

## Association of serum cortisol with critical illness scoring and prognosis in intensive care unit

S. Hashemi Pour\*

F. Azizi\*\*

B. Mehrtash\*\*\*

N. Mohammadi\*\*\*\*

M. Sarreshtehdari\*\*\*

MR. Sarokhani\*\*\*\*\*

\*Assistant Professor of Endocrinology and Metabolism, Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

\*\* Resident of Internal Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

\*\*\* Assistant Professor of Internal Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

\*\*\*\* Assistant Professor of Community Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\*\*\*\*\* Associate Professor of Biotechnology, Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

### \*Abstract

**Background:** The prevalence of adrenal insufficiency and association of serum cortisol with prognosis in intensive care unit patients is controversial. Some studies have shown a direct association between serum cortisol and bad prognosis while in other studies no such association has been made.

**Objective:** This study was designed to evaluate the association between serum cortisol and prognosis of patients in intensive care unit.

**Methods:** This was a cross-sectional study performed on intensive care unit patients of Bou-Ali teaching hospital in Qazvin (Iran) in 2009. Serum cortisol levels were measured before and after injection of cosyntropin. Basal cortisol level below 441 nmol/l was interpreted as adrenal insufficiency. In patients with serum cortisol between 441 and 938 nmol/l following injection of cosyntropin the level of serum cortisol was re-measured after 60 min. Patients with serum cortisol response less than 255 nmol/l were interpreted as having partial adrenal insufficiency. Later, patients were divided into 4 groups based on APACHE scoring system. Association of serum cortisol with APACHE score, hypotension, intubation, and mortality was evaluated.

**Findings:** Of 60 patients under study, none found to have adrenal insufficiency. Serum cortisol was independently associated with mortality, hypotension, and intubation.

**Conclusion:** Based on results found through this study, Adrenal insufficiency was not common in ICU patients and serum cortisol could be used as a predictor of prognosis.

**Keywords:** Adrenal Insufficiency, Cortisol, Intensive Care Unit, Prognosis

**Corresponding Address:** Sima Hashemi Pour, Metabolic Diseases Research Center, Bou-Ali Hospital, Bou-Ali Ave., Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

**Email:** Hashemipour.sima@yahoo.com

**Tel:** +98-281-3360084

**Received:** 6 March 2011

**Accepted:** 29 Oct 2011

## رابطه کورتیزول سرم با میزان بدحالی و پیش‌آگهی بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه

دکتر سیما هاشمی‌پور\*  
دکتر فرید عزیزی\*\*  
دکتر بهرام مهرتاش\*\*\*  
دکتر نوید محمدی\*\*\*\*  
دکتر مجید سررشته‌داری\*\*\*  
دکتر محمدرضا ساروخانی\*\*\*\*\*

\* استادیار بیماری‌های غدد و متابولیسم مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی قزوین  
\*\* دستیار بیماری‌های داخلی دانشگاه علوم پزشکی قزوین  
\*\*\* استادیار بیماری‌های داخلی دانشگاه علوم پزشکی قزوین  
\*\*\*\* استادیار پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
\*\*\*\*\* دانشیار بیوتکنولوژی مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس نویسنده مسؤل: قزوین، خیابان بوعلی سینا، مرکز آموزشی- درمانی بوعلی سینا، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک دانشگاه علوم پزشکی قزوین  
تلفن: ۰۲۸۱-۳۳۶۰۰۸۴

Email: Hashempour.sima@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۰/۸/۷

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۲/۱۵

### \* چکیده

**زمینه:** در مطالعه‌های مختلف، شیوع نارسایی آدرنال و رابطه کورتیزول سرم با پیش‌آگهی بیماران دچار ناخوشی‌های بحرانی، متفاوت گزارش شده است.

**هدف:** مطالعه به منظور تعیین رابطه میزان کورتیزول سرم با بدحالی و پیش‌آگهی بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۸۷ بر روی ۶۰ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه مرکز آموزشی- درمانی بوعلی سینای قزوین انجام شد. کورتیزول پایه و پس از تحریک با آمپول کوزینتروپین اندازه‌گیری شد. رابطه کورتیزول با درجه‌های مختلف بدحالی، وجود یا عدم وجود پرفشاری خون، درمان با داروی افزایشنده فشارخون، لوله‌گذاری تراشه و مرگ بررسی شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری تی، آنالیز واریانس و رگرسیون لجستیک تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** از ۶۰ بیمار مورد مطالعه، ۳۵٪ کورتیزول پایه مرزی (بیش‌تر از ۴۴۱ و کم‌تر از ۹۳۸ نانومول در لیتر) داشتند. کورتیزول پایه سرم در هیچ یک از بیماران کم‌تر از ۴۴۱ نانومول در لیتر نبود. کورتیزول سرم همه بیماران پس از تحریک به بالاتر از ۹۳۸ نانومول در لیتر رسید. کورتیزول سرم رابطه مستقل و مستقیمی با میزان مرگ، اُفت فشارخون، درمان با داروی افزایشنده فشارخون و لوله‌گذاری تراشه داشت ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌ها، نارسایی آدرنال در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه شایع نیست و می‌توان از میزان کورتیزول سرم در تعیین پیش‌آگهی بیماران بهره جست.

**کلیدواژه‌ها:** نارسایی آدرنال، کورتیزول، بخش مراقبت‌های ویژه، پیش‌آگهی

### \* مقدمه

بحرانی می‌تواند به اُفت فشارخون، کاهش مقاومت عروق سیستمیک، شوک و مرگ منجر شود.<sup>(۱)</sup> مسأله اصلی مورد اختلاف نظر در افراد طبیعی، ارتباط پیامدهای بالینی با سطوح کورتیزول اندازه‌گیری شده در حین ناخوشی‌های بحرانی است. تولید کورتیزول به میزان کم‌تر از طبیعی در حین ناخوشی‌های شدید و حاد را

فیزیولوژی محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال در حین ناخوشی‌های حاد و بحرانی مانند صدمه (تروما)، جراحی، سپسیس و شوک دستخوش تغییرات چشمگیری می‌شود. در چنین وضعیت‌هایی سطح کورتیزول ۴ تا ۶ برابر افزایش پیدا می‌کند و تغییرات شبانه‌روزی آن از بین می‌رود. تولید ناکافی کورتیزول در هنگام ناخوشی‌های

داروهای افزایشنده فشارخون، لوله‌گذاری تراشه و مرگ و میر توسط پژوهش‌گر تکمیل شد. بیماران براساس سیستم آپاچی به ۴ گروه تقسیم شدند: گروه اول بیماران با درجه آپاچی صفر تا ۹ (کم‌ترین میزان بدحالی)، گروه دوم درجه ۱۰ تا ۱۹، گروه سوم درجه ۲۰ تا ۲۹ و گروه چهارم درجه بیش از ۳۰ (بیش‌ترین میزان بدحالی).

نمونه سرم بیماران ساعت ۸ صبح جهت اندازه‌گیری کورتیزول پایه گرفته شد. سپس آمپول کوزینتروپین (شرکت آلیانس) به میزان ۲۵۰ میکروگرم به صورت داخل وریدی تجویز شد و یک ساعت بعد از تزریق، مجدداً نمونه سرم گرفته شد. سنجش سطح سرمی کورتیزول با کیت ایمونوتک و به روش رادیوایمونواسی انجام شد. کورتیزول پایه سرم کم‌تر از ۴۴۱ نانومول در لیتر به عنوان نارسایی آدرنال و کورتیزول بیش از ۹۳۸ نانومول در لیتر به عنوان کارکرد طبیعی آدرنال تلقی شدند. در صورتی که کورتیزول بین ۴۴۲ تا ۹۳۸ نانومول در لیتر و پاسخ کورتیزول سرم به تزریق کوزینتروپین کم‌تر از ۲۵۵ نانومول در لیتر بود، بیماران به عنوان کمبود نسبی آدرنال تلقی شدند.

بعد از جمع‌آوری اطلاعات مقایسه میزان کورتیزول پایه و کورتیزول بعد از کوزینتروپین در بیماران با و بدون اُفت فشارخون، درمان با افزایشنده فشارخون، لوله‌گذاری تراشه و مرگ و میر و همچنین بیماران با درجه‌های مختلف آپاچی با استفاده از نرم‌افزار SPSS۱۳ و آزمون‌های آماری تی و آنالیز واریانس انجام شد. رابطه مستقل میزان کورتیزول با میزان مرگ و میر، اُفت فشارخون، درمان با داروی افزایشنده فشارخون و لوله‌گذاری تراشه با آنالیز رگرسیون لجستیک بررسی و  $P < 0/05$  معنی‌دار تلقی شد.

#### \* یافته‌ها:

میانگین سنی بیماران مورد مطالعه  $60 \pm 14/2$  سال بود. از بین ۶۰ بیمار مورد مطالعه، ۶۵ درصد درجه آپاچی بیش‌تر از ۲۰ داشتند و در نهایت ۲۷ بیمار فوت کردند.

اصطلاحاً نارسایی عملکردی یا نسبی فوق کلیه می‌نامند. بنابراین افزایش سطح کورتیزول در این حالت ناکافی است و موجب نارسایی در کنترل پاسخ التهابی و حفظ فشارخون می‌شود.<sup>(۱)</sup> اگر بتوان چنین بیمارانی را شناسایی کرد، ممکن است تجویز کورتیزول مکمل برای آن‌ها مفید واقع شود.<sup>(۲-۴)</sup>

در مورد لزوم سنجش کورتیزول سرم، روش انجام آزمایش و درمان با فرآورده‌های کورتیکواستروئید توافق نظر وجود ندارد.<sup>(۵)</sup>

در مطالعه‌های مختلف، شیوع نارسایی آدرنال و رابطه کورتیزول سرم با پیش‌آگهی بیماران دچار ناخوشی‌های بحرانی، متفاوت گزارش شده است. در بعضی مطالعه‌ها، میزان کورتیزول پایه و پس از تحریک با میزان مرگ و میر بیماران رابطه مستقیم داشته، در حالی که در سایر مطالعه‌ها چنین رابطه‌ای یافت نشده است. همچنین رابطه اُفت فشارخون با میزان کورتیزول سرم در بیماران بدحال غیرمبتلا به سپتی سمی، کم‌تر بررسی شده است.<sup>(۶-۱۰)</sup> مطالعه حاضر با هدف تعیین رابطه میزان کورتیزول سرم با بدحالی و پیش‌آگهی بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه انجام شد.

#### \* مواد و روش‌ها:

این مطالعه مقطعی در نیمه اول سال ۱۳۸۷ بر روی بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه مرکز آموزشی-درمانی بوعلی سینای قزوین انجام شد. نمونه‌ها (۶۰ نفر) به روش سرشماری ساده انتخاب شدند. بیمارانی که قبل از بیماری فعلی یا در بیماری فعلی تحت درمان کورتیکواستروئید بودند، از مطالعه خارج شدند. بیماران از نظر وضعیت بدحالی براساس سیستم درجه‌بندی آپاچی تقسیم‌بندی شدند.<sup>(۱۱)</sup> معیارهای این سیستم شامل سن، علایم حیاتی، وضعیت اکسیژناسیون، الکترولیت‌ها، کراتینین، هماتوکریت، شمارش گلبول‌های سفید، وضعیت هوشیاری و نارسایی اعضا بود. اطلاعات مربوط به درجه آپاچی، جنسیت، نوع بیماری، اُفت فشارخون، درمان با

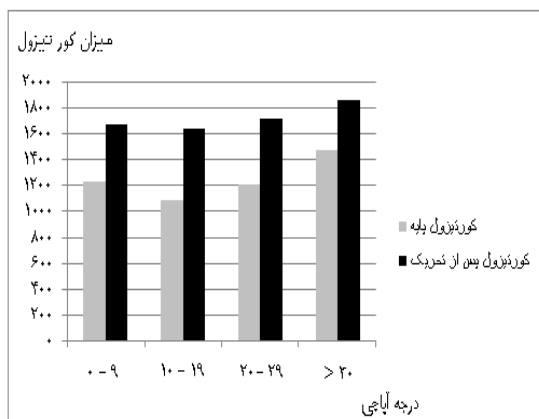
(جدول شماره ۱).

کورتیزول سرم بیمارانی که درجه آپاچی بالاتر داشتند، از سایر بیماران بیش تر بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (نمودار شماره ۱).

## جدول ۱- خصوصیات زمینه‌ای بیماران مورد مطالعه

متغیر	تعداد	درصد
جنسیت	زن	۴۳/۳
	مرد	۵۶/۷
أفت فشارخون	دارد	۳۳/۳
	ندارد	۶۶/۷
درمان با افزایش فشارخون	بله	۱۸/۳
	خیر	۸۱/۷
لوله‌گذاری تراشه	بله	۴۱/۷
	خیر	۵۸/۳
پیامد	مرگ	۴۵
	بهبودی	۵۵
درجه آپاچی	صفر تا ۹	۱۳/۳
	۱۰ تا ۱۹	۲۱/۷
	۲۰ تا ۲۹	۳۵
	بالاتر از ۳۰	۱۸

## نمودار ۱- مقایسه میانگین کورتیزول پایه و پس از کوزینتروپین در درجه های مختلف آپاچی بیماران



کورتیزول سرم با میزان مرگ و میر، أفت فشارخون و درمان با داروی افزایشده فشارخون رابطه مستقیم داشت ( $P < 0.05$ ). میزان کورتیزول سرم پس از تحریک نیز با مرگ و میر و أفت فشارخون رابطه معنی‌داری داشتند ( $P < 0.05$ ). مرگ و میر در بیماران مسن‌تر نیز به طور معنی‌داری بالاتر بود ( $P < 0.01$ ).

## \* بحث و نتیجه‌گیری:

این مطالعه نشان داد میزان کورتیزول پایه و پس از تحریک با کوزینتروپین با پیش‌آگهی بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه ارتباطی نداشت و هیچ‌یک از بیماران مورد بررسی به نارسایی آدرنال مبتلا نبودند. با این حال با استفاده از آنالیز رگرسیون لجیستیک، میزان کورتیزول پایه و پس از تحریک در بیمارانی که فوت شدند به طور معنی‌داری بالاتر بود.

تعاریف مختلفی برای آستانه نارسایی آدرنال در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه وجود دارد. اما در مطالعه‌های متعددی آستانه ۱۵ میکروگرم در دسی‌لیتر یا

شایع‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای شامل سپتی‌سمی (۱۸/۳۳ درصد)، سکنه مغزی (۱۶/۶۶ درصد) و مسمومیت (۱۵ درصد) بودند.

کورتیزول پایه سرم در هیچ‌یک از بیماران کم‌تر از ۴۴۱ نانومول در لیتر نبود. کورتیزول سرم همه بیماران پس از تحریک به بالاتر از ۹۳۸ نانومول در لیتر رسید و هیچ‌یک از بیماران مبتلا به نارسایی آدرنال نبودند (جدول شماره ۲).

## جدول ۲- وضعیت بیماران مورد بررسی از نظر نارسایی آدرنال

درصد	تعداد	میزان کورتیزول (نانومول در لیتر)
پایه	۰	کم‌تر از ۴۴۱
	۳۵	۴۴۲ تا ۹۳۸
	۶۵	بالاتر از ۹۳۸
پس از تزریق کوزینتروپین	۰	کم‌تر از ۴۴۱
	۰	۴۴۲ تا ۹۳۸
	۱۰۰	بالاتر از ۹۳۸

این افراد کم‌تر بود. میزان کورتیزول پایه بیش از ۳۴ میکروگرم در دسی‌لیتر با افزایش احتمال مرگ همراه بود.<sup>(۱۹)</sup> در مطالعه دی جونگ و همکاران میزان کورتیزول پایه بیش از ۴۷۵ نانومول در لیتر با افزایش میزان مرگ همراه بود.<sup>(۲۰)</sup> در مطالعه جورنی و همکاران سطح سرمی کورتیزول بیش از ۶۰ میکروگرم در دسی‌لیتر عامل پیش‌گویی کننده مرگ و میر بود.<sup>(۲۱)</sup> در مطالعه حاضر، میزان کورتیزول سرم با درجه آپاچی بیماران رابطه نداشت. اما هنگامی که نقش مستقل کورتیزول پایه با آنالیز آماری رگرسیون لجستیک بررسی شد، میزان کورتیزول سرم در افراد تحت درمان با داروی افزایشده فشارخون یا دچار افت فشارخون و یا افرادی که فوت شدند، به طور معنی‌داری بالاتر بود.

به طور کلی، در مطالعه حاضر هیچ‌یک از بیماران به نارسایی آدرنال مبتلا نبودند و کورتیزول پایه سرم رابطه مستقلی با پیش‌آگهی بیماران داشت. بنابر این طبق یافته‌های این مطالعه و مطالعه‌های مشابه می‌توان از میزان کورتیزول پایه سرم جهت پیش‌بینی پیش‌آگهی بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بهره جست.

#### \* سپاس‌گزاری:

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دستیاری دانشگاه علوم پزشکی قزوین است که با همکاری معاونت پژوهشی این دانشگاه انجام شده است. از همکاری خانم دکتر تکتم کریم‌زاده نیز تشکر می‌شود.

#### \* مراجع:

1. Williams GH, Dluhy RG. Disorders of the adrenal cortex. In: Fauci AS, Eugene Braunwald, Kasper DL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: Mc Graw Hill; 2008. 2265-6
2. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 2003 Feb 20; 348 (8): 727-34

۴۴۱ نانومول در لیتر به عنوان کم‌کاری آدرنال در بیماران بدحال گزارش شده است.<sup>(۱۵-۱۲)</sup> شیوع نارسایی آدرنال در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه متفاوت گزارش شده است. در مطالعه سیبالد و همکاران بر روی ۲۶ بیمار مبتلا به سپتی‌سمی، ۵ بیمار به درجه‌هایی از نارسایی آدرنال مبتلا بودند.<sup>(۱۶)</sup> در مطالعه کن و همکاران بر روی ۱۲۳ بیمار بستری در بخش مراقبت‌های ویژه داخلی، ۴۴ درصد بیماران مبتلا به نارسایی آدرنال تشخیص داده شدند. معیار تشخیص، میزان افزایش کورتیزول کم‌تر از ۹ میکروگرم در دسی‌لیتر بعد از تزریق کوزینتروپین بود.<sup>(۱۷)</sup> در مطالعه وو و همکاران که جهت بررسی تغییرات کارکرد آدرنال در طول زمان بستری بیماران در بخش مراقبت‌های ویژه انجام شد، ۵۷ بیمار که در ابتدای بستری کورتیزول طبیعی (بیش از ۳۴ میکروگرم در دسی‌لیتر) داشتند و مدت زمان طولانی در بخش مراقبت‌های ویژه بستری بودند، پس از چند روز مجدداً بررسی شدند. در بررسی مجدد، ۱۵ بیمار به نارسایی آدرنال (کورتیزول کم‌تر از ۱۵ میکروگرم در دسی‌لیتر) و در انتهای مطالعه ۳۲ بیمار به نارسایی نسبی آدرنال (کورتیزول سرم بین ۱۵ تا ۳۴ میکروگرم در دسی‌لیتر) مبتلا شده بودند.<sup>(۱۸)</sup> در مقابل، در مطالعه‌های جورنی و اسپان، شیوع نارسایی آدرنال پایین گزارش شده است.<sup>(۱۰-۹)</sup> تفاوت شیوع نارسایی آدرنال در مطالعه‌های مختلف می‌تواند به علت تفاوت در انواع بیماری‌های زمینه‌ای (در مطالعه‌های مربوط به بیماران مبتلا به سپتی‌سمی شیوع نارسایی آدرنال بالا گزارش شده است)، تفاوت تعریف نارسایی آدرنال و طول مدت بیماری زمینه‌ای باشد.

در اکثر مطالعه‌ها بالا بودن میزان کورتیزول سرم با میزان بدحالی بیماران رابطه مستقیم داشته است. به عنوان مثال، در مطالعه دیجالی و همکاران که در مورد افراد مبتلا به سپتی‌سمی انجام شد، میزان کورتیزول پایه سرم در افرادی که عاقبت فوت کردند بیش از افراد بقا یافته بود. در مقابل، پاسخ کورتیزول به کوزینتروپین در

3. Duggan M, Browne I, Flynn C. Adrenal failure in the critically ill. *Br J Anaesth* 1998 Sep; 81 (3): 468-70
4. Gonzalez H, Nardi O, Annane D. Relative adrenal failure in the ICU: an identifiable problem requiring treatment. *Crit Care Clin* 2006 Jan; 22 (1): 105-18
5. Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critically ill. *Intensive Care Med* 2007 Nov-Dec; 22 (6): 348-62
6. Dimopoulou I, Stamoulis K, Ilias I, et al. A prospective study on adrenal cortex responses and outcome prediction in acute critical illness: results from a large cohort of 203 mixed ICU patients. *Intensive Care Med* 2007 Dec; 33 (12): 2116-21
7. de Jong MF, Beishuizen A, Spijkstra JJ, et al. Relative adrenal insufficiency: an identifiable entity in nonseptic critically ill patients? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 May; 66 (5): 732-9
8. Span LF, Hermus AR, Bartelink AK, et al. Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intensive Care Med* 1992; 18 (2): 93-6
9. Wade CE, Lindberg JS, Cockrell JL, et al. Upon-admission adrenal steroidogenesis is adapted to the degree of illness in intensive care unit patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 Aug; 67 (2): 223-7
10. Journey TH, Cockrell JL Jr, Lindberg JS, et al. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987 Aug; 92 (2): 292-5
11. Wheeler MM. APACHE: an evaluation. *Crit Care Nurs Q* 2009 Jan-Mar; 32 (1): 46-8
12. Jacobs HS, Nabarro JD. Plasma 11-hydroxycorticosteroid and growth hormone levels in acute medical illnesses. *Br Med J* 1969 Jun 7; 2 (5657): 595-8
13. Barquist E, Kirton O. Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient. *J Trauma* 1997 Jan; 42 (1): 27-31
14. Kidess AI, Caplan RH, Reynertson RH, et al. Transient corticotropin deficiency in critical illness. *Mayo Clin Proc* 1993 May; 68 (5): 435-41
15. Bouachour G, Tirot P, Varache N, et al. Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Intensive Care Med* 1994; 20 (2): 138-41
16. Sibbald WJ, Short A, Cohen MP, Wilson RF. Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections. Unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infections. *Ann Surg* 1977 Jul; 186 (1): 29-33
17. Kwon YS, Kang E, Suh GY, et al. A prospective study on the incidence and predictive factors of relative adrenal insufficiency in Korean critically-ill patients. *J Korean Med Sci* 2009 Aug; 24 (4): 668-73
18. Wu JY, Hsu SC, Ku SC, et al. Adrenal insufficiency in prolonged critical illness. *Crit Care* 2008; 12 (3): R65
19. Annane D, Sébille V, Troché G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000 Feb 23; 283 (8): 1038-45