

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การทำงานของแกนไฮโปธาลามัส-ต่อมใต้สมอง-ต่อมหมวกไต (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis) ในภาวะปกติ¹⁷

เมตาบอลิซึมและการกำจัดของสเตียรอยด์ (steroid metabolism and excretion)

กลูโคคอร์ติคอยด์จากต่อมใต้สมองกระตุ้นต่อมหมวกไตให้มีการหลั่งคอร์ติซอลในระดับ 40-80 ไมโครโมล (15-30 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) ต่อวัน โดยมีการเปลี่ยนแปลงตามช่วงเวลา ระดับคอร์ติซอลในพลาสมาแปรตามอัตราการหลั่ง อัตราการทำให้หมดฤทธิ์ และอัตราการกำจัด อยุ่ระสำคัญที่กำจัดได้แก่ ตับ โดยมีเอนไซม์ที่สำคัญ คือ 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase (11 β -HSD) ซึ่งมี 2 ชนิด คือ 11 β -HSD1 ซึ่งพบที่ตับ ทำหน้าที่เป็นรีดักเตส (reductase) เปลี่ยนคอร์ติโซนซึ่งเป็นรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ให้เป็นคอร์ติซอลซึ่งเป็นกลูโคคอร์ติคอยด์ที่ออกฤทธิ์. และ 11 β -HSD2 ซึ่งพบในเนื้อเยื่อทั่วไปทำหน้าที่ในทางตรงกันข้ามกับ 11 β -HSD1. ปฏิกริยาของ 11 β -HSD1 จะเพิ่มขึ้นในภาวะการทำงานธัยรอยด์เพิ่ม

มินิออราลโคคอร์ติคอยด์ (mineralocorticoids, MR) ในคนปกติซึ่งกินเกลือปกติ ปริมาณการหลั่งอัลโดสเตอโรนอยู่ระหว่าง 0.1-0.7 ไมโครโมล (50-250 ไมโครกรัม) ต่อวัน โดยประมาณร้อยละ 75 ของอัลโดสเตอโรนในเลือดถูกทำลายโดยปฏิกริยารีดักชันของวง A และถูกทำลายโดยปฏิกริยากกลูโคโรนเดชันที่ตับ เนื่องจากอัลโดสเตอโรนจับกับโปรตีนอย่างหลวม ๆ ในบางสภาวะ เช่น หัวใจล้มเหลว อัตราการทำลายจะลดลง

ฮอร์โมนจากต่อมหมวกไต ที่สำคัญ ได้แก่ dehydroepiandrosterone (DHEA) และ DHEA-sulphate (DHEAS) มีปริมาณการหลั่ง 15-30 มิลลิกรัมต่อวัน นอกจากนั้นยังมี androstenedione, 11 β -hydroxy androstenedione และ testosterone อีกเล็กน้อย DHEA เป็นสารตั้งต้นสำคัญของ 17-KS ในปัสสาวะ ซึ่ง 2 ใน 3 ของฮอร์โมนนี้ในเพศชายมาจากสารตั้งต้นจากต่อมหมวกไต อีก 1 ใน 3 มาจากฮอร์โมนเพศจากอัณฑะ ในเพศหญิงเกือบทั้งหมดของฮอร์โมนสร้างมาจากต่อมหมวกไต

สเตียรอยด์แพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์จับกับตัวรับในเซลล์ กลูโคคอร์ติคอยด์และมินิออราลโคคอร์ติคอยด์จับกับตัวรับมินิออราลโคคอร์ติคอยด์ (mineralocorticoids) (MR) ได้ใกล้เคียงกัน แต่ตัวรับกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid, GR) จะจับกับกลูโคคอร์ติคอยด์เท่านั้น จากนั้นสารเชิงซ้อนสเตอรอยด์กับตัวรับจะเข้าไปสู่นิวเคลียสจับกับตำแหน่งเฉพาะบนยีนที่ตอบสนองกับ

สเตียรอยด์ ทำให้เกิดการแปรรหัสต่อไป (transcription) กลไกบางอย่างของกลูโคคอร์ติคอยด์ (เช่น การยับยั้งการอักเสบ) จะผ่านการยับยั้งการทำงานของตัวกระตุ้นการแปรรหัส (transcription factor) โดยผ่าน GR เช่น activating protein-1 (AP-1) หรือ nuclear factor kappa-B (NFkB) ซึ่งกระตุ้นการทำงานของไซโตไคน์หลายชนิด คอร์ติซอล และอัลโดสเตอโรน จับกับ MR ได้เหมือนกัน ดังนั้นมีเนอราลโลคอร์ติคอยด์ทำงานได้เนื่องจากมีการทำลายคอร์ติซอลโดย 11β -HSD II เป็นคอร์ติโซนซึ่งไม่ออกฤทธิ์ สเตียรอยด์ชนิดอื่น เช่น โปรเจสเตอโรนขนาดสูงออกฤทธิ์ผ่าน GR ได้ ความผิดปกติทางพันธุกรรมของ GR ทำให้เกิดภาวะที่ต่อกลูโคคอร์ติคอยด์ จะมีระดับคอร์ติซอลสูงแต่ไม่มีลักษณะการทำงานเกิน (hypercortisolism)

มีเนอราลโลคอร์ติคอยด์ยังสามารถออกฤทธิ์ทันทีที่ไม่ผ่านการชักนำขึ้นโดยกระตุ้นตัวรับที่ผิวเซลล์ซึ่งยังไม่ทราบชนิด ผ่านกระบวนการส่งสัญญาณผ่าน G-protein, สามารถเปลี่ยนแปลงด้วย Na-H exchanger ซึ่งพบทั้งเซลล์บุผิวและที่ไม่ใช่เซลล์บุผิว เช่น เซลล์กล้ามเนื้อและเม็ดเลือดขาว

สรีรวิทยาของ ACTH (ACTH physiology)

ACTH และเปปไทด์จำนวนมาก (lipotropins, endorphins และ MSH) เปลี่ยนมาจากสารตั้งต้น proopiomelanocortin (POMC) น้ำหนักโมเลกุล 31,000 .ซึ่งพบในเนื้อเยื่อต่าง ๆ รวมทั้งสมอง, ต่อมใต้สมองส่วนหน้าและหลัง, เม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ ACTH เป็นเปปไทด์ประกอบด้วยกรดอะมิโน 39 ตัว สร้างและเก็บในเซลล์ดีดส์น้ำเงินของต่อมใต้สมองส่วนหน้า ส่วน N-terminal ซึ่งมีกรดอะมิโน 18 ตัว เป็นส่วนที่แสดงหน้าที่ทางชีวภาพ ถ้าสั้นกว่านี้จะทำหน้าที่แค่บางส่วน การสร้างและหลั่ง ACTH และเปปไทด์อื่นจะถูกกระตุ้นจาก CRH (corticotropin releasing hormone) ซึ่งเป็นเปปไทด์ขนาดกรดอะมิโน 41 ตัว จาก median eminence ของไฮโปทาลามัส นิวโรเปปไทด์ชื่อ urocortin จับกับตัวรับ CRH ออกฤทธิ์คล้าย CRH (เช่น ระวังความอยากอาหาร, ภาวะกังวล) แต่ไม่ทราบบทบาทในการควบคุม ACTH

β -lipotropin (B-LPT) หลังในความเข้มข้นเท่ากัน (equimolar) กับ ACTH แสดงว่ามีการตัดโดยเอนไซม์ทั้งก่อนและระหว่างการหลังแต่ระดับในเลือดไม่จำเป็นต้องเท่ากัน ขึ้นกับตัวกระตุ้นหน้าที่และการควบคุมอื่น ๆ ของเปปไทด์จาก POMC ส่วนใหญ่ยังไม่ทราบแน่ชัด

ปัจจัยสำคัญในการควบคุมการหลั่งของ ACTH นอกจาก CRH คือระดับคอร์ติซอลที่ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมา, ความเครียด, ช่วงการหลับ-ตื่น ระดับ ACTH ในเลือดเปลี่ยนแปลงจากการหลั่งเป็นช่วง ๆ และการเปลี่ยนแปลงตามเวลาโดยมีระดับสูงสุดก่อนตื่นและระดับต่ำสุดก่อนหลับ ถ้าเปลี่ยนแปลงช่วงหลับ-ตื่นใหม่จะต้องใช้เวลาหลายวันในการเปลี่ยนการหลั่ง ACTH ACTH และคอร์ติซอลอาจเพิ่มขึ้นจากการกิน ความเครียด (เช่น สารก่อไข้, การผ่าตัด, น้ำตาลต่ำ, ออกกำลัง

กาย, การกระทบทางจิตใจอย่างรุนแรง) ทำให้เกิดการหลั่ง CRH และ AVP (arginine vasopressin) และกระตุ้นการทำงานของระบบซิมพาเทติก ทำให้เพิ่มการหลั่ง ACTH โดย AVP ทำงานร่วมกับ CRH แบบทวิคูณ (synergistic) และ CRH กระตุ้นระบบ locus celureus, sympathetic การหลั่ง ACTH จากความเครียดจะบดบังการเปลี่ยนแปลงตามช่วงวัน และถูกกดได้จากการให้ กลูโคคอร์ติคอยด์ขนาดสูง กลไกการควบคุมการย้อนกลับแบบเปิด (open-feedback loop) โดย CRH จะควบคุมการหลั่งเป็นช่วง ๆ การเปลี่ยนแปลงตามช่วงวันของ ACTH ส่วนการหลั่ง CRH จะกระตุ้นจากสารสื่อประสาทในไฮโปธาลามัส สารออกฤทธิ์กระตุ้นได้แก่ serotonin, cholinergics สารออกฤทธิ์ยับยั้งได้แก่ α -adrenergic agonists และ GABA β -endorphin และ enkephalin ยับยั้งการหลั่ง ACTH vasopressin angiotensin II กระตุ้นการหลั่ง ACTH TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6 (จาก monocytes) กระตุ้น AVP CRH เพิ่มการหลั่ง ACTH cortisol ลดการตอบสนองของเซลล์ ต่อมใต้สมองต่อ CRH POMC mRNA ระบบ locus celureus / sympathetic และการหลั่ง CRH

การยับยั้งผ่าน 2 ระดับ

1. กลไกลย้อนกลับแบบเร็วผ่าน MR ใช้เวลาน้อยกว่า 10 นาที ขึ้นกับทั้งอัตราการเพิ่ม กลูโคคอร์ติคอยด์และชนิดกลูโคคอร์ติคอยด์
2. ชนิดแปรตามเวลา ผ่าน GR จากการยับยั้งการสร้างสารตั้งต้น การยับยั้งเป็นเวลานาน จากกลูโคคอร์ติคอยด์ทำให้ต่อมหมวกไตฝ่อลง โดยยับยั้งการหลั่ง CRH จากไฮโปธาลามัส เนื่องจากพบว่าให้ CRH จาก exogenous จะเพิ่มระดับ ACTH ได้

คอร์ติซอลยังออกฤทธิ์ผ่านศูนย์ในสมอง (hippocampus, reticular system, septum) และ ยังอาจผ่าน adrenal cortex

ค่าครึ่งชีวิตทางชีวภาพ (biologic half-life) ของ ACTH น้อยกว่า 10 นาที การทำงานของ ACTH เร็วเป็นนาที กระตุ้นการสร้างสเตียรอยด์ผ่าน cyclase ที่เยื่อหุ้มเซลล์ เพิ่ม cyclic AMP เพิ่ม protein kinase เพิ่ม phosphorylation ของโปรตีนที่กระตุ้นการสร้างสเตียรอยด์โดยลำดับ

สรีรวิทยาของกลูโคคอร์ติคอยด์ คือสารสเตียรอยด์ที่ออกฤทธิ์หลักในการควบคุมเมตาบอลิซึมของสารต่าง ๆ (ซึ่งจริง ๆ การทำงานของสเตียรอยด์จะคาบเกี่ยวกับมีเนอรัลโคคอร์ติคอยด์) โดยผ่านการสร้างสารพลังงานสูง กลูโคส และลดกลไกอื่น ๆ ในสภาวะที่กระตุ้นอย่างต่อเนื่อง เช่นภาวะ คุชชิงทำให้เกิดโรคได้

หน้าที่การทำงานของกลูโคคอร์ติคอยด์

ก. กลูโคคอร์ติคอยด์สำคัญคือ คอร์ติซอล หรือไฮโดรคอร์ติโซน ออกฤทธิ์ผ่าน GR มีผลต่อทั้งเมตาบอลิซึมของโปรตีน คาร์โบไฮเดรต ไขมันและกรดนิวคลีอิก

1. เพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดโดยต้านกับอินซูลิน และยับยั้งการหลั่งอินซูลิน ยับยั้งการนำเข้าของกลูโคส กระตุ้นการสร้างกลูโคสจากตับ และเพิ่มไกลโคเจนในตับ

2. เพิ่มการทำลายโปรตีนและการขับไนโตรเจน (คะตะบอลิก) โดยส่วนใหญ่เกิดจากการผันกรดอะมิโนมาใช้ในการสร้างน้ำตาลจากกระดูก ผิวหนัง กล้ามเนื้อ เนื้อเยื่อเกี่ยวพัน มีการยับยั้งการสร้างโปรตีนและการนำกรดอะมิโนเข้าเซลล์ ภาวะกรดอะมิโนในเลือดสูงยังกระตุ้นการหลั่งกลูคาгонซึ่งเพิ่มการสร้างน้ำตาลด้วย กลูโคคอร์ติคอยด์กระตุ้นการสร้างเอนไซม์จากตับโดยตรง คือ thyrosine aminotransferase และ tryptophan pyrrolase

3. กลูโคคอร์ติคอยด์ควบคุมการผันกรดไขมันโดยกระตุ้นไลเปสผ่านฮอร์โมน (เช่น แครีคอลลามีนและเปปไทด์จากต่อมใต้สมอง)

การทำงานของคอร์ติซอลต่อเนื้อเยื่อและไขมันต่างกันไป เช่น ขนาดทางเภสัชวิทยาจะลดโปรตีนในกระดูกสันหลัง (trabecular bone) แต่มีผลน้อยต่อกระดูกยาว (compact bone) เนื้อเยื่อไขมันในส่วนระยะจะลด แต่ที่ท้องและระหว่างกระดูกสะบักจะเพิ่มขึ้น

ข. ผลทางการยับยั้งการอักเสบ ผ่านระบบหลอดเลือดขนาดเล็กและการยับยั้งไซโตไคน์ที่ควบคุมการอักเสบ เรียกว่าระบบ immune-adrenal axis ความเครียด เช่น ภาวะเซปติส กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมน เพิ่มระดับคอร์ติซอล และยับยั้งการอักเสบโดยรักษาการตอบสนองของหลอดเลือดต่อสารกระตุ้นและลดการซึมผ่านได้ของหลอดเลือดในภาวะอักเสบ เพิ่มเม็ดเลือดขาวในเลือดจากไขกระดูกและลดการเคลื่อนย้ายออกจากผนังหลอดเลือดฝอย ลดอีโอซิโนฟิลในเลือด และเนื้อเยื่อน้ำเหลือง T-cell ชนิดเจาะจงโดย redistribution ดังนั้นจึงทำให้กลไกภูมิคุ้มกันผ่านเซลล์บกพร่อง

กลูโคคอร์ติคอยด์ ยับยั้งการสร้างและการทำงานของสารอักเสบ lymphokines และพรอสตาแกลนดิน ผ่าน GR โดยระงับการสร้างและการทำงานของ INF จาก T-lymphocytes และ IL-1, IL-6 จากมาโครฟาจ ลดไซโตไคน์โดยยับยั้ง IL-1 ซึ่งเป็น endogenous pyrogen ยับยั้ง IL-2 จาก T-lymphocytes ยับยั้ง macrophage ยับยั้ง migration inhibiting factor (MIF) ทำให้จับกับผิวหลอดเลือดลดลง ยับยั้ง phospholipase A2 ทำให้ปล่อย arachidonic acid น้อยลง การสร้างพรอสตาแกลนดินและลิโคทรיןจึงลดลง

ค. คอร์ติซอลยังควบคุมน้ำในร่างกายโดยไม่ให้น้ำเข้าเซลล์ เพิ่มการขับน้ำของไตผ่านการหลั่ง vasopressin เพิ่ม GFR โดยออกฤทธิ์ที่ท่อไตโดยตรงไม่ให้เกิดภาวะน้ำเป็นพิษโดยเพิ่มการขับน้ำปราศจากเกลือ (free water clearance)

ง. คอร์ติซอลมีฤทธิ์มีเนอรัลโคคอร์ติคอยด์เล็กน้อย ในขนาดสูงทำให้ดูดเกลือโซเดียมกลับ
 ทั่วไปแต่สซึมออก

จ. กลูโคคอร์ติคอยด์มีผลต่อพฤติกรรม โรคทางอารมณ์บางอย่าง อาจเกิดจากการเพิ่มหรือ
 ลดคอร์ติซอล

ฉ. คอร์ติซอลยับยั้งการหลั่ง POMC และpeptidin จากต่อมหมวกไต ยับยั้งการหลั่ง CRH
 และ vasopressin

Adrenal insufficiency (AI)

1. ปฐมภูมิ (primary AI) (Addison's disease)

ความชุก พบน้อย ได้ทุกอายุ ทั้งหญิงและชาย

สาเหตุและพยาธิกำเนิด เกิดจากการทำลายต่อมหมวกไตอย่างต่อเนื่องมากกว่าร้อยละ
 90 จึงมีอาการปรากฏ สาเหตุได้แก่ chronic granulomatous disease โดยเฉพาะวัณโรค อื่น ๆ
 ได้แก่ histoplasmosis, coccidiomycosis, cryptococcosis ซึ่งเดิมวัณโรคซึ่งจะเป็นสาเหตุสำคัญ
 ถึงร้อยละ 70-90 แต่ในปัจจุบัน (ต่างประเทศ) พบความชุกของชนิดไม่ทราบสาเหตุมากที่สุด ซึ่งอาจ
 เป็น autoimmune นอกจากนั้นยังอาจเกิดจากสาเหตุอื่น ๆ แต่พบไม่บ่อย เช่น
 adrenoleukodystrophy เลือดออก 2 ข้าง, มะเร็งแพร่กระจาย, โรคเอดส์, cytomegalovirus,
 amyloidosis, adrenomyeloneuropathies ชนิดครอบครัว และ sarcoidosis

ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่เป็นชนิดไม่ทราบสาเหตุ พบ circulating antibody ซึ่ง
 กระตุ้นการทำลายผ่าน cytotoxic T lymphocytes แอนติเจนของต่อมหมวกไต ได้แก่ 21
 hydroxylase และ side-chain cleavage enzymes แอนติบอดีบางตัวยับยั้งการจับ ACTH กับตัวรับ
 บางรายพบแอนติบอดีที่ต่อมธัยรอยด์ พาราธัยรอยด์ และเนื้อเยื่อสืบพันธุ์อื่น

พบความชุกของ chronic lymphocytic thyroiditis, premature ovarian failure, เบาหวาน
 ชนิดที่ 1, ธัยรอยด์สูงหรือต่ำ โดยถ้าพบ 2 ชนิดหรือมากกว่าเรียกว่า polyglandular autoimmune
 syndrome ชนิดที่ 2 อาจพบ pernicious anaemia, vitiligo, alopecia, nontropical sprue และ
 myasthenia gravis พบประวัติครอบครัว เป็นผลจาก mutation chromosome 6 สัมพันธ์กับ HLA
 B8 DR3 พบในผู้ใหญ่

ถ้าพบ AI และ parathyroid และการติดเชื้อราของเยื่อหุ้มสมองอย่างเรื้อรัง เรียกว่า
 polyglandular failure (PGF) ชนิดที่ 1 ซึ่งจะพบ pernicious anaemia, chronic active hepatitis,

alopecia, primary hypothyroidism, premature glandular failure, ไม่พบความสัมพันธ์กับ HLA, เป็น autosomal recessive มีมิวเตชันที่ Autoimmune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy (APECED) ที่โครโมโซม 22 q 22.3 พบในเด็ก

ในภาวะ AIDS ต้องนึกถึงภาวะ AI ซึ่งอาจเป็นจากการติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infection, OI) เช่น CMV, *Mycobacterium avium* complex (MAC), *Cryptococcus neoformans* หรือมะเร็งบางชนิด เช่น Kaposi SaekomarkS ซึ่งบางครั้งไม่แสดงอาการ มีแต่ผลทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ สาเหตุอื่นที่ต้องคำนึงถึงคือยาที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น Rifampicin, phenytoin, ketoconazole, megace, opiates ก็มีผลต่อการทำงานของคอร์ติซอลเช่นกัน

ภาวะเลือดออกและเนื้อตายพบในผู้ที่ได้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด มีการกันแข็งตัวในเลือด ภาวะเลือดแข็งผิดปกติ เช่น antiphospholipid syndrome (APS)

อาการและอาการแสดง ตารางที่ 2.1

ผู้ป่วยอาจมีอาการและอาการแสดงดังต่อไปนี้เช่น เพลีย อ่อนแรง เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน น้ำหนักลด ผิวคล้ำ ความดันต่ำ น้ำตาลต่ำ อาการตั้งแต่น้อยจนถึงข้อครุนแรงในภาวะทำลายกินอย่างรวดเร็ว (Waterhouse and Friederichson)

asthenia ก็เป็นอาการสำคัญ โดยอาจมีอาการเป็นช่วง ๆ เช่น เวลาที่มีความเครียดจนเป็นตลอดเวลา

อาการแสดงอื่น ๆ ได้แก่

อาจมีผิวคล้ำขึ้น โดยมี hyperpigmentation ผิวน้ำตาลหรือบรอนซ์ที่ศอก, เส้นลายมือ, หัวนม, อาจพบแผ่นสีน้ำเงินที่เยื่อเมือก, ขี้แมลงวัน (freckles) แต่อาจพบ vitiligo ร่วมด้วย ระยะเวลาอาจพบแต่ผิวคล้ำจากการตากแดดไม่หายไป

การทำงานของระบบทางเดินอาหารผิดปกติ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด จนคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง จนรุนแรงเหมือนภาวะทางศัลยกรรมได้ บุคลิกภาพแปรปรวน หงุดหงิดง่าย กระสับกระส่าย การได้กลิ่น รับรส การได้ยินผิดปกติ ซึ่งอาจดีขึ้นจากการรักษา ขนหัวเหน่าและรักแร้ร่วงในเพศหญิงจากการขาดฮอร์โมนเพศ

ในช่วงแรกที่มีการทำลายที่ต่อมหมวกไตอาจตรวจไม่พบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ แต่พบว่าระดับสำรอง(adrenal reserve)จะลดลง ยังคงทำให้สเตียรอยด์ที่หลั่งออกมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยในภาวะเครียดจะมีระดับสเตียรอยด์เพิ่มขึ้นกว่าปกติเพียงเล็กน้อย ซึ่งการตรวจโดย ACTH stimulationจะตรวจไม่พบความผิดปกตินี้. ในระยะที่ต่อมหมวกไตถูกทำลายมากขึ้น โซเดียม, คลอ

ไรด์และไปคาร์บอนเนตจะต่ำ โปตัสเซียมจะสูง โซเดียมต่ำเกิดจากการสูญเสียทางปัสสาวะเนื่องจาก ชาติอัลโดสเตอโรน และการเคลื่อนเข้าสู่เซลล์ (intracellular compartment) ของโซเดียมเอง ทำให้มี โซเดียมนอกหลอดเลือด (extravascular sodium) และสารน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid volume) ลดลงส่งผลให้เกิดภาวะความดันเลือดต่ำ มีการเพิ่มขึ้นของ vasopressin และ angiotensin II ยิ่งทำให้ภาวะโซเดียมต่ำแย่ลงไปอีกเนื่องจากลดการขับน้ำ (free water clearance). โปตัสเซียมสูงเป็น ผลรวมจากการชาติอัลโดสเตอโรน, การขับทางไตลดน้อยลงและภาวะกรดในเลือด ระดับ cortisol และระดับ aldosterone จะต่ำ. ไม่สามารถกระตุ้นโดย ACTH ได้. มีภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia) แบบเล็กน้อยหรือปานกลาง พบประมาณ 10-20 เปอร์เซ็นต์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้โดย ไม่ทราบสาเหตุ. การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่พบความเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน. การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมอง พบว่ามี ความสูงของคลื่นลดต่ำลงร่วมกับคลื่นช้าลง. อาจพบภาวะซีดแบบ normocytic ร่วมกับมี relative lymphocytosis, eosinophilia.

การรักษา โดยการให้ฮอร์โมนทดแทนทั้งกลูโคคอร์ติคอยด์และมิเนอรัลโลคอร์ติคอยด์และ การให้ความรู้เพิ่มเติม

1. คอร์ติซอล (hydrocortisone) 20-30 มิลลิกรัมต่อวันหรือเทียบเท่าพร้อมอาหารหรือ พร้อมนมหรือยาลดกรด เพราะยาจะเพิ่มการความเป็นกรดในกระเพาะและเกิดอันตรายต่อเยื่อ ุกระเพาะอาหาร อาจแบ่งเป็น 2 ใน 3 ตอนเช้า 1 ใน 3 ตอนเย็นเพื่อเลียนแบบสภาวะปกติ บางราย อาจนอนไม่หลับ กระสับกระส่ายหลังจากได้ยา ต้องลดขนาดลง ถ้ามีความดันสูง เบาหวาน ต้องลด ขนาดลง หรือต้องเพิ่มขนาดในรายที่อ่อนหรือใช้ยากันชัก การตรวจระดับ ACTH, cortisol หรือ urine cortisone ไม่ช่วยในการปรับยา

2. มิเนอรัลโลคอร์ติคอยด์ 0.05-0.1 มิลลิกรัม fludocortisone ต่อวัน ทางปาก กินเกลือ 3-4 กรัมต่อวัน ตรวจระดับความดันยืนและนอน ระดับเกลือแร่, ระดับเรนินในเลือด

3. 25-50 มิลลิกรัม DHEA ทางปากในเพศหญิง ช่วยเรื่องคุณภาพชีวิต

ผลข้างเคียง ได้แก่ ระบายกระเพาะอาหาร และผลข้างเคียงอื่น ๆ พบน้อยเพราะใช้ในขนาด ต่ำ เช่น ความหนาแน่นกระดูกลดลง ระดับโปตัสเซียมต่ำ ความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจโต ภาวะ หัวใจล้มเหลว เพราะฉะนั้นแพทย์ผู้รักษาต้องให้ผู้ป่วยชั่งน้ำหนัก วัดความดันโลหิตบ่อย ๆ มีบัตร แสดงโรค สอนการฉีดสเตียรอยด์ และในสภาวะพิเศษ เช่นป่วยเป็นไข้ ต้องเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า ถ้ารุนแรงเพิ่มขนาดยาเป็น 75-150 มิลลิกรัมต่อวันทางหลอดเลือดดำรวมทั้งก่อนผ่าตัด ถอนฟัน ถ้า ออกกำลังกายรุนแรง อากาศร้อน ท้องเสีย ต้องเพิ่ม fludocortisone และเกลือที่กินด้วย (โดยให้กิน ชุป 1-3 ถ้วยต่อวัน ได้ 35 มิลลิ.มิลโซเดียมต่อถ้วย) ซึ่งจะได้ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม 250-300

มิลลิกรัมต่อวัน ในช่วงผ่าตัดลดลง 20-30 เปอร์เซ็นต์ต่อวัน ไม่ต้องให้ fludocortisone เนื่องจากขนาดสูงของ hydrocortisone มีฤทธิ์มีเนอรัลโคออร์ติคอยด์

การทำงานของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis ใน acute illness^{18, 19}

cortisol หลังจาก adrenal cortex ซึ่งในคนปกติทั่ว ๆ ไปจะหลังเป็นแบบ diurnal pattern โดยอยู่ในความควบคุมของ corticotropin ซึ่งหลังจากมาจาก pituitary gland และ corticotropin ก็อยู่ในความควบคุมของ corticotropin-releasing hormone (CRH) จาก hypothalamus (ตามรูปที่ 2.2A) ซึ่งทั้ง corticotropin และ CRH ก็มี negative feedback เพื่อควบคุมการหลัง cortisol. cortisol ในกระแสเลือดจะจับกับ corticosteroid-binding globulin ซึ่งจะมี cortisol free form น้อยกว่า 10 เปอร์เซ็นต์ ในกรณีที่มี severe infection, trauma, burns หรือการผ่าตัดใหญ่ต่าง ๆ ร่างกายจะเพิ่มการผลิต cortisol ขึ้นอย่างมาก (ตามรูปที่ 2.2B) ทำให้เสีย diurnal variation ไป ซึ่งเป็นผลมาจากการเพิ่มการผลิต CRH และ corticotropin ทำให้มี negative feedback จากตัว cortisol เอง ในช่วงที่มี critical illness ระดับของ corticosteroid-binding globulin จะลดลง ทำให้เพิ่มระดับ free cortisol. cortisol ที่เพิ่มขึ้นนี้จะไปที่บริเวณที่มีการอักเสบ โดยมี enzyme neutrophil elastase มาย่อยและแยก corticosteroid binding globulin ออก ยังมี inflammatory cytokines ต่าง ๆ ที่กระตุ้นและเพิ่ม tissue cortisol ผ่านทาง peripheral cortisol metabolism และเพิ่ม affinity ของ glucocorticoid receptors ต่อ cortisol

ในช่วงที่มี severe illness มีหลายปัจจัยที่ส่งผลทำให้ร่างกายตอบสนองต่อ corticosteroid ได้ไม่ดี (ตามรูปที่ 2.2C) อาทิเช่นมีอันตรายที่ศีรษะ ได้รับยากระบบประสาทส่วนกลาง หรือมี pituitary infarction ก็จะทำให้มีผลต่อการหลัง CRH และ Corticotropin ลดลง การผลิต cortisol เองก็ปัญหาจากหลาย ๆ สาเหตุ เช่น anesthetic agents, ectomidate, ยาฆ่าเชื้อรา ketoconazole . ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง activity ของ enzyme ที่เกี่ยวข้องกับการผลิต cortisol หรืออาจเกิดจาก adrenal hemorrhage ในผู้ป่วยที่มี septicemia หรือมีภาวะ coagulopathy หรือมีการทำลายของต่อมหมวกไตเองจากมะเร็ง หรือการติดเชื้ต่าง ๆ อีกทั้ง inflammatory cytokines ต่าง ๆ จาก sepsis มีฤทธิ์โดยตรงในการยับยั้งการผลิต adrenal cortisol

Exogenous corticosteroid ที่ได้จากการศึกษาก็มีส่วนโดยตรงในการกด CRH และ corticotropin ทำให้เกิด adrenal atrophy ได้ถ้าได้รับยากลุ่มนี้เป็นเวลานาน แม้ว่าจะหยุดยาไปแล้วก็ตาม ผลของยาขึ้นกับปริมาณและระยะเวลาที่รับการรักษา และขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละคนเองด้วย โดยส่วนใหญ่ถ้าได้รับ hydrocortisone มากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวันหรือเท่ากับ 7.5 มิลลิกรัมของ prednisolone หรือ 0.75 มิลลิกรัมของ dexamethasone เป็นเวลานานมากกว่า 3 สัปดาห์ ยาอื่น ๆ ที่มีรายงานว่ากด hypothalamic-pituitary adrenal axis ได้ เช่น medroxyprogesterone,

megestrol acetate ยาอื่นที่เร่ง hepatic metabolism ของ cortisol ได้แก่ rifampicin และ phenytoin

ในช่วงที่ร่างกายประสบภาวะเจ็บป่วยรุนแรงเฉียบพลัน ร่างกายอาจมีการตอบสนองต่อภาวะนี้ไม่เต็มที่ โดยระดับคอร์ติซอลฮอร์โมนเพิ่มน้อยกว่าที่ควรจะเป็นแสดงให้เห็นถึงว่าร่างกายมีภาวะ hypoadrenalism โดยไม่มีความผิดปกติทางโครงสร้างที่แกนไฮโปธาลามัส-ต่อมใต้สมอง-ต่อมหมวกไต เรียกภาวะนี้ว่า functional adrenal insufficiency ภาวะดังกล่าวนี้ยากที่จะตรวจพบ ยังมีภาวะที่เรียกว่า relative adrenal insufficiency ซึ่งมีระดับคอร์ติซอลที่สูงแต่ไม่เพียงพอที่จะควบคุมการอักเสบของร่างกาย

ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของคอร์ติซอลฮอร์โมน ได้แก่ โปรตีนที่จับกับคอร์ติซอล (cortisol binding protein) โดยปกติคอร์ติซอลที่ไหลเวียนในกระแสโลหิตจะจับกับโปรตีนมากกว่า 90 เปอร์เซ็นต์ ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนตัวนี้ก็ทำให้ระดับคอร์ติซอลทั้งหมดมีการเปลี่ยนแปลงไปด้วย แต่ระดับคอร์ติซอลอิสระจะไม่เปลี่ยนแปลง ในภาวะวิกฤตโปรตีนที่จับกับคอร์ติซอลจะมีการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนทำให้ระดับคอร์ติซอลทั้งหมดเปลี่ยนแปลงตาม จึงมีผู้แนะนำให้ตรวจหาระดับคอร์ติซอลอิสระแทน

การวินิจฉัยภาวะ adrenal insufficiency ในขณะที่มี acute illness (diagnosis of corticosteroid insufficiency during acute illness) ตามตารางที่ 2.3

การทำงานของแกนไฮโปธาลามัส-ต่อมหมวกไต ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis in HIV Diseases)²⁰

ความผิดปกติของ HPA axis พบได้บ่อยในผู้ป่วย HIV ทั้งในระยะ early AIDS และ late AIDS ซึ่งความผิดปกตินี้อาจตรวจพบเพียงแค่ subclinical หรือพบอาการชัดเจน เป็นได้ทั้ง primary และ secondary adrenal insufficiency สำหรับตัวเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) ก็มีผลต่อ hypothalamic-pituitary-adrenal axis เช่นกัน¹⁵ ผู้ป่วย advanced HIV infection มี prevalence ของ adrenal insufficiency อยู่ที่ระดับ 26.4 เปอร์เซ็นต์¹³ และยิ่งผู้ป่วยที่เป็น critically ill patients with human immunodeficiency virus มีภาวะ adrenal insufficiency ได้ถึง 50-75 เปอร์เซ็นต์¹⁵ (ถ้าใช้ stress cortisol concentration < 18 µg/dl จะมี prevalence 50 เปอร์เซ็นต์) ซึ่งเปลี่ยนแปลงตาม criteria ที่ใช้วินิจฉัย adrenal insufficiency มีรายงานการชันสูตรศพผู้ป่วย AIDS พบว่ามี การติดเชื้อ human cytomegalovirus (CMV) ได้ถึง 37-88 เปอร์เซ็นต์^{7, 9, 11-16} ในผู้ป่วยกลุ่มนี้มี necrotizing adrenalitis จากเชื้อต่าง ๆ ได้เช่น CMV, MAC, หรือ cryptococcus รวมทั้ง metastatic Kaposi's sarcoma โดยถ้าทำการทดสอบโดย short term high dose (250 µg) corticotropin stimulation test จะพบว่า adrenal gland ทำงานลดลงถึง 50-60 เปอร์เซ็นต์

สาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วย AIDS มีการทำงานของ adrenal gland ลดลง อาจเป็นจาก CNS infection ยาต่าง ๆ ที่ได้รับ เช่น ketoconazole, rifampicin หรือมี tissue resistance ต่อ cortisol แม้ว่าจะมีระดับ cortisol ที่สูง plasma ACTH concentration อาจอยู่ในเกณฑ์ปกติ หรือสูงกว่าปกติเล็กน้อย แต่จะไม่มี diurnal rhythm^o และมี resistance ต่อ low-dose dexamethasone suppression โดยทั่วไปการตอบสนองต่อ short term high dose corticotropin test จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่การตอบสนองต่อ CRH จะลดลง

การทำงานของไฮโปธาลามัส-ต่อมใต้สมอง-ต่อมหมวกไต ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ (HPA function in HIV infection and AIDS) HPA axis ถูกควบคุมด้วยปัจจัยหลายอย่าง แต่ในคนปกติเริ่มจาก corticotropin-releasing hormone (CRH) ที่หลั่งออกมาจาก hypothalamus มากระตุ้น adrenocorticotrophic hormone (ACTH) ที่ต่อมใต้สมอง ตัว ACTH เองก็ไปกระตุ้น adrenal cortex ให้หลั่ง cortisol ซึ่ง cortisol เองจะมี negative feedback ไปยับยั้งการหลั่ง CRH และ ACTH นอกจากนี้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immune system) ก็มีผลต่อ HPA axis เช่นกัน (ตามรูปที่ 2.2) เราสามารถตรวจวัดระดับ ACTH และ cortisol ได้ทั้งก่อนและหลังถูกกระตุ้น แต่ระดับ CRH ยังไม่สามารถวัดได้โดยตรง การวัดระดับการทำงานของ adrenal gland สามารถทำได้โดยใช้ ACTH เป็นตัวกระตุ้น โดย ACTH นี้เป็น subunit ของ ACTH ที่สังเคราะห์ขึ้นมา เมื่อเร็ว ๆ นี้มีการใช้ ovine corticotropin-releasing hormone (OCRH) มาใช้เป็นตัวกระตุ้นแทนเพื่อใช้ดูการตอบสนองของการหลั่ง ACTH จากต่อมใต้สมองและ cortisol จากต่อมหมวกไต ได้มีการนำ OCRH มาใช้ดูการทำงาน HPA axis ในผู้ป่วย HIV เช่นกัน

การทดสอบด้วย ACTH ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการและอาการแสดงของ Adrenal insufficiency (ACTH Studies in Patients Without Signs or Symptoms of Adrenal insufficiency)

การทดสอบโดยใช้ ACTH test ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ส่วนใหญ่พบเป็นแบบ subclinical มีส่วนน้อยที่พบว่ามีการ adrenal insufficiency ชัดเจน ในผู้ป่วย early HIV infection หรือเป็น AIDS แบบไม่มีอาการแสดงของ adrenal insufficiency ถ้านำมาวัดระดับ baseline cortisol พบว่าจะอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือสูงขึ้นเล็กน้อย และจะมีการตอบสนองต่อ ACTH stimulation test อยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยทั่วไปอาจพบว่าเป็นแบบ subnormal stimulation ในช่วง 8 ถึง 14 เปอร์เซ็นต์ มีการศึกษา ACTH test Freda et al.²⁰ ในผู้ป่วยเอดส์ 37 ราย พบว่า 35 รายใน 37 ราย ตอบสนองตามปกติ มีเพียง 2 รายที่ไม่ตอบสนองต่อ ACTH เลย สาเหตุของการไม่ตอบสนองของทั้งสองรายไม่ชัดเจน มีการศึกษาอื่นที่เป็น longitudinal study ในผู้ป่วย HIV และ AIDS 53 ราย ตรวจไม่พบว่ามีภาวะ

adrenal insufficiency เลย ดังนั้นการทำ stimulation test เพื่อตรวจการทำงานของต่อมหมวกไตในผู้ป่วย AIDS ที่ไม่มีอาการแสดงอาจจะตรวจไม่พบว่ามีภาวะ adrenal insufficiency

การทดสอบด้วย ACTH ในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของ Adrenal insufficiency (ACTH studies in patients with signs and symptoms of adrenal insufficiency)

ในผู้ป่วย AIDS ที่มี clinical ที่สงสัยว่าจะมี primary adrenal insufficiency จะมีอาการและอาการแสดง เช่น น้ำหนักลดลง คลื่นไส้อาเจียน ไซเดียมในเลือดต่ำ และโปตัสเซียมในเลือดสูง พบว่ามีอุบัติการณ์ได้ถึง 22 เปอร์เซ็นต์ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีระดับ ACTH ที่สูงขึ้นมาก

ระดับที่ตอบสนองของ ACTH และ cortisol ต่อการกระตุ้นด้วย Cosyntropin หรือ OCRH (Clinical significance of ACTH and cortisol levels in response to ACTH or OCRH stimulation)

ระดับ basal ACTH ที่เพิ่มขึ้นพร้อมกับระดับ baseline cortisol ที่ลดต่ำลงเข้าได้กับ primary adrenal insufficiency ถ้าพบว่า ACTH ต่ำลงพร้อมกับ cortisol ที่ต่ำด้วย ก็เข้าได้กับ secondary adrenal insufficiency ซึ่งเป็นการทำงานของต่อมหมวกไตที่ผิดปกติสืบเนื่องจากต่อมใต้สมองทำงานผิดปกติ อย่างไรก็ตาม ACTH จะหลั่งมาเป็นระยะ ๆ (pulsatile fashion) ซึ่งทำให้ตรวจพบระดับ ACTH ปกติหรือต่ำได้ ถ้าพบร่วมกับระดับ cortisol ที่ต่ำ อาจไม่สามารถบอกได้แน่นอนว่าสาเหตุของ hypoadrenalism เกิดจากต่อมใต้สมองทำงานผิดปกติ มีรายงานพบว่าระดับ basal ACTH หรือ cortisol ในผู้ป่วยเอดส์ มีระดับแตกต่างกันไปจนถึงระดับที่เข้าได้กับ primary หรือ secondary adrenal insufficiency บางรายงานก็พบว่าระดับของ cortisol และ ACTH ก็เพิ่มขึ้นทั้งคู่^{21, 22} บางรายงานก็พบว่าระดับ cortisol ปกติ พบร่วมกับระดับ cortisol ทั้งเพิ่มขึ้น^{23, 24} หรือลดลง²⁵ มีการศึกษาแบบระยะยาว²⁴ (longitudinal study) พบว่าในผู้ป่วย AIDS มีถึง 32 เปอร์เซ็นต์ที่มีระดับ ACTH สูงขึ้นชัดเจนทั้งที่มีการตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย ACTH ในระดับปกติ การที่ระดับ ACTH เพิ่มขึ้นโดยไม่มีการลดลงของ cortisol อาจพบในภาวะ early primary adrenal insufficiency ซึ่งคล้าย ๆ กับที่มีการเพิ่มขึ้นของ thyroid-stimulation hormone (TSH) แต่มีระดับของ Thyroxine (T4) อยู่ในเกณฑ์ปกติในภาวะ subclinical hypothyroidism

แม้ว่าการวัดระดับ basal cortisol ACTH และดูการตอบสนองของระดับ cortisol จากการกระตุ้นด้วย ACTH จะให้ข้อมูลทางคลินิกที่สำคัญและช่วยในการวินิจฉัยภาวะ adrenal insufficiency แต่การทดสอบดังกล่าวก็ไม่สามารถบอกถึงภาวะผิดปกติของต่อมหมวกไตช่วงแรกได้ (early adrenal abnormalities) และยังไม่ช่วยดูการทำงานของต่อมใต้สมอง ในทางตรงกันข้ามถ้าใช้ OCRH จะดูการตอบสนองทางสรีรวิทยาของ HPA axis ได้ดีกว่า สามารถบอกถึงความผิดปกติ

ในระยะแรก ๆ ของ HPA axis ได้ และยังสามารถบอกได้ถึงว่า มีความผิดปกติที่ระดับต่อมใต้สมองหรือต่อมหมวกไตอีกด้วย แต่การใช้ OCRH เป็นตัวกระตุ้นยังไม่ใช้เป็น standard ACTH test

Freda et al.²⁶ ได้ทำการกระตุ้นต่อมหมวกไตด้วย OCRH ในผู้ป่วยเอดส์ 21 ราย ที่ไม่แสดงอาการของ adrenal insufficiency พบว่ามี HPA axis ทำงานผิดปกติถึง 14 ใน 21 ราย ซึ่งทั้ง 21 รายนี้ตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วย ACTH อยู่ในเกณฑ์ปกติ และผู้ป่วยทั้งหมด 21 ราย มีการตอบสนองของ cortisol ลดลง เมื่อถูกกระตุ้นด้วย OCRH มีผู้วิจัยรายอื่น ๆ ^{27, 28, 12} ก็ได้ผลเช่นเดียวกัน ดังนั้นการใช้ OCRH เป็นตัวกระตุ้นจะทำให้สามารถตรวจพบ subnormal cortisol responses .ในผู้ป่วย AIDS บางรายได้ทั้ง ๆ ที่ตอบสนองต่อ ACTH test ปกติ การตอบสนองแบบ subnormal cortisol responses ต่อ OCRH test สามารถพบได้ในผู้ป่วย autoimmune endocrine diseases ที่มี autoantibodies ต่อต่อมหมวกไต ซึ่งจะเกิดภาวะ adrenal insufficiency ตามมา ในทำนองเดียวกัน OCRH ก็เป็น provocative test ที่ไว ดังนั้นจึงน่าจะนำมาทดสอบในผู้ป่วย HIV ทำให้ตรวจพบการทำงานของต่อมหมวกไตผิดปกติในระยะแรก ๆ ได้ (early subclinical primary adrenal dysfunction) และ OCRH ยังช่วยวินิจฉัย early secondary adrenal insufficiency ได้ถ้าระดับ ACTH ไม่สูงขึ้นหลังถูกกระตุ้น ผู้วิจัยราย ^{26, 28} นี้ยังพบว่า การตอบสนองที่ลดลงของ ACTH ต่อ OCRH พบได้ในผู้ป่วยคนเดียวกับรายที่ระดับ cortisol ไม่ตอบสนองต่อ OCRH เช่นกัน แสดงให้เห็นว่า exaggerated ACTH responses ต่อ OCRH สามารถช่วยวินิจฉัยภาวะ adrenal insufficiency ในระยะแรก ๆ ได้ ซึ่งน่าจะคล้าย ๆ กับ exaggerated TSH responses ต่อ TRH test ในผู้ป่วย early primary hypothyroidism เช่นกัน การเพิ่มขึ้นของระดับ plasma ACTH ร่วมกับการลดต่ำลงของระดับ cortisol เข้าได้กับ early adrenal dysfunction แต่อาจจะเข้ากับ cortisol resistance ก็ได้

ความผิดปกติของฮอร์โมนอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV (other hormonal abnormalities in HIV patients)

การทดสอบการทำงานของต่อมหมวกไตทำให้ดูการตอบสนองของ glucocorticoid hormone ทั้ง adrenal androgens และ mineralocorticoids ด้วย Freda et.al²⁶ พบว่า dehydroepiandrosteronesulfate (DHEAS) ก็ลดลงอย่างมากในผู้ป่วย AIDS เมื่อเทียบกับคนปกติ มีรายงานวิจัยอื่น ๆ พบว่า adrenal androgens ก็ลดลงเช่นกัน มีส่วนสัมพันธ์กับระยะของการติดเชื้อ HIV การดำเนินโรคที่แยกลง ²⁹⁻³²

ระดับ aldosterone ก็ลดลงเช่นกัน มีทั้งแบบ subnormal response และ impaired response เมื่อถูกกระตุ้นด้วย ACTH แม้ว่าระดับ plasma renin จะอยู่ในเกณฑ์ปกติ ^{24, 33, 34} รูปแบบดังกล่าวอาจเกิดจาก aldosterone deficiency หรือ renin secretory defect หรืออาจเกิดจากทั้ง

สองอย่าง ผู้ป่วยบางรายมีระดับ aldosterone ต่ำ ทั้ง ๆ ที่มีระดับ renin เพิ่มขึ้น ยิ่งทำให้บอกได้ว่าเป็น primary impairment ของ adrenal aldosterone secretion ซึ่งพบได้เช่นเดียวกับในผู้ป่วยหนักสาเหตุที่ทำให้มี HPA axis ทำงานผิดปกติไปในผู้ป่วย AIDS อาจเกิดจากตัวต่อมไร้ท่อต่าง ๆ เอง ผลข้างเคียงของยา หรือความผิดปกติในการผลิต cytokines ดังรูปที่ 1.1

ความผิดปกติที่ต่อมไร้ท่อ (Pathology in the gland)

ต่อมหมวกไตหรือต่อมใต้สมอง อาจมีส่วนกระทบจากโรคติดเชื้อ มะเร็ง เลือดออกภายในต่อมเอง พังผืด หรือภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง ต่อมหมวกไตเป็นตำแหน่งที่พบว่ามี การติดเชื้อฉวยโอกาสได้บ่อย ๆ ทั้ง CMV, Mycobacterium avium complex (MAC), mycobacterium tuberculosis, Cryptococcus neoformans, Toxoplasma gondii, Pneumocystis jirovecii และ Histoplasma capsulatum การติดเชื้อ HIV โดยตรงที่ต่อมหมวกไตก็พบได้แต่สัมพันธ์กับการทำงานที่ผิดปกติของต่อมหมวกไตหรือไม่ยังไม่ยืนยัน มะเร็งต่าง ๆ ที่พบที่ต่อมหมวกไตได้แก่ Kaposi's sarcoma, lymphoma carcinoma, leiomyosarcoma และโรค autoimmune ต่าง ๆ ที่มีรายงาน เช่น ตรวจพบ autoantibodies ต่อต่อมหมวกไต (antiadrenal cell antibodies) .ซึ่งส่งผลให้เกิดการทำลายของ adrenal gland^{35, 36} ต่อมใต้สมองก็ถูกทำลายจากการติดเชื้อ หรือจาก necrosis และ scarring^{37, 38}

ผลข้างเคียงของยา (Adverse effects of drugs)

ยาต่าง ๆ ก็มีผลต่อการทำงานของ HPA axis ได้แก่

1. Ketoconazole เป็นตัวยับยั้งการสังเคราะห์ steroid (an inhibition of adrenal steroids) แต่ fluconazole ซึ่งอยู่ในกลุ่มเดียวกับ ketoconazole ก็ไม่ได้ส่งผลให้เกิด adrenal insufficiency
2. Progestational agent (megesterol acetate) มีผลต่อ glucocorticoid activity ซึ่งถ้าใช้ไปนานจะทำให้เกิด impair pituitary function เกิด secondary adrenal insufficiency ดังนั้นจึงควรค่อย ๆ ลดระดับยาดังกล่าว ถ้าผู้ป่วยได้ใช้ยานี้เป็นเวลานาน เพราะถ้าหยุดยาอย่างกะทันหัน อาจเกิด acute adrenal insufficiency ได้
3. ยาอื่น ๆ rifampicin, phenytoin พวกนี้ทำให้การขับออกของ glucocorticoid เร็วขึ้น อีกทั้งยังบดบังอาการ adrenal insufficiency ในผู้ป่วยที่มี adrenal reserve ลดลง
4. Protease inhibitor (PI) แม้ว่าจะทำให้เกิด lipodystrophy แต่ก็ยังไม่พบรายงานที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของต่อมใต้สมองและต่อมหมวกไตเลย

Cytokines

การติดเชื้อ HIV มีผลทำให้ immune cell ต่าง ๆ หลัง cytokines ออกมาหลายชนิด^{39, 40} ในแง่ inflammatory cytokines ได้แก่ interleukin (IL-1, IL-6)

tumor necrotic factor (TNF) สารต่าง ๆ เหล่านี้ก็มีส่วนกระตุ้น HPA axis โดย IL-1 และ IL-6 กระตุ้นผ่านทางไฮโปทาลามัสให้หลัง CRH⁴¹⁻⁴³ สารต่อต้าน CRH (antagonism of CRH) สามารถยับยั้งการกระตุ้น HPA axis ผ่านทาง cytokines ได้ ตัว cytokine นี้เองก็กระตุ้นต่อมใต้สมองและต่อมหมวกไตได้โดยตรง ระดับ cytokines ต่าง ๆ เหล่านี้ดูเหมือนจะมีระดับสูงขึ้นใน early HIV infection มากกว่าในผู้ป่วย advanced stage ทำให้คิดได้ว่าผลของการกดระดับภูมิคุ้มกันจากการที่มีระดับ cortisol สูงขึ้น อาจทำให้เร่งผู้ป่วยเข้าสู่ advanced stage เร็วขึ้น^{24, 44, 45} ผู้วิจัยบางกลุ่ม²⁷ ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ cytokines ระดับ cortisol ในผู้ป่วย AIDS พบว่า การเปลี่ยนแปลงของ cytokines ที่เพิ่มขึ้น (IL-6 และ IL-1 beta) มีส่วนสำคัญทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ late stage เร็วขึ้น โดยเฉพาะ IL-6 สามารถกระตุ้น HPA axis ได้โดยตรง ในผู้ป่วยอื่น ๆ เช่นผู้ป่วยหนัก ก็ตรวจพบว่า มีระดับของทั้ง basal และ ACTH-stimulation cortisol เพิ่มขึ้น หลังจากให้ human CRH ผลดังกล่าวเกี่ยวข้องกับมี cytokine activation ในผู้ป่วย acutely ill จะมี exaggerated ACTH response ต่อ CRH ร่วมกับมี supranormal response

การประเมินความผิดปกติของ HPA axis (Evaluation of HPA axis dysfunction)

โดยทั่ว ๆ ไป ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการของต่อมหมวกไตทำงานน้อยลง ก็จะไม่แนะนำให้ส่งการตรวจ screening test แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับภาวะต่อมหมวกไตทำงานน้อยกว่าปกติ เช่น มี postural hypotension, อาการทางระบบทางเดินอาหาร, สีของผิวหนังเข้มขึ้น, โซเดียมในกระแสโลหิตต่ำลง หรือโปตัสเซียมในกระแสโลหิตเพิ่มสูงขึ้น ถ้าผู้ป่วยมีอาการดังกล่าว ต้องรีบส่งตรวจการทำงานของต่อมหมวกไตและอาจต้องดูภาพถ่ายทางรังสีวิทยาด้วย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการภาวะต่อมไร้ท่อทำงานไม่พอเพียง (laboratory investigations of adrenal insufficiency)¹⁷

ACTH stimulation test สามารถนำมาใช้ทดสอบในผู้ป่วย critical illness โดยใช้ 250 ไมโครกรัมของ ACTH (เป็น peptide สังเคราะห์ที่มี 24 กรดอะมิโนแรกเหมือนกับ corticotropin) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือทางเส้นเลือด หลังจากนั้นวัดระดับ plasma cortisol ที่ 0, 30 และ 60 นาที ติดตามดูการเพิ่มขึ้นของ plasma cortisol ณ เวลาดังกล่าว โดยต้องเพิ่มขึ้นมากกว่า 459 นาโนโมลต่อลิตร (18 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร) ผู้ป่วยรายนั้น ๆ ก็ไม่น่าจะมีภาวะ adrenal insufficiency ขึ้นตอน

การทดสอบการทำงานของต่อมหมวกไตเป็นไปตามรูปที่ 2 และถ้าระดับ cortisol น้อยกว่านี้ควรจะส่งตรวจ serum aldosterone เพื่อใช้แยกภาวะ primary หรือ secondary adrenal insufficiency ออกจากกันโดยภาวะ secondary adrenal insufficiency จะมีระดับ aldosterone เพิ่มมากกว่า 150 พิโคโมลต่อลิตร (5 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร) นอกจากนี้ภาวะ primary adrenal insufficiency จะมีระดับ plasma ACTH และ associated peptides (b-LPT) สูงกว่าปกติด้วยอันเนื่องมาจากไม่มี feedback ไปยังความสัมพันธ์ของ cortisol-hypothalamic-pituitary ในขณะที่ secondary adrenal insufficiency มีระดับ ACTH ปกติหรือต่ำกว่าปกติ

โดยทั่วไปแพทย์ผู้ดูแลควรจะทำ corticotropin test ตั้งแต่เริ่มแรกไปเลย ไม่จำเป็นต้องรอให้ค่า randomly measured ของ cortisol กลับมาก่อน ปัญหาของ corticotropin test ก็มีข้อจำกัดในรายที่เพิ่งจะมี hypothalamus และ pituitary tension

ระยะเวลาที่เกิดภาวะ adrenal insufficiency ในผู้ป่วยแต่ละราย ไม่อาจคาดเดาได้ชัดเจนว่าเป็นมานานแล้วหรือเริ่มเป็นขณะที่มีภาวะ acute illness ดังนั้นหลังจากที่ผู้ป่วยพ้นจากภาวะ acute illness นี้ไปแล้ว แนะนำให้ทำการทดสอบ hypothalamic-pituitary-adrenal axis ใหม่โดยใช้ corticotropin stimulation test หรือ insulin-tolerance test เพื่อพิจารณาว่าสมควรให้ long term replacement หรือไม่

ในผู้ป่วย primary adrenal insufficiency ที่ไม่อยู่ในช่วง acute illness ถ้านำผู้ป่วยมาทดสอบ corticotropin test วัดระดับ plasma cortisol ที่ 0 และ 30 นาที หลังจากการทดสอบ จะพบว่าระดับ plasma cortisol จะสูงขึ้นมากกว่า 19 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร (525 นาโนโมลต่อลิตร) การทดสอบโดย corticotropin ไม่ควรจะทำ การทดสอบในบางรายที่มี recent primary insult ซึ่งอาจเกิดจากการผ่าตัดหรือ pituitary apoplexy ซึ่งถ้าจะทำการทดสอบจริง ๆ ควรจะทำการทดสอบหลังจากมี pituitary insult ผ่านไป 2-3 สัปดาห์ เพื่อให้ adrenal cortex ได้ปรับตัวจากการลดระดับลงของ corticotropin secretion. ส่วน insulin tolerance test เป็นการทดสอบดูการทำงานทั้งหมดของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis ซึ่งถือว่าเป็น gold standard แต่ไม่ควรทำในผู้ป่วย ischemic heart disease, epilepsy หรือ severe cortisol deficiency (มีระดับ cortisol ที่ 9 a.m. น้อยกว่า 7 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร (193 นาโนโมลต่อลิตร) ซึ่งคนปกติจะมี peak plasma cortisol มากกว่าหรือเท่ากับ 18 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร (497 นาโนโมลต่อลิตร) แต่อย่างไรก็ตาม corticotropin stimulation test ก็เป็นการทดสอบที่เชื่อถือได้ ปลอดภัยและถูกกว่า

การแปลผล แบบที่ 1 ตามหนังสือมาตรฐานทั่วไป (standard textbook)¹⁷ ในการวิจัยชิ้นนี้ยึดถือตามเอกสารอ้างอิงที่ 17 รูปที่ 2.4

ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับภาวะต่อมหมวกไตทำงานน้อยลง ควรจะส่งตรวจระดับ baseline plasma cortisol, ระดับ ACTH และทำการกระตุ้นโดย ACTH หลังจากนั้น 30 นาที และ 60 นาที วัดระดับ cortisol ซ้ำ ซึ่งระดับ cortisol ต้องสูงกว่า 18-20 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร (450-

500 นาโนโมลต่อลิตร) หรือระดับ cortisol ต้องสูงเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 7 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร (175 นาโนโมลต่อลิตร) ถ้าการตอบสนองดังกล่าวน้อยกว่านี้ ร่วมกับมีระดับ ACTH ที่สูงขึ้น ก็แปลได้ว่าผู้ป่วยเป็น primary adrenal insufficiency

การแปลผล แบบที่ 2 เนื่องจากในภาวะที่มีการเจ็บป่วยรุนแรงเฉียบพลัน การผลิตคอร์ติซอลฮอร์โมนในภาวะนี้จะดูเหมือนเท่ากับปกติแต่ที่จริงแล้วเป็นแบบน้อยกว่าปกติ (subnormal production) จึงมีคำว่า functional adrenal insufficiency จึงทำให้มีผู้วิจัยหลายคนพยายามดัดแปลงเกณฑ์การวินิจฉัย AI ในผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บป่วยเฉียบพลันเสียใหม่¹⁸

ระดับคอร์ติซอลจะเปลี่ยนแปลงไปโดยขึ้นกับชนิดและความรุนแรงของโรคที่เป็นทำให้ยากที่จะบอกวาระดับใดกันแน่ที่เป็นระดับปกติ ระดับคอร์ติซอลที่สูงมากหรือต่ำมากเป็นตัวบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีการพยากรณ์ที่ไม่ดี การเปลี่ยนแปลงของโปรตีนที่จับกับคอร์ติซอลก็มีผลต่อระดับคอร์ติซอลอิสระ อีกทั้งยังมีภาวะตอบสนองน้อยลงของอวัยวะต่าง ๆ เกิดขึ้นยิ่งทำให้ยากต่อการประเมิน คณะผู้เขียนเอกสารอ้างอิงที่ จึงให้คำนิยามของ hypoadrenalism ในผู้ป่วยที่มีการเจ็บป่วยรุนแรงเฉียบพลันมี 2 กรณี คือ

1. เจาะระดับคอร์ติซอลที่ขณะใดก็ได้ (randomly timed measurement of cortisol level) น้อยกว่า 15 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร

2. ถ้าระดับคอร์ติซอลที่ขณะใดก็ได้อยู่ระหว่าง 15 ถึง 34 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตรให้ทำ ACTH stimulation test ถ้าระดับคอร์ติซอลหลังการกระตุ้นเพิ่มขึ้นน้อยกว่า 9 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตรก็ให้ถือว่า hypoadrenalism ตามรูปที่ 2.3

การแปลผลที่ถือว่าการทำงานของต่อมหมวกไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ

1. ระดับคอร์ติซอลที่ขณะใดก็ได้มากกว่า 34 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร

2. ระดับคอร์ติซอลที่ขณะใดก็ได้อยู่ระหว่าง 15 ถึง 34 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตรให้ทำ ACTH stimulation test ถ้าระดับคอร์ติซอลหลังการกระตุ้นเพิ่มขึ้นมากกว่า 9 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร

มีผู้ใช้เป็น low dose ACTH คือใช้ ACTH 1 ไมโครกรัมเป็นตัวกระตุ้นแทน เรียก low dose (1 ไมโครกรัม) ACTH stimulation test ซึ่งมีผู้วิจัยหลายคนแนะนำว่ามีความไวดีกว่าวิธีที่ใช้ high dose ACTH

การทดสอบการทำงานของ HPA ด้วย OCRH ควรทำในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามี hypopituitarism หรือ secondary adrenal insufficiency ที่ใช้ยา steroid หรือ megestrol acetate อาจใช้ oCRH ช่วยในการประเมินผู้ป่วยที่เป็น primary adrenal insufficiency ที่มีระดับ ACTH อยู่ในเกณฑ์ก้ำกึ่งหรือปกติ ค่าปกติของระดับ cortisol จากการกระตุ้นด้วย ACTH ได้มาจากคนปกติที่ไม่มีสภาวะ

stress แต่ baseline cortisol จะพบสูงขึ้นได้หรือการตอบสนองต่อ ACTH อาจจะเป็นปกติหรือมากเกินไปปกติได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะการเจ็บป่วยเฉียบพลัน เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร, sepsis, ภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งในผู้ป่วยเอดส์นั้นมีทั้งภาวะเจ็บป่วยเรื้อรังและภาวะเจ็บป่วยเฉียบพลัน ดังนั้น การศึกษาการทำงานของต่อมหมวกไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องการการศึกษาเปรียบเทียบ เพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มีปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิด adrenal insufficiency อยู่แล้ว จากการติดเชื้อฉวยโอกาส การใช้ยา steroid ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะต้องมีการยืนยันที่แน่ชัดว่ามีภาวะ adrenal insufficiency จริง

การตรวจทางรังสีวิทยา

การตรวจทางรังสีวิทยาก็ช่วยยืนยันความผิดปกติที่ต่อมหมวกไตได้ในบางราย มีรายงานพบว่าผู้ป่วยที่มี adrenal insufficiency จะมีขนาดของต่อมหมวกไตปกติหรือเล็กลง แต่ในระยะของ primary adrenal insufficiency ที่เกิดจากการติดเชื้อวัณโรค อาจทำให้ต่อมหมวกไตโตขึ้นได้ หลังจากนั้นต่อมหมวกไตก็จะมีผังฝืดมาเกาะทำให้ขนาดเล็กลงไป ถ้าตรวจพบว่ามีแคลเซียมไปเกาะที่ต่อมหมวกไตก็ช่วยแนะให้นึกถึงการติดเชื้อวัณโรคที่ต่อมหมวกไต การตัดชิ้นเนื้อต่อมหมวกไตมาตรวจอาจช่วยวินิจฉัยได้ในรายที่ต่อมหมวกไตโตขึ้น

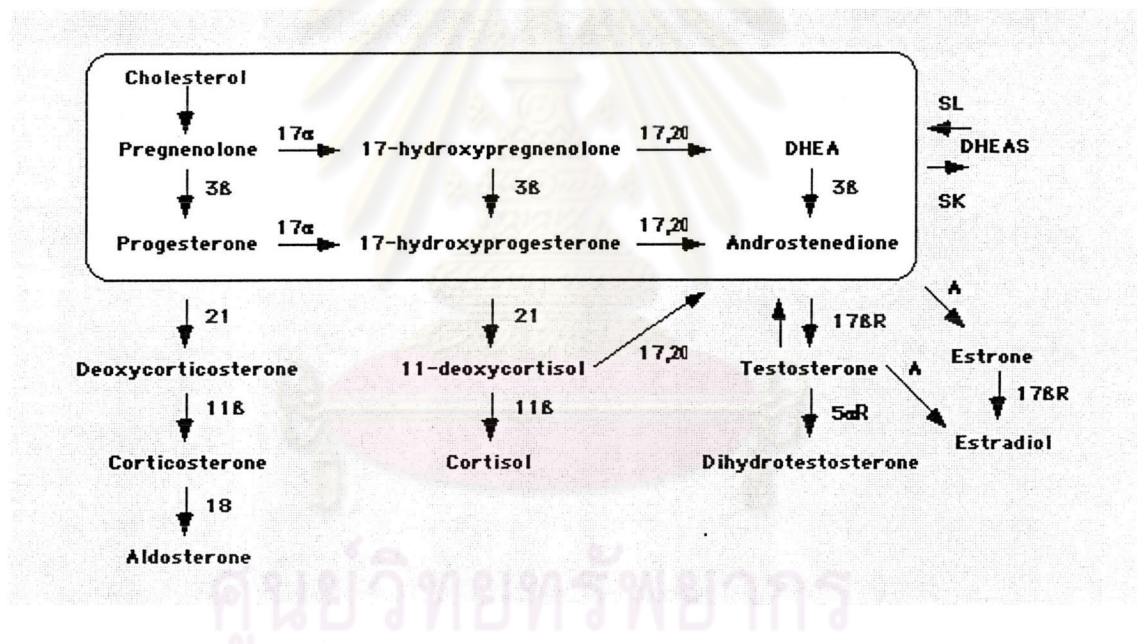
การดูแลรักษาผู้ป่วย adrenal insufficiency ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ (management of adrenal insufficiency in patients with HIV/AIDS)

ถ้าพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ยืนยันว่ามี adrenal insufficiency จริงก็ควรจะต้องได้ steroid ทดแทน โดยควรประกอบด้วย oral hydrocortisone ที่ขนาด 15-25 mg ต่อวัน โดยแบ่งให้เป็นวันละ 2 ครั้ง โดยให้ขนาดที่สูงกว่าในตอนเช้า แต่ในประเทศไทยไม่มียาตัวนี้ ก็พิจารณาให้ prednisolone ในขนาดใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยกลุ่มที่มี primary adrenal insufficiency อาจต้องการ mineralocorticoid เพิ่มด้วย ถ้าพบว่ามีอาการของ volume depletion หรือมี hyperkalemia โดย mineralocorticoid ที่ใช้ให้เป็น fludocortisone acetate ขนาด 0.1 mg ต่อวัน แต่ถ้าผู้ป่วยมีภาวะ stress แบบปานกลาง เช่น ไข้ต่ำ ๆ ควรจะต้องปรับระดับ steroid เพิ่มเป็น 2-3 เท่า จากขนาดปกติ ยิ่งถ้ามีภาวะ stress แบบรุนแรงที่ต้องรับรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือต้องการการผ่าตัด คงต้องปรับขนาด steroid เป็นขนาดสูง โดยให้ hydrocortisone 300 mg ต่อวัน หรือยาสเตียรอยด์สังเคราะห์รูปแบบอื่น ๆ ที่มีขนาดเท่ากัน

การให้ยาสเตียรอยด์ในระดับ maintenance dose คงต้องมีการปรับยาโดยดูจากอาการและอาการแสดงของ adrenal insufficiency ร่วมกับสภาวะ hemodynamic และสมดุลเกลือแร่ในร่างกาย การที่ให้ขนาดยาสเตียรอยด์สูงเกินไปจะทำให้ติดเชื้อฉวยโอกาสเพิ่มขึ้นได้

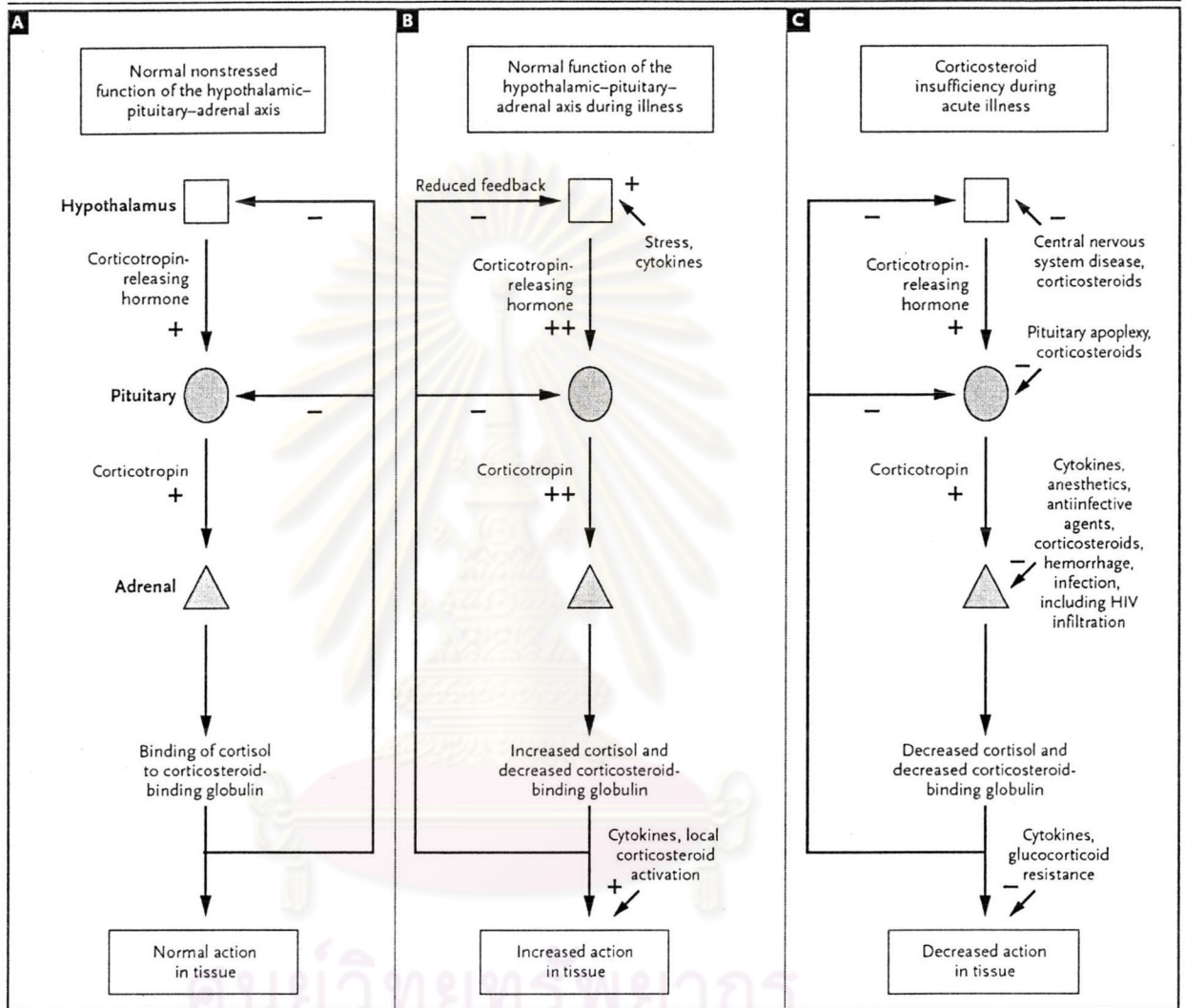
โดยสรุปผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีหรือเอดส์ มีปัจจัยอย่างสูงที่จะเกิดทั้ง primary และ secondary adrenal insufficiency ซึ่งอาการของผู้ป่วยติดเชื้อเอดส์อาจจะแยกจากภาวะ adrenal insufficiency เนื่องจากมีอาการคล้าย ๆ กันทั้งน้ำหนักลดลง คลื่นไส้ อาเจียน ความดันต่ำ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าว ควรทำการทดสอบหาความผิดปกติของต่อมหมวกไต ถ้ายังคงมีอาการและอาการแสดงอย่างต่อเนื่อง คงก็ต้องทำการทดสอบซ้ำเป็นระยะ ๆ ถ้าใช้ ACTH เป็นตัวกระตุ้นผลที่ได้ออกมาปกติอาจเปลี่ยนไปใช้ cCRH เป็นตัวกระตุ้นแทนซึ่งอาจทำให้เห็นความผิดปกติระดับ subclinical ได้ และถ้าพบว่ามี การตอบสนองอย่างมากของ ACTH ร่วมกับการตอบสนองเพียงเล็กน้อยของระดับ cortisol แล้วก็พอจะบอกได้ว่ามีภาวะ adrenal insufficiency จริง

รูปที่ 2.1 แสดงเส้นทางการสังเคราะห์สเตียรอยด์



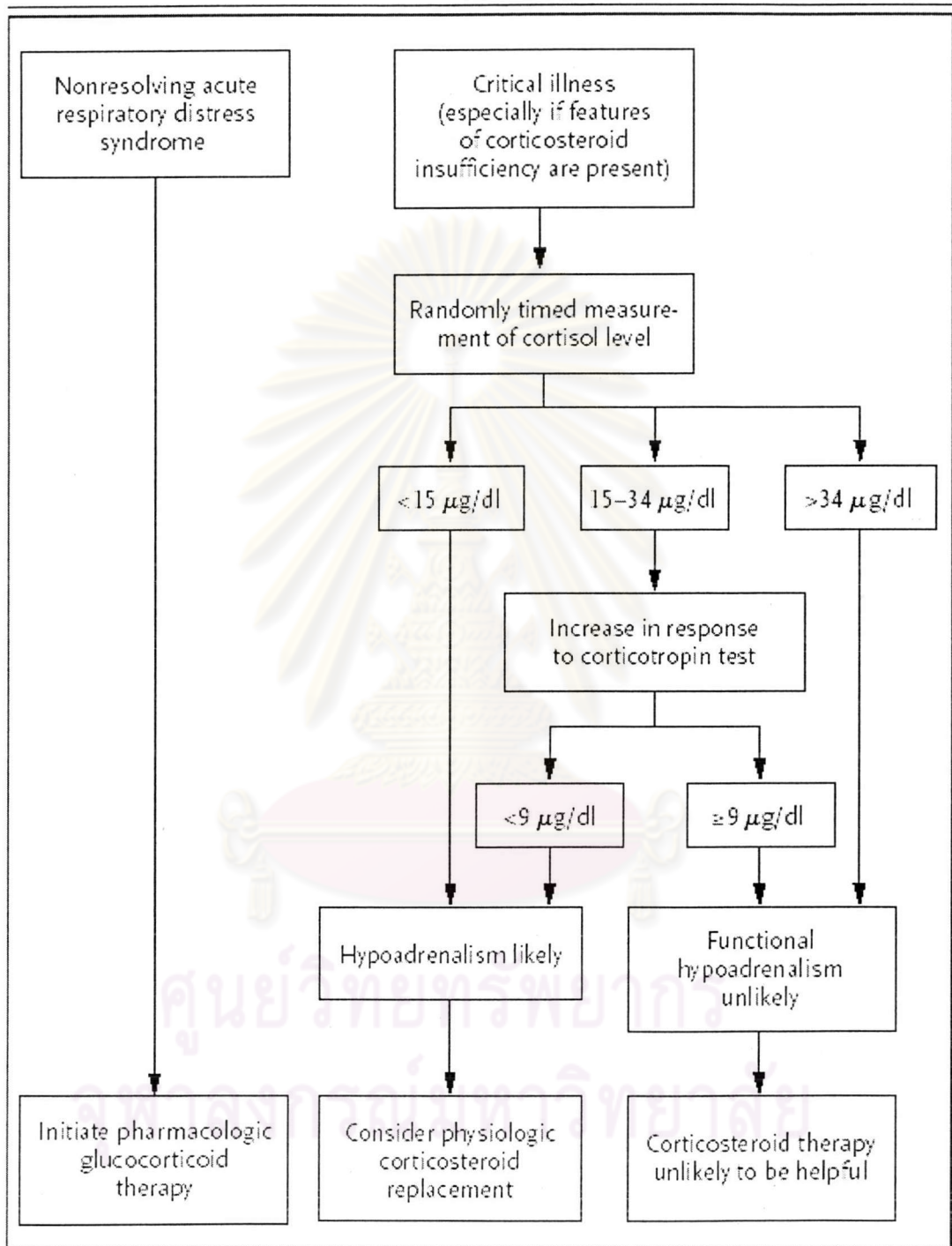
Synthetic pathways for adrenal steroid synthesis The first step in adrenal steroid synthesis is the combination of acetyl CoA and squalene to form cholesterol, which is then converted into pregnenolone. The enclosed area contains the core steroidogenic pathway utilized by the adrenal glands and gonads. The numbers at the arrows refer to specific enzymes: 17α = 17α-hydroxylase (CYP17, P450c17); 17,20 = 17,20 lyase (also mediated by CYP17); 3β = 3β-hydroxysteroid dehydrogenase; 21 = 21-hydroxylase (CYP21A2, P450c21); 11β = 11β-hydroxylase; (CYP11B1, P450c11); 18 refers to the two-step process of aldosterone synthase (CYP11B2, P450c11as), resulting in the addition of an hydroxyl group that is then oxidized to an aldehyde group at the 18-carbon position; 17βR = 17β-reductase; 5αR = 5α-reductase; DHEA = dehydroepiandrosterone; DHEAS= DHEA sulfate; and A = aromatase (CYP 19).

รูปที่ 2.2 แสดงการทำงานร่วมกันของไฮโปธาลามัส ต่อมใต้สมอง ต่อมหมวกไตในภาวะต่าง ๆ . A เป็นภาวะปกติ. Bเป็นการตอบสนองอย่างพอเพียงต่อสภาวะเครียด. Cเป็นการตอบสนองอย่างไม่พอเพียงในภาวะป่วยวิกฤต



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 2.3 แสดงการแปลผลตามเกณฑ์การวินิจฉัยที่สอง¹⁸



ตารางที่ 2.1 แสดงอาการและอาการแสดงที่บ่งถึงภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่พอเพียง

Symptoms

Weakness and fatigue

Anorexia, nausea, vomiting

Abdominal pain

Myalgia or arthralgia

Postural dizziness

Craving for salt

Headaches

Memory impairment

Depression

Findings on physical examination

Increased pigmentation

Hypotension (postural)

Tachycardia

Fever

Decreased body hair

Vitiligo

Features of hypopituitarism

Amenorrhea

Intolerance of cold

Clinical problems

Hemodynamic instability

Hyperdynamic (common)

Hypodynamic (rare)

Ongoing inflammation with no obvious source

Multiple-organ dysfunction

Hypoglycemia

Laboratory findings

Hyponatremia

Hyperkalemia

Hypoglycemia

Eosinophilia

Elevated thyrotropin levels

รูปที่ 2.4 แสดงแผนภูมิช่วยวินิจฉัยภาวะต่อมหมวกไตทำงานไม่พอเพียง

