

ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณไวรัสกับการเกิดภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อ
ไวรัสโคโรนา 2019 สายพันธุ์เดลต้า
Comparison of viral load among patients with or without COVID-19
pneumonia Delta variant

วิชุนันท์ กันชัย
Wichunun Kunchai

*Corresponding author: wichununk@gmail.com

(Received: September 29, 2023; Revised: November 22, 2023; Accepted: December 18, 2023)

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณไวรัสกับการเกิดภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อโควิดสายพันธุ์เดลต้า เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา ในผู้ป่วยติดเชื้อโควิดของโรงพยาบาลชัยภูมิระหว่างเดือนตุลาคม-ธันวาคม พ.ศ. 2564 จำนวน 249 ราย แบ่งเป็นกลุ่มไม่มีปอดอักเสบ 166 ราย กลุ่มมีปอดอักเสบ 83 ราย แผลผลภาพถ่ายทางรังสีโดยใช้ Brixia scoring system วิเคราะห์สถิติเปรียบเทียบตัวแปรต่อเนื่องและตัวแปรระหว่างกลุ่มใช้ Wilcoxon rank sum test และ Chi-square หรือ fisher exact test ตามลำดับ ปริมาณไวรัส (viral load Ct value) นำเสนอเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ใช้ two sample independent t-test เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะปอดอักเสบใช้ multiple logistic regression ที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยโควิดที่มีปอดอักเสบมีปริมาณไวรัสสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีปอดอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ย Ct value \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน; 19.1 ± 4.3 vs. 20.9 ± 6.0 , P-value = 0.01) ค่า Ct value < 23 สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะปอดอักเสบ (sensitivity 85.5%, specificity 27.1%) ปริมาณไวรัสแปรผันตามความผิดปกติของภาพถ่ายทางรังสี (CXR severity score) ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะปอดอักเสบคือ อายุ ≥ 60 ปี [aOR:7.30 (95% CI: 3.57-14.94)] ดัชนีมวลกาย ≥ 25 [aOR:1.90 (95% CI: 1.01-3.59)] ความดันโลหิตสูง [aOR:3.11 (95% CI: 1.22-7.97)] และ Viral load Ct value < 23 [aOR:2.22 (95% CI: 1.02-4.83)] สรุปว่า ปริมาณไวรัสสัมพันธ์กับการเกิดภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยโควิดสายพันธุ์เดลต้าและสัมพันธ์กับความผิดปกติของภาพถ่ายทางรังสี จึงควรมีการพิจารณาตรวจหาปริมาณไวรัสในผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปอดอักเสบเพื่อประกอบการวางแผนการรักษาและการติดตามด้วยภาพถ่ายทางรังสีตรงต่อไป

คำสำคัญ: ปอดอักเสบจากโควิดสายพันธุ์เดลต้า ปริมาณไวรัส ความผิดปกติของภาพถ่ายทางรังสีตรง



Abstract

This research aimed to compare viral load among patients with or without COVID-19 pneumonia Delta variant. This study is a retrospective descriptive study of 249 COVID-19 patients admitted to Chaiyaphum Hospital between October and December 2021. There were 166 COVID-19 patients without pneumonia and 83 COVID-19 patients with pneumonia. Chest radiographs were evaluated using the Brixia scoring system. Differences in continuous and categorical variables between the two groups were assessed using a Wilcoxon rank sum test and Chi-square test or Fisher exact test, respectively. The viral load Ct value was described by mean and standard deviation (SD) and used a two-sample independent t-test to compare between two groups. The determined risk factor associated with pneumonia in COVID patients was used logistics regression at a significant level of 0.05. The results show that the group of COVID-infected patients with pneumonia had a significantly lower viral load Ct value than the group of COVID-infected patients without pneumonia (mean \pm SD; 19.1 ± 4.3 vs. 20.9 ± 6.0 , $P = 0.01$), respectively. Ct value < 23 is associated with COVID-19 pneumonia Delta variant (sensitivity 85.5%, specificity 27.1%). Viral load results vary according to the CXR severity score. The risk factors associated with COVID-infected pneumonia were age ≥ 60 years [aOR:7.30 (95% CI: 3.57-14.94)], BMI ≥ 25 [aOR:1.90 (95% CI: 1.01-3.59)], hypertension [aOR:3.11 (95% CI: 1.22-7.97)] and Viral load Ct value < 23 [aOR:2.22 (95% CI: 1.02-4.83)]. Viral load is associated with pneumonia in COVID-19 patients with the Delta variant and correlates with the CXR severity score. There should be consideration for testing the viral load in COVID-infected patients with risk factors for the development of pneumonia for the purpose of planning treatment and subsequent follow-up with chest radiography.

Keywords: COVID pneumonia Delta variant, Viral load Ct value, CXR abnormality



1. บทนำ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือ โควิด-19 เป็นโรคติดเชื้อทางเดินหายใจที่เกิดจากเชื้อ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) องค์การอนามัยโลกประกาศให้โรคติดเชื้อโควิด-19 เป็นโรคระบาดทั่วโลกเมื่อวันที่ 11 มีนาคม พ.ศ. 2563⁽¹⁾ เมื่อเกิดการระบาดขึ้น เชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (SARS-CoV-2) ก็เกิดการกลายพันธุ์เป็นหลากหลายสายพันธุ์ ทั้งสายพันธุ์อัลฟา (Alpha) เบต้า (Beta) แกมมา (Gamma) เดลต้า (Delta) และโอไมครอน (Omicron variants) ซึ่งแต่ละสายพันธุ์มีความสามารถในการแพร่กระจายและก่อให้เกิดความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกัน

เชื้อโควิด-19 สายพันธุ์เดลต้าถือเป็นสายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดความรุนแรงของโรคมากกว่าและตอบสนองต่อการฉีดวัคซีนได้น้อยกว่าสายพันธุ์ก่อนหน้านี้⁽²⁻³⁾ หลายประเทศมีรายงานข้อมูลเกี่ยวกับโควิดสายพันธุ์เดลต้าว่าเพิ่มความเสี่ยงในการนอนโรงพยาบาล เพิ่มการเกิดภาวะปอดอักเสบ เพิ่มการเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (ICU admission) และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตเมื่อเทียบกับโควิด-19 สายพันธุ์ดั้งเดิม⁽⁴⁻⁵⁾ เชื้อโควิดสายพันธุ์เดลต้าพบในประเทศไทยครั้งแรกเมื่อเดือนมีนาคม พ.ศ. 2564 และกลายเป็นสายพันธุ์หลักที่ก่อให้เกิดการระบาดอย่างหนักในประเทศไทยระหว่าง เดือนสิงหาคมถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2564⁽⁶⁾

การวินิจฉัยโรคติดเชื้อโควิด-19 ทำโดยการตรวจหาสารพันธุกรรมของไวรัส COVID-19 จากสารคัดหลั่งในทางเดินหายใจส่วนบน (nasopharyngeal or oropharyngeal swab) โดยใช้วิธี reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) ทั้งนี้ในการตรวจ RT-PCR จะมีการรายงานปริมาณไวรัส (Viral load) ร่วมด้วย ซึ่งจะบ่งบอกถึงความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสในระบบทางเดินหายใจ โดยจะรายงานปริมาณไวรัสเป็นค่า Ct value (value of the Ct cycle threshold of the RT-PCR) โดยค่า Ct value นี้จะแปรผกผันกับปริมาณไวรัส ค่า Ct value ที่น้อยลงจะหมายถึงปริมาณไวรัสที่มากขึ้น

ภาพถ่ายทางรังสีมีบทบาทสำคัญมากในการวินิจฉัยและวางแผนการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อโควิด-19 โดยส่วนใหญ่

ในประเทศไทยและที่โรงพยาบาลชัยภูมิใช้ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (Chest X-ray) เป็นหลักในการประเมินภาวะปอดอักเสบ ทั้งการวินิจฉัยและติดตามผลการรักษาเช่นเดียวกับหลายประเทศที่มีการระบาดของโรค⁽⁷⁻⁸⁾ แม้ว่าภาพถ่ายรังสีทรวงอก (Chest X-ray) จะมีความไวในการตรวจพบภาวะปอดอักเสบในระยะเริ่มต้นน้อยกว่าการตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) แต่เนื่องจากเครื่องตรวจเอกซเรย์เคลื่อนที่ (Portable X-ray machine) เป็นเครื่องมือที่มีความแพร่หลายมากกว่า ทำการตรวจได้สะดวกรวดเร็วกว่า นอกจากนี้ยังสามารถป้องกันการแพร่กระจายเชื้อได้ดีกว่าอีกด้วย

การประเมินภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยโควิดจากภาพถ่ายรังสีทรวงอก สามารถทำได้หลายวิธี อาทิ CXR Score (Brixia Score), SARI CXR Severity Scoring System และ Radiographic Assessment of Lung Edema (RALE score) โดย Brixia scoring system⁽⁷⁾ เป็นการประเมินภาวะปอดอักเสบจากเชื้อโควิด-19 ที่มีการใช้อ้างอิงแพร่หลายที่สุด ในการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าปริมาณไวรัสมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค โดยปริมาณไวรัสในกลุ่มคนไข้ที่มีอาการรุนแรงจะมากกว่ากลุ่มที่มีอาการน้อยหรือกลุ่มที่ไม่มีอาการ⁽⁹⁻¹⁰⁾ อย่างไรก็ตาม การศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณไวรัสกับการเกิดภาวะปอดอักเสบและความผิดปกติของภาพถ่ายทางรังสีทรวงอกยังมีไม่มากนัก งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบปริมาณไวรัสในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีปอดอักเสบและกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่ไม่มีปอดอักเสบ หากพบว่าปริมาณไวรัสมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อโควิดจะมีประโยชน์ในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยและการติดตามการเปลี่ยนแปลงของภาพถ่ายทางรังสีในกลุ่มที่มีปริมาณไวรัสสูงและมีภาวะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปอดอักเสบต่อไป

2. วิธีดำเนินการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา (retrospective descriptive study) จากผู้ป่วยติดเชื้อโค

วิด-19 ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลชัยภูมิ ระหว่างเดือนสิงหาคม ถึง เดือนธันวาคม พ.ศ. 2564

2.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 249 ราย โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยโควิดที่มีภาวะปอดอักเสบ 83 ราย และผู้ป่วยโควิดที่ไม่มีปอดอักเสบ 166 ราย สืบค้นข้อมูลผู้ป่วยจากระบบสารสนเทศของโรงพยาบาลชัยภูมิ เกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา (inclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยโควิด-19 ที่มีผลตรวจวินิจฉัยด้วยวิธี RT-PCR มีข้อมูลปริมาณไวรัส (viral load Ct value) และมีภาพถ่ายทางรังสีทรวงอกที่แปลผลได้ในระบบของโรงพยาบาล เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (exclusion criteria) ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการส่งต่อจากจากโรงพยาบาลอื่นโดยไม่มีข้อมูลปริมาณไวรัส (viral load Ct value) ไม่มีภาพถ่ายทางรังสีทรวงอกในระบบของโรงพยาบาลหรือภาพถ่ายรังสีไม่สามารถแปลผลได้

2.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ผู้วิจัยทำเก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ประวัติโรคประจำตัว ประวัติการได้รับวัคซีน ผลการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการและค่า Ct value จากระบบสารสนเทศของโรงพยาบาล แปลผลภาพถ่ายทางรังสีจากระบบจัดเก็บภาพถ่ายทางรังสี (Picture Archiving and Communication System: PACS) ของโรงพยาบาล

การแปลผลภาพถ่ายรังสีทรวงอก (chest X-ray) จะใช้ Brixia scoring system⁽⁷⁾ ซึ่งเป็นเครื่องมือในการประเมินความผิดปกติของปอดจากภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยโควิดโดยขึ้นกับลักษณะความผิดปกติและพื้นที่ปอดที่พบความผิดปกติ โดยแบ่งพื้นที่ของปอดออกเป็น 6 ส่วน ส่วนบน (upper zones: ขวาและซ้าย) ส่วนกลาง (middle zones: ขวาและซ้าย) และส่วนล่าง (lower zones: ขวาและซ้าย) (รูปที่ 1A) โดยระบุความผิดปกติที่พบในปอดใน

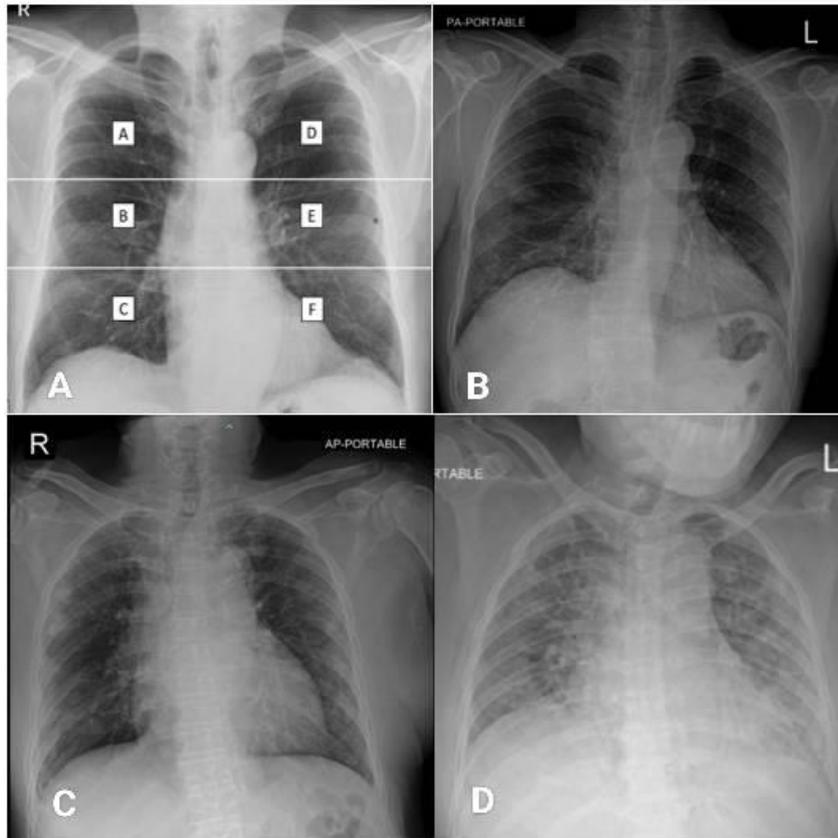
แต่ละส่วนเป็นคะแนน ดังนี้ ไม่พบความผิดปกติ = 0 คะแนน interstitial infiltration = 1 คะแนน interstitial and alveolar infiltrates (interstitial predominance) = 2 คะแนน และ interstitial and alveolar infiltrates (alveolar predominance) = 3 คะแนน โดยคะแนนความผิดปกติของภาพถ่ายรังสี (CXR score) จะมีค่าตั้งแต่ 0-18 การศึกษานี้แบ่งกลุ่มการประเมินภาพถ่ายรังสีออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ ไม่มีปอดอักเสบ = 0 คะแนน ปอดอักเสบเล็กน้อย (mild pneumonia) 1-6 คะแนน ปอดอักเสบปานกลาง (moderate pneumonia) 7-12 คะแนน และปอดอักเสบรุนแรง (severe pneumonia) 13-18 คะแนน (รูปที่ 1)

2.3 การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม STATA version 18 ข้อมูลคุณลักษณะของผู้ป่วยที่เป็นข้อมูลเชิงกลุ่มนำเสนอด้วยจำนวน ร้อยละ ข้อมูลแบบต่อเนื่องนำเสนอด้วยค่ามัธยฐานพร้อมด้วยพิสัยควอไทน์ เปรียบเทียบสัดส่วนระหว่างกลุ่มใช้สถิติ chi-square หรือ fisher exact test เปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลแบบต่อเนื่องระหว่างสองกลุ่มใช้สถิติ Wilcoxon rank sum test วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดปอดอักเสบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิดโดยใช้สถิติ Multiple logistic regression เลือกตัวแปรที่ $P < 0.1$ จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว เข้าวิเคราะห์พร้อมกันและใช้เทคนิค stepwise backward LR เพื่อขจัดปัจจัยกวนและเลือกปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดปอดอักเสบ นัยสำคัญทางสถิติกำหนดที่ $P < 0.05$ ทุกการวิเคราะห์เป็นแบบสองทาง

การศึกษานี้ได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ โรงพยาบาลชัยภูมิ เลขที่ 021/2566 เมื่อวันที่ 7 สิงหาคม พ.ศ. 2566





รูปที่ 1 A: การแบ่งพื้นที่ของปอดออกเป็น 6 ส่วน โดยเส้นแบ่งด้านบนอยู่ที่ระดับขอบล่างของ aortic arch เส้นแบ่งด้านล่างอยู่ที่ขอบล่างของ right inferior pulmonary vein, B-D แสดงตัวอย่างภาพถ่ายทางรังสีทรวงอกของผู้ป่วยโควิด B: ปอดอักเสบเล็กน้อย (CXR score = 6), C: ปอดอักเสบปานกลาง (CXR score = 8) และ D: ปอดอักเสบรุนแรง (CXR score = 16)

3. ผลการวิจัย

กลุ่มตัวอย่างเป็นเพศหญิงมากที่สุด ร้อยละ 54.6 ค่ามัธยฐานของอายุโดยรวมเท่ากับ 46.5 ปี กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีปอดอักเสบมีอายุสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีปอดอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) ค่ามัธยฐานของอายุในกลุ่มที่มีปอดอักเสบเท่ากับ 58.8 (IQR = 49.2-68.8) และกลุ่มที่ไม่มีปอดอักเสบเท่ากับ 38.2 ปี (IQR = 16.2-50.9) ผู้ป่วยติดเชื้อโควิดส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัว ร้อยละ 73 มีโรคประจำตัว ร้อยละ 27 โดยโรคประจำตัวที่พบ 5 อันดับแรก คือ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน โรคไตเรื้อรัง โรคปอดเรื้อรัง และโรคหัวใจและหลอดเลือด ตามลำดับ

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีปอดอักเสบมีโรคประจำตัวมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีปอดอักเสบ เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และโรคไตเรื้อรัง ตามลำดับ จากจำนวนคนทั้งหมดที่ได้รับวัคซีน 58 ราย พบว่าผู้ที่ได้รับวัคซีนจำนวน 2 หรือ 3 เข็ม และชนิดของวัคซีนที่ได้รับไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มติดเชื้อโควิดที่มีหรือไม่มีภาวะปอดอักเสบ แต่พบว่าการที่ผู้ป่วยได้รับวัคซีนซิโนแวค (SV) 1 เข็ม มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม โดยพบว่า ร้อยละ 68 ที่ได้รับ วัคซีนซิโนแวค 1 เข็ม คือกลุ่มที่มีภาวะปอดอักเสบ และ ร้อยละ 14.3 คือกลุ่มที่ไม่มีปอดอักเสบ ($P < 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณลักษณะของผู้ป่วย

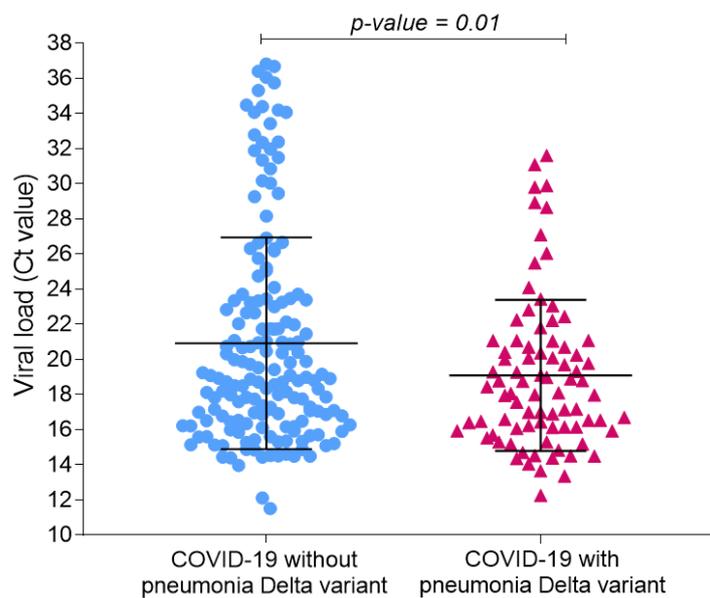
Patient characteristics	Total (N=249)	COVID-19 without pneumonia Delta variant (N=166)	COVID-19 with pneumonia Delta variant (N=83)	P-value
Age (years), median (IQR)	46.5 (26.1-59.3)	38.2 (16.2-50.9)	58.8 (49.2-68.8)	<0.00 ^a
Sex, n (%)				0.65 ^b
• Male	113 (45.4)	77 (46.4)	36 (43.4)	
• Female	136 (54.6)	89 (53.6)	47 (56.6)	
BMI (kg/m ²), median (IQR)	23 (19.9-27.3)	22.5 (19.8-26.6)	24.1 (20.8-28)	0.08 ^a
Underlying, n (%)				
• DM	19 (7.6)	5 (3)	14 (16.9)	<0.001 ^b
• HT	32 (12.9)	9 (5.4)	23 (27.7)	<0.001 ^b
• CKD	6 (2.4)	1 (0.6)	5 (6)	0.02 ^c
• Chronic lung disease	5 (2)	1 (0.6)	4 (4.8)	0.04 ^c
• CVD	3 (1.2)	0 (0)	3 (3.6)	0.04 ^c
• Human immunodeficiency virus (HIV) infection	2 (0.8)	2 (1.2)	0 (0)	0.55 ^c
Vaccination, n (%)				
• No	191 (76.7)	124 (74.7)	67 (80.7)	0.28 ^b
• 1 dose	18 (7.2)	6 (3.6)	12 (14.5)	0.002 ^b
• 2 doses	37 (14.9)	33 (19.9)	4 (4.8)	0.001 ^c
• 3 doses	3 (1.2)	3 (1.8)	0 (0)	0.55 ^c
• Complete/booster vaccine	40 (16.1)	36 (21.7)	4 (4.8)	0.001 ^c
Vaccination type, n (%)	N=58	N=42	N=16	
1 dose				
• Sinopharm (SP)	1 (1.7)	0 (0)	1 (6.3)	0.28 ^c
• Sinovac (SV)	17 (29.3)	6 (14.3)	11 (68.8)	<0.001 ^b
2 doses				
• SVSV	1 (1.7)	1 (2.4)	0 (0)	0.53 ^c
• SPSP	6 (10.3)	6 (14.3)	0 (0)	0.17 ^c
• SVAZ	29 (50)	25 (59.5)	4 (25)	0.04 ^c
• AZAZ	1 (1.7)	1 (2.4)	0 (0)	0.53 ^c
3 doses				
• SVSVAZ	2 (3.5)	2 (4.8)	0 (0)	0.37 ^c
• SVSVPZ	1 (1.7)	1 (2.4)	0 (0)	0.53 ^c

Remark: Compare continuous data was use Wilcoxon rank sum test (a), compare proportion were used Chi-square (b) or fisher exact test (c).

ตารางที่ 2 Comparison of Viral load Ct value between COVID-19 with or without pneumonia Delta variant

Viral load	Total	COVID-19 without pneumonia	COVID-19 with pneumonia	P-value
Viral load Ct value				
● Mean ± SD	20.3 ± 5.6	20.9 ± 6.0	19.1 ± 4.3	0.01 ^a
Viral load Ct value*, n (%)				0.03 ^b
● 11.5-23	192 (77.1)	121 (72.9)	71 (85.5)	
● 23-37	57 (22.9)	45 (27.1)	12 (14.5)	

a ใช้สถิติ independent t-test, b ใช้สถิติ Chi-square or fisher exact test. * หา จุดตัดโดยใช้วิธี Youden index



รูปที่ 2 Scatter plot for Viral load Ct value between groups

จากตารางที่ 2 และรูปที่ 2 พบว่ากลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีปอดอักเสบมีค่า Viral load Ct value น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่ไม่มีปอดอักเสบอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติ (P=0.01) ค่าเฉลี่ยของ Viral load Ct value ในกลุ่มที่มีปอดอักเสบเท่ากับ 19.1 (SD.=4.3) และกลุ่มที่ไม่มีปอดอักเสบเท่ากับ 20.9 (SD.=6.0)

ตารางที่ 3 Performance of Viral load Ct value for predicting COVID-19 with pneumonia Delta variant

Performance of Viral load Ct value	Ct value < 23
Sensitivity, % (95% CI)	85.5 (76.1-92.3)
Specificity, % (95% CI)	27.1 (20.5-34.5)
Positive predictive value, % (95% CI)	37 (30.1-44.2)
Negative predictive value, % (95% CI)	78.9 (66.1-88.6)
Odds ratio (95% CI)	2.2 (1.1-4.39)
ROC area (95% CI)	0.56 (0.51-0.61)

จากตารางที่ 3 ค่า viral load Ct value < 23 จะมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยโควิดสายพันธุ์เดลต้า ที่ sensitivity เท่ากับ 85.5%, specificity

เท่ากับ 27.1%, Positive predictive value (PPV) เท่ากับ 37% และ Negative predictive value (NPV) เท่ากับ 78.9%

ตารางที่ 4 Chest x-ray findings for COVID-19 with pneumonia Delta variant

Chest x-ray findings	N (%)
Pneumonia severity, n (%)	
● Normal (CXR score 0)	166 (66.7)
● Mild (CXR score 1-6)	47 (18.9)
● Moderate (CXR score 7-12)	24 (9.6)
● Severe (CXR score 13-128)	12 (4.8)
CXR score	Total (N=83)
● Mean ± SD	8.1 ± 4.2
● Median (IQR)	6 (6-12)
● Min-Max	2-18
Laterality, n (%)	
● Right Unilateral	4 (4.8)
● Left Unilateral	14 (16.9)
● Bilateral	65 (78.3)
Distribution, n (%)	
● Peripheral	67 (80.7)
● Central	4 (4.8)
● Diffuse	12 (14.5)
Zone, n (%)	
● Upper	16 (19.3)
● Middle	48 (57.8)
● Lower	76 (91.6)

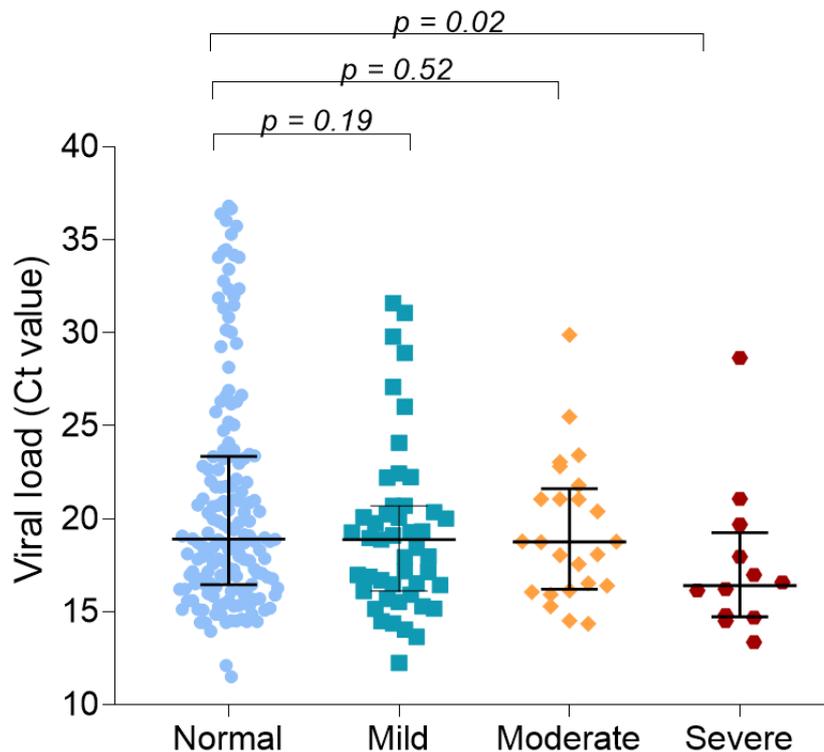
จากตารางที่ 4 พบว่า ในกลุ่มที่มีปอดอักเสบ 83 ราย ความผิดปกติของภาพถ่ายทางรังสีส่วนใหญ่ที่พบจะเป็นลักษณะ alveolar infiltration พบเป็น ground glass opacities ตามมาด้วย patchy consolidation โดยส่วนใหญ่จะพบในปอดทั้ง 2 ข้าง (65, 78.3%), peripheral distribution (67, 80.7%) และเด่นที่ปอดส่วนล่าง (76,

91.6%) ส่วนใหญ่เป็นปอดอักเสบเล็กน้อย (47, 18.9%) ตามด้วยปอดอักเสบปานกลาง (24, 9.6%) และปอดอักเสบรุนแรง (12, 4.8%) ค่าเฉลี่ย CXR score เท่ากับ 8.1 (± 4.2) ค่ามัธยฐานของ CXR score มีค่าเท่ากับ 6 (IQR = 6-12)



ตารางที่ 5 Median (IQR) for Ct value by Pneumonia severity

Pneumonia severity	Median (IQR) for Ct value
Normal	18.9 (16.5-23.3)
Mild	18.9 (16.1-20.7)
Moderate	18.8 (16.3-21.4)
Severe	16.4 (14.8-18.8)



รูปที่ 3 Compare Ct value among Pneumonia severity using Wilcoxon rank sum test

จากตารางที่ 5 และรูปที่ 3 เป็นการเปรียบเทียบค่า Ct value ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่ไม่มีปอดอักเสบ และผู้ป่วยโควิดที่มีปอดอักเสบในระดับเล็กน้อย ปานกลาง รุนแรง โดยพบว่า กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีปอดอักเสบ รุนแรง มีค่า Ct value น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีปอด อักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากตารางที่ 6 ผลการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว (Univariate) พบว่า อายุ โรคประจำตัวเบาหวาน ความดัน โลหิตสูง โรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยที่ได้ไม่ได้รับวัคซีนหรือได้รับ เพียงเข็มเดียว และ Viral load Ct value < 23 มีความสัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อโควิด

โดยที่ ผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปจะมี โอกาสเกิดปอดอักเสบ 8 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อโค วิดที่มีอายุน้อยกว่า 60 (OR=8.03, 95% CI= 4.18-15.40) ผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีโรคประจำตัวเบาหวานจะมีโอกาส เกิดปอดอักเสบ 6.5 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่ ไม่มีโรคเบาหวาน (OR=6.53, 95% CI= 2.26-18.84) ผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีโรคประจำตัวความดันโลหิตสูงจะมี โอกาสเกิดปอดอักเสบ 6.7 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อโค วิดที่ไม่มีโรคความดันโลหิตสูง (OR=6.69, 95% CI= 2.92- 15.27) ผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีโรคประจำตัวโรคไตเรื้อรังจะ มีโอกาสเกิดปอดอักเสบ 10.5 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยติด

เชื้อโควิดที่ไม่มีโรคโรคไตเรื้อรัง (OR=10.58, 95% CI = 1.22-2.06) ผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่ไม่ได้วัคซีนและได้รับวัคซีน 1 เข็ม จะมีโอกาสเกิดปอดอักเสบ 4.8 และ 18 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่ได้รับวัคซีนสองเข็มขึ้นไป (OR= 4.86, 95% CI= 1.65-14.24) และ (OR= 18, 95% CI= 4.33-74.75) ตามลำดับ ผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มี ค่า Ct value < 23 มีโอกาสเกิดปอดอักเสบ 2.2 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มี ค่า Ct value ≥ 23 (OR= 2.2, 95% CI= 1.09-4.43)

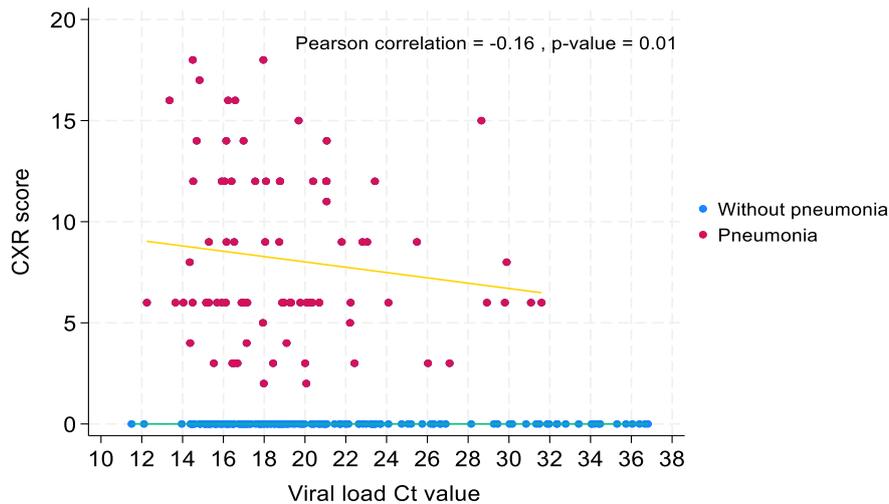
จากผลการวิเคราะห์ตัวแปรหลายตัวแปร (multivariate) เมื่อทำการควบคุมตัวแปร เบาหวาน และ ประวัติการได้รับวัคซีน พบว่า อายุ ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิตสูง และ Viral load Ct value < 23 เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดปอดอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อโควิด โดยที่ ผู้ป่วยติดเชื้อ

โควิดที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปจะมีโอกาสเกิดปอดอักเสบ 7.3 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีอายุน้อยกว่า 60 (OR_{adj}=7.30, 95% CI= 3.57-14.94) ผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีดัชนีมวลกายตั้งแต่ 25 กิโลกรัมต่อเมตรจะมีโอกาสเกิดปอดอักเสบ 1.9 เท่าเมื่อเทียบกับ ผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 25 กิโลกรัมต่อเมตร (OR_{adj}=1.90, 95% CI= 1.01-3.59) ผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีโรคประจำตัว ความดันโลหิตสูงจะมีโอกาสเกิดปอดอักเสบ 3.1 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่ไม่มีโรคประจำตัวความดันโลหิตสูง (OR_{adj}= 3.11, 95% CI= 1.22-7.97) ผู้ป่วยติดเชื้อโควิดมี ค่า Ct value < 23 มีโอกาสเกิดปอดอักเสบ 2.2 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อโควิดมี ค่า Ct value ≥ 23 (OR_{adj}= 2.22, 95% CI= 1.02-4.83)

ตารางที่ 6 Risk factor associate with COVID-19 with pneumonia Delta variant

	Univariate		Multivariate: reduce model	
	OR (95% CI)	P-value	OR _{adj} (95% CI)	P-value
Age ≥ 60 vs 60 years	8.03 (4.18-15.40)	<0.001	7.30 (3.57-14.94)	<0.001
Female vs male	1.13 (0.66-1.92)	0.65		
BMI ≥ 25 vs 25 kg/m ²	1.59 (0.92-2.73)	0.09	1.90 (1.01-3.59)	0.047
Underlying, n (%)				
• DM	6.53 (2.26-18.84)	0.001		
• HT	6.69 (2.92-15.27)	<0.001	3.11 (1.22-7.97)	0.02
• CKD	10.58 (1.22-92.06)	0.03		
• Chronic lung disease	8.35 (0.92-75.97)	0.06		
Vaccination, n (%)				
• No	4.86 (1.65 (14.24)	0.004		
• 1 dose	18 (4.33-74.75)	<0.001		
• 2 doses/3doses	1	Ref		
Viral load Ct value < 23	2.2 (1.09-4.43)	0.02	2.22 (1.02-4.83)	0.045





รูปที่ 4 Pearson correlation between CXR score and Viral load Ct value

ค่า CXR score มีความสัมพันธ์ในทิศทางผกผันกับค่า Viral load Ct value หากค่า Ct value มีค่าลดลงจะทำให้ค่า CXR score มีค่าเพิ่มขึ้น แปลผลได้ว่าเมื่อปริมาณไวรัสมากขึ้นก็จะพบความผิดปกติของปอดจากภาพถ่ายรังสีที่เพิ่มมากขึ้น (รูปที่ 4)

4. อภิปรายผล

ในการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีปอดอักเสบมีค่า Viral load Ct value น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่ไม่มีปอดอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value=0.01) ค่าเฉลี่ยของ Viral load Ct value ในกลุ่มที่มีปอดอักเสบเท่ากับ 19.1 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 4.3 และกลุ่มที่ไม่มีปอดอักเสบเท่ากับ 20.9 ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 6.0 กลุ่มที่ผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิดที่มีภาวะปอดอักเสบรุนแรง มีค่า Ct value น้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีปอดอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value=0.02) ค่ามัธยฐานของ Ct value กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีภาวะปอดอักเสบรุนแรง มีค่าเท่ากับ 16.4 (IQR = 14.8-18.8) และ 18.9 (IQR = 16.5-23.3) สำหรับกลุ่มที่ไม่มีปอดอักเสบ ค่า viral load Ct value < 23 จะมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยโควิดสายพันธุ์เดลต้า (sensitivity เท่ากับ 85.5% และ specificity เท่ากับ 27.1%) ผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีค่า Ct value < 23 มีโอกาสเกิดปอดอักเสบ 2.2 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีค่า Ct value \geq 23 (OR: 2.2 (95% CI: 1.09-4.43) และ

ค่า viral load แปรผันตามค่า CXR severity score ซึ่งมีความสัมพันธ์บางส่วนสอดคล้องกับการศึกษาของ Kim C และคณะ⁽¹¹⁾ ที่พบว่าค่า Ct value ในกลุ่มที่มีปอดอักเสบน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีปอดอักเสบอย่างมีนัยสำคัญ (31.9 \pm 5.5 vs 35.1 \pm 5.0, P= 0.001) Cut-off value for Ct value ในผู้ป่วยโควิดที่จะเกิดภาวะปอดอักเสบตามมาเท่ากับ 31.38 (sensitivity เท่ากับ 62.5% และ specificity เท่ากับ 65.5%) แต่มีความแตกต่างกันในกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาเนื่องจากการศึกษาของ Kim C และคณะทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย อายุเฉลี่ยเท่ากับ 28 \pm 9.3 ปี และไม่มีการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยปอดอักเสบตามความรุนแรง อย่างไรก็ตามค่า viral load Ct value < 23 ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยโควิดของการศึกษานี้ มีค่า sensitivity ที่สูง แต่มีค่า specificity ที่ค่อนข้างต่ำ

ผลการศึกษานี้แตกต่างจากผลการศึกษาก่อนหน้าของ A. Bakir⁽¹²⁾ ที่พบว่า ค่า viral load ที่เก็บจากทางเดินหายใจส่วนบนของผู้ป่วยโควิดที่มีปอดอักเสบไม่มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของปอดที่ตรวจพบจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT score) และการศึกษาของ Yagci และคณะ⁽¹³⁾ ที่พบว่าค่า nasopharyngeal viral load แปรผกผันกับความผิดปกติของปอดที่ตรวจพบจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (chest CT total severity score) แต่ทั้งนี้การศึกษานี้ของ A. Bakir และการศึกษาของ Yagci และคณะ เป็นการศึกษาค่าปริมาณไวรัสกับความผิดปกติ

ของปอดที่ตรวจพบจากเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่ใช้ความผิดปกติจากภาพถ่ายทางรังสีทรวงอกในการศึกษาความสัมพันธ์กับปริมาณไวรัส

ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยโควิดที่มีปอดอักเสบ 83 ราย ความผิดปกติของภาพถ่ายทางรังสีที่พบโดยส่วนใหญ่จะพบในปอดทั้ง 2 ข้าง (78.3%) peripheral distribution (80.7%) และเด่นที่ปอดส่วนล่าง (91.6%) สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าภาพถ่ายรังสีของผู้ป่วยโควิดที่มีปอดอักเสบ ส่วนใหญ่จะพบความผิดปกติในปอดทั้ง 2 ข้าง peripheral area และพบมากกว่าที่ปอดส่วนล่าง⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

ผลการศึกษานี้พบว่าอายุ โรคประจำตัวเบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับวัคซีนหรือได้รับเพียงเข็มเดียว และ ค่า Viral load Ct value < 23 มีความสัมพันธ์กับการเกิดปอดอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อโควิด ส่วนปัจจัยที่ทำให้เกิดปอดอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อโควิดสายพันธุ์เดลต้า คือ อายุมากกว่า 60 ปี ดัชนีมวลกายตั้งแต่ 25 กิโลกรัมต่อเมตร ความดันโลหิตสูง และค่า Viral load Ct value < 23 สอดคล้องกับการศึกษาของ Cordero-Franco และคณะ⁽¹⁷⁾ ที่พบว่าผู้สูงอายุ เพศชาย โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูงและภาวะอ้วน เป็นปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อโควิด การเกิดปอดอักเสบ ภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิตของผู้ป่วยโควิด เช่นเดียวกับการศึกษาของ Nitchot W.⁽¹⁸⁾ ที่โรงพยาบาลหาดใหญ่พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดปอดอักเสบในผู้ป่วยโควิดคือ อายุมากกว่า 60 ปี มีโรคประจำตัว และผู้ป่วยมีอาการ และการศึกษาของ Zizza และคณะ⁽¹⁹⁾ ที่พบว่าภาวะอ้วนและโรคเบาหวานเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยโควิด

ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่ไม่ได้ฉีดวัคซีนหรือฉีดวัคซีนไม่ครบโดส จะมีโอกาสเกิดปอดอักเสบเพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่ฉีดวัคซีน 2 เข็มขึ้นไป สอดคล้องกับการศึกษาของ Zizza และคณะ⁽¹⁹⁾ ที่พบว่าการศึกษาป้องกันโควิดมีส่วนสำคัญอย่างมากในการป้องกันการเกิดปอดอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อโควิด และการศึกษาของ Jong และคณะ⁽²⁰⁾ ที่พบว่าการศึกษาฉีดวัคซีนมีส่วนในการลดความรุนแรงของการเกิดปอดอักเสบในผู้ป่วย

โควิด การศึกษานี้ยังพบว่าผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่ฉีดวัคซีนหนึ่งเข็มมีโอกาสเกิดภาวะปอดอักเสบมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับการฉีดวัคซีนอาจเนื่องด้วยเป็นช่วงเวลาที่มีการณรงค์ให้ประชาชนมารับการฉีดวัคซีนป้องกันโควิด แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับวัคซีนหนึ่งเข็มในการศึกษานี้มีการติดเชื้อโควิดในเวลาไม่กี่วันหลังฉีดวัคซีน ซึ่งอาจจะยังไม่เพียงพอให้มีผลในการกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันและป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อโควิดได้ อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดวัคซีนในการศึกษานี้ยังมีจำนวนไม่มากนัก ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรที่มีจำนวนเหมาะสมต่อไป

5. สรุปผลการศึกษา

กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อโควิดที่มีภาวะปอดอักเสบมีค่าปริมาณไวรัส (viral load) สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีปอดอักเสบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่า Ct value < 23 จะมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะปอดอักเสบในผู้ป่วยโควิดสายพันธุ์เดลต้า และปริมาณไวรัสแปรผันตามความผิดปกติที่พบจากภาพถ่ายทางรังสี (CXR severity score) ความผิดปกติของภาพถ่ายทางรังสีของผู้ป่วยโควิดที่มีปอดอักเสบที่พบโดยส่วนใหญ่ จะพบที่ปอดทั้งสองข้าง peripheral distribution และเด่นที่ปอดส่วนล่าง ส่วนปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดปอดอักเสบในผู้ป่วยติดเชื้อโควิดสายพันธุ์เดลต้า คือ อายุมากกว่า 60 ปี โรคประจำตัว ความดันโลหิตสูง ดัชนีมวลกาย และค่า Viral load Ct value < 23

6. เอกสารอ้างอิง

1. Bogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, Huber C, Kraemer MUG, Khan K. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J Travel Med.* 2020;27(2):1-3.
2. Alizon S, Haim-Boukobza S, Foulongne V, Verdurme L, Trombert-Paolantoni S, Lecorche E, et al. Rapid spread of the SARS-CoV-2 Delta variant in some French regions. *Euro Surveill.* 2021;26:2100573.

3. Mishra A, Kumar N, Bhatia S, Aasdev A, Kanniappan S, Sekhar AT, et al. SARS-CoV-2 delta variant among asiatic lions, India. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:2723-5.
4. Huai Luo C, Paul Morris C, Sachithanandham J, Amadi A, Gaston DC, Li M, et al. Infection with the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Delta variant is associated with higher recovery of infectious virus compared to the Alpha Variant in both unvaccinated and vaccinated Individuals. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):715-25.
5. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet*. 2021;397(10293):2461-2.
6. สำนักวิชาการวิทยาศาสตร์การแพทย์. อธิบัติกรรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เผยการเฝ้าระวังการระบาดของ การกลายพันธุ์เชื้อโควิด-19 พบสายพันธุ์เดลต้า 76 จังหวัดในประเทศไทยแล้ว ขณะที่ กทม.พบมากถึง 95.4% [อินเทอร์เน็ต]. [สืบค้นเมื่อ 10 มกราคม 2566]. แหล่งข้อมูล : <https://msto.dmsc.moph.go.th/login/showimgdetil.php?id=329>
7. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 Outbreak in Italy: Experimental Chest X-Ray Scoring System for Quantifying and Monitoring Disease Progression. *Radiol Med*. 2020;125(5):509-13.
8. Rahman A, Munir SM, Yovi I, Makmur A. The Relationship of Chest X-Ray in COVID-19 Patients and Disease Severity in Arifin Achmad General Hospital Riau. *JURNAL RESPIRASI*. 2021;07(03):114-21.
- 9 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.
10. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1443.
11. Kim C, Kim W, Jeon JH, Seok H, Kim SB, Choi HK, et al. COVID-19 infection with asymptomatic or mild disease severity in young patients: Clinical course and association between prevalence of pneumonia and viral load. *PLoS ONE*. 2021;16(4):e0250358.
12. Bakir A, Hosbul T, Cuce F, Artuk C, Taskin G, Caglayan M, et al. Investigation of Viral Load Cycle Threshold Values in Patients with SARSCoV-2 Associated Pneumonia with Real-Time PCR Method. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15(10):1408-14.
13. Karahasan YA, Sarinoglu RC, Bilgin H, Yanilmaz Ö, Sayin E, Deniz G, et al. Relationship of the cycle threshold values of SARS-CoV-2 polymerase chain reaction and total severity score of computerized tomography in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;101:160-6.
14. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, Leung ST, Chin TWY, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-8.
15. Cozzi D, Albanesi M, Cavigli E, Moroni C, Bindi A, Luvarà S, et al. Chest X-Ray in New Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection: Findings and Correlation with Clinical Outcome. *Radiol Medica*. 2020;125(8):730-7.
16. Kaleemi R, Hilal K, Arshad A, Martins RS, Nankani A, Haq TU, et al. The association of chest radiographic findings and severity scoring with clinical outcomes in patients with COVID-19 presenting to the emergency department of a tertiary care hospital in Pakistan. *PLoS One*. 2021;16:1-11
17. Cordero-Franco HF, De La Garza-Salinas LH, Gomez-Garcia S, Moreno-Cuevas JE, Vargas-

Villarreal J, González-Salazar F. Risk Factors for SARS-CoV-2 Infection, Pneumonia, Intubation, and Death in Northeast Mexico. *Front Public Health*. 2021;9:645739.

18. Nitchot W. Risk Factor Associated with Pneumonia and Mortality in Patients with Nosocomial COVID-19 Infection in a Tertiary Care Hospital, Southern Thailand. *Health Sci J Thai*. 2023;5(3):80-7.

19. Zizza A, Sedile R, Bagordo F, Panico A, Guido M, Grassi T, et al. Factors Associated with Pneumonia in Patients Hospitalized with COVID-19 and the Role of Vaccination. *Vaccines*. 2023; 11(8):1342.

20. Lee JE, Hwang M, Kim YH, Chung MJ, Sim BH, Jeong WG, et al. SARS-CoV-2 Variants Infection in Relationship to Imaging-based Pneumonia and Clinical Outcomes. *Radiology*. 2023;306(3): e221795

