

การติดตามการทำงานของต่อมใต้สมองในผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2565
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Comprehensive Pituitary Function Assessments in COVID-19 Survivors



Mr. Krittin Ousirimaneechai

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2022

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การติดตามการทำงานของต่อมใต้สมองในผู้ป่วยที่หายจาก การติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019
โดย	นายกฤติน อู่สิริมณีชัย
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สารัช สุขทรโยธิน
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์กำพล สุวรรณพิมลกุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สารัช สุขทรโยธิน)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์กำพล สุวรรณพิมลกุล)

..... กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิงจันทิญา จันทร์สว่างภูวนะ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงปิวิภา ชุณหโรจน์ฤทธิ์)

6470003330 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: COVID-19, Pituitary dysfunction, Pituitary function assessment, Long COVID syndrome, Post-acute COVID-19 syndrome, Hypopituitarism
 Krittin Ousirimaneechai : Comprehensive Pituitary Function Assessments in COVID-19 Survivors. Advisor: Assoc. Prof. SARAT SUNTHORNYOTHIN, M.D.
 Co-advisor: Assoc. Prof. GOMPOL SUWANPIMOLKUL, M.D.

Background: The SARS-CoV-2 virus can impact the pituitary gland, potentially contributing to the ongoing symptoms that some COVID-19 survivors experience, known as the "long COVID-19 syndrome". However, the clinical effects of the virus on the pituitary gland are unclear and inconsistent.

Objective: Determine the existence and estimate the prevalence of pituitary dysfunction in patients who survived COVID-19 infection.

Method: Our prospective study was conducted at King Chulalongkorn Memorial Hospital and included patients aged ≥ 18 with COVID-19 infection. Participants visited the research site (between 8:00 am and 9:00 am) 1 month after infection to evaluate baseline anterior pituitary hormone levels and administer the glucagon stimulation test (FD-GST).

Result: Among the 25 subjects, 72% experienced moderate severity during COVID-19 infection. Pituitary dysfunction was observed in 12% of the participants, characterized by insufficient growth hormone (GH) responses from FD-GST, while 8% exhibited an inadequate cortisol response. In particular, 80% of the participants presented symptoms indicative of long COVID-19. The group displaying suboptimal GH responses following the GST revealed elevated fatigue

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2022

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยและวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี สมความมุ่งหมายของสาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สรวิช สุรินทร์โยธิน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
2. รองศาสตราจารย์ นายแพทย์กำพล สุวรรณพิมลกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
3. คุณณัฐนิชา ห่วงงาม และคุณปรางอารีญา สันติสิทธิานนท์ นักวิทยาศาสตร์การแพทย์ ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านเบาหวาน ฮอร์โมนและเมตะบอลิซึม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย สำหรับความช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างส่งตรวจ การเก็บข้อมูล การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการติดต่อประสานงานทุนวิจัย
4. รองศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ธนิษนทร์ อัสวีเชียรจินดา สำหรับคำแนะนำในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ
5. ทุนรัชดาภิเษกสมโภชน์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และทุนวิจัยสมาคมต่อมไร้ท่อ สำหรับการสนับสนุนเงินทุนวิจัย
6. อาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัยทุกท่าน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

กฤติน อู่สิริมณีชัย

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฉ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1	2
บทนำ.....	2
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale).....	2
1.2 คำถามการวิจัย (Research questions)	2
คำถามวิจัยหลัก (Primary RESEARCH QUESTION).....	2
คำถามวิจัยรอง (Secondary RESEARCH QUESTION)	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	3
วัตถุประสงค์หลัก (PRIMARY OBJECTIVES).....	3
● เพื่อศึกษาความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองในผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อ โคโรนา 2019.....	3
วัตถุประสงค์รอง (SECONDARY OBJECTIVES).....	3
● เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคโคโรนา 2019 ภาวะ Long COVID-19 และ ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง.....	3

● เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการพบภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง ในผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อโคโรนา 2019	3
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)	3
1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definitions)	4
1.7 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	6
1.8 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข	6
บทที่ 2	8
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	8
บทที่ 3	11
วิธีดำเนินการวิจัย	11
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)	11
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)	11
3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)	12
3.4 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)	13
3.5 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย (Participant recruitment and data collection)	14
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)	15
บทที่ 4	16
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	16
4.1 ลักษณะของกลุ่มผู้เข้าร่วมในการศึกษา	16
4.2 ความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019	20
4.3 การทำงานผิดปกติของต่อมใต้สมองที่กำหนดโดยการตอบสนองที่ไม่เพียงพอของฮอร์โมนต่อมหมวกไต และฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโตต่อการทดสอบการกระตุ้นด้วยกลูคาگون	21
4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเหนื่อยล้า การทำงานของต่อมใต้สมอง และภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง	25

4.5 การติดตามการทำงานของฮอร์โมนต่อมใต้สมอง 3 เดือนหลังการหายจากโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019	27
บทที่ 5	28
สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	28
5.1 สรุปผลการวิจัย	28
5.2 อภิปรายผลและเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เคยศึกษา	28
5.3 ข้อดีและข้อจำกัดของการศึกษา	31
5.4 สรุปผล	32
5.5 ข้อเสนอแนะและการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต	33
บรรณานุกรม	34
ประวัติผู้เขียน	38



สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย และแยกตามความรุนแรงของโรค.....	18
ตารางที่ 2 เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองและกลุ่มที่ไม่มีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง.....	23
ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลการศึกษานี้และการศึกษาก่อนหน้า.....	29



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 กรอบความคิดงานวิจัย	4
ภาพที่ 2: แสดงระดับของฮอร์โมนต่อมใต้สมองส่วนหน้าแยกตามระดับความรุนแรงของความเหนื่อย ล้า	25





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

การระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19; Coronavirus Disease 2019) ซึ่งเกิดจากโคโรนาไวรัส SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) ไวรัสในตระกูลเช่นเดียวกับไวรัสที่ก่อโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรงหรือโรคซาร์ส (SARS; Severe Acute Respiratory Syndrome) การระบาดดังกล่าวได้ถูกจัดให้เป็นการระบาดใหญ่โดยองค์การอนามัยโลก จากการที่มีผู้ติดเชื้อหลายร้อยล้านคนทั่วโลกและก่อให้เกิดการเสียชีวิตในระบับร้อยล้านคน การติดเชื้อไวรัสโคโรนาส่งผลกระทบต่อระบบทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่าง ทำให้เกิดกลุ่มอาการตั้งแต่คล้ายโรคหัดธรรมดาจนถึงปอดอักเสบรุนแรงและนำไปสู่การเสียชีวิต(1)

พบว่าผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยมีอาการผิดปกติหลังจากหายป่วยในช่วงแรกจึงมีการนิยามภาวะความผิดปกติในผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 นี้ว่า “Long COVID-19 syndrome” หรือ “Post-acute COVID-19 syndrome” การศึกษาในปัจจุบันมีหลายทฤษฎีสร้างขึ้นเพื่ออธิบายปรากฏการณ์ดังกล่าว ไม่ว่าจะเป็นภาวะการอักเสบต่อเนื่องหลังการติดเชื้อไวรัส ความผิดปกติของการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน หรือความผิดปกติของการสื่อสารในระบบประสาทส่วนกลาง ความผิดปกติในระบบต่อมไร้ท่อเองก็อาจเป็นส่วนหนึ่งที่อธิบายอาการของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว(2, 3, 4)

การศึกษาของผลของต่อมไร้ท่อต่อไวรัสโคโรนา 2019 มีความซับซ้อนเนื่องการมีอยู่จากปัจจัยที่อาจจะส่งผลต่อการทำงานของต่อมไร้ท่อ ไม่ว่าจะเป็น ภาวะเครียดของร่างกายจากความรุนแรงของตัวโรคหรือภาวะแทรกซ้อน และการใช้ยาสเตียรอยด์ที่รบกวนการทำงานของต่อมไร้ท่อได้ ดังนั้นการศึกษาจึงมีอยู่อย่างจำกัดและได้ผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน และ ณ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาการทำงานของต่อมไร้ท่อได้สมอบมากกว่า 2 ฮอร์โมนในผู้ป่วยโรคไวรัสโคโรนา (COVID-19) คณะผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาการทำงานของต่อมไร้ท่ออย่างครอบคลุมในผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคไวรัสโคโรนา 2019 ภาวะ Long COVID-19 และ ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมไร้ท่อ รวมถึงศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมไร้ท่อ

1.2 คำถามการวิจัย (Research questions)

คำถามวิจัยหลัก (Primary RESEARCH QUESTION)

- ในผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อโคโรนา 2019 มีความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมไร้ท่อเป็นเท่าใด

คำถามวิจัยรอง (Secondary RESEARCH QUESTION)

- มีความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง กับความรุนแรงของโรคโคโรนา 2019 และภาวะ Long COVID-19 หรือไม่
- ปัจจัยเสี่ยงใดในผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อโคโรนา 2019 ที่ส่งผลต่อการพบภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์หลัก (PRIMARY OBJECTIVES)

- เพื่อศึกษาความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองในผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อโคโรนา 2019

วัตถุประสงค์รอง (SECONDARY OBJECTIVES)

- เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคโคโรนา 2019 ภาวะ Long COVID-19 และ ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง
- เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการพบภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง ในผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อโคโรนา 2019

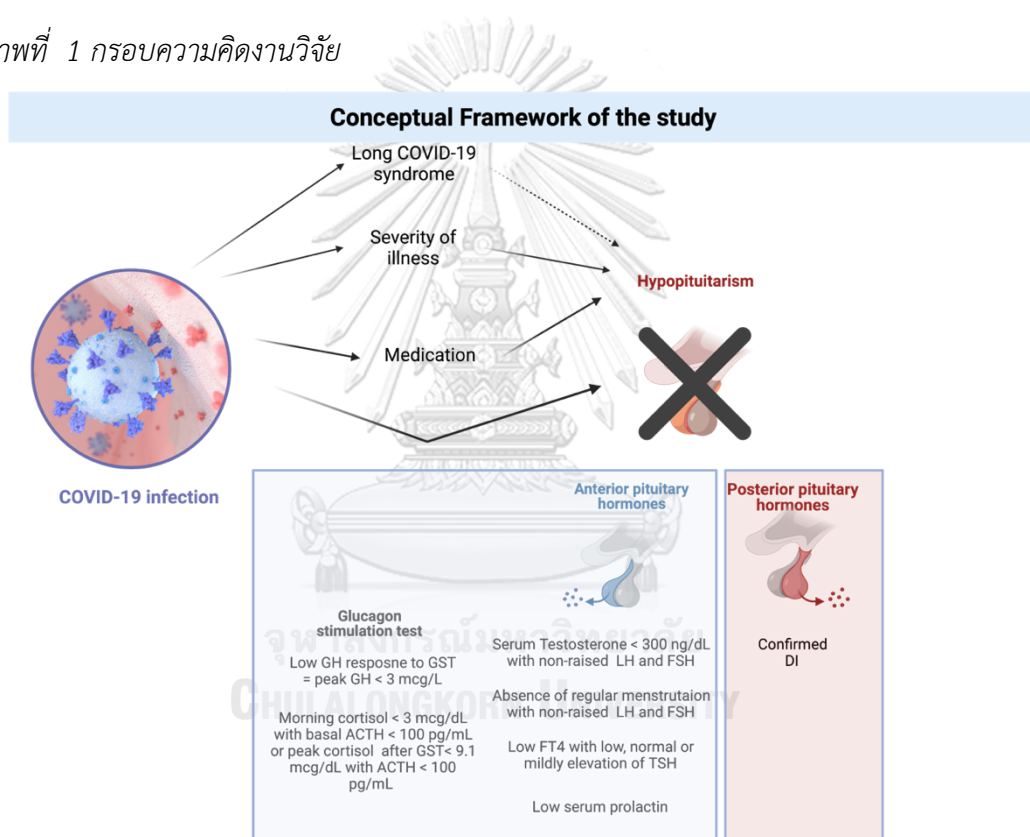
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

H0: ความชุกของของภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองในผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อโคโรนา 2019 เท่ากับความชุกจากการศึกษาก่อนหน้า

H1: ความชุกของของภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองในผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อโคโรนา 2019 มากกว่าความชุกจากการศึกษาก่อนหน้า

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)

ภาพที่ 1 กรอบความคิดงานวิจัย



1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definitions)

- ผู้เข้าร่วมวิจัย หมายถึง ผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และให้คำยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- ผู้ป่วยโรคไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) หมายถึง ผู้ที่มีอาการไข้ หรืออาการในระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน ร่วมกับตรวจพบสารพันธุกรรมหรือโปรตีนของไวรัสโคโรนา 2019

(SARS-CoV-2) โดยแบ่งความรุนแรงผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มตาม Chinese Clinical Guidelines for COVID-19 pneumonia

- **ผู้ป่วยจากกลุ่มอาการ Long COVID-19 หรือ Post-acute COVID-19** หมายถึง ผู้ป่วยที่ตรวจพบอาการ อาการแสดง หรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบความผิดปกติอื่นภายหลังจากหายจากโรคไวรัสโคโรนา 2019 โดยไม่ได้เป็นผลจากโรคประจำตัว หรือภาวะแทรกซ้อนระหว่างนอนโรงพยาบาล
- **ภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมใต้สมอง** หมายถึง ภาวะพร่องฮอร์โมนที่สร้างจากต่อมใต้สมองส่วนหน้า หรือส่วนหลัง ตั้งแต่ 1 ชนิดฮอร์โมนขึ้นไป ดังนี้(5)
 - **ภาวะพร่องฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต (Growth hormone deficiency)** ในการศึกษานี้แทนด้วยภาวะ “low Growth hormone (GH) response to Glucagon stimulation test (GST)” หมายถึงระดับของ GH หลังการกระตุ้นด้วย Fixed-dose Glucagon ต่ำกว่า 3 ng/dL (หรือต่ำกว่า 1 ng/dL ในกรณีที่ BMI ของอาสาสมัครอยู่ในช่วง 30-35 kg/m²) ร่วมกับระดับ IGF-1 ต่ำกว่าค่ากลางตามอายุและเพศ โดยวิธี two site chemiluminescent immunometric assay ด้วยชุดตรวจของ Siemens (Immulite 2000)(6, 7, 8)
 - **ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตแบบทุติยภูมิ (Secondary adrenal insufficiency)** เกิดจากภาวะที่ต่อมใต้สมองพร่องฮอร์โมน ACTH และส่งผลทำให้ต่อมหมวกไตหลังฮอร์โมน cortisol ได้น้อยกว่าปกติ เกิดภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตขึ้น โดยในการศึกษานี้ใช้เกณฑ์ดังนี้
 - ระดับ Serum morning cortisol < 3 mcg/dl ร่วมกับ ระดับ ACTH อยู่ในเกณฑ์ปกติ หรือน้อยกว่า 100 pg/ml โดยวิธี chemiluminescent immunometric assay ด้วยชุดตรวจของ Siemens (Imulite 2000)
 - ในกรณีที่ค่า morning cortisol อยู่ระหว่าง 3-18 mcg/dl อาศัยข้อมูลจากการกระตุ้น ACTH ด้วย Fixed-dose Glucagon แล้วระดับ cortisol หาก < 9.1 mcg/dl ร่วมกับ ระดับ ACTH อยู่ในเกณฑ์ปกติ หรือน้อยกว่า 100 pg/ml (7)
 - **ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แบบทุติยภูมิ (secondary hypothyroidism)** วินิจฉัยโดยการวัดพบระดับ serum free T4 (FT4) ต่ำกว่าค่าปกติ และระดับ serum thyrotropin (TSH) ต่ำกว่าค่าปกติ ปกติ หรือ สูงเล็กน้อย โดยใช้วิธี

Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) ด้วยชุดตรวจของ Roche Diagnostics (Cobas)

- **ภาวะพร่องฮอร์โมนโพรแลคติน (prolactin deficiency)** วินิจฉัยโดยการวัดระดับฮอร์โมนโพรแลคติน (Serum Prolactin) ต่ำกว่าค่าปกติ โดยวิธี Two step Two-site immunoradiometric assay ด้วยชุดตรวจของ Abbott (Architect)
- **ภาวะพร่องฮอร์โมนเพศแบบทุติยภูมิ (Secondary hypogonadism)**

ในผู้ชายวินิจฉัยโดยการตรวจพบระดับ serum testosterone level ต่ำกว่าค่าปกติ โดยเกณฑ์ต่ำของค่า total testosterone ยึดจากค่าที่ต่ำกว่าระดับ - 2SD จากค่าเฉลี่ยของระดับฮอร์โมนในกลุ่มประชากรชายสุขภาพดี คือ น้อยกว่า 300 ng/dl (10.4 nmol/L) ร่วมกับพบระดับฮอร์โมน FSH, LH ปกติ หรือต่ำกว่าปกติ โดยวิธี Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) ด้วยชุดตรวจของ Roche (Cobas) (9)

ในผู้หญิงวินิจฉัยโดยการตรวจพบความผิดปกติของประจำเดือนร่วมกับพบระดับฮอร์โมน Estradiol ต่ำกว่าปกติ ร่วมกับพบระดับ FSH, LH ปกติ หรือต่ำกว่าปกติ โดยวิธี Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) ด้วยชุดตรวจของ Roche (Cobas)

- **ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองส่วนหลัง**

วินิจฉัยโดยการพบภาวะเบาจืดที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย

Desmopressin ภายหลังการทำ Water deprivation test

1.7 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

- ทราบถึงความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองในผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อโคโรนา 2019
- ทราบปัจจัยเสี่ยงภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองในผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อโคโรนา 2019
- ทราบความสัมพันธ์ของภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองกับความรุนแรงของโรคโคโรนา 2019 และภาวะ Long COVID-19
- วางแผนการตรวจติดตามและรักษาผู้ป่วยหลังจากติดเชื้อโคโรนา 2019 ในระยะยาว

1.8 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข

การตรวจค่าฮอร์โมนต่อมใต้สมองในแต่ละครั้งจะมีค่าความคลาดเคลื่อนภายใน การตรวจต่างชุดกันอาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนการเปรียบเทียบข้อมูลระหว่างผู้เข้าร่วม

การศึกษา และการทดสอบโดยการกระตุ้นด้วยฮอร์โมนกลูคาگون มีการเจาะเลือดตรวจระดับฮอร์โมนใน 5 จุดเวลา อาจทำให้การเจาะเลือดคลาดเคลื่อนได้ในแต่ละช่วงเวลา

มาตรการในการแก้ไข จัดหาทีมผู้ช่วยในการเจาะเลือด และเก็บ specimen เตรียมส่งตรวจระดับฮอร์โมน และนัดผู้ป่วยมาทำการทดสอบครั้งละ 5-10 คน และเก็บตัวอย่างเลือดแช่แข็ง โดยแต่ละหลอดเลือด ได้ทำเครื่องหมายจุดเวลาไว้ เมื่อได้จำนวนครบแล้วจึงนำมาตรวจพร้อมกัน

การศึกษานี้ต้องได้รับความร่วมมือในการทำแบบสอบถามด้วยตนเองของผู้เข้าร่วมการศึกษา หากผู้เข้าร่วมการศึกษาไม่สนใจเข้าร่วมโครงการ หรือ ถอนตัวระหว่างการตรวจทำการทดสอบ อาจทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการแปลผลได้

มาตรการในการแก้ไข ได้แก่ การอธิบายความสำคัญในกาตรวจระดับฮอร์โมนด้วยวิธีทำการทดสอบ การกระตุ้นด้วยฮอร์โมนกลูคาگون การปฏิบัติตนก่อน และขณะมาทำการทดสอบ การเก็บข้อมูลเป็นความลับ รวมถึงการให้ค่าตอบแทนกับผู้เข้าร่วมวิจัย และอธิบายผลประโยชน์ทางสุขภาพที่ได้รับหากตรวจพบความผิดปกติ รวมไปถึงผู้ป่วยโรคโคโรนา 2019 จะได้รับการนัดหมายตรวจติดตามกับทีมรักษาเป็นระยะ การกระตุ้นให้ผู้ป่วยเห็นความสำคัญจะส่งผลต่อความสม่ำเสมอของการตรวจติดตามผู้ป่วยทั้งในระบบการรักษาและงานวิจัยนี้

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ตั้งแต่ธันวาคมปี พ.ศ. 2562 มีการระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19; Coronavirus Disease 2019) ซึ่งเกิดจากโคโรนาไวรัส SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) ไวรัสในตระกูลเช่นเดียวกับไวรัสที่ก่อโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรงหรือโรคซาร์ส (SARS; Severe Acute Respiratory Syndrome) การระบาดดังกล่าวได้ถูกจัดให้เป็นการระบาดใหญ่โดยองค์การอนามัยโลก จากการศึกษาที่มีผู้ติดเชื้อหลายร้อยล้านคนทั่วโลกและก่อให้เกิดการเสียชีวิตในระดับหลายล้านคน(1) การติดเชื้อไวรัสโคโรนาส่งผลกระทบต่อระบบทางเดินหายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่าง ทำให้เกิดกลุ่มอาการตั้งแต่คล้ายโรคหัดธรรมดาจนถึงปอดอักเสบรุนแรงและนำไปสู่การเสียชีวิต(10) อย่างไรก็ตาม มีการพบถึงผลกระทบของการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในหลากหลายระบบอวัยวะ ซึ่งอธิบายภาวะการดำเนินโรคและความรุนแรงของโรคที่แตกต่างกันไปในผู้ติดเชื้อแต่ละคน(11)

นอกจากผลกระทบในระหว่างติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ยังพบว่าผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยมีอาการผิดปกติ หลังจากหายป่วยในช่วงแรกจึงมีการนิยามภาวะความผิดปกติในผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 นี้ว่า “Long COVID-19 syndrome” หรือ “Post-acute COVID-19 syndrome” จากการรวบรวมข้อมูล 16 การศึกษาโดยการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่าภาวะ Long COVID-19 พบในผู้ป่วยร้อยละ 65-92 โดยมีความผิดปกติหลักคือ อาการอ่อนเพลียซึ่งพบถึง 56-76% ของผู้ที่มีความผิดปกติตามหลังการติดเชื้อทั้งหมด(2, 12) การศึกษาในปัจจุบันมีหลายทฤษฎีสร้างขึ้นเพื่ออธิบายปรากฏการณ์ดังกล่าว ไม่ว่าจะเป็นภาวะการอักเสบต่อเนื่องหลังการติดเชื้อไวรัส ความผิดปกติของการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน หรือความผิดปกติของการสื่อสารในระบบประสาทส่วนกลาง ความผิดปกติในระบบต่อมไร้ท่อเองก็อาจเป็นส่วนหนึ่งที่อธิบายอาการของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว(3, 4)

เช่นเดียวกับไวรัสอื่นในตระกูลโคโรนาไวรัส ไวรัสโคโรนา 2019 เข้าสู่เซลล์ต่างๆในร่างกายผ่านตัวรับที่ผิวเซลล์คือ angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) ด้วยการช่วยเหลือของโปรตีนตัวรับรองได้แก่ transmembrane protease serine protease 2 (TMPRSS2), โปรตีน cathepsin L และ โปรตีน furin(13) ตัวรับที่กล่าวมานี้เองที่ส่งผลให้เกิดความผิดปกติทั้งในระบบทางเดินหายใจซึ่งเป็นระบบที่ได้รับผลกระทบจากเชื้อไวรัสมากที่สุด อย่างไรก็ตามมีการค้นพบว่าในเซลล์อื่นในร่างกายมีการแสดงออกของโปรตีนตัวรับหลักและโปรตีนตัวรับรองของเชื้อไวรัสเช่นเดียวกัน การศึกษาต่อมาของเซลล์ในระบบต่อมไร้ท่อ ได้แก่ ตับอ่อน ต่อมไทรอยด์ ต่อมใต้สมองและต่อมหมวกไต พบว่ามีการแสดงออกของตัวรับไวรัส และสามารถนำไวรัสเข้าสู่เซลล์ได้(14)การศึกษาในช่วงต้นของการระบาด

พบว่ามีการติดเชื้อของไวรัสในเซลล์ต่อมไร้ท่อของตับอ่อน (pancreatic β -cells) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับกายภาพและมีการลดลงของการทำงานของเซลล์ต่อมไร้ท่อของตับอ่อน(15) การศึกษาที่ตามมายืนยันความสำคัญของการทำลายเซลล์ของตับอ่อนโดยไวรัสโคโรนา 2019 โดยพบว่ามียัตราการเพิ่มขึ้นของโรคเบาหวานที่พบใหม่ (new onset diabetes mellitus) และภาวะเบาหวานรุนแรง (hyperglycemic emergency) ในผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลจากการติดเชื้อไวรัส(16) ต่อมได้สมองอาจเป็นหนึ่งในอวัยวะที่ได้รับผลกระทบทั้งทางตรงและทางอ้อมจากการติดเชื้อไวรัส เนื่องจาก พบว่ามีการแสดงออกของโปรตีนตัวรับหลักและร่องของไวรัสโคโรนา (ACE2 และ TMPRSS2) เป็นจำนวนมากในเซลล์ต่อมได้สมองและสมองส่วนไฮโปทาลามัส (hypothalamus) นอกจากนี้ยังมีการพบของสารพันธุกรรมของไวรัสโคโรนาในน้ำไขสันหลังและเนื้อเยื่อต่อมได้สมอง (17)

อ้างอิงจากการศึกษาหลังการระบาดของโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรงหรือโรคซาร์ส (SARS) ในปี 2546 พบว่ามีการทำงานที่ลดลงของต่อมได้สมองในผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากการติดเชื้อ การศึกษาในประเทศฮ่องกงในผู้ป่วย 61 คนภายหลังหายจากโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 39.3 มีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตแบบทุติยภูมิจากการทำงานที่ลดลงของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) โดยนิยามด้วยการตอบสนองที่น้อยกว่าเกณฑ์จากการทดสอบด้วย low-dose (1 mcg) short Synacthen test ในกลุ่มนี้ร้อยละ 65.5 หายจากภาวะพร่องฮอร์โมนในระยะ 1 ปีที่ทำการศึกษา การศึกษานี้ยังพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 5 มีภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์แบบทุติยภูมิ (secondary hypothyroidism) ร่วมกับภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตแบบทุติยภูมิ (secondary adrenal insufficiency) ด้วย ผู้วิจัยของการศึกษาดังกล่าวเชื่อว่าไวรัสโคโรนาส่งผลให้เกิดความผิดปกติของต่อมได้สมองไม่ว่าจะเป็นจากการทำลายต่อมโดยตรงหรือจากภาวะการอักเสบที่เกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (hypophysitis) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนา(18)

การศึกษาของผลของต่อมได้สมองจากไวรัสโคโรนา 2019 มีความซับซ้อนเนื่องจากปัจจัยที่อาจจะส่งผลต่อการทำงานของต่อมได้สมองไม่ว่าจะเป็น ภาวะเครียดของร่างกายจากความรุนแรงของตัวโรคหรือภาวะแทรกซ้อน และการใช้ยาสเตียรอยด์ที่รบกวนการทำงานของต่อมได้สมองได้ ดังนั้น การศึกษาจึงมีอยู่อย่างจำกัดและได้ผลการศึกษาที่ขัดแย้งกัน (19)โดยในช่วงที่มีการระบาดของไวรัสโคโรนา 2019 มีรายงานผู้ป่วยหลายรายที่พบความผิดปกติของต่อมได้สมอง ได้แก่ ภาวะต่อมได้สมองอักเสบ (hypophysitis) และภาวะเลือดออกในต่อมได้สมอง (pituitary apoplexy) ในช่วงที่ติดเชื้อไวรัส(4, 20) การศึกษาในขณะนอนโรงพยาบาลในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 จำนวน 40 คน พบว่ามีการลดลงของฮอร์โมนต่อมได้สมอง GH และ IGFBP-3 เมื่อเทียบกับคนปกติ(21) การศึกษาต่อมาพบว่าผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลด้วยโรคไวรัสโคโรนา (COVID-19) มีการลดลงของระดับฮอร์โมน

ต่อมหมวกไต โดยพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 28.6 มีระดับฮอร์โมนต่อมหมวกไตน้อยกว่า 100 mmol/L (3.62 mcg/dL) (22) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในสหราชอาณาจักรรวบรวมคนไข้ 70 คนที่หายจากโรคติดเชื้อโคโรนาไวรัสมากกว่า 3 เดือน โดยมีค่าเฉลี่ยช่วงเวลาหายจากอาการป่วย 210 วันไม่พบภาวะพร่องฮอร์โมนของต่อมได้สมองจากการทดสอบด้วย 250 mcg short Synacthen test(23) ความแตกต่างของการทดสอบที่ใช้เพื่อบ่งบอกภาวะพร่องฮอร์โมน ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย และอัตราส่วนของปัจจัยที่รบกวนการทำงานของต่อมได้สมองสามารถอธิบายความแตกต่างของผลการศึกษาที่ได้กล่าวข้างต้น และ ณ ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาการทำงานของต่อมได้สมองมากกว่า 2 ฮอร์โมนในผู้ป่วยโรคไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19)



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

A prospective crosssectional observational study

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

- ประชากร (POPULATION)
 - ผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019
- ประชากรตัวอย่าง (STUDY POPULATION)
 - ผู้ป่วยที่หายจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
- เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย (INCLUSION CRITERIA)
 - อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
 - ติดเชื้อไวรัสโคโรนายืนยันด้วยการตรวจพบเชื้อไวรัสโคโรนา 2019
- เกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (EXCLUSION CRITERIA)
 - ผู้ที่มีความเจ็บป่วยส่งผลต่อระดับฮอร์โมนจากต่อมใต้สมอง ได้แก่ โรคตับแข็งรุนแรง (liver cirrhosis Child C) โรคไตวายเรื้อรัง (CKD stage 4-5 และ ESRD) ผู้ที่มีดัชนีมวลกาย (BMI) สูงมากกว่า 35 kg/m² และต่ำกว่า 17 kg/m²
 - ผู้ที่รับประทานยาที่มีผลต่อการทำงานของต่อมใต้สมอง ได้แก่
 - ยาที่มีผลต่อระดับฮอร์โมนไทรอยด์ เช่น propylthiouracil, methimazole, levothyroxine, amiodarone, lithium, oral estrogen, oral contraceptive pills, raloxifene, tibolone และ tamoxifen
 - ยาที่มีผลต่อระดับฮอร์โมนโปรแลคติน เช่น ยากลุ่มจิตเวชบางชนิด (phenothiazine, butyrophenones, risperidone), opiate, estrogen, metoclopramide
 - ยาที่มีผลต่อระดับฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต เช่น somatostatin, somatostatin analogue, somatostatin receptor ligand
 - ยาที่มีผลต่อระดับฮอร์โมนเพศ เช่น testosterone และ estrogen
 - ยาที่มีผลต่อระดับฮอร์โมนต่อมหมวกไต เช่น estrogen
 - ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้ยาสเตียรอยด์มากกว่า 2 สัปดาห์หลังจากหายจากความเจ็บป่วยด้วยไวรัสโคโรนา 2019

- ผู้ที่ยังอยู่ในการรักษาในโรงพยาบาลโดยมีความผิดปกติของสัญญาณชีพ (ได้แก่ อุณหภูมิ ชีพจร การหายใจ และความดันโลหิต ที่นอกเหนือจากค่าปกติของเพศและอายุ) หรือมีค่าความเข้มข้นออกซิเจนในเลือดลดต่ำลง
 - ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์
 - ผู้ที่มีโรคประจำตัวที่กำลังอยู่ในระหว่างการรักษาระหว่างนั้น
 - ไม่สามารถตรวจติดตามได้
 - ผู้ที่ปฏิเสธความยินยอมร่วมการวิจัย
- เกณฑ์การถอนตัวผู้เข้าร่วมการวิจัย (WITHDRAWAL CRITERIA)
 - ไม่สามารถตรวจติดตามได้
 - ปฏิเสธความยินยอมร่วมการวิจัยในภายหลัง
 - ผู้ที่ต้องกลับเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล
 - ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้ยาสเตียรอยด์หลังจำหน่ายมากกว่า 2 สัปดาห์ นอกจากการให้เพื่อทดแทนในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไต
 - ผู้ที่รับประทานยาที่มีผลต่อการทำงานของต่อมใต้สมองดังแสดงข้างต้น
 - ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ระหว่างติดตาม

3.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size calculation)

Estimate sample size โดยสูตร one sample proportion estimation โดยอาศัยความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองจากการศึกษาทั้งหมดทั้ง 3 การศึกษา (18, 23, 24) มาคำนวณโดยอาศัยการวิเคราะห์เชิงปริมาณได้ค่าความชุกจาก Random effect model คือ 0.13 (prevalence by random effect model = 13% 95%CI = 0.04-43.57 % และ prevalence from fixed effect model = 11.7%, 95% confidence interval 7.42-17.45%)

Study	Sample size	Proportion (%)	95% CI	Weight (%)	
				Fixed	Random
Leow et al. 2005.	61	34.426	22.726 to 47.695	35.03	33.46
Clarke et. al. 2021	70	0.000	0.000 to 5.133	40.11	33.64
Urhan et. al. 2021.	43	16.279	6.805 to 30.701	24.86	32.89
Total (fixed effects)	174	11.768	7.418 to 17.452	100.00	100.00
Total (random effects)	174	13.120	0.0415 to 43.569	100.00	100.00

Sample size calculation :

$$n = (Z^2/pq)/d^2$$

$$Z = Z \text{ value} = 1.95 \text{ for } 95\% \text{ confidence level (Alpha} = 0.05)$$

$$p = \text{previous prevalence} = 0.13$$

$$q = 1-p = 0.87$$

$$d = \text{acceptable error} = 10\% = 0.10$$

n = 44 คน

คาดการณ์ผู้ป่วยถอนตัวจากการศึกษา 15% ดังนั้นจึงกำหนดขนาดกลุ่มตัวอย่างในการศึกษานี้จำนวน 50 คน

3.4 การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้ แบบบันทึกข้อมูล แบบสอบถาม และผลทางห้องปฏิบัติการการทำงานของฮอร์โมนและอื่นๆประกอบด้วย

- ข้อมูลทั่วไปทางคลินิกของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ เชื้อชาติ ดัชนีมวลกาย (body mass index; BMI) โรคประจำตัวประวัติการได้รับวัคซีน COVID-19 และประวัติการใช้แอลกอฮอล์
- ข้อมูลการวินิจฉัย ความรุนแรง ภาวะแทรกซ้อน และการรักษาโรคไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ได้แก่ อาการ อาการแสดง ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไวรัสวิทยา ระยะเวลาอนโรพยาบาล ระยะเวลาและขนาดยาสเตียรอยด์ การใช้และระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจ ภาวะแทรกซ้อน (SOFA score) และการตรวจทางรังสีวิทยาของสมองและช่องท้อง (ถ้ามี)
- คัดกรองกลุ่มอาการ Long COVID-19 (Long COVID-19 or Post-acute COVID-19) ด้วยการสอบถามอาการทั่วไป รวมถึงการใช้แบบสอบถาม WHOQOL-BREF-THAI และ revised Piper Fatigue Scale (25)
- วัดระดับฮอร์โมนทั้งในช่วงเข้ารับการรักษาและช่วงการติดตามการรักษา ได้แก่
 - วัดระดับ cortisol โดยวิธี chemiluminescent enzyme immunoassay ด้วยชุดตรวจของ Siemens (Imulite 2000)
 - วัดระดับ ACTH โดยวิธี chemiluminescent immunometric assay ด้วยชุดตรวจของ Siemens (Imulite 2000)
 - วัดระดับ free-thyroxine (FT4), thyroid-stimulating hormone (TSH) โดยวิธี electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) ด้วยชุดตรวจชุดของ Roche Diagnostics (Cobas)
 - วัดระดับ prolactin โดยวิธี two step two-site immunoradiometric assay ด้วยชุดตรวจของ Abbott (Architect)
 - วัดระดับ serum testosterone (ผู้เข้าร่วมวิจัยชาย) และ serum estradiol (ผู้เข้าร่วมวิจัยหญิง) โดยวิธี electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) ด้วยชุดตรวจของ Roche (Cobas)

- วัดระดับ FSH, LH โดยวิธี electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) ด้วยชุดตรวจของ Roche (Cobas)
- วัดระดับ DHEA-S โดยวิธี chemiluminescent enzyme immunoassay ด้วยชุดตรวจของ Siemens (Imulite 2000)
- Fixed-dose glucagon stimulation test (FD-GST) หลังจากผ่านการงดน้ำและอาหาร 8 ชั่วโมง เจาะเลือดผู้เข้าร่วมวิจัยช่วงเวลาจุดแรก 8.00 น. ถึง 9.00 น. จากนั้นฉีดฮอร์โมนกลูคาگونเข้ากล้ามเนื้อ บริเวณต้นแขน 1 mg หรือ 1.5 mg จากนั้นเก็บเลือดที่ 90, 120, 150 และ 180 นาทีหลังฉีดฮอร์โมนกลูคาгон เพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับ GH และ cortisol โดยอาศัยวิธีการตรวจเช่นเดียวกับข้างต้น

3.5 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย (Participant recruitment and data collection)

1. ใช้ฐานข้อมูลผู้ป่วยไวรัสโคโรนา 2019 ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ร่วมกับเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัย โดยขออนุญาตฝ่ายอำนวยการโรงพยาบาล เพื่อค้นหาเวชระเบียนและเข้าถึงข้อมูลผู้ป่วย หลังจากได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรม
2. ผู้วิจัยให้รายละเอียดกับผู้ป่วยเกี่ยวกับขั้นตอน ระเบียบวิจัย ความเสี่ยง ประโยชน์ของงานวิจัย และให้ผู้ป่วยตอบรับการเข้าร่วมวิจัยในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (informed consent)
3. รวบรวมผู้ป่วย 50 คนโดยแบ่งเป็นกลุ่มอาการรุนแรงและวิกฤต 25 คน และกลุ่มอาการไม่รุนแรง 25 คน
4. ขณะผู้ป่วยเข้ารับการรักษาสอบถามประวัติเพิ่มเติมนอกเหนือจากที่ปรากฏในเวชระเบียน รวมถึงข้อมูลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเมื่อเข้ารับการรักษาและส่งตรวจระดับฮอร์โมนเพิ่มเติม
5. หลังจากผู้เข้าร่วมวิจัยหายจากความเจ็บป่วยด้วยไวรัสโคโรนา 2019 เป็นเวลา 1 เดือนทำการติดต่อผู้ป่วยเพื่อนัดหมายการตรวจติดตามครั้งแรก เพื่อสอบถามอาการและอาการแสดงของภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง และภาวะ Long COVID ด้วยการใช้แบบสอบถาม จากนั้นทำการตรวจติดตามระดับฮอร์โมนและทดสอบ Fixed-dose Glucagon stimulation test ภายใต้การดูแลของแพทย์และพยาบาล หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
6. ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการติดต่อเพื่อตรวจติดตามอาการและตรวจติดตามระดับฮอร์โมนอีกครั้งที่ 3 เดือนหลังจากหายจากความเจ็บป่วยด้วยไวรัสโคโรนา 2019 และติดตามผล Fixed-dose Glucagon stimulation test (เฉพาะในผู้ป่วยที่พบความผิดปกติจากครั้งแรก) ภายใต้การดูแลของแพทย์และพยาบาล หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
7. ผู้ป่วยที่พบความผิดปกติของฮอร์โมนจะได้รับการตรวจยืนยัน รักษาและติดตามที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

8. ข้อมูลทั้งหมดในงานวิจัยจะรวบรวมและบันทึกในระบบ REDCap เพื่อใช้ในการดำเนินการวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1. การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงคุณภาพ นำเสนอเป็นร้อยละของจำนวนทั้งหมดและเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีระดับฮอร์โมนต่อมใต้สมองผิดปกติ และกลุ่มที่ระดับฮอร์โมนปกติ โดยใช้ Pearson Chi-Square test หรือ Fisher's exact test
2. การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงปริมาณ
 - ข้อมูลที่มีการกระจายแบบแจกแจงปกติ (Normal distribution) นำเสนอเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean, Standard deviation; SD) เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองกับกลุ่มไม่มีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองโดย Unpaired t-test
 - ข้อมูลที่ไม่มีการกระจายแบบการแจกแจงปกติ นำเสนอเป็นค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (Median, Interquartile range; IQR) และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศกับกลุ่มไม่มีภาวะพร่องฮอร์โมนเพศโดย Mann-Whitney U test
 - ใช้ Chi-square test สำหรับดูความสัมพันธ์ของระดับภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองกับความรุนแรงของโรคและภาวะ Long COVID-19
3. ใช้ p-value และพิจารณาระดับนัยสำคัญเมื่อน้อยกว่า 0.05
4. การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดทำโดยใช้โปรแกรม STATA 16 (StataCorp LLC. Texus, USA)

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ลักษณะของกลุ่มผู้เข้าร่วมในการศึกษา

จากผู้เข้าร่วมการวิจัย 25 คนที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ระหว่างเดือนกันยายน 2566 ถึง ธันวาคม 2566 ตามที่แสดงในตารางที่ 1 อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมคือ 42.76 ปี ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) 15.03 ประกอบไปด้วยเพศชาย 7 คน คิดเป็นร้อยละ 28 และหญิง 18 คน คิดเป็นร้อยละ 72 ของจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด มีโรคประจำตัวเป็นโรคความดันโลหิตสูง 3 คน คิดเป็นร้อยละ 12 โรคเบาหวานชนิดที่สอง 6 คน คิดเป็นร้อยละ 24 และ 5 คน หรือร้อยละ 20 มีโรคร่วมอื่นๆ ผู้เข้าร่วมวิจัยมีดัชนีมวลกาย (BMI) เฉลี่ย 23.65 ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ที่ 3.76 ในกลุ่มนี้มีการให้ยาต้านไวรัสชนิด Molnupiravir กับผู้เข้าร่วมการวิจัย 5 คน คิดเป็นร้อยละ 20 ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสระหว่างการป่วย 19 คน คิดเป็นร้อยละ 76 และได้รับการรักษาทางเลือก 1 คน คิดเป็นร้อยละ 4 ไม่มีผู้เข้าร่วมในการศึกษาที่ได้รับการรักษาด้วยคอร์ติโคสเตอรอยด์หรือยาต้านการอักเสบ

ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับวัคซีนไวรัสโคโรนา 2019 มากกว่า 4 ครั้งรวม 11 คน คิดเป็นร้อยละ 44 และมีบุคคลในการศึกษา 21 คน คิดเป็นร้อยละ 84 ได้รับวัคซีน mRNA น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 ครั้ง โดยพบว่าระยะเวลาตั้งแต่การฉีดวัคซีน ไวรัสโคโรนา 2019 ครั้งล่าสุดจนถึงการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 คือ 214 วัน (IQR, 146-288)

หนึ่งเดือนหลังจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 มีผู้เข้าร่วมวิจัย 20 จาก 25 คน คิดเป็นร้อยละ 80 รายงานว่ามีอาการหลังจากติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 อาการที่พบบ่อยที่สุดคือ อากาศไอ (คิดเป็นร้อยละ 48) หายใจเหนื่อย (คิดเป็นร้อยละ 44) ความเหนื่อยล้า (คิดเป็นร้อยละ 36) การสูญเสียรสชาติหรือกลิ่น (คิดเป็นร้อยละ 28) น้ำหนักลด (คิดเป็นร้อยละ 24) และอาการเวียนศีรษะ (คิดเป็นร้อยละ 12) ในเรื่องของระดับความเหนื่อยล้าผู้เข้าร่วมวิจัย 18 คน คิดเป็นร้อยละ 72 รู้สึกเหนื่อยล้าเล็กน้อยตามที่ระบุโดย Piper Fatigue Scale น้อยกว่า 4 ในขณะที่มี 7 คน คิดเป็นร้อยละ 28 มีความเหนื่อยล้าระดับปานกลางถึงรุนแรงด้วยคะแนนตั้งแต่ 4 ขึ้นไป

ผลการประเมินคุณภาพชีวิตขององค์การอนามัยโลก (WHOQOL-BREF) แสดงคะแนนเฉลี่ย 73.4 สำหรับด้านร่างกาย 75.8 สำหรับด้านจิตใจ 70.8 สำหรับด้านสังคม และ 76.16 สำหรับด้านสิ่งแวดล้อม ด้วยค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน 11.03, 11.37, 14.56, และ 8.9 ตามลำดับ

หนึ่งเดือนหลังจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ผลการประเมินฮอร์โมนต่อมใต้สมองพบว่า มีผู้เข้าร่วมวิจัยพบภาวะพร่องฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต (Growth hormone) 3 คน คิดเป็น

ร้อยละ 12 โดยมีผู้เข้าร่วมวิจัย 2 คน คิดเป็นร้อยละ 8 ที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตหลังจากการกระตุ้นด้วยกลูคากอน ไม่พบกรณีของการพร่องฮอร์โมนต่อมได้สมองส่วนหน้าและส่วนหลังอื่นๆ



ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย และแยกตามความรุนแรงของโรค

Participant characteristics	Total cohort (n=25)	Mild severity (n=7)	Moderate severity (n=18)	P value
Age (SD)	42.76 (15.03)	40.14 (13.90)	43.77 (15.70)	0.598 ¹
Gender				0.055 ⁴
Male	7 (28%)	0 (0%)	7 (38.89%)	
Female	18 (72%)	7 (100%)	11 (61.11%)	
Comorbidity	11(44%)	3 (42.85%)	8 (44.44%)	0.647 ³
HT	3 (16%)	0 (0%)	4 (22.22%)	
Type 2 DM	6 (24%)	2 (28.57)	4 (22.22%)	
Others	5 (20%)	1 (14.29)	4 (22.22%)	
BMI (SD)	23.65 (3.76)	24.15 (4.90)	23.47 (3.36)	0.690 ¹
Antiviral treatment				0.215 ³
None	19 (76%)	7 (100%)	5 (27.78%)	
Molnupiravir	5 (20%)	0 (0%)	1 (5.56%)	
Others	1 (4%)	0 (0%)	12 (66.67%)	
Number of vaccinations				0.622 ⁴
≤4	14 (56%)	5 (71.43%)	9 (50%)	
>4	11 (44%)	2 (28.57%)	9 (50%)	
Number of mRNA vaccines				0.282 ⁴
≤2	21 (84%)	5 (71.43%)	16 (88.89%)	
>2	4 (16%)	2 (28.57%)	2 (11.11%)	
Time since last vacation (day)	214 (146-288)	224 (153-291)	214 (132-288)	0.777 ²
Presence of post-COVID symptoms	20 (80%)	5 (71.43%)	15 (83.33%)	0.758 ³
Fatigue	9 (36%)	2 (28.57%)	7 (38.89%)	
Shortness of breath	11 (44%)	3 (42.86%)	8 (44.44%)	
Post-exertional	7 (28%)	2 (28.57%)	4 (22.22%)	

Participant characteristics	Total cohort (n=25)	Mild severity (n=7)	Moderate severity (n=18)	P value
malaise				
Lightheadedness	3 (12%)	0 (0%)	3 (16.67%)	
Cough	12 (48%)	4 (57.14%)	8 (44.44%)	
Reduced taste/smell	7 (28%)	3 (42.86%)	4 (22.22%)	
Weight loss	6 (24%)	1 (14.27%)	5 (27.78%)	
Piper Fatigue Scale				0.789 ⁴
Mild (<4)	18 (72%)	5 (71.43%)	13 (72.22%)	
Moderate to severe (≥4)	7 (28%)	2 (28.57%)	5 (27.78%)	
WHOQOL-BREF				
Physical	73.4 (11.03)	73.29 (15.13)	73.44 (9.53)	0.975 ¹
Psychological	75.8 (11.37)	78.43 (13.88)	74.78 (10.51)	0.483 ¹
Social	70.8 (14.56)	73.29 (14.94)	69.83 (14.73)	0.605 ¹
Environment	76.16 (8.90)	75.43 (14.34)	76.44 (6.23)	0.804 ¹
Pituitary hormone evaluation at 1 month				
Basal cortisol (mcg/dL)	11.15 (5.08)	13.05 (7.54)	10.42 (3.78)	0.253 ¹
Peak glucagon stimulated cortisol (mcg/dL)	15.42 (4.21)	16.32 (4.4)	15.07 (4.2)	0.515 ¹
DHEA-s (mcg/dL)	185.45 (113.63)	153.27 (73.83)	197.97(125.34)	0.389 ¹
Basal GH (ng/mL)	0.363 (0.156-0.979)	0.979 (0.76-1.6)	0.173 (0.131-0.641)	0.023²
Peak glucagon stimulated GH (ng/mL)	3.83 (2.12-9.18)	3.51 (2.79-9.18)	4.99 (1.23-10)	0.929 ²
IGF-1 (ng/mL)	122.64 (38)	130.13 (43.77)	119.72 (36.47)	0.550 ¹

Participant characteristics	Total cohort (n=25)	Mild severity (n=7)	Moderate severity (n=18)	P value
FT4 (ng/dL)	1.17 (0.19)	1.17 (0.19)	1.27 (0.17)	0.221 ¹
TSH (mIU/mL)	1.93 (1.11)	2.08 (1.75)	1.87 (0.8)	0.677 ¹
Prolactin (mcg/L)	11.12 (9.55-25.02)	13.8 (9.46-31.05)	10.95 (9.55-20.31)	0.701 ²
Testosterone (male, nmol/L)	21.28 (5.12)	N/A	21.28 (5.12)	0.561 ¹
Presence of				
Insufficient GH response after GST	3 (12%)	1 (14.29%)	2 (11.12%)	0.250 ³
Insufficient cortisol response after GST	2 (8%)	1 (14.29%)	1 (5.56%)	0.470 ³

P-values จาก Independent Student's t-test¹, Mann-Whitney test², Pearson chi-square test³ and Fischer's exact test⁴

4.2 ความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

ในผู้เข้าร่วม 25 คน มีผู้เข้าการวิจัยได้รับการจำแนกความรุนแรงในกลุ่มรุนแรงน้อย 7 คน คิดเป็นร้อยละ 28 และ 18 คน คิดเป็นร้อยละ 72 ได้รับการจำแนกว่ามีความรุนแรงของการติดเชื้อในระดับปานกลาง ตามคณะกรรมการสุขภาพของจีน

ไม่พบความแตกต่างทางสถิติที่มีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่มความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในเรื่องของอายุ เพศ BMI จำนวนการฉีดวัคซีน (ตารางที่ 1)

แม้ว่าจะมีการเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในสัดส่วนของผู้เข้าร่วมงานวิจัยที่รายงานอาการหลังจากติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้แก่ ความเหนื่อยล้า หายใจเหนื่อย การสูญเสียรสชาติหรือกลิ่น ในกลุ่มที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง แต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.758) นอกจากนี้ ไม่มีความแตกต่างที่เห็นได้ชัดในระดับความเหนื่อยล้าที่ประเมินโดย Piper Fatigue Scale ระหว่างกลุ่มที่มีความรุนแรงของการติดเชื้อในระดับน้อยปานกลาง (p=0.789) การประเมินคุณภาพชีวิตขององค์การอนามัยโลก (WHOQOL-BREF) ไม่มีความแตกต่างอย่างมากระหว่างสองกลุ่ม ไม่ว่าจะเป็นหมวดหมู่ทางด้านร่างกาย จิตใจ สังคม หรือสิ่งแวดล้อม (p=0.975, p=0.483, p=0.605, และ p=0.804 ตามลำดับ)

จากตารางที่ 1 การประเมินฮอร์โมนต่อมใต้สมอง ซึ่งให้เห็นว่ากลุ่มที่มีความรุนแรงระดับปานกลางมี ฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโตพื้นฐาน (Basal Growth hormone) ที่ต่ำอย่างมาก (ค่าเฉลี่ยมัธยฐาน 0.173) เมื่อเทียบกับความรุนแรงระดับเบา (ค่าเฉลี่ยมัธยฐาน 0.979) $p=0.023$ ในขณะที่ไม่มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญในฮอร์โมนต่อมหมวกไตพื้นฐานก่อนการกระตุ้นด้วยกลูคาگون ฮอร์โมนต่อมหมวกไตกระตุ้นด้วยกลูคาگونสูงสุด ฮอร์โมน DHEA-s ฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโตที่กระตุ้นด้วยกลูคาگونสูงสุด ฮอร์โมน IGF-1 ฮอร์โมน FT4 ฮอร์โมน TSH ฮอร์โมนโพรแลคติน หรือฮอร์โมนเทสโทสเตอร์โรน ($p=0.253$, $p=0.515$, $p=0.389$, $p=0.929$, $p=0.550$, $p=0.221$, $p=0.677$, $p=0.701$, และ $p=0.561$ ตามลำดับ) สัดส่วนของภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตและภาวะพร่องฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต สองตัวชี้วัดของการทำงานผิดปกติของต่อมใต้สมองไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม ($p=0.250$ และ $p=0.470$ ตามลำดับ)

4.3การทำงานผิดปกติของต่อมใต้สมองที่กำหนดโดยการตอบสนองที่ไม่เพียงพอของฮอร์โมนต่อมหมวกไต และฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโตต่อการทดสอบการกระตุ้นด้วยกลูคาگون

จากผู้เข้าร่วม 25 คนที่ได้รับการประเมินหลังจากติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หนึ่งเดือนพบภาวะพร่องฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต (Growth hormone) 3 คน คิดเป็นร้อยละ 12 และมีผู้เข้าร่วมวิจัย 2 คน คิดเป็นร้อยละ 8 ที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตหลังจากการกระตุ้นด้วยกลูคาгон โดยพบภาวะพร่องฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโตร่วมด้วย

อ้างอิงจากตารางที่ 2 ไม่พบความแตกต่างทางสถิติที่มีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่พบภาวะพร่องฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต และกลุ่มที่ไม่พบภาวะพร่องฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต ในเรื่องของอายุ เพศ วัชโรคร่วม BMI ความรุนแรง จำนวนการฉีดวัคซีนที่ได้รับ หรือฮอร์โมนต่อมหมวกไตพื้นฐานก่อนการกระตุ้นด้วยกลูคาгон ฮอร์โมน DHEA-S ระดับฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโตพื้นฐานก่อนการกระตุ้นด้วยกลูคาгон IGF-1 ฮอร์โมนFT4 ฮอร์โมนTSH ฮอร์โมนโพรแลคติน และ ฮอร์โมนเทสโทสเตอร์โรนในผู้ชาย (ค่า p ตั้งแต่ 0.112 ถึง 0.943) อย่างไรก็ตาม มีความแตกต่างเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญในการมีอาการหลังจากไวรัสโคโรนา 2019 (Long COVID-19 syndrome) ระหว่างสองกลุ่ม (100% และ 77.27% $p=0.83$) คุณภาพชีวิตที่วัดด้วยแบบประเมินคุณภาพชีวิตขององค์การอนามัยโลก (WHOQOL-BREF) แสดงความแตกต่างเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญในคุณภาพชีวิตทางด้านร่างกาย แต่มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญในคุณภาพชีวิตทางด้านจิตใจระหว่างสองกลุ่ม ($p=0.071$ และ $p=0.030$ ตามลำดับ)

กลุ่มที่มีการตอบสนองของฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโตต่อการทดสอบการกระตุ้นด้วยกลูคาгонมีระดับความเหนื่อยล้าที่สูงขึ้นตามที่วัดด้วย Piper Fatigue Scale โดยผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดมีความเหนื่อยล้าระดับปานกลางถึงรุนแรง ในขณะที่กลุ่มที่มีการตอบสนองของฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโตต่อการทดสอบการกระตุ้นด้วยกลูคาгонเพียงพอ ส่วนมากมีความเหนื่อยล้าระดับเบา

(คิดเป็นร้อยละ 81.82) และส่วนน้อยที่มีความเหนียวล้าระดับปานกลางถึงรุนแรง (คิดเป็นร้อยละ 18.18) ($p=0.0034$)

เฉพาะระดับของฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโตที่กระตุ้นด้วยกลูคากอนสูงสุด (Peak GH) ที่พบว่าต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่มีการภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง($p<0.001$)



ตารางที่ 2 เปรียบเทียบข้อมูลระหว่างกลุ่มที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองและกลุ่มที่ไม่มีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง

Participant characteristics	Insufficient response to GST (n=3)	Sufficient response to GST (n=22)	P value
Age (SD)	40.67 (21.08)	43.05 (14.67)	0.803 ¹
Gender			0.112 ⁴
Male	2 (66.67%)	5 (22.73%)	
Female	1 (33.33%)	17 (77.27%)	
Comorbidity			0.297 ³
HT	0 (0%)	3 (13.636%)	
Type 2 DM	2 (66.67%)	6 (27.273%)	
Others	1 (33.33%)	3 (13.636%)	
BMI (SD)	22.60 (2.12)	23.80 (0.82)	0.614 ¹
Severity			0.250 ⁴
Mild	0 (0%)	7 (31.81%)	
Moderate	3 (100%)	15 (68.18%)	
Number of vaccinations			0.480 ⁴
≤4	2 (66.67%)	12 (54.55%)	
>4	1 (33.33%)	10 (45.45%)	
Presence of post-COVID symptoms	3 (100%)	17 (77.27%)	0.083 ⁴
WHOQOL-BREF			
Physical	62.67 (3.76)	74.86 (2.30)	0.071 ¹
Psychological	62.67 (9.49)	71.91 (3.06)	0.030 ¹
Piper Fatigue Scale			0.003 ⁴
Mild (<4)	0 (0%)	18 (81.82%)	
Moderate to severe (≥4)	3 (100%)	4 (18.18%)	
Pituitary hormone			

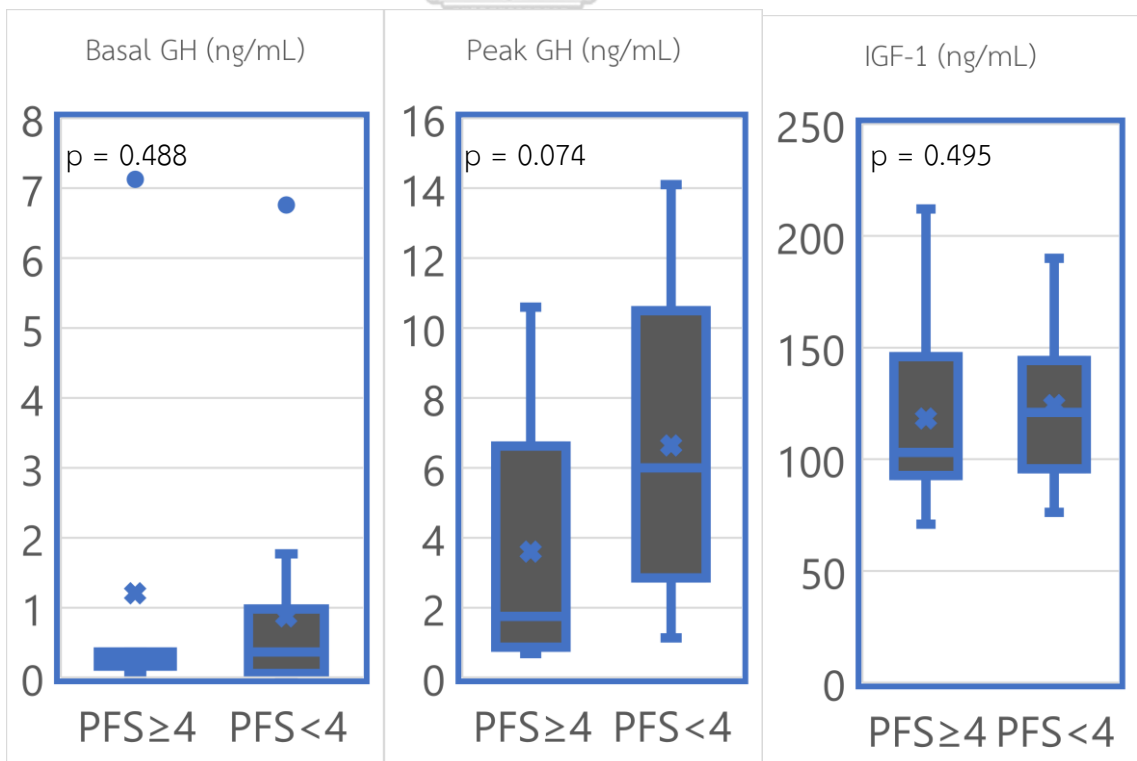
Participant characteristics	Insufficient response to GST (n=3)	Sufficient response to GST (n=22)	P value
evaluation at 1 month			
Basal cortisol (mcg/dL)	7.51 (1.92)	11.65 (1.09)	0.191 ¹
Peak glucagon stimulated cortisol (mcg/dL)	12.46 (3.12)	15.83 (0.85)	0.200 ¹
DHEA-s (mcg/dL)	190.03 (109.52)	184.83 (22.69)	0.943 ¹
Basal GH (ng/mL)	0.165 (0.052-0.255)	0.641 (0.156-0.99)	0.125 ²
Peak glucagon stimulated GH(ng/mL)	0.863 (0.682-0.897)	9.07 (2.87-10)	< 0.001 ²
IGF-1 (ng/mL)	137.53 (37.27)	120.61 (7.44)	0.481 ¹
FT4 (ng/dL)	1.15 (0.09)	1.25 (0.03)	0.348 ¹
TSH (mIU/mL)	1.687 (0.42)	1.96 (0.25)	0.695 ¹
Prolactin (mcg/L)	11.73 (9.42-15.14)	11.12 (9.86-29.44)	0.461 ²
Testosterone (male, nmol/L)	18.42 (4.33)	22 (5.61)	0.608 ¹

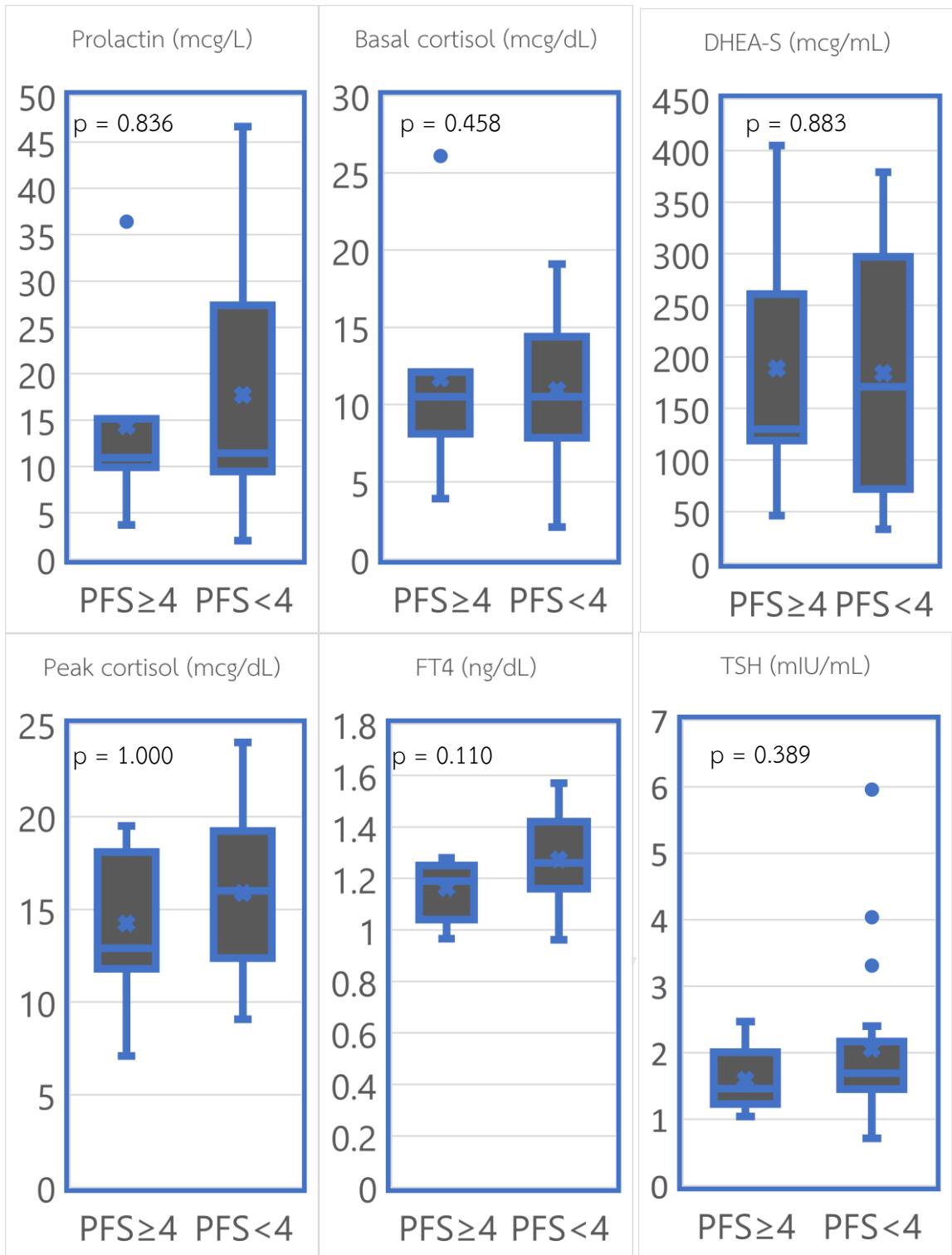
P-values จาก Independent Student's t-test¹, Mann-Whitney test², Pearson chi-square test³ and Fischer's exact test⁴

4.4 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเหนื่อยล้า การทำงานของต่อมใต้สมอง และภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง

การติดตามการทำงานของฮอร์โมนต่อมใต้สมองได้แก่ ระดับฮอร์โมน GH, IGF-1, cortisol, DHEA-S, prolactin, FT4, และ TSH ตามระดับความเหนื่อยล้า แสดงในรูป a ถึง i โดยใช้ Piper Fatigue Severity Scale กลุ่มที่มีความเหนื่อยล้าระดับต่ำ (กำหนดว่ามีคะแนน PFS น้อยกว่าหรือเท่ากับ 4) ทั้งหมด 8 คนและกลุ่มที่มีความเหนื่อยล้าระดับปานกลางถึงรุนแรง (คะแนน PFS มากกว่า 4) ทั้งหมด 17 คน ไม่พบมีความแตกต่างทางสถิติที่มีนัยสำคัญระหว่างระดับฮอร์โมนต่อมใต้สมองส่วนหน้าระหว่างสองกลุ่มที่มีระดับความรุนแรงของความเหนื่อยล้าที่แตกต่างกัน แม้จะพบค่ากลางของฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโตและฮอร์โมนต่อมหมวกไตสูงสุด cortisol หลังการกระตุ้นด้วยกลูคาگون และระดับของ IGF-1 และ DHEA-S มีแนวโน้มต่ำกว่าในกลุ่มที่มีความเหนื่อยล้าระดับปานกลางถึงรุนแรง แต่ความแตกต่างเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ภาพที่ 2: แสดงระดับของฮอร์โมนต่อมใต้สมองส่วนหน้าแยกตามระดับความรุนแรงของความเหนื่อยล้า





4.5 การติดตามการทำงานของฮอริโมนต่อมไต้สมอง 3 เดือนหลังการหายจากโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

จากการติดตามผู้เข้าร่วมวิจัยที่ 3 เดือนหลังหายจากโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ไม่พบภาวะความผิดปกติของฮอริโมนต่อมไต้สมองที่เกิดขึ้นใหม่ รวมถึงพบว่าในผู้เข้าร่วมวิจัย 3 รายที่พบภาวะพร่องฮอริโมนต่อมไต้สมองจากการตรวจกระตุ้นด้วยกลูคาگون ไม่ว่าจะเป็นการตอบสนองของฮอริโมนควบคุมการเจริญเติบโต หรือ การตอบสนองของฮอริโมนต่อมหมวกไต ต่างกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ



บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษาตรวจสอบตัวอย่างจาก 25 คนที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ในประเทศไทยในช่วงปลายปี 2566 พบว่าหลังจากติดเชื้อหนึ่งเดือนร้อยละ 12 มีหลักฐานของการทำงานผิดปกติของต่อมใต้สมองซึ่งกำหนดโดยการตอบสนองสูงสุดที่ลดลงต่อการทดสอบการกระตุ้นด้วยกลูคาگون (GST) สำหรับฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต (GH) ใน 3 คนเหล่านี้ 2 คนยังแสดงการตอบสนองไม่เพียงพอของฮอร์โมนต่อมหมวกไตต่อ GST ไม่มีการขาดฮอร์โมนต่อมใต้สมองส่วนด้านหน้าอื่น ๆ หรือการทำงานผิดปกติของต่อมใต้สมองด้านหลังที่สังเกตเห็น

ในกลุ่มผู้ที่มีการทำงานผิดปกติของต่อมใต้สมอง มีการรายงานความรุนแรงของความเหนื่อยล้าที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยมาตรวัด Piper Fatigue Scale อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญในสัดส่วนของการทำงานผิดปกติของต่อมใต้สมอง กับความความรุนแรงของโรคและลักษณะพื้นฐานของการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และระดับฮอร์โมนต่อมใต้สมอง

หลังติดตามผู้เข้าร่วมวิจัย 3 เดือน พบว่าในกลุ่มที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองทั้งหมด กลับมามีการทำงานของฮอร์โมนที่ปกติ ไม่ว่าจะเป็นการตรวจฮอร์โมนพื้นฐานหรือจากการกระตุ้นด้วยกลูคาгон และไม่พบว่ามีความผิดปกติของฮอร์โมนต่อมใต้สมองใดๆเกิดขึ้นใหม่

ปรากฏการณ์การทำงานผิดปกติของต่อมใต้สมองที่สังเกตเห็นร่วมกับโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เชื่อว่าเกิดจากการแสดงออกของ ACE2 และ TMPRSS2 ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวรับสำหรับไวรัส SARS-CoV-2 ในบริเวณต่อมใต้สมองและไฮโปทาลามัส ผลการศึกษาหลังการตายได้ระบุถึงการปรากฏของวัสดุทางพันธุกรรมและโปรตีนจากไวรัส SARS-CoV-2 ในต่อมใต้สมองถึงร้อยละ 61 ดังที่แสดงในการศึกษาที่ดำเนินโดย Poma และคณะ และยังพบอีกว่า ไม่ว่าจะมียาไวรัสหรือไม่ การแสดงออกของ mRNA ของฮอร์โมนต่อมใต้สมอง ยีนที่มีส่วนในการพัฒนาและการทำงานของต่อมใต้สมอง ถูกยับยั้งในทุกกรณีและทุกความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019(26) ปัจจัยอื่น ๆ เช่น สภาวะการทำงานที่เพิ่มขึ้นของระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งสัมพันธ์และส่งผลให้เกิดภาวะอักเสบของต่อมใต้สมอง และสภาวะที่มีการสร้างลิมโฟไซต์เพิ่มขึ้น เชื่อมโยงกับการพบภาวะ pituitary apoplexy ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ยังสนับสนุนความเชื่อนี้(11)

5.2 อภิปรายผลและเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่เคยศึกษา

ผลการศึกษาก่อนหน้านี้ที่วิเคราะห์ผลกระทบของการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ต่อการทำงานของต่อมใต้สมองได้แสดงความไม่สอดคล้องกัน ในการศึกษาแรกของ Clarke และคณะรายงานว่าการทำงานของต่อมใต้สมองเป็นปกติ จากการตรวจด้วย Standard ACTH stimulation test ในผู้ป่วย

70 คนที่ฟื้นตัวจาก ติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 มากกว่าสามเดือนในช่วงสิ้นปี 2020 (23) อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่ตามมาของ Urhan และคณะสงสัยเกี่ยวกับการตอบสนองที่ไม่เพียงพอของฮอร์โมนต่อมใต้สมองคือฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต (Growth hormone) ต่อ GST ถึงร้อยละ 46 จากผู้ป่วย 43 คนที่ฟื้นตัวจากการติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 และมีการตอบสนองของฮอร์โมนต่อมหมวกไตที่ลดลงต่อ GST และการกระตุ้นด้วย Standard ACTH stimulation ประมาณร้อยละ 9-16(24) ผลการศึกษาในงานวิจัยนี้สอดคล้องกับ Urhan และคณะ ปัจจัยซึ่งคาดว่าจะมีผลต่อความชุกของการทำงานของต่อมใต้สมองที่ผิดปกติ คาดว่าเกิดจากการแปรผันของสายพันธุ์ไวรัสที่ต่างกันในแต่ละการศึกษา การใช้คอร์ติโคสเตอรอยด์เป็นวิธีการรักษา วิธีการตรวจหาและนิยามการทำงานของต่อมใต้สมอง รวมถึงระยะเวลาของการศึกษาความผิดปกติของต่อมใต้สมองหลังหายจากการติดเชื้ออาจอธิบายผลที่ไม่ตรงกันในแต่ละการศึกษา

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลการศึกษานี้และการศึกษาก่อนหน้า

Studies	Population	Setting	Measurement	Outcome
Leow et al. 2005	61 SARs survivors	Singapore 2003, >3 months and F/U 6-12 months	1 mcg ACTH stimulation test	34.4% AI (4.9% persist >1years) 4.9% Combined AI, Hypothyroidism
Clarke et al. 2021	70 survivors, confirmed COVID-19	UK 2020-2021, >3 months (mean 7 months)	250 mcg ACTH stimulation test	No AI/ Thyroid dysfunction
Urhan et al. 2021	43 survivors, confirmed COVID-19	>3 months post-COVID (mean 5.6m) Turkey 2020-2021	1 mcg ACTH stimulation, GST	16.2% AI 46.5% GH deficiency 13.9% combined deficiency
Current	25 COVID-19	1 month and	GST	12% GH insufficient

study	survivors	3 months follow-up post-COVID Thailand 2022-2023	Anterior pituitary hormones	8% Combined suboptimal GH/cortisol response
-------	-----------	--	-----------------------------	---

ผลการศึกษของเราสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่สำรวจอัตราการปรากฏของภาวะ Long COVID-19 ซึ่งสูงถึง 92% ในการศึกษาที่ร้อยละ 80 ของผู้เข้าร่วม 25 คนรายงานว่าพบอาการหนึ่งอาการหรือมากกว่าที่เกี่ยวข้องกับภาวะ Long COVID-19 ความเหนื่อยล้าเป็นอาการที่พบได้บ่อยและถูกจำแนกว่ามีความรุนแรงปานกลางและสูง ตามที่ประเมินโดย Piper Fatigue Scale ผู้เข้าร่วมที่แสดงหลักฐานของการทำงานผิดปกติของต่อมใต้สมอง รายงานระดับความเหนื่อยล้าที่รุนแรงถึงรุนแรงมากและมีคะแนนคุณภาพชีวิตที่ต่ำลง โดยเฉพาะในหมวดหมู่ด้านจิตใจ อย่างไรก็ตาม ไม่มี ความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติในฮอร์โมนต่อมใต้สมองอื่น ๆ ระหว่างผู้เข้าร่วมที่มีระดับความเหนื่อยล้าที่แตกต่างกัน แม้ว่าจะตรวจพบระดับ DHEA-S และระดับสูงสุดของฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต และฮอร์โมนต่อมหมวกไตจากการทดสอบการกระตุ้นด้วยกลูคาگون (GST) ที่ต่ำลงเล็กน้อยในผู้เข้าร่วมที่รายงานความเหนื่อยล้าที่รุนแรงถึงรุนแรงมาก

ความผิดปกติของระบบฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต (GH-IGF-1 axis) ในช่วงที่มีความเจ็บป่วยทางกาย มีหลักฐานจากหลายการศึกษา (27) พบว่าในช่วงแรกของความเจ็บป่วยโดยเฉพาะ ความเจ็บป่วยรุนแรงจะมีการตอบสนองของ GHRH และ GH ในช่วงแรกและจะเริ่มมีภาวะ GH resistance ทำให้มีการลดลงของ IGF-1 และ IGFBP ในระยะเวลาต่อมาหากความเจ็บป่วยดำเนินต่อไประดับและความถี่ของ GH และ GHRH pulse จะลดลง ซึ่งเมื่อประกอบกับภาวะ GH resistance จะทำให้การทำงานของระบบลดลง ส่งผลให้ร่างกายอยู่ในภาวะ Catabolic state และยังสามารถอธิบายภาวะ wasting syndrome ในผู้ป่วยที่เจ็บป่วยทางกายโดยเฉพาะในกลุ่มรุนแรง อย่างไรก็ตามการศึกษาในกลุ่มความเจ็บป่วยน้อยมีอย่างจำกัด แต่ผู้เชี่ยวชาญเชื่อว่าการตอบสนอง คล้ายคลึงกันแต่ในปริมาณที่น้อย และฟื้นตัวกลับได้เร็วกว่า

อย่างไรก็ตามการให้การรักษาด้วย Growth hormone ยังไม่มีหลักฐานว่าช่วยทำให้คุณภาพชีวิตหรือ ทำให้อาการความอ่อนเพลียดีขึ้น แต่กลับพบผลเสียของการรักษา ในกลุ่มผู้ป่วยที่เจ็บป่วยด้วยโรคทางกายแต่มีภาวะพร่องฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต กลับพบว่ามีอาการผลข้างเคียงเช่น ภาวะน้ำตาลสูง และพบอัตราตายในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโตมากกว่า (28)

จากประเด็นดังกล่าวนี้อาจกล่าวได้ว่า ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองอาจจะสามารถอธิบายหรือเป็นปัจจัยหนึ่งหรือเป็นปัจจัยร่วมซึ่งส่งผลทำให้เกิดภาวะ Long COVID-19 จากความรู้ที่ได้ อาจจะสามารถนำมาประยุกต์ใช้เพื่อทำการตรวจผู้ป่วยที่มีอาการอ่อนแรงหรืออ่อนเพลียหลังจากหายจากการติดเชื้อโคโรนา 2019 ด้วยการตรวจหาภาวะพร่องฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโตหรือภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตเพื่อจะนำไปสู่การตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติมและให้การรักษาที่เหมาะสม

5.3 ข้อดีและข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้มีข้อสำคัญคือ เป็นการศึกษาเดียวที่ได้ดำเนินการตรวจสอบการทำงานของต่อมใต้สมองโดยการวัดการทำงานของทุกฮอร์โมนของต่อมใต้สมองส่วนหน้าและประเมินการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนหลัง ในบุคคลที่กำลังฟื้นตัวจาก COVID-19 นอกจากนี้การศึกษานี้ยังมีการติดตามการทำงานของต่อมใต้สมองเพื่อหาความชุกที่ชัดเจน และติดตามหาการดำเนินโรคของความผิดปกติที่เกิดขึ้น และที่สำคัญการศึกษานี้ยังแสดงผลกระทบของสายพันธุ์ล่าสุดของ SARS-CoV-2 ซึ่งคือสายพันธุ์ Omicron ต่อต่อมใต้สมอง

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดได้แก่ ข้อแรก เราไม่ได้ดำเนินการทดสอบแบบไดนามิกอื่นเพื่อสร้างการวินิจฉัยที่ชัดเจนของภาวะพร่องฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโตและฮอร์โมนต่อมหมวกไต แม้ว่าจะมีการศึกษาซึ่งแสดงถึงความสามารถในการใช้การกระตุ้นด้วยกลูคา곤ในการวินิจฉัยภาวะพร่องฮอร์โมนดังกล่าว แต่ก็ยังมีความเป็นไปได้ของอัตราการทดสอบเป็นบวกที่เท็จตั้งแต่ร้อยละ 6-10 ข้อที่สอง เราไม่ได้นำเสนอผลการค้นหาสำหรับหมวดหมู่ของ COVID-19 ที่รุนแรงและวิกฤติ ซึ่งอาจนำไปสู่การสรุปที่เกี่ยวกับความชุกและความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคและการทำงานของต่อมใต้สมองที่เร็วเกินไป ถัดมาคือการศึกษาไม่ได้มี active control ซึ่งเป็นประชากรปกติ หรือเป็นประชากรที่ป่วยจากการติดเชื้อไวรัสอื่นๆ ซึ่งอาจส่งผลต่อระบบ GH-IGF-1 axis ได้ทางทฤษฎี อย่างไรก็ตามการศึกษานี้สนับสนุนก็มีอยู่อย่างจำกัด

ที่สำคัญการศึกษานี้รวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ครบตามที่วางแผน ทำให้ Power ของการศึกษา ($1-\beta$, type II error) สำหรับทดสอบสมมติฐานหลักลดลง โดยจากการคำนวณ Posterior sample size calculation โดยอาศัยวิธีการคิดเดิมจะได้ Power ของการศึกษาลดลงจากร้อยละ 90 เหลือร้อยละ 87 อย่างไรก็ตามหากปรับใช้วัตถุประสงค์รองของการศึกษาซึ่งคือ ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของภาวะ Long COVID-19 และ ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง มาเป็นสมมติฐานคือ ในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยที่หายจากโรคติดเชื้อโคโรนา 2019 และมีภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองจะมี

สัดส่วนผู้ที่รายงานความรุนแรงของความอ่อนเพลียมากกว่ากลุ่มผู้ที่ไม่พบภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง โดยมีค่าขนาดอิทธิพลปานกลาง (medium effect size, Cohen's omega (ω) = 3) อ้างอิงความชุกของผู้ที่มีความอ่อนเพลียความรุนแรงปานกลางถึงสูงตามการศึกษาเดิมคือร้อยละ 60 (2) และอาศัยสูตรคำนวณ Test for two independent proportions (two-tailed test)

$$n_1 = \left[\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\bar{p}\bar{q}\left(1+\frac{1}{r}\right)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

$$r = \frac{n_2}{n_1}, q_1 = 1 - p_1, q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1+r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

- สัดส่วนผู้ที่รายงานความรุนแรงของความอ่อนเพลียในกลุ่มผู้ที่ไม่พบภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง (p_1) = 0.600
- สัดส่วนผู้ที่รายงานความรุนแรงของความอ่อนเพลียในกลุ่มผู้ที่ไม่พบภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมอง (p_2) = 0.200
- Alpha (α) = 0.05, $Z(0.975) = 1.959964$
- Beta (β) = 0.20, $Z(0.800) = 0.841621$
- N = 23

ดังนั้นถึงแม้ว่าจะรวบรวมผู้เข้าร่วมวิจัยได้น้อยกว่าที่คาดไว้ จากการคำนวณ Posterior sample size ทำให้ power เปลี่ยนไปเพียงเล็กน้อยและยังมีความสามารถเพียงพอในการศึกษาวัตถุประสงค์รอง

5.4 สรุปผล

การศึกษาวิเคราะห์กลุ่มบุคคลที่ติดเชื้อ ไวรัสโคโรนา 2019 หนึ่งเดือนหลังจากการติดเชื้อ ร้อยละ 12 มีหลักฐานของการทำงานผิดปกติของต่อมใต้สมอง ร้อยละ 8 พบการทำงานต่อมใต้สมองที่ผิดปกติมากกว่า 1 ฮอร์โมน และหลังติดตามที่สามเดือนหลังการติดเชื้อพบการทำงานที่กลับมาปกติในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด การศึกษานี้ยังพบว่าผู้เข้าร่วมวิจัย ร้อยละ 80 รายงานว่าพบอาการหลังติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 เช่น การไอ หายใจลำบาก และความเหนื่อยล้า ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกจำแนกว่ามีความรุนแรงปานกลางถึงมากในระหว่างการติดเชื้อ ไวรัสโคโรนา 2019 แสดงระดับฐานของฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโตที่ต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ที่มี COVID-19 ที่รุนแรงน้อย การศึกษาพบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ที่มีการทำงานของต่อมใต้สมองที่ผิดปกติในเรื่องความรุนแรงของความเหนื่อยล้าและคุณภาพชีวิต ผลการศึกษานี้แสดงถึงผลกระทบของการติด

เชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ต่อการทำงานของต่อมใต้สมองและความสำคัญของการตรวจสอบอาการและระดับฮอร์โมนต่อมใต้สมองหลังติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

5.5 ข้อเสนอแนะและการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

การศึกษาเพิ่มเติมควรเพิ่มกลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงมากถึงวิกฤต เพื่อจะตอบคำถามเกี่ยวกับความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมใต้สมองในผู้ป่วยที่หายจากโรคติดเชื้อโคโรนา 2019 และแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของการติดเชื้อและภาวะพร่องฮอร์โมนอย่างชัดเจนมากขึ้น

การตรวจทางฮอร์โมนเพื่อความมั่นใจในการวินิจฉัยควรได้รับการตรวจโดยการทดสอบมาตรฐานโดยเฉพาะการตรวจฮอร์โมนควบคุมการเจริญเติบโต และฮอร์โมนต่อมหมวกไต รวมถึงตรวจหาการความผิดปกติของต่อมใต้สมองที่อาจเกิดขึ้นโดยการตรวจทางรังสีวิทยาเพื่อทำความเข้าใจเกี่ยวกับชีววิทยา พยาธิสภาพและพยาธิกำเนิดมากยิ่งขึ้น



บรรณานุกรม

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.
2. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021.
3. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-15.
4. Clarke SA, Abbara A, Dhillon WS. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology*. 2022;163(1).
5. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3888-921.
6. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML, Endocrine S. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1587-609.
7. Hamrahian AH, Yuen KC, Gordon MB, Pulaski-Liebert KJ, Bena J, Biller BM. Revised GH and cortisol cut-points for the glucagon stimulation test in the evaluation of GH and hypothalamic-pituitary-adrenal axes in adults: results from a prospective randomized multicenter study. *Pituitary*. 2016;19(3):332-41.
8. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Endocr Pract*. 2019;25(11):1191-232.
9. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1715-44.
10. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat*

Rev Microbiol. 2021;19(3):141-54.

11. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;1-14.
12. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648.
13. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(7):1027-31.
14. Lundholm MD, Poku C, Emanuele N, Emanuele MA, Lopez N. SARS-CoV-2 (COVID-19) and the Endocrine System. *J Endocr Soc.* 2020;4(11):bvaa144.
15. Muller JA, Gross R, Conzelmann C, Krüger J, Merle U, Steinhart J, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* 2021;3(2):149-65.
16. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(8):789-90.
17. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):622-42.
18. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(2):197-202.
19. Frara S, Allora A, Castellino L, di Filippo L, Loli P, Giustina A. COVID-19 and the pituitary. *Pituitary.* 2021;24(3):465-81.
20. LaRoy M, McGuire M. Pituitary apoplexy in the setting of COVID-19 infection. *Am J Emerg Med.* 2021;47:329 e1- e2.
21. Li T, Wang L, Wang H, Gao Y, Hu X, Li X, et al. Characteristics of laboratory indexes in COVID-19 patients with non-severe symptoms in Hefei City, China: diagnostic value in organ injuries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(12):2447-55.
22. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, Aljamei H, Bakhsh A, Alsudani N, et al. The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocr Pract.* 2021;27(2):83-9.
23. Clarke SA, Phylactou M, Patel B, Mills EG, Muzi B, Izzi-Engbeaya C, et al. Normal Adrenal and Thyroid Function in Patients Who Survive COVID-19 Infection. *J Clin*

Endocrinol Metab. 2021;106(8):2208-20.

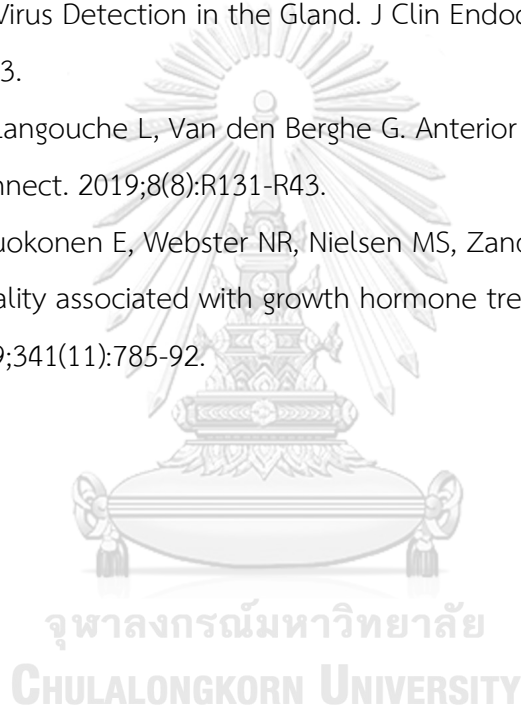
24. Urhan E, Karaca Z, Unuvar GK, Gundogan K, Unluhizarci K. Investigation of pituitary functions after acute coronavirus disease 2019. *Endocr J.* 2022;69(6):649-58.

25. Piper BF, Dibble SL, Dodd MJ, Weiss MC, Slaughter RE, Paul SM. The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 1998;25(4):677-84.

26. Poma AM, Proietti A, Macerola E, Bonuccelli D, Conti M, Salvetti A, et al. Suppression of Pituitary Hormone Genes in Subjects Who Died From COVID-19 Independently of Virus Detection in the Gland. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(8):2243-53.

27. Teblich A, Langouche L, Van den Berghe G. Anterior pituitary function in critical illness. *Endocr Connect.* 2019;8(8):R131-R43.

28. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med.* 1999;341(11):785-92.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นายแพทย์กฤติน อู่สิริมณีชัย
วัน เดือน ปี เกิด	27 March 1992
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคต่อมไทรอยด์และเมตะบอลิสม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY