

بررسی ارتباط بین سطح هورمون‌های غدد تیروئید و فوق کلیوی با سرانجام بیماران سپسیس*

فیض‌ا.. منصوری^{۱*}؛ علیرضا جانبخش^۱؛ ماندانا افشاریان^۱؛ سیاوش وزیری^۱؛ بابک صیاد^۱؛ مهرعلی رحیمی^۲؛

منصور رضایی^۳؛ علیرضا شاه‌حسینی^۱

چکیده

زمینه: سپسیس یک تشخیص بالینی شایع است. دانستن پیش‌آگهی این بیماران اهمیت زیادی دارد چون به پزشکان هشدار می‌دهد. هدف از این مطالعه، پیدا کردن یک راه آسان، ارزان و در دسترس برای این منظور است و به بررسی ارتباط بین سطح هورمون‌های تیروئید و کورتیزول با سرانجام بیماران سپسیس می‌پردازد.

روش‌ها: در این مطالعه، ۵۵ بیمار سپسیس بررسی شدند و نمونه خون ۸ صبح اولین روز بستری آن‌ها از نظر T4، T3T، TSH، T3RU و کورتیزول ارزیابی شد. معیار سرانجام بیماران، مرگ طی ۲۸ روز از شروع بستری بود و مرگ سرانجام نامناسب و زندگی سرانجام مناسب بود. سطح هورمون‌های این دو گروه با هم مقایسه شد و نتایج توسط نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶، داده‌های کیفی توسط آزمون مجذور کای و داده‌های کمی توسط آزمون LEVEN و T مستقل آنالیز شد.

یافته‌ها: از ۵۵ بیمار سپسیس مورد مطالعه ۱۷ نفر در طی ۲۸ روز فوت کردند و ۳۸ نفر زنده ماندند. سطح کورتیزول در بیماران دارای سرانجام نامناسب بالاتر بود و بین سطح این هورمون با بدتر شدن سرانجام بیماران سپسیس، ارتباط وجود داشت ($P < 0/001$). ولی بین سطح هورمون‌های تیروئید و TSH و نیز T3RU با سرانجام بیماران سپسیس ارتباط وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: سنجش سطح خونی هورمون کورتیزول برای پیش‌بینی سرانجام بیماران سپسیس می‌تواند ارزشمند باشد.

کلیدواژه‌ها: سپسیس، کورتیزول، هورمون‌های تیروئید.

«دریافت: ۱۳۹۰/۲/۵ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۷/۲۶»

۱. گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲. گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۳. گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

Email: fmansoury@yahoo.com

* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، بیمارستان امام رضا(ع)، بخش عفونی، تلفن: ۰۸۳۱-۴۲۷۶۳۰۳

* این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی آقای علیرضا شاه‌حسینی جهت اخذ درجه تخصص رشته بیماری‌های عفونی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

مقدمه

میزان بروز سپسیس حدود ۲۴۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰

است و طی سال‌های گذشته افزایش یافته است.

میزان مرگ و میر سپسیس در مطالعات گوناگون،

متغیر و تا ۲۸ درصد تعیین شده است و در بیمارانی که

وارد فاز سپسیس شدید یا شوک سپتیک می‌شوند بالاتر

است. مرگ و میر در سپسیس، شدید و شوک سپتیک تا

۵۰-۳۰ درصد هم می‌رسد.

عوامل مختلفی برای پیش‌بینی سرانجام بیماران مبتلا به

سپسیس کاربرد دارند. برای مثال وجود یک عامل

اصطلاحات سپسیس، سپسیس شدید و شوک سپتیک

برای توصیف پاسخ‌های سیستمیک بدن به کار می‌روند.

SIRS نیز پاسخ حاد التهابی بدن است که در وقایع

مختلف مانند عفونت رخ می‌دهد.

زمانی که بیمار دارای شرایط SIRS باشد و در مورد

علت آن شک بالینی یا مدرک آزمایشگاهی مرتبط با

عفونت وجود داشته باشد بیمار به‌عنوان سپسیس در نظر

گرفته می‌شود.

دارد تا با توجه به شیوع بیماری و پیش‌آگهی آن تصمیمات لازم برای تهیه امکانات مناسب را بگیرد. سپس از تشخیص‌های بالینی شایع در کشور است و دانستن راه‌های ارزان و در دسترس برای تعیین پیش‌آگهی این بیماران ارزش زیادی دارد. اما مطالعات انجام‌شده که روی غدد مختلف صورت گرفته نتایج متفاوتی را ارائه داده‌اند. برخی مطالعات، ارتباط عملکرد غدد با سرانجام بیماران سپسیس را رد کرده‌اند و بررسی‌ها نیز روی هورمون‌های مختلف بوده و هنوز نتایج جامع و قاطعی ارائه نشده است. ارزشمند بودن شناخت راه‌های آسان، کم‌هزینه و در دسترس برای این منظور و اهمیت دانستن پیش‌آگهی برای بیمار و سیستم درمان و مدیریت، انگیزه ما برای انجام این مطالعه بود.

مواد و روش‌ها

جهت انجام این کار، طی یک دوره ۳ ماهه بیماران تازه بستری‌شده در بیمارستان امام رضا(ع) کرمانشاه که در دستور بستری آن‌ها تشخیص اولیه سپسیس مطرح شده بود مورد ارزیابی مجدد قرار گرفتند و با اخذ شرح حال دقیق و معاینات لازم و ارزیابی آزمایشات اولیه بیماران، آن‌هایی که دارای معیارهای SIRS بودند مشخص شدند. بیمارانی که دارای ۲ معیار از معیارهای ذیل بودند به‌عنوان SIRS در نظر گرفته شدند:

- ۱- دمای بدن بالاتر از ۳۸ درجه سانتی‌گراد یا پایین‌تر از ۳۶ درجه سانتی‌گراد
- ۲- تعداد ضربان قلب بالاتر از ۹۰ ضربه در دقیقه
- ۳- تعداد تنفس بالای ۲۰ تا در دقیقه یا PaCO₂ کم‌تر از ۳۲ میلی‌متر جیوه
- ۴- تعداد سلول‌های سفید خون کم‌تر از ۴۰۰۰ یا بالای ۱۲۰۰۰ و یا باندمی بالای ۱۰ درصد.

در بین بیماران فوق نیز کسانی که دارای شواهد بالینی قوی و یا مدارک آزمایشگاهی مانند کشت مثبت از مایعات استریل بدن چون خون و ادرار یا مایع مغزی نخاعی بودند به‌عنوان سپسیس در نظر گرفته شدند. در

میکروبی خاص و مهاجم مانند استافیلوکوک اورئوس در افزایش مرگ و میر مؤثر است. پارامترهای بیولوژیک مانند IL6، IL10 و TNF در این مورد نقش مهمی دارند. موارد دیگر مانند FREE DNA، ترومبومودلین، پروکلسی تونین و نیز CRP نیز ارزشمند است. از معیارهای دیگر که برای تعیین پروگنوز بیماران به‌کار رفته معیارهای APACHI II است (۱).

به تازگی در برخی تحقیقات، بیومارکرهای جدیدی شناخته شده‌اند که نسبت به سایر موارد و علائم بالینی، ارزش بیشتری برای پیش‌بینی سرانجام بیماران دارند. برای مثال، برخی مطالعات نقشی از افزایش یا کاهش سطح هورمون‌ها را در این مورد مطرح کرده‌اند (۲).

مطالعات گسترده‌ای جهت یافتن معیارهایی که بتواند پیش‌آگهی بیماران سپسیس را روشن کند صورت گرفته است. در برخی از این مطالعات، مرگ و میر بیماران به‌عنوان معیاری برای تعیین پیش‌آگهی به‌کار رفته و مشخص شده سطح هورمون‌های بدن با این امر مرتبط است. برای مثال، سطح بالای کورتیزول خون با میزان مرگ و میر و سرانجام بیماران سپسیس مرتبط بوده است (۳). مطالعات انجام‌شده در سن نوزادی هم ارتباط بین سطح هورمون‌ها با سرانجام بیماران سپسیس را نشان داده‌اند (۴).

در میان علائم بالینی و آزمایشگاهی بررسی شده جهت تعیین سرانجام بیماران سپسیس، هورمون‌های مختلف بررسی شده‌اند. در این میان نقش هورمون‌هایی مانند پرژسترون و تستوسترون نیز در کنار سایر هورمون‌های استروئیدی مانند کورتیزول، روشن شده است (۵). در برخی بررسی‌ها نیز به نقش تغییر سطح هورمون‌های تیروئید در سرانجام بیماران سپسیس توجه شده است (۶).

در هر بیماری علاوه بر راه‌های مناسب تشخیص و درمان، تعیین پیش‌آگهی بیماران نیز اهمیت ویژه‌ای هم برای بیمار و اطرافیان وی و هم برای پزشک معالج جهت تصمیم‌گیری بهتر و همچنین برای سیستم مدیریت درمان

کردند بیماران دارای سرانجام نامناسب و آن‌هایی که زنده ماندند بیماران دارای سرانجام مناسب در نظر گرفته شدند. تمامی موارد مرگ ۲۸ روزه بیماران در بیمارستان رخ داد. در نهایت، سطح هورمون‌های ۲ گروه دارای سرانجام مناسب و سرانجام نامناسب با هم مقایسه شدند تا ارتباط بین سطح هورمون‌های غدد تیروئید و فوق کلیوی با سرانجام بیماران سپسیس مشخص شود. پس از اتمام فرایند نمونه‌گیری و جمع‌آوری تمامی داده‌های لازم، اطلاعات به‌دست آمده وارد نرم‌افزار SPSS نگارش شد و مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت. آنالیز داده‌های کیفی با کمک آزمون مجذور کای و آنالیز داده‌های کمی توسط آزمون LEVEN و T مستقل انجام شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۲۸ نفر مرد و ۲۷ نفر زن مبتلا به سپسیس بررسی شدند. میانگین سنی بیماران در این مطالعه ۵۸/۶±۲۰/۷ سال و میانگین سنی کسانی که فوت کردند و زنده ماندند به ترتیب ۶۶/۵±۲۱ و ۵۵/۱±۱۹/۸ سال بود. کم‌سن‌ترین فرد، ۲۱ و مسن‌ترین فرد، ۹۵ ساله بود. در طی ۲۸ روز پس از شروع بیماری، ۱۷ نفر فوت کردند که ۹ نفر زن و ۸ نفر مرد بودند. میزان مرگ در این مطالعه ۳۰/۹ درصد بود. میزان مرگ مردان، ۲۸/۶ و میزان مرگ زنان، ۳۳/۳ درصد بود. حداقل مدت زمان بستری در این بیماران ۱ روز، حداکثر آن ۲۵ روز و میانگین مدت بستری ۷/۴±۵/۳ روز بود. میانگین مدت بستری در کسانی که زنده ماندند ۶/۹±۴/۲ و در کسانی که فوت کردند ۸/۵±۷/۲ روز بود. منشأ سپسیس بیماران در جدول ۱ خلاصه شده است. بین سطح خونی T3RU و هورمون‌های T3، T4 و TSH با سرانجام بیماران سپسیس، ارتباطی یافت نشد و نتایج بررسی در مورد این اندکس‌ها و کورتیزول در جدول ۲ خلاصه شده است.

سطح خونی هورمون کورتیزول که مهم‌ترین هورمون شرایط استرس و نیز هورمون شاخص غده فوق کلیوی است در این مطالعه اندازه‌گیری و ارتباط آن با سرانجام

ادامه برای همانندسازی بیماران، کسانی که دارای یک بیماری زمینه‌ای مهم بودند که با سرنوشت و مرگ و میر بیماران مرتبط بود از مطالعه خارج شدند. معیارهای خروج از مطالعه در این قسمت عبارت بود از: سابقه نوتروپنی، بدخیمی فعال، شیمی درمانی، رادیوتراپی و بیماری کنترل‌نشده و تهدیدکننده حیات مانند نارسایی کلیوی، قلبی و کبدی. همچنین کسانی که دارای شرایطی بودند که باعث تغییر سطح هورمون‌ها می‌شود از مطالعه خارج شدند. این شرایط شامل مصرف کورتیکواستروئید، سابقه بیماری تیروئید یا غدد فوق کلیوی، مصرف داروهای تیروئید و داروها و شرایطی که باعث تغییر سطح TBG و هورمون‌های تیروئید می‌شوند مانند سندرم نفروتیک، مصرف اندروژن، استروژن، تاموکسیفن، OCP، فنی‌توئین، کاربا‌مازپین، سالیسیلات، NSAIDS و حاملگی بود.

پس از شناسایی بیماران در مورد اهداف پژوهش با بیمار و همراه درجه یک وی صحبت شد و از آن‌هایی که حاضر به شرکت در مطالعه بودند رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. در نهایت ۵۵ بیمار انتخاب شدند. در ساعت ۸ صبح اولین روز بستری بیماران، معادل ۵ میلی‌لیتر از خون آن‌ها از یک ورید محیطی، اخذ و جهت انجام آزمایشات لازم یعنی کورتیزول ۸ صبح، T3، T4، TSH و T3RU به آزمایشگاه بیمارستان امام رضا (ع) ارسال شد.

برای سنجش سطح هورمون کورتیزول از کیت IBL و برای سنجش هورمون‌های T3، T4، T3RU و TSH از کیت CALBIOTECK و دستگاه Elecsys استفاده شد. معیار تعیین سرانجام بالینی در این مطالعه، مرگ طی ۲۸ روز از شروع بستری بیمار به علت سپسیس بود که در مطالعات مشابه نیز به‌عنوان یک معیار استاندارد استفاده شده است (۷).

بیماران طی ۲۸ روز بعد از بستری پیگیری شدند و آن‌هایی که به دلایل مختلف مانند ارجاع به بیمارستان دیگر از بیمارستان مرخص شدند از طریق تماس تلفنی با همراه بیمار پیگیری شدند. کسانی که طی ۲۸ روز فوت

جدول ۲- توزیع وضعیت پارامترهای بررسی شده در بیماران مبتلا به سپسیس به تفکیک سرانجام بالینی

جمع کل	سرانجام بالینی		سطح پارامتر	
	مرگ	زندگی		
۴۲	۳۱	۱۱	نرمال	TSH
%۱۰۰	%۷۳/۸	%۲۶/۲	بالای نرمال	
۵	۴	۱	پایین نرمال	
۸	۳	۵	نرمال	T3
%۱۰۰	%۳۷/۵	%۶۲/۵	بالای نرمال	
۲۸	۲۲	۶	پایین نرمال	
۲	۱	۱	نرمال	T4
%۱۰۰	%۵۰	%۵۰	بالای نرمال	
۲۵	۱۵	۱۰	پایین نرمال	
۴۸	۳۵	۱۳	نرمال	T3RU
%۱۰۰	%۷۲/۹	%۲۷/۱	بالای نرمال	
۴	۲	۲	پایین نرمال	
۳	۱	۲	نرمال	Cortisol
%۱۰۰	%۳۳/۳	%۶۶/۷	بالای نرمال	
۴۹	۳۶	۱۳	پایین نرمال	
۰	۰	۰	نرمال	کل
%۱۰۰	%۷۳/۵	%۲۶/۵	بالای نرمال	
۰	۰	۰	پایین نرمال	
۶	۲	۴	نرمال	
%۱۰۰	%۳۳/۳	%۶۶/۷	بالای نرمال	
۲۴	۲۰	۴	پایین نرمال	
%۱۰۰	%۸۳/۳	%۱۶/۷	کل	
۲۸	۱۵	۱۳		
%۱۰۰	%۵۳/۶	%۴۶/۴		
۳	۳	۰		
%۱۰۰	%۱۰۰	%۰		
۵۵	۳۸	۱۷		
%۱۰۰	%۶۹/۱	%۳۰/۹		

بیماران مبتلا به سپسیس ارزیابی شد. میانگین سطح خونی کورتیزول ۸ صبح در بین بیمارانی که زنده ماندند ۱۲۸/۸ng/ml و میانگین سطح آن در بیمارانی که فوت کردند ۳۳۷/۹ng/ml بود. حداقل سطح خونی کورتیزول در این مطالعه، ۴۰ng/ml بود که مربوط به یکی از بیماران زنده مانده در این مطالعه بود و حداکثر سطح آن ۱۲۳۲ نانوگرم در میلی‌لیتر بود که مربوط به یکی از بیماران فوت کرده بود. ۲۴ نفر از بیماران، دارای سطح خونی کورتیزول نرمال بودند (۵۰-۲۳۰ng/ml) که ۲۰ نفر از میان آنان زنده ماندند (۸۳/۳٪). ۲۸ نفر از بیماران، دارای سطح خونی بالای حد نرمال این هورمون بودند (بالای ۲۳۰ng/ml) که ۱۵ نفر (۵۳/۶٪) زنده ماندند.

جدول ۱- توزیع بیماران مبتلا به سپسیس به تفکیک منشأ سپسیس و سرانجام بالینی

منشأ سپسیس	سرانجام بالینی		جمع کل
	مرگ	زندگی	
ریه	۱۱	۱۵	۲۶
	%۴۲/۳	%۵۷/۷	%۱۰۰
قلب و عروق	۱	۰	۱
	%۱۰۰	%۰	%۱۰۰
شکم	۱	۷	۸
	%۱۲/۵	%۸۷/۵	%۱۰۰
ادراری	۲	۱۱	۱۳
	%۱۵/۳	%۸۴/۷	%۱۰۰
پوست	۰	۲	۲
	%۰	%۱۰۰	%۱۰۰
استخوان	۰	۱	۱
	%۰	%۱۰۰	%۱۰۰
اعصاب	۲	۲	۴
	%۵۰	%۵۰	%۱۰۰
کل	۱۷	۳۸	۵۵
	%۳۰/۹	%۶۹/۱	%۱۰۰

بودن امکان اندازه‌گیری این هورمون و نیز اهمیت تعیین پیش‌آگهی بیماران که به آن اشاره شد می‌توان از اندازه‌گیری سطح خونی هورمون کورتیزول در ۸ صبح برای تعیین پیش‌آگهی بیماران سپسیس بهره جست. با اثبات ارتباط مطرح‌شده در این مطالعه و مطالعات دیگر، اهمیت و ارزش استفاده از معیارهای مختلف مانند سنجش سطح هورمون‌ها برای تعیین سرانجام بالینی بیماران سپسیس آشکار می‌شود (۱۱ و ۱۲). در این مطالعه همچنین سطح خونی هورمون‌های مرتبط با غده تیروئید که از مهم‌ترین غدد بدن است نیز همزمان با کورتیزول یعنی در ۸ صبح اندازه‌گیری شد. T3RU نیز که یک پارامتر مهم بررسی عملکرد غده تیروئید است در این مطالعه ارزیابی شد. در بررسی سطح خونی هورمون‌های TSH، T4 و T3 در این مطالعه ارتباطی بین سطح خونی این هورمون‌ها و نیز سطح خونی T3RU با سرانجام بیماران مبتلا به سپسیس یافت نشد. مطالعات اندکی بین سطح خونی این هورمون‌ها با سرانجام بیماران سپسیس ارتباط پیدا کرده بودند (۴)، شاید روش اندازه‌گیری این هورمون‌ها در آن مطالعات با مطالعه حاضر متفاوت بوده است و یا شرایط دیگر در این مطالعات دخیل بوده‌اند. ممکن است در مطالعات دیگر و با شرایط دیگر مانند تغییر در زمان اندازه‌گیری و یا تغییر در روش اندازه‌گیری بتوان به نتیجه‌ای در این مورد رسید.

در نهایت باید گفت با وجود اثبات ارتباط سطح هورمون کورتیزول با سرانجام بیماران سپسیس و رد ارتباط هورمون‌های تیروئید با این موضوع در این مطالعه، با توجه به محدود بودن تعداد بیماران بررسی‌شده و وجود عوامل مخدوش‌گر متعدد برای سنجش سطح هورمون‌ها لازم است نتایج این مطالعه با احتیاط تفسیر شود شاید بتوان با مطالعات بیشتر و استفاده از روش‌های دیگر، نتایج دقیق‌تر یا حتی متفاوتی به دست آورد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این پژوهش به‌خوبی بیان می‌کند که بالا رفتن سطح خونی کورتیزول با افزایش خطر مرگ و

همچنین ۳ نفر از بیماران، دارای سطح کورتیزول پایین‌تر از حد نرمال بودند (کم‌تر از ۵۰) که همه آن‌ها (۱۰۰٪) زنده ماندند. در این مطالعه میانگین سطح خونی کورتیزول به‌طور محسوسی در بیمارانی که در اثر سپسیس فوت کردند از آن‌ها که زنده ماندند بیشتر بود. مشخص شد بین سطح هورمون کورتیزول ۸ صبح با سرانجام بیماران مبتلا به سپسیس ارتباط وجود دارد ($P < 0.001$).

بحث

مطالعه ما نشان داد که میانگین سطح خونی هورمون کورتیزول ۸ صبح در بیمارانی که فوت کردند به‌طور کاملاً مشخص از آن‌هایی که زنده ماندند بیشتر بود. یعنی $337/9 \text{ ng/ml}$ در برابر $126/8 \text{ ng/ml}$. در مطالعات مختلف دیگر هم میزان سطح خونی این هورمون در بیمارانی که در اثر سپسیس فوت کرده بودند از بیمارانی که زنده ماندند بیشتر بود (۳، ۴ و ۷) و مطالعه ما این موضوع را تأیید کرد. همچنین با مقایسه‌ای که بین سطح خونی این هورمون در بیماران فوت کرده و آن‌ها که زنده مانده بودند صورت گرفت به‌خوبی مشخص شد که بین سطح خونی این هورمون با سرانجام (outcome) بیماران سپسیس، ارتباط وجود دارد. این موضوع در مطالعات مشابه بسیاری تأیید شده (۸-۱۰) و تنها در مطالعات اندکی این ارتباط رد شده (۵) که شاید به‌دلیل وجود برخی عوامل مخدوش‌گر مطالعه بوده است. همچنین با توجه به تغییرات شبانه‌روزی سطح این هورمون در بدن، تفاوت در زمان اندازه‌گیری آن نیز می‌تواند باعث به‌دست آمدن نتایج متفاوت شود. از طرفی روش‌ها و مواد اندازه‌گیری میزان هورمون‌ها نیز مختلف است و این می‌تواند دلیلی برای تفاوت در نتایج برخی مطالعات باشد. یافته‌ها در این مطالعه و اکثریت موارد مشابه، همگی وجود ارتباط بین سطح خونی هورمون کورتیزول را با سرانجام بیماران سپسیس نشان می‌دهند و به این ترتیب با توجه به وجود این ارتباط و آسان و در دسترس

شدن پیش‌آگهی بیماران برای سیستم درمان و پزشکان جهت تعیین اولویت‌های درمانی و حمایت خاص از این بیماران مانند استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های مؤثرتر و درمان‌های حمایتی بیشتر پیشنهاد می‌شود به‌عنوان یک تست مرسوم در این بیماران به کار رود.

بدرشدن پیش‌آگهی بیماران سپسیس مرتبط است و برای پیش‌بینی سرانجام بیماران مبتلا به سپسیس، برخلاف هورمون‌های تیروئیدی، اندازه‌گیری سطح خونی هورمون کورتیزول در ۸ صبح در ۲۴ ساعت اول بستری بیماران مبتلا به سپسیس به‌عنوان یک روش آسان، در دسترس و کم‌هزینه قابل استفاده است و به‌دلیل اهمیت مشخص

References

1. Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases 7nd ed. Philadelphia; Churchill Livingstone. 2010;(1):987-1010
2. Rothwell PM, Lawler P. Predication of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. Critcare Med. 1995; 23(1):3-4
3. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphaël 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(8):1038-45.
4. Das BK, Agarwal P, Agarwal JK, Mishra OP. Serum cortisol and thyroid hormone levels in neonates with sepsis. Indian J Pediatr. 2002;69(8):663-5.
5. Angstwurm MW, Gaertner R, Schopohl J. Outcome in elderly patients with severe infection is influenced by sex hormones but not gender. Crit Care Med. 2005;33(12):2786-93.
6. den Brinker M, Dumas B, Visser TJ, Hop WC, Hazelzet JA, Festen DA, et al. Thyroid function and outcome in children who survived meningococcal septic shock. Intensive Care Med. 2005;31(7):970-6.
7. Bollaert PE, Fieux F, Charpentier C, Lévy B. Baseline cortisol levels, cortisol response to corticotropin, and prognosis in late septic shock. Shock. 2003;19(1):13-5.
8. Sam S, Corbridge TC, Mokhlesi B, Comellas AP, Molitch ME. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;60(1):29-35.
9. Kwon YS, Suh GY, Kang EH, Koh WJ, Chung MP, Kim H, et al. Basal serum cortisol levels are not predictive of response to corticotropin but have prognostic significance in patients with septic shock. J Korean Med Sci. 2007;22(3):470-5.
10. Gold JR, Divers TJ, Barton MH, Lamb SV, Place NJ, Mohammed HO, et al. Plasma adrenocorticotropin, cortisol, and adrenocorticotropin/cortisol ratios in septic and normal-term foals. J Vet Intern Med. 2007;21(4):791-6.
11. Nylén ES, Alarifi AA. Humoral markers of severity and prognosis of critical illness. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2001;15(4):553-73.
12. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. Swiss Med Wkly. 2010;140:w13101. doi: 10.4414/smw.2010.13101.