

บทที่ 6

อภิปรายผลการวิจัย

ในการศึกษาครั้งนี้ได้ใช้เวลาในการเก็บข้อมูลทั้งสิ้น 12 เดือนได้ผู้ป่วย 16 รายเก็บข้อมูลครบถ้วน 14 ราย ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายในการศึกษาในครั้งนี้

จากผลการศึกษาในครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าการทำการทดสอบการทำงานของต่อมหมวกไตโดยวิธีการใช้การกระตุ้นต่อมหมวกไตด้วยฮอร์โมนอะดรีโนคอร์ติโคโทรปิน (ACTH stimulation test) 1 ไมโครกรัมนั้นมีความไวกว่าการใช้การกระตุ้นต่อมหมวกไตด้วยฮอร์โมนอะดรีโนคอร์ติโคโทรปิน (ACTH stimulation test) 250 ไมโครกรัม(ร้อยละ80:ร้อยละ60)ที่ใช้เป็นมาตรฐานอยู่เดิมโดยที่มีความจำเพาะที่เท่ากัน (ร้อยละ 75)แต่เมื่อเปรียบเทียบกับ การทดสอบมาตรฐาน(การทดสอบความทนต่ออินซูลิน)แล้วก็ยังมีความไว้น้อยกว่าซึ่งผลที่ได้ก็เหมือนกันกับการศึกษาที่มีในต่างประเทศก่อนหน้านี้

ในการศึกษาในครั้งนี้ผลความไวและความจำเพาะที่ได้จากการทำการทดสอบด้วยการกระตุ้นต่อมหมวกไตด้วยฮอร์โมนอะดรีโนคอร์ติโคโทรปิน (ACTH stimulation test) 1 ไมโครกรัม นั้นมีค่าต่ำกว่าในรายงานของ K. Tordjman⁶⁵ ในปี ค.ศ. 1995ที่เป็นรายงานที่นำมาคำนวณหาขนาดของประชากรในการศึกษาครั้งนี้อาจจะเนื่องจากการที่เป็นคนละกลุ่มประชากร, กลุ่มโรคที่แตกต่างกัน, ระยะเวลาที่แตกต่างกันที่ได้ทำการทดสอบเปรียบเทียบกันในแต่ละการทดสอบ แต่ผลการศึกษาที่ได้ก็เป็นไปในแนวทางเดียวกัน ซึ่งแสดงว่าสามารถทำซ้ำได้(reproducibility) และสามารถที่จะใช้อธิบายของการที่ฮอร์โมนอะดรีโนคอร์ติโคโทรปินขนาด 250 ไมโครกรัม นั้นมีความไวที่ต่ำกว่าก็เนื่องจากการที่มีขนาดที่สูงกว่าในสรีระวิทยาของคนปกติทำให้มีการกระตุ้นที่แรงเกินกว่าสภาพความจริงที่จะสามารถเกิดขึ้นได้^{21,33} ส่งผลให้ผู้ที่มีความผิดปกติของต่อมหมวกไตบางส่วนอาจจะถูกวินิจฉัยว่าเป็นปกติเมื่อได้รับการทดสอบ ACTH การใช้ขนาด 1 ไมโครกรัมจึงเป็นการใช้ที่สมเหตุสมผลมากกว่ารวมกับการที่มีข้อมูลจากการศึกษาของรับทั้งก่อนหน้าและในการศึกษาครั้งนี้ด้วย

จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้เมื่อนำมาหาความสามารถในการทำนายว่าเป็นหรือไม่เป็นโรค(predictive value of diagnostic test) โดยทางปฏิบัติแล้วการทราบความไวและความจำเพาะนั้นยังไม่เพียงพอต่อการนำไปใช้ แพทย์ยังต้องการทราบว่าถ้าผลการทดสอบเป็นบวกผู้ป่วยมีโอกาสที่จะเป็นโรคเท่าไร (positive predictive value) หรือถ้าผลการทดสอบเป็นลบผู้ป่วยมีโอกาสที่จะไม่เป็นโรคเท่าไร (negative predictive value)

จากการศึกษาในครั้งนี้จากการทดสอบ 1 ไมโครกรัม พบว่าค่า positive predictive value = 88.9% ในขณะที่ จากการทดสอบ 250 ไมโครกรัม positive predictive = 85.7% ซึ่งจะเห็นได้

ว่าค่า positive predictive value จากการทดสอบ 1 ไมโครกรัม นั้นมีค่าสูงกว่าในการทดสอบ 250 ไมโครกรัม

เมื่อนำมาหาค่า negative predictive value พบว่า จากการทดสอบ 1 ไมโครกรัม negative predictive value = 60% และจากการทดสอบ 250 ไมโครกรัม negative predictive value = 42.8% การทดสอบ 1 ไมโครกรัมก็มีค่าสูงกว่าการทดสอบ 250 ไมโครกรัม

แสดงให้เห็นว่าการทดสอบ 1 ไมโครกรัมมีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้แทนที่ การทดสอบ 250 ไมโครกรัม

แม้ว่าความไวและความจำเพาะจะมีผลต่อ positive และ negative predictive value แต่มีตัววัดที่รวบรวม ความไว, ความจำเพาะ และ ความสามารถที่จะทำนายว่าเป็นโรคหรือไม่เป็นโรค เข้าไว้ด้วยกัน คือ likelihood ratio จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้เมื่อนำมาหาดังกล่าว

ในกรณีที่การทดสอบเป็นผลบวก พบว่าจากการทดสอบ 1 ไมโครกรัม likelihood ratio ใน = 3.2 แต่จากการทดสอบ 250 ไมโครกรัม likelihood ratio = 2.

ในกรณีที่การทดสอบเป็นผลลบ พบว่าจากการทดสอบ 1 ไมโครกรัม likelihood ratio = 0.266 แต่จากการทดสอบ 250 ไมโครกรัม ค่า likelihood ratio = 0.53

แสดงถึงค่า likelihood ratio ทั้งในกรณีที่เป็นบวกและในกรณีที่เป็นลบนั้นจากการทดสอบ 1 ไมโครกรัม มีค่าที่เหมาะสมกว่า การทดสอบ 250 ไมโครกรัม

โดยรวมแล้วทั้งค่าความไวและความจำเพาะ, ความสามารถในการทำนายว่าเป็นหรือไม่เป็นโรค(predictive value of diagnostic test)และค่า likelihood ratio นั้นบ่งถึงว่าการทดสอบ 1 ไมโครกรัม ดีกว่าการทดสอบชนิด 250 ไมโครกรัม

จากการศึกษาในครั้งนี้การทดสอบการกระตุ้นต่อมหมวกไตด้วยฮอร์โมนอะดรีโนคอร์ติโค ไทรปินใช้ระดับสูงสุดของคอร์ติซอล(peak of cortisol response)เป็นตัวตัดสิน จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าคุณค่าสูงสุดของคอร์ติซอลนั้นแตกต่างกัน^{61,65,66,67}ในแต่ละคนในการทดสอบ ACTH 1 ไมโครกรัมนั้นที่ 20 นาทีมีผู้ที่มีระดับคอร์ติซอลสูงสุด 2 ราย ที่ 30 นาที มี 9 ราย และที่ 60 นาที มี 3 ราย ในข้อมูลที่ทบทวนวารสารส่วนใหญ่แล้วระดับของคอร์ติซอลจากการทดสอบ ACTH 1 ไมโครกรัมนั้นจะมีจุดสูงสุดอยู่ที่ 20 นาทีเป็นส่วนใหญ่ มีบางรายจะอยู่ที่ 30 นาทีแต่ในการศึกษาในครั้งนี้ มี 3 รายที่จุดสูงสุดอยู่ที่ 60 นาที ความแตกต่างที่เกิดขึ้นอาจจะเนื่องปัจจัยหลายอย่างที่ไม่เหมือนกันดังได้กล่าวไว้ข้างต้นซึ่งการนำวิธีการทดสอบนี้ไปใช้จำเป็นต้องตรวจหาระดับคอร์ติซอลทั้ง 4 จุดเพราะไม่สามารถจะทำนายว่ารายใดจะมีจุดสูงสุดของคอร์ติซอลที่เวลาใดแม้ว่าส่วนใหญ่จะมีระดับสูงสุดที่ 30 นาทีก็ตาม ซึ่งจากในทำนองเดียวกัน ในการทดสอบ ACTH 250 ไมโครกรัมนั้นมีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่มีจุดสูงสุดของคอร์ติซอลที่ 30 นาที อีก 12 รายนั้นจุดสูงสุดอยู่

ที่ 60 นาทีซึ่งก็มีลักษณะของผลที่คล้ายกับในการศึกษาก่อนหน้านี้ ดังนั้นในกรณีนี้อาจจะสามารถที่จะตรวจเลือดที่ 60 นาทีเพียงครั้งเดียวได้แต่ก็จะขาดความแม่นยำไปบางส่วน

ในการศึกษาบางการศึกษาสำหรับการทดสอบการกระตุ้นต่อมหมวกไตด้วยฮอร์โมนอะดรีโนคอร์ติโคโทรปินนั้นผู้ใช้ค่าการตอบสนองของคอร์ติซอลที่เวลา 30 นาทีเป็นจุดที่ใช้วินิจฉัย^{31,60} แต่ในการศึกษาในครั้งนี้ได้นำมาคำนวณจะพบว่าค่าความไวและความจำเพาะนั้นใช้ระดับสูงสุดของคอร์ติซอล(peak of cortisol response)เป็นตัวตัดสินนั้นมีค่าที่ดีกว่า นอกจากนี้บางรายงานยังมีการใช้ค่าปริมาณการตอบสนองของคอร์ติซอลที่เพิ่มขึ้น(increment)เป็นการวินิจฉัยซึ่งไม่น่าที่จะถูกต้องเนื่องจากว่าการวินิจฉัยภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องนั้นต้องดูระดับของความสามารถของต่อมหมวกไตในการตอบสนองต่อภาวะความเครียด(stress)ที่เกิดขึ้น ถ้าการตอบสนองที่เพิ่มขึ้นไม่ถึงค่าที่กำหนดก็น่าจะบ่งถึงความผิดปกติของต่อมหมวกไตแม้ว่าค่าคอร์ติซอลที่เพิ่มขึ้น(increment)จะมากพอก็ตาม

ข้อมูลในการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการทำงานทดสอบความทนต่ออินซูลินนั้นในขณะที่ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำนั้นระดับของคอร์ติซอลก็ยังไม่ใช่จุดที่สูงสุดของการตอบสนองในหลายรายซึ่งการตรวจเลือดหลังจากจุดที่มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำอีก 60 นาทีจะพบว่าระดับของคอร์ติซอลสูงกว่าจุดที่ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ศึกษาครั้งนี้มีถึง 11 รายจาก 14 รายที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากการตอบสนองต่อภาวะความเครียดของผู้ป่วยที่มีปัญหาต่อมหมวกไตบกพร่องจะช้ากว่าปกติจึงต้องมีการตรวจเลือดที่ 60 นาทีหลังจากจุดที่มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำทุกครั้งทำการทดสอบความทนต่ออินซูลิน

ในการใช้ขนาดของอินซูลิน โดยปกติจะแนะนำให้ใช้ 0.1-0.15 ยูนิท/ก.ก.ของน้ำหนักตัว แต่จะใช้ปริมาณที่สูงกว่านี้ในผู้ป่วยที่เป็นโรค acromegaly แต่การศึกษาในครั้งนี้จะใช้อินซูลินในขนาด 0.1 ยูนิท/ก.ก. มีผู้ป่วย 4 รายที่ต้องใช้ปริมาณของ อินซูลินที่สูงกว่า 0.1 ยูนิท/ก.ก. โดยที่ใช้ 0.15 ยูนิท/ก.ก. สามารถที่จะมีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำตามที่กำหนดได้ 2 รายซึ่งเป็น pituitary adenoma 1 ราย และ acromegaly 1 ราย อีก 2 รายที่ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้ครบคือผู้ป่วยโรค pituitary adenoma ทั้ง 2 ราย ซึ่งพบว่าในรายที่ต้องใช้อินซูลินที่มากกว่าปกติจะมีรูปร่างที่อ้วนใหญ่รวมถึงระดับน้ำตาลที่เริ่มต้นนั้นมีค่าที่สูงอยู่ในระดับสูงสุดของค่าปกติ แต่ส่วนใหญ่ในผู้ป่วยไทยนั้นสามารถที่จะใช้อินซูลินขนาด 0.1 ยูนิท/ก.ก.ก็พอ การที่จะใช้ขนาดที่สูงกว่านี้คงจะต้องพิจารณาเป็นรายๆไป

เนื่องจากว่ายังไม่มีตัวเลขที่แน่นอนเกี่ยวกับระดับของคอร์ติซอลที่ใช้วินิจฉัยภาวะต่อมหมวกไตบกพร่อง เมื่อนำข้อมูลในทั้ง 2 การทดสอบของ ACTH มาหาค่าความไวและความจำเพาะที่จุดตัดต่างๆกันเพื่อนำมาหาค่า ROC นั้นพบว่า การทดสอบที่ใช้ ACTH 1 ไมโครกรัมนั้นจะมีค่าความไวและความจำเพาะที่สูงสุดอยู่ที่ระดับจุดตัดที่ 18-21 $\mu\text{g./dl}$ ซึ่งจะมีค่าเท่ากันดังนั้นจึง

สามารถที่จะใช้จุดตัดเดียวกันกับการทดสอบความทนต่ออินสุลินได้(20 μ g./dl) ส่วนการทดสอบที่ใช้ ACTH 250 ไมโครกรัม นั้นเมื่อดูข้อมูลจากตารางที่ 13และ14จะเห็นว่าข้อมูลที่ให้ความไวและความจำเพาะสูงสุดอยู่ที่จุดตัดที่ 21 μ g./dl ซึ่งจะให้ผลเท่ากับการใช้ACTH ในขนาด 1 ไมโครกรัม ซึ่งเมื่อนำการใช้จุดตัดที่ 21 μ g./dl มาคำนวณค่า predictive value และ likelihood ratio ก็จะมีค่าเท่ากับการที่ใช้ขนาด 1 ไมโครกรัม

ดังนั้นจะเห็นว่าแม้ว่าACTH ขนาด 250 ไมโครกรัมจะมีความไว้น้อยกว่า ขนาด 1 ไมโครกรัมที่จุดตัด 20 μ g./dl ก็ตามแต่ถ้าใช้ตัวเลขของจุดตัดในการวินิจฉัยที่เหมาะสมของแต่ละขนาดก็สามารถจะใช้ได้ ในบางรายงานการศึกษาแนะนำให้ใช้จุดตัดของคอร์ติซอลที่แตกต่างกัน⁶³ ในการทดสอบการกระตุ้นต่อมหมวกไตด้วยฮอร์โมนอะดรีโนคอร์ติโคโทรปิน โดยค่าจุดตัดในขนาด 1 ไมโครกรัมจะมีค่าน้อยกว่าการใช้ขนาด 250 ไมโครกรัมแต่เนื่องจากการศึกษาในครั้งนี้มีขนาดของประชากรที่เล็กข้อมูลที่ได้ในกรณีของการใช้ขนาด 1 ไมโครกรัมมีจุดตัดที่เหมาะสมตั้งแต่ 18-21 μ g./dl แต่ในขณะที่การใช้ขนาด 250 ไมโครกรัมนั้นอยู่ที่ 21 μ g./dl ค่าเดียวที่เป็นเช่นนี้น่าจะเกิดจากการที่มีขนาดของประชากรตัวอย่างที่มีขนาดเล็กจึงเป็นเพียงตัวบอกความเป็นไปได้และแนวโน้มของผลการศึกษา ในอนาคตถ้ามีการศึกษาในขนาดของประชากรที่ใหญ่ขึ้นก็อาจจะได้ตัวเลขที่แม่นยำขึ้นซึ่งอาจจะเท่าหรือไม่เท่ากับของการศึกษาในครั้งนี้

เนื่องจากการที่ฮอร์โมนอะดรีโนคอร์ติโคโทรปินที่ใช้ในการศึกษาในครั้งนี้เป็นการใช้ฮอร์โมนสังเคราะห์ที่มีจำหน่ายอยู่ในขนาดที่บรรจุ 250 ไมโครกรัมต่อหลอด การใช้ขนาด 1 ไมโครกรัมต้องมีการเตรียมขึ้นเอง ซึ่งจะมีปัญหาในเรื่องของการเก็บรักษาและความคงตัวและคุณสมบัติของสารที่เตรียมไว้ มีรายงานเดียวที่กล่าวว่าสามารถที่จะเก็บไว้ในขวดพลาสติกที่ 4 องศาเซลเซียส ได้นาน 4 เดือน⁶⁰ เพื่อเป็นการตัดในเรื่องของอคติ(bias) จึงใช้การเตรียมขึ้นใหม่ในการทำการศึกษาในผู้ป่วยแต่ละรายโดยไม่มีเก็บไว้ใช้ในรายอื่นยกเว้นในกรณีที่นัดผู้ป่วยมาทำการทดสอบมากกว่า 1 รายได้ในวันเดียวกันก็สามารถที่จะใช้ร่วมกันได้

ผู้ป่วยบางรายในการทำการศึกษาในครั้งนี้ได้รับยาเพรดนิโซโลนอยู่ซึ่งการที่ได้รับยาอยู่แล้วนำมาทำการทดสอบการทำงานของต่อมหมวกไตนั้นอาจจะทำให้เกิดความผิดพลาดในการประเมินผลเนื่องจากว่ายาเพรดนิโซโลนสามารถที่จะกดการทำงานของต่อมหมวกไตได้จึงได้ให้หยุดยาก่อนทำการทดสอบเป็นเวลา 7 วันซึ่งโดยปกติในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องส่วนใหญ่จะไม่มีอาการแม้ว่าจะไม่ได้รับยา ยกเว้นผู้ป่วยบางรายเท่านั้นแต่ถ้ามีความเจ็บป่วยเกิดขึ้นก็จะต้องได้รับยาในการศึกษาในครั้งนี้ก็ได้แนะนำให้ผู้ป่วยหยุดยาและให้สังเกตอาการว่าถ้ามีอาการเวียนศีรษะหรือมีอาการหน้ามืดเวลาลุกขึ้น หรือมีอาการคลื่นไส้อาเจียนให้รับประทานยาเพรดนิโซโลนใหม่แล้วให้ปรึกษาแพทย์แต่ในการศึกษาครั้งนี้ก็ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ไม่สามารถหยุดยาได้จึงมาทำการทดสอบตามนัดได้ทุกราย มีรายงานถึงระยะเวลาที่จะใช้ในการหยุดยา ซึ่งพบว่ายาเพรดนิโซ

โหนดเมื่อรับประทานเข้าไปแล้วจะอยู่ในร่างกายได้นานถึง 5 วัน เพื่อเป็นการลดผลลบกวนนี้จึงใช้ระยะเวลา 7 วันเป็นการหยุดยา

จากการศึกษาในครั้งนี้จะพบว่าในผู้ป่วยบางรายนั้นระดับของคอริติซอลที่จุดเริ่มต้นมีค่าสูงกว่าจุดถัดมาโดยที่ค่าเริ่มต้นน่าจะมีค่าต่ำที่สุดในการทำการทดสอบ สาเหตุที่เป็นเช่นนี้อาจจะเนื่องมาจากว่าในเวลาเริ่มต้นที่มีการเจาะเลือดนั้นผู้ป่วยจะมีความเครียดทำให้มีการหลั่งคอริติซอลออกมามาก ซึ่งในบางรายเส้นเลือดดำมีขนาดเล็กและมีรูปร่างอ้วนทำให้ต้องมีการแทงเข็มหลายครั้ง การเก็บตัวอย่างเลือดจากการเจาะเลือดในครั้งแรกจึงอาจจะทำให้เกิดผลดังกล่าวแต่อย่างไรก็ตามระดับของคอริติซอลที่ได้ก็ไม่สูงไปกว่าระดับสูงสุดของการทดสอบในแต่ละครั้งจึงไม่มีผลต่อการแปลผล

นอกจากนี้ผู้ป่วย 2 รายที่ไม่สามารถที่จะเก็บข้อมูลได้เนื่องจากการที่ไม่สามารถที่จะทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำถึง 40 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ได้ โดยปกติแล้วการใช้อินซูลินนั้นจะเริ่มต้นที่ 0.1 ยูนิท/กก./ครั้ง ในรายที่ไม่สามารถมีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำตามที่กำหนดก็ต้องนัดผู้ป่วยมาทำซ้ำใหม่โดยสามารถที่จะเพิ่มขนาดของอินซูลินได้จนถึง 0.2 ยูนิท/กก./ครั้ง แต่มักจะเกิดปัญหาเนื่องจากผู้ป่วยแม้ว่าระดับน้ำตาลจะยังไม่ถึง 40 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์ก็ตาม แต่การที่ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำก็ทำให้มีอาการทางร่างกายเกิดขึ้นทำให้ไม่ได้รับความร่วมมือในการทำซ้ำ

ผลของการศึกษาในครั้งนี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องทุติยภูมิ การนำผลการศึกษาในครั้งนี้ไปใช้ในผู้ป่วยที่เป็นที่เป็นต่อมหมวกไตบกพร่องปฐมภูมิคงไม่สามารถบอกได้ว่าจะมีที่ใช้หรือไม่แม้ว่าจากข้อมูลในหนังสือบางเล่มได้กล่าวถึงการนำไปใช้ในการทดสอบในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมหมวกไตบกพร่องปฐมภูมิได้ก็ตาม

จากข้อมูลที่ได้ในการศึกษาครั้งนี้จะเป็นแนวทางในการศึกษาการใช้วิธีการทดสอบดังกล่าวในผู้ป่วยที่เป็นต่อมหมวกไตบกพร่องทุติยภูมิจากสาเหตุอื่นในผู้ป่วยไทยเพื่อดูผลการตอบสนองต่อการทดสอบ โดยคาดว่าน่าจะให้ผลที่คล้ายคลึงกันซึ่งจะสามารถนำผลที่ได้ไปประยุกต์ใช้ได้อย่างเหมาะสมต่อไป โดยเฉพาะประโยชน์ในกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องได้รับยาคอริติโคสเตียรอยด์ ซึ่งมีจำนวนมากในประเทศไทย

นอกจากนี้การใช้ในขนาด 1 ไมโครกรัมสามารถที่จะมีประโยชน์ในแง่ของความประหยัด เนื่องจากการผสมขึ้นใช้ในแต่ละครั้งนั้นสามารถที่จะใช้ได้ในผู้ป่วยหลายรายโดยนัดผู้ป่วยมาทำการทดสอบพร้อมกันหลายรายได้

แต่จากข้อมูลที่ได้เกี่ยวกับการเก็บรักษาและความคงตัวของฮอร์โมนที่ผสมแล้วนั้นมีเพียงรายงานเดียวที่บ่งบอกถึงระยะเวลาการคงตัวหลังจากที่ผสมแล้ว ซึ่งยังไม่สามารถที่จะบอกได้แน่นอนถ้าหากมีการศึกษาในข้อมูลนี้ก็คงจะมีประโยชน์มากในการนำมาประยุกต์ใช้เพราะจะเป็นการประหยัดค่าใช้จ่ายได้มาก