

## نارسایی آدرنال در بیماران دچار ضربه‌ی مغزی متوسط و شدید بستری در بخش‌های مراقبت ویژه

دکتر محمدرضا مهاجری تهرانی<sup>۱</sup>، بیتا میرزایی<sup>۱</sup>، دکتر محمدکریم شهرزاد<sup>۲</sup>، زهره عنابستانی<sup>۲</sup>، شهرزاد محسنی<sup>۲</sup>،  
دکتر باقر لاریجانی<sup>۱</sup>

(۱) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، (۲) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، واحد هیپوفیز و آدرنال، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دکتر باقر لاریجانی؛ e-mail: emrc@tums.ac.ir

### چکیده

**مقدمه:** آسیب ناشی از ضربه (تروما) به سر یکی از علل مرگ و میر بزرگسالان است. با توجه به ایجاد اختلال عملکرد غده‌ی آدرنال پس از ضربه‌ی مغزی و تأثیر آن در پیش‌آگهی بیماران و همچنین عدم توافق در خصوص شیوه‌ی تشخیص آن، در این مطالعه فراوانی نارسایی آدرنال در فاز حاد پس از ضربه‌ی مغزی متوسط و شدید بررسی شد. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه‌ی بررسی موردی پنجاه نفر از بیماران دچار ضربه‌ی مغزی با شدت متوسط و شدید در محدوده‌ی سنی ۷۰-۱۵ سال بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی چهار بیمارستان شهر تهران، از نظر عملکرد آدرنال با آزمون تحریکی ACTH یک و ۲۵۰ میکروگرم بررسی شدند. یافته‌ها: در این مطالعه، بروز نارسایی آدرنال در ۱۰ روز اول آسیب ترومایی مغزی براساس تعریف‌های مختلف نارسایی آدرنال از ۸۲٪-۳۴٪ متفاوت بود. موارد شناسایی نارسایی آدرنال براساس آزمون ACTH یک میکروگرم بیشتر از آزمون ۲۵۰ میکروگرم و کورتیزول پایه بود. به دلیل ممنوعیت انجام آزمون طلایی تحمل انسولین در این بیماران نمی‌توان در مورد حساسیت و ویژگی این دو آزمون قضاوت کرد. آزمون همبستگی کاپا نشانگر عدم همخوانی بین یافته‌های آن دو آزمون است (۰/۱۷ = کاپا). افت فشار خون و مصرف وازوپرسور به طور بارزی در بیماران تشخیص داده شده به وسیله‌ی آزمون ۲۵۰ میکروگرم بیشتر بود. بین کورتیزول پایه و دقیقه‌ی ۶۰ آزمون‌های تحریکی یک و ۲۵۰ میکروگرم رابطه‌ی خطی معنی‌دار وجود داشت (P<۰/۰۰۰۱). نتیجه‌گیری: نارسایی آدرنال در فاز حاد پس از ضربه‌ی مغزی شایع و باعث افزایش موربیدیتی می‌شود که لزوم تشخیص زودرس موارد تحت بالینی را براساس آزمون‌های دینامیک به منظور درمان مناسب ایجاب می‌نماید.

**واژگان کلیدی:** آسیب ترومایی مغزی، نارسایی آدرنال، آزمون کوزینتروپین، کورتیزول

دریافت مقاله: ۸۸/۲/۲۹ - دریافت اصلاحیه: ۸۸/۳/۱۹ - پذیرش مقاله: ۸۸/۴/۷

### مقدمه

جمعیت در سال است.<sup>۲</sup> تغییرات هورمونی ایجاد شده اغلب در فاز حاد پس از تروما اتفاق می‌افتد ولی می‌تواند به طور دیررس هم ظاهر شود. اختلال‌های ایجاد شده ممکن است بعدها بهبود یابد یا ثابت بماند. هیپوپیتویتاریسم در ۸۰-۳۵٪ موارد ضربه به سر گزارش شده است و نارسایی آدرنال

آسیب ناشی از ضربه‌ی مغزی (تروما) مغزی یکی از علل مهم مرگ و میر در بزرگسالان است.<sup>۱</sup> بروز کلی آسیب ترومایی مغز در کشورهای پیشرفته حدود ۲۰۰ در ۱۰۰۰۰۰

سقوط، درگیری و غیره)، GCS زمان حادثه، نوع آسیب (غیرنافذ، نافذ) یافته‌های تصویربرداری مغز، شواهد ترومای سایر نقاط بدن (شکستگی اندام‌ها، ترومای قفسه‌ی سینه) و همچنین آزمایش‌هایی مانند سدیم، پتاسیم و قند خون در پرسشنامه ثبت شد. در مدت بستری بیماران، تمهیدات درمانی و مواردی که می‌توانست با آزمایش‌های ما تداخل داشته باشد از قبیل دریافت داروهای استروئیدی و داروهایی مانند فنی‌توئین، اتومیدات و پروپوفل که سطح کورتیزول سرم را پایین می‌برند، و علایمی از قبیل تهوع، استفراغ، افت فشارخون و دریافت داروهای وازوپرسور بیماران ثبت شد. تقسیم‌بندی شدت تروما بر اساس GCS به صورت زیر انجام شد:  $GSC=15-13$ : خفیف،  $GSC=12-8$ : متوسط و  $GSC \leq 8$ : شدید.<sup>۴</sup>

آزمون تحریکی با کوزینتروپین ۱ و ۲۵۰ میکروگرم در انتهای هفته‌ی اول بستری انجام شد. به این ترتیب که ابتدا نمونه‌ی خون برای کورتیزول پایه و ACTH (به ترتیب در شیشه‌های حاوی نمونه‌ی لخته و سیتراته) گرفته شد و سپس ۱ میکروگرم کوزینتروپین که از طریق رقیق کردن آمپول ۲۵۰ میکروگرم تهیه و به صورت وریدی تجویز شد و در دقایق ۳۰ و ۶۰ پس از تزریق ACTH نمونه‌ی خون برای کورتیزول دوباره گرفته می‌شد. یک ساعت بعد از انجام آزمون یک میکروگرم، آزمون با ۲۵۰ میکروگرم کوزینتروپین تکرار شد. تهیه‌ی کوزینتروپین به میزان ۱ میکروگرم از آمپول ۲۵۰ میکروگرم (Synacthen) به صورت زیر انجام شد: آمپول ۲۵۰ میکروگرم با ۱ سی‌سی آب مقطر رقیق شده، سپس با استفاده از سرنگ انسولین، ۰/۲ سی‌سی از محلول فوق به یک ویال حاوی ۲۴/۸ سی‌سی محلول سالین اضافه شد و بعد از تکان دادن با استفاده از سرنگ انسولین ۰/۵ سی‌سی از محلول به صورت وریدی تزریق شد.<sup>۵</sup> نمونه‌ها بلافاصله سانتریفوژ شدند و سرم و پلاسما جدا شده در دمای ۷۰- درجه نگهداری شد. در ضمن، انتقال نمونه‌ها از سایر بیمارستان‌ها در شرایط مطلوب و در جعبه‌های حاوی یخ انجام شد. کورتیزول سرم به روش رادیوایمونواسی و با استفاده از کیت سنجش کورتیزول کارخانه‌ی مونوبایند با حساسیت ۰/۲۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر اندازه‌گیری شد. محدوده‌ی طبیعی قابل اندازه‌گیری توسط کیت عبارت بود از ۲۲-۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر برای مردان و ۲۱/۷-۵/۲ میکروگرم بر

۵۰-۳۰٪ از این موارد را تشکیل می‌دهد.<sup>۴</sup> نارسایی آدرنال در سال‌های اخیر به عنوان یک مشکل شایع و خطیر در بیماران بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه تبدیل شده است. با توجه به این‌که علایم نارسایی آدرنال و ضربه‌ی به سر مانند تهوع و استفراغ ممکن است مشابه باشند و وقوع نارسایی آدرنال پس از ضربه‌ی سر، پیش‌آگهی این بیماران را بدتر می‌کند؛ بنابراین بررسی وضعیت کارکرد غده‌ی آدرنال در این بیماران مهم است. یافته‌های کمی در مورد عملکرد آدرنال در فاز اولیه‌ی پس از تروما (۱۰ روز اول) وجود دارد. شیوع نارسایی آدرنال در ۱۰ روز اول آسیب ترومایی مغز ۱۰۰-۲۵٪ گزارش شده است. محدوده‌ی وسیع شیوع گزارش شده، نشان‌دهنده‌ی نیاز به استاندارد کردن تعریف نارسایی آدرنال است.<sup>۶</sup>

با توجه به آمارهای متفاوت در مورد اختلال عملکرد غده‌ی آدرنال پس از ضربه‌ی مغزی و تاثیر این اختلال در پیش‌آگهی این بیماران و همچنین عدم توافق همگانی در مورد شیوه‌ی تشخیص این اختلال در فاز حاد پس از ضربه‌ی مغزی و نداشتن اطلاعات دقیق از وقوع این اختلال در ایران، در این مطالعه فراوانی نارسایی آدرنال در فاز حاد پس از ضربه‌ی مغزی متوسط و شدید و رابطه‌ی آن با شدت آسیب، نوع تروما، میانگین روزهای بستری در بخش مراقبت ویژه و همچنین میزان همخوانی بین آزمون‌های مختلف تشخیصی بررسی شدند.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی بررسی موردی، پنجاه نفر از بیماران ضربه‌ی مغزی با شدت متوسط و شدید (بر اساس GCS) در محدوده‌ی سنی ۱۵ تا ۷۰ سال که طی مدت یک سال و نیم در بخش‌های مراقبت ویژه‌ی چهار بیمارستان مادر شهر تهران بستری شده بودند، از نظر عملکرد آدرنال بررسی شدند. افرادی که سابقه‌ی ضربه‌ی مغزی در گذشته، مصرف استروئید به مدت طولانی، بیماری‌های هیپوفیز - آدرنال، سابقه‌ی پرتودرمانی یا رادیوتراپی به سر و سابقه‌ی جراحی در ناحیه‌ی هیپوفیز یا هیپوتالاموس داشتند و زنان باردار از مطالعه خارج شدند. پس از اخذ رضایت شخصی از همراهان بیمار، مشخصات فردی، علایم حیاتی، علت تروما (تصادف،

i- Glasgow Coma Scale

۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. آزمون فرضیه‌ها دو دامنه می‌باشد. همه‌ی متغیرهای کمی به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شدند، مگر آن‌که بر حسب مورد ذکر شده باشند، متغیرهای کیفی بر حسب درصد بیان شد. برای مقایسه‌ی داده‌ها از آزمون تی و آزمون دقیق فیشر یا مجذور خی بر حسب مورد استفاده شد. ارتباط بین کورتیزول پایه و دقایق ۳۰ و ۶۰ از طریق آنالیز همبستگی خطی تعیین شد. همخوانی بین آزمون‌ها با استفاده از آزمون همبستگی کاپا مشخص شد.

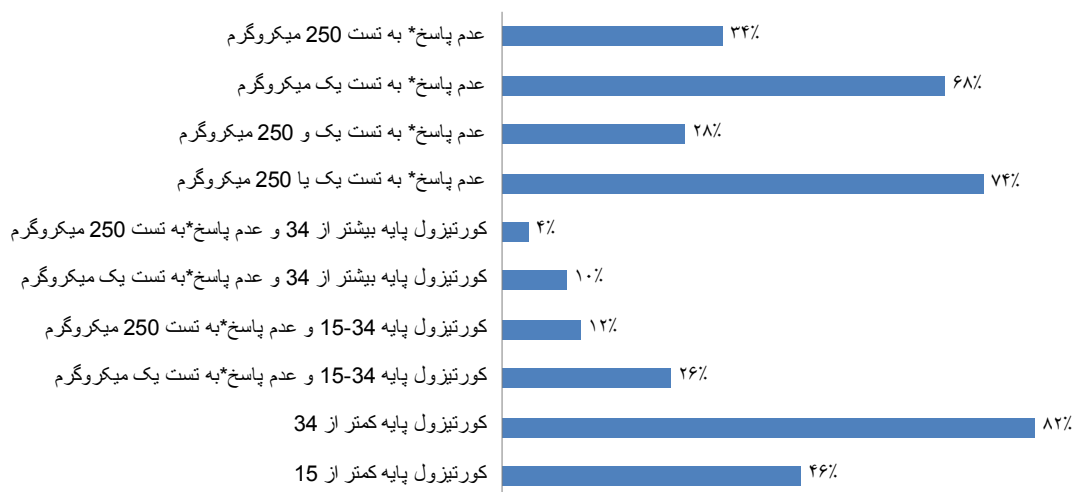
### یافته‌ها

بر اساس معیارهای مختلف، فراوانی نارسایی آدرنال متفاوت بود؛ به طوری که براساس کورتیزول پایه‌ی کمتر از ۱۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر، ۴۶٪ و براساس کورتیزول پایه‌ی کمتر از ۳۴ میکروگرم بر دسی‌لیتر، ۸۲٪ بیماران نارسایی آدرنال داشتند. بر اساس آزمون تحریکی ACTH ۱ میکروگرم، ۶۸٪ بیماران و بر اساس آزمون تحریکی ACTH ۲۵۰ میکروگرم، ۳۴٪ بیماران دچار نارسایی آدرنال بودند. ۹۰٪ بیماران به یکی از این دو آزمون تحریکی پاسخ مناسب ندادند و یا کورتیزول پایه‌ی کمتر از ۱۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر داشتند. ۷۴٪ بیماران به یکی از این دو آزمون و ۲۸٪ به هر دو آزمون تحریکی پاسخ مناسب ندادند (نمودار ۱).

دسی‌لیتر برای زنان با محدوده‌ی کورتیزول صبحگاهی ۲۴-۷ میکروگرم بر دسی‌لیتر و محدوده‌ی کورتیزول عصر ۱۳-۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر ضریب تغییرات (CV)<sup>۱</sup> درون آزمون برای نمونه‌های سرمی مساوی یا کمتر از ۸/۲٪ و CV برون آزمون مساوی یا کمتر از ۹/۷٪ بود. سطح سرمی ACTH با استفاده از کیت سنجش کارخانه‌ی Immunotec اندازه‌گیری شد که محدوده‌ی طبیعی آن ۵۲-۹ پیکوگرم در میلی‌لیتر بر دسی‌لیتر است.

تشخیص نارسایی آدرنال در بیماران براساس معیار گایدلاین منتشر شده در سال ۲۰۰۳ انجام شد. بر این اساس، کورتیزول تصادفی سرم کمتر از ۱۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر نارسایی آدرنال در نظر گرفته شد و در موارد کورتیزول بالاتر از ۳۴ میکروگرم بر دسی‌لیتر، نارسایی آدرنال مطرح نشد. در مورد بیماران که کورتیزول تصادفی ۱۵ تا ۳۴ میکروگرم بر دسی‌لیتر داشتند، آزمون تحریکی کوزینتروپین انجام شد.

در صورتی‌که میزان افزایش کورتیزول بعد از تزریق کوزینتروپین کمتر از ۹ میکروگرم بر دسی‌لیتر افزایش یابد نارسایی آدرنال در نظر گرفته شد و در صورت افزایش بیشتر از ۹ میکروگرم بر دسی‌لیتر نارسایی آدرنال رد خواهد شد.<sup>۲</sup> البته در این مطالعه برای همه‌ی بیماران بدون توجه به کورتیزول پایه، آزمون تحریکی انجام شد. این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق پزشکی مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز تأیید شد. آنالیز آماری توسط نسخه‌ی ۱۳ نرم‌افزار SPSS انجام و P کمتر از



نمودار ۱- فراوانی نارسایی آدرنال در بیماران دچار ضربه‌ی ترومای مغزی متوسط و شدید بر اساس تعریف‌های مختلف\* عدم پاسخ به آزمون تحریکی ACTH ۱ یا ۲۵۰ میکروگرم: افزایش کورتیزول کمتر از ۹ میکروگرم بر دسی‌لیتر پس از تزریق ACTH در دقایق ۳۰ یا ۶۰، واحد کورتیزول بر اساس میکروگرم بر دسی‌لیتر

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی بیماران دچار ضربه‌ی مغزی متوسط و شدید با و بدون نارسایی آدرنال

متغیر	بدون نارسایی آدرنال	با نارسایی آدرنال*
تعداد	۵	۴۵
سن	۴۰±۱۶	۳۵±۱۵
مرد	۳۸	۵
نوع آسیب		
تصادف با وسایل نقلیه	۳	۳۰
سقوط	۲	۱۱
سایر موارد	۰	۴
شدت آسیب		
متوسط (GCS = ۹-۱۳)	۱	۱۳
شدید (GCS < ۸)	۴	۳۲
شکستگی جمجمه	۲	۱۵
ادم مغزی	۱	۱۵
یافته‌های سی تی اسکن مغز		
خونریزی ساب آراکنوئید	۴	۲
خونریزی اینتراکرانیال	۲	۱۸
خونریزی ساب‌دورال و اینتراکرانیال	۱	۲۳
ترومای سایر نقاط بدن	۱	۱۸
میانگین روزهای بستری در بخش مراقبت ویژه	۷/۶±۱/۵	۱۵/۶±۱/۶
هیپوناترمی (سدیم > ۱۳۵ میلی‌اکی‌والان بر لیتر)	۱	۶
مصرف فنی‌توئین	۴	۳۱
مصرف دکزامتازون	۲	۱۸
میانگین ACTH (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۲۱±۱۸/۵	۴۱±۱۳۳
مرگ و میر	۴	۱۵

\* نارسایی آدرنال بر اساس کورتیزول پایه‌ی کمتر از ۱۵۰ g/dL و یا افزایش کورتیزول کمتر از ۹۰ g/dL بعد از آزمون تحریکی ACTH ۱ میکروگرم یا ۲۵۰ میکروگرم (در دقیقه‌ی ۳۰ یا ۶۰)، اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند.

۱۰٪ بیماران با کورتیزول پایه‌ی بیشتر از ۳۴ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به آزمون تحریکی یک میکروگرم و ۴٪ به آزمون تحریکی ۲۵۰ میکروگرم، پاسخ مناسب ندادند. ۸٪ بیماران با وجود پاسخ به آزمون ۱ میکروگرم، به آزمون ۲۵۰ میکروگرم پاسخ ندادند. ۱۸٪ بیماران با کورتیزول پایه‌ی کمتر از ۱۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و سطح ACTH کمتر از ۹ پیکوگرم بر میلی‌لیتر دچار نارسایی آدرنال ثانویه‌ی و ۲۸٪ با کورتیزول پایه کمتر از ۱۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و ACTH ۵۲-۹ پیکوگرم بر میلی‌لیتر دچار نارسایی آدرنال ثانویه‌ی احتمالی در نظر گرفته شدند. ۳۸٪ بیماران مبتلا به نارسایی آدرنال تشخیص داده شده (بر اساس یکی از دو آزمون تحریکی یا کورتیزول پایه) ACTH کمتر از ۹ پیکوگرم بر میلی‌لیتر داشتند. هرچند که این گروه از بیماران مرگ و میر بیشتری نشان دادند ( $P=۰/۶۹$ ).

مقایسه‌ی داده‌های مختلف و نارسایی آدرنال بر اساس عدم پاسخ آزمون تحریکی و کورتیزول پایه‌ی کمتر از ۱۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در جدول ۱ نشان داده شده است. البته با توجه به این‌که تعداد بیماران بدون نارسایی آدرنال بر اساس کورتیزول پایه و آزمون‌های تحریکی در مطالعه‌ی ما کم (۵ نفر) بود، از نظر آماری مقایسه‌ی دو گروه که هدف فرعی مطالعه‌ی ما محسوب می‌شود، ارزش‌چندانی نداشته و در نتیجه تنها به ذکر تعداد آنها اکتفا شده است (جدول ۱).

بین نارسایی آدرنال تشخیص داده شده تنها بر اساس آزمون‌های تحریکی و مدت بستری در بخش مراقبت ویژه (ICU) رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت به طوری که میانگین روزهای بستری در ICU بیماران مبتلا به نارسایی آدرنال بیشتر بود ( $P=۰/۰۴$ ). بیماران دچار نارسایی آدرنال تشخیص داده شده با آزمون تحریکی ۲۵۰ میکروگرم، افت فشارخون و مصرف داروهای وازوپرسور بیشتری داشتند (از جمله دوپامین با دوز ۲۰-۱۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) ( $P=۰/۰۰۷$ ). همچنین بین نارسایی آدرنال تشخیص داده شده با آزمون یک میکروگرم و مصرف دکزامتازون (با دوز ۸-۴ میلی‌گرم در روز به مدت ۴±۱ انحراف معیار) به علت ادم مغزی رابطه‌ی معنی‌دار وجود داشت ( $P=۰/۰۳۵$ ). ولی بین نارسایی آدرنال تشخیص داده شده با آزمون یک میکروگرم و بیماران دچار ادم مغزی (بر اساس گزارش‌های سی‌تی‌اسکن مغز) رابطه‌ی معنی‌دار وجود نداشت ( $P=۰/۰۴۶$ ) (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه‌ی افت فشارخون و اقدام‌های درمانی بین بیماران دچار ترومای مغزی متوسط و شدید با و بدون نارسایی آدرنال بر اساس تعریف‌های متفاوت

تست ACTH ۲۵۰ میکروگرم			تست ACTH ۱ میکروگرم			کورتیزول پایه			متغیر
مقدار غیرطبیعی † (تعداد=۱۷) P	طبیعی (تعداد=۳۳)		مقدار غیرطبیعی † (تعداد=۳۴) P	طبیعی (تعداد=۱۶)		مقدار >۱۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر (تعداد=۲۳) P	<۱۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر (تعداد=۲۷)		
۰/۰۰۷	%۴۱	%۱۰	۰/۸۸	%۲۰	%۱۸	۰/۷۷	%۲۲	%۱۸	فشارخون سیستولی (>۱۱۰ میلی‌مترجیوه)
۰/۰۰۷	%۴۱	%۱۰	۰/۸۸	%۲۰	%۱۸	۰/۷۷	%۲۲	%۱۸	مصرف‌واژوپرسور
۰/۱۸	%۵۲	%۳۳	۰/۰۳۵	%۵۰	%۱۸	۰/۹	%۳۹	%۴۱	مصرف‌دگزامتازون

\*فشارخون سیستولی † آزمون ACTH ۱ میکروگرم یا ۲۵۰ میکروگرم غیر طبیعی: افزایش کورتیزول کمتر از ۹ μg/dL بعد از تزریق ACTH در ۳۰ یا ۶۰

مصرف فنی‌توئین اثر معنی‌دار روی کورتیزول پایه نداشت. ضریب کاپا برای نارسایی آدرنال تشخیص داده شده به وسیله‌ی آزمون تحریکی ۱ و ۲۵۰ میکروگرم، مساوی ۰/۱۷۵ است که نشانه‌ی عدم همخوانی بین این دو آزمون است (جدول ۳). هیچ‌یک از بیماران هپارین و یا پروپوفل دریافت نمی‌کردند.

۶۸٪ بیماران نارسایی آدرنال در این مطالعه فنی‌توئین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز دریافت می‌کردند. میانگین و انحراف معیار کورتیزول پایه در بیماران دچار نارسایی آدرنال که فنی‌توئین دریافت کرده بودند، ۱۷±۱۲/۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و در بیمارانی که فنی‌توئین دریافت نکرده بودند ۲۰/۳±۱۵/۴ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود که تفاوت معنی‌داری بین آنها وجود نداشت (P=۰/۴۷ آزمون تی) به عبارت دیگر

جدول ۳- میزان همخوانی بین آزمون تحریکی ACTH ۱ و ۲۵۰ میکروگرم برای تشخیص نارسایی آدرنال در بیماران با آسیب ترومایی مغزی متوسط و شدید

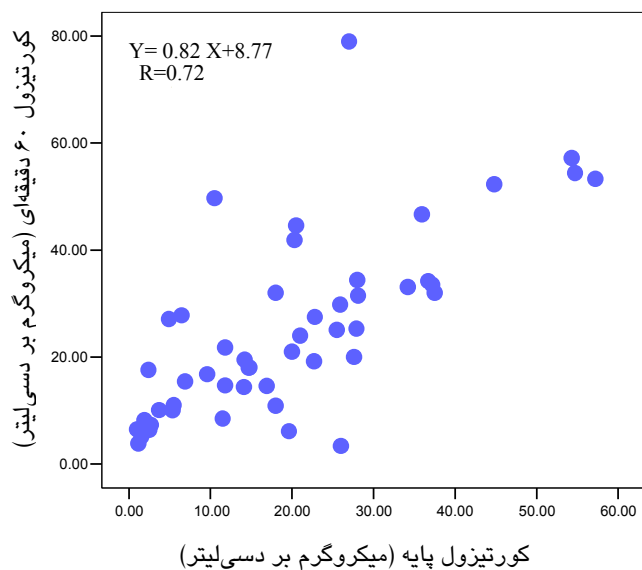
کل	آزمون ACTH ۲۵۰ میکروگرم		تست ACTH ۱ میکروگرم
	بدون نارسایی آدرنال (تعداد)	با نارسایی آدرنال (تعداد)	
۳۴	۲۰	۱۴	نارسایی آدرنال*
۱۶	۱۳	۳	بدون نارسایی آدرنال
۵۰	۳۳	۱۷	کل

کاپا=۰/۱۷۵، \*نارسایی آدرنال بر اساس افزایش کورتیزول کمتر از ۹ μg/dL بعد از آزمون تحریکی ACTH ۱ میکروگرم یا ۲۵۰ میکروگرم در ۳۰ یا ۶۰

جدول ۴- میزان همخوانی بین کورتیزول پایه‌ی کمتر از ۱۵ μg/dL یا آزمون تحریکی ACTH ۱ میکروگرم و کورتیزول پایه‌ی کمتر از ۱۵ μg/dL یا آزمون تحریکی ACTH ۲۵۰ میکروگرم برای تشخیص نارسایی آدرنال در بیماران با آسیب ترومایی مغزی متوسط و شدید

کل	کورتیزول پایه یا آزمون ACTH ۱ میکروگرم		کورتیزول پایه یا آزمون ACTH ۲۵۰ میکروگرم
	بدون نارسایی آدرنال (تعداد)	با نارسایی آدرنال (تعداد)	
۳۱	۲	۲۹	نارسایی آدرنال*
۱۹	۵	۱۴	بدون نارسایی آدرنال
۵۰	۷	۴۳	کل

کاپا=۰/۲۳، \* نارسایی آدرنال بر اساس کورتیزول پایه‌ی کمتر از ۱۵ μg/dL و یا افزایش کورتیزول کمتر از ۹ μg/dL بعد از آزمون تحریکی ACTH ۱ میکروگرم یا ۲۵۰ میکروگرم در ۳۰ یا ۶۰



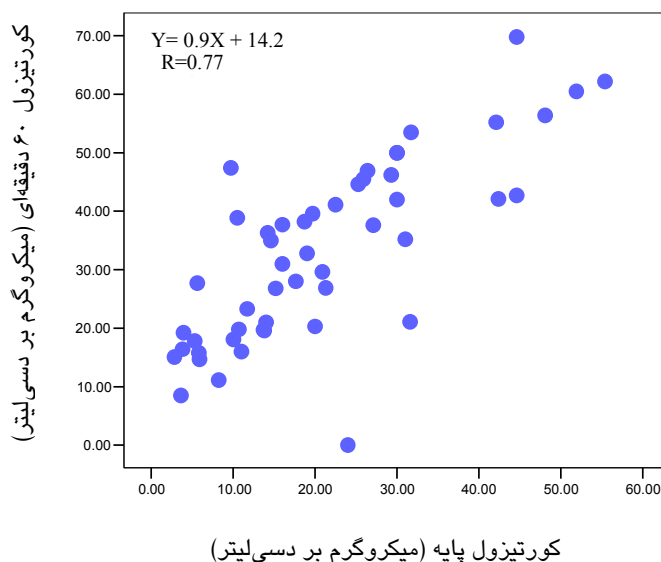
نمودار ۳- همبستگی خطی بین کورتیزول پایه و دقیقه‌ی ۶۰ در آزمون تحریکی ACTH ۱ میکروگرم در بیماران آسیب ترومایی مغزی ( $P < 0.0001$ ,  $r = 0.77$ ) کورتیزول پایه،  $0.82$  = کورتیزول ۶۰ دقیقه).

## بحث

بروز نارسایی آدرنال در فاز حاد آسیب ترومایی مغزی متوسط و شدید بر اساس تعریف‌های مختلف در بیماران مورد مطالعه‌ی ما از ۳۴ تا ۸۲٪ متفاوت بود. باید به این نکته توجه داشت که بیماران دچار آسیب خفیف از مطالعه‌ی ما حذف شدند. به هر حال، آسیب ترومایی خفیف مغز را نمی‌توان به عنوان علت هیپوپیتوتاریسم کنار گذاشت. در حقیقت، درجه‌هایی از اختلال عملکرد هیپوفیز در تعداد قابل توجهی از بیماران با ضربه‌ی مغزی خفیف پیدا شده است.<sup>۷</sup>

تشخیص کمبود گلوکوکورتیکوئیدها در فاز حاد آسیب ترومایی مغزی به علت مشکل بودن انتخاب یک آزمون قابل اعتماد برای ارزیابی ترشح کورتیزول، مشکلاتی را در بر دارد.<sup>۷</sup> این مشکلات به علت عدم توافق همگانی در مورد تعریف نارسایی آدرنال است. برخی نویسندگان بر این اعتقادند که غلظت کورتیزول تصادفی می‌تواند نارسایی آدرنال را تعریف کند، در حالی که سایرین پاسخ به آزمون تحریکی را معیار قرار می‌دهند.<sup>۲</sup>

عدم پاسخ ۳ بیمار به آزمون تحریکی ۲۵۰ میکروگرم با وجود پاسخ طبیعی به تحریکی یک میکروگرم می‌تواند نشانگر خطای آزمایشگاهی در این بیماران باشد. همچنین، ضریب کاپا برای نارسایی آدرنال تشخیص داده شده به وسیله آزمون‌های کورتیزول پایه یا آزمون تحریکی ۲۵۰ میکروگرم و نارسایی آدرنال تشخیص داده شده به وسیله‌ی کورتیزول پایه یا آزمون تحریکی ۱ میکروگرم مساوی با  $0.23$  است به عبارت دیگر، یافته‌ها بر اساس این دو معیار با یکدیگر همخوانی ندارند (جدول ۴). به علاوه، این عدم همخوانی بین یافته‌های آزمون‌های کورتیزول پایه در مقایسه با آزمون تحریکی ۱ میکروگرم و ۲۵۰ میکروگرم نیز وجود داشت (کاپا به ترتیب  $0.2$  و  $0.1$ ). بین کورتیزول پایه و کورتیزول ۶۰ دقیقه در آزمون تحریکی ۲۵۰ میکروگرم همبستگی خطی مستقیم معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0.0001$ ,  $R = 0.77$ ) (نمودار ۲). بین کورتیزول پایه و کورتیزول ۶۰ دقیقه در آزمون ۱ میکروگرم همبستگی خطی مستقیم معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0.0001$ ,  $R = 0.72$ ) (نمودار ۳). لازم به ذکر است که در هنگام تزریق ACTH عارضه‌ی جانبی مشاهده نشد.



نمودار ۲- همبستگی خطی بین کورتیزول پایه و دقیقه‌ی ۶۰ در آزمون تحریکی ACTH ۲۵۰ میکروگرم در بیماران آسیب تروماتیک مغزی ( $P < 0.0001$ ,  $r = 0.77$ ) کورتیزول پایه،  $0.9$  = کورتیزول ۶۰ دقیقه،  $14.2$  = کورتیزول پایه).

در یک بررسی گذشته‌نگر، ۱۱۳ بیمار دچار آسیب ترومای مغزی از نظر نارسایی آدرنال توسط برنارد و همکاران در ۱۰ روز اول پس از تروما بررسی شدند. در آن مطالعه بروز نارسایی آدرنال براساس تعریف‌های مختلف از ۲۵ تا ۱۰۰٪ گزارش شد و بیان شد که اندازه‌گیری کورتیزول پایه باید قسمتی از تعریف نارسایی آدرنال در نظر گرفته شود و پاسخ طبیعی به آزمون تحریکی ۲۵۰ میکروگرم ردکننده‌ی نارسایی آدرنال نیست زیرا تنها ذخیره‌ی آدرنال را بررسی می‌کند و نه ذخایر هیپوتالاموس و هیپوفیز را.<sup>۳</sup> در مطالعه‌ی ما ۴۶٪ از بیمارانی که کورتیزول پایه‌ی بیشتر از ۱۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر داشتند و ۴٪ از بیماران با کورتیزول پایه‌ی بیشتر از ۳۴ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر پاسخ مناسب به یکی از آزمون‌های تحریکی ندادند. مشکل عمده‌ی کورتیزول پایه‌ی سرم برای تشخیص نارسایی آدرنال این است که ترشح کورتیزول اپی‌زودیک است و در صورت بودن در محدوده‌ی طبیعی، نارسایی آدرنال به طور کامل رد نمی‌شود. اگرچه بیماران دچار نارسایی آدرنال بعید است که کورتیزول پایه‌ی بالاتر از محدوده‌ی طبیعی داشته باشند، به این دلیل هنگامی که در مورد عملکرد محور هیپوفیز - هیپوتالاموس - آدرنال شکی وجود دارد باید آزمون‌های دینامیک انجام شود.<sup>۵</sup> از طرفی، در نارسایی نسبی آدرنال که می‌تواند اولیه یا ثانویه باشد، تولید کورتیزول افزایش یافته ولی برای پاسخ به استرس ناکافی است. نشان داده است که بیماران دچار شوک سپتیک با کورتیزول پایه بیشتر از ۳۴ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و افزایش سطح کورتیزول کمتر از ۹ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بعد از آزمون تحریکی، در مقایسه با بیماران دارای کورتیزول پایه‌ی یکسان ولی با افزایش سطح کورتیزول بیشتر از ۹ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بعد از آزمون تحریکی، میزان مرگ و میر بالاتری داشته‌اند؛<sup>۸</sup> هرچند در مطالعه‌ی ما این رابطه وجود نداشت. بنابراین، می‌توان گفت که بررسی اختلال عملکرد هیپوتالاموس هیپوفیز بر اساس کورتیزول پایه، بدون بررسی پاسخ به آزمون تحریکی ACTH کافی نیست.

در مطالعه‌ی ما بیماران دچار نارسایی آدرنال، تشخیص داده شده به وسیله‌ی آزمون ۲۵۰ میکروگرم به طور بارز افت فشارخون و مصرف وازوپرسور بیشتری داشتند. این یافته در بیماران دچار نارسایی آدرنال تشخیص داده شده به وسیله‌ی آزمون ۱ میکروگرم وجود نداشت که شاید به

این علت باشد که آزمون ۲۵۰ میکروگرم، موارد نارسایی آدرنال بالینی و دارای علائم بالینی مانند افت فشار خون را شناسایی می‌کند ولی آزمون ۱ میکروگرم به دلیل نزدیکی به دوز فیزیولوژیک بیشتر موارد نارسایی آدرنال عملکردی یا نسبی را مشخص می‌کند. البته به علت حساسیت بالای آزمون ۱ میکروگرم امکان موارد مثبت کاذب نیز وجود دارد که با توجه به ممنوعیت انجام آزمون طلایی تحمل انسولین در شرایط بحرانی و در نتیجه نداشتن آگاهی از میزان حساسیت و ویژگی این دو آزمون اثبات این تئوری ناممکن است. در مطالعه‌ای که توسط کوهان و همکاران انجام شد، نشان داده شد که افت فشار خون و نیاز به وازوپرسور در بیماران آسیب ترومای مغزی دچار نارسایی آدرنال شایع‌تر است.<sup>۹</sup> با توجه به وجود علائم مشترک بین نارسایی آدرنال و ضربه مغزی و همچنین وجود یافته‌های آزمایشگاهی مانند هیپوناترمی، هیپرکالمی و هیپوگلیسمی در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه ناشی از مایع درمانی نمی‌توان بر اساس علائم بالینی و آزمایشگاهی روتین در مورد وجود یا عدم وجود نارسایی آدرنال قضاوت کرد.

در مطالعه‌ی ما ۹۲٪ بیماران دچار نارسایی آدرنال براساس کورتیزول پایه و یا آزمون‌های تحریکی به دلیل ادم مغزی دگزامتازون دریافت می‌کردند اما تفاوتی بین افت فشار خون این بیماران دچار و بیماران نارسایی آدرنال که دگزامتازون دریافت نکرده بودند، دیده نشد که شاید بتوان آن را به فقدان اثر مینرالوکورتیکوئیدی دگزامتازون در مقایسه با هیدروکورتیزون که در این بیماران درمان انتخابی است و مدت و دوز ناکافی آن نسبت داد. البته باید یادآوری کرد در بیمارانی که به یکی از دو صورت زیر کورتن دریافت می‌کنند، تضعیف محور هیپوتالاموس - هیپوفیز آدرنال به وجود نمی‌آید: ۱- بیمارانی که هر دوی از کورتن را برای مدت کمتر از ۳ هفته دریافت کرده‌اند. ۲- بیمارانی که به صورت یک روز در میان کورتن دریافت کرده‌اند.<sup>۱۰</sup>

در این مطالعه ارتباط معنی‌دار بین شدت آسیب مغزی (بر اساس GCS) و بروز نارسایی آدرنال وجود نداشت. هر چند به نظر می‌رسد شدت آسیب تروماتیک مغزی عامل خطر برای ایجاد نارسایی هیپوفیز باشد.<sup>۷</sup> همچنین در یک مطالعه دیده شد که وقوع نارسایی هیپوفیز در بیمارانی که GCS پایین‌تری داشتند، بیشتر است.<sup>۱۱</sup>

در مطالعه‌ی ما اگر چه از نظر آماری تأیید نشد ولی میزان مرگ و میر در بیماران بدون نارسایی آدرنال بیشتر

بود که با توجه به تعداد کم این بیماران در مقایسه با بیماران دچار نارسایی آدرنال و کاهش توان آزمون آماری در موارد با حجم نمونه‌ی کم در شناسایی تفاوت حقیقی بین دو گروه می‌تواند قابل توجیه باشد. این حالت در مورد میانگین سطح ACTH بین دو گروه نیز وجود دارد که برخلاف انتظار در بیماران دچار نارسایی آدرنال بیشتر بود. البته باید گفت که امکان نارسایی آدرنال اولیه نیز در این بیماران وجود دارد به طوری که نارسایی آدرنال اولیه یا ثانویه در ۱۵٪ بیماران با آسیب ترومای مغزی متوسط یا شدید ۶۰-۷ روز پس از آسیب با استفاده از آزمون‌های CRH و ACTH ۱ میکروگرم نشان داده شده است.<sup>۱۲</sup> همچنین، در مطالعه‌ی برنارد و همکاران نارسایی اولیه‌ی آدرنال به وسیله‌ی آزمون تحریکی کوزینتروپین با دوز بالا در ۲۵-۱۳٪ بیماران گزارش گردید.<sup>۲</sup>

آزمون همبستگی کاپای به دست آمده، نشانگر عدم همخوانی بین یافته‌های دو آزمون تحریکی ۱ و ۲۵۰ میکروگرم بود. البته با در نظر گرفتن آزمون‌های ترکیبی برای تشخیص نارسایی آدرنال این عدم توافق همچنان وجود دارد ولی از بقیه موارد ذکر شده کمتر است. به عبارت دیگر، در تشخیص نارسایی آدرنال، موارد تشخیص داده شده‌ی مشترک بیشتری نسبت به سایر موارد دارند. بنابراین بهتر است تشخیص نارسایی آدرنال در این دسته از بیماران در صورت غیر طبیعی بودن هر یک از آزمون‌های کورتیزول پایه یا تحریکی در نظر گرفته شود. البته باید توجه داشت که در صورت انجام آزمون تحریکی ۲۵۰ میکروگرم و کورتیزول پایه، احتمال از دست دادن تعدادی از موارد نارسایی آدرنال و در صورت انجام آزمون تحریکی ۱ میکروگرم احتمال تشخیص بیش از حد و به دنبال آن درمان بی‌مورد وجود دارد. همچنان که استریتین و همکاران در مطالعه‌ی نشان دادند که اعتماد به آزمون ACTH معمولی (۲۵۰ میکروگرم) و در نتیجه عدم تشخیص نارسایی آدرنال می‌تواند عواقب جدی برای بیماران به همراه داشته باشد.<sup>۱۳</sup>

در سال‌های اخیر چند مطالعه حساسیت بیشتر آزمون ACTH ۱ میکروگرم را در بیماران با شرایط غیر

بحرانی نشان داده‌اند. این امر بیانگر ایجاد سطحی واقعی‌تر از ACTH است که تنها توسط آدرنال طبیعی قابل پاسخگویی است.<sup>۵</sup> پیشنهاد شده است هنگامی که می‌خواهیم نارسایی آدرنال مرکزی را ارزیابی کنیم آزمون ۱ میکروگرم جایگزین آزمون ۲۵۰ میکروگرم شود.<sup>۱۴</sup>

در نهایت می‌توان نتیجه گرفت که نارسایی آدرنال در فاز حاد پس از ضربه‌ی مغزی شایع است و می‌تواند باعث افزایش موربیدیتی و مدت بستری در ICU، افت فشار خون و نیاز به دریافت وازوپرسور شود. این امر لزوم تشخیص زودرس نارسایی آدرنال را بر اساس آزمون‌های دینامیک از جمله آزمون تحریکی ACTH ۱ میکروگرم برای تشخیص موارد زیربالینی و درمان صحیح آن نشان می‌دهد. با توجه به این‌که عدم تشخیص به موقع نارسایی آدرنال می‌تواند تهدیدکننده‌ی حیات باشد و باعث افزایش مرگ و میر شود، توصیه می‌شود بیماران دچار ضربه‌ی مغزی به خصوص بیماران دچار افت فشار خون و نیازمند به مصرف وازوپرسور در هفته‌ی اول پس از بستری با هر دو آزمون کورتیزول پایه و تحریکی ACTH بررسی شوند و پس از تشخیص، تحت درمان مناسب با مدت و دوز کافی کورتیکواستروئید قرار گیرند و بعد از ترخیص قطع درمان بر اساس انجام آزمون تحریکی صورت گیرد.

حجم نمونه‌ی کم، عدم امکان انجام آزمون استاندارد طلایی مانند آزمون تحمل انسولین برای مقایسه‌ی حساسیت و ویژگی آزمون‌های مختلف، و در دسترس نبودن فرم تجارتي کوزینتروپین ۱ میکروگرم از جمله محدودیت‌های مطالعه‌ی ما بود. مطالعه‌های وسیع‌تر با حجم نمونه‌ی بیشتر برای تأیید یافته‌ها به دست آمده و بررسی بیماران دچار آسیب ترومایی مغزی خفیف توصیه می‌شود. همچنین، پیگیری بیماران در فاز بهبودی برای اطمینان از برطرف شدن نارسایی آدرنال ضروری به نظر می‌رسد.

**سپاسگزاری:** نویسندگان از همکاری همه‌ی افرادی که در این طرح شرکت کردند، به خصوص سرکار خانم دکتر نیکا مجاهد قدردانی و تشکر می‌نمایند.



## References

1. Salazar AM, Warden DL, Schwab K, Specter J, Brave man S, Walter J, et. al. Cognitive rehabilitation for traumatic brain injury: a randomized trial. Defense and Veterans Head Injury Program (DVHIP) Study Group. *JAMA* 2000; 283: 3075-81.
2. Bruns J Jr & Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* 2003; 44: Suppl 10: S 2-10.
3. Bernard F, Outtrim J, Menon DK, Matta BF. Incidence of adrenal insufficiency after severe traumatic brain injury varies according to definition used: clinical implications. *Br J Anaesth* 2006; 96: 72-6.
4. Teasdale G, Jennett B, Murray L, Murray G. Glasgow coma scale: to sum or not to sum. *Lancet* 1983 ;17; 2: 678.
5. Lynette N, Andre L, Evaluation of the response to ACTH in adrenal insufficiency. Available from: [http:// www.Uptodate.com](http://www.Uptodate.com) 17.1
6. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid Insufficiency In Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 727-34.
7. Bondanelli M, Ambrosio MR, Zatelli MC, de Marinis L, Uberti EC. Hypopituitarism after traumatic brain injury. *Eur J of Endocrinol* 2005; 152: 679-91.
8. Kozyra EF, Wax RS, Burry LD. Can 1 µg of Cosyntropin Be Used to Evaluate Adrenal Insufficiency in Critically Ill Patients? *Ann Pharmacother* 2005; 39: 691-98.
9. Cohan P, Wang C, McArthur DL, Cook SW, Dusick JR, Armin B, et. al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med* 2005; 33: 2358-66.
10. Harter JG, Reddy WJ, Thom GW. Studies on an intermittent corticosteroid dosage regimen. *N Engl J Med*. 1963 19; 269: 591-6.
11. Bondanelli M, de Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2004; 21: 685-96.
12. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Kouyialis AT, Roussou P, Assithianakis G, Christoforaki M, et. al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in critically ill patients with traumatic brain injury: incidence, pathophysiology, and relationship to vasopressor dependence and peripheral interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004; 32: 404-8.
13. Streeten, DHP, Anderson GH Jr, Bonaventura MM. The potential for serious consequences from misinterpreting normal responses to the rapid adrenocorticotropin test. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 285-90.
14. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Kouyialis AT, Roussou P, Assithianakis G, Christoforaki M, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in critically ill patients with traumatic brain injury: incidence, pathophysiology, and relationship to vasopressor dependence and peripheral interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004; 32: 404-8.

## Original Article

# Adrenal Insufficiency in Patients Admitted to Intensive Care Unit with Moderate to Severe Traumatic Brain Injury

Mohajeri Tehrani MR, Mirzaei B, Shahrzad MK, Annabestani Z, Mohseni Sh, Larijani B  
Endocrinology & Metabolism Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran,  
I.R. Iran

e-mail:emrc@tums.ac.ir

Received: 19/05/2009, Accepted: 28/06/2009

### Abstract

**Introduction:** Traumatic brain injury is a cause of death in adult populations. Adrenal insufficiency has a great impact on the prognosis of patients with traumatic brain injury. However there is a lack of consensus regarding the diagnostic criteria of adrenal insufficiency. Our aim was to assess adrenal function in patients with moderate to severe traumatic brain injury. **Materials and Methods:** In a multicenter case-series study, 50 patients, aged 15 to 70 years, with moderate to severe traumatic brain injury were enrolled from 4 intensive care units in Tehran. Adrenal function was assessed using the 1 and 250 $\mu$ g ACTH stimulation tests. **Results:** The incidence of adrenal insufficiency in the first 10 days after traumatic brain injury varied from 34% to 82%, based on various definitions of adrenal insufficiency. More cases of adrenal insufficiency were detected by 1 $\mu$ g ACTH stimulation test compared to the basal cortisol and 250 $\mu$ g ACTH tests. Since the gold standard insulin stimulation test is regarded as potentially dangerous in the acute phase of post traumatic brain injury, the sensitivity and specificity of the stimulation tests could not be assessed. Kappa test showed no agreement between the two tests (Kappa=0.17). The incidence of hypotension and vasopressor requirement was higher in patients diagnosed by the 250 $\mu$ g ACTH test. Baseline cortisol had linear correlation with the 60-minute cortisol of both the 1 and 250 $\mu$ g ACTH tests ( $P<0.0001$ ). **Conclusion:** The prevalence and associated morbidity of adrenal insufficiency in patients with traumatic brain injury warrant early diagnosis of subclinical cases by dynamic stimulation tests and judicious corticosteroid therapy.

**Keywords:** Traumatic brain injury, Adrenal insufficiency, Cosyntropin test, Cortisol