

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (background and rationale)

ภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่พอเพียงเป็นความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อที่พบได้บ่อยที่สุด ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี<sup>1-5</sup> แม้ว่าความผิดปกติในการทำงานของต่อมหมวกไตจะไม่มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่ชัดเจน แต่โดยส่วนใหญ่จะเป็นแบบที่แสดงลักษณะทางคลินิกที่ไม่ชัดเจนนักแต่มีอาการและอาการแสดงให้ถึงบ้าง (subclinical functional abnormality) ก็ได้ จากการตรวจชั้นสูตรผู้ป่วยโรคเอดส์ พบว่า 2 ใน 3 ของผู้ป่วยโรคเอดส์มีความผิดปกติที่ต่อมหมวกไตซึ่งความผิดปกตินี้รวมอยู่ในความผิดปกติของแกนไฮโปธาลามัส-ต่อมใต้สมอง-ต่อมหมวกไต [(hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA-A)] แต่กว่าจะพบลักษณะทางคลินิกที่แสดงออกชัดเจนของ adrenal insufficiency ตัวต่อมหมวกไตเองต้องถูกทำลายไปมากกว่า 80 เปอร์เซ็นต์.<sup>7</sup> สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความผิดปกติในการทำงานของต่อมหมวกไต เกิดเนื่องมาจากหลายสาเหตุด้วยกัน<sup>8</sup> ตั้งแต่การติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infection, OI) ต่าง ๆ ที่ต่อมหมวกไตเอง เช่น cytomegalovirus (CMV), *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* complex (MAC), *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii* หรือมะเร็งต่าง ๆ ที่ต่อมหมวกไตเอง เช่น lymphoma, Kaposi's sarcoma หรือเกิดจากเลือดออกที่ตัวต่อมหมวกไตเอง หรือเป็นจากยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยทำให้การสร้างและทำลายฮอร์โมนคอร์ติซอล (cortisol) เปลี่ยนแปลงไป และยาบางชนิดที่ไปกดการทำงานของต่อมใต้สมองโดยไปลดการหลั่งฮอร์โมน corticotropin เช่น ketoconazole, rifampicin, megestrol acetate. ความชุกของภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่พอเพียง (adrenal insufficiency, AI) ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีหรือผู้ป่วยเอดส์ ได้มีผู้รายงานแตกต่างกันไปโดยขึ้นกับอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อเอชไอวีโดยดูจากปริมาณ CD4 ร่วมด้วยว่าเป็นผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีหรือเป็นผู้ป่วยเอดส์ อีกทั้งยังขึ้นกับเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่พอเพียงที่แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษาอีกด้วย โดยความชุกของภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่พอเพียงในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีค่าระหว่าง 0-80 เปอร์เซ็นต์ ดังเอกสารอ้างอิง 7 และ 9-16 ในตารางที่ 1.1

ในช่วงที่ร่างกายประสบภาวะเจ็บป่วยรุนแรงเฉียบพลัน ร่างกายอาจมีการตอบสนองต่อภาวะนี้ไม่เต็มที่โดยระดับคอร์ติซอลฮอร์โมนเพิ่มน้อยกว่าที่ควรจะเป็น แสดงให้เห็นถึงว่าร่างกายมีภาวะ hypoadrenalism โดยไม่มีความผิดปกติทางโครงสร้างที่แกนไฮโปธาลามัส-ต่อมใต้สมอง-ต่อมหมวกไต เรียกภาวะนี้ว่า functional adrenal insufficiency ภาวะดังกล่าวนี้ยากที่จะ

ตรวจพบจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไป ยังมีภาวะที่เรียกว่า relative adrenal insufficiency ซึ่งมีระดับคอร์ติซอลที่สูงแต่ไม่เพียงพอที่จะควบคุมการอักเสบของร่างกาย<sup>6</sup>

เนื่องจากประเทศของเราเป็นประเทศกำลังพัฒนา ทำให้ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี มักมาพบแพทย์ด้วยเรื่องติดเชื้อฉวยโอกาสเป็นส่วนใหญ่ และภูมิคุ้มกันของตัวผู้ป่วยเองมักจะต่ำ ( $CD4 \leq 50$  ตัว/มม<sup>3</sup>) บางครั้งรุนแรงถึงขั้นต้องเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล การติดเชื้อฉวยโอกาสมักจะเป็นแบบกระจายทั่วตัว (disseminated infection) ซึ่งอาจจะมีการติดเชื้อที่ต่อมหมวกไตร่วมด้วย ทำให้เป็นที่น่าสนใจว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้将有ความผิดปกติในการทำงานของต่อมหมวกไตมากน้อยเพียงใด อีกทั้งความชุกของภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพอในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลและกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาแบบผู้ป่วยนอก จะมีความผิดปกติในการทำงานของต่อมหมวกไตแตกต่างกันหรือไม่ ซึ่งถ้าพบว่าความผิดปกติดังกล่าวพบมากในผู้ป่วยกลุ่มนี้จริง จำเป็นหรือไม่ที่จะต้องทำการทดสอบการทำงานของต่อมหมวกไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ทุกราย หรือถ้าทดสอบแล้วพบว่าผู้ป่วยมีการทำงานของต่อมหมวกไตลดลงจริง ก็ขึ้นกับการตัดสินใจของแพทย์ในการให้ฮอร์โมนทดแทนในผู้ป่วยกลุ่มนี้. งานวิจัยฉบับนี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาความชุกของภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพอในกลุ่มผู้ป่วยเอดส์ที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลโดยแบ่งเป็นผู้ป่วยเอดส์วิกฤต (critically ill AIDS patients) และผู้ป่วยเอดส์ไม่วิกฤต (non-critically ill AIDS patients)

### คำถามการวิจัย (research questions)

เพื่อศึกษาถึงความชุกของภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่พอเพียงในผู้ป่วยเอดส์ที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์โดยใช้ APACHE II score เป็นเกณฑ์การแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม [คือกลุ่มที่มี APACHE II score  $\geq 20$  ซึ่งถือว่าเป็นผู้ป่วยเอดส์วิกฤต (critically ill AIDS patients) กับกลุ่มที่มี APACHE II score  $< 20$  ซึ่งถือว่าเป็นผู้ป่วยเอดส์ไม่วิกฤต (non-critically ill AIDS patients) ว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความชุกของภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่พอเพียงแตกต่างกันหรือไม่

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objectives)

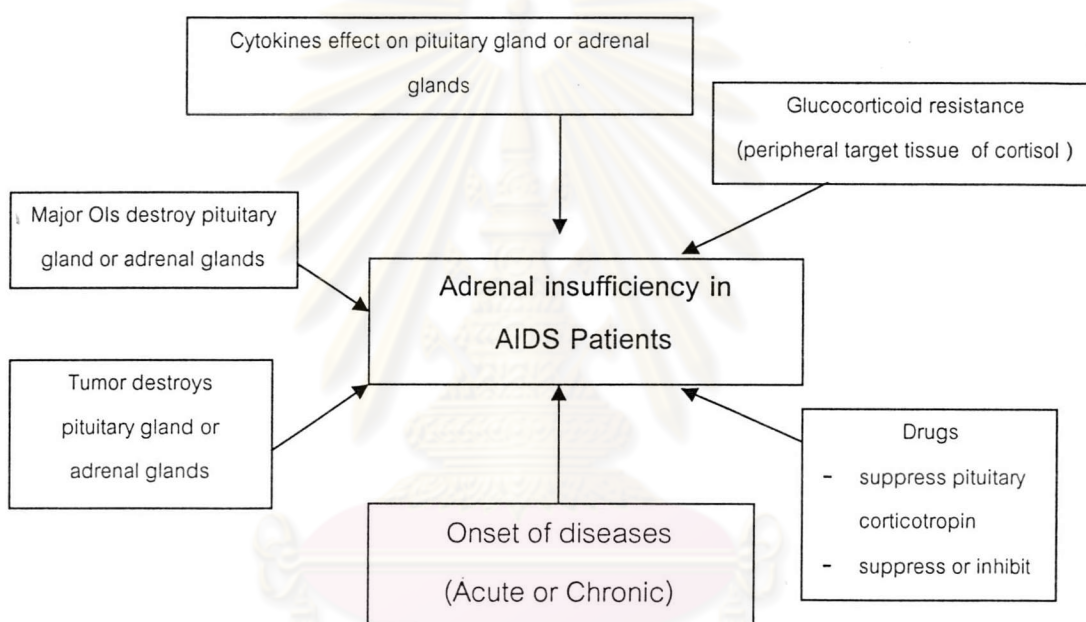
1. เพื่อศึกษาความชุกของภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพอ (adrenal insufficiency) ที่พบได้ในผู้ป่วยเอดส์
2. เพื่อศึกษาภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพอในผู้ป่วยเอดส์วิกฤตเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเอดส์ไม่วิกฤต

## สมมติฐาน (hypothesis)

ผู้ป่วยเอดส์วิกฤตและผู้ป่วยเอดส์ไม่วิกฤตที่รับไว้ในโรงพยาบาลมีความชุกของภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่พอเพียงไม่เท่ากัน

## กรอบแนวความคิดในการวิจัย (conceptual framework)

รูปที่ 1.1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่พอเพียง



## วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ

เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยเอดส์ที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยในของภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยกลุ่มที่เป็นผู้ป่วยเอดส์วิกฤต (critically ill AIDS patients) จะเจาะ randomized plasma cortisol เป็น baseline plasma cortisol หลังจากนั้นทำการทดสอบด้วย 250  $\mu$ g ACTH (ACTH stimulation test) โดยฉีด synthetic ACTH (cortrosyn, Organon Inc., West Orange, NJ, USA) เข้าทางหลอดเลือดดำแล้วเจาะเลือดซ้ำที่ 30 นาที และ 60 นาทีเพื่อหาระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังทำการทดสอบ. ถ้าเป็นกลุ่มผู้ป่วยเอดส์ไม่วิกฤต (non-critically ill AIDS patients) จะทำการเจาะเลือดในตอนเช้าประมาณ 8.00 น. เป็น baseline plasma cortisol แล้วทำ

การทดสอบด้วย 250  $\mu\text{g}$  ACTH ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำแล้วเจาะเลือดซ้ำที่ 30 นาที และ 60 นาที เพื่อหาระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังทำการทดสอบ โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่งเลือดไปห้องปฏิบัติการฮอร์โมน สังกัดคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แล้วนำผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ทั้ง 3 ครั้งของผู้ป่วยแต่ละคนที่ได้มาแปลผลและวิเคราะห์ทางสถิติ

### ปัญหาทางจริยธรรม

การศึกษานี้จะต้องได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยจะต้องได้รับคำอธิบายถึงขั้นตอนการศึกษา อาการข้างเคียงของยา และต้องให้ความยินยอมจากผู้ป่วยในการเข้าร่วมโครงการวิจัยแบบเป็นลายลักษณ์อักษร

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (expected benefits and applications)

เป็นข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยเอดส์ที่เข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ว่ามีความชุกของภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่พอเพียงมากน้อยเพียงใด และถ้าทำการทดสอบต่าง ๆ แล้ว พบว่าผู้ป่วยมีความชุกสูงอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงแนวการปฏิบัติในอนาคตของผู้ป่วยเอดส์ ที่รับไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในเรื่องการทดสอบการทำงานของต่อมหมวกไตและการให้ corticosteroid ทดแทนร่วมในการรักษาผู้ป่วยก็น่าจะได้ประโยชน์

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1.1 ความชุกของภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่เพียงพอในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและเอดส์ แยกตามคณะและปีที่พิมพ์เผยแพร่ผลงานวิจัย

ชื่อผู้แต่ง, ปี ค.ศ.ที่ตีพิมพ์, ลักษณะการศึกษา, ประเทศที่ทำการวิจัย	จำนวนผู้ป่วย (คน)	วิธีการตรวจต่อมหมวกไต	ความชุก (เปอร์เซ็นต์)
1. Glasgow BJ, 1985 retrospective USA <sup>9</sup>	41 AIDS	Autopsy (adrenal cortical และ medullary necrosis มากกว่า 70 เปอร์เซ็นต์)	78
2. Dob AS, 1988 prospective USA <sup>10</sup>	39 HIV	ACTH (250 µg) test	7.7
3. McKenzie R, 1991 retrospective USA <sup>7</sup>	75 AIDS	Autopsy at adrenal gland	80
4. Piedrola G, 1996 retrospective Spain <sup>11</sup>	74 AIDS	ACTH (250 µg) test	22
5. Lortholary O, 1996 prospective France <sup>12</sup>	51 HIV	ACTH (250 µg) test OCRH test	0 63
6. Gonzalez JG, 2001 prospective Maxico <sup>13</sup>	32 HIV 72 AIDS 104 total	ACTH(10µg) test	9.4 26.4 21.2
7. Wolff FH, 2001 prospective Brazil <sup>14</sup>	63 AIDS	ACTH (1 µg) test	19
8. Marik PE, 2002 prospective USA <sup>15</sup>	28 critically ill HIV	ACTH (1 µg) test ACTH (250 µg) test	75 7
9. Hoshino Y, 2002 prospective Japan <sup>16</sup>	60 AIDS	ACTH (250 µg) test	25

\*ขึ้นกับเกณฑ์ที่ใช้กำหนดภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่พอเพียง