مؤشرات استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي للوفاة عند المرضى الحرجين خلال قبولهم في العناية المشددة

أيلا محمد عون الجندلي الرفاعي * **أمين سليمان** **

الملخص

خلفية البحث وهدفه: يعد الحديد ضرورياً وأساسياً في كثير من الوظائف الحيوية الجوهرية، في حين أن الحديد الحر قد يكون ساماً؛ لأنه يؤدي إلى توليد أنواع من الأوكسجين التفاعلي ، ومن ثم تخرب نسيجي . وتؤدي وجود الحالة المرضية الحرجة إلى تبدلات نوعية وجذرية في استقلاب الحديد وذلك بتواسط الهيبسيدين، وتشير الدلائل أن كلاً من عوز الحديد وزيادته مؤذيان لمرضى العناية المشددة. هدف لدراسة إمكانية تحديد قدرة مؤشرات الحديد على التنبؤ بنسبة الوفيات لدى المرضى الحرجين.

مواد البحث وطرائقه: في دراسة مقطعية مستعرضة على (120) مريض تم قبولهم في وحدة العناية المشددة في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين، دمشق، سورية ، خلال الفترة بين 2020–2021م.

سُحِبت عينات دم وحُللت لتقييم الحالة العامة للمرضى إضافة إلى عيار حديد المصل ومؤشراته الاستقلابية (فيريتين، والسعة الرابطة للحديد، وإشباع الترانسفرين)

النتائج: لوحظ ارتباط بين مؤشرات حديد المصل عند القبول وبين معدل الوفاة لدى مرضى العناية المشددة، إشباع الترانسفرين. كان لدى المرضى المتوفين قيم APACHII أعلى كما لوحظ انخفاض قيم حديد المصل والفيريتين وإشباع الترانسفرين، وارتفاع قيمة السعة الرابطة للحديد عن الناجين.

الكلمات المفتاحية: المرضى الحرجون، وحدة العناية المشددة، حديد المصل، فيريتين، هيبسيدين، السعة الكلية الرابطة للحديد، إشباع الترانسفرين، عوز الحديد، فرط الحديد

*طالبة دراسات عليا – قسم الأمراض الباطنة (داخلية عامة) – كلية الطب البشري – دمشق – الجمهورية العربية السورية

**قسم الأمراض الباطنة (أمراض الدم) – كلية الطب البشري – جامعة دمشق – دمشق – الجمهورية العربية السورية.

Iron parameters as a predictor of in-hospital mortality of critically ill patients

Ayla mohammed Awn Al-Jandaly Al-Refaie* **Amin Soliman****

Abstract

Background & Aim: Iron is required and essential for many other life-sustaining functions. On the other hand, free iron is toxic because it results in generation of reactive oxygen species and therefore tissue damage.

Critical illness results in profound and characteristic changes to iron metabolism. These changes are mediated predominantly by the polypeptide hepcidin. the available evidence suggests that both iron deficiency and iron excess may be harmful for critically ill patients in intensive care unit (ICU).

This study aim to evaluate the usefulness of iron parameters as outcome predictors in ICU patients.

Materials and Methods: In a prospective cohort study on (120) critically ill patients who have been admitted to the intensive care unit at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria, during the period between 2020-2021.

Venous blood was obtained and analyzed to determine the patient's current state including serum iron levels and its parameters (ferritin, TIBC, TSAT)

Results: Serum iron parameters at admission were correlated with mortality in ICU subjects, Especially TSAT. Patients who died during hospitalization had markedly higher Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores and significantly lower serum iron, ferritin and TSAT and higher TIBC levels compared with those who survived.

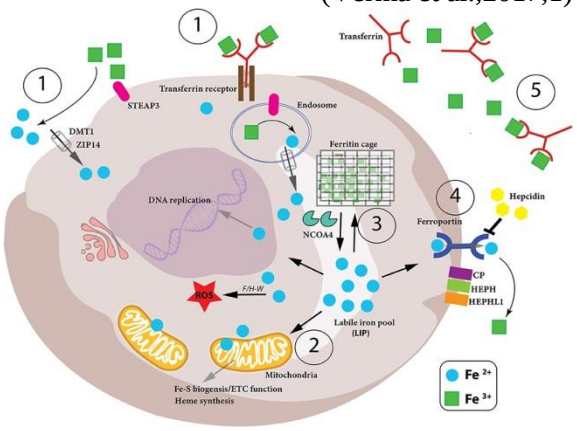
Key words: critical patients, ICU, serum iron, ferritin, hepcidin, TIBC, TSAT, iron deficiency, iron overload

* M.D. Department of Internal medicine (internal medicine) - Faculty of Medicine – Damascus University – Damascus – Syrian Arab Republic
E-mail: ella.jr.21@gmail.com

** M.D. Department of Internal medicine (Hematopathology) - Faculty of Medicine – Damascus University – Damascus – Syrian Arab Republic

المقدمة:

الحديد مهم للعمل الطبيعي لمختلف العمليات البيولوجية في جميع انماط الحياة وهو عنصر أساسي في العديد من التفاعلات الكيميائية الحيوية. تم ربط دور الحديد في هذه العمليات بقدرته على الانتقال بين حالات الاكسدة المختلفة (−2 الى +6)، على الرغم من تواجده عادة داخل الخلية بأشكال، الحديد ذو التكافؤ الثلاثي والحديدي ذو التكافؤ الثنائي. كما ان سرعة حركة الحديد بين حالات الاكسدة تجعله شديد السمية بسبب انتاج أنواع الاوكسجين التفاعلية الضارة. تتم إدارة هذه السمية المحتملة للأكسدة –ارجاع بشكل ملحوظ في الأنظمة الحية. فلا يتم التحكم في المستويات الفيزيولوجية للحديد فحسب وإنما يتم العثور عليه أيضا مرتبطاً ببروتينات لها دور في امتصاصه ونقله وتخزينه واستخدامه وتساعد على الحد من اثاره السامة. (Verma et al.,2017,1)



1–قبط الحديد لداخل الخلية 2– العمليات التي يؤثر فيها الحديد ضمن الخلية 3–التخزين ضمن أقفاص الفيريتين
4–التصدير لخارج الخلية
الشكل (1): صورة توضيحية لاستقلاب الحديد

يُحدث المرض الحرج تغيرات عميقة ومميزة في استقلاب الحديد، تتوسط هذه التغيرات في الغالب عديد الببتيد الهيبسيدين، الذي يعمل على تقليل امتصاص وتوافر الحديد. على الرغم من زيادة بروتينات ربط الحديد في الطور الحاد مثل الفيريتين، التي قد تشير الى مخازن حديد طبيعية أو متزايدة. النتيجة هي حالة من عوز الحديد الوظيفي. قد يكون هذا وقائي على المدى القصير، موفرا شكل من اشكال" المناعة الغذائية " ضد غزو الميكروبات من خلال تقليل قدرة وصول الجسم الى الحديد للعمليات الحيوية، ولكن يمكن أن يصبح عوز الحديد الوظيفي المستمر ضارا، وبالنسبة للمرضى الذين يدخلون العناية المركزة لفترة طويلة، يمكن ان يساهم ذلك في اضراب وظيفة الأعضاء الحيوية وازدياد نسبة الوفيات. (Litton et al.,2019,1)

قد ترافق فقر الدم مع نتائج سلبية لدى مرضى العناية المشددة متضمنة فشل الفطام عن التهوية الآلية (Khamiees et al.,2001,120)، احتشاء العضلة القلبية نمط 2 (بسبب عدم التوازن بين الحاجة والدعم بالO_2) (Thygesen et al.,2007,28)، وارتفاع خطر حدوث الوفاة (Rasmussen et al.,2010,3)وبالمقابل فقد اقترحت بعض الدراسات أن ارتفاع الحديد وإشباع الترانسفرين يعد قيمة تنبؤيه للوفيات مثل (الدراسة الألمانية Tacke.2016). وتتوافق هذه الموجودات مع دراسات أخرى أجريت لدى مرضى زرع الكلية والخلايا الجذعية حيث ترافق ازدياد حدوث الإنتانات وفشل الأعضاء مع اضطراب استقلاب الحديد.(Bazuave et al.,2011,47)
(Fernández-Ruiz et al.,2013,15)
وباختصار تشير الأدلة المتاحة الى ان كلا من نقص الحديد وزيادة الحديد قد يكون مضرا بالمرضى ذوي الحالات الحرجة، ومن المهم تقييم حالة الحديد في وحدة العناية المركزة وينبغي ان يشمل النظر في كلا الاحتمالين.

المشكلة البحثية:

تم اختيار هذه الدراسة نظراً لعدم وجود دراسة محلية مشابهة من جهة، ومن أجل التأكيد من تأثير زيادة أو نقص حديد المصل على التنبؤ.

بالوفيات لدى المرضى الحرجين في العناية المشددة.

هدف البحث:

يهدف البحث لمعرفة قدرة الحديد ومؤشراته على التنبؤ بنسبة الوفيات لدى المرضى المقبولين في وحدة العناية المشددة

المواد والطرائق:

تصميم الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة للمرضى المقبولين في وحدة العناية المشددة في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين، دمشق، سوريا، خلال الفترة بين شهر حزيران 2020إلى حزيران 2021 وأجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير الاشتمال:

المرضى المقبولين في العناية المتوسطة والمشددة في كلا مشفيي المواساة والأسد الجامعيين وفوق 18 سن

معايير الاستبعاد:

تم استبعاد مرضى التسمم (الدوائي، الرصاص ،.....إلخ)، المرضى ذوي الاضطرابات الدموية أو الذين يتلقون علاج تعويضي للحديد، المقبولين بسبب إجراءات طبية (قثطرة قلبية ،تصوير الأوعية بالطرح الرقمي،.....إلخ) أو من تعرض لنقل دم خلال الثلاث أشهر السابقة.

طريقة العمل:

بعد أخذ موافقة المرضى المحققين لمعايير البحث على الاشتراك فيه تم إجراء التالي:

-عند قبول المريض في وحدة العناية المشددة يتم أخذ القصة المرضية والتقييم السريري.

-اجراء التقييم المخبري متضمناً عيار حديد المصل ومؤشراته (الفيريتين، السعة الرابطة للحديد، إشباع الترانسفرين) خلال أول 24 ساعة من قبوله في العناية المشددة مع استمرار المتابعة السريرية للمريض.

التحليل الإحصائي:

تم جمع البيانات ومن ثم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب باستخدام برنامج Excel 2010 وبرنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) IBM-SPSS،تم استعراض الإحصائيات الوصفية على شكل المتوسط الحسابي، الانحراف المعياري، الحد الأدنى، الحد الأعلى، والنسبة المئوية. وتم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من (0.05) هامّةً إحصائياً.

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية والمقارنة بين مجموعات البحث، قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

لمقارنة المتغيرات المتواصلة تم إجراء اختبار (t – student test) والتعبير عنه ب "t"، أما المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي فتم إجراء اختبار (chi-square) والتعبير عنه ب " X^2 " لمقارنتها.

النتائج:

بلغ متوسط عمر المرضى 60سنة بانحراف معياري 20,60 سنة وتراوحت الأعمار بين 19 إلى 91 سنة وشكل الذكور نسبة 56,7% من العينة المدروسة بينما بلغت نسبة الإناث 43,3% وكانت أشيع أسباب القبول هي الإنتانات الصدرية 66,7% تليها الأسباب القلبية الرئوية بنسبة 13,3%.

وكان 76,6% من المرضى المقبولين بالدراسة لديهم خضاب <12غ/دل.

لوحظ ارتباط للوفيات مع العمر حيث لوحظ ارتفاع نسبة الوفيات بازدياد العمر. بخلاف الجنس ومدة إبقاء حيث لم

يلحظ ارتباط بينها وبين الوفاة، كما لم يلحظ ارتباط لفقر الدم في دراستنا مع الوفيات.

لوحظ ارتفاع نسبة الوفيات بارتفاع أرقام الكرياتين حيث كان متوسط الكرياتين لدى المتوفين=3,35 ملغ/دل بالمقارنة مع المتحسنين =2,29ملغ/دل وكليهما فوق المعدل الطبيعي للكرياتين.

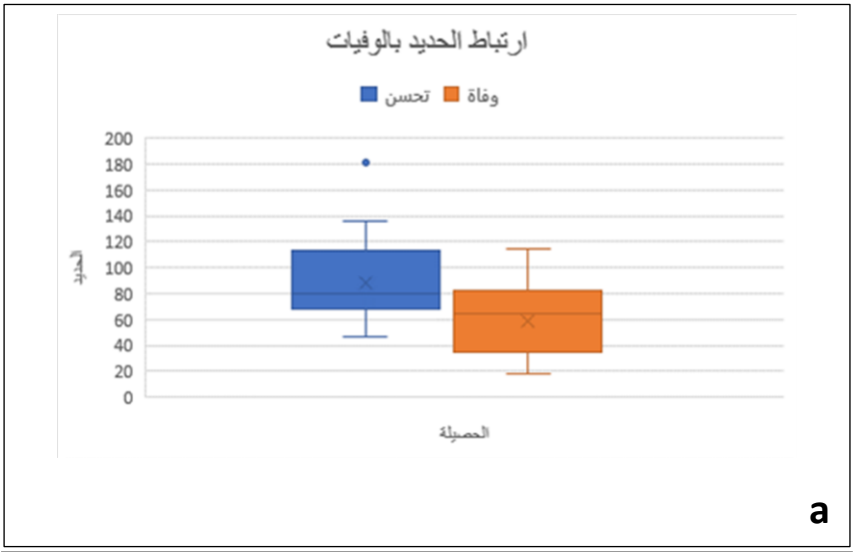
وبالنسبة لارتباط مؤشرات الحديد بالوفيات فقد لوحظ ارتباط للحديد بالوفيات حيث لوحظ ارتفاع نسبة الوفيات مع انخفاض الحديد وكان (p=0,0001<0,05). وعند تقييم قدرته كمشعر إنذاري تم رسم منحني روك وتبين أنه مشعر جيد في التنبؤ حيث كانت المسافة تحت المنحني 0,073 وكان p=0,0001 وتم تحديد القيمة الحدية =47,5 حيث كانت الحساسية =48,9 والنوعية =94,5

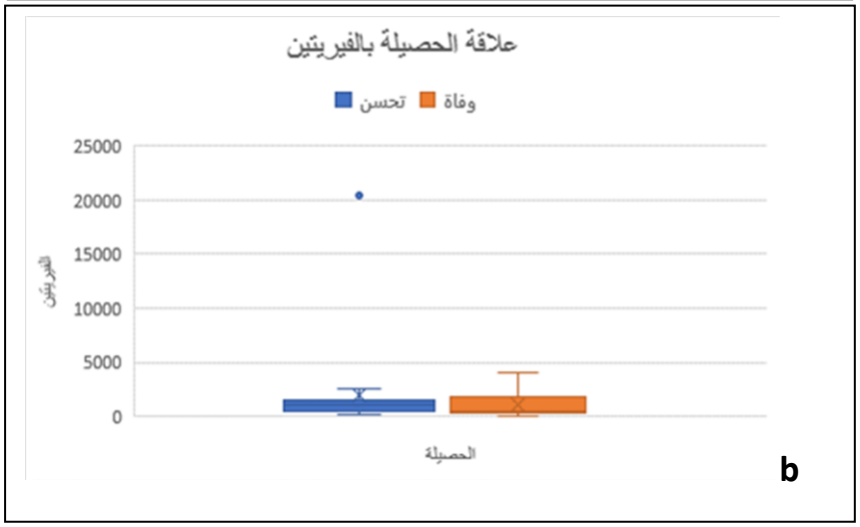
ولم يلحظ ارتباط للفيريتين مع الوفيات أما بالنسبة للسعة الرابطة للحديد فلم يلحظ فارق احصائي هام بين المتوفين والمتحسنين ولكن كان هناك ارتباط مقبول مع الوفيات حيث زادة نسبة الوفيات مع ارتفاع السعة الرابطة للحديد حيث بلغت قيمة المساحة تحت المنحني =0,695 وكانت p=0,0003 وتم تحديد القيمة الحدية =194 حيث كانت الحساسية =65,75 والنوعية=82,98

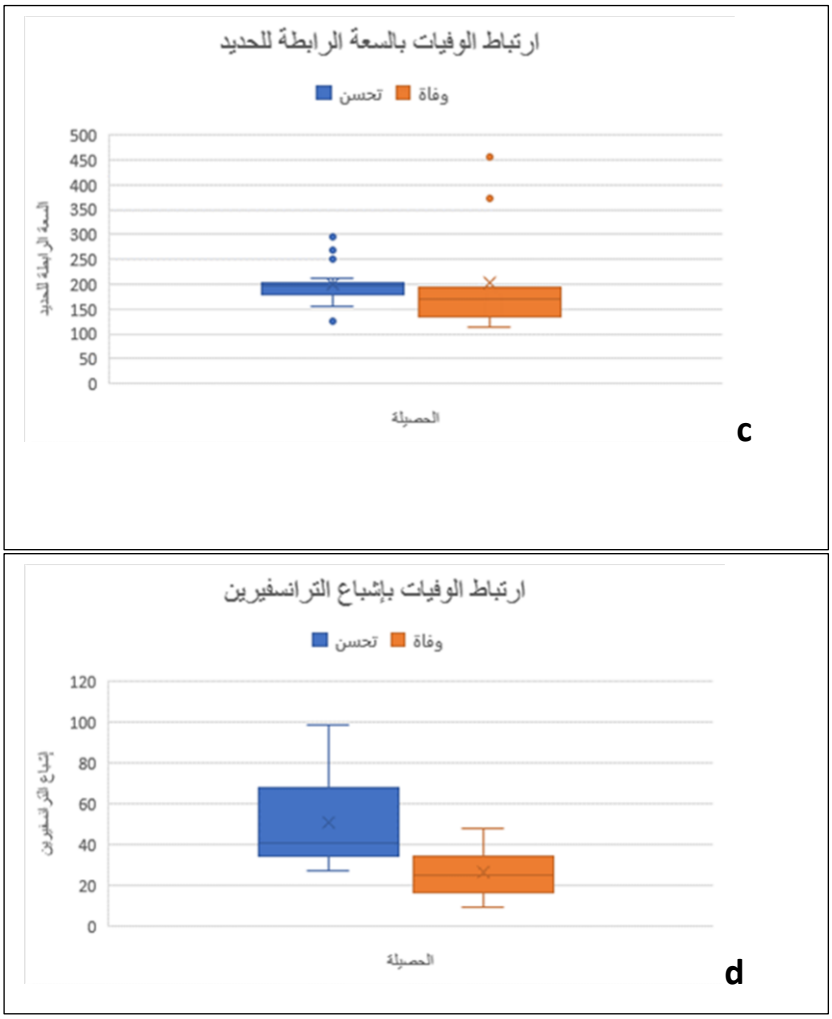
أما بالنسبة لإشباع الترانسفرين فقد لوحظ ارتباط قوي مع الوفيات حيث ازدادت نسب الوفيات مع انخفاض إشباع الترانسفرين حيث بلغت قيمة المسافة تحت المنحني=0,8613 وكانت p=0,0001 وتم تحديد القيمة الحدية =27,76 حيث كانت الحساسية=65,96 والنوعية=96,52

الجدول (1): الخصائص الديموغرافية للمرضى المقبولين بالدراسة

التوزع حسب العمر		
المتوسط	20,60	
الانحراف المعياري	20,60	
التوزع حسب الجنس		
الجنس	العدد	النسبة المئوية
الذكور	68	56,7
الإناث	52	43,3
التوزع حسب سبب القبول		
السبب	العدد	النسبة
إنتان صدري	80	66,7
إنتان غير صدري	12	10
سبب قلبي رئوي	16	13,3
أسباب غير قلبية رئوية	12	10


ارتباط الحديد بالوفيات
تحسن
وفاة
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
الحديد
الحصيلة
a


علاقة الحصيلة بالفيريتين
تحسن
وفاة
25000
20000
15000
10000
5000
0
الفيريتين
الحصيلة
b



الشكل (2): يوضح اختلاف مؤشرات الحديد بين الناجين والمتوفين حيث أظهر الناجون قيم حديد أعلى [a] (المتوسط =88,6 بالمقارنة مع المتوفين=58,6 ميكرو غرام /ليتر وهي قيم أيضا قريبة من المجال الطبيعي) وقيم إشباع ترانسفرين أعلى [d] (المتوسط =50,6% بعكس المتوفين=26,3%) ولم يكن هناك فارق هام في قيم الفيريتين [b] بين المتوفين والناجين (المتوسط=200 للناجين بالمقارنة مع المتوفين =202,5نانو غرام /مل) وكذلك الأمر بالنسبة للسعة الرابطة للحديد [c] (المتوسط =2087 للناجين بالمقارنة مع المتوفين=1026ميكرغرام/دل)

المناقشة:

لوحظ ارتباط مهم بين حديد المصل والوفيات حيث ازدادت نسبة الوفيات مع انخفاض حديد المصل وبخصوص دوره بالتنبؤ بالوفيات فقد أظهرت أنه مشعر جيد للتنبؤ (P value=0,0001) وحددت القيمة الحدية=47,5ميكرومول/ل وكانت الحساسية عند هذه القيمة=48,94% والنوعية =49,52% وكذلك الأمر بالنسبة لإشباع الترانسفرين فقد أظهرت الدراسة ارتباطاً مهماً له مع الوفيات حيث ترافقت الوفيات مع انخفاض إشباع الترانسفرين وهو ما يتماشى مع انخفاض الحديد أنه مشعر مهم للتنبؤ بالوفيات (P value=0,0001) وكانت القيمة الحدية 27,76%وهي قيمة ضمن المجال الطبيعي لإشباع الترانسفرين حيث كانت الحساسية عندها =65,96% والنوعية =96,52%

أما بالنسبة للسعة الرابطة للحديد فلم يكن هناك فارق إحصائي بين المتحسنين والمتوفين ولكنه كان مشعراً جيداً للوفاة (P=0,0003) وكانت القيمة الحدية له=194ميكروغرام/دل ذو الحساسية=65,75% والنوعية =82,98% وبالنسبة للفيريتين فلم يلحظ ارتباط له مع الحصيلة النهائية وكان مشعر ضعيف للوفيات وربما يعود السبب لكون فقط 16,6% فقط من المرضى كان لديهم الفيريتين أقل من 400 حيث لوحظ ارتفاع الفيريتين لدى معظم المرضى.

وقد تفسر هذه النتائج التي تعبر عن علاقة انخفاض الحديد ومؤشراته مع زيادة الوفيات بأن زيادة نقص الحديد يساهم بزيادة اضطراب الوظائف الحيوية التي له دور فيها أو أن زيادة نقص الحديد دليل على زيادة في شدة الحالة الالتهابية والتي هي السبب الرئيسي في حدوث انخفاض الحديد وهذه النتائج تتماشى مع الدراسة الصينية (Xia et al) [83] باعتبار انخفاض الحديد وإشباع الترانسفرين مشعرات للتنبؤ بالوفيات لدى مرضى العناية

كما تماشت هذه الدراسة مع الدراسة الألمانية (Take et al)[59] باعتبار إشباع الترانسفرين من أقوى المشعرات للتنبؤ أكثرها ارتباطاً وتعبيراً عن حديد المصل ولكنها اختلفت عنها بقيمة الحديد ومشعراته حيث إن الدراسة الألمانية اعتبرت ارتفاع الحديد واشباع الترانسفرين دلالة على اضطراب آليات استقلاب الحديد في المرض الحرج وبالتالي فهي أكثر خطورة وذات نتائج سلبية ومميتة على المرضى الحرجين .

الاستنتاج:

- لوحظ فارق إحصائي مهم بين المتحسنين والمتوفين بما يتعلق بمؤشرات الحديد حيث لوحظ ارتفاع نسبة الوفيات عند انخفاض الحديد وإشباع الترانسفرين.
- كان إشباع الترانسفرين الأكثر ارتباطاً مع الوفيات.
- كانت الحساسية المتعلقة بمؤشرات الحديد منخفضة وبالتالي لايمكن الاعتماد عليها لوحدها كمنبئ للوفيات.

التوصيات:

نوصي بمعايرة مؤشرات الحديد لدى مرضى العناية المشددة لدورها الكبير بالتأثير في إمراضيه ووفيات هؤلاء المرضى.

ولتقييم وجود فارق احصائي هام بين المرضى ذوي نقص الحديد وبين المرضى ذوي عوز الحديد لابد من إجراء المزيد من الدراسات.

References:

1. **1. Verma,S.,J.Cherayil,B.,(2017). Iron and Inflammation – the Gut Reaction.HHS Puplic Access.2017**
2. **2. litton,E., Lim, J., (2019). Iron Metabolism: An Emerging Therapeutic Target in Critical Illness. Intensive Care and Emergency Medicine. https://www.biomedcentral.com/collections/ annualupdate2019**
3. **3. Khamiees M, Raju P, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. Chest 2001;120:1262–1270**
4. **4.Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28:2525–2538**
5. **5. Rasmussen L, Christensen S, Lenler-Petersen P, Johnsen SP. Anemia and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive mechanical ventilation. Clin Epidemiol. 2010;3:1–5.**
6. **6. Tacke F, Nuraldeen R, Koch A, et al. Iron parameters determine the prognosis of critically ill patients. Crit Care Med. 2016;44:1049–58**
7. **7. Bazuave GN, Buser A, Gerull S, Tichelli A, Stern M. Prognostic impact of iron parameters in patients undergoing Allo-SCT. Bone Marrow Transplant. 2011; 47:60**
8. **8. Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Andrés A, et al. Serum iron parameters in the early post-transplant period and infection risk in kidney transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2013;15:600–11**
9. **9. Xia J, Wang F. ,Jiang X, et al. Serum iron levels are an independent predictor of in-hospital mortality of critically ill patients. Journal of International Medical Research .2019**
10. **10. *Shalkami, A. G. S., Hassan, M. I., & Abd El-Ghany, A. A. (2018). Perindopril regulates the inflammatory mediators, NF-κB/TNF-α/IL-6, and apoptosis in cisplatin-induced renal dysfunction. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, 391(11), 1247-1255.***
11. ***11. El-Sayed, E. S. M., Abd-Ellah, M. F., & Attia, S. M. (2008). Protective effect of captopril against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 21(3).***
12. ***12. Stegbauer, J., Lee, D. H., Seubert, S., Ellrichmann, G., Manzel, A., Kvakan, H., ... & Linker, R. A. (2009). Role of the renin-angiotensin system in autoimmune inflammation of the central nervous system. Proceedings of the National Academy of Sciences, 10.***
13. ***13. Benigni, A., Cassis, P., & Remuzzi, G. (2010). Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. EMBO molecular medicine, 2(7), 247-257.***