

# ภาวะพร่องฮอร์โมนสเตียรอยด์จากต่อมหมวกไต ในช่วงเจ็บป่วยรุนแรง (Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency: CIRCI)

## คมศักดิ์ ศรีลัญจกร

### บทนำ

ภาวะพร่องฮอร์โมนสเตียรอยด์จากต่อมหมวกไตในช่วงเจ็บป่วยรุนแรง (critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI) เป็นภาวะที่ร่างกายมีการสร้างฮอร์โมนคอร์ติซอล (cortisol) หรือ กลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoids) จากต่อมหมวกไตลดลงซึ่งอาจเกิดจากความบกพร่องในการทำงานของแกนใต้สมอง-ต่อมใต้สมอง-ต่อมหมวกไต (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis) หรือเกิดจากการที่ร่างกายไม่ตอบสนองต่อคอร์ติซอลซึ่งภาวะนี้ได้บ่อยในผู้ป่วยที่รักษาตัวอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต<sup>1-4</sup> โดยข้อมูลส่วนนี้ในผู้ป่วยเด็กยังมีค่อนข้างมีจำกัด

### พยาธิสภาพของภาวะพร่องฮอร์โมนสเตียรอยด์ต่อมหมวกไตในช่วงเจ็บป่วยรุนแรง

เมื่อมีความเจ็บป่วยรุนแรง (critical illness) ร่างกายจะมีการตอบสนองผ่าน HPA axis ร่วมกันกับระบบประสาทซิมพาเทติกและต่อมหมวกไต (sympatho-adrenal system, SAS) เพื่อช่วยรักษาสมดุลของเซลล์และอวัยวะต่าง ๆ การทำงานของ HPA axis เป็นหนึ่งในกลไกสำคัญของร่างกายในการตอบสนองต่อความเครียดแบบ “สู้หรือหนี” (fight or flight response) โดยจะมีการกระตุ้นให้มีการหลั่งฮอร์โมน corticotropin-releasing hormone (CRH) และ ฮอร์โมน arginine vasopressin จากบริเวณ paraventricular nucleus ในสมองส่วน

บริเวณไฮโปทาลามัส จากนั้นฮอร์โมน CRH จะทำการกระตุ้นให้ต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary) ให้สร้างฮอร์โมน ACTH เพื่อกระตุ้นบริเวณ zona fasciculata ของต่อมหมวกไตให้ผลิตคอร์ติซอลเพิ่มมากขึ้น<sup>5,6</sup>

การเพิ่มขึ้นของคอร์ติซอลส่งผลกระทบต่อระบบต่าง ๆ ในร่างกาย ฮอร์โมนนี้มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการอักเสบ จัดหาแหล่งพลังงานที่จำเป็นให้กับร่างกาย ควบคุมการกักเก็บน้ำ และกระตุ้นระบบหัวใจและหลอดเลือดให้เพิ่มความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจ โดยคอร์ติซอลออกฤทธิ์โดยการจับกับตัวรับคอร์ติซอลภายในเซลล์ และจะเคลื่อนที่ไปยังนิวเคลียส จับกับดีเอ็นเอบริเวณ glucocorticoid-responsive elements ซึ่งอยู่บริเวณโปรโมเตอร์ของยีนเป้าหมาย กระตุ้นหรือยับยั้งการสร้างโปรตีนจากยีนเหล่านั้น

## พยาธิสภาพที่สำคัญมี 3 ประการ

1. การทำงานผิดปกติของ HPA axis และการหลั่งฮอร์โมน CRH (corticotropin releasing hormone) ในช่วงที่มีความเครียดนั้นลดลง ซึ่งสามารถถูกควบคุมโดยหลายปัจจัย<sup>7</sup> ดังต่อไปนี้

- สารกระตุ้น adrenergic
- Catecholamines
- สารกลุ่ม opioids
- Serotonin
- Angiotensin II
- Vasoactive intestinal peptide (VIP)
- Cytokines ที่กระตุ้นการอักเสบอีกหลายชนิด ได้แก่ interleukin (IL) IL-1, IL-2, IL-6, และ tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )
- TNF-alpha ส่งผลยับยั้งการปล่อย ACTH ที่กระตุ้นโดย CRH และลดการสังเคราะห์คอร์ติซอลของต่อมหมวกไต โดยยับยั้งการทำงานของ ACTH และ angiotensin II ที่กระตุ้นเซลล์ของต่อมหมวกไต
- IL-1 ยับยั้งการเคลื่อนที่ของตัวรับ glucocorticoid เข้าสู่นิวเคลียสและกระบวนการถอดรหัสพันธุกรรม (transcription)

## 2. การเปลี่ยนแปลงของกระบวนการเมแทบอลิซึมของคอร์ติซอล

- เด็กป่วยหนักอาจจะมีภาวะที่ร่างกายไม่ตอบสนองต่อคอร์ติซอล (peripheral resistance to cortisol) ซึ่งเกิดจากความผิดปกติของคอร์ติซอล หรือการเปลี่ยนแปลงคอร์ติซอลไปเป็นคอร์ติโซน (cortisone) ซึ่ง

เป็นรูปแบบที่ไม่ออกฤทธิ์เพิ่มมากขึ้น ผลการศึกษาอื่น ๆ ยังชี้ให้เห็นว่า ระดับคอร์ติซอลที่สูงในระหว่างเจ็บป่วยรุนแรง อาจเป็นผลมาจากการที่ร่างกายกำจัดคอร์ติซอลออกไปได้น้อยลง มากกว่าที่จะเป็นการผลิตคอร์ติซอลที่เพิ่มขึ้น<sup>8</sup>

### 3. ภาวะเนื้อเยื่อไม่ตอบสนองต่อคอร์ติซอล

- การสร้างคอร์ติซอลและ ACTH ที่ลดลง พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ในผู้ป่วย CIRCI เกิดจากการสังเคราะห์คอร์ติซอลได้รับผลกระทบจากการขาดสารตั้งต้น เช่น คอเลสเตอรอลชนิด low-density lipoprotein (LDL) ซึ่งมักจะพบระดับลดลงในผู้ป่วยโรคเฉียบพลันหลายแบบ รวมถึงภาวะติดเชื้อรุนแรงและ ระหว่างอาการป่วยหนัก ปริมาณคอร์ติซอลอิสระ และการนำไปใช้งานจะเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากระดับของอัลบูมินในพลาสมาและ corticosteroid-binding globulin ลดลง นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่ส่งผล เช่น ตัวรับคอร์ติซอลในตับลดลง ปริมาณการกระจายของคอร์ติซอลเพิ่มขึ้น และการทำงานของเอนไซม์  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนคอร์ติซอลเป็นคอร์ติโซนมีการเปลี่ยนแปลง

ปัจจัยแรกและสำคัญที่ส่งผลต่อการเพิ่มขึ้นของคอร์ติซอลอิสระในร่างกาย คือ ระดับของโปรตีนที่จับกับคอร์ติซอลในพลาสมาลดลงอย่างมาก ส่งผลต่อความสามารถในการจับคอร์ติซอลลดลง อีกสาเหตุ คือ การย่อยคอร์ติซอลด้วยเอนไซม์ในไตและตับลดลง<sup>9</sup>

## คำนิยามของภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลจากต่อมหมวกไตในช่วงเจ็บป่วยรุนแรง

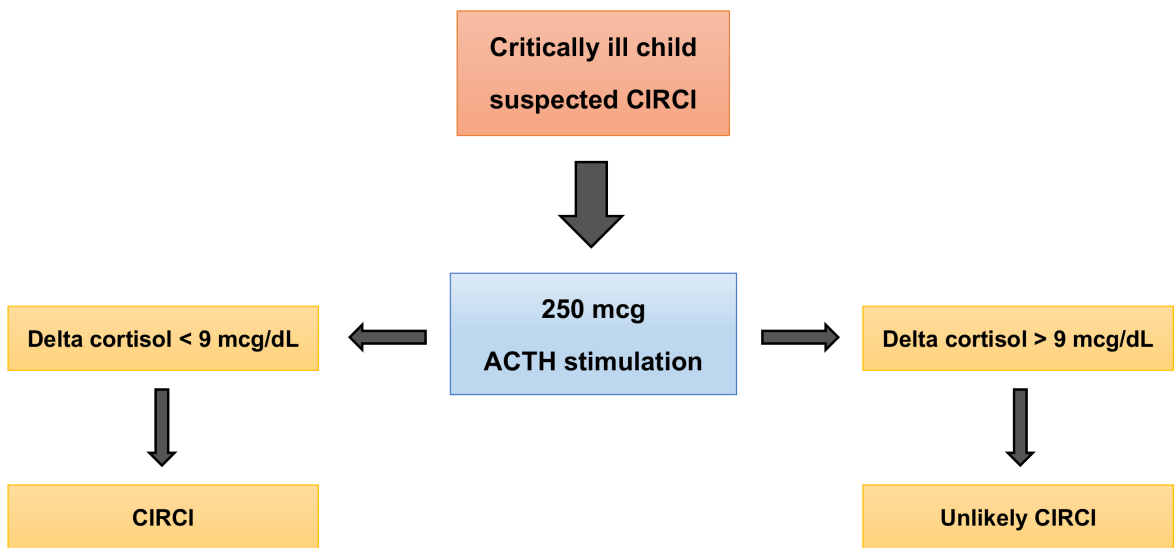
ปัจจุบันเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ CIRCI ในเด็กยังคงคลุมเครือ จึงไม่สามารถระบุอัตราการเกิดที่แน่นอน ภาวะ CIRCI ถูกนำมาใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 เพื่ออธิบายการทำงานผิดปกติ HPA axis ระหว่างภาวะเจ็บป่วยรุนแรง ซึ่ง CIRCI ไม่ควรใช้เพื่ออธิบายการทำงานผิดปกติของ HPA axis ที่มีอยู่ก่อนภาวะเจ็บป่วยรุนแรง เช่น โรคประจำตัวที่ส่งผลต่อ HPA axis เช่น adrenal insufficiency ซึ่งนำไปสู่ภาวะวิกฤติของต่อมหมวกไตที่ได้รับการกระตุ้นจากความเครียด (stress response)

## การวินิจฉัยภาวะพร่องฮอร์โมนสเตียรอยด์จากต่อมหมวกไตในช่วงเจ็บป่วยรุนแรง

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ CIRCI ในเด็กยังคงเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ นอกจากนี้ปัจจุบันยังไม่มีข้อตกลงว่าจะใช้ค่าคอร์ติซอลในช่วงใด ไม่ว่าจะเป็นระดับคอร์ติซอลพื้นฐาน (baseline cortisol) หรือหลังกระตุ้น (stimulated cortisol) หรือการเพิ่มขึ้นของระดับคอร์ติซอลหลังกระตุ้น (delta cortisol) แต่ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา มีแนวคิดเรื่องภาวะ adrenal insufficiency แบบ relative adrenal insufficiency (RAI) และแบบ absolute adrenal

insufficiency (AAI) ถูกนำมาใช้เพื่อจำแนกประเภทความผิดปกติของต่อมหมวกไตในการผลิตคอร์ติซอลให้มีปริมาณที่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายในผู้ป่วยวิกฤติ

- ระดับ baseline และ delta cortisol ถูกนำมาใช้เป็นตัวชี้วัดทางชีวเคมีของภาวะ CIRCI
  - RAI: ระดับ baseline cortisol < 20 ไมโครกรัม/ดล. และมี delta cortisol < 9 ไมโครกรัม/ดล.
  - AAI: ระดับ baseline cortisol < 18 ไมโครกรัม/ดล.
- การทดสอบต่อมหมวกไตด้วย standard dose ACTH stimulation test ยังคงเป็นวิธีการวินิจฉัยที่ดีที่สุดสำหรับภาวะ CIRCI ซึ่งทำได้ง่ายและปลอดภัย โดยถ้ามีการเพิ่มขึ้นของคอร์ติซอลในเลือดทั้งหมดของผู้ป่วยน้อยกว่าหรือเท่ากับ 9 ไมโครกรัม/ดล. หลังจากการกระตุ้นด้วย ACTH สามารถให้การวินิจฉัยภาวะ CIRCI ได้ สำหรับวิธีการอื่น เช่น การวัดคอร์ติซอลในเลือดแบบสุ่มเพื่อวินิจฉัยภาวะ CIRCI ยังไม่เป็นที่ยอมรับเพื่อใช้วินิจฉัย CIRCI<sup>9-12</sup>



รูปที่ 1 แสดงแนวทางการวินิจฉัย critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) (เรียบเรียงโดย นพ.คมศักดิ์ ศรีลัญญกร รวบรวมข้อมูลจากเอกสารอ้างอิงที่ 13)

## การรักษาภาวะพร่องฮอร์โมนสเตียรอยด์จากต่อมหมวกไตในช่วงเจ็บป่วยรุนแรง

- แนวทางปัจจุบันแนะนำให้ใช้ยา hydrocortisone ในผู้ป่วยช็อกติดเชื้อ (septic shock) ที่ไม่ตอบสนองต่อการให้น้ำเกลือแร่และยาเพิ่มความดันเลือด (vasopressor) ขนาดปานกลางถึงสูง (มากกว่า 0.1 ไมโครกรัม/กก./นาที่ ของ norepinephrine หรือยาเทียบเท่า) และ/หรือ ผู้ป่วยที่มีภาวะ acute respiratory distress syndrome (ARDS) รุนแรงในระยะแรก ( $PaO_2/FiO_2 < 200$  และเกิดขึ้นภายใน 14 วันหลังเริ่มมีอาการ)<sup>14,15</sup>

- ขนาดยา hydrocortisone ในผู้ป่วยเด็กยังไม่มีข้อสรุปชัดเจนของขนาดยาที่เหมาะสม แต่ยังคงแนะนำให้ hydrocortisone ทางเส้นเลือดขนาด 100 มก./ตร.ม ตามด้วยขนาด 25 มก./ตร.ม/ครั้ง ทุก 6 ชั่วโมง

## ภาวะติดเชื้อกระแสเลือด (sepsis) ในเด็ก

การให้คอร์ติซอลในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ได้รับการศึกษาอย่างกว้างขวางในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา งานวิจัยหลายชิ้นชี้ให้เห็นว่าภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรงส่งผลต่อการทำงานของ HPA axis รวมถึงการเผาผลาญคอร์ติซอลและภาวะดื้อคอร์ติซอลที่เนื้อเยื่อรอบนอก ดังนั้นจึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ CIRCI โดยการทำงานของต่อมหมวกไตที่ลดลงในผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นและระยะเวลาการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤติที่ยาวนานขึ้น

บทวิจารณ์ของคณะกรรมการค้นคว้า cochrane review ปี พ.ศ. 2562 เกี่ยวกับการใช้สเตียรอยด์จากต่อมหมวกไตในการรักษาภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดในเด็กและผู้ใหญ่ยืนยันว่าผู้ป่วยช็อกติดเชื้อ อาจได้รับประโยชน์จากการรักษาด้วย hydrocortisone โดยเด็กที่มีอาการความดันเลือดต่ำและไม่ตอบสนองต่อการทดแทนน้ำ และต้องได้รับยาเพิ่มความดันเลือดทางหลอดเลือดได้รับการรักษาด้วย hydrocortisone ขนาดเริ่มต้นทางหลอดเลือดหรือ 100 มก./ตร.ม ตามด้วยขนาด 25 มก./ตร.ม/ครั้ง ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 7 วัน โดยไม่ลดขนาดยาจะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย<sup>16</sup>

## เด็กทารก (infant)

ภาวะความเจ็บป่วยหลายอย่างส่งผลต่อภาวะต่อมหมวกไตในทารกแรกเกิด การวินิจฉัยภาวะต่อมหมวกไตพร่องฮอร์โมนในระยะแรกมีความสำคัญ โดยเฉพาะในทารกแรกเกิดที่ขาดออกซิเจน ซึ่งมีภาวะไม่แน่นอนของระบบไหลเวียนเลือด (hemodynamic instability) เนื่องจากผลของคอร์ติซอลที่มีต่อความดันเลือดของร่างกาย ภาวะ CIRCI อาจเกิดจากทั้งการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงต่อมหมวกไตที่ลดลง ภาวะขาดออกซิเจนอาจส่งผลต่อต่อมหมวกไตนำไปสู่ภาวะเลือดออกในต่อมหมวกไตส่งผลต่อการทำงานของต่อมหมวกไตที่บกพร่อง ทำให้ระดับคอร์ติซอลต่ำในเลือดและมีความเสี่ยงต่อภาวะหัวใจทำงานผิดปกติที่เพิ่มขึ้น การรักษาด้วย hydrocortisone มักถูกใช้เป็นการรักษาฉุกเฉินในทารกแรกเกิดที่ขาดออกซิเจน ที่มีภาวะความดันเลือดต่ำที่ไม่ตอบสนองต่อยาเพิ่มความดันเลือด แต่การให้ยานี้ควรพิจารณาอย่างรอบคอบ เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อผลข้างเคียงด้านพัฒนาการของระบบประสาท (เช่น พัฒนาการของสมองผิดปกติ) ซึ่งในปัจจุบันไม่สามารถยืนยันได้ว่า นิยามของ CIRCI สามารถนำมาใช้กับทารกแรกเกิดได้หรือไม่ นอกจากนี้ การใช้ hydrocortisone ในทารกแรกเกิดป่วยวิกฤติยังเป็นที่ยกเถียง ดังนั้นควรได้รับการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปแนวทางการรักษาที่เหมาะสมที่สุด<sup>17</sup>

## การบาดเจ็บรุนแรงและแผลไหม้ร้ายแรง (burn)

ภาวะ CIRCI ในภาวะนี้ไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยเด็ก ดังนั้นอ้างอิงเฉพาะสำหรับผู้ใหญ่เท่านั้น แนวทางปัจจุบันไม่แนะนำการเสริมสเตียรอยด์ให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากไม่มีข้อมูลที่บ่งบอกว่าจะการเสียชีวิตในระยะสั้น แม้จะมีการวิจัยเกี่ยวกับภาวะ CIRCI อย่างมาก แต่มีข้อมูลน้อยเกี่ยวกับภาวะ CIRCI ในผู้ป่วยแผลไหม้ เป็นที่ทราบกันดีว่าผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บแผลไหม้รุนแรง จะมีภาวะการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันอีกเสบรุนแรง ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะ CIRCI<sup>18</sup>

## Acute respiratory distress syndrome (ARDS)

ARDS ในเด็กเป็นอีกภาวะหนึ่งที่สัมพันธ์กับ CIRCI ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะเหล่านี้อาจพบได้จากการอักเสบที่ผิดปกติทั่วร่างกาย ซึ่งเป็นลักษณะทางพยาธิสภาพของโรค ARDS ยา hydrocortisone อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วย ARDS แต่แนวทางการประชุมภาวะ lung injury ในเด็กยังไม่แนะนำให้ใช้ hydrocortisone เป็นการรักษาประจำ แม้ว่า การใช้ hydrocortisone ใน ARDS จะไม่แนะนำให้ใช้เป็นประจำ อาจจะต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อระบุกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสม ช่วงเวลาในการให้ยา และขนาดยาที่เหมาะสม<sup>19</sup>

## สรุป

คำนิยามของภาวะพร่องฮอร์โมนสเตียรอยด์จากต่อมหมวกไตในช่วงเจ็บป่วยรุนแรงในเด็กยังเป็นปัญหาและข้อถกเถียงในปัจจุบัน โดยใช้เกณฑ์การมี delta cortisol หลังจากการกระตุ้นน้อยกว่า 9 ไมโครกรัม/ดล. และถ้าผู้ป่วยเด็กมีภาวะช็อคที่ไม่ตอบสนองต่อสารน้ำและยากระตุ้น ให้พิจารณาให้ยา hydrocortisone ไปก่อนเพื่อรักษาภาวะ CIRCI

## เอกสารอ้างอิง

1. Annane D, Pastores SM, Arlt W, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med* 2017; 43: 1781-92.
2. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21: 55-89.
3. Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *Chest* 2009; 135: 181-93.
4. Menon K, Lawson M. Identification of adrenal insufficiency in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 276-8.
5. Marik PE. Mechanisms and clinical consequences of critical illness associated adrenal insufficiency. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 363-9.

6. Van den Berghe G. Adrenal function/dysfunction in critically ill patients: a concise narrative review of recent novel insights. *J Anesth* 2021; 35: 903-10.
7. Dimopoulou I, Alevizopoulou P, Dafni U, Orfanos S, Livaditi O, Tzanela M, et al. Pituitary-adrenal responses to human corticotropin-releasing hormone in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 454-9.
8. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med* 2013; 368: 1477-88.
9. Téblick A, Peeters B, Langouche L, Van den Berghe G. Adrenal function and dysfunction in critically ill patients. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 417-27.
10. Singhi SC. Adrenal insufficiency in critical ill children: many unanswered questions. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3: 200-1.
11. Levy-Shraga Y, Pinhas-Hamiel O. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in children. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 309-17.
12. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Carcillo JA. Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33: 855-9.
13. Morabito LA, Corica D, Pepe G, Li Pomi A, Aversa T, Wasniewska MG. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in paediatric patients: a diagnostic and therapeutic challenge. *Ital J Pediatr* 2024; 50: 46.
14. Annane D. Corticosteroids for severe sepsis: an evidence-based guide for physicians. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 7.
15. Arcellana AE, Lim KW, Arcegon M, Jimeno C. The Development of a Protocol for Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) at a Tertiary Hospital. *J ASEAN Fed Endocr Soc* 2022; 37: 14-23.
16. Hebbbar KB, Stockwell JA, Leong T, Fortenberry JD. Incidence of adrenal insufficiency and impact of corticosteroid supplementation in critically ill children with systemic inflammatory syndrome and vasopressor-dependent shock. *Crit Care Med* 2011; 39: 1145-50.
17. Kovacs K, Szakmar E, Meder U, et al. A Randomized Controlled Study of Low-Dose Hydrocortisone Versus Placebo in Dopamine-Treated Hypotensive Neonates Undergoing Hypothermia Treatment for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr* 2019; 211: 13-9.e3.
18. Graves KK, Faraklas I, Cochran A. Identification of risk factors associated with critical illness related corticosteroid insufficiency in burn patients. *J Burn Care Res* 2012; 33: 330-5.
19. Monteverde-Fernández N, Cristiani F, McArthur J, González-Dambrasuskas S. Steroids in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med* 2019; 7: 508.

