

14

Endocrinology in Crititcal Care

อภิรดี ศรีวิจิตรภมล

บทนำ

ความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ โดยความผิดปกติทางต่อมไร้ท่อที่เกิดขึ้นนั้นอาจเกิดจากการที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติทางต่อมไร้ท่ออยู่เดิมแต่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยมาก่อน (pre-existing endocrine disease) หรือเกิดจากการตอบสนองของร่างกายต่อภาวะวิกฤติในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ การให้การวินิจฉัยว่าความผิดปกติดังกล่าวเกิดจากการปรับตัวหรือจากการที่เป็นโรคอยู่เดิม จะมีความสำคัญในการพิจารณาการให้การรักษาต่อไป

ในที่นี้จะกล่าวถึงการเปลี่ยนแปลงของระบบต่อมไร้ท่อเพื่อตอบสนองต่อภาวะวิกฤติที่พบได้บ่อยรวมทั้งการรักษาที่เหมาะสม

ภาวะน้ำตาลสูงในเลือด (hyperglycemia)

ภาวะน้ำตาลสูงในเลือดเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ โดยอาจเป็นจากผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานอยู่เดิมแต่ไม่เคยได้รับการวินิจฉัย (pre-existing undiagnosed diabetes) หรือเป็นจากการตอบสนองต่อภาวะวิกฤติ (stress hyperglycemia) การศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานที่รับไว้ในหอผู้ป่วยไอซียูด้วยภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด¹ พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ยขณะอดอาหารประมาณ 194 ± 66 มก./ดล. นั่นคือ จะพบผู้ป่วยมีภาวะ stress hyperglycemia ถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วยทั้งหมด นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บที่รับไว้ในโรงพยาบาลแห่งนี้ก็พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดเฉลี่ยสูงกว่าในประชากรทั่วไปขณะอดอาหาร คือประมาณ 164 ± 38 มก./ดล. เนื่องจากเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะน้ำตาลสูงในเลือดในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติยังไม่ชัดเจน² ทำให้ไม่ทราบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะน้ำตาลสูงในเลือดในผู้ป่วยเหล่านี้แน่นอน โดยผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด stress hyperglycemia ดังแสดงในตารางที่ 1¹

ตารางที่ 1 แสดงภาวะเสี่ยงต่อการเกิด stress hyperglycemia ในผู้ป่วยวิกฤติ

ภาวะเสี่ยง	กลไกการเกิด
การที่มีภาวะเบาหวานอยู่เดิม	ภาวะขาดอินซูลิน
การได้รับยาในกลุ่ม catecholamine	ภาวะดื้ออินซูลิน
การได้รับยาสเตียรอยด์	ภาวะดื้ออินซูลิน
ภาวะอ้วน	ภาวะดื้ออินซูลิน
อายุมาก	ภาวะขาดอินซูลิน
ได้รับสารละลายกลูโคสปริมาณมาก	การกำจัดกลูโคสจากกระแสเลือดลดลง
ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด	ภาวะดื้ออินซูลิน
ภาวะขาดออกซิเจน	ภาวะขาดอินซูลิน
ภาวะไตวายเรื้อรัง	ภาวะดื้ออินซูลิน
ภาวะตับแข็ง	ภาวะดื้ออินซูลิน

พยาธิกำเนิด

ภาวะน้ำตาลสูงในเลือดในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตินั้นเกิดจากหลายๆสาเหตุร่วมกันทำให้มีการสร้างกลูโคสมากขึ้น ในขณะที่การใช้กลูโคสลดลงเป็นผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น โดยสาเหตุดังกล่าว ได้แก่

1. การที่มีฮอร์โมนในกลุ่ม counterregulatory เพิ่มขึ้น

ในภาวะวิกฤติร่างกายจะมีการตอบสนองโดยการหลั่งฮอร์โมนในกลุ่ม counterregulatory เพิ่มขึ้น³ ได้แก่ ฮอร์โมนคอร์ติซอล, กลูคากอน และ epinephrine เพื่อตอบสนองต่อภาวะเมตาบอลิซึมที่เพิ่มขึ้น, การที่ cardiac output เพิ่มขึ้น รวมทั้งการมีไข้ โดยฮอร์โมนเหล่านี้จะทำให้เกิดภาวะน้ำตาลสูงในเลือด โดย

1. การสร้างกลูโคสเพิ่มขึ้น (endogenous glucose production)

ในภาวะปกติเมื่อระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นร่างกายจะหลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้นเพื่อยับยั้งการสร้างกลูโคสขึ้นใหม่ (gluconeogenesis) จากตับ, กล้ามเนื้อ, และเนื้อเยื่อไขมัน และยับยั้งการสลายกลัยโคเจน (glycogenolysis) จากตับ ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติจะมีระดับฮอร์โมนในกลุ่ม counterregulatory เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินที่ตับ (hepatic insulin resistance) ทำให้กระบวนการสร้างกลูโคสขึ้นใหม่และการสลายกลัยโคเจนเพิ่มขึ้น เป็นผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น จากการศึกษา¹ โดยการให้ฮอร์โมน epinephrine, กลูคากอน, และคอร์ติซอล เข้าทางหลอดเลือดดำในคนปกติเป็นเวลา 3 วัน พบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นร้อยละ 60-80 จากระดับน้ำตาลตั้งต้น และมีการสร้างกลูโคสเพิ่มขึ้นร้อยละ 100 ทั้งที่ระดับอินซูลินสูงในเลือด แสดงให้เห็นว่ามีภาวะดื้ออินซูลินที่ตับจริง

2. ภาวะดื้ออินซูลิน (peripheral insulin resistance)

ในภาวะปกติเซลล์กล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อไขมันจะใช้กลูโคสได้ต้องอาศัยอินซูลิน โดยอินซูลินจะกระตุ้น insulin signaling pathway ทำให้มีการกระตุ้น glucose transporter-4 (GLUT-4) ทำให้กลูโคสสามารถผ่านเข้าสู่เซลล์ได้ แต่ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในกระแสเลือดหรือผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติจะมีการทำงานของ

insulin signaling pathway เปลี่ยนไป เกิดภาวะดื้ออินซูลิน (cellular insulin resistance)^{1,4} ขึ้น ทำให้การใช้กลูโคสลดลง จากการศึกษา¹ พบว่า epinephrine และคอร์ติซอลทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินได้ โดย epinephrine ทำให้มีการหลั่งกรดไขมันอิสระเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นที่ทราบดีว่ากรดไขมันอิสระเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะดื้ออินซูลิน⁵ ส่วนคอร์ติซอลนั้นมีผลยับยั้งการทำงานของ GLUT-4 โดยตรง ทำให้การนำกลูโคสเข้าเซลล์ลดลง เป็นผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น

2. ปัจจัยอื่นๆ ที่ทำให้เกิดภาวะ stress hyperglycemia

1. การหลั่ง cytokine ต่างๆ

การผ่าตัดและการเจ็บป่วยต่างๆ สามารถกระตุ้นให้มีการหลั่ง cytokine จากเซลล์โมโนไซต์และเซลล์เนื้อเยื่อต่างๆ ได้แก่ TNF- α , interleukin-1 และ interleukin-6 โดย cytokine ต่างๆ เหล่านี้ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินทั้งที่เซลล์ตับและกล้ามเนื้อ^{1,4,6} ทำให้การสร้างกลูโคสเพิ่มขึ้นและการใช้กลูโคสลดลง เป็นผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น

2. อายุ

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บ^{7,8} พบว่าในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีจะมีภาวะน้ำตาลสูงในเลือดถึงร้อยละ 30 ในขณะที่ผู้ป่วยอายุน้อยจะไม่พบภาวะดังกล่าว โดยการเกิดภาวะน้ำตาลสูงในผู้สูงอายุนี้เกิดจากการหลั่งอินซูลินที่ลดลงตามอายุที่มากขึ้น⁸ ทำให้ปริมาณอินซูลินไม่เพียงพอที่จะตอบสนองต่อภาวะดื้ออินซูลินที่เกิดขึ้นในภาวะวิกฤติได้

3. การได้รับอาหารในกลุ่มคาร์โบไฮเดรต

ในผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารทางหลอดเลือด (total parenteral nutrition) ที่ได้รับสารละลายกลูโคสมากกว่า 4 มก./กก./นาทิจ จะมีโอกาสเกิดภาวะน้ำตาลสูงในเลือดได้ร้อยละ 50⁹ เนื่องจากกลูโคสที่ได้รับในปริมาณมาก ร่วมกับการที่ร่างกายสร้างกลูโคสขึ้นเองดังกล่าว ซึ่งทำให้มีระดับน้ำตาลในเลือดมากเกินกว่าที่ร่างกายจะใช้ได้หมด ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลสูงในเลือด

ผลของภาวะน้ำตาลสูงในเลือด

เป็นที่ทราบดีว่าการที่มีระดับน้ำตาลสูงในเลือดเป็นเวลานานจะทำให้เกิดผลแทรกซ้อนในระยะยาวต่อหลอดเลือดแดงฝอยและหลอดเลือดแดงใหญ่ แต่ภาวะน้ำตาลสูงในเลือดที่พบในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติทั้งในผู้ป่วยที่มี pre-existing diabetes และภาวะ stress hyperglycemia นั้นเกิดขึ้นในระยะสั้น แต่ทำให้เกิดผลต่างๆ ต่อร่างกายดังนี้

1. ผลต่อการติดเชื้อในร่างกาย

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเบาหวานจะมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อที่แผลหลังผ่าตัดได้ร้อยละ 7.51 สูงกว่าในคนที่ไม่เป็นเบาหวาน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 200 มก./ดล. จะมีการติดเชื้อที่บ่อยขึ้น³ นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ stress hyperglycemia จะพบว่ามีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อเพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน¹⁰ การที่ภาวะน้ำตาลสูงในเลือดทำให้มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเพิ่มขึ้นนั้นเกิดจากหลายสาเหตุคือการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดนิวโทรฟิล¹¹ ลดลง ทั้งในการหลั่ง chemotaxis และ phagocytosis และการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดลิมโฟไซต์¹¹ ด้าน cell mediated immune ลดลง

2. ผลต่อผลการรักษา (outcome) ของโรคต่างๆ

โรคหัวใจและหลอดเลือด จากหลายๆ การศึกษา^{12,13} ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานที่เข้ารับการรักษาด้วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน หรือได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนเส้นเลือดหัวใจ พบว่าในผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าระดับปกติเมื่อแรกรับในโรงพยาบาล (admission glucose) จะมีอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจมากกว่าในผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติ และจากการศึกษาแบบ meta-analysis¹⁴ ในผู้ป่วยที่มารับการรักษาด้วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน พบว่า ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานที่มีภาวะ stress hyperglycemia จะมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติถึง 3.9 เท่า และในผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับน้ำตาลในเลือดเมื่อแรกรับในโรงพยาบาลสูงกว่าปกติ ก็จะมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันมากกว่าผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติถึง 1.7 เท่า ดังนั้นจะเห็นได้ว่าภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจะเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มาด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งในผู้ป่วยที่มี stress hyperglycemia และผู้ป่วยที่มี pre-existing diabetes

โรคหลอดเลือดสมอง จากการศึกษา¹⁵ ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานที่มารับการรักษาด้วย acute stroke พบว่า ในผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดขณะแรกรับสูงกว่า 140 มก./ดล. จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติถึง 1.87 เท่า โดยระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงภายหลังจากเกิด acute stroke นั้นไม่ขึ้นกับความรุนแรงของ stroke¹⁶ และยังพบว่าผู้ป่วย acute stroke ที่ได้รับยาละลายลิ่มเลือด¹⁷ ในกลุ่มที่มีระดับน้ำตาลในเลือดแรกรับสูงกว่า 140 มก./ดล. จะมีผลการรักษาแยกว่าในกลุ่มที่มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติ ซึ่งสามารถอธิบายได้จากการที่ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นเป็นผลให้รอยโรคในสมองมีขนาดใหญ่ขึ้น และเกิดภาวะ hemorrhagic transformation เพิ่มขึ้น

การประเมินผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำตาลสูงในเลือด

ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติที่ตรวจพบระดับน้ำตาลสูงในเลือด สิ่งที่แพทย์ต้องการทราบคือ

1. ผู้ป่วยมี pre-existing undiagnosed diabetes หรือ stress hyperglycemia ซึ่งสามารถทำได้โดยตรวจวัดระดับ HbA1c โดยถ้าระดับ HbA1c สูงกว่าปกติ แสดงว่าผู้ป่วยมี pre-existing diabetes อยู่เดิม แต่ถ้าระดับ HbA1c อยู่ในเกณฑ์ปกติจะไม่สามารถแยกภาวะดังกล่าวได้ คงต้องอาศัยการติดตามระดับน้ำตาลในเลือดหลังจากที่ผู้ป่วยพ้นภาวะวิกฤติ

2. ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันจากโรคเบาหวานหรือไม่ ในกรณีที่ตรวจพบผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 300 มก./ดล. ควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เนื่องจากการที่ผู้ป่วยอยู่ในภาวะวิกฤติจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันคือ ภาวะคีโตอะซิโดสิส (diabetic ketoacidosis; DKA) และภาวะฮัยเพอร์กลัยซีมิคฮัยเพอร์ออสโมลาร์ (hyperglycemic hyperosmolar state; HHNS) โดยเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันจากโรคเบาหวานได้แก่

ภาวะคีโตอะซิโดสิส (diabetic ketoacidosis)

- ระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 250-300 มก./ดล.
- ระดับคาร์โบเนตในเลือดน้อยกว่า 15 มิลลิโมล/ลิตร
- ระดับคีโตนในปัสสาวะมากกว่า 3+ หรือในซีรัมมากกว่า 3 มิลลิโมล/ลิตร

ภาวะฮัยเปอร์กลัยซีมีคัยเปอร์ออสโมลาร์ (hyperglycemic hyperosmolar state)

- ระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 600 มก./ดล.
- ระดับซีรัมออสโมลสูงกว่า 340 มิลลิออสโมล/ลิตร โดยคำนวณจากสูตร

$$\text{Serum osmolality} = 2[\text{Na}+\text{K}]+\text{glucose}/18+\text{BUN}/2.8$$

การรักษา

เนื่องจากภาวะน้ำตาลสูงในเลือดก่อให้เกิดผลต่างๆ ต่อร่างกายดังกล่าวข้างต้น ดังนั้นการรักษาภาวะน้ำตาลสูงในเลือดจึงมีประโยชน์ โดยการรักษาแบ่งเป็น 2 ภาวะ คือ

1. การรักษาภาวะน้ำตาลสูงในเลือดที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลัน

จากการศึกษาของ Berghe และคณะ¹⁸ ในปีพ.ศ. 2544 พบว่า ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาน้ำตาลในเลือดสูงในหอผู้ป่วยไอ ซี ยู หลังผ่าตัดที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่า 110 มก./ดล. ขณะอดอาหาร และสูงกว่า 200 มก./ดล. ณ เวลาใดๆ ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลินแบบเข้มข้น (intensive treatment) เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติคือ 80-110 มก./ดล. จะมีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลลดลง, อัตราการติดเชื้อในกระแสเลือดลดลง, รวมทั้งระยะเวลาที่อยู่ในหอผู้ป่วยไอซียูลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบทั่วไป (conventional treatment) ซึ่งในกลุ่มนี้จะควบคุมให้ระดับน้ำตาลในเลือดระหว่าง 180-200 มก./ดล. โดยผลการรักษาดังกล่าวได้ผลเหมือนกันทั้งในผู้ป่วยที่มี pre-existing diabetes และผู้ป่วยที่มี stress hyperglycemia นอกจากนี้จากการศึกษา DIGAMI¹⁹ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มารับการรักษาด้วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยอินซูลินแบบเข้มข้นเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้น้อยกว่า 150 มก./ดล. ใน 24 ชั่วโมงแรกหลังจากเกิดอาการ จะมีอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ 1 ปีลดลงร้อยละ 30 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับอินซูลิน ดังนั้นจากการศึกษาต่างๆ เหล่านี้ แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติทั้งในผู้ป่วยที่มี pre-existing diabetes และผู้ป่วยที่มี stress hyperglycemia ที่ได้รับการควบคุมให้ระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติโดยการให้อินซูลินแบบเข้มข้นจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้นได้ แต่อย่างไรก็ดีทั้ง 2 การศึกษาไม่ได้กล่าวถึงอุบัติการณ์ของภาวะน้ำตาลต่ำในเลือดในผู้ป่วยเหล่านี้ ดังนั้นในขณะนี้ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อแสดงให้เห็นผลดีและผลเสียของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติที่มีภาวะน้ำตาลสูงในเลือดควรให้การรักษาน้ำตาลผู้ป่วยด้วยอินซูลิน เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ประมาณ 150-200 มก./ดล.¹

2. การรักษาภาวะน้ำตาลสูงในเลือดที่มีภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันร่วมด้วย

เป็นที่ทราบดีว่าภาวะวิกฤติเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันจากโรคเบาหวานคือ DKA และ HHNS ดังนั้นในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติจึงพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ DKA และ HHNS ได้บ่อย ซึ่งการรักษาที่เหมาะสมทันทีจะทำให้ลดอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยได้ โดยลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของ DKA คือ การที่ร่างกายขาดอินซูลินโดยสิ้นเชิง ทำให้เกิดภาวะคีโตอะซิโดสิส ดังนั้นหัวใจสำคัญของการรักษาภาวะนี้ คือ การให้อินซูลิน ในขณะที่ HHNS จะมีลักษณะทางคลินิกที่สำคัญ คือ ภาวะน้ำตาลในเลือดที่สูงมาก ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปัสสาวะบ่อยเป็นผลให้ผู้ป่วยมีอาการจากการขาดน้ำ ดังนั้นหัวใจสำคัญของการรักษาภาวะนี้ คือ การให้สารน้ำทดแทน

โดยทั่วไปการรักษาภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันทั้ง DKA และ HHNS จะประกอบด้วยการรักษาที่สำคัญ 3 ด้าน คือ การให้สารน้ำทดแทนให้เพียงพอ การให้การรักษาด้วยอินซูลิน รวมทั้งการแก้ไขความผิดปกติของอิเล็กโทรลัยต์โดยเฉพาะสารโปแตสเซียม ดังมีรายละเอียดดังนี้

การให้สารน้ำทดแทน

ในภาวะ DKA ร่างกายจะมีการขาดสารน้ำประมาณ 5-8 ลิตร ในขณะที่ภาวะ HHNS จะมีการขาดสารน้ำมากกว่า คือ ประมาณ 8-10 ลิตร²⁰⁻²¹ จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยจะมีการขาดสารน้ำอย่างมากดังนั้นในชั่วโมงแรกของการรักษาควรให้สารน้ำในรูป NSS ประมาณ 1-2 ลิตร หลังจากนั้นควรให้สารน้ำต่อด้วยปริมาณและความเร็วตามปริมาณสารน้ำที่ร่างกายขาดโดยให้ในรูป NSS หรือ NSS/2 นั้นจะพิจารณาจากระดับซีรัมโซเดียมขณะนั้น การให้สารน้ำทดแทนให้เพียงพอนั้นจะช่วยให้ระบบการทำงานไหลเวียนคงที่, ช่วยให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงโดยการให้สารน้ำอย่างเพียงพอเพียงอย่างเดียวจะช่วยให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงได้ประมาณ 15-19 มก./ดล.²¹, และทำให้ภาวะเป็นกรดในร่างกายลดลง

เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดลดลงจนถึงประมาณ 250 มก./ดล. จึงให้สารละลายที่มีกลูโคสประมาณ 80-100 ซีซีต่อชั่วโมง โดยปรับความเร็วของสารละลายที่มีกลูโคสเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 10-20²¹ ถ้าระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 100 มก./ดล. การให้สารละลายที่มีกลูโคสในผู้ป่วยนั้นมีความสำคัญเนื่องจากจะสามารถทำให้แพทย์ผู้ดูแลให้อินซูลินต่อไปได้แม้ระดับน้ำตาลในเลือดจะลดลงแล้ว เพื่อแก้ไขภาวะเป็นกรดในร่างกายและภาวะคีโตนสูงในเลือดให้กลับมามากติ

การให้อินซูลิน

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ DKA และ HHNS นั้นมักจะมีปริมาณอินซูลินไม่เพียงพอทำให้มีความผิดปกติในเมตะบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตและไขมันดังนั้นการให้อินซูลินในผู้ป่วยจึงมีความสำคัญในการทำให้ระดับกลูโคสและคีโตนในเลือดกลับมามากติ รูปแบบการบริหารอินซูลินที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตินั้นคือการบริหารโดยหยดทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (intravenous insulin infusion) เนื่องจากการบริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อในผู้ป่วยที่มีระบบการไหลเวียนเลือดผิดปกติจะทำให้การดูดซึมอินซูลินลดลง ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดไม่ลดลงตามที่ต้องการ โดยให้อินซูลินชนิดออกฤทธิ์สั้น 0.1 ยูนิต/กก. เข้าทางหลอดเลือดดำทันที และให้อินซูลินชนิดออกฤทธิ์สั้นหยดทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องด้วยความเร็วประมาณ 0.1 ยูนิต/กก./ชั่วโมง²¹ การบริหารด้วยอินซูลินด้วยความเร็วดังกล่าวควรทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงประมาณ 50-70 มก./ดล./ชั่วโมง^{20,21} ในกรณี que ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงน้อยกว่าปริมาณดังกล่าวสามารถเพิ่มความเร็วของการบริหารอินซูลินขึ้น 2 เท่า เพื่อให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงด้วยความเร็วดังกล่าว

เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดลดลงถึงประมาณ 250 มก./ดล. จึงลดความเร็วของการบริหารอินซูลินลงร้อยละ 50 และควรบริหารอินซูลินทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องจนกระทั่งผู้ป่วยพ้นภาวะคีโตนอะซิโดสิส กล่าวคือระดับไบคาร์บอเนตในเลือดมากกว่า 18 มิลลิโมล/ลิตร และภาวะคีโตนกลับมามากติ เมื่อผู้ป่วยพ้นภาวะคีโตนอะซิโดสิสแล้วจึงเปลี่ยนวิธีการบริหารอินซูลินเป็นฉีดเข้าใต้ผิวหนังโดยบริหารอินซูลินทางหลอดเลือดดำต่ออีกประมาณ 30 นาทีเพื่อให้อินซูลินที่ฉีดเข้าใต้ผิวหนังออกฤทธิ์ก่อนที่จะหยุดการบริหารอินซูลินทางหลอดเลือดดำเพื่อป้องกันภาวะน้ำตาลในเลือดสูงกลับเป็นซ้ำ

การแก้ไขภาวะผิดปกติของอิเล็กโทรลัยต์

ภาวะผิดปกติของอิเล็กโทรลัยต์ที่พบบ่อยในภาวะ DKA และ HHNS คือภาวะโปแตสเซียมต่ำใน

เลือด และภาวะเป็นกรดในเลือดที่พบในผู้ป่วย DKA นอกจากนี้สามารถพบระดับแคลเซียม, แมกนีเซียม และ ฟอสเฟตในเลือดต่ำลงได้ การแก้ไขความผิดปกติต่างๆ จะกล่าวต่อไป

การให้สารโปแตสเซียมทดแทน เนื่องจากภาวะ DKA และ HHNS ร่างกายจะสูญเสียโปแตสเซียม ทางปัสสาวะเป็นปริมาณมาก และเมื่อเริ่มบริหารอินซูลินจะทำให้โปแตสเซียมผ่านเข้าสู่เซลล์มากขึ้นทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดลดลงซึ่งอาจจะส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ โดยถ้าระดับโปแตสเซียมในเลือดน้อยกว่า 3.3 มิลลิโมล/ลิตร ควรให้โปแตสเซียมทดแทนจนกระทั่งระดับโปแตสเซียมในเลือดมากกว่า 3.3 มิลลิโมล/ลิตร ก่อนที่จะเริ่มบริหารอินซูลิน ถ้าระดับโปแตสเซียมในเลือดประมาณ 3.3-5 มิลลิโมล/ลิตร ควรให้โปแตสเซียมทดแทนพร้อมกับการบริหารอินซูลินในกรณีไตทำงานปกติและปัสสาวะออกปกติ แต่ถ้าระดับโปแตสเซียมในเลือดมากกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร ควรวัดระดับโปแตสเซียมซ้ำหลังจากบริหารอินซูลินประมาณ 2-4 ชั่วโมงก่อนที่จะให้โปแตสเซียมทดแทน

ภาวะเป็นกรดในเลือดนั้นจะลดลงเมื่อเริ่มบริหารอินซูลินเนื่องจากระดับคีโตนในเลือดลดลง การให้สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนต เพื่อแก้ไขภาวะเป็นกรดในร่างกายจะให้เมื่อร่างกายมีระดับ pH ในเลือดน้อยกว่า 7.0 การให้สารละลายโซเดียมไบคาร์บอเนตโดยไม่จำเป็นจะก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกาย คือ ทำให้เกิดภาวะสมองบวมจากการเกิดภาวะเป็นกรดในน้ำหล่อเลี้ยงสมอง (cerebrospinal fluid acidosis) เป็นมากขึ้น

ส่วนระดับแคลเซียม, แมกนีเซียม และฟอสเฟตในเลือดที่ต่ำนั้น การให้การแก้ไขโดยการให้สารต่างๆ ดังกล่าวทดแทน ในขณะนี้ยังไม่มียาประโยชน์ให้เห็นชัดเจน จะต้องแก้ไขเฉพาะในกรณีที่ระดับสารต่างๆ มีระดับต่ำมากเท่านั้น

ความผิดปกติของธัยรอยด์ฮอร์โมน

การตรวจหน้าที่การทำงานของต่อมธัยรอยด์ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตินั้น ควรส่งตรวจเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงที่บ่งชี้เท่านั้น เนื่องจากในภาวะวิกฤติจะมีการเปลี่ยนแปลงของระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนจากความผิดปกติในเมตะบอลิซึมของธัยรอยด์ฮอร์โมนโดยที่การทำงานของต่อมธัยรอยด์อยู่ในเกณฑ์ปกติ ทำให้การแปลผลการตรวจมีความยุ่งยากในการแยกแยะระหว่างผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการทำงานของต่อมธัยรอยด์ เช่น ภาวะธัยรอยด์เป็นพิษ (thyrotoxicosis) หรือ ภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำกว่าปกติ (hypothyroidism) และผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนจากภาวะวิกฤติ (euthyroid sick syndrome) ในที่นี้จะกล่าวถึงความผิดปกติของการตรวจระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ รวมทั้งวิธีการรักษา

1. ภาวะ euthyroid sick syndrome

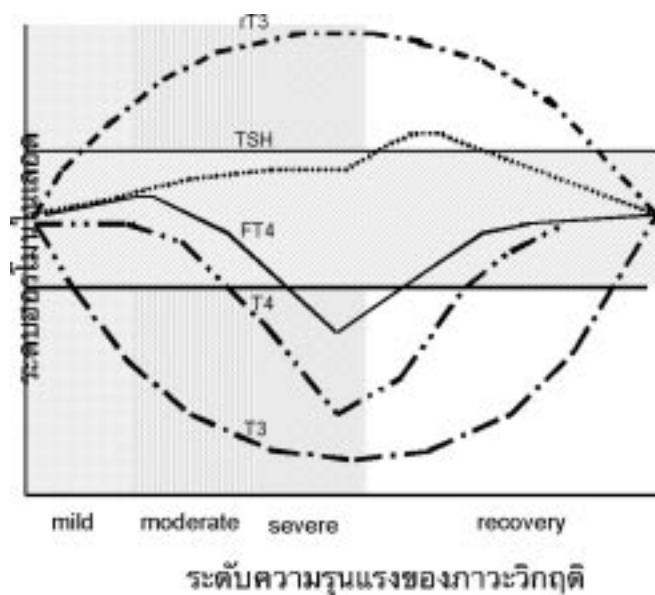
หมายถึงภาวะที่ตรวจพบว่ามีความผิดปกติของระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนโดยไม่มี ความผิดปกติในการทำงานของต่อมธัยรอยด์ โดยผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติจะมีระดับฮอร์โมน triiodothyroxine (total T3) ลดลงอย่างรวดเร็ว ภายในเวลาเป็นชั่วโมง ระดับ total T3 ที่ลดลงใน 24 ชั่วโมงแรกเป็นตัวชี้บ่งความรุนแรงของการเจ็บป่วย²²⁻²⁴ โดยในภาวะปกติระดับต่อมธัยรอยด์จะหลั่ง total T3 เพียงร้อยละ 10-20 ของระดับ total T3 ที่อยู่ในเลือด ส่วนที่เหลืออีกร้อยละ 80-90 ของระดับ total T3 จะเปลี่ยนแปลงมาจาก thyroxine (total T4) ที่เรียกว่า peripheral conversion^{23,25} ในภาวะวิกฤตินั้นจะทำให้การเปลี่ยนแปลงจาก T4 เป็น T3 ลดลงทำให้ระดับ total T3 ในเลือดลดต่ำลง นอกจากนี้การลดลงของ thyroid binding protein เป็นผลให้ระดับ total T3 ลดลงร่วมด้วย ส่วนระดับ total T4 นั้นส่วนใหญ่จะอยู่ในระดับปกติ ยกเว้นในภาวะวิกฤติที่เป็นรุนแรงและเป็นระยะเวลาอันอาจทำให้ระดับ

total T4 ลดลงได้ โดยเกิดจากการหลังฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์ลดลง และการลดลงของ thyroid binding protein เนื่องจากในผู้ป่วยที่มีภาวะ euthyroid sick syndrome มีการลดลงของ thyroid binding protein ดังนั้นการตรวจวัดระดับ free hormone ทั้ง free T4 และ free T3 จะประเมินระดับฮอร์โมนในเลือดได้ดีกว่า^{24,25} แต่การตรวจระดับ free T3 ยังไม่มีการตรวจอย่างแพร่หลาย ส่วนระดับ thyroid stimulating hormone (TSH) นั้นมักจะอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจตรวจพบระดับ TSH ลดลง หรือเพิ่มขึ้นได้²²⁻²⁵ โดยการที่ระดับ TSH ลดลงอาจเนื่องจากการได้รับยาในกลุ่ม corticosteroid หรือ dopamine ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง TSH จากต่อมพิทูอิทารีได้ โดยที่ระดับ TSH ที่ลดต่ำลงยังอยู่ในระดับที่สามารถตรวจวัดได้ไม่ลดลงจนถึงระดับ undetectable TSH ดังเช่นที่ตรวจพบในภาวะธัยรอยด์เป็นพิษ²⁵ ส่วนการที่ระดับ TSH เพิ่มขึ้นนั้นอาจพบได้ในผู้ป่วยที่พ้นจากภาวะวิกฤติ ซึ่งร่างกายจะสามารถตอบสนองต่อระดับ T3 ที่ลดลงทำให้มีการหลั่ง TSH เพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ดี การเพิ่มขึ้นของระดับ TSH นั้นมักจะไม่เกิน 20 ไมโครยูนิท/ลิตร²⁵ โดยสรุปกลไกในการเกิดความผิดปกติของภาวะ euthyroid sick syndrome ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงกลไกการเกิดภาวะ euthyroid sick syndrome²²⁻²⁶

Inhibition of T4 conversion to T3 by reduced hepatic deiodinase activity
Reduced hormone production
Reduced thyroid response to exogenous TSH
Hypothalamic-pituitary inhibition of TSH, TRH secretion and production
Iatrogenic inhibition of thyroid function in the critically ill (as can be seen with the application of dopamine)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในผู้ป่วยที่มีภาวะ euthyroid sick syndrome สามารถตรวจพบความผิดปกติของระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนได้ดังในภาพที่ 1²⁷



ภาพที่ 1 แสดงระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนที่พบในภาวะ euthyroid sick syndrome

โดยภาวะวิกฤติที่มีความรุนแรงและระยะเวลาต่าง ๆ กัน จะทำให้การตรวจระดับฮอร์โมนมีความผิดปกติได้ต่างๆ กัน ที่พบบ่อยได้แก่

- ระดับ total T3 ลดลง โดยที่ระดับ total T4 และ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งเป็นลักษณะที่พบได้บ่อยในภาวะ euthyroid sick syndrome ซึ่งแตกต่างจากภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำทั่วไปซึ่งมักจะพบระดับ TSH สูงขึ้น และระดับ total T4 ลดลงก่อนในขณะที่ระดับ total T3 ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ
- ระดับ total T3 และ total T4 ลดลง โดยที่ระดับ TSH อยู่ในเกณฑ์ปกติ มักพบในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติรุนแรง ซึ่งการตรวจพบระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนในลักษณะนี้จะต้องวินิจฉัยแยกโรคจากภาวะธัยรอยด์ทำงานต่ำจากความผิดปกติของต่อมใต้สมอง (central hypothyroidism) โดยในผู้ป่วยที่มีภาวะ central hypothyroidism มักจะตรวจพบในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่ต่อมพิทูอิทารี และมักจะตรวจพบภาวะขาดฮอร์โมนจากต่อมพิทูอิทารีอื่นๆ ร่วมด้วย
- ระดับ total T3 และ total T4 ลดลง และระดับ TSH สูงขึ้น พบลักษณะเช่นนี้ได้ผู้ป่วยที่พ้นจากภาวะวิกฤติ ซึ่งลักษณะความผิดปกติเช่นนี้ต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก primary hypothyroidism โดยถ้าตรวจพบระดับ TSH สูงมากกว่า 20 ไมโครยูนิท/ลิตร ส่วนใหญ่จะพบในผู้ป่วย primary hypothyroidism แต่ถ้าระดับ TSH น้อยกว่าระดับนี้จะทำให้แยกทั้งสองภาวะจากกันได้ยาก คงต้องอาศัยการติดตามตรวจระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนหลังจากที่ผู้ป่วยพ้นจากภาวะวิกฤติ

การรักษา

จากการศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนเส้นเลือดหัวใจ²⁸ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย triiodothyroxin (T3) เพื่อให้ระดับฮอร์โมน T3 อยู่ในเกณฑ์ปกติ พบว่าไม่ทำให้ผลการผ่าตัดดีขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ทั้งในเรื่องช่วงระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในหอผู้ป่วยไอ ซี ยู, อัตราการเสียชีวิต, รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัด และจากการศึกษาอื่น²⁹ ในการให้การรักษาด้วย thyroxin (T4) พบว่าผลการรักษาไม่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ดังนั้นในปัจจุบันยังไม่มีการให้การรักษาด้วยธัยรอยด์ฮอร์โมนทดแทนเพื่อรักษาภาวะ euthyroid sick syndrome ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ อาจเนื่องจากภาวะ euthyroid sick syndrome นั้นเป็นกลไกของร่างกายในการปรับตัวเพื่อที่จะพยายามลดการใช้พลังงานในช่วงวิกฤติ และเมื่อพ้นภาวะวิกฤติร่างกายจะปรับตัวทำให้ระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนกลับมาอยู่ในเกณฑ์ปกติดังภาพที่ 1

2. ภาวะธัยรอยด์เป็นพิษวิกฤติ (Thyroid crisis)

คือ ภาวะธัยรอยด์เป็นพิษที่มีอาการรุนแรงมากขึ้น มีอัตราการเสียชีวิตสูง ถ้าไม่ได้รับการรักษา^{30,31} โดยผู้ป่วยมักจะมีอาการไข้สูง ($T > 38.5^{\circ}\text{C}$), ซีพจรเต้นเร็ว โดยอาจมีภาวะหัวใจวายร่วมด้วย, มีอาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย หรือตาเหลือง รวมทั้งมีอาการทางระบบประสาท ได้แก่ ซึม สับสน หรือ coma ได้ การตรวจวัดระดับธัยรอยด์ฮอร์โมนไม่สามารถแยกภาวะ thyroid crisis กับผู้ป่วยที่มีธัยรอยด์เป็นพิษทั่วไปได้ การเกิดภาวะ thyroid crisis นั้นมักมีปัจจัยส่งเสริม (precipitating factor) ได้แก่ การผ่าตัด, การคลอด, การได้รับรังสีรักษา, การติดเชื้อ หรือภาวะ stress อื่นๆ มีบางการศึกษาใช้อาการและอาการแสดงประกอบเป็น score เพื่อช่วยในการวินิจฉัยภาวะ thyroid crisis ดังตารางที่ 3³² แต่การใช้ score ดังกล่าวในปัจจุบันควรใช้เพื่อติดตามผลการรักษาหลังให้การรักษาผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะ thyroid crisis ส่วนการวินิจฉัย

โรคต้องอาศัยอาการและอาการแสดงโดยเฉพาะการที่มีไข้สูง และอาการทางระบบประสาท ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะธัยรอยด์เป็นพิษที่ไม่เคยได้รับการรักษาหรือรับการรักษาไม่ต่อเนื่อง เป็นตัวช่วยในการให้การวินิจฉัยภาวะนี้

ตารางที่ 3 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะ thyroid crisis

Thermoregulator dysfunction		Cardiovascular Dysfunction	
Temperature (°F)		Tachycardia (/min)	
99-99.9	5	99-109	5
100-100.9	10	110-119	10
101-101.9	15	120-129	15
102-102.9	20	130-139	20
103-103.9	25	>140	25
> 104	30		
Central Nervous System Effects		Congestive Heart Failure	
Absent	0	Absent	0
Mild	10	Mild	5
Agitation		Pedal edema	
Moderate	20	Moderate	10
Delirium		Bibasilar rales	
Psychosis		Severe	15
Extreme lethargy		Pulmonary edema	
Severe	30	Atrial fibrillation	
Seizure		Absent	0
Coma		Present	10
Gastrointestinal-Hepatic Dysfunction		Precipitating History	
Absent	0	Negative	0
Moderate	10	Positive	10
Diarrhea			
Nausea/vomiting			
Abdominal pain			
Severe	20		
Unexplained jaundice			

การรักษา

เนื่องจากอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะ thyroid crisis นั้นสูงมาก ดังนั้นในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะนี้ควรได้รับการรักษาแบบภาวะ thyroid crisis เลย โดยจุดประสงค์ของการรักษา^{30,31} คือ เพื่อลดการหลั่ง thyroxine จากต่อมธัยรอยด์, ลดการเปลี่ยนแปลง thyroxine จาก T4 เป็น T3, การรักษาแบบประคับประคอง รวมทั้งการรักษาปัจจัยที่เป็นเหตุส่งเสริมการเกิดภาวะ thyroid crisis

การรักษาเพื่อลดการหลั่ง thyroxine จากต่อมธัยรอยด์

ยาที่ออกฤทธิ์เพื่อลดการหลั่ง thyroxine ได้แก่

1. **ยาด้านธัยรอยด์** คือยาในกลุ่ม thionamides ได้แก่ propylthiouracil (PTU) และ methimazole (MMI) โดยยาทั้ง 2 ชนิดนี้สามารถออกฤทธิ์ลดการสร้าง thyroxine จากต่อมธัยรอยด์ได้อย่างรวดเร็ว ถ้าใช้ในขนาดสูง แต่การใช้ PTU จะมีข้อดีกว่าการใช้ MMI คือ สามารถลดการเปลี่ยนแปลงจาก T4 เป็น T3 ได้ด้วย โดยเริ่มบริหารด้วย PTU ขนาด 200-250 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง หรือ MMI ขนาด 20 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง ยาทั้งสองชนิดนี้ไม่มีในรูปแบบ parenteral ต้องให้โดยการกิน หรือทางสายยางให้อาหาร หรือโดยวิธีสวนเก็บในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถกินยาได้

2. **สารประกอบไอโอดีน** โดยไอโอดีนจะออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง thyroxine ที่สร้างไว้แล้วจากต่อมธัยรอยด์ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงจาก T4 เป็น T3 ได้ด้วย สารประกอบไอโอดีนที่นิยมใช้ในประเทศไทยได้แก่ สารละลาย Lugol's และ saturated solution of potassium iodide (SSKI) โดยบริหารทางปากด้วยขนาด 4-8 หยด ทุก 6-8 ชั่วโมง เนื่องจากร่างกายสามารถใช้ไอโอดีนไปสร้างเป็น thyroxine ออกมาได้ ดังนั้นต้องบริหารยาในกลุ่ม thionamides ประมาณ 2-3 ชั่วโมงก่อนที่จะบริหารไอโอดีน

3. **ลิเทียม (lithium)** มีฤทธิ์ลดการหลั่ง thyroxine จากต่อมธัยรอยด์ได้เช่นกัน ส่วนใหญ่จะใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยาในกลุ่ม thionamides และสารประกอบไอโอดีน โดยบริหารในขนาด 300 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง ปรับขนาดให้ระดับลิเทียมในเลือดประมาณ 1 มิลลิโมลต่อลิตร

การรักษาเพื่อลดการเปลี่ยนแปลง thyroxine จาก T4 เป็น T3

เนื่องจาก T3 เป็น thyroxine ที่ออกฤทธิ์ที่เนื้อเยื่อต่างๆ ดังนั้นการยับยั้งการเปลี่ยนจาก T4 เป็น T3 จะทำให้ระดับ thyroxine T3 ลดลง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้ ยาที่มีฤทธิ์ดังกล่าวนอกจาก PTU และสารประกอบไอโอดีนดังกล่าวแล้ว ยาที่มีฤทธิ์นี้อีกได้แก่

1. **ยาในกลุ่ม beta-blocker** นอกจากจะมีฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยนจาก T4 เป็น T3 แล้ว ยาในกลุ่มนี้ยังช่วยลดอาการของภาวะธัยรอยด์เป็นพิษ โดยเฉพาะ อาการใจสั่นและมือสั่น ยาที่ใช้ ได้แก่ propranolol 60-120 มิลลิกรัม รับประทานทุก 6 ชั่วโมง หรือ propranolol 0.5-1 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำๆ สามารถฉีดซ้ำได้ทุก 10-15 นาที ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายควรระวังการใช้ยาในกลุ่มนี้

2. **ยาสเตียรอยด์** การใช้ในขนาดสูงสามารถยับยั้งการเปลี่ยนจาก T4 เป็น T3 ได้ โดยให้ยา hydrocortisone 100 มิลลิกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 8 ชั่วโมง หรือยาตัวอื่นในขนาดที่เท่ากัน

การรักษาระดับประคอง และการรักษาปัจจัยส่งเสริมการเกิดภาวะ thyroid crisis

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ thyroid crisis ควรต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม เพื่อหาปัจจัยที่ส่งเสริม การเกิดภาวะนี้ในกรณีที่ไม่มีปัจจัยส่งเสริมที่ชัดเจน โดยส่งตรวจเพาะเชื้อจากเลือด, ปัสสาวะ หรือการตรวจภาพถ่ายทรวงอก เพื่อดูว่ามีการติดเชื้อหรือไม่ เพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาการให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสม ส่วนการรักษาประคองอื่นๆ เช่น การให้ยาลดไข้ การให้สารน้ำที่เพียงพอ หรือการรักษาภาวะหัวใจวาย เป็นต้น ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นภายใน 12-24 ชั่วโมง ซึ่งสามารถใช้ score ในการติดตามการรักษา เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหรือไม่ ในกรณีที่ให้การรักษาดังกล่าวแล้วผู้ป่วยอาการยังไม่ดีขึ้น ควรต้องพิจารณาวิธีการรักษาวิธีอื่น ได้แก่ hemodialysis, plasmapheresis หรือ hemoperfusion เป็นต้น

ภาวะขาดฮอร์โมนจากต่อมหมวกไต (Adrenal insufficiency)

คือ ภาวะที่มีการหลั่งฮอร์โมนคอร์ติซอลจากต่อมหมวกไตลดลง โดยแบ่งเป็น primary adrenal insufficiency เกิดจากมีการทำลายของต่อมหมวกไต ทำให้การหลั่งฮอร์โมนคอร์ติซอลลดลง นอกจากนี้ยังมีการลดลงของฮอร์โมน aldosterone ร่วมด้วย และ secondary adrenal insufficiency เกิดจากความผิดปกติของต่อมพิทูอิทารี หรือสมองส่วนฮัยโปธาลามัส กล่าวคือ มีความผิดปกติของ Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis ทำให้ไม่สามารถหลั่งฮอร์โมน corticotropin releasing (CRH) และ corticotropin (ACTH) ที่จะกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนคอร์ติซอลจากต่อมหมวกไตส่วนนอก ทำให้การหลั่งฮอร์โมนคอร์ติซอลลดลง ผู้ป่วยมักจะมาด้วยอาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร น้ำหนักลด เวียนศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย ลุกขึ้นหน้ามืด (postural hypotension) หรือมีอาการภาวะขาดฮอร์โมนคอร์ติซอลอย่างเฉียบพลัน (adrenal crisis) กล่าวคือ ผู้ป่วยจะมีความดันเลือดต่ำ หรือช็อค ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาไม่ว่าจะเป็นการให้สารน้ำทดแทน หรือการให้ยาเพิ่มความดันเลือด (inotropic drug), มีระดับน้ำตาลต่ำในเลือด, หรือความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ต่างๆ ซึ่งอาการและความผิดปกติต่างๆ เหล่านี้สามารถพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติเช่นกัน ซึ่งต้องอาศัยประวัติ การตรวจร่างกาย รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมเพื่อช่วยในการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะนี้ เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสม

อุบัติการณ์และพยาธิกำเนิดของภาวะ adrenal insufficiency ในผู้ป่วยวิกฤติ

ในภาวะปกติผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติร่างกายจะตอบสนองผ่านกลไกต่างๆ³³ ได้แก่ การกระตุ้นให้มีการหลั่งฮอร์โมน CRH และ ACTH เพิ่มมากขึ้น ซึ่งฮอร์โมนทั้งสองชนิดนี้จะกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนคอร์ติซอลจากต่อมหมวกไต, ระดับ corticosteroid-binding protein จะลดลงทำให้มีฮอร์โมนคอร์ติซอลอิสระ (free corticosteroid) ที่จะทำงานได้มากขึ้น นอกจากนี้การที่มี cytokine ต่างๆ เพิ่มมากขึ้นในภาวะวิกฤติ มีผลให้เมตะบอลิซึมของฮอร์โมนคอร์ติซอลเปลี่ยนแปลง และฮอร์โมนคอร์ติซอลสามารถจับกับรีเซพเตอร์ได้ดีขึ้น ซึ่งกลไกดังกล่าวทั้งหมดนี้มีผลให้ระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในเลือดเพิ่มมากขึ้นและการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนดีขึ้นเพื่อปรับตัวต่อภาวะวิกฤติ มีหลายการศึกษาที่พบว่าในผู้ป่วยที่มีระดับคอร์ติซอลในเลือดสูงมากจะมีอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้นด้วย^{34,35}

ภาวะ adrenal insufficiency ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ มีอุบัติการณ์ตั้งแต่ร้อยละ 25-54^{35,36} โดยพบได้ทั้ง primary adrenal insufficiency และ secondary adrenal insufficiency โดยกลไกการเกิดภาวะ adrenal insufficiency ดังแสดงในตารางที่ 4³⁴

ตารางที่ 4 กลไกการเกิดภาวะ adrenal insufficiency ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ

<p>Partial destruction of the adrenal cortex</p> <p>Preexisting or previous undiagnosed asymptomatic diseases of adrenal glands</p> <ul style="list-style-type: none"> Autoimmune adrenalitis Tuberculosis Metastases <p>Acute partial destruction of adrenal glands</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemorrhage Thrombocytopenia Anticoagulant therapy Bacterial, or fungal infections <p>Previous unknown hypothalamic-pituitary disease</p> <p>Cytokine-mediated inhibition of corticotropin release during septic shock</p> <p>Drug related factors</p> <ul style="list-style-type: none"> Previous unknown corticosteroid therapy Medroxyprogesterone, megestrol acetate Increased metabolism of cortisol: phenytoin, phenobarbital, rifampicin Change in cortisol synthesis: ketoconazole, etomidate

ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤตินั้นอาจพบภาวะ adrenal insufficiency ได้ โดยที่ผู้ป่วยไม่มีความผิดปกติของสมองส่วนฮัยโปธาลามัส ต่อมพิทูอทารีรี่ หรือ ต่อมหมวกไต (no structural defect) บางครั้งจึงเรียกภาวะนี้ว่า functional หรือ relative adrenal insufficiency ซึ่งหมายถึง ภาวะที่มีระดับคอร์ติซอลสูงกว่าในภาวะปกติ แต่ระดับฮอร์โมนที่สูงนี้ไม่เพียงพอที่จะตอบสนองต่อภาวะวิกฤติได้ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการของการขาดฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตได้ และภาวะนี้จะกลับมาเป็นปกติเมื่อผู้ป่วยพ้นภาวะวิกฤติ³³⁻³⁶ ซึ่งกลไกการเกิด function adrenal insufficiency^{34,36} นั้นอธิบายจากในภาวะวิกฤติจะมีการหลั่ง cytokine บางชนิดซึ่งจะมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งฮอร์โมน CRH และ ACTH, ยับยั้งการสร้างฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตโดยตรง และทำให้ฮอร์โมนคอร์ติซอลจับกับรีเซพเตอร์ลดลงทำให้ระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลลดลงและเกิดภาวะดื้อต่อฮอร์โมนคอร์ติซอล

การวินิจฉัย

ในผู้ป่วยที่มี pre-existing adrenal insufficiency อยู่แล้ว คงไม่เป็นการยากในการวินิจฉัยและให้การรักษาได้อย่างทันที่ แต่ในผู้ป่วยที่ไม่เคยทราบมาก่อนว่ามีภาวะ adrenal insufficiency ต้องอาศัยอาการและอาการแสดงดังในตารางที่ 5³⁴ และต้องได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมจึงจะให้การวินิจฉัยภาวะ adrenal insufficiency ในผู้ป่วยวิกฤติได้

ตารางที่ 5 อาการและอาการแสดงที่ต้องสงสัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ adrenal insufficiency ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ

Unexplained circulatory instability despite adequate fluid resuscitation

Discrepancy between the anticipated severity of the disease and the present state of the patient, including nausea, vomiting, orthostatic hypotension, dehydration, abdominal pain, fatigue, and weight loss

High fever without appearance cause, not responding to antibiotic therapy

Unexplained mental changes: apathy or depression without a specific psychiatric disturbance

Vitiligo, loss of axillary or pubic hair, hypothyroidism

Hypoglycemia, hyponatremia, hyperkalemia, eosinophilia^{36,37}

ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยภาวะ adrenal insufficiency ได้แก่

1. Random serum cortisol measurement

ในภาวะปกติการตรวจระดับคอร์ติซอลในเลือดจะต้องตรวจในช่วงเวลา 6.00-8.00 น. เพราะเป็นช่วงที่มีการหลั่งฮอร์โมนจากต่อมหมวกไตมากที่สุด และการหลั่งฮอร์โมนจะลดลงตามเวลาที่ผ่านไปจนหลังน้อยที่สุดที่เวลา 23.00-24.00 น. โดยถ้าระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในเลือดน้อยกว่า 3 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร แสดงว่าผู้ป่วยมีภาวะ adrenal insufficiency³⁸ ถ้าระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในเลือดมากกว่า 19 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร แสดงว่าหน้าที่การทำงานของต่อมหมวกไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ในภาวะวิกฤติผู้ป่วยจะมีระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลที่สูงมากและสูงตลอดเวลาไม่มีการเปลี่ยนแปลงตามช่วงเวลาที่ผ่านมาเหมือนในภาวะปกติ³³ กล่าวคือ มี loss of diurnal variation ดังนั้นในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติจึงสามารถตรวจระดับคอร์ติซอล ณ เวลาใดๆ เพื่อจะวินิจฉัยภาวะ adrenal insufficiency ได้ โดยเกณฑ์ในการวินิจฉัยจะแตกต่างจากภาวะปกติ³³ กล่าวคือ ถ้าระดับคอร์ติซอลในเลือดน้อยกว่า 15 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร แสดงว่าผู้ป่วยมีภาวะ adrenal insufficiency และถ้าระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในเลือดมากกว่า 34 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร แสดงว่าหน้าที่การทำงานของต่อมหมวกไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ ส่วนระดับคอร์ติซอลระหว่าง 15-34 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ต้องใช้การกระตุ้นต่อมหมวกไต (stimulation test) จึงจะให้การวินิจฉัยได้

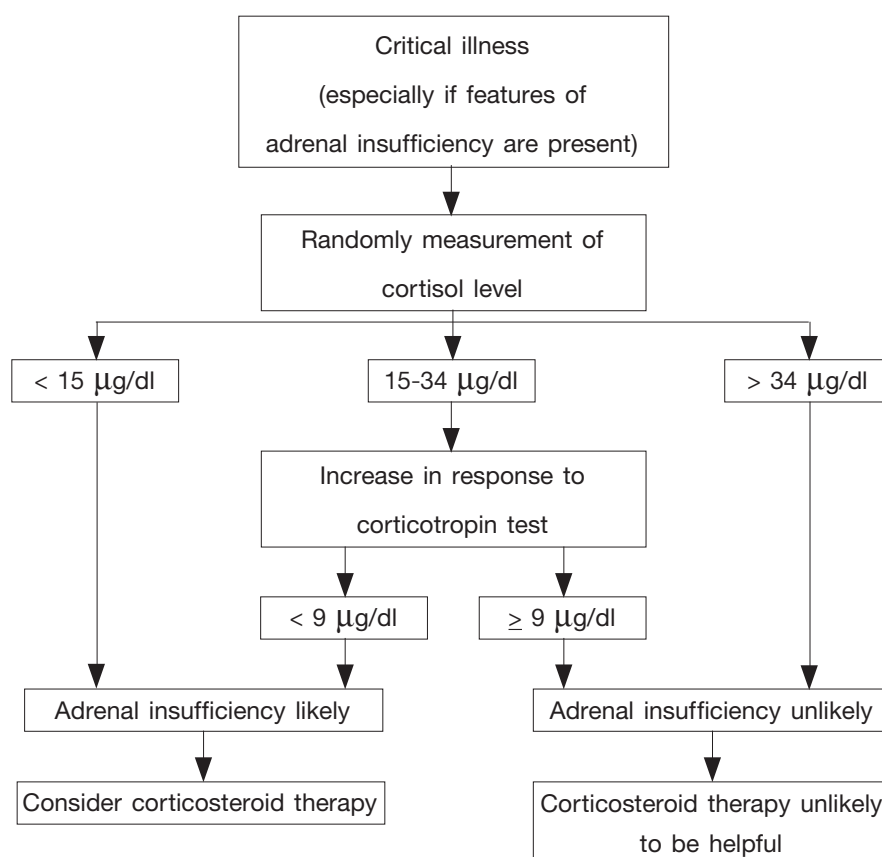
2. Stimulation test

คือการตรวจโดยวิธีกระตุ้นต่อมหมวกไตให้มีการหลั่งฮอร์โมนคอร์ติซอล โดยดูระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลที่ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น ได้แก่ Insulin tolerance test และ Corticotropin stimulation test ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติไม่เหมาะสมที่จะตรวจด้วยวิธี Insulin tolerance test จึงใช้ได้เพียงวิธี Corticotropin stimulation test

Corticotropin stimulation test หลักการ คือ ฉีด corticotropin 250 ไมโครกรัมเข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดดำ และตรวจวัดระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลที่เวลา 0, 30 และ 60 นาทีหลังฉีด ในภาวะปกติถ้าระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลสูงสุดหลังฉีด corticotropin ที่ 30 นาที มากกว่า 18 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร หรือ ที่ 60 นาที มากกว่า 20 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร³⁹ แสดงว่าการทำงานของต่อมหมวกไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ถ้าระดับน้อยกว่าระดับดังกล่าว แสดงว่า ผู้ป่วยมีภาวะขาดฮอร์โมนคอร์ติซอลจากต่อมหมวกไต แต่ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ

เนื่องจากระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลมีระดับสูงอยู่แล้ว การวินิจฉัยภาวะ adrenal insufficiency โดยดูจากระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลสูงสุดเหมือนในภาวะปกติอาจทำให้มีความผิดพลาดในการวินิจฉัยได้มาก ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะ adrenal insufficiency ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติ จะดูระดับฮอร์โมนที่เพิ่มขึ้นหลังฉีด corticotropin³³ โดยถ้าระดับคอร์ติซอลในเลือดเพิ่มขึ้นจากตั้งต้นน้อยกว่า 9 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร แสดงว่าผู้ป่วยมีภาวะ adrenal insufficiency และถ้าระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 9 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร แสดงว่าหน้าที่การทำงานของต่อมหมวกไตอยู่ในเกณฑ์ปกติ แนวทางการวินิจฉัยดังแผนภูมิที่ 1³³

แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางในการประเมินหน้าที่การทำงานของต่อมหมวกไตในผู้ป่วยวิกฤติ



การรักษา

ในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะ adrenal insufficiency โดยเฉพาะภาวะ adrenal crisis ควรได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลก่อนที่จะเริ่มให้การรักษา และควรให้การรักษาทันทีหลังเจาะเลือดโดยไม่ต้องรอผลเลือด ในกรณีที่ผลเลือดระดับคอร์ติซอลไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ ในสถานที่ที่สามารถทำ Corticotropin stimulation test ได้ ควรทำการตรวจต่อไปเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอน ในกรณีที่ยังไม่สามารถทำ test ได้สามารถให้การรักษาด้วย dexamethasone ไปก่อน และทำการตรวจ Corticotropin stimulation test ในภายหลังขณะที่ได้รับ dexamethasone แต่ถ้าให้การรักษาด้วย hydrocortisone ต้องหยุดยาอย่างน้อย 24 ชั่วโมงก่อนจึงจะสามารถทำ test ได้

การรักษาผู้ป่วยที่มี structural defects in hypothalamic-pituitary adrenal axis

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ adrenal insufficiency ในขณะที่อยู่ในภาวะวิกฤติไม่ว่าจะเป็นจาก ความเจ็บป่วย การผ่าตัด หรืออุบัติเหตุ จะต้องการฮอร์โมนคอร์ติซอลในขนาดเพิ่มขึ้น (supplemental therapy) จากปริมาณที่ได้รับเป็นประจำเพื่อให้สามารถตอบสนองต่อภาวะวิกฤติได้ โดยภาวะวิกฤติแต่ละระดับจะต้องการฮอร์โมนคอร์ติซอลที่เพิ่มขึ้นในขนาดต่างๆ กัน³⁴

การบริหารยาในกรณี que ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานอาหารได้ หรือมีปัญหาเรื่องการดูดซึมยา ผู้ป่วยควรได้รับยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยให้ hydrocortisone หยดเข้าหลอดเลือดดำ (continuous infusion) เนื่องจากเป็นยาที่มีฤทธิ์สั้น การบริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำโดยทันที (bolus) จะทำให้ยาถูกกำจัดไปจากระบบไหลเวียนเลือดอย่างรวดเร็ว หรือให้ dexamethasone ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ยาว สามารถฉีดเข้าหลอดเลือดดำได้เลย ข้อดี คือ จะลดปัญหาเรื่องระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในเลือดลดลงรวดเร็วหลังฉีดยา แต่ข้อเสีย คือ ยานี้จะมีฤทธิ์เฉพาะ glucocorticoid ไม่สามารถใช้ในผู้ป่วย primary adrenal insufficiency ที่มักจะขาด mineralocorticoid ร่วมด้วย

ส่วนขนาดของยานั้นในขณะที่ผู้ป่วยมีภาวะวิกฤติผู้ป่วยควรได้รับฮอร์โมนในขนาดสูง คือ hydrocortisone วันละ 200-300 มิลลิกรัม แบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง หรือให้ในรูปหยดเข้าหลอดเลือดดำ และลดขนาดลงเป็นขนาดทดแทนในระยะเวลา 2-3 วัน³⁴ แต่ในปัจจุบันพบว่า การให้ glucocorticoid supplemental therapy ในขนาดสูง และเป็นเวลานาน จะมีผลแทรกซ้อนหลายอย่าง คือ ระดับน้ำตาลสูงในเลือด, ภาวะภูมิคุ้มกันลดลง, ทำให้แผลหายช้า, ความดันเลือดสูง และมีภาวะ volume overload ดังนั้นในปัจจุบันจึงมีหลายๆ คำแนะนำที่จะลดขนาดและระยะเวลาของการให้ยาดังตารางที่ 6⁴⁰ โดยพิจารณาตามความรุนแรงของภาวะวิกฤติและเฝ้าติดตามประเมิน ปริมาณสารน้ำในร่างกาย ความดันเลือด และระดับโซเดียมในเลือด เพื่อพิจารณาว่าได้รับฮอร์โมนเพียงพอหรือไม่

การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ functional adrenal insufficiency

จากการศึกษาชนิด randomized double-blind ของ Annane และคณะ^{41,42} พบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะช็อคจากการติดเชื้อในกระแสเลือด (septic shock) และมีภาวะ functional adrenal insufficiency ร่วมด้วย เมื่อได้รับการรักษาด้วย hydrocortisone 50 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง ร่วมกับ fludrocortisone 50 ไมโครกรัมต่อวัน จะมีอัตราการเสียชีวิตในหอผู้ป่วยไอซียู, ในโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันลดลง เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก และยังมีอีกหลายการศึกษา^{43,44} ที่พบว่า การให้ยาในกลุ่ม glucocorticoid ในผู้ป่วยวิกฤติที่มีภาวะ functional adrenal insufficiency จะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ ส่วนการให้ยานี้ในผู้ป่วยวิกฤติที่ไม่มีภาวะ functional adrenal insufficiency จากการศึกษาต่างๆ รวมทั้งการศึกษาแบบ meta-analysis⁴³⁻⁴⁶ พบว่าไม่ทำให้อัตราการเสียชีวิตลดลง ดังนั้นจากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้ของยาในกลุ่ม glucocorticoid ในผู้ป่วยวิกฤติที่ไม่มีภาวะ functional adrenal insufficiency

ตารางที่ 6 แสดง Guidelines ในการให้ฮอร์โมนคอร์ติซอล supplemental therapy*

ภาวะ stress	Corticosteroid dosage
Minor	25 mg of hydrocortisone or 5 mg of
Inguinal hernia repair	methyprednisolone IV on day of procedure only
Colonoscopy	
Mild febrile illness	
Mild-moderate nausea/vomiting	
Gastroenteritis	
Moderate	50-75 mg of hydrocortisone or 10-15 mg of
Open cholecystectomy	methyprednisolone IV on day of procedure only
Hemicolectomy	Taper quickly over 1-2 days to usual dose
Significant febrile illness	
Pneumonia	
Severe gastroenteritis	
Severe	100-150 mg of hydrocortisone or 20-30 mg of
Major cardiothoracic surgery	methyprednisolone IV on day of procedure only
Whipple procedure	Taper quickly over 1-2 days to usual dose
Liver resection	
Pancreatitis	
Critically ill	50-100 mg of hydrocortisone IV every 6-8 h or 1.8
Sepsis-induced hypotension	mg/kg/h as a continuous infusion. May take several days to a week or more, then gradually taper, following vital signs and serum sodium

เอกสารอ้างอิง

1. McCowen KC, Malhotra A, Bistrain BR. Stress-induced hyperglycemia. Crit Care Clin North Am 2001;17:107-124.
2. Mesotten D, Van den Berghe G. Clinical Potential of Insulin Therapy in Critical Ill patients. Drugs 2003;63:625-636.
3. Bornstein SR, Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in stress and critical illness. In: Becker KL, ed. Principle and Practice of Endocrinology and Metabolism, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:2087-2094.
4. Ziegler T. Fuel metabolism and nutrient delivery in critical illness. In: Becker KL, ed. Principle and Practice of Endocrinology and Metabolism, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:2102-2108.
5. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. Diabetes 1997;46:3-10.
6. Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. Diabetes 1996;45:881-5.
7. Frankenfield D, Cooney RN, Smith JS, et al. Age-related differences in the metabolic response to injury. J Trauma 2000;48:49-56.
8. Desai D, March R, Watters JM. Hyperglycemia after trauma increases with age. J Trauma 1989;30:34-39.

9. Baum D, Porte D Jr. Stress hyperglycemia and the adrenergic regulation of pancreatic hormones in hypoxia. *Metabolism* 1980;29:1176-1185.
10. Gore DC, Chinkes D, Heggors J, et al. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma* 2001;51:540-544.
11. Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, et al. Infection and diabetes: The case of glucose control. *Am J Med* 1982;72:439-450.
12. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission Plasma Glucose: Independent risk factor for long term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1827-1831.
13. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Admission Plasma Glucose: An independent risk factor in nondiabetic women after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 2001;24:1634-1639.
14. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein H. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic review. *Lancet* 2000;355:773-778.
15. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ* 1997;314:1303-1306.
16. Van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaai PJ. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke* 1993;24:1129-1132.
17. Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke* 2003;34:1235-1241.
18. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Eng J Med* 2001;345:1359-1367.
19. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-1515.
20. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 (suppl. 1):S109-118.
21. Magee MF, Bhatt BA. Management of decompensated diabetes. *Crit Care Clin North Am* 2001;17:75-106.
22. Van den Berghe G. Neuroendocrine response to acute versus prolonged critical illness. In: Becker KL, ed. *Principle and Practice of Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001:2094-2102.
23. Van den Berghe G, Zegher F, Bouillon R. Acute and Prolonged Critical Illness as Different Neuroendocrine Paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1827-1834.
24. Weinmann M. Stress-induced hormonal alterations. *Crit Care Clin North Am* 2001;17:1-10.
25. Burman KD, Wartofsky L. Thyroid function in the intensive care unit setting. *Crit Care Clin North Am* 2001;17:43-57.
26. Fliers E, Guldenaar SE, Wiesinga Wm, Swaab DF. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4032-4036.
27. Moore WT, Eastman RC. Laboratory evaluation of diseases of the thyroid. In Moore WT, Eastman RC, eds. *Diagnostic endocrinology*, 2nd ed. Missouri: Mosby-Yearbook, 1996:177-210.
28. Klempner JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary artery bypasses surgery. *N Eng J Med* 1995;333:1522-1527.
29. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe non-thyroidal illness and low serum thyroxine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1-7.
30. Ringel MD. Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in intensive care unit. *Crit Care Clin North Am* 2001;17:59-74.
31. Wartofsky L. Thyrotoxic Storm. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:701-707.
32. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis: Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:263-277.
33. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Eng J Med* 2003;348:727-734.
34. Wood AJJ. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Eng J Med* 1997;337:1285-1292.
35. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038-1045.
36. Zaloga GP, Marik P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency. *Crit Care Clin North Am* 2001;17:25-41.

37. Beishuizen A, Vermes I, Hylkema BS, Haanen C. Relative eosinophilia and functional adrenal insufficiency in critically ill patients. *Lancet* 1999;353:1675-1676.
38. Grinspoon SK, Biller MK. Laboratory Assessment of Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:923-931.
39. Tsigos C, Kamilaris TC, Chrousos GP. Adrenal Disease. In: Moore WT, Eastman RC, eds. *Diagnostic Endocrinology* 2nd ed. Missouri: Mosby-Year Book Inc, 1996:125-156.
40. Coursin DB, Wood KE. Corticosteroid Supplementation for Adrenal Insufficiency. *JAMA* 2002;287:236-240.
41. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-871.
42. Abraham E, Evans T. Corticosteroid and septic shock. *JAMA* 2002;288:886-887.
43. Schelling G, Stoll C, Kapfhammer H-P, et al. The effects of stress doses of hydrocortisone during septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:2678-2683.
44. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:646-650.
45. Lefering R, Neugebauer EAM. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995;23:1294-1303.
46. Cronin L, Cook DJ, Carler J, et al. Corticosteroid for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-1439.