

## นิพนธ์ต้นฉบับ

# ภาวะพร่องฮอร์โมนต่อมหมวกไตภายหลังการผ่าตัดบริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมอง: ความชุกและผลของการให้ยากลับโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัด

ธนกร เทียนศรี และ วีระวงศ์ แสงโพธิ์สุข

หน่วยศัลยกรรมประสาท กองศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลภายหลังการผ่าตัดพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะและผลของการให้ยากลับโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัด ในผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลก่อนผ่าตัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ **วิธีการศึกษา** ศึกษาจากรายงานของผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมองที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าระหว่างปี พ.ศ. 2553 ถึง 2559 และใช้สถิติ logistic regression เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ รวมไปถึงการให้ยากลับโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัดกับภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด **ผลการศึกษา** จากกลุ่มตัวอย่าง 79 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดผ่านกะโหลกศีรษะร้อยละ 16.5 ผ่าตัดผ่านช่องโพรงจุกกร้อยละ 83.5 ผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาพบเป็น non-functioning pituitary adenoma ร้อยละ 60.8, GH-secreting pituitary adenoma ร้อยละ 10.1, prolactinoma ร้อยละ 2.5, thyrotroph pituitary adenoma ร้อยละ 1.3, craniopharyngioma ร้อยละ 5.1, Rathke's cleft cyst ร้อยละ 7.6, meningioma ร้อยละ 10.1 และ schwannoma ร้อยละ 2.5 พบความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดร้อยละ 19 ในการศึกษาความสัมพันธ์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลับโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัดมีแนวโน้มพบภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (OR = 0.63, 95%CI: 0.58-9.57, p-value = 0.338) เมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบ multivariate analysis ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด พบว่าภาวะเบาหวานหลังผ่าตัดมีความสัมพันธ์กับภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR = 8.512, 95%CI: 2.211-32.769, p-value = 0.002) นอกจากนี้แล้ว การให้ยากลับโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัดไม่พบว่ามีสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดทั้งทางอายุรกรรมและศัลยกรรมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ **สรุป** การให้ยากลับโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัดภายหลังการผ่าตัดพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมองไม่มีความจำเป็นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของต่อมหมวกไตก่อนผ่าตัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ และในการศึกษานี้พบว่าภาวะเบาหวานหลังผ่าตัดมีความสัมพันธ์กับภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด

**คำสำคัญ:** ● ภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด ● การให้ยากลับโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัด  
● การผ่าตัดพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมอง

เวชสารแพทย์ทหารบก 2565;75(4):229-40.

ได้รับต้นฉบับ 2 มกราคม 2564 แก้ไขบทความ 25 กันยายน 2565 รับลงตีพิมพ์ 3 ตุลาคม 2565

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.อ.ธนกร เทียนศรี หน่วยศัลยกรรมประสาท กองศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

## Original article

## Postoperative adrenal insufficiency after sellar and parasellar surgery: prevalence and result of perioperative glucocorticoid replacement

Thanakorn Thiensri and Weerawong sangphosuk

Division of Neurosurgery, Department of Surgery, Phramongkutklao Hospital

---

**Abstract:**

**Objective:** To study the prevalence of postoperative adrenal insufficiency and the effect of perioperative glucocorticoid replacement in patients with normal preoperative hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functions undergoing sellar and parasellar surgery. **Methods:** A retrospective cohort study was conducted to assess postoperative adrenal insufficiency in patients who underwent sellar and parasellar surgery at Phramongkutklao Hospital between 2010 and 2016. Logistic regression was used to analyze the correlation between postoperative adrenal insufficiency and several factors, including perioperative glucocorticoid replacement. **Results:** From 79 patients, 13 patients (16.5%) had transcranial surgery and 66 patients (83.5%) had transsphenoidal surgery. The pathological diagnosis was non-functioning pituitary adenoma in 60.8%, GH-secreting pituitary adenoma in 10.1%, prolactinoma in 2.5%, thyrotroph pituitary adenoma in 1.3%, craniopharyngioma in 5.1%, Rathke's cleft cyst in 7.6%, meningioma in 10.1%, and schwannoma in 2.5%. Fifteen patients (19%) had postoperative adrenal insufficiency. Perioperative glucocorticoid replacement was associated with lower rate of postoperative adrenal insufficiency, but this correlation was not statistically significant (OR = 0.63, 95%CI: 0.58-9.57, p-value = 0.338). In multivariate analysis, only patients with postoperative central diabetes insipidus were associated with postoperative adrenal insufficiency (adjusted OR = 8.512, 95%CI: 2.211-32.769, p-value = 0.002). Furthermore, perioperative glucocorticoid replacement was not associated with any postoperative complications. **Conclusion:** Routine perioperative glucocorticoid replacement is not necessary in patients undergoing sellar and parasellar surgery whose preoperative adrenal function is intact. In this study, we found a significant correlation between postoperative central diabetes insipidus and postoperative adrenal insufficiency.

**Keywords:** ● Postoperative adrenal insufficiency ● Perioperative glucocorticoid replacement  
● Sellar and parasellar surgery

**RTA Med J 2022;75(4):229-40.**

---

Received 2 January 2021 Corrected 25 September 2022 Accepted 3 October 2022

Correspondence should be addressed to Col. Thanakorn Thiensri, MD., Division of Neurosurgery, Department of Surgery, Phramongkutklao Hospital, Bangkok 10400

### บทนำ

เนื้องอกสมองที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมองถือเป็นเนื้องอกสมองที่พบอุบัติการณ์ได้ค่อนข้างบ่อย โดยเฉพาะเนื้องอกของต่อมใต้สมองชนิด pituitary adenoma สามารถพบได้ถึงร้อยละ 10-15 ของเนื้องอกสมองทั้งหมด<sup>1</sup> การรักษาสามารถทำได้โดยวิธีการผ่าตัดผ่านกะโหลกศีรษะหรือ transcranial surgery และวิธีการผ่าตัดผ่านช่องโพรงจมูกหรือ transsphenoidal surgery ซึ่งในแนวทางการปฏิบัติของประสาทศัลยแพทย์ มักมีการให้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ทดแทนในระหว่างการผ่าตัด เพื่อป้องกันการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดอันเนื่องมาจากความเสียหายของ hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis จากการผ่าตัด แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่เป็น randomized controlled study เกี่ยวกับความจำเป็นในการให้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ทดแทนในการป้องกันการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังการผ่าตัดพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมอง ทำให้มีความหลากหลายในแนวทางเวชปฏิบัติในประเด็นดังกล่าว<sup>2</sup>

ปี ค.ศ. 1988 Wahoub Hout และคณะ ได้ศึกษาถึงการทำงานของ HPA axis หลังการผ่าตัดเนื้องอกต่อมใต้สมองในผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลปกติจำนวน 83 ราย โดยไม่มีการให้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ทดแทน พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่เกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด นอกนั้นเมื่อตรวจระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลติดตามไปจนถึง 3 เดือนหลังผ่าตัด ยังคงมีการทำงานของ HPA axis อยู่ในเกณฑ์ปกติ การศึกษานี้สรุปว่าการผ่าตัดต่อมใต้สมองรบกวนการทำงานของ HPA axis น้อยมาก จึงไม่มีความจำเป็นต้องยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ทดแทนในระหว่างการผ่าตัดหากผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลปกติ<sup>3</sup>

ปี ค.ศ. 1990 Baha M. Arafah และคณะ ได้ศึกษาถึงการทำงานของต่อมใต้สมองภายหลังการผ่าตัดเนื้องอกต่อมใต้สมองผ่านทางช่องโพรงจมูก พบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลตั้งแต่ก่อนผ่าตัด ภายหลังการที่ได้รับการผ่าตัดเนื้องอกต่อมใต้สมองผ่านทางช่องโพรงจมูกและให้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัด มีการทำงานของต่อมใต้สมองดีขึ้นจำนวน 14 ราย จากทั้งหมด 23 ราย โดยดูได้จากปริมาณฮอร์โมน prolactin ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 จากก่อนผ่าตัด และปริมาณฮอร์โมน ACTH ที่เพิ่มขึ้นจนอยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้วิจัยสรุปได้ว่าการการผ่าตัดเนื้องอกต่อมใต้สมองผ่านทางช่องโพรงจมูกช่วยทำให้การทำงานของต่อมใต้สมองดีขึ้นจากการที่มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณ

เลือดที่ไปเลี้ยง hypothalamic-hypophyseal portal system มากกว่าที่จะไปรบกวนการทำงานของแกนเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด<sup>4</sup>

ปี ค.ศ. 2002 Warrick J. Inder และ Penny J. Hunt ได้เสนอแนวทางปฏิบัติในการประเมินการทำงานของต่อมใต้สมองในระหว่างผ่าตัดและการให้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัด โดยแนะนำให้ทำการประเมินฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดโดยการตรวจระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลที่ 1-3 วันหลังผ่าตัดในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้รับยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ และ 3-5 วันหลังผ่าตัดในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ และพบว่า การให้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัดมีความจำเป็นเฉพาะในผู้ป่วยที่พิสูจน์ได้ว่าก่อนผ่าตัดมีระดับฮอร์โมน ACTH ต่ำเท่านั้น ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมน ACTH ก่อนผ่าตัดปกติที่ได้รับการผ่าตัดเนื้องอกต่อมใต้สมองผ่านทางโพรงจมูกที่มีไซโรอีตจินไม่มีความจำเป็นต้องได้รับยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัด<sup>1</sup> ซึ่งต่อมาในปี ค.ศ. 2006 John M. Wentworth และคณะ ได้นำเอาแนวทางปฏิบัตินี้มาศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเนื้องอกต่อมใต้สมองผ่านทางโพรงจมูกใน Royal Melbourne Hospital จำนวน 56 ราย ระหว่างเดือนมีนาคม ค.ศ. 2004 ถึงเดือนเมษายน ค.ศ. 2006 พบว่ามีความปลอดภัยเทียบเท่ากับแนวทางปฏิบัติในการให้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ทดแทนแบบเดิม โดยไม่พบว่าการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดเพิ่มมากขึ้น แต่สามารถลดปริมาณการใช้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ลงได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Anil Bhansali และคณะ ที่ศึกษาผู้ป่วยเนื้องอกต่อมใต้สมองชนิดที่ไม่สร้างฮอร์โมนจำนวน 24 ราย ในปี ค.ศ. 2008 โดยใช้แนวทางการให้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์จากการศึกษาข้างต้น พบว่ามีความปลอดภัยและสามารถลดการใช้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ที่ไม่จำเป็นลงได้<sup>6</sup>

ปี ค.ศ. 2012 Joseph Proietto และคณะ ได้ส่งแบบสอบถามเกี่ยวกับแนวทางในการประเมินการทำงานของต่อมใต้สมอง และการให้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเนื้องอกของต่อมใต้สมองที่ได้รับการผ่าตัดผ่านทางโพรงจมูก ไปให้อายุรแพทย์ระบบต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึมใน 18 โรงพยาบาลหรือศูนย์การแพทย์ที่มีการผ่าตัดเนื้องอกต่อมใต้สมองในประเทศออสเตรเลีย พบว่าอายุรแพทย์ระบบต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึมส่วนใหญ่มีการให้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัด และพบว่าขนาดของเนื้องอกมีผลต่อการพิจารณาให้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ ซึ่งหากพบว่ามีขนาดเล็กกว่า 1 ซม. (microadenoma) อายุรแพทย์ระบบต่อมไร้

ท่อและเมตาบอลิซึมมักจะให้ขนาดยาที่ต่ำหรือไม่ให้ยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ก่อนผ่าตัด<sup>7</sup>

เดือนมีนาคม ค.ศ. 2015 มีการตีพิมพ์การทบทวนงานวิจัยอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับการให้ยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ทดแทนในระหว่างผ่าตัดผู้ป่วยที่มีเนื้องอกที่ต่อมใต้สมองโดย Mamatemin Tohti และคณะ พบว่ามีงานวิจัยจำนวน 18 เรื่อง ที่ทำใน 11 ประเทศ ตีพิมพ์ระหว่างปี ค.ศ. 1987 ถึง ค.ศ. 2013 รวมจำนวนกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 1,224 ราย พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดในช่วงร้อยละ 0.96 ถึง 12.9 (เฉลี่ยร้อยละ 5.5) ซึ่งถือว่าอุบัติการณ์ค่อนข้างต่ำ จึงสันนิษฐานว่าไม่มีความจำเป็นในการให้ยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลปกติ แต่อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ในเรื่องความจำเป็นของการให้ยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ระหว่างผ่าตัด ผู้วิจัยจึงกล่าวว่ายังไม่มีหลักฐานเพียงพอในการพิสูจน์สมมติฐานนี้<sup>8</sup>

ด้วยเหตุผลดังกล่าวจึงเป็นที่มาของการศึกษาวิจัยเพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลภายหลังการผ่าตัดพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมองกับการป้องกันโดยการให้ยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัด เพื่อนำผลการศึกษาที่ได้มาเป็นแนวทางปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วย นอกจากนี้แล้วในการศึกษาที่ผ่านมา ยังไม่มีงานวิจัยใดที่ศึกษาในเรื่องปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมองเลย ซึ่งหากทราบปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว เราสามารถทำการเฝ้าระวังผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดเพื่อให้การตรวจวินิจฉัยและรักษาได้อย่างรวดเร็วมากขึ้น

### วิธีการศึกษา

งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทย์ทหารบก งานวิจัยมีรูปแบบการศึกษาดังนี้

### รูปแบบการศึกษาและประชากรเป้าหมาย (Study design and subjects)

เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ใช้ผู้เก็บข้อมูลคนเดียว ศึกษาในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมองที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559

### เกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 10-80 ปี
- เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมองด้วยวิธีการตรวจทางรังสีวิทยา
- ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจวัดระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลในเลือดก่อนการผ่าตัดและหลังการผ่าตัดในระยะเวลาที่กำหนด
- ผู้ป่วยต้องมีข้อบ่งชี้ในการผ่าตัด
- ผู้ป่วยหรือญาติผู้ป่วยยินยอมผ่าตัดและเซ็นใบยินยอมให้ทำการผ่าตัด
- ผู้ป่วยได้รับหรือไม่ได้รับยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัด

### เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- มีข้อห้ามที่ทำให้ไม่สามารถเข้ารับการผ่าตัดได้
- ผู้ป่วยที่เป็นโรคเนื้องอกต่อมใต้สมองชนิดที่สร้างฮอร์โมนคอร์ติซอลมากกว่าปกติ (ACTH-producing pituitary adenoma หรือ Cushing's syndrome)
- ผู้ป่วยได้รับการตรวจพบว่ามีความผิดปกติของฮอร์โมนคอร์ติซอลก่อนผ่าตัด
- ผู้ป่วยที่ไม่ได้เจาะเลือดตรวจระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลครบทั้งก่อนและหลังผ่าตัด

### ตัวแปรที่ทำการศึกษา (Risk factors)

- ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ เพศ อายุ โรคประจำตัว (โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไตวายเรื้อรัง โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด และโรคประจำตัวอื่นๆ)
- ข้อมูลเกี่ยวกับโรคหรือพยาธิสภาพของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ ขนาดของเนื้องอกหรือพยาธิสภาพ (หน่วยเป็นมิลลิเมตร) การมีความผิดปกติทางระบบประสาทก่อนผ่าตัด การมีเลือดออกภายในเนื้องอกหรือพยาธิสภาพ เนื้องอกหรือพยาธิสภาพที่กลับเป็นซ้ำหรือส่วนที่เหลืออยู่
- ลักษณะของการผ่าตัด ได้แก่ ชนิดของการผ่าตัด ปริมาณเนื้องอกหรือพยาธิสภาพที่ตัดออกไป ระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัด (หน่วยเป็นนาที)
- ระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลก่อนผ่าตัด โดยใช้ค่า 8 A.M. serum morning cortisol และการทำ ACTH stimulation test
- การให้ยากลุ่มโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัด
- ผลรายงานทางพยาธิวิทยาของเนื้องอกหรือพยาธิสภาพ

- ภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด  
- ผลแทรกซ้อนที่พบหลังการผ่าตัด โดยแบ่งออกเป็น ผลแทรกซ้อนทางอายุรกรรม (ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง การติดเชื้อในกระแสเลือด ภาวะเบาจัด และอื่นๆ) และผลแทรกซ้อนทางศัลยกรรม (ภาวะน้ำหล่อเลี้ยงสมองรั่ว การติดเชื้อของแผลผ่าตัดหรือแผลแยก การมีเลือดออกในสมอง และอื่นๆ)

วิธีการศึกษาโดยการทบทวนแฟ้มประวัติเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยใน นำข้อมูลบันทึกในแบบฟอร์มที่เตรียมไว้ ดังภาคผนวก ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษามustได้รับการตรวจคัดกรองเพื่อประเมินภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลก่อนการผ่าตัด โดยใช้การตรวจ 8 A.M. serum morning cortisol ซึ่งหากค่าต่ำกว่า 3 mcg/dL สามารถวินิจฉัยได้เลยว่าภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอล หากค่าสูงกว่า 18 mcg/L สามารถวินิจฉัยได้เลยว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอล หากค่าอยู่ระหว่าง 3-18 mcg/dL ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการตรวจ ACTH stimulation test ต่อไปเพื่อพิสูจน์ว่ามีภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหรือไม่

ACTH stimulation test ทำโดยการให้ยา cosyntropin (ACTH 1-24) ขนาด 2.5 มิลลิกรัม ทาง IM หรือ IV หลังจากนั้นเก็บตัวอย่างเลือดส่งตรวจ serum cortisol level ที่เวลา 0, 30 และ 60 นาทีหลังให้ยา ตามลำดับ หากระดับ serum cortisol level ที่ได้ทั้งหมดต่ำกว่า 18 mcg/dL (500 nmol/L) ถือว่าผู้ป่วยมีภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอล<sup>9</sup>

สำหรับการวินิจฉัยภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่เป็นมาตรฐานสากล ผู้วิจัยจึงได้อ้างการศึกษาของ Warrick J. Inder และ Penny J. Hunt ซึ่งแนะนำให้ตรวจ 8 A.M. serum morning cortisol หลังผ่าตัดในวันที่ 1-3 ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ได้รับยา glucocorticoid ทดแทน หรือหลังผ่าตัดในวันที่ 3-5 ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา glucocorticoid ทดแทน สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดจะใช้เกณฑ์ดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** แสดงแนวทางในการตรวจวินิจฉัยภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดตามค่า postoperative 8 A.M. plasma cortisol level

| 8 A.M. cortisol level |            | Diagnosis          | Definitive test required |
|-----------------------|------------|--------------------|--------------------------|
| nmol/L                | mcg/dL     |                    |                          |
| < 100                 | < 3.62     | Deficient HPA axis | No                       |
| 100-450               | 3.62-16.31 | Inconclusive       | Yes                      |
| > 450                 | > 16.31    | Normal HPA axis    | No                       |

ในกรณีที่เจาะค่า 8 A.M. cortisol level ได้น้อยกว่า 3.62 mcg/dL สามารถให้การวินิจฉัยได้ว่ามีภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด โดยมี specificity ที่ร้อยละ 100 และ sensitivity ที่ร้อยละ 14 มี positive predictive value ที่ร้อยละ 100<sup>10</sup> หากค่าที่ได้มากกว่า 16.31 mcg/dL ก็สามารถให้การวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยไม่มีภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังการผ่าตัด หากค่าที่ได้ อยู่ระหว่าง 3.62-16.31 mcg/dL ผู้ป่วยจำเป็นต้องทำการตรวจ ACTH stimulation test ที่ระยะเวลา 6 สัปดาห์หลังผ่าตัด โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยเช่นเดียวกับการตรวจก่อนผ่าตัด<sup>11</sup>

การดำเนินงานได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมงานวิจัยจากคณะอนุกรรมการพิจารณาโครงการวิจัย กรมแพทยทหารบก และผู้ป่วยทุกรายได้รับการผ่าตัดเพื่อรักษาพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมองที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

#### การวิเคราะห์ข้อมูล (Statistic analysis)

สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในการอธิบายลักษณะข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมอง และความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลภายหลังการผ่าตัด

สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ สถิติ chi square test หรือ two sided exact Fisher's test ในการเปรียบเทียบลักษณะข้อมูลพื้นฐานกรณีที่ข้อมูลมีลักษณะแจกแจง และสถิติ Independent t-test หรือ Mann-Whitney U test ในกรณีที่ข้อมูลต่อเนื่อง และหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆกับภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลภายหลังการผ่าตัดโดยใช้สถิติ logistic regression ซึ่งพิจารณานัยสำคัญทางสถิติที่  $p\text{-value} < 0.05$  ข้อมูลถูกวิเคราะห์และคำนวณทางสถิติโดยใช้โปรแกรม STATA version 31

#### ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมองที่เข้ารับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 จนถึง 29 กุมภาพันธ์ พ.ศ.

2559 มีจำนวนทั้งสิ้น 112 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลก่อนผ่าตัดจำนวน 31 ราย เป็นผู้ป่วยที่เก็บข้อมูลได้ไม่สมบูรณ์จำนวน 2 ราย คงเหลือผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าศึกษาจำนวน 79 ราย

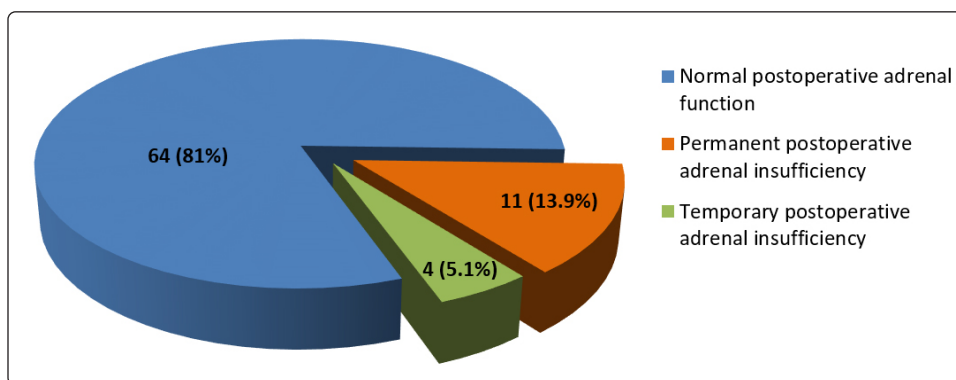
กลุ่มตัวอย่างมีอายุเฉลี่ย  $47.28 \pm 14.36$  ปี แบ่งเป็นเพศชาย 32 ราย (ร้อยละ 40.5) และเพศหญิง 47 ราย (ร้อยละ 59.5) เป็นโรคเบาหวาน 16 ราย (ร้อยละ 20.3) เป็นโรคความดันโลหิตสูง 31 ราย (ร้อยละ 39.2) เป็นโรคประจำตัวอื่นๆ เช่น ภาวะพร่องฮอร์โมนไทรอยด์ มะเร็งเต้านม โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นต้น จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 16.5) กลุ่มตัวอย่างตรวจค่า 8 A.M. cortisol level มีค่าเฉลี่ยที่  $13.4 \pm 6.1$  mcg/dL มีค่ามัธยฐานที่ 11.95 mcg/dL โดยมีกลุ่มตัวอย่างที่จำเป็นต้องทำ ACTH stimulation test จำนวน 54 ราย (ร้อยละ 68.4)

มีกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการผ่าตัดผ่านกะโหลกศีรษะ 13 ราย (ร้อยละ 16.5) และผ่าตัดผ่านช่องโพรงจมูก 66 ราย (ร้อยละ 83.5) ใช้เวลาในการผ่าตัดเฉลี่ย  $315.97 \pm 128.9$  นาที ในส่วนของปริมาณของเนื้องอกหรือพยาธิสภาพที่ตัดออกไป แบ่งเป็นตัดออกหมด 37 ราย (ร้อยละ 46.8) ตัดออกบางส่วน 40 ราย (ร้อยละ 50.6) และการตรวจชิ้นเนื้อ 2 ราย (ร้อยละ 2.5) ขนาดของเนื้องอกหรือพยาธิสภาพเฉลี่ย  $29.47 \pm 13.57$  มิลลิเมตร โดยมีกลุ่มที่มีขนาดน้อยกว่า 25 มิลลิเมตร 32 ราย (ร้อยละ 40.5) และกลุ่มที่มีขนาดตั้งแต่ 25 มิลลิเมตรขึ้นไป 47 ราย (ร้อยละ 59.5) กลุ่มตัวอย่างพบความผิดปกติทางระบบประสาทก่อนผ่าตัดจำนวน 58 ราย (ร้อยละ 73.4) มีภาวะเลือดออกภายในเนื้องอกหรือพยาธิสภาพ 4 ราย (ร้อยละ 5.1) เนื้องอกหรือพยาธิสภาพเป็นส่วนของที่กลับเป็นซ้ำหรือส่วนที่เหลืออยู่ 19 ราย (ร้อยละ 24.1) มีกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการยากูโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัด 60 ราย (ร้อยละ 75.9)

การวินิจฉัยจากการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา พบเป็น non-functioning pituitary adenoma 48 ราย (ร้อยละ 60.8), GH-secreting pituitary adenoma หรือ acromegaly 8 ราย (ร้อยละ 10.1), prolactinoma 2 ราย (ร้อยละ 2.5), thyrotroph pituitary adenoma 1 ราย (ร้อยละ 1.3), craniopharyngioma 4 ราย (ร้อยละ 5.1), Rathke's cleft cyst 6 ราย (ร้อยละ 7.6), meningioma 8 ราย (ร้อยละ 10.1) และ schwannoma 2 ราย (ร้อยละ 2.5)

พบกลุ่มตัวอย่างที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด 15 ราย (ร้อยละ 19) โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดอย่างถาวร 11 ราย (ร้อยละ 13.9) และกลุ่มที่มีภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดชั่วคราว 4 ราย (ร้อยละ 5.1) กลุ่มตัวอย่างมีค่า 8 A.M. cortisol level หลังผ่าตัดเฉลี่ย  $11.21 \pm 8.33$  mcg/dL มีค่ามัธยฐานที่ 10.45 mcg/dL ในส่วนของภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรม พบภาวะน้ำตาลในเลือดสูง 14 ราย (ร้อยละ 17.7) การติดเชื้อในกระแสเลือด 7 ราย (ร้อยละ 8.9) ภาวะเบาหวาน 25 ราย (31.6) และภาวะแทรกซ้อนทางอายุรกรรมอื่นๆ ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมองตีบ ภาวะสับสนหลังผ่าตัด ภาวะพร่องฮอร์โมนเพศหลังผ่าตัด จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 6.3) ส่วนภาวะแทรกซ้อนทางศัลยกรรม พบการรั่วของน้ำหล่อเลี้ยงสมอง 12 ราย (ร้อยละ 15.2) การติดเชื้อของแผลผ่าตัด 1 ราย (ร้อยละ 1.3) การมีเลือดออกในสมอง 2 ราย (ร้อยละ 2.5) และการมีน้ำคั่งในโพรงสมอง 2 ราย (ร้อยละ 2.5) รายละเอียดข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ดังแสดงในตารางที่ 2 และรูปที่ 1

จากการหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดกับการให้ยากูโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัด พบว่ามีแนวโน้มพบภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดลดลงเมื่อมี



**รูปที่ 1** แผนภูมิวงกลมแสดงความชุกของภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้เคียงที่เข้ารับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด

**ตารางที่ 2** แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมองที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าศึกษาจำนวน 79 ราย

| Variables                                   | Number              |
|---------------------------------------------|---------------------|
| Number of patients                          | 79 (100%)           |
| Gender                                      |                     |
| Male                                        | 32 (40.5%)          |
| Female                                      | 47 (59.5%)          |
| Age                                         |                     |
| Mean±SD                                     | 47.28±14.36         |
| Median (min, max)                           | 47 (19, 77)         |
| Preoperative 8 A.M. cortisol level (mcg/dL) |                     |
| Mean ± SD                                   | 13.4±6.1            |
| Median (min, max)                           | 11.95 (3.67, 33.14) |
| Need ACTH stimulation test                  |                     |
| Yes                                         | 54 (68.4%)          |
| No                                          | 25 (31.6%)          |
| Type of surgery                             |                     |
| Transcranial surgery                        | 13 (16.5%)          |
| Transsphenoidal surgery                     | 66 (83.5%)          |
| Degree of resection                         |                     |
| Total removal                               | 37 (46.8%)          |
| Subtotal removal                            | 40 (50.6%)          |
| Biopsy                                      | 2 (2.5%)            |
| Operative time (minute)                     |                     |
| Mean ± SD                                   | 315.97±128.39       |
| Median (min, max)                           | 270 (135, 720)      |
| DM                                          | 16 (20.3%)          |
| HT                                          | 31 (39.2%)          |
| CVD                                         | 0 (0%)              |
| CKD                                         | 0 (0%)              |
| Other underlying diseases                   | 13 (16.5%)          |
| Tumor size (millimeter)                     |                     |
| Mean ± SD                                   | 29.47±13.57         |
| Median (min, max)                           | 26 (9, 79)          |
| Size < 25 mm                                | 32 (40.5%)          |
| Size ≥ 25 mm                                | 47 (59.5%)          |
| Preoperative neurological deficit           | 58 (73.4%)          |
| Perioperative glucocorticoid replacement    | 60 (75.9%)          |
| Apoplexy                                    | 4 (5.1%)            |
| Recurrent or residual tumor                 | 19 (24.1%)          |

**ตารางที่ 2** แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้เคียงต่อมใต้สมองที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้าศึกษาจำนวน 79 ราย (ต่อ)

| Variables                                    | Number              |
|----------------------------------------------|---------------------|
| Pathological diagnosis                       |                     |
| Non-functioning pituitary adenoma            | 48 (60.8%)          |
| GH-secreting pituitary adenoma (acromegaly)  | 8 (10.1%)           |
| Prolactinoma                                 | 2 (2.5%)            |
| Thyrotroph pituitary adenoma                 | 1 (1.3%)            |
| Craniopharyngioma                            | 4 (5.1%)            |
| Rathke's cleft cyst                          | 6 (7.6%)            |
| Germ cell tumor                              | 0 (0%)              |
| Meningioma                                   | 8 (10.1%)           |
| Metastatic tumor                             | 0 (0%)              |
| Others                                       | 2 (2.5%)            |
| Postoperative 8 A.M. cortisol level (mcg/dL) |                     |
| Mean±SD                                      | 11.21±8.33          |
| Median (min, max)                            | 10.45 (0.13, 46.57) |
| Postoperative adrenal insufficiency          | 15 (19%)            |
| Persistent                                   | 11 (13.9%)          |
| Temporary                                    | 4 (5.1%)            |
| Medical complications                        |                     |
| Hyperglycemia                                | 14 (17.7%)          |
| Septicemia                                   | 7 (8.9%)            |
| Central DI                                   | 25 (31.6%)          |
| Other medical complications                  | 5 (6.3%)            |
| Surgical complications                       |                     |
| CSF leakage                                  | 12 (15.2%)          |
| Surgical wound problems                      | 1 (1.3%)            |
| Intracranial hemorrhage                      | 2 (2.5%)            |
| Other surgical complications                 | 2 (2.5%)            |

การให้ยา glucocorticoid โดยทดแทนระหว่างผ่าตัด แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $OR = 0.63$ , 95%CI: 0.58-9.57,  $p$ -value = 0.338) และเมื่อทำการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบ univariate analysis ระหว่างภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอล หลังผ่าตัดกับปัจจัยต่างๆ ได้แก่ เพศ อายุ ผลตรวจ 8 A.M. cortisol level ก่อนผ่าตัด ชนิดของการผ่าตัด ปริมาณเนื้องอกหรือพยาธิสภาพที่ตัดออกไป ระยะเวลาที่ใช้ในการผ่าตัด โรคประจำตัวต่างๆ ขนาดของเนื้องอกหรือพยาธิสภาพ การมีความผิดปกติของระบบประสาทก่อนผ่าตัด การมีเลือดออกภายในเนื้องอกหรือพยาธิสภาพ เนื้องอกหรือพยาธิสภาพที่กลับเป็นซ้ำหรือส่วนที่เหลืออยู่ การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

และผลแทรกซ้อนที่พบหลังผ่าตัด พบว่ามีเพียงผลการวินิจฉัยทางพยาธิวิทยาว่าเป็น craniopharyngioma และการพบภาวะเบาหวานหลังผ่าตัด ที่มีความสัมพันธ์กับภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value < 0.05) โดยพบว่าเนื้องอกชนิด craniopharyngioma มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดมากขึ้น 4.69 เท่า เมื่อเทียบกับพยาธิสภาพชนิดอื่น ( $OR = 4.69$ , 95%CI: 2.18-10.1,  $p$ -value = 0.020) และการตรวจพบภาวะเบาหวานหลังผ่าตัดมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดมากขึ้น 5.94 เท่า เมื่อเทียบกับกรณีที่ไม่มีความเบาหวานหลังผ่าตัด ( $OR = 5.94$ ,

95%CI: 2.1-16.83,  $p$ -value < 0.001) แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อนำตัวแปรทั้งสองมาทำการวิเคราะห์แบบ multivariate analysis พบว่ามีเพียงการพบภาวะเบาหวานหลังผ่าตัดเท่านั้นที่มีความสัมพันธ์กับภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบภาวะเบาหวานหลังผ่าตัดมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดมากขึ้นถึง 8.512 เท่า (adjusted OR = 8.512, 95%CI: 2.211-32.769,  $p$ -value = 0.002)

รายละเอียดเกี่ยวกับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดแบบ univariate analysis และ multivariate analysis ดังแสดงในตารางที่ 3 และ 4

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัดกับภาวะแทรกซ้อนต่างๆหลังผ่าตัด พบว่าการให้ยาไกลูโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัดไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนหลังผ่าตัดทั้งทางอายุรกรรมและศัลยกรรมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value < 0.05) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 5

### วิจารณ์

จากการศึกษาเกี่ยวกับภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดที่ผ่านมาเกือบทั้งหมดทำในผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกต่อมใต้สมองชนิด non-functioning pituitary adenoma โดยพบความชุกของการ

**ตารางที่ 3** แสดงการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบ univariate analysis ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด

| Variables                            | Postoperative AI    |                  | OR (95%CI)        | p-value |
|--------------------------------------|---------------------|------------------|-------------------|---------|
|                                      | Yes (n = 15)        | No (n = 64)      |                   |         |
| Gender                               |                     |                  |                   |         |
| Male                                 | 4 (26.7%)           | 28 (43.7%)       | 0.53 (0.19, 1.53) | 0.259   |
| Female                               | 11 (73.3%)          | 36 (56.3%)       | 1.87 (0.65, 5.36) | 0.259   |
| Age, Mean±SD                         | 46.53±11.39         | 47.45±15.04      | 1 (0.96, 1.04)    | 0.822   |
| Preoperative cortisol level, Mean±SD | 11.5±4.77           | 13.84±6.32       | 0.93 (0.83, 1.04) | 0.187   |
| Median (min, max)                    | 11.72 (3.67, 19.86) | 12.03 (5, 33.14) |                   |         |
| Need ACTH stimulation test           |                     |                  |                   |         |
| Yes                                  | 11 (73.3%)          | 43 (67.2%)       | 1.27 (0.45, 3.61) | 0.764   |
| No                                   | 4 (26.7%)           | 21 (32.8%)       | 0.79 (0.28, 2.23) | 0.764   |
| Type of surgery                      |                     |                  |                   |         |
| Transcranial surgery                 | 4 (26.7%)           | 9 (14.1%)        | 1.85 (0.69, 4.91) | 0.256   |
| Transsphenoidal surgery              | 11 (73.3%)          | 55 (85.9%)       | 0.54 (0.2, 1.44)  | 0.256   |
| Degree of resection                  |                     |                  |                   |         |
| Total removal                        | 7 (46.7%)           | 30 (46.9%)       | 0.99 (0.4, 2.48)  | 1       |
| Subtotal removal                     | 8 (53.3%)           | 32 (50%)         | 1.11 (0.45, 2.78) | 1       |
| Biopsy                               | 0 (0%)              | 2 (3.1%)         | 0 (0, 1)          | 1       |
| Operative time (minute), Mean±SD     | 351.67±150.72       | 307.61±122.41    | 1 (1, 1.01)       | 0.236   |
| Median (min, max)                    | 270 (195, 615)      | 270 (135, 720)   |                   |         |
| DM                                   | 3 (20%)             | 13 (20.3%)       | 0.98 (0.31, 3.08) | 1       |
| HT                                   | 5 (33.3%)           | 26 (40.6%)       | 0.77 (0.29, 2.05) | 0.771   |
| CVD                                  | 0 (0%)              | 0 (0%)           | NA                | NA      |
| CKD                                  | 0 (0%)              | 0 (0%)           | NA                | NA      |
| Other underlying diseases            | 3 (20%)             | 10 (15.6%)       | 1.27 (0.42, 3.88) | 0.704   |

**ตารางที่ 3** แสดงการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบ univariate analysis ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด (ต่อ)

| Variables                                   | Postoperative AI |              | OR (95%CI)         | p-value |
|---------------------------------------------|------------------|--------------|--------------------|---------|
|                                             | Yes (n = 15)     | No (n = 64)  |                    |         |
| Tumor size (millimeter), Mean±SD            | 34.33±15.62      | 28.33±12.92  | 1.03 (0.99, 1.07)  | 0.120   |
| Median (min, max)                           | 32 (16, 79)      | 25.5 (9, 70) |                    |         |
| Size < 25 mm                                | 3 (20%)          | 29 (45.3%)   | 0.3 (0.08, 1.17)   | 0.084   |
| Size ≥ 25 mm                                | 12 (80%)         | 35 (54.7%)   | 3.31 (0.85, 12.88) | 0.084   |
| Preoperative neurological deficit           | 13 (86.7%)       | 45 (70.3%)   | 2.35 (0.58, 9.57)  | 0.33    |
| Perioperative glucocorticoid replacement    | 10 (66.7%)       | 50 (78.1%)   | 0.63 (0.25, 1.62)  | 0.338   |
| Apoplexy                                    | 1 (6.7%)         | 3 (4.7%)     | 1.34 (0.23, 7.8)   | 0.577   |
| Recurrent or residual tumor                 | 3 (20%)          | 16 (25%)     | 0.79 (0.25, 2.51)  | 1       |
| Pathological diagnosis                      |                  |              |                    |         |
| Non-functioning pituitary adenoma           | 7 (46.7%)        | 41 (64.1%)   | 0.57 (0.23, 1.4)   | 0.249   |
| GH-secreting pituitary adenoma (acromegaly) | 1 (6.7%)         | 7 (10.9%)    | 0.63 (0.1, 4.21)   | 1       |
| Prolactinoma                                | 1 (6.7%)         | 1 (1.6%)     | 2.75 (0.64, 11.9)  | 0.346   |
| Thyrotroph pituitary adenoma                | 1 (6.7%)         | 0 (0%)       | 5.57 (3.47, 8.95)  | 0.19    |
| Craniopharyngioma                           | 3 (20%)          | 1 (1.6%)     | 4.69 (2.18, 10.1)  | 0.020*  |
| Rathke's cleft cyst                         | 1 (6.7%)         | 5 (7.8%)     | 0.87 (0.14, 5.53)  | 1       |
| Germ cell tumor                             | 0 (0%)           | 0 (0%)       | NA                 | NA      |
| Meningioma                                  | 1 (6.7%)         | 7 (10.9%)    | 0.63 (0.1, 4.21)   | 1       |
| Metastatic tumor                            | 0 (0%)           | 0 (0%)       | NA                 | NA      |
| Others                                      | 0 (0%)           | 2 (3.1%)     | 0 (0, 1)           | 1       |
| Medical complications                       |                  |              |                    |         |
| Hyperglycemia                               | 3 (20%)          | 11 (17.2%)   | 1.16 (0.38, 3.58)  | 0.723   |
| Septicemia                                  | 3 (20%)          | 4 (6.3%)     | 2.57 (0.95, 6.98)  | 0.122   |
| Central DI                                  | 11 (73.3%)       | 14 (21.9%)   | 5.94 (2.1, 16.83)  | <0.001* |
| Other medical complications                 | 3 (20%)          | 2 (3.1%)     | 3.7 (0.53, 8.95)   | 0.065   |
| Surgical complications                      |                  |              |                    |         |
| CSF leakage                                 | 3 (20%)          | 9 (14.1%)    | 1.4 (0.46, 4.22)   | 0.689   |
| Surgical wound problems                     | 0 (0%)           | 1 (1.6%)     | 0 (0, 1)           | 1       |
| Intracranial hemorrhage                     | 0 (0%)           | 2 (3.1%)     | 0 (0, 1)           | 1       |
| Other surgical complications                | 1 (6.7%)         | 1 (1.6%)     | 2.75 (0.64, 11.9)  | 0.346   |

**ตารางที่ 4** แสดงการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบ multivariate analysis ระหว่างเนื้องอกชนิด craniopharyngioma และการตรวจพบภาวะเบาหวานหลังผ่าตัดกับการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด

| Variables         | Adjusted OR (95%CI)   | p-value |
|-------------------|-----------------------|---------|
| Craniopharyngioma | 5.565 (0.403, 76.753) | 0.200   |
| Central DI        | 8.512 (2.211, 32.769) | 0.002*  |

ตารางที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยากลับโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัดกับภาวะแทรกซ้อนที่พบภายหลังการผ่าตัด

| Variables                    | Perioperative glucocorticoid replacement |             | OR (95%CI)        | p-value |
|------------------------------|------------------------------------------|-------------|-------------------|---------|
|                              | Yes (n = 60)                             | No (n = 19) |                   |         |
|                              |                                          |             |                   |         |
| Medical complications        |                                          |             |                   |         |
| Hyperglycemia                | 13 (21.7%)                               | 1 (5.3%)    | 1.28 (1.04, 1.58) | 0.168   |
| Septicemia                   | 6 (10.0%)                                | 1 (5.3%)    | 1.14 (0.82, 1.59) | 1       |
| Central DI                   | 19 (31.7%)                               | 6 (31.6%)   | 1 (0.77, 1.31)    | 1       |
| Other medical complications  | 4 (6.7%)                                 | 1 (5.3%)    | 1.06 (0.67, 1.67) | 1       |
| Surgical complications       |                                          |             |                   |         |
| CSF leakage                  | 9 (15.0%)                                | 3 (15.8%)   | 0.99 (0.69, 1.4)  | 1       |
| Surgical wound problems      | 1 (1.7%)                                 | 0 (0%)      | 1.32 (1.17, 1.5)  | 1       |
| Intracranial hemorrhage      | 2 (3.3%)                                 | 0 (0%)      | 1.33 (1.17, 1.51) | 1       |
| Other surgical complications | 2 (3.3%)                                 | 0 (0%)      | 1.33 (1.17, 1.51) | 1       |

เกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดอยู่ในช่วงร้อยละ 0.96 ถึง 12.9 (เฉลี่ยร้อยละ 5.5) ซึ่งในการวิจัยนี้ได้รับรวมกลุ่มตัวอย่างที่เป็นพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมองอื่นๆ นอกจากเนื้องอกต่อมใต้สมองชนิด non-functioning pituitary adenoma ไว้ด้วย ทำให้ความชุกของภาวะคอร์ติซอลหลังผ่าตัดที่พบสูงกว่างานวิจัยที่ได้อ้างอิงไว้ คือ ร้อยละ 19 และพบว่าส่วนใหญ่จะมีภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดอย่างถาวร มีตัวอย่างเพียง 4 ราย (ร้อยละ 5.1) ที่เมื่อติดตามหลังได้รับการรักษาภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลด้วยการรับประทานยากลับโคคอร์ติคอยด์แล้วพบว่าการทำงานของต่อมหมวกไตกลับมาสู่ภาวะปกติจนสามารถหยุดยากลับโคคอร์ติคอยด์ได้ในที่สุด

ในส่วนของการศึกษาผลของการให้ยากลับโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัดเพื่อหวังผลในการป้องกันการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด การวิจัยนี้พบว่า การให้ยากลับโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัดไม่มีผลในการป้องกันการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ถึงแม้จะมีแนวโน้มพบภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดลดลงเมื่อมีการให้ยากลับโคคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัดก็ตาม ซึ่งผลดังกล่าวสอดคล้องกับผลงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ทำในผู้ป่วยเนื้องอกต่อมใต้สมองชนิด non-functioning pituitary adenoma ที่ได้รับการผ่าตัดผ่านช่องโพรงจมูก แต่อย่างไรก็ตามการวิจัยนี้ยังมีข้อจำกัดในแง่กลุ่มตัวอย่างที่มีจำนวนค่อนข้างน้อยและเป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study ซึ่งอาจมีผลต่อความน่า

เชื่อถือของผลการวิจัย ทางผู้วิจัยเห็นว่าในอนาคตควรมีการต่อยอดการศึกษาแบบ randomized controlled trial เพื่อให้ได้คำตอบที่ชัดเจนยิ่งขึ้นต่อไป

ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบ univariate analysis ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด พบว่าเนื้องอกชนิด craniopharyngioma และการตรวจพบภาวะเบ้าจิตหลังผ่าตัด มีความสัมพันธ์กับภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ปัจจัยอื่นๆ เช่น ชนิดของการผ่าตัด ปริมาณเนื้องอกหรือพยาธิสภาพที่ตัดออกไป ขนาดของเนื้องอกหรือพยาธิสภาพ การมีความผิดปกติของระบบประสาทก่อนผ่าตัด การมีเลือดออกภายในเนื้องอกหรือพยาธิสภาพ เนื้องอกหรือพยาธิสภาพที่กลับเป็นซ้ำหรือส่วนที่เหลืออยู่ ฯลฯ ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเลย ในกรณีดังกล่าวอาจเกิดจากธรรมชาติของโรค craniopharyngioma เป็นเนื้องอกที่เกิดจากส่วนที่หลงเหลือของ Rathke's pouch และ craniopharyngeal duct ทำให้มักจะพบที่บริเวณเหนือต่อ sella turcica (suprasellar region) มักมีการลุกลามลงสู่ sellar region และขึ้นสู่ third ventricle<sup>12</sup> จากลักษณะดังกล่าวทำให้การผ่าตัด craniopharyngioma ที่ต้องการทำ total resection มีโอกาสทำให้เกิด pituitary stalk damage จนทำให้มีโอกาสเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดได้ นอกจากนี้แล้วการที่เนื้องอกชนิดนี้มีลักษณะลุกลามและโตอย่างรวดเร็ว อาจไปกดเบียดบริเวณก้านต่อมใต้สมอง (pituitary stalk) ได้มากส่งผลให้มีความ

เสี่ยงต่อการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลมากกว่าเนื้องอกที่โตช้าและไม่ค่อยลุกลาม เช่น เนื้องอกต่อมใต้สมอง เนื้องอกเยื่อหุ้มสมอง หรือ Rathke's cleft cyst เป็นต้น ส่วนภาวะเบาหวานหลังผ่าตัดเกิดจากการขาดฮอร์โมน antidiuretic hormone (ADH) หรือ vasopressin ซึ่งมักเป็นผลมาจากการทำลายหรือการรบกวนการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนหลังหรือบริเวณก้านต่อมใต้สมอง เป็นภาวะที่พบร่วมกันกับภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด แต่อย่างไรก็ตามเมื่อนำสองตัวแปรนี้มาวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบ multivariate analysis กลับพบว่าไม่มีเพียงเฉพาะการพบภาวะเบาหวานหลังผ่าตัดเท่านั้นที่ยังคงมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด ซึ่งอาจเกิดจากการที่กลุ่มตัวอย่างมีผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอกชนิด craniopharyngioma ค่อนข้างน้อย (4 ราย) จึงทำให้เห็นผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ไม่ชัดเจน ควรมีการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่มากกว่านี้ต่อไปในอนาคต

### สรุป

ภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัดเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ค่อนข้างบ่อยภายหลังการผ่าตัดพยาธิสภาพที่บริเวณฐานกะโหลกศีรษะใกล้ต่อมใต้สมองทั้งการผ่าตัดผ่านกะโหลกศีรษะและการผ่าตัดผ่านช่องโพรงจมูก ในปัจจุบันบทบาทของการให้ยากลับคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังการผ่าตัดยังไม่ชัดเจน แม้ว่าการศึกษาล่าสุดส่วนใหญ่มีแนวโน้มที่จะไม่ให้ยากลับคอร์ติคอยด์ทดแทนระหว่างผ่าตัดในกรณีที่มีผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนคอร์ติซอลก่อนผ่าตัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ การศึกษานี้พบว่า การเกิดภาวะเบาหวานหลังผ่าตัดมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลหลังผ่าตัด เราจึงควรเฝ้าระวังและติดตามอาการของผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิดเพื่อที่จะสามารถให้การตรวจวินิจฉัยและรักษาภาวะพร่องฮอร์โมนคอร์ติซอลได้อย่างทันท่วงที นอกจากนี้แล้วในอนาคตควรมีการศึกษาในเรื่องดังกล่าวเป็น randomized controlled trial เพื่อให้ได้คำตอบที่ชัดเจนยิ่งขึ้น

### เอกสารอ้างอิง

1. Inder WJ, Hunt PJ. Glucocorticoid replacement in pituitary surgery: guidelines for perioperative assessment and management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2745-50.
2. Casanueva F, Barkan A, Buchfelder M, Klibanski A, Laws E, Loeffler J, et al. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary.* 2017;20(5):489-98.
3. de Vries F, Lobatto D, Bakker L, van Furth W, Biermasz N, Pereira A. Early postoperative HPA-axis testing after pituitary tumor surgery: reliability and safety of basal cortisol and CRH test. *Endocrine.* 2019;67(1):161-71.
4. Berg C, Meinert T, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Recovery of pituitary function in the late-postoperative phase after pituitary surgery: results of dynamic testing in patients with pituitary disease by insulin tolerance test 3 and 12 months after surgery. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(5):853-9.
5. Fridman-Bengtsson O, Höybye C, Porthén L, Stjärne P, Hulting A, Sunnergren O. Evaluation of different hydrocortisone treatment strategies in transsphenoidal pituitary surgery. *Acta Neurochirurgica.* 2019;161(8):1715-21.
6. Netuka D, Grotenhuis A, Foroglou N, Zenga F, Froehlich S, Ringel F, et al. Endocrinological aspects of pituitary adenoma surgery in Europe. *Sci Rep.* 2022;12(1):6529.
7. Joseph SP, Ho JT, Doogue MP, Burt MG. Perioperative management of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary adenomas: an Australian survey. *Intern Med J.* 2012;42(10):1120-4.
8. Tohti M, Li J, Zhou Y, Hu Y, Yu Z, Ma C. Is peri-operative steroid replacement therapy necessary for the pituitary adenomas treated with surgery? A systematic review and meta analysis. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119621.
9. Arlt W. Disorders of the adrenal cortex. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 18<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 2957.
10. Ajan A, Almufawez K, Albakr A, Katznelson L, Harsh G. Adrenal Axis Insufficiency After Endoscopic Transsphenoidal Resection of Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2018;112:e869-e875.
11. Karaca Z, Tanriverdi F, Atmaca H, Gokce C, Elbukken G, Selcuklu A, et al. Can basal cortisol measurement be an alternative to the insulin tolerance test in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis before and after pituitary surgery? *Eur J Endocrinol.* 2010;163(3):377-82.
12. King J, Mehta V, Black PM. Craniopharyngioma. In: Winn H. *Youmans neurological surgery.* 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 1511.