the COVID-19 pandemic era: a systematic scoping review. J Nephrol. 2021;34(5):1387-1403.
8. Center for COVID-19 Situation Administration (CSSA), Ministry of Public Health. Thailand. Coronavirus Disease 2019, May 30,2022 [internet]2022[cited 2022 Sept 13]. Available from : URL: https://media.thaigov.go.th/uploads/public_img/source/300565.pdf .(in Thai)
9. Kooman JP, van der Sande FM. COVID-19 in ESRD and acute kidney injury. Blood Purif. 2021;50(4-5):610-20.
10. Samrah SM, Al-Mistarehi AH, Kewan T, Al-Khatib SM, Ibnian AM, Samrah RS, et al. Viral clearance course of COVID-19 outbreaks. J Multidiscip Healthc. 2021;14:555-65.

11. Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE, et al. Viral dynamics of SARS-CoV-2 variants in vaccinated and unvaccinated persons. *N Engl J Med*. 2021;385(26):2489-91.
12. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):656-7.
13. Li J, Liao X, Zhou Y, Wang L, Yang H, Zhang W, et al. Association between glucocorticoids treatment and viral clearance delay in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1063.
14. De Vriese AS, Reynders M. IgG antibody response to SARS-CoV-2 infection and Viral RNA persistence in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(3):440-1.
15. Qirjazi E, Kaunda J, Andersen T, Peterson J, Iwaasa K, MacRae J, et al. SARS-CoV-2 shedding in dialysis patients with COVID-19. *Kidney Int Rep*. 2021;6(11):2897-9.
16. Bardossy AC, Korhonen L, Schatzman S, Gable P, Herzig C, Brown NE, et al. Clinical course of SARS-CoV-2 infection in adults with ESKD receiving outpatient hemodialysis. *Kidney360*. 2021;2(12): 1917-27.
17. Waudby-West R, Parcell BJ, Palmer CNA, Bell S, Chalmers JD, Siddiqui MK. The association between SARS-CoV-2 RT-PCR cycle threshold and mortality in a community cohort. *Eur Respir J*. 2021;58(1):2100360.
18. Shah VP, Farah WH, Hill JC, Hassett LC, Binnicker MJ, Yao JD, et al. Association between SARS-CoV-2 cycle threshold values and clinical outcomes in patients with COVID-19: a Systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(9):ofab453.