

## ผลกระทบของโควิด 19 ในระยะยาว 50 อย่าง: บทปริทัศน์ อย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หอคอย

- [Sandra Lopez-Leon](#),
- [Talia Wegman-Ostrosky](#),
- [Carol Perelman](#),
- [Rosalinda Sepulveda](#),
- [Paulina A. Rebolledo](#),
- [Angelica Cuapio](#) &
- [Sonia Villapol](#)

### บทคัดย่อ (Abstract)

โควิด 19 สามารถมีส่วนเกี่ยวข้องโยงใยกับการคงอยู่นาน ผลสืบเนื่อง และภาวะแทรกซ้อนทางการแพทย์อื่น ๆ ซึ่งคงอยู่นานนับเป็นสัปดาห์หรือเป็นเดือน ๆ หลังการฟื้นตัวแรก ๆ บทปริทัศน์อย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์หอคอยนี้มีจุดประสงค์เพื่อที่จะระบุถึงการศึกษาวิจัยต่าง ๆ ที่ประเมินผลกระทบระยะยาวของโรคโควิด 19 เราได้ทำการสืบค้นจาก LitCOVID และ Embase เพื่อที่จะระบุถึงข้อบกพร่องที่ข้อมูลดั้งเดิมต้นฉบับได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่ก่อนวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 และเป็นข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาวิจัยกับผู้ป่วยอย่างน้อย 100 คน สำหรับผลกระทบที่รายงานในการศึกษาวิจัยตั้งแต่ 2 ขึ้นขึ้นไป เราใช้การวิเคราะห์หอคอยซึ่งใช้แบบจำลองชนิด random-effects model โดยในการวิเคราะห์หอคอยนี้เราได้ใช้โปรแกรม MetaXL software ในการประมาณการความชุกรวม (pooled prevalence) ที่มีช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95% และทำตามแนวทางระเบียบปฏิบัติมาตรฐานของ PRISMA เราได้ทำการระบุถึงผลงานการศึกษาวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่จำนวนทั้งสิ้น 18,251 ชิ้น ซึ่งในจำนวนนี้มีอยู่ 15 ชิ้นที่ผ่านเกณฑ์การรับเข้า (inclusion criteria) ความชุกของผลกระทบในระยะยาวจำนวน 55 อย่างได้รับการประมาณการ มีการวิเคราะห์หอคอยจำนวนทั้งสิ้น 21 ครั้ง ซึ่งเกี่ยวข้องกับผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 47,910 คน (ช่วงอายุ 17–87 ปี) การศึกษาวิจัยเหล่านี้ได้จำกัดความคำว่า “**โควิดที่ยืดเยื้อยาวนาน** (long-COVID)” สันนิษฐานแตกต่างกันไปตั้งแต่ต่ำสุด 14 วันจนถึงสูงสุด 110 วันนับตั้งแต่การติดเชื้อไวรัส เป็นที่ประมาณการกันว่า 80% ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสโคโรนาไวรัส 2 มีการพัฒนาอาการระยะยาวหนึ่งอาการหรือมากกว่าหนึ่งอาการ โดย 5 อาการที่พบได้บ่อยมากที่สุดได้แก่ อ่อนเพลียไม่มีแรง (fatigue) (58%) ปวดศีรษะ (headache) (44%) สมาธิสั้น (attention disorder) (27%) ผมร่วง (hair loss) (25%) และอาการหายใจลำบาก (dyspnea) (24%) ทีมสหวิชาชีพเป็นสิ่งที่สำคัญและมีความจำเป็นอย่างมากในการพัฒนามาตรการเชิงป้องกันต่าง ๆ ตลอดจนเทคนิควิธีการในการฟื้นฟูและกลยุทธ์การ

บริหารจัดการทางคลินิกที่มีมุมมองผู้ป่วยรอบด้านที่ได้รับการออกแบบในการจัดการดูแลผู้ป่วยที่ต้องใช้ชีวิตอยู่กับโควิดที่ยืดเยื้อยาวนาน

## บทนำ (Introduction)

ไวรัสโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรงหรือซาร์สโคโรนาไวรัส 2 ถูกพบในประเทศจีนในเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 หนึ่งปีหลังจากนั้นมีผู้ป่วยที่ติดเชื้อโรคนี้แล้วมากกว่า 175 ล้านคนทั่วโลก และจำนวนผู้ที่เสียชีวิตมากกว่า 3.8 ล้านคนจากโรคโควิด 19 นี้<sup>1</sup> ถึงแม้ว่ามีความพยายามจากวงการวิทยาศาสตร์และการแพทย์ต่าง ๆ มากมายอย่างไม่เคยมีมาก่อนในการหาลำดับสารพันธุกรรม ตรวจวินิจฉัย บำบัดรักษา และป้องกันโควิด 19 แต่ผลกระทบที่คงอยู่ภายหลังระยะเฉียบพลันของโรคก็ยังไม่เป็นที่รับรู้กัน

ศัพท์บัญญัติต่าง ๆ ยังคงมีความสับสนและยังไม่ได้มีการทำให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน ผู้เขียนแต่ละคนกันก็ใช้คำศัพท์ต่าง ๆ กันในการอธิบายอาการระยะยาวหลังการป่วยของโรคโควิด 19 เช่นคำว่า “โควิด 19 ที่ยืดเยื้อยาวนาน” (“Long COVID-19”) “โควิด 19 หลังระยะเฉียบพลัน” (“post-acute COVID-19”) “อาการที่คงอยู่ยาวนานของโควิด 19” (“persistent COVID-19 symptoms”) “โควิด 19 เรื้อรัง” (“chronic COVID-19”) “การแสดงอาการหลังจากป่วยเป็นโควิด 19” (“post-COVID-19 manifestations”) “ผลกระทบระยะยาวของโควิด 19” (“long-term COVID-19 effects”) กลุ่มอาการหลังจากป่วยเป็นโควิด 19” (“post COVID-19 syndrome”) “โควิด 19 ต่อเนื่อง” (“ongoing COVID-19”) “ผลสืบเนื่องระยะยาว” (“long-term sequelae”) หรือ “อาการระยะยาว” (“long-haulers”) ในฐานะที่เป็นคำที่มีความหมายใกล้เคียงกัน ล่าสุดมีการใช้คำว่า “ผลสืบเนื่องของการติดเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 หลังระยะเฉียบพลัน” (“post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection” หรือ PASC) “โควิด 19 ระยะยาว” (“long-COVID-19”) ตลอดจนคำว่า “อาการโควิด 19 หลังระยะเฉียบพลัน” (“post-acute COVID-19”)<sup>2</sup>

อาการ อาการแสดง หรือพารามิเตอร์ทางคลินิกที่ผิดปกติที่ยังคงมีอยู่ยาวนานเป็นเวลา 2 สัปดาห์หรือนานกว่านั้นภายหลังจากที่เริ่มป่วยเป็นโควิด 19 ซึ่งไม่กลับคืนสู่สภาพปกติสามารถพิจารณาว่าเป็นผลกระทบระยะยาวของโรค<sup>3</sup> ถึงแม้ว่าการเปลี่ยนแปลงเช่นนั้นส่วนใหญ่ได้รับการรายงานในผู้ป่วยรายที่รุนแรงหรือผู้ป่วยวิกฤตที่รอดชีวิต แต่ผลกระทบที่ยังคงอยู่ก็มีการพบในรายที่มีการติดเชื้อเล็กน้อยมีอาการต่ำๆ ที่ไม่จำเป็นต้องเข้ารับการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วย<sup>4</sup> อย่างไรก็ตามก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าปัจจัยเช่น เพศ อายุ ชาติพันธุ์ สภาพาสภาพพื้นฐาน ปริมาณเชื้อไวรัส หรือการดำเนินของโรคโควิด 19 มีผลที่สำคัญ ๆ อย่างไรบ้างต่อความเสี่ยงในการเกิดผลกระทบระยะยาวของโควิด 19<sup>5</sup>

นับตั้งแต่มีการรายงานครั้งแรกก็มีกลุ่มผู้ป่วยทางสื่อสังคมจำนวนมาก รวมทั้งการสำรวจความคิดเห็นจากคนจำนวนมาก การแสดงความคิดเห็น ตลอดจนบทความทางวิทยาศาสตร์ที่มุ่งจะอธิบายเกี่ยวกับความเรื้อรังของโรคโควิด 19 ในขณะเดียวกันก็มีเอกสารงานวิจัยทางวิทยาศาสตร์นับหลายร้อยชิ้น รวมทั้งที่เป็นการศึกษาผลกระทบที่เฉพาะเจาะจงของโรคและรายนามของรายงานเกี่ยวกับผู้ป่วยที่ได้รับการอธิบาย<sup>6</sup>

อย่างไรก็ตามก็ยังจำเป็นต้องมีภาพรวมกว้าง ๆ ของผลกระทบของโควิด 19 ในระยะยาวทั้งหมดที่มีความเป็นไปได้ ด้วยเหตุนี้ การศึกษาวิจัยของเราจึงมุ่งที่จะทำการทบทวนให้เห็นอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) ของการศึกษาวิจัยที่ได้รับการตรวจสอบจากคณะผู้เชี่ยวชาญในการประมาณการความชุกของอาการ อาการแสดง หรือพารามิเตอร์ทางคลินิกที่ผิดปกติทั้งหมดที่เกิดขึ้นเกินเลยหรือพ้นระยะเฉียบพลันของโควิด 19 ที่ได้รับรายงาน

## วิธีการ (Methods)

กลยุทธ์วิธีการในการสืบค้นจากฐานข้อมูล (Database search strategy)

ฐานข้อมูลที่เราใช้ในการระบุนการศึกษาวิจัยคือ LitCOVIDz, ซึ่งรวมเอาบทความทั้งหมดเกี่ยวกับโควิดใน PubMed และ Medline) และ Embase การศึกษาวิจัยที่ได้รับการจัดแบ่งประเภทในการวิเคราะห์ห่อภิณครั้งนี้รวมเอาการศึกษาวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่ในปี พ.ศ. 2563 (จะต้องก่อนวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2564 เท่านั้น)

คำหลักที่ใช้ในการสืบค้นได้แก่ (COVID-19) OR (COVID) OR (SARS-CoV-2) OR (coronavirus) OR (2019-nCoV) AND (long\* OR haulers OR post OR chronic OR term OR complications OR recurrent OR lingering OR convalescent OR convalescence OR persist\* โดยที่ LitCOVID รวมเอาบทความทั้งหมดจาก MedLine ดังนั้นในการสืบค้นจาก Embase เราจึงได้ยกเว้นบทความจาก MedLine และบทความที่ไม่เกี่ยวกับโควิด 19 การทบทวนให้เห็นอย่างเป็นระบบนี้ทำตามแนวทางระเบียบปฏิบัติมาตรฐานของ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) [8.9 การลงทะเบียนของ review protocol ไม่ได้กระทำก่อนหน้านี้](#)

เกณฑ์ในการรับเข้าและเกณฑ์ในการคัดออก (Inclusion and exclusion criteria)

เกณฑ์ในการรับเข้าของการสืบค้นมีดังต่อไปนี้ (1) เป็นการค้นหาและระบุนการศึกษาวิจัยในมนุษย์ที่ได้รับการตรวจทบทวนจากผู้เชี่ยวชาญ (peer reviewed) จัดทำเป็นภาษาอังกฤษและมีการรายงานอาการต่าง ๆ และอาการแสดงต่าง ๆ หรือ (2) พารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยหลังระยะโควิด 19 (ได้รับการประเมินหลังจากที่เริ่มมีอาการตั้งแต่ 2 สัปดาห์ขึ้นไป) ในกลุ่มผู้ป่วยโควิด 19 ทุกประเภทของการศึกษาวิจัยรวมทั้งการศึกษาวิจัยแบบ randomized controlled trials แบบ cohorts และแบบ cross-sectional studies ได้รับการวิเคราะห์ก็ต่อเมื่อผู้ป่วย (ตัวเศษ) เป็นส่วนหนึ่งของ cohort โควิด 19 (ตัวส่วนหรือตัวหาร) ชื่อหัวข้อการศึกษาวิจัย บทคัดย่อ และบทความเต็ม (full text article) ได้รับการคัดกรองอย่างเป็นอิสระโดยผู้เขียน 2 คน (S.L.L. และ T.W.O.) บทความที่แล้วเสร็จสมบูรณ์ (complete article) ได้รับการตรวจทบทวนเพื่อกรณีที่มีความคิดเห็นที่แตกต่างกันในส่วนของการสรุปโดยอิงตามชื่อหัวข้อการศึกษาวิจัยหรือบทคัดย่อ ความคิดเห็นที่แตกต่างกันในส่วนของการสรุปได้รับการปรึกษาหารือแลกเปลี่ยนความคิดเห็นกันในระหว่างผู้เขียนทุกคน เราไม่ได้รวมจดหมายโต้ตอบ บทบรรณาธิการ ผู้วิจารณ์ และความเห็นหรือคำวิจารณ์ เกณฑ์ในการคัดออกได้แก่ (1) การศึกษาวิจัยไม่ได้จัดทำเป็นภาษาอังกฤษ (2) มีผู้ป่วยน้อยกว่า 100 คนในการศึกษาวิจัย เพื่อที่จะประมาณความชุกของผลกระทบระยะยาวในผู้ป่วยโควิด 19 เรา

จำเป็นต้องรวมเอาผู้ป่วยโควิด 19 ชนิดเฉียบพลัน (ทั้งที่มีและไม่มีผลกระทบระยะยาว) เพื่อเป็นตัวหาร ดังนั้นจึงเป็นไปได้ไม่ได้ในการรวมเอากรณีศึกษาต่าง ๆ (โดยปกติทั่วไปมีผู้ป่วยน้อยกว่า 100 คน) ยิ่งตัวหารมีค่าสูงมากขึ้นเท่าไร ความน่าเชื่อถือ (reliability) และความสามารถในการแปลผลสู่ประชากรเป้าหมายหรือการสรุปอ้างอิง (generalizability) ของค่าประมาณการก็ยิ่งสูงขึ้นและค่าความเป็นไปได้ของความลำเอียง (bias) ในการรวมเอาเฉพาะผู้ป่วยที่มีการพัฒนาไปสู่ **โควิด 19 ที่ยืดเยื้อยาวนาน** ที่ยิ่งต่ำลง เราไม่ได้รวมเอาการศึกษาวิจัยที่จัดทำเป็นภาษาอื่นนอกจากภาษาอังกฤษเนื่องจากเราขาดแคลนทรัพยากรในการแปลที่ถูกต้องแม่นยำ

### การดึงเอาข้อมูลและการวิเคราะห์ (Data extraction and analysis)

ข้อมูลได้รับการดึงเอาไปใช้จากนักวิจัยการวิจัยเชิงสังเคราะห์ (review author) จำนวน 5 คน (C.P., A.C., P.R., R.S., S.V.) และคุณภาพของการศึกษาวิจัยแต่ละชิ้นได้รับการประเมินโดยใช้ Health States Quality-Controlled data (QCed) อย่างอิสระโดยนักวิจัยการวิจัยเชิงสังเคราะห์ (review author) 2 คน (S.L.L. และ T.W.O.) index นี้ได้รับการอธิบายและแนะนำจาก MetaXL Guidelines เป็นเรื่องที่เหมาะสมในการที่ประเมินคุณภาพของการศึกษาวิจัยที่ประเมินความชุก ต่อจากนั้นการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องได้รับการตรวจคัดกรองฉบับเต็ม (full-text screening) โดยผู้ตรวจคนเดียวกัน ตัวแปรเชิงพรรณนาที่ถูกรวบรวมได้แก่ ข้อมูลประเทศ (country) บริบทแวดล้อม (setting) เวลาในการติดตาม (follow-up time) ความรุนแรงของโควิด 19 (the severity of COVID-19) ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง (sample size) อายุเฉลี่ย (mean age) และเปอร์เซ็นต์ของเพศภาวะ (percentage of gender) ผลที่ได้ (outcomes) และชื่อที่ใช้ในการอธิบายผลกระทบของโควิด 19 (ตารางเสริม [S1](#))

### ผลลัพธ์ที่ได้ (Outcomes)

ผลลัพธ์ที่ได้รวมเอาการเกิดโรค ความผิดปกติ อาการ อาการแสดง และพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการทั้งหมดที่รายงานเป็นจำนวนและเป็นเปอร์เซ็นต์ ผลลัพธ์ที่ได้ที่น่าสนใจได้แก่ ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของเลือดและผลการตรวจเอกซเรย์ทรวงอกหรือ CT ที่ผิดปกติสำหรับผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนาไวรัส 2 ในบริบทแวดล้อมใด ๆ นอกจากนี้เราได้ประเมินอาการในระบบต่าง ๆ ด้วย เช่น ระบบประสาท ระบบทางเดินหายใจ ระบบทางเดินอาหาร ระบบหัวใจ ระบบต่อมไร้ท่อ ระบบผิวหนัง ตลอดจนระบบการทำงานของตับและไต ในกรณีที่มีการศึกษาวิจัยนั้น ๆ มีการรายงานใน 2 ช่วงเวลา (two time points) เราจะใช้ผลลัพธ์ที่ได้รับการประเมินภายหลังการติดตามครั้งสุดท้าย (most extended follow-up)

### การวิเคราะห์ทางสถิติ (Statistical analysis)

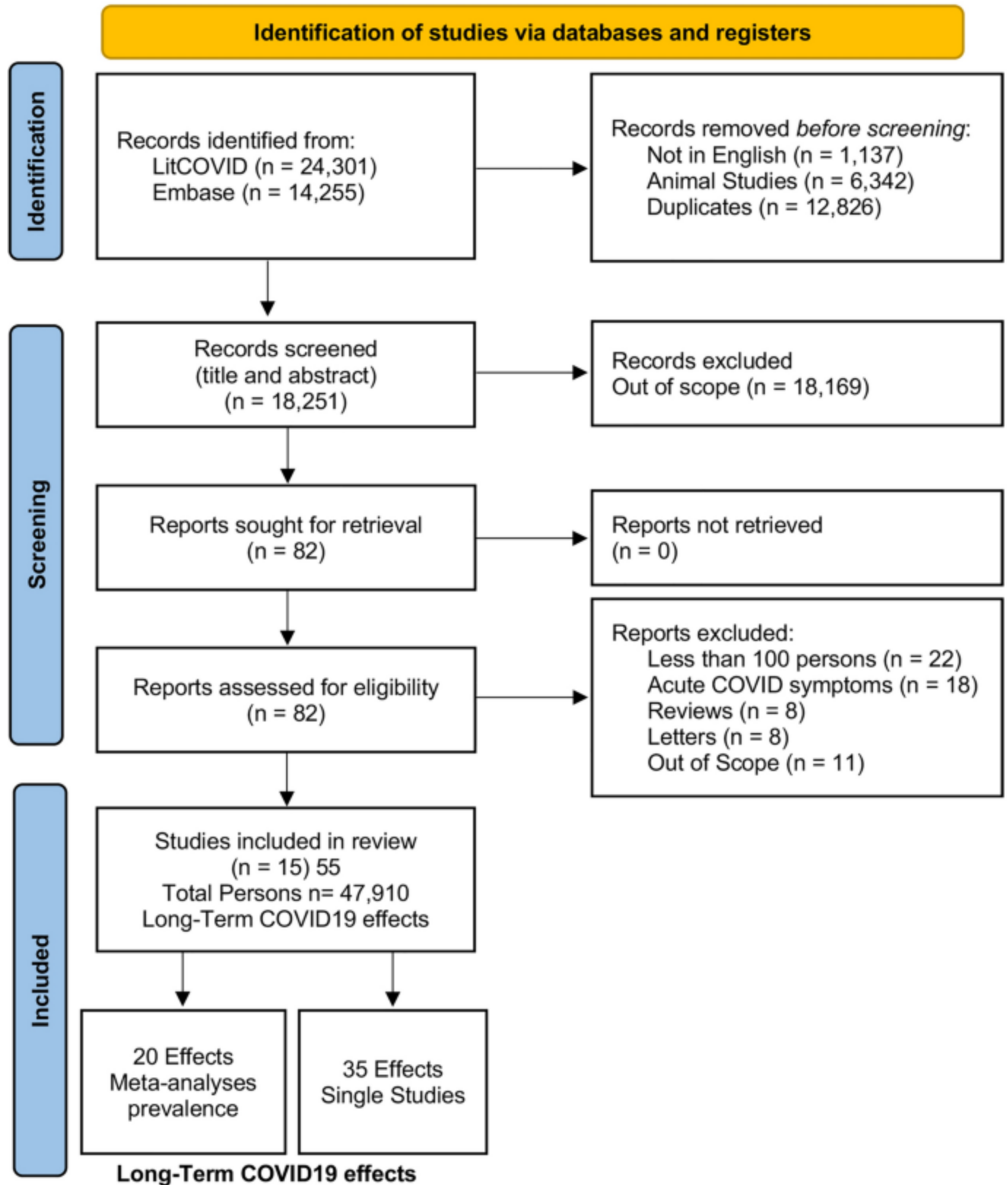
สำหรับผลกระทบที่มีการรายงานในการศึกษาวิจัยเพียงชิ้นเดียว ค่าความชุกจะได้รับการประมาณโดยการหารจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการแต่ละอย่างนั้น ๆ ด้วยจำนวนผู้ป่วยโควิด 19 ทั้งหมดและคูณด้วย 100 เพื่อคำนวณเป็นเปอร์เซ็นต์ สำหรับผลกระทบที่มีการรายงานในการศึกษาวิจัย 2 ชิ้นขึ้นไป ความชุกรวม (pooled prevalence) จะได้รับการ

ประมาณโดยใช้การวิเคราะห์ห่อภิมาณซึ่งใช้แบบจำลอง random-effects model โดยใช้โปรแกรม MetaXL software และ double arcsine transformation<sup>10</sup> ความซุกที่มีช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95% จะได้รับการนำเสนอ ความไม่เป็นเอกพันธ์ (heterogeneity) ได้รับการประเมินโดยใช้สถิติ  $I^2$  statistics และทำตามแนวทางระเบียบปฏิบัติมาตรฐานของ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) เวอร์ชันปี 2020 มีการใช้แบบจำลอง random-effects model สำหรับความไม่เป็นเอกพันธ์ (heterogeneity) ที่คาดไว้ ความไม่เป็นเอกพันธ์ (heterogeneity) ได้รับการประเมินโดยใช้สถิติ  $I^2$  statistics ค่า 25%, 50%, และ 75% สำหรับค่าสถิติ  $I^2$  เป็นตัวแทนความไม่เป็นเอกพันธ์ (heterogeneity) ระดับต่ำ ระดับปานกลาง และระดับสูง ตามลำดับ มีการวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis) เพื่อประเมินการมีส่วนร่วมของการศึกษาวิจัยแต่ละชิ้น ถึงแม้ว่าไม่มีคำจำกัดความ (definition) หรือผลกระทบใด ๆ (effect) ที่ได้รับการระบุไว้ก่อนล่วงหน้า (pre-specified) แต่ผลกระทบและคำจำกัดความทั้งหมดก็ได้รับการระบุหรือกำหนดผ่านทางการศึกษาวิจัยที่ได้รับการระบุแต่ละชิ้น ความลำเอียงในการตีพิมพ์เผยแพร่ (publication bias) ของการศึกษาวิจัยที่ได้รับการคัดเลือกได้รับการประเมินโดยการพล็อตกราฟรูกววย (funnel plot) และการวิเคราะห์ต่อมาภายหลัง คุณภาพของการศึกษาวิจัยแต่ละชิ้นได้รับการประเมินและอธิบายโดยใช้ MetaXL Guidelines ซึ่งมีความเฉพาะเจาะจงในการประเมินคุณภาพของการศึกษาวิจัยที่มีการประมาณความซุก คำอธิบายของสิ่งที่ได้รับการพิจารณาอยู่ในตารางเสริม [S1](#)

## ผลการศึกษาวิจัย (Results)

ชื่อหัวข้อการศึกษาวิจัยและบทคัดย่อของการศึกษาวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 18,251 ชิ้นที่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่ได้รับการตรวจคัดกรอง ในจำนวนนี้มีการศึกษาวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่อีกจำนวน 82 ชิ้นที่ได้รับการตรวจทบทวนสำหรับคัดที่ซ้ำซ้อนออกไปและสำหรับการประเมินคุณสมบัติเบื้องต้นของชื่อหัวข้อการศึกษาวิจัยและบทคัดย่อของบทความทั้งหมดโดยอิงตามเกณฑ์คุณสมบัติ มีการศึกษาวิจัยจำนวน 19 ชิ้นที่ถูกคัดออกไปเพราะว่าเป็นการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยน้อยกว่า 100 คน เพราะฉะนั้นจึงมีการศึกษาวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 15 ชิ้นที่ได้รับการคัดเลือกเพื่อทำการวิเคราะห์ ขั้นตอนกระบวนการในการคัดเลือกได้รับการนำเสนอในภาพประกอบที่ [1](#)

### ภาพประกอบที่ 1



การคัดเลือกการศึกษาวิจัยตามแผนภาพของ Preferred items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) จากการศึกษาวิจัยที่ได้รับการระบุจำนวนทั้งสิ้น 15,917 ชิ้น และภายหลัง



การพิจารณาตามเกณฑ์รับเข้าและเกณฑ์คัดออกมีการศึกษาวิจัยจำนวน 15 ชิ้นที่รวมอยู่ในการสังเคราะห์เชิงปริมาณนี้

ลักษณะเฉพาะตัวของการศึกษาวิจัยที่รวมเข้าในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ (Characteristics of the included studies)

มีการศึกษาวิจัยจำนวน 8 ชิ้นจากสหภาพยุโรปและอังกฤษ 3 ชิ้นจากสหรัฐอเมริกา และจากออสเตรเลีย จีน อียิปต์ และเม็กซิโกประเทศละหนึ่งชิ้น (ตารางที่ 1) จำนวนของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามในการศึกษาวิจัยเหล่านี้มีตั้งแต่ 102 จนถึง 44,799 คน ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 17 จนถึง 87 ปี ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย (patient follow-up time) ตั้งแต่ 14 จนถึง 110 วัน มีการศึกษาวิจัยจำนวน 10 ชิ้นที่เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยโดยใช้การสำรวจที่ผู้ป่วยเป็นผู้รายงานเอง (self-reported survey) 2 ชิ้นที่เก็บข้อมูลจากเวชระเบียน และ 3 ชิ้นที่เก็บข้อมูลจากการประเมินผลทางคลินิก (clinical evaluation) ในจำนวนการศึกษาวิจัย 15 ชิ้นนี้มีอยู่ 6 ชิ้นเท่านั้นที่รวมเอาเฉพาะผู้ป่วยที่เข้าพักรับการรักษาตัวจากโรคโควิด 19 ในโรงพยาบาล ส่วนที่เหลือมีการผสมระหว่างผู้ป่วยโควิด 19 ที่มีอาการต่ำ ๆ อาการปานกลาง และอาการรุนแรง ไม่มีการศึกษาวิจัยชิ้นใดที่ใช้ตัวอย่างผู้ป่วยซ้ำซ้อนกัน (overlapping samples) มีการวิเคราะห์หิเทอโรเจนีซิตี (heterogeneity) ในระดับต่ำ ๆ ( $I^2 < 25\%$ ) 2 ครั้ง ที่แสดงความไม่เป็นเอกพันธ์ (heterogeneity) ในระดับปานกลาง ที่เหลือมีความไม่เป็นเอกพันธ์ (heterogeneity) ในระดับสูง ๆ ( $I^2 > 75\%$ )

ตารางที่ 1. ลักษณะเฉพาะตัวของการศึกษาวิจัยทั้งหมดที่รวมเข้าในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ (Characteristics of all included studies)

Author <sup>a</sup>	Country	Setting	Follow-up timepoint mean	Population	Sample size (n)	Age mean (SD)range	Sex % male	Outcomes
Andrews <sup>1</sup>	UK, Italy	Multicenter, validated survey	52 days	Mild to moderate health care workers	114	Median 38	24.6	Hyposmia, anosmia
Carfi <sup>2</sup>	Italy	Single center, clinical and survey	60 days	Hospitalized	143	56.5 (19-84)	63	Fatigue, dyspnea, sputum, lack of taste
Carvalho-Schneider <sup>3</sup>	France	University hospital, phone survey	60 days	Mild, moderate, and severe	150	49 (44-64)	44	Weight loss > 5%, cutaneous signs
Chopra <sup>4</sup>	USA	Multicenter, medical records	60 days	Hospitalized, and ICU	488	62	51.8	Persistent symptoms, tightness/wheezing when asleep etc.
Galvan-Tejada <sup>5</sup>	Mexico	Questionnaire in 3 cities, survey	31 days	NA	141	39	49	Chills, dyspnea
Garrigues <sup>6</sup>	France	Single center, validated surveys	110 days	Hospitalized and ICU	120	63.2	62.5	Cough, chest pain
Horvath <sup>7</sup>	Australia	Health database, survey	83 days	Mild, moderate	102	45 (17-87)	40	Anosmia, ageusia
Kamal <sup>8</sup>	Egypt	General population, survey	NR	80% mild 15% moderate 5% severe ICU	287	32.3 (20-60)	35.9	Fatigue, anxiety, tinnitus, intermittent renal failure, myalgia

Mandal <sup>a</sup>	UK	3 hospitals, survey	Median 54 days	59% oxygen 14.5% ICU 7.1% intubation 26% mild 41% moderate 30% severe	384	59.9 (± 16.1)	62	Breathlessness, radiograph, po
Munro <sup>a</sup>	UK	University hospitals, clinical	8 weeks	Hospitalized	121	64 (44-82)	87.5	Changes in hea
Sonnweber <sup>a</sup>	Austria	Multicenter, clinical and laboratory	100 days	75% Hospitalized 50% oxygen 25% outpatient Mild (N = 36), moderate (N = 37), severe (N = 40), critical (N = 32)	145 and 135	57 (50-70)	55	Dyspnea, cough, diffusing capac
Taquet <sup>a</sup>	USA	Electronic health records, electronic health records	Range 14-90 days	No previous history of psychiatric disorders	44,779	49.3 (19.2)	45.1	New: psychiatri (PTSD, panic dis
Tenforde <sup>a</sup>	USA	CDC multistate telephone interview nationwide, survey	Range 14-21 days	Symptomatic outpatient	270	18-50	48	Vomiting, confu, loss of taste, ch
Townsend <sup>a</sup>	Ireland	Outpatient clinic, validated survey	Range 56 days-12 weeks	Mild, moderate symptomatic, outpatient, and 55.5% hospital	128	49.5	46.1	Fatigue (only sy
Xiong <sup>a</sup>	China	Single center, survey	97 days	Hospitalized	538	52 (41-62)	45.5	General sympto alopecia

1. NR not reported.

ประชากรได้รับการกำหนดขอบเขตที่ดี (well defined) อย่างไรก็ตามการศึกษาวิจัยส่วนใหญ่มีผู้ป่วยที่มีอาการต่ำ ๆ อาการรุนแรงปานกลาง และอาการรุนแรงมากผสมปนกัน ไม่มีการศึกษาวิจัยขึ้นใดที่มีการจัดแบ่งเป็นชั้น ๆ ตามระดับความรุนแรงที่ต่างกัน ระยะเวลาในการสังเกตเก็บข้อมูลก็ได้รับการกำหนดขอบเขตที่ดี (well defined) อย่างไรก็ตามไม่มีการศึกษาวิจัยขึ้นใดที่แสดงผลโดยการแบ่งเป็นชั้น ๆ โดยการสังเกต ดังนั้นจึงเป็นไปได้ในการระบุแหล่งต้นตอของความไม่เป็นเอกพันธ์ (source of heterogeneity) และเป็นไปไม่ได้ในการประเมินว่าแต่ละอาการคงอยู่ยาวนานมากน้อยแค่ไหน มีการศึกษาวิจัยอยู่ 7 ชิ้นที่ไม่ได้อธิบายระบบที่ใช้ในการบันทึกอาการในรายละเอียด และส่วนใหญ่เป็นการรายงานย้อนหลังโดยตัวผู้ป่วยเอง คะแนนสูง ๆ ตกเป็นของการศึกษาวิจัยที่มีการสัมภาษณ์ มีการรวมเอาการสำรวจแบบ multi-sites surveys และมีการรายงานความทุกข์เป็นคะแนน การศึกษาวิจัยทั้งหมดมีคะแนนสูงกว่า 8 (จากคะแนนเต็ม 11 คะแนน)

ความผิดปกติของพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการ (Abnormalities of laboratory parameters)

พารามิเตอร์ที่สามารถวัดได้ ได้แก่ พารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการที่มีค่าสูง ๆ (elevated laboratory parameters) 6 ชนิด สังเกตพบผลการตรวจเอ็กซเรย์ทรวงอกหรือ CT ที่ผิดปกติใน 34% ของผู้ป่วย (95% CI 27-42) ตัวบ่งชี้ (marker) ที่ได้รับรายงานว่ามีค่าสูง (elevated) ได้แก่ D-dimer (20%, 95% CI 6-39), N-terminal (NT)-pro hormone BNP (NT-proBNP), (11%, 95% CI 6-17), C-reactive protein (CRP) (8%, 95% CI 5-12), serum ferritin (8% 95% CI 4-14), procalcitonin (4% 95% CI 2-9) และ interleukin-6 (IL-6) (3% 95% CI 1-7) (ตารางที่ 2, ภาพประกอบที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลกระทบระยะยาวในผู้ป่วยที่มีผลสืบเนื่องจากการติดเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 หลังระยะเฉียบพลัน (Long-term effects in PASC patients)



	Studies	Cases
<b>Clinical manifestations</b>		
1 or > symptoms	7	1403
Fatigue	7	1042
Headache	2	261
Attention disorder	1	32
Hair loss	2	178
Dyspnea	9	584
Ageusia	4	108
Anosmia	6	210
Post-activity polypnea	1	115
Joint pain	4	191
Cough	7	465
Sweat	2	144
Nausea or vomit	1	22
Chest pain/discomfort	6	264
Memory loss	3	320
Hearing loss or tinnitus	2	64
Anxiety	4	2288
Depression	4	182
Digestive disorders	1	15
Weight loss	1	15
Cutaneous signs	1	15
Resting heart rate increase	1	60
Palpitations	1	14
General pain	1	17
Intermittent fever	1	32
Sleep disorder	5	1036

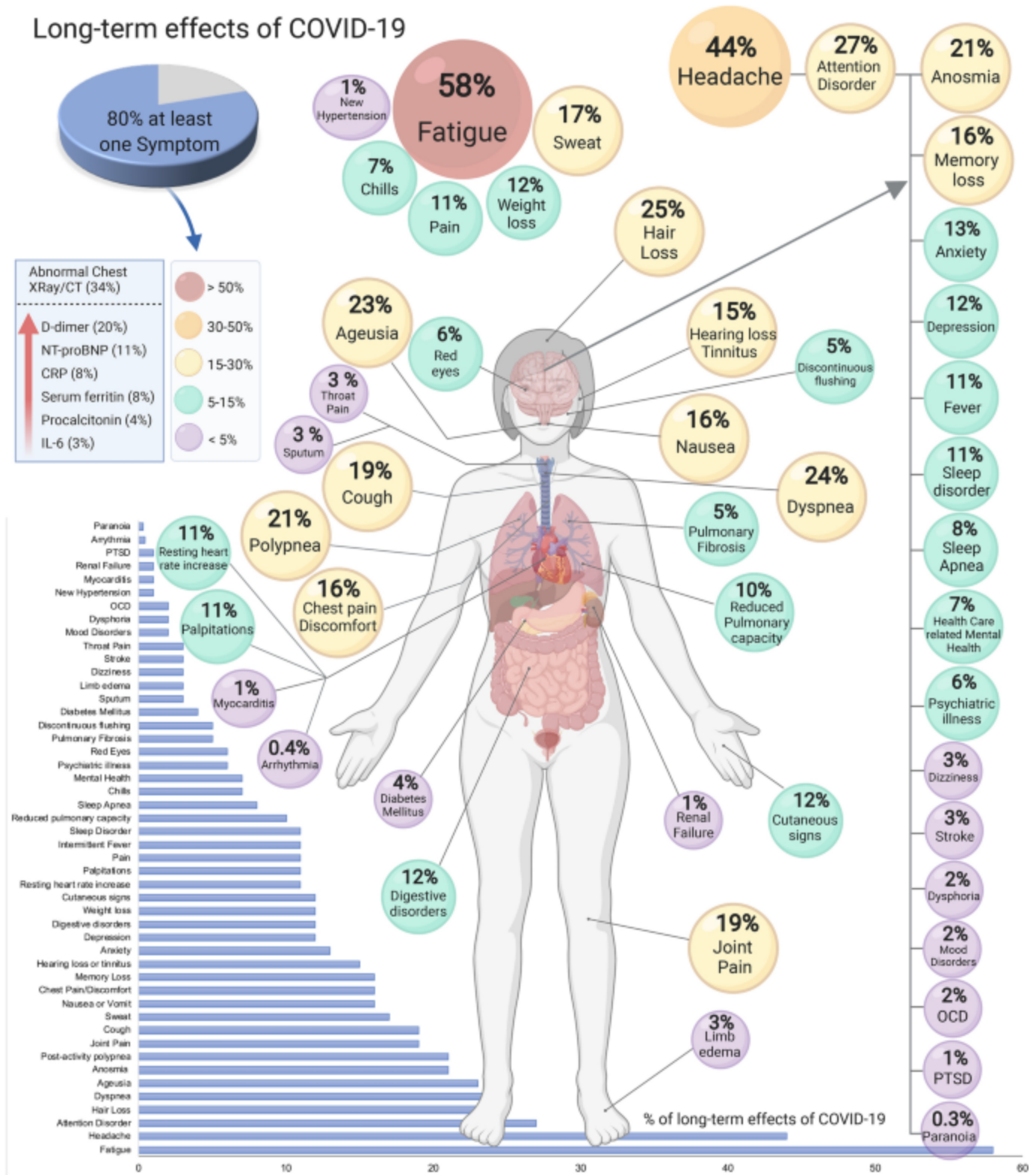
Reduced pulmonary diffusing capacity	1	14
Sleep apnea	1	34
Chills	2	44
Health care related mental health	1	28
Psychiatric illness	1	2597
Red eyes	1	8
Pulmonary fibrosis	1	14
Discontinuous flushing	1	26
Diabetes mellitus	1	12
Sputum	1	16
Limb edema	1	14
Dizziness	1	14
Stroke	1	8
Throat pain	1	17
Mood disorders	1	896
Dysphoria	1	9
Obsessive compulsive disorder (OCD)	2	15
New hypertension	1	7
Myocarditis	1	4
Renal failure	1	4
Post-traumatic stress disorder (PTSD)	1	2
Arrhythmia	1	1
Paranoia	1	1
<b>Lab tests and other examinations</b>		
Abnormal chest X-ray/CT	2	188
Elevated D-dimer	2	134
Elevated NT-proBNP	1	16
Elevated C-reactive protein	2	44

Elevated serum ferritin	1	12
Elevated procalcitonin	1	6
Elevated IL-6	1	4

1. Random effects weighted by quality effects model MetaXL for 2 or more studiesC-reactive protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), D-dimer, NT-proBNP, serum ferritin, N-terminal (NT)-pro hormone BNP (NT-proBNP).

## ภาพประกอบที่ 2

## Long-term effects of COVID-19



Long-term effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19). The meta-analysis of the studies included an estimate for one symptom or more reported that 80% of the patients with COVID-19 have long-term symptoms. CRP C-reactive protein, CT computed tomography, IL-6 Interleukin-6, NT-proBNP (NT)-pro

hormone BNP, OCD Obsessive Compulsive Disorder, PTSD Post-traumatic stress disorder. This figure was created using Biorender.com.

## ความชุกของผลกระทบระยะยาวในผู้ป่วยโควิด 19 (Prevalence of long-term effects in COVID-19 patients)

เราได้ระบุผลกระทบระยะยาวที่สัมพันธ์กับโควิด 19 จำนวนทั้งสิ้น 55 อย่างในวรรณกรรมที่เราทบทวน (ตารางที่ 2) ผลกระทบส่วนใหญ่สอดคล้องกันกับอาการทางคลินิก เช่น อ่อนเพลียไม่มีแรง ปวดศีรษะ ปวดข้อต่อ การสูญเสียการรับกลิ่น การสูญเสียการรับรู้รส เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีโรคบางอย่าง เช่น โรคหลอดเลือดสมอง โรคเบาหวาน รวมด้วย ตารางที่ 2 นำเสนอความชุกของผลกระทบทั้งหมดที่มีการรายงาน ซึ่งมีความเป็นไปได้ในการวิเคราะห์ห่อภิรมาน 21 ครั้ง สำหรับในส่วนที่เหลือความชุกได้รับการประมาณการโดยใช้ผู้ป่วยกลุ่มเดียว (one cohort) การวิเคราะห์ห่อภิรมานของการศึกษาวิจัย ( $n = 7$ ) ที่รวมเอาค่าประมาณการสำหรับอาการตั้งแต่ 1 อย่างขึ้นไปรายงานว่า 80% ของผู้ป่วยโควิด 19 (95% CI 65–92) มีอาการระยะยาว

## ความชุกโดยรวมของอาการที่พบบ่อยที่สุด (Overall prevalence of most common symptoms)

อาการที่พบได้มากที่สุด 5 อย่างได้แก่ อาการอ่อนเพลียไม่มีแรง (58%, 95% CI 42–73) อาการปวดศีรษะ (44%, 95% CI 13–78) อาการสมาธิสั้น (attention disorder) (27% 95% CI 19–36) ผม่วง (25%, 95% CI 17–34) และอาการหายใจลำบาก (24%, 95% CI 14–36) (ตารางที่ 2, ภาพประกอบที่ 2) อาการอื่น ๆ สัมพันธ์เกี่ยวข้องกับโรคปอด (อาการไอ แน่นหน้าอก ขัดความสามารถในการแลกเปลี่ยนก๊าซออกซิเจนและก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ของปอดลดลง โรคหุดหายใจขณะนอนหลับ และโรคพังผืดที่ปอด) อาการเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด (หัวใจเต้นผิดจังหวะ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด) อาการเกี่ยวกับระบบประสาท (ภาวะสมองเสื่อม ภาวะซึมเศร้า (depression) วิตกกังวล (anxiety) สมาธิสั้น (attention disorder) โรคย้ำคิดย้ำทำ) และอาการอื่น ๆ ซึ่งไม่เฉพาะเจาะจง เช่น ผม่วง หูอื้อหรือมีเสียงดังในหู เหงื่อออกตอนกลางคืน (ตารางที่ 2, ภาพประกอบที่ 2, ภาพประกอบเสริม S1) มีการศึกษาวิจัยสองสามชิ้นรายงานว่าอาการอ่อนเพลียไม่มีแรงพบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยเพศหญิง และมีการศึกษาวิจัยหนึ่งชิ้นที่รายงานว่า อาการหายใจลำบาก ๆ หลังจากทำกิจกรรม และอาการเส้นผม่วงเป็นหย่อม ๆ พบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วยเพศหญิง 4.24 การศึกษาวิจัยที่เหลือนอกจากนี้ไม่ได้แสดงผลเป็นชั้น ๆ ตามอายุหรือเพศ

## การอภิปราย (Discussion)

บทปริทัศน์หรือการทบทวนให้ความเห็นอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิรมานนี้แสดงให้เห็นว่า 80% ของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวินิจฉัยยืนยันว่าเป็นโรคโควิด 19 (95% CI 65–92) ยังคงมีผลกระทบโดยรวมอย่างน้อยหนึ่งอาการหลังพ้นช่วงระยะเวลา 2 สัปดาห์นับจากที่มีการติดเชื้อเฉียบพลัน เมื่อรวมกันทั้งหมดแล้วผลกระทบเหล่านี้มีจำนวนทั้งสิ้น

55 อาการด้วยกันที่ได้รับการระบุ ซึ่งรวมทั้งอาการ อาการแสดง และพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการ โดยที่อาการอ่อนเพลียไม่มีแรง การสูญเสียการรับกลิ่น การทำงานของปอด ผิดปกติ ผลการตรวจเอ็กซเรย์ทรวงอกหรือ CT ที่ผิดปกติ และความผิดปกติของระบบประสาทเป็นอาการที่พบได้มากที่สุด (ตารางที่ 1, ภาพประกอบที่ 2) อาการส่วนใหญ่มีความคล้ายคลึงกับอาการที่เกิดขึ้นในระหว่างระยะเฉียบพลัน (acute phase) ของโควิด 19 อย่างไรก็ตามเนื่องจากการสำรวจทั้งหมดนี้มีการกำหนดระบุ (อาการหรือผลกระทบ) ไว้แล้วล่วงหน้า ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่จะมีผลกระทบอื่น ๆ ซึ่งยังไม่ได้รับการระบุ ในย่อหน้าต่อจากนี้ไปเราจะอภิปรายเกี่ยวกับอาการที่พบมากที่สุด เพื่ออธิบายให้เห็นว่าแต่ละอาการจะสามารถมีความสลับซับซ้อนมากขึ้นเพียงใด อย่างไรก็ตามก็ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยต่อไปเพื่อให้เข้าใจแต่ละอาการแยกเป็นแต่ละอย่าง และเข้าใจความเกี่ยวข้องเชื่อมโยงกันกับอาการอื่น ๆ อาการที่พบได้มากที่สุด 5 อย่างได้แก่ อาการอ่อนเพลียไม่มีแรง (58%) อาการปวดศีรษะ (44%) อาการสมาธิสั้น (27%) ผม่วง (25%) และอาการหายใจลำบาก (24%) การฟื้นตัวจากโควิด 19 จึงควรพิจารณาในเรื่องเหล่านี้ด้วย ไม่ใช่แค่เพียงการตรวจเช็คร่างกายเพื่อการออกจากโรงพยาบาลหรือการที่มีผลการตรวจหาเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัสเป็นลบหรือมีผลการตรวจหาแอนติบอดีเป็นบวกเท่านั้น [25](#)

อาการอ่อนเพลียไม่มีแรง (58%) เป็นอาการที่พบได้มากที่สุดของโควิด 19 **ที่ยืดเยื้อยาวนาน**และที่เฉียบพลัน [23](#) อาการนี้ยังคงมีอยู่แม้แต่หลังจาก 100 วันนับจากเริ่มมีอาการแรกของโควิด 19 แบบเฉียบพลัน [4:23](#) นอกจากนี้ยังมีอาการต่าง ๆ เช่น กลุ่มอาการหายใจลำบากเฉียบพลัน (acute respiratory distress syndrome หรือ ARDS) ซึ่งมีการสังเกตพบหลังจากผ่านไปหนึ่งปี มากกว่าสองในสามของผู้ป่วยที่มีอาการนี้รายงานว่ามีอาการอ่อนเพลียไม่มีแรงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก [26](#) อาการที่สังเกตพบในผู้ที่หายป่วยจากโควิด 19 (post-COVID-19 patients) มีความคล้ายคลึงเป็นบางส่วนกับกลุ่มอาการอ่อนล้าเรื้อรัง (chronic fatigue syndrome หรือ CFS) ซึ่งมีอาการอ่อนเพลียไร้ความสามารถอย่างรุนแรง (severe incapacitating fatigue) อาการปวด อาการสมองเสื่อม (neurocognitive disability) อาการนอนหลับยาก อาการต่าง ๆ ที่สื่อถึงภาวะบกพร่องทางระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic dysfunction) ตลอดจนการเสื่อมถอยแอ่งของอาการโดยรวม หลังจากเพิ่มการทำกิจกรรมทางกายและ/หรือกิจกรรมที่ใช้ความคิดความเข้าใจเพียงเล็กน้อย [27:28:29:30:31](#) อาการเหนื่อยล้าเรื้อรัง (Myalgic encephalomyelitis หรือ ME หรือ CFS) เป็นภาวะทางคลินิกที่ซับซ้อนและเป็นที่ยกเถียงกันที่ยังไม่ทราบต้นเหตุที่แท้จริง และ 90% ของอาการนี้ไม่ได้รับการตรวจวินิจฉัย [32](#) ต้นเหตุที่เป็นไปได้ของอาการเหนื่อยล้าเรื้อรังได้แก่ ไวรัส ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (immune dysfunction) ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม (endocrine-metabolic dysfunction) ตลอดจนปัจจัยทางจิตประสาท (neuropsychiatric factors) เชื่อกันว่าเกี่ยวข้องกับอาการเหนื่อยล้าเรื้อรังได้แก่เชื้อไวรัสชนิด Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, enterovirus, และ herpesvirus [33](#) เป็นที่สนใจในการคาดเดาว่าเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 เป็นต้นเหตุอย่างหนึ่งของอาการนี้

มีอาการทางจิตประสาท (neuropsychiatric symptoms) หลายอาการที่ได้รับการรายงาน ได้แก่ อาการปวดศีรษะ (44%) อาการสมาธิสั้น (attention disorder) (27%) และการสูญเสีย



เสียการรับกลิ่น (anosmia) (21%) อาการอื่น ๆ ที่ได้รับการรายงานแต่ไม่ได้รวมอยู่ในการตีพิมพ์เผยแพร่ได้แก่ ภาวะสมองล้า (brain fog) และความผิดปกติของเส้นประสาท (neuropathy) [34-35](#) สาเหตุของอาการทางจิตประสาท (neuropsychiatric symptoms) ในผู้ป่วยโควิด 19 มีความสลับซับซ้อนและมีปัจจัยหลายอย่างประกอบ อาการเหล่านี้อาจจะเกี่ยวข้องกับผลกระทบโดยตรงจากการติดเชื้อ โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) (รวมทั้งภาวะการแข็งตัวของเลือดง่ายกว่าปกติ (hypercoagulation)) [36](#) ภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia) ผลข้างเคียงจากยา ตลอดจนลักษณะทางด้านสังคมของการเจ็บป่วยที่มีความร้ายแรงถึงตายได้ [37](#) ผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่มีความเสี่ยงในการที่จะได้รับการตรวจวินิจฉัยใหม่ ๆ ว่ามีอาการของโรคทางจิตเวช (psychiatric disorder) มากถึงสองเท่าหลังจากได้รับการตรวจวินิจฉัยว่าเป็นโควิด 19 [37](#) และอาการทางจิตเวชที่พบได้มากที่สุดที่ได้รับการนำเสนอได้แก่ โรควิตกกังวล (anxiety disorder) โรคนอนไม่หลับ (insomnia) และภาวะสมองเสื่อม (dementia) ปัญหาสุขภาพการนอนหลับ (sleep disturbances) อาจจะส่งผลให้มีการแสดงอาการของโรคทางจิตเวช (psychiatric disorder) ได้ [38](#) ผู้ป่วยที่ฟื้นตัวจากโควิด 19 ทุกรายจึงควรได้รับการตรวจวินิจฉัยและการบำบัดรักษาอาการทางจิตประสาทอย่างทันทั่วทั้งที่ การเพิ่มขึ้นของรูปแบบการดูแลสุขภาพจิตในโรงพยาบาลและในชุมชนเป็นสิ่งจำเป็นในระหว่างและภายหลังการระบาดของโควิด 19 อาการผมร่วงหลังจากป่วยเป็นโรคโควิด 19 สามารถพิจารณาว่าเป็นภาวะผมร่วงทั่ว ๆ อย่างฉับพลัน (telogen effluvium) ซึ่งเป็นภาวะผมร่วงกระจายทั่ว ๆ หลังจากมีสิ่งทีกระตุ้นให้เกิดความตึงเครียดอย่างเป็นระบบที่สำคัญ (important systemic stressor) หรือมีการติดเชื้อ การเปลี่ยนแปลงของรุกรูขุมขนก่อนเวลาอันสมควรเป็นสาเหตุทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงจากช่วงระยะการเจริญเติบโต (anagen) ไปสู่ช่วงระยะพักนอน (telogen) เป็นสภาวะที่มีการจำกัดตัวเองซึ่งเกิดขึ้นประมาณ 3 เดือนแต่ก็สามารถทำให้เกิดความทุกข์ใจได้ [39](#)

อาการหายใจลำบาก (dyspnea) และอาการไอพบใน 24% และ 19% ของผู้ป่วยตามลำดับ (ตารางที่ [2](#), ภาพประกอบที่ [2](#)) นอกจากนี้มีการพบความผิดปกติของ CT scan ปอดใน 35% ของผู้ป่วยแม้ว่าหลังจากเริ่มป่วยนานถึง 60-100 วัน ในการศึกษาวิจัยติดตามผล (follow-up study) ที่ทำในประเทศจีนกับผู้ป่วยโควิด 19 ไม่วิกฤติที่เข้ารับการพักรักษาตัวในโรงพยาบาล พบว่าเกือบจะสองในสามของผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงของภาพถ่ายรังสีหลังออกจากโรงพยาบาลมาแล้วถึง 90 วัน [40](#) ถึงแม้ว่าส่วนใหญ่ของการศึกษาวิจัยที่มีอยู่ไม่ได้รวมเอาข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับความผิดปกติของปอดหรือความผิดปกติของภาพถ่ายรังสีแต่สิ่งที่พบก็บ่งชี้ถึงภาวะหรือสภาพที่ดีขึ้นหรือการหายจากความผิดปกติของ CT scan ข้อมูลก่อนหน้านี้ที่ได้จากผู้ที่หายป่วยจากโรคปอดบวมซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสตัวอื่น [41-42](#) ก็พบว่าการเปลี่ยนแปลงของภาพถ่ายรังสีตลกค้างอยู่ ความผิดปกติในการทำงานของปอด เช่น ความสามารถในการแลกเปลี่ยนก๊าซในปอด (diffusion capacity) ที่ลดลงสำหรับก๊าซคาร์บอนมอนอกไซด์ก็พบใน 10% ของผู้ป่วยในการวิเคราะห์ห่อถึมานี้ ถึงแม้ว่าสิ่งที่ค้นพบนี้ไม่ได้สูงเหมือนกับในการศึกษาวิจัยชิ้นอื่น ๆ ที่มีอยู่ซึ่งผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากโควิด 19 หรือซาร์สซึ่งค่าประมาณการของความผิดปกติของปอด (lung dysfunction) อยู่ที่ 53% และ 28% ตามลำดับ [43-44](#) เหตุผลที่อยู่เบื้องหลังความแตกต่างเหล่านี้อาจจะมาจากช่วงระยะเวลาในการติดตามผลที่แตกต่างกัน ค่าจำกัดความของคำว่าความผิดปกติของปอด (pulmonary dysfunction) หรือลักษณะเฉพาะตัวของกลุ่มประชากรผู้ป่วย แต่ถึงอย่างไรก็ตามสิ่งที่ค้นพบเกี่ยวกับ

ภาพถ่ายรังสีที่ตกค้างอยู่ (residual radiographic findings) หรือความผิดปกติในการทำงานของปอด (lung function abnormalities) จำเป็นจะต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไปเกี่ยวกับความเกี่ยวข้องทางคลินิกและผลที่ตามมาในระยะยาว

การทำลายเนื้อเยื่อ (tissue damage) ชนิดพึ่งภูมิคุ้มกัน (immune-mediated) ในโควิด 19 เกี่ยวข้องกับการตอบสนองชนิดพึ่งเซลล์และการตอบสนองโดยการใช้สารน้ำ (cellular and humoral responses) แต่ว่าภูมิคุ้มกันต่อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 และการป้องกันการติดเชื้อซ้ำหรือ final viral<sup>40,45</sup> clearance ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด นอกจากนี้เหตุผลที่ว่าเพราะเหตุใดผู้ป่วยบางคนมีอาการระยะยาวหลังจากป่วยเป็นโควิด 19 ยังมีความคลุมเครือไม่แน่นอน เรื่องนี้อาจจะอธิบายได้เป็นบางส่วนโดยปัจจัยที่เป็น host-controlled factors ซึ่งมีอิทธิพลต่อการติดเชื้อไวรัส ซึ่งได้แก่ พันธุกรรมที่จะเป็นได้ง่าย (genetic susceptibility) อายุของ host ขณะที่เกิดการติดเชื้อ ขนาด (dose) และช่องทาง (route) ของการติดเชื้อ การชักนำของเซลล์และโปรตีนด้านการอักเสบ (anti-inflammatory cells and proteins) การติดเชื้อที่มีอยู่หรือเกิดขึ้นในเวลาเดียวกัน (concurrent infection) ตลอดจนการรับสัมผัสกับเชื้อที่เป็น cross-reactive agents เป็นต้น ยังคงไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าเชื้อซาร์สโคโรนาไวรัส 2 สามารถทำให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อได้อย่างเป็นรูปธรรม ซึ่งนำไปสู่รูปแบบการเกิดโรคเรื้อรังอย่างเช่น โรคเรื้อรังในระหว่างช่วงการพักฟื้นซึ่งสังเกตพบได้ในกรณีเชื้อไวรัสชนิดอื่น ๆ เช่น เชื้อไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่องในมนุษย์ (HIV) ไวรัสตับอักเสบซี (HCV) ไวรัสตับอักเสบบี (HBV) และ herpesviruses บางชนิดหรือไม่

มีการศึกษาวิจัยขึ้นหนึ่งที่ถูกคัดออกไปเนื่องจากไม่มีตัวส่วนหรือตัวหาร (denominator) ดังนั้นจึงเป็นไปได้ที่จะประมาณการความชุก <sup>46</sup> ในการศึกษาวิจัยที่ว่านี้ผู้เขียนได้ทำการสำรวจกลุ่มผู้ใช้เฟซบุ๊กที่เคยป่วยเป็นโควิด 19 และเปรียบเทียบกับอาการของผู้ป่วยที่เข้าพักการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง ผู้เขียนได้สรุปว่าทั้งสองกลุ่มมีอาการในช่วง 3 เดือนหลังจากป่วยเป็นโควิด 19 อาการที่ไม่มีการกล่าวถึงใด ๆ เลยในบทความที่เราทำการศึกษาค้นคว้าได้แก่ อาการน้ำหนักลดอย่างฮวบฮาบ ปวดหูตามีปัญหา จาม จมูกเย็น รู้สึกแสบร้อนบริเวณหลอดลม วิงเวียนศีรษะ ใจสั่น รู้สึกปวดแสบปวดร้อนบริเวณปอด ปวดบริเวณระหว่างกระดูกสะบัก กลุ่มอาการโรคโซเกร็น เวียนศีรษะแบบบ้านหมุน ปวดเมื่อยตามเนื้อตัว ตลอดจนรู้สึกสับสน <sup>3,12</sup>

ผลที่ได้จากการประเมินในการศึกษาวิจัยขึ้นนี้สอดคล้องกันกับความรู้ทางวิทยาศาสตร์ขณะนี้เกี่ยวกับเชื้อโคโรนาไวรัสชนิดอื่น ๆ เช่นไวรัสที่ทำให้เกิดโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรงหรือซาร์ส และโรคเมอร์ส ซึ่งทั้งสองโรคนี้มีลักษณะเฉพาะทางคลินิกอย่างเดียวกันกับโรคโควิด 19 รวมทั้งอาการหลังป่วย (post symptoms) ด้วย ยกตัวอย่างเช่น การศึกษาวิจัยในผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากโรคซาร์สแสดงให้เห็นความผิดปกตินานเป็นเดือน ๆ ภายหลังการติดเชื้อ ภายหลังการติดตามอาการ 1 ปี พบว่า 28% ของผู้ป่วยที่รอดชีวิตมีการทำงานของปอดลดลงและมีอาการแสดงของพังผืดที่ปอด<sup>44,47,48</sup> นอกจากนี้

นี้ผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากโรคเมอร์สก็มีพังผืดที่ปอดเช่นกัน (33%)<sup>49</sup> ในส่วนของอาการทางจิตเวชการศึกษาวิจัยได้รายงานการพบอาการซึมเศร้า วิตกกังวล รวมทั้งภาวะป่วยทางจิตจากเหตุการณ์รุนแรง (post-traumatic stress disorder หรือ PTSD) ในระดับสูง [37](#) ในระยะยาวกับผู้ที่เคยติดเชื้อโคโรนาไวรัสชนิดอื่น ๆ มาก่อนหน้านี้

เพื่อเป็นการประกันว่าบุคลากรทางการแพทย์ นักวิจัยและนักการศึกษาในอนาคตรับรู้เกี่ยวกับผลกระทบของโควิด 19 ในระยะยาวซึ่งเกี่ยวข้องเฉพาะเจาะจงกับเพศและช่วงอายุ เป็นสิ่งจำเป็นที่จะต้องจัดแบ่งกลุ่มตามตัวแปรเหล่านั้นเพื่อให้สามารถตัดสินใจได้ดีขึ้นเกี่ยวกับการตรวจวินิจฉัยเพื่อป้องกันและจัดการโรค

ข้อจำกัดในการทบทวนให้ความเห็นอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis) ครั้งนี้ได้แก่ การที่มีขนาดของกลุ่มตัวอย่างเพียงเล็กน้อยสำหรับผลที่ได้บางอย่างซึ่งทำให้เป็นเรื่องยากในการสรุปผลรวมผลที่ได้เหล่านี้กับประชากรทั่วไป ความแตกต่างในเรื่องศัพท์บัญญัติเกี่ยวกับผลที่ได้บางอย่างและตัวบ่งชี้ต่าง ๆ รวมทั้งความเป็นไปได้ของการเกิดความลำเอียง ยกตัวอย่างเช่น การศึกษาวิจัยหลายชิ้นที่ใช้แบบสอบถามที่ให้ผู้ตอบรายงานเอง (self-reported questionnaire) อาจจะนำไปสู่ความลำเอียงในการรายงานได้ นอกจากนี้การศึกษาวิจัยเหล่านี้ยังมีความหลากหลายผสมปนเปกัน (heterogeneous) ซึ่งหลัก ๆ แล้วเนื่องมาจากการอ้างอิงเวลาในการติดตาม (follow-up time references) และการผสมปนประหว่างผู้ป่วยโควิด 19 ที่มีอาการปานกลางและที่มีอาการรุนแรงเข้าด้วยกัน การศึกษาวิจัยทั้งหมดที่เราทำการประเมินมีการระบุให้คำจำกัดความของอาการต่าง ๆ ไว้ก่อนหน้านี้เป็นการภายใน และดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ว่าผลที่ได้ที่สคัญสำคัญบางอย่าง (essential outcomes) อาจจะไม่ได้อุกรายงาน ข้อจำกัดอีกอย่างหนึ่งคือว่าเนื่องจากโควิด 19 เป็นโรคใหม่ ดังนั้นจึงเป็นไปได้ที่จะกำหนดหรือระบุลงไปว่าผลกระทบเหล่านี้จะคงอยู่ยาวนานแค่ไหน เพื่อที่จะลดความหลากหลายผสมปนเปกัน (heterogeneity) และเพื่อให้เข้าใจผลกระทบระยะยาวของโควิด 19 ได้ดีขึ้นจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยที่มีการจัดแบ่งเป็นชั้น ๆ (stratify) ตามอายุ โรคประจำตัวที่มีก่อนหน้านี้ ความรุนแรงของโควิด 19 (รวมทั้งที่ไม่มีอาการ) ตลอดจนช่วงระยะเวลาที่มีอาการแต่ละอย่างนั้น ๆ และเพื่อให้สามารถค้นหาและระบุได้ว่าผลกระทบระยะยาวเหล่านี้ทำให้โรคที่เป็นมาก่อนหน้านี้มีความยุ่งยากสลับซับซ้อนมากขึ้นหรือทำให้โควิด 19 เป็นไป หรือไม่ประการใด จำเป็นจะต้องมีการศึกษาชนิด prospective cohort study และควรมีการกำหนดเกี่ยวกับข้อมูลพื้นฐาน (baseline characteristics) ให้ชัดเจน และเพื่อให้ได้มาซึ่งการวิเคราะห์ห่อภิณที่มีความถูกต้องแม่นยำมากขึ้น จำเป็นจะต้องมีคำจำกัดความที่เป็นมาตรฐานของคำว่า “โควิด 19 ระยะยาว” (“long-COVID-19”) เป็นการเร่งด่วน ตอนนี้อาการต่าง ๆ หลังโควิด 19 (post-COVID-19 symptoms) ที่พัฒนาขึ้นระหว่างหรือภายหลังการป่วยเป็นโควิด 19 ได้รับคำนิยามถ้าหากว่าอาการเหล่านั้นเกิดขึ้นติดต่อกันตั้งแต่ 12 สัปดาห์ขึ้นไป (“โควิด 19 ระยะยาว”) **และไม่มีอาการอธิบายโดยการตรวจวินิจฉัยทางเลือก (not explained by an alternative diagnosis)<sup>26:50</sup>** มีความจำเป็นในการทำให้การตรวจวัดทางชีวภาพเป็นมาตรฐานเดียวกันเพื่อเปรียบเทียบกันระหว่างการศึกษาวิจัยแต่ละชิ้น เช่น ตัวบ่งชี้ลักษณะทางพันธุกรรม ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นในการอักเสบ ภูมิคุ้มกัน การทำงานของระบบเผาผลาญ จากการเจาะเลือดปลาย นอกจากนี้ควรมีการ

ศึกษาเกี่ยวกับอาการและลักษณะเฉพาะตัวที่มีการกำหนดคำนิยามไว้ก่อน (pre-defined symptoms and characteristics) รวมทั้งการใช้คำถามปลายเปิด (open question) นอกจากนี้การจดบันทึกในแฟ้มผู้ป่วยที่ถูกต้องครบถ้วนสมบูรณ์โดยบุคลากรทางการแพทย์ ตลอดจนความยืดหยุ่นและความร่วมมือจากผู้ป่วยในการรายงานอาการก็มีความสำคัญเช่นกัน

## บทสรุป (Conclusion)

การมีหลักฐานมากขึ้นและงานวิจัยจากทีมสหวิชาชีพมีความสำคัญต่อความเข้าใจสาเหตุ กลไก และความเสี่ยงในการพัฒนามาตรการเชิงป้องกัน เทคนิควิธีการในการฟื้นฟู และ กลยุทธ์การบริหารจัดการทางคลินิกที่มีมุมมองผู้ป่วยรอบด้านซึ่งได้รับการออกแบบใน การแก้ปัญหาการดูแลผู้ป่วยหลังจากการป่วยเป็นโควิด 19 มีความจำเป็นที่จะต้องมีความเข้าใจมากกว่านี้ **เกี่ยวกับการศึกษาวิจัยชนิด prospective study** เพื่อให้สามารถประเมินเส้นทางการติดเชื้อโควิด 19 ตามธรรมชาติและกำหนดขอบเขตของกลุ่มอาการ **โควิด 19 ที่ยืดเยื้อยาวนาน** ได้ดีขึ้น จากมุมมองด้านคลินิกแพทย์ควรรับรู้เกี่ยวกับอาการ อาการแสดง รวมทั้งตัวบ่งชี้ทางชีว ภาพที่มีในผู้ป่วยที่ได้รับผลกระทบจากโควิด 19 เพื่อให้สามารถทำการประเมิน แยกแยะ วินิจฉัย และหยุดยั้งการก้าวหน้าของ **โควิด 19 ที่ยืดเยื้อยาวนาน** ได้อย่างทันท่วงที ตลอดจนลดความเสี่ยงของผลกระทบเรื้อรังให้น้อยที่สุดเพื่อช่วยในการฟื้นฟูสุขภาพกลับคืนสู่ สภาพก่อนหน้าที่ป่วยเป็นโควิด 19 การบริหารจัดการผลกระทบทั้งหมดนี้จำเป็นต้องมีความเข้าใจมากกว่านี้ใน การออกแบบ intervention ต่าง ๆ ที่เหมาะกับแต่ละคน มีพลวัต แบบข้ามภาคส่วน (cross-sectoral) ในคลินิกผู้ป่วยหลังโควิด 19 (Post-COVID-19 clinics) ที่มีความชำนาญ พิเศษหลาย ๆ ด้าน รวมทั้งการออกกำลังกายแบบค่อย ๆ เพิ่มความหนัก (graded exercise) กายภาพบำบัด การตรวจประเมินทางการแพทย์ที่ใช้อย่างน้อย ๆ ตลอดจนการบำบัด ด้วยความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioral therapy) เมื่อจำเป็น [51-52](#)

## การเข้าถึงข้อมูล (Data availability)

ข้อมูลทั้งหมดที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาวิจัยนี้รวมอยู่ในบทความหรืออัปโหลดเป็นข้อมูล เสริมเพิ่มเติม (supplementary information) นอกจากนี้แล้วชุดข้อมูลที่ใช่และ/หรือได้ รับการวิเคราะห์ในระหว่างการศึกษาวิจัยครั้งนี้สามารถจัดหาให้ได้จากผู้ประพันธ์บรรณ กิจตามการร้องขอที่สมเหตุสมผล

## คำย่อ (Abbreviations)

**ARDS:**

Acute respiratory distress syndrome

**CI:**

Credible interval

**COVID-19:**

Coronavirus disease 2019

**CFS:**

Chronic fatigue syndrome

**CRP:**  
C-reactive protein

**CT:**  
Computed tomography

**HIV:**  
Human immunodeficiency virus

**HCV:**  
Hepatitis C virus

**HBV:**  
Hepatitis B virus

**IL-6:**  
Interleukin-6

**NT:**  
N-terminal

**NT-proBNP:**  
Pro hormone BNP

**ME:**  
Myalgic encephalomyelitis

**MERS:**  
Middle East respiratory syndrome

**OCD:**  
Obsessive Compulsive Disorder

**PTSD:**  
Post-traumatic stress disorder

**SARS-CoV-2:**  
Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

**SARS:**  
Severe acute respiratory syndrome

**PTSD:**  
Post-traumatic stress disorder

## เอกสารอ้างอิง (References)

---

1. 1.

---

Ritchie, H., Ortiz-Ospina, E., Beltekian, D., Mathieu, E., Hasell, J., Macdonald, B., Giattino, C., Appel, C., Rodés-Guirao, L., & Roser, M. Coronavirus Pandemic (COVID-19). (2021).

---

2. 2.

---

Rubin, R. As their numbers grow, COVID-19 “long haulers” stump experts. *JAMA* **324**, 1381-1383. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17709> (2020).

[CAS](#) [Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

---

3. 3.

---

Tenforde, M. W. *et al.* Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States, March-June 2020. *Morb. Mortal Wkly Rep.* **69**, 993-998. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1> (2020).

[CAS](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

---

4. 4.

---

Townsend, L. *et al.* Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann. Am. Thorac. Soc.* <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC> (2021).

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

---

5. 5.

---

Gemelli Against, C.-P.-A.C.S.G. Post-COVID-19 global health strategies: The need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin. Exp. Res.* **32**, 1613-1620. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01616-x> (2020).



[Article Google Scholar](#)

---

6. 6.

---

Greenhalgh, T., Knight, M., A'Court, C., Buxton, M. & Husain, L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* **370**, m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026> (2020).

[Article PubMed Google Scholar](#)

---

7. 7.

---

Chen, Q., Allot, A. & Lu, Z. LitCovid: An open database of COVID-19 literature. *Nucleic Acids Res.* **49**, D1534–D1540. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa952> (2021).

[CAS Article PubMed Google Scholar](#)

---

8. 8.

---

Shamseer, L. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ* **350**, g7647. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647> (2015).

[Article Google Scholar](#)

---

9. 9.

---

Moher, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst. Rev.* **4**, 1. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1> (2015).

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

---

10. 10.

---

Barendregt, J. J., Doi, S. A., Lee, Y. Y., Norman, R. E. & Vos, T. Meta-analysis of prevalence. *J. Epidemiol. Community Health* **67**, 974–978. <https://doi.org/10.1136/jech-2013-203104> (2013).

[Article PubMed Google Scholar](#)

---

11. 11.

Andrews, P. J. *et al.* Olfactory and taste dysfunction among mild-to-moderate symptomatic COVID-19 positive health care workers: An international survey. *Laryngosc. Investig. Otolaryngol.* **5**, 1019–1028. <https://doi.org/10.1002/liv.2.507> (2020).

[Article Google Scholar](#)

---

12. 12.

Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F. & Gemelli Against, C.-P.-A.C.S.G. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* **324**, 603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603> (2020).

[CAS Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

---

13. 13.

Carvalho-Schneider, C. *et al.* Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin. Microbiol. Infect.* <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052> (2020).

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

---

14. 14.

Chopra, V., Flanders, S. A., O'Malley, M., Malani, A. N. & Prescott, H. C. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* <https://doi.org/10.7326/M20-5661> (2020).

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

---

15. 15.

Galvan-Tejada, C. E. *et al.* Persistence of COVID-19 symptoms after recovery in mexican population. *Int.J. Environ. Res. Public Health* <https://doi.org/10.3390/ijerph17249367> (2020).

[Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

---

16. 16.

Garrigues, E. *et al.* Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* **81**, e4–e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029> (2020).

[CAS Article PubMed PubMed Central Google Scholar](#)

---

17. 17.

Horvath, L. *et al.* Smell and taste loss in COVID-19 patients: Assessment outcomes in a Victorian population. *Acta Otolaryngol.* <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1855366> (2020).

[Article PubMed Google Scholar](#)

---

18. 18.

Kamal, M., Abo Omirah, M., Hussein, A. & Saeed, H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int.J. Clin. Pract.* <https://doi.org/10.1111/ijcp.13746> (2020).

[Article PubMed Google Scholar](#)

---

19. 19.

---

Mandal, S. *et al.* “Long-COVID”: A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818> (2020).

[Article](#) [Google Scholar](#)

---

20. 20.

Munro, K. J., Uus, K., Almufarrij, I., Chaudhuri, N. & Yioe, V. Persistent self-reported changes in hearing and tinnitus in post-hospitalisation COVID-19 cases. *Int. J. Audiol.* **59**, 889–890. <https://doi.org/10.1080/14992027.2020.1798519> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

---

21. 21.

Sonnweber, T. *et al.* Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: A prospective observational cohort study. *Respir. Res.* **21**, 276. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01546-2> (2020).

[CAS Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

22. 22.

Taquet, M., Luciano, S., Geddes, J. R. & Harrison, P. J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: Retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4) (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

23. 23.

Townsend, L. *et al.* Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One* **15**, e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784> (2020).

[CAS](#) [Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

24.24.

Xiong, Q. *et al.* Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: A single-centre longitudinal study. *Clin. Microbiol. Infect.* **27**, 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.023> (2021).

[CAS](#) [Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

---

25.25.

Alwan, N. A. Track COVID-19 sickness, not just positive tests and deaths. *Nature* **584**, 170. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02335-z> (2020).

[ADS](#) [CAS](#) [Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

---

26.26.

Neufeld, K. J. *et al.* Fatigue symptoms during the first year following ARDS. *Chest* **158**, 999–1007. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.059> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

---

27.27.

Wostyn, P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come?. *Med. Hypotheses* **146**, 110469. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110469> (2021).

[CAS](#) [Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

28.28.

---

Vink, M. & Vink-Niese, A. Could cognitive behavioural therapy be an effective treatment for long COVID and post COVID-19 fatigue syndrome? lessons from the Qure study for Q-fever fatigue syndrome. *Healthcare (Basel)* <https://doi.org/10.3390/healthcare8040552> (2020).

[Article](#) [Google Scholar](#)

---

29.29.

---

Lamprecht, B. Is there a post-COVID syndrome?. *Pneumologe (Berl)* <https://doi.org/10.1007/s10405-020-00347-0> (2020).

[Article](#) [Google Scholar](#)

---

30. 30.

---

Pallanti, S., Grassi, E., Makris, N., Gasic, G. P. & Hollander, E. Neurocovid-19: A clinical neuroscience-based approach to reduce SARS-CoV-2 related mental health sequelae. *J. Psychiatr. Res.* **130**, 215–217. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.08.008> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

31. 31.

---

Nath, A. Long-haul COVID. *Neurology* **95**, 559–560. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010640> (2020).

[CAS Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

---

32.32.

---



Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. *Mil. Med.* **180**, 721-723. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-15-00085> (2015).

[Article](#) [Google Scholar](#)

---

33.33.

Proal, A. & Marshall, T. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in the era of the human microbiome: Persistent pathogens drive chronic symptoms by interfering with host metabolism, gene expression, and immunity. *Front. Pediatr.* **6**, 373. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00373> (2018).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

34.34.

Kingstone, T. *et al.* Finding the ‘right’ GP: A qualitative study of the experiences of people with long-COVID. *BJGP Open*. <https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101143> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

35.35.

Maury, A., Lyoubi, A., Peiffer-Smadja, N., de Broucker, T. & Meppiel, E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev. Neurol. (Paris)* <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.10.001> (2020).

[Article](#) [Google Scholar](#)

---

36.36.

Baldini, T. *et al.* Cerebral venous thrombosis and SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Neurol.* <https://doi.org/10.1111/ene.14727> (2021).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

37. 37.

Rogers, J. P. *et al.* Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: A systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* **7**, 611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0) (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

38. 38.

Bacaro, V. *et al.* Insomnia in the Italian population during Covid-19 outbreak: A snapshot on one major risk factor for depression and anxiety. *Front. Psychiatry* **11**, 579107. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.579107> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

39. 39.

Mieczkowska, K. *et al.* Telogen effluvium: A sequela of COVID-19. *Int. J. Dermatol.* **60**, 122–124. <https://doi.org/10.1111/ijd.15313> (2021).

[CAS](#) [Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

---

40. 40.

Zhao, Y. M. *et al.* Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after

recovery. *EClinicalMedicine* **25**,  
100463. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

41. 41.

Ng, C. K. *et al.* Six month radiological and physiological outcomes in severe acute respiratory syndrome (SARS) survivors. *Thorax* **59**,  
889–891. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.023762> (2004).

[CAS](#) [Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

42. 42.

Wang, Q., Zhang, Z., Shi, Y. & Jiang, Y. Emerging H7N9 influenza A (novel reassortant avian-origin) pneumonia: Radiologic findings. *Radiology* **268**,  
882–889. <https://doi.org/10.1148/radiol.13130988> (2013).

[Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

---

43. 43.

Huang, Y. *et al.* Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* **21**,  
163. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6> (2020).

[ADS](#) [CAS](#) [Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

44. 44.

Hui, D. S. *et al.* Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax* **60**,  
401–409. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.030205> (2005).

[CAS](#) [Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

45.45.

---

Rouse, B. T. & Sehrawat, S. Immunity and immunopathology to viruses: What decides the outcome?. *Nat. Rev. Immunol.* **10**, 514–526. <https://doi.org/10.1038/nri2802> (2010).

[CAS](#) [Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

46.46.

---

Goertz, Y. M. J. *et al.* Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: The post-COVID-19 syndrome?. *ERJ Open Res.* <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020> (2020).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

47. 47.

---

Moore, J. B. & June, C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* **368**, 473–474. <https://doi.org/10.1126/science.abb8925> (2020).

[ADS](#) [CAS](#) [Article](#) [Google Scholar](#)

---

48.48.

---

Ngai, J. C. *et al.* The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* **15**, 543–550. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x> (2010).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

49.49.

Suliman, Y. A. *et al.* Brief report: Pulmonary function tests: High rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 3256–3261. <https://doi.org/10.1002/art.39405> (2015).

[CAS](#) [Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

---

50. 50.

Del Rio, C. & Malani, P. N. COVID-19-new insights on a rapidly changing epidemic. *JAMA* **323**, 1339–1340. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3072> (2020).

[CAS](#) [Article](#) [PubMed](#) [Google Scholar](#)

---

51. 51.

Jason, L., Benton, M., Torres-Harding, S. & Muldowney, K. The impact of energy modulation on physical functioning and fatigue severity among patients with ME/CFS. *Patient Educ. Couns.* **77**, 237–241. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2009.02.015> (2009).

[Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

52. 52.

White, P. D. *et al.* Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): A randomised trial. *Lancet* **377**, 823–836. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60096-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60096-2) (2011).

[CAS](#) [Article](#) [PubMed](#) [PubMed Central](#) [Google Scholar](#)

---

## กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgements)

ภาพประกอบที่ 2 สร้างขึ้นโดย S.V. โดยใช้ Biorender.com.

## การสนับสนุนเงินทุนการศึกษาวิจัย (Funding)

---

บทความนี้ได้รับเงินทุนสนับสนุนจากสถาบัน Houston Methodist Research Institute (S.V.).

## **ข้อมูลเกี่ยวกับผู้เขียน (Author information)**

---

- 1. Drug Development, Novartis Pharmaceuticals, Florham Park, NJ, USA**  
Sandra Lopez-Leon
- 2. Instituto Nacional de Cancerología, Subdirección de Investigación Básica, Mexico City, Mexico**  
Talia Wegman-Ostrosky
- 3. National Autonomous University of Mexico, SOMEDICyT, RedMPC, Mexico City, Mexico**  
Carol Perelman
- 4. Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA**  
Rosalinda Sepulveda
- 5. Division of Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA**  
Paulina A. Rebolledo
- 6. Hubert Department of Global Health, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, GA, USA**  
Paulina A. Rebolledo
- 7. Center for Infectious Medicine, Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden**  
Angelica Cuapio
- 8. Department of Neurosurgery, Center for Neuroregeneration, Houston Methodist Research Institute, 6670 Bertnet Avenue, Houston, TX, 77030, USA**  
Sonia Villapol
- 9. Department of Neuroscience in Neurological Surgery, Weill Cornell Medical College, New York, USA**  
Sonia Villapol



## ผลงาน (Contributions)

T.W.O. และ C.P. ทำหน้าที่วิเคราะห์ทางสถิติ S.L.L., T.W.O., C.P., R.S., P.R., A.C. และ S.V. ทำหน้าที่สืบค้นวรรณกรรมผลงานการศึกษาวิจัย เก็บรวบรวมข้อมูล เขียนผลงานการศึกษาวิจัยและทำบรรณานุกรม S.L.L. และ S.V. รับผิดชอบหลักในการแปลผลข้อมูลและจัดทำผลงานการศึกษาวิจัยฉบับท้ายสุด S.V. จัดทำภาพประกอบ ผู้เขียนทุกคนมีส่วนร่วมในการให้ความคิดเห็น คำติชม และการเขียนผลงานการศึกษาวิจัยฉบับท้ายสุด การติดต่อร้องขอเอกสารการศึกษาวิจัยควรติดต่อไปที่ S.V. (ผู้ทำหน้าที่ติดต่อประสานงาน)

## คำประกาศทางด้านจริยธรรม (Ethics declarations)

---

### ผลประโยชน์เชิงแข่งขัน (Competing interests)

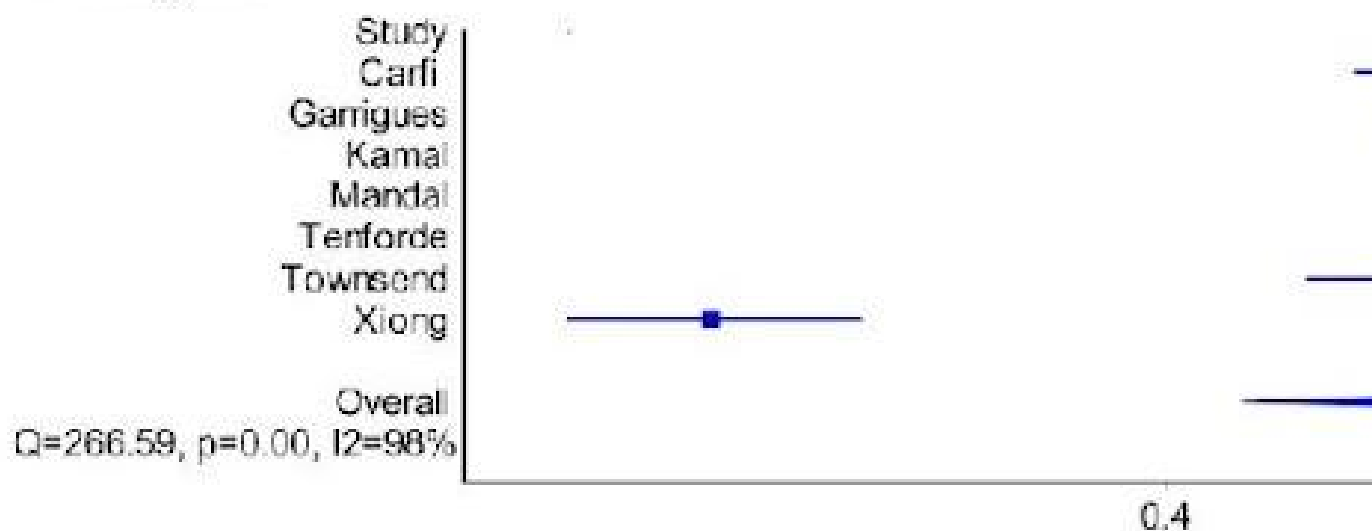
ผู้เขียนรับผิดชอบเฉพาะในส่วนของเนื้อหาทั้งหมดเท่านั้น และผู้สนับสนุนเงินทุนการศึกษาวิจัยไม่มีบทบาทใด ๆ ในการออกแบบการศึกษาวิจัย การเก็บข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูล ตลอดจนการตัดสินใจในการตีพิมพ์เผยแพร่หรือการจัดทำเอกสารผลงานการศึกษาวิจัย S.L.L. เป็นลูกจ้างของบริษัท Novartis Pharmaceutical Company คำแถลงในเอกสารการวิจัยนี้ไม่จำเป็นจะต้องเป็นตัวแทนจุดยืนของบริษัท ผู้เขียนคนอื่น ๆ ไม่มีผลประโยชน์เชิงแข่งขัน

## ข้อมูลเสริม (Supplementary Information)

---

# Supplemental Figure

## Fatigue



## Headache



[Supplementary Information 1.](#)

[Supplementary Information 2.](#)

[Supplementary Information 3.](#)

## สิทธิและการอนุญาต (Rights and permissions)

---

**การเข้าถึงได้โดยเสรี (Open Access)** บทความนี้ได้รับอนุญาตให้ใช้สิทธิภายใต้ Creative Commons Attribution 4.0 International License ซึ่งอนุญาตให้สามารถใช้ประโยชน์ แบ่งปัน จัดปรับ แจกจ่ายและทำซ้ำในสื่อใด ๆ หรือรูปแบบใด ๆ ได้ ตราบใดที่ท่านให้เครดิตที่เหมาะสมแก่ผู้เขียนและอ้างอิงแหล่งที่มา รวมทั้งทำลิงค์ไปที่ Creative Commons licence และระบุหากมีการเปลี่ยนแปลงแก้ไข รูปภาพประกอบหรือข้อมูลเนื้อหาของบุคคลที่ 3 ที่อยู่ในบทความนี้รวมอยู่ใน Creative Commons licence ของบทความนี้ เว้นเสียแต่จะได้ระบุไว้เป็นอย่างอื่นในข้อความที่เป็นการให้เครดิตแก่ข้อมูลหรือเนื้อหาเหล่านั้น ในกรณีที่ข้อมูลหรือเนื้อหานั้นไม่รวมอยู่ใน Creative Commons licence ของบทความนี้และการใช้ประโยชน์ตามเจตนาของท่านไม่ได้รับอนุญาตจากข้อบังคับทางกฎหมายหรือเกินเลยการใช้ประโยชน์ที่ได้รับอนุญาต ท่านจะต้องได้รับอนุญาตโดยตรงจากเจ้าของลิขสิทธิ์ สามารถดูสำเนาใบอนุญาตนี้ได้จาก <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.