



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

**معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين
خلال قبولهم في العناية المشددة**

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

بحث علمي أعد لنيل شهادة ماجستير في الامراض الباطنة

إعداد طالبة الدراسات العليا

أيلا محمد عون الجندلي الرفاعي

بإشراف

أ.د أمين السليمان

2022م _ 1443 هـ

نوقشت هذه الرسالة الموسومة بعنوان (معالم استقلاب الحديد
كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين خلال قبولهم في العناية
المشددة) في جلسة علنية بتاريخ 2022/6/ 19

وأجيزت من قبل لجنة التحكيم
الأستاذ الدكتور في قسم الأمراض الباطنة، اختصاص دم،
كلية الطب البشري، جامعة دمشق- مشرفاً
أ.د أمين سليمان

المدرس الدكتور في قسم الأمراض الباطنة، اختصاص دم،
كلية الطب البشري، جامعة دمشق- عضواً
م.د عبير قدار

المدرس الدكتور في قسم الأمراض الباطنة، اختصاص
الصدرية، كلية الطب البشري، جامعة دمشق- عضواً
م.د حسام البردان

تصريح خطي

انا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1. ان كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وانني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتى بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكنتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).
2. انه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل علمي آخر أو انجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أية جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطروحة نتيجة عمل قام به
المرشحة أيلاء الجندلي الرفاعي
تحت اشراف الأستاذ الدكتور أ.د أمين سليمان جامعة دمشق كلية الطب البشري -
قسم الداخلية - الدم

وأية مراجع أخرى بحثت في هذه الرسالة موثقة في النص.

المرشحة المشرف

أيلاء الجندلي الرفاعي أ.د أمين سليمان

شكر وتقدير

الأستاذ الدكتور أمين سليمان

المشرف على هذا البحث، المدرس المتميز وصاحب الفضل الذي أعطاني الكثير من وقته ونصائحه، ولم يبخل بأي معلومة أو ملاحظة، لك مني كل التقدير والاحترام، والشكر الخالص لإشرافك على هذا البحث، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والنجاح والتألق.

المدرس الدكتور حسام البردان

مدرسنا الكريم والذي كان لي الشرف الكبير بتواجده في لجنة الحكم وإمدادي بالملاحظات القيمة والمعلومات المفيدة بكل تواضع ورقي وروح سامية.

المدرسة الدكتورة عبير قدار

مدرستنا المتميزة والذي كان لها فضل كبير بإغناء هذا البحث بالكثير من المعلومات الدقيقة القيمة والتي استفدت من نصائحها وملاحظاتها الكثيرة.

كما أتوجه بالشكر لجميع من ساهم بإنجاز هذه الأطروحة وأخص بالشكر الصيدلانية رهدف جديع لدورها الكبير في أداء هذا العمل.

الإهداءات

إلى والدي العزيز مصدر قوتي ونجاحي لولا وجوده لما وصلت إلى
هذه النقطة في حياتي

إلى والدتي التي دعمتني يوم ضعفي وأرسلت العزيمة في جسدي
وكانت مصدر إلهامي

إلى أخواتي صديقات الأوقات كلها بحلوها ومرها، من معهن لا
أعرف معنى للضياع أو الغربة، أنتن هدية خالقي.

وأخيرا إلى عائلتي الكبيرة الغالية، أعمامي وعماتي، أخوالي
وخالاتي، أصدقاء الدرب، إلى كل من كان له دور لأصل، وكل من
وقف معي وساندني بدعاء أو بكلمة، إلى كل من شجعني وكان
له الدور الإيجابي في مسيرتي، شكرا لوجودكم في حياتي

فهرس المحتويات

11	الملخص باللغة العربية
12	الجزء التمهيدي
13	1-المقدمة
13	2-المشكلة البحثية والتساؤلات
13	3-هدف البحث وأهميته
14	4-مناهج البحث وأدواته
14	5-الدراسة المرجعية
14	6-مكونات البحث
17	الجزء الأول: القسم النظري
17	الفصل الأول: استقلاب الحديد
17	1-1-المقدمة
18	1-2-فقدان الحديد
18	1-3-الامتصاص الغذائي للحديد
19	1-4-إطلاق الحديد من البلاعم
20	1-5-قبط الحديد بالكبد
21	1-6-استقلاب الحديد بنقي العظم
22	الفصل الثاني: آليات تنظيم استقلاب الحديد
22	2-1-تنظيم بروتينات الحديد
26	2-2-الاستتباب الداخلي للحديد
28	الفصل الثالث: استقلاب الحديد عند المرضى الحرجين
28	3-1-عزل الحديد بواسطة الهيبسيدين
30	3-2-عزل الحديد المستقل عن الهيبسيدين

31	3-3- تأثير الهيبسيدين ونقص الحديد في الانتان
34	3-4- اختلالات اضطراب اتزان الحديد لدى مرضى العناية المشددة
37	الجزء الثاني: القسم العملي
38	الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
38	1-1- خلفية البحث و أهميته
39	1-2- هدف البحث
39	1-3- عينة البحث
39	1-4- مواد وطرق الدراسة
43	الفصل الثاني: النتائج
43	2-1-1- توزيع العينة حسب العمر
43	2-1-2- توزيع العينة حسب الجنس
43	2-1-3- توزيع العينة حسب سبب القبول
44	2-1-4- توزيع العينة حسب الأمراض المرافقة
45	2-1-5- توزيع العينة حسب الاستشفاء
45	2-1-6- توزيع العينة حسب الحاجة للتهوية الآلية
45	2-1-7- توزيع العينة حسب الحاجة للأدوية الرافعة للضغط
46	2-1-8- توزيع العينة حسب APACHE II
46	2-1-9- توزيع العينة حسب تحاليل الدم
47	2-1-10- توزيع العينة حسب مؤشرات استقلاب الحديد
50	2-1-11- توزيع العينة حسب خطر الوفاة
50	2-2-1- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالعمر
51	2-2-2- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالجنس
52	2-2-3- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالاستشفاء
53	2-2-4- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالحاجة للتهوية الآلية
55	2-2-5- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالحاجة للأدوية الرافعة للضغط
56	2-2-6- دراسة ارتباط خطر الوفاة ب APACHE II

57	2-2-7- دراسة ارتباط خطر الوفاة بتعداد الكريات البيض
58	2-2-8- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالخضاب
59	2-2-9- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالصفائح
60	2-2-10- دراسة ارتباط خطر الوفاة ب ALT
61	2-2-11- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالكرياتين
62	2-2-12- دراسة ارتباط خطر الوفاة ب CRP
63	2-2-13- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالحديد
65	2-2-14- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالفيريتين
68	2-2-15- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالسعة الرابطة للحديد
70	2-2-16- دراسة ارتباط خطر الوفاة بإشباع الترانسفرين
73	2-2-3- دراسة ارتباط التهوية الآلية بمؤشرات الحديد
83	2-2-4- دراسة ارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بمؤشرات الحديد
94	الفصل الثالث: المناقشة
96	الفصل الرابع: الاستنتاج والتوصيات
98	المراجع
106	الملخص باللغة الإنكليزية
107	الملحق (1): الموافقة المستنيرة
108	الملحق (2): الاستبيان

فهرس الجداول

18	جدول (1): توزع الحديد
29	جدول (2): القيم الطبيعية للمعالم العامة للكريات الحمر
31	جدول (3): عزل الحديد المستقل عن الهيبسيدين
41	جدول (4): APACHE II Score
42	جدول (5): تقييم معدل غلاسكو للوعي
43	جدول (6): توزع العينة حسب العمر
43	جدول (7): توزع العينة حسب الجنس
44	جدول (8) : توزع العينة حسب سبب القبول
44	جدول (9): توزع العينة حسب الأمراض المرافقة
45	جدول (10): توزع العينة حسب الاستشفاء
46	جدول (11):توزع العينة حسب APACHE II
47	جدول (12): توزع العينة حسب تحاليل الدم
50	جدول (13): توزع المتحسنين والمتوفين حسب العمر
51	جدول (14): توزع المتحسنين والمتوفين حسب الجنس
52	جدول (15): توزع المتحسنين والمتوفين حسب الاستشفاء
54	جدول (16): توزع المتحسنين والمتوفين حسب التهوية الآلية
55	جدول (17): توزع المتحسنين والمتوفين حسب الأدوية الرافعة للضغط
56	جدول (18): توزع المتحسنين والمتوفين حسب APACHE II
57	جدول (19): توزع المتحسنين والمتوفين حسب تعداد الكريات البيض
58	جدول (20): توزع المتحسنين والمتوفين حسب الخضاب
59	جدول (21): توزع المتحسنين والمتوفين حسب تعداد الصفائح
60	جدول (22): توزع المتحسنين والمتوفين حسب ALT
61	جدول (23): توزع المتحسنين والمتوفين حسب الكرياتين
62	جدول (24): توزع المتحسنين والمتوفين حسب CRP

63	جدول (25): توزع المتحسنين والمتوفين حسب الحديد
65	جدول (26): القيمة الحدية للحديد
66	جدول (27): توزع المتحسنين والمتوفين حسب الفيريتين
67	جدول (28): القيمة الحدية للفيريتين
68	جدول (29): توزع المتحسنين والمتوفين حسب السعة الرابطة للحديد
70	جدول (30): القيمة الحدية للسعة الرابطة للحديد
71	جدول (31): توزع المتحسنين والمتوفين حسب إشباع الترانسفيرين
72	جدول (32): القيمة الحدية لإشباع الترانسفيرين
73	جدول (33): توزع الحاجة للتهوية الآلية بالحديد
75	جدول (34): القيمة الحدية للحديد
76	جدول (35): توزع الحاجة للتهوية الآلية بالفيريتين
77	جدول (36): القيمة الحدية للفيريتين
78	جدول (37): توزع الحاجة للتهوية الآلية بالسعة الرابطة للحديد
80	جدول (38): القيمة الحدية للسعة الرابطة للحديد
81	جدول (39): توزع الحاجة للتهوية الآلية بإشباع الترانسفيرين
82	جدول (40): القيمة الحدية لإشباع الترانسفيرين
83	جدول (41): توزع الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بالحديد
85	جدول (42): القيمة الحدية للحديد
86	جدول (43): توزع الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بالفيريتين
88	جدول (44): القيمة الحدية للفيريتين
88	جدول (45): توزع الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بTIBC
90	جدول (46): القيمة الحدية لTIBC
91	جدول (47): توزع الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بإشباع الترانسفيرين
93	جدول (48): القيمة الحدية لإشباع الترانسفيرين
	جدول (49): نسبة الانتشار وفقاً لعمر المرضى
	جدول (50): نسبة الانتشار حسب الجنس

جدول الأشكال

20	شكل (1): استتباب الحديد
27	شكل (2): استتباب الحديد في عوزه وفرطه
45	شكل (3): توزيع العينة حسب الحاجة للتهوية
46	شكل (4): توزيع العينة حسب الحاجة للأدوية الرافعة للضغط
48	شكل (5): توزيع العينة حسب الحديد
48	شكل (6): توزيع العينة حسب الفيريتين
49	شكل (7): توزيع العينة حسب السعة الرابطة للحديد
49	شكل (8): توزيع العينة حسب إشباع الترانسفيرين
50	شكل (9): توزيع العينة حسب خطر الوفاة
51	شكل (10): ارتباط خطر الوفاة بالعمر
52	شكل (11): ارتباط خطر الوفاة بالجنس
53	شكل (12): ارتباط خطر الوفاة بالاستشفاء
54	شكل (13): ارتباط خطر الوفاة بالحاجة للتهوية الآلية
55	شكل (14): ارتباط خطر الوفاة بالحاجة للأدوية الرافعة للضغط
56	شكل (15): ارتباط خطر الوفاة ب APACHE II
57	شكل (16): ارتباط خطر الوفاة بتعداد الكريات البيض
58	شكل (17): ارتباط خطر الوفاة بالخضاب
59	شكل (18): ارتباط خطر الوفاة بتعداد الصفيحات
60	شكل (19): ارتباط خطر الوفاة ب ALT
61	شكل (20): ارتباط خطر الوفاة ب Cr
62	شكل (21): ارتباط خطر الوفاة ب CRP
63	شكل (22): ارتباط خطر الوفاة ب Fe
64	شكل (23): منحنى روك لارتباط الوفاة بالحديد
66	شكل (24): ارتباط خطر الوفاة بالفيريتين

67	شكل (25): منحني روك لارتباط الوفاة بالفيريتين
69	شكل (26): ارتباط خطر الوفاة بالسعة الرابطة للحديد
69	شكل (27): منحني روك لارتباط الوفاة بالسعة الرابطة للحديد
71	شكل (28): ارتباط خطر الوفاة بإشباع الترانسفيرين
72	شكل (29): منحني روك لارتباط الوفاة بإشباع الترانسفيرين
74	شكل (30): ارتباط الحاجة للتهوية الآلية بالحديد
74	شكل (31): منحني روك لارتباط الحاجة للتهوية الآلية بالحديد
76	شكل (32): ارتباط الحاجة للتهوية الآلية بالفيريتين
77	شكل (33): منحني روك لارتباط الحاجة للتهوية الآلية بالفيريتين
79	شكل (34): ارتباط الحاجة للتهوية الآلية بالسعة الرابطة للحديد
79	شكل (35): منحني روك لارتباط الحاجة للتهوية الآلية بالسعة الرابطة للحديد
81	شكل (36): ارتباط الحاجة للتهوية الآلية بإشباع الترانسفيرين
82	شكل (37): منحني روك لارتباط الحاجة للتهوية الآلية بإشباع الترانسفيرين
84	شكل (38): ارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بالحديد
84	شكل (39): منحني روك لارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بالحديد
86	شكل (40): ارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بالفيريتين
87	شكل (41): منحني روك لارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بالفيريتين
89	شكل (42): ارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بـ TIBC
90	شكل (43): منحني روك لارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بـ TIBC
92	شكل (44): ارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بإشباع الترانسفيرين
92	شكل (45): منحني روك لارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بإشباع الترانسفيرين

جدول الاختصارات

المقابل باللغة العربية	المختصر	الاختصار
حديد	IRON	Fe
كرية الدم الحمراء	Red Blood Cell	RBC
ناقل المعدن ثنائي التكافؤ - 1	Divalent Metal Transport 1	DMT-1
بروتين ناقل للهيم - 1	Heme Carrier Protein1	HCP-1
فيروپورتين	Ferroportin	FPN
مستقبل للترانسفيرين 1،2	Transferrin Receptor 1,2	TFR1,TFR2
تجمع للحديد غير المستقر	Labile Iron Pool	LIP
حديد غير مرتبط بالترانسفيرين	Non Transferrin Bound Iron	NTBI
البروتين الجالب للزنك 14	Zink Importing Protein 14	ZIP 14
السعة الكلية الرابطة للحديد	Total Iron Binding Capacity	TIBC
إشباع الترانسفيرين	Transferrin Saturation	TSAT
انواع الأوكسجين التفاعلية	Reactive Oxygen Species	ROS
عامل التخر الورمي	Tumor Nicrosis Factor	TNF
الانترلوكين 1،6	Interleukin 1,6	IL-1,IL-6
متلازمة الكرب التنفسي الحادة	Acute Respiratory Distress Syndrome	ARDS

الملخص

الخلفية:

يُعد الحديد ضرورياً وأساسياً في كثير من الوظائف الحيوية الجوهرية، في حين أن الحديد الحر قد يكون ساماً لأنه يؤدي إلى توليد جذور الأوكسجين الحرة الضارة وبالتالي تخرب نسيجي. تُحدث الحالة المرضية الحرجة تبدلات نوعية وجذرية في استقلاب الحديد وذلك بوساطة الهيبسيدين وتشير الدلائل أن كلاً من عوز الحديد وزيادته مؤذيان لمرضى العناية المشددة.

الهدف: إمكانية تحديد قدرة مؤشرات الحديد على التنبؤ بنسبة الوفيات لدى المرضى الحرجين

المواد والطرق:

في دراسة مقطعية مستعرضة على (120) مريضاً قُبلوا في وحدة العناية المشددة في مشفى الأسد والمواساة الجامعيين، دمشق، سوريا، خلال الفترة بين حزيران 2020 حتى أيار 2021م.

سُحبت عينات دم وحُلّت لتقييم الحالة العامة للمرضى بالإضافة إلى عيار حديد المصل ومؤشراته الاستقلابية (فيريتين، السعة الرابطة للحديد، إشباع الترانسفرين)

النتائج: لوحظ ارتباط بين مؤشرات حديد المصل عند القبول وبين معدل الوفاة لدى مرضى العناية المشددة، وبالأخص إشباع الترانسفرين. كان لدى المرضى المتوفين قيم APACHII أعلى كما لوحظ لديهم انخفاض قيم حديد المصل والفيريتين وإشباع الترانسفرين.

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

الملخص التمهيدي

مقدمة:

الحديد مهم للعمل الطبيعي لمختلف العمليات البيولوجية في جميع أنماط الحياة وهو عنصر أساسي في العديد من التفاعلات الكيميائية الحيوية. رُبط دور الحديد في هذه العمليات بقدرته على الانتقال بين حالات الأكسدة المختلفة (-2 إلى +6)، على الرغم من وجوده عادة داخل الخلية بأشكال الحديد ذي التكافؤ الثلاثي والحديدي ذي التكافؤ الثنائي. كما أن سرعة حركة الحديد بين حالات الأكسدة تجعله شديد السمية بسبب إنتاج جذور الأوكسجين الحرة الضارة. تدار هذه السمية المحتملة للأكسدة -إرجاع بشكل ملحوظ في الأنظمة الحية. فلا يتم التحكم في المستويات الفيزيولوجية للحديد فحسب وإنما يتم العثور عليه أيضاً مرتبطاً ببروتينات لها دور في امتصاصه ونقله وتخزينه واستخدامه وتساعد على الحد من آثاره السامة

يحدث المرض الحرج تغيرات عميقة ومميزة في استقلاب الحديد، يتوسط 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 إلى مخازن حديد طبيعية أو متزايدة. النتيجة هي حالة من عوز الحديد الوظيفي. قد يكون هذا وقائياً على المدى القصير، موفراً شكلاً من أشكال "المناعة الغذائية" ضد غزو الميكروبات من خلال تقليل قدرة وصول الجسم إلى الحديد للعمليات الحيوية، ولكن يمكن أن يصبح عوز الحديد الوظيفي المستمر ضاراً، وبالنسبة للمرضى الذين يدخلون العناية المركزة لفترة طويلة، يمكن أن يساهم ذلك في اضطراب وظيفة الأعضاء الحيوية وازدياد نسبة الوفيات. (الدراسة الصينية Xia et al. 2018)

وبالمقابل فإن اختلال استقلاب الحديد والفشل في الحفاظ على توازن الحديد أثناء المرض الحرج قد يؤدي إلى تراكم الحديد الحر عالي التفاعل، أو الحديد غير المرتبط بالترانسفيرين، مما يؤدي إلى مزيد من الإجهاد التأكسدي على الأعضاء الضعيفة (الدراسة الألمانية Tacke et al. 2016)

وباختصار تشير الأدلة المتاحة إلى أن كلاً من نقص الحديد وزيادة الحديد قد يكون مضرًا بالمرضى ذوي الحالات الحرجة، ومن المهم تقييم حالة الحديد لديهم في وحدة العناية المركزة.

المشكلة البحثية:

اختيرت هذه الدراسة نظراً لعدم وجود دراسة محلية مشابهة من جهة، ومن أجل التأكد من تأثير زيادة أو نقص حديد المصل في 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

مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة للمرضى المقبولين في وحدة العناية المشددة في مشفى الأسد والمواساة الجامعيين، دمشق، سورية، خلال الفترة بين شهر حزيران 2020 إلى أيار 2021.

معايير الاشتمال:

المرضى المقبولون في العناية المتوسطة والمشددة في كلا مشفىي المواساة والأسد الجامعيين وفوق 18 سنة.

معايير الاستبعاد:

مرضى التسمم (الدوائي، الرصاص، إلخ)، المقبولون بسبب إجراءات طبية (قثطرة قلبية، تصوير الأوعية بالطرح الرقمي، إلخ) أو من تعرض لنقل دم.

طريقة العمل:

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

- أخذ القصة المرضية وإجراء التقييم السريري للمرضى عند قبولهم في وحدة العناية المشددة
- إجراء التقييم المخبري متضمناً عيار حديد المصل، الفيريتين، السعة الرابطة للحديد، إشباع الترانسفيرين مع استمرار المتابعة السريرية للمريض.
- بعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها إلى الحاسوب ودرستها إحصائياً باستخدام البرنامج SPSS v26 الإحصائي واستخلاص النتائج.

الدراسة المرجعية:

- دراسة بعنوان (Iron Parameters Determine the Prognosis of Critically Ill Patients) في ألمانيا عام 2016 على 155 مريضاً في العناية المشددة وكان منهم 112 مريضاً مقبلاً لأسباب إنتانية و43 مريضاً لأسباب غير إنتانية، وقد لوحظ الدور التنبؤي الهام لمؤشرات الحديد لدى مرضى العناية المشددة خصوصاً إشباع الترانسفيرين حيث ارتبط ارتفاع حديد المصل وإشباع الترانسفيرين مع ازدياد الوفيات.
- دراسة بعنوان (Serum iron levels are an independent predictor of in-hospital mortality of critically ill patients) في الصين بين عامي 2015 و2017 على 250 مريضاً في العناية المشددة ولوحظ انخفاض حديد المصل بشكل واضح لدى المرضى المتوفين في العناية المشددة مقارنة مع المرضى الناجين.

مكونات البحث:

- يتكون البحث من جزأين:
- الجزء الأول: وهو القسم النظري ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ويتكون هذا الجزء من ثلاث فصول:
- الفصل الأول: استقلاب الحديد: ويتحدث عن أهمية الحديد وتوزعه بالجسم وآلية طرحه وامتصاصه واستقلابه بالكبد وبنقي العظم.
- الفصل الثاني: تنظيم بروتينات الحديد: ويتحدث عن أهم البروتينات التي تساهم باتزان الحديد وآليات تنظيمها.

الفصل الثالث: استقلاب الحديد عند المرضى الحرجين: ويتحدث عن التغيرات الحاصلة في استقلاب الحديد في أثناء المرض الحرج وتأثير ارتفاع وانخفاض الحديد على الأمراض والوفيات في العناية المشددة.

الجزء الثاني: ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه: ويحوي خلفية البحث وأهميته، هدف البحث، مواد وطرق البحث (تصميم الدراسة - عينة البحث - معايير الاشتمال والاستبعاد - طريقة العمل) وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت في البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث: ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية: ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا إليها في دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات: ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرى لاحقاً حول هذا الموضوع

الدراسة النظرية

1-استقلاب الحديد

1-1-مقدمة:

الحديد معدن أساسي للجسم لأنه يتدخل في:

1. تكوين الخضاب للكريات الحمر، واصطناع الميوغلوبين

2. تفاعلات الأكسدة والارجاع

3. تكاثر الخلايا cellular proliferation

يعادل مجمل الحديد في الجسم تقريباً 3-4 غ موزعة على النحو الآتي:

- الهيموغلوبين في الكريات الحمر الجائلة ولتكوين الأرومات الحمر - حوالي 2.5 غ
- البروتينات الحاوية على الحديد (مثل الميوغلوبين، السيتوكروم) - 400 ملغ
- بشكل مرتبط مع الترانسفيرين 3-7 ملغ
- ما تبقى هو تخزين الحديد في شكل فيريتين أو هيموسيدرين

لدى الرجال البالغين حوالي 1 غرام من الحديد المخزن (معظمها في الكبد والطحال ونخاع

العظم). بينما لدى النساء البالغات فالحديد المخزن أقل بسبب الحيض والحمل والولادة

والرضاعة، وتكون دائماً معرضة لنقص الحديد (الجدول 1).⁽¹⁾

1-2- فقدان الحديد:

يفقد ما يقارب 1 إلى 2 ملغ يومياً أو حوالي 0.05% من إجمالي الحديد في الجسم، عن طريق توسف بطانة القناة الهضمية المعوية والجلد وبكميات قليلة من خلال فقدان الدم⁽²⁾.

امراة 60 كغ	رجل 70 كغ	
0.3 غ	0.7 غ	مخازن الحديد: ترانسفيرين ، فيريتين ، هيموسيدرين
1.9 غ	2.5 غ	هيموغلوبين
0.13 غ	0.14 غ	ميوغلوبين
0.01 غ	0.01 غ	انزيمات الهيم
2.34	3.35 غ	المجموع

جدول 1: توزيع حديد الجسم لدى الذكور والاناث

يحافظ على توازن الحديد بالكامل من خلال تنظيم امتصاص وإعادة استخدام الحديد من خلايا الدم الحمراء حيث يتم الحصول على جزء محدود من متطلبات الحديد اليومية عن طريق الامتصاص الغذائي، في حين يتم تلبية معظمه عن طريق إعادة استخدام الحديد حيث يتم بلعمة كريات الدم الحمراء الكهلة من قبل الخلايا البلعمية في الطحال ونخاع العظم والكبد. يمكن زيادة امتصاص الحديد بما يصل إلى 20 ضعفاً في حالات فقدان الدم الحاد^(2,3). ويمكن أيضاً أن يزداد امتصاص الحديد مرضياً في بعض الاضطرابات الوراثية لنقل الحديد وكذلك في اضطرابات الهيموغلوبين المرتبطة بتكون الكريات الحمر غير الفعال.

1-3- الامتصاص الغذائي للحديد:

يؤدي الغشاء المخاطي المعوي دوراً رئيسياً في تنظيم امتصاص الحديد والذي يختلف وفقاً لشكل الحديد في النظام الغذائي⁽⁴⁾. حيث يصنف الحديد الغذائي الذي يتم امتصاصه من قبل الخلايا المعوية في الاثني عشر إلى مجموعتين:

1. حديد الهيم Heme iron

2. حديد اللاهيم Non heme iron

حديد اللاهيم وهو الحديد ثلاثي التكافؤ Fe^{3+} يتم إرجاعه إلى الحديد ثنائي التكافؤ Fe^{2+} بواسطة أنزيم السيتوكروم ب في الاثني عشر ثم نقله بواسطة ناقل المعدن ثنائي التكافؤ 1 (Divalent metal transport 1 DMT-1) إلى داخل الخلية المعوية. أما حديد الهيم فهو يشتق من اللحم الحمراء، ويتم امتصاصه مباشرة إلى داخل الخلية بواسطة بروتين ناقل للهيم (Heme carrier protein 1 HCP-1)، ليتم تدرك الهيم ضمن الخلية بواسطة أوكسيجيناز الهيم ويتحرر منه Fe^{2+} .

مصادر الهيم الغذائية (الأسماك والدواجن واللحوم) لديها توفر بيولوجي أعلى من مصادر اللاهيم (الخضراوات) (30 مقابل 10%). وبالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تؤثر عوامل داخل المعدة في الامتصاص، إذ يعزز حمض الأسكوربيك ومصادر اللحوم من امتصاص الحديد من مصدر غير حيواني مثل الحبوب والخبز والفواكه والخضراوات، في حين أن الأغذية الغنية بالفوسفات تمنع امتصاص الحديد (5,6).

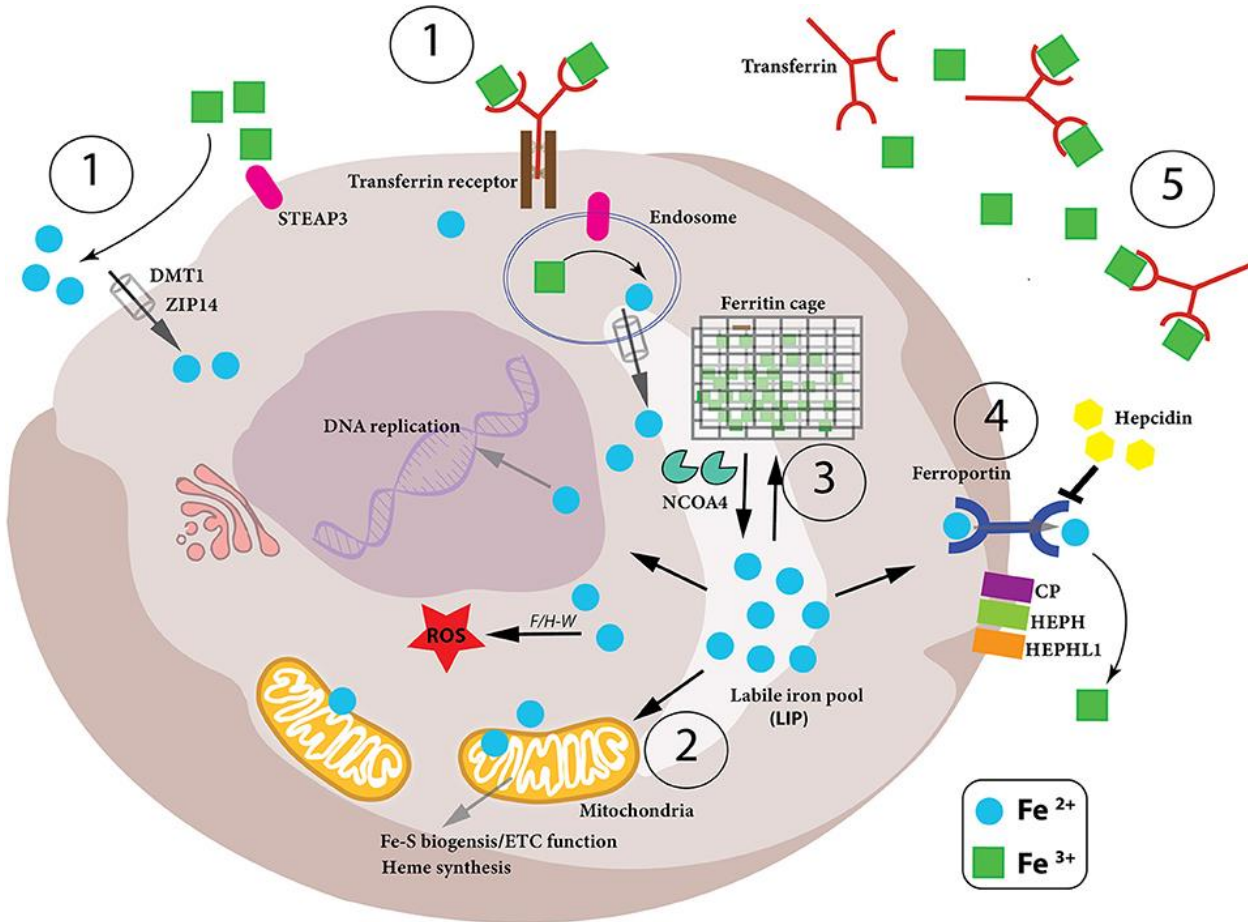
يكون الحديد عادة في الطعام (Fe^{3+})، وهو قابل للذوبان بشكل سيء فوق درجة حموضة ثلاثة وبالتالي يُمتص بشكل ضعيف. بالمقارنة مع (Fe^{2+})، فهو أكثر قابلية للذوبان حتى في درجة الحموضة من سبعة إلى ثمانية المشاهدة في الاثني عشر. ونتيجة لذلك، فإنه يُمتص بسهولة أكبر.

1-4- إطلاق الحديد من البلاعم:

يتم إطلاق ما يقرب 20 إلى 30 ملغ من الحديد يومياً من تخرب الكريات الحمراء الكهله في البلاعم حيث يتم التخلص من 90 % من الكريات الحمراء بهذه الطريقة.

تتحلل الكرية الحمراء ويتحرر الهيم من الهيموغلوبين ثم يعمل أنزيم أوكسيجيناز الهيم لتحرير الحديد (Fe^{2+})، الذي ينتقل بعد ذلك إلى العصارة الخلوية عبر ناقل المعدن ثنائي التكافؤ 1 (DMT-1) الموجود في الغشاء البلعبي، ليتم إطلاقه إلى الدورة الدموية من خلال الفيبروبوريتين

Ferroportin (FPN)، وهو مصدر خلوي للحديد حيث ينقل الحديد من داخل الخلية إلى خارجها، أو تخزينه في الفيريتين وفقاً لاحتياجات الجسم⁽⁷⁾.



الشكل (1): صورة توضيحية لاستقلاب الحديد⁽²⁾

1- قبط الحديد لداخل الخلية 2- العمليات التي يؤثر فيها الحديد ضمن الخلية 3- التخزين ضمن أقفاص الفيريتين 4- التصدير لخارج الخلية

1-5 قبط الحديد واستخدامه في الكبد:

الكبد هو العضو الأساسي لتخزين الحديد، حيث يخزن الحديد الزائد عن حاجة الجسم بشكل فيريتين وهيموسيدرين، و بالإضافة للبروتينات السابقة يوجد ضمن الخلايا أجزاء من الحديد الحر تشكل تجمعا للحديد غير المستقر (Labile iron pool (LIP وهي فعالة في الاستقلاب داخل

الخلوي مثل (تفاعلات أكسدة - إرجاع، تكاثر الخلايا، تشكيل الإشارات الخلوية cell signaling)، ولكنها سامة إذا وجدت بكميات زائدة .

تمتلك الخلية الكبدية طريقتين لقيط الحديد:

1. حديد مرتبط بالترانسفيرين (Tf-Fe³⁺) في التراكيز الفيزيولوجية

للحديد، عبر مستقبلات الترانسفيرين 1 و 2 والآلية المستقلة لمستقبل الترانسفيرين

Transferrin reseptor independent mechanism, TFR1, TFR2

2. حديد غير مرتبط بالترانسفيرين (Non transferrin bound iron NTBI): في

حالات فرط حمل الحديد (8).

عندما يرتبط (Tf-Fe³⁺) بمستقبل الترانسفيرين TFR1: يتم إدخال هذا المعقد عبر الالتقام

الخلوي إلى الجسم الحال حيث يتحرر الحديد ضمنه عندما يكون Power of hydrogen

(ph) حامضياً، ثم يتم إعادة TFR1 -apotransferrin الناتج إلى سطح الخلية ليعاد

استخدامه. يتم نقل Fe³⁺ المتحرر ضمن الجسم الحال إلى السيتوبلازما بواسطة DMT1 حيث

يستخدم في الوظائف الحيوية للخلية، وما تبقى من Fe³⁺ بعد ذلك يخزن بشكل فيريتين.

مستقبل الترانسفيرين TFR2: يتواجد فقط على الخلايا الكبدية، يشابه كثيراً TFR1 ولكن قوة

ارتباطه بالحديد أضعف، وفعاليته في امتصاص الحديد غير واضحة تماماً.

الآلية المستقلة لمستقبل الترانسفيرين TFR independent mechanism: سميت كذلك لأنها

غير معتمدة على إعادة تصنيع TFR، وهي مهمة أيضاً في قبط الحديد (9).

قبط الحديد عبر NTBI يتضمن استخدام مستقبلات Zinc importing protein (ZIP14)

و 1 DMT⁽¹⁰⁾.

1-6- استقلاب الحديد في نقي العظم وتكون الدم:

تحتاج الأرومات الحمر إلى كميات كبيرة من الحديد لاصطناع الخضاب. تعبّر الأرومات الحمر بشكل زائد عن TFR1 ووظيفته قبط الحديد كما في الخلية الكبدية، وبعد قبضه يُنقل إلى المتقدرات ويدخل في مركز حلقة الهيم. يؤخذ جزء كبير من الحديد العصاري الخلوي إلى المتقدرات حيث تشير عدة أدلة إلى أن هناك صلة قوية بين مستويات الحديد في العصارة الخلوية والمتقدرات وأن حاجة المتقدرات من الحديد قد تنظم استقلاب الحديد العصاري الخلوي، على الأقل في جزء منه (11).

2- آليات تنظيم استقلاب الحديد:

2-1- تنظيم بروتينات الحديد:

يعتمد فهمنا الحالي لاستقلاب الحديد والعلامات المميزة لنقص الحديد وزيادته على الأساس في بيولوجيا عدد من البروتينات الحيوية بما في ذلك البروتينات الآتية (الشكل 1) (12،13)

أ- الترانسفيرين:

بروتين سكري ينتجه الكبد وهو الناقل الرئيسي للحديد في الدوران حيث يستطيع الترانسفيرين ربط جزيئي حديد (Fe^{3+}) ونقلها بين مواقع الامتصاص ومواقع الاستهلاك والتخزين.

يتخلّى الترانسفيرين عن الحديد على سطح الخلية الهدف بواسطة مستقبلات الترانسفيرين الموجودة على سطح خلايا الجهاز الشبكي البطاني، الخلايا الكبدية، للمفاويات، مصورات الليف والخلايا المتكاثرة بسرعة (التي تتطلب الحديد من أجل استقلابها) إن سعة الترانسفيرين الرابطة للحديد كبيرة جداً في الأحوال الطبيعية بهدف منع الحديد من التواجد بشكل حر في الدوران (14)، ولكن عندما يفوق تركيز حديد البلازما السعة الرابطة للترانسفيرين عندها يتواجد الحديد في البلازما بشكل حر NTBI الذي يتمتع بالسمية، كما أن قبضه من قبل الخلايا لا يعتمد على مستقبلات الترانسفيرين (على

عكس الحديد المرتبط بالترانسفيرين) مما يسبب ارتفاعاً كبيراً في قياس السعة الكلية
 الرابطة للحديد Total Iron Binding Capacity TIBC (المجال المرجعي 204-
 360 ملغ/دل) ⁽¹⁵⁾

وارتفاع نسبة إشباع الترانسفيرين.

ينقص الترانسفيرين في الحالات:

1-عوز البروتين (سوء التغذية، سوء الامتصاص): بنقص تصنيعه

2-أمراض الكبد المزمنة: ينقص تصنيعه

3-خلال الاستجابة للطور الحاد (أحد بروتينات الطور الحاد السلبية).

4-القصور الكلوي: بسبب ضياعه مع البول

5-الإنذانات والأورام.

يزداد ترانسفيرين البلازما في عوز الحديد نتيجة ازدياد اصطناعه في الكبد كأحد آليات
 المعاوضة.

يمكن قياس ترانسفيرين البلازما بشكل غير مباشر وذلك من خلال:

1-السعة الكلية الرابطة للحديد **TIBC**: وهي مجموعة المواقع الرابطة للحديد التي

تملكها بروتينات البلازما (الترانسفيرين بشكل رئيسي باعتباره الناقل الرئيسي للحديد).

تتحدد السعة الرابطة من خلال إضافة حديد زائد إلى العينة بغاية إشباع الترانسفيرين

وبالتالي فإنها تعبر عن كمية الحديد المضافة لإشباع الترانسفيرين مضافاً إليها الحديد

المرتبط بالترانسفيرين قبل الزيادة.

تتأثر السعة الرابطة بمستويات الحديد فهي تزداد عند نقص مستويات الحديد والعكس

صحيح، كما تنقص أيضاً عند نقص إنتاجه من الكبد (قصور الكبد الحاد والمزمن

والتهنؤات)، أو عند فقدانه ببعض أمراض الكلية وأمراض جهاز الهضم المضيفة

للبروتين بسبب وزنه الجزيئي المنخفض حيث يفقد هو والألبومين في مثل هذه الحالات

المرضية.

2-نسبة إشباع الترانسفيرين Transferrin saturation:

وهي نسبة المواقع الرابطة للحديد على الترانسفيرين المشغولة بالحديد وتتأثر بنفس العوامل التي تؤثر بمستويات حديد المصل والسعة الرابطة للحديد. المجال المرجعي⁽¹⁵⁾ 20 - 50 % عند الرجال 15 - 50 % عند النساء

تبدلات نسبة إشباع الترانسفيرين في الأمراض:

1. عوز الحديد (بحال لم يكن مترافقا بأمراض التهابية): انخفاض نسبة الإشباع بسبب نقص حديد المصل وارتفاع TIBC
2. فرط حمل الحديد: ارتفاع نسبة الإشباع بسبب ارتفاع حديد المصل وانخفاض السعة الرابطة للحديد
3. فقر الدم الانحلالي: ارتفاع نسبة الإشباع بسبب ارتفاع حديد المصل
4. الأمراض الالتهابية أو التنشؤية: لا تتأثر نسبة الإشباع بسبب انخفاض حديد المصل وانخفاض تكون الترانسفيرين

ب-الفيريتين:

هو بروتين داخل خلوي كروي الشكل، كل الخلايا قادرة على تصنيعه، مكون من 24 تحت وحدة، قادر على تخزين الحديد (بشكل ذواب وغير سام)⁽¹⁶⁾ وتحريره عند الحاجة.

كل جزيئة فيريتين قادرة على تخزين ما يقارب 4500 جزيئة حديد Fe^{3+} ⁽¹⁷⁾، حيث قدر أن 30% من الحديد يخزن بشكل فيريتين في الأعضاء، وقادرة على تحرير كميات كبيرة من الحديد بحال عوز الحديد.

يوجد الفيريتين في جميع الخلايا ولكن بشكل رئيسي في الكبد والطحال ونقي العظم، كما توجد كميات قليلة في الدوران بشكل فيريتين المصل.

إن وجود الحديد هو المحرض الرئيسي لتصنيع الفيريتين⁽¹⁸⁾، لأن للحديد الحر تأثيراً ساماً على الخلايا من خلال تشكيل جذور أوكسيجينية حرة Reactive Oxygen Species

ROS بواسطة تفاعلات Fenton Reaction ،⁽¹⁹⁾ لذلك يقوم الجسم بحماية نفسه من خلال تخزين الحديد بشكل فيريتين أو هيموسيدرين.

يعد الفيريتين من بروتينات الطور الحاد حيث يتم زيادة تصنيع الفيريتين بواسطة السيتوكينات الدوارة مثل Interleukin 6 (IL-6) وعامل نخر الورم. عندما تتواجد هذه الوسائط الالتهابية، يميل الحديد المخزن في شكل الفيريتين إلى الزيادة ويميل تعبئة الحديد المخزن من النظام البطاني الشبكي إلى الانخفاض. يحدث اختلال في التوازن بين كمية الحديد المتاحة لتكوين الكريات الحمر والحديد المخزن^(20,21). يبدأ نقص الحديد سريعاً بسبب زيادة قدرة الفيريتين على ربط الحديد على حساب الترانسفيرين. تعتمد شدة نقص الحديد على شدة المرض الالتهابي.⁽²⁰⁾

ج-الهيبسيدين:

ببتيد مضاد للأحياء الدقيقة ينتجه الكبد يعمل على تقليل امتصاص وتوفير الحديد. حيث يوصف بأنه المنظم المسيطر السلبي لامتصاص الحديد في الأمعاء ونقل الحديد عبر المشيمة وأيضاً إطلاقه من البالعات إلى الأرومات الحمر الباكرة، وله دور أيضاً في الارتباط وتذكر الفيروبورتين.

يفرز الهيبسيدين بسرعة عن طريق الكلية ويعاد امتصاصه في الأنابيب القريبة، وتزيد مستوياته في أمراض الكلية المزمنة. وهو بمثابة وسيط مهم في تطور فقر الدم الناجم عن مرض مزمن^(22,23,24,25,26) وقد ينخفض في مرض الكبد المزمن، كما يتأثر تركيزه بالهرمونات خصوصاً التسترون .

يزداد إنتاج الهيبسيدين عند زيادة مستوى الحديد بالجسم وفي الحالات الالتهابية ويؤدي إلى تثبيط قبط الحديد بالفيروبورتين وبالتالي لايتحرر من مخازنه في البالعات إلى الكرية الحمراء وهذا يؤدي بدوره إلى فقر الدم.⁽²⁷⁾

د-الفيروبورتين (Ferroportin FPN):

يعمل كمصدر رئيسي للحديد حيث ينقل الحديد من الأم للجنين وينقل الحديد الممتص من الخلايا المعوية إلى الدورة الدموية، ويسمح للبلاعم بإعادة تدوير الحديد من الخلايا الحمراء التالفة ونقلها إلى الدورة الدموية (الشكل 1).

الفيروبووريتين هو الهدف الرئيسي للسيطرة على الهيبسيدين أثناء الحثية الالتهابية. ومع ذلك، يمكن للمنبهات الالتهابية أيضاً تنظيم التعبير المباشر عن الفيروبووريتين لتعزيز احتجاز الحديد البلعمي^(28,29). وهناك دور مركزي لاستجابة الفيروبووريتين للإنتان تدعمها الدراسات المخبرية^(30,31,32). تشمل آليات تنظيم تعبير الفيروبووريتين كلاً من الأحداث النسخية وما بعد النسخية.

2-2- الاستتباب الداخلي للحديد:

إن التنظيم المحكم لتوازن الحديد ضروري لتجنب كل من نقص الحديد وفراط الحمل الزائد. يتضمن تنظيم استقلاب الحديد التفاعل المتبادل بين عدد من البروتينات النوعية، وكذلك التداخل في التنظيم بين امتصاص الحديد وإعادة التدوير وفقدان الحديد.

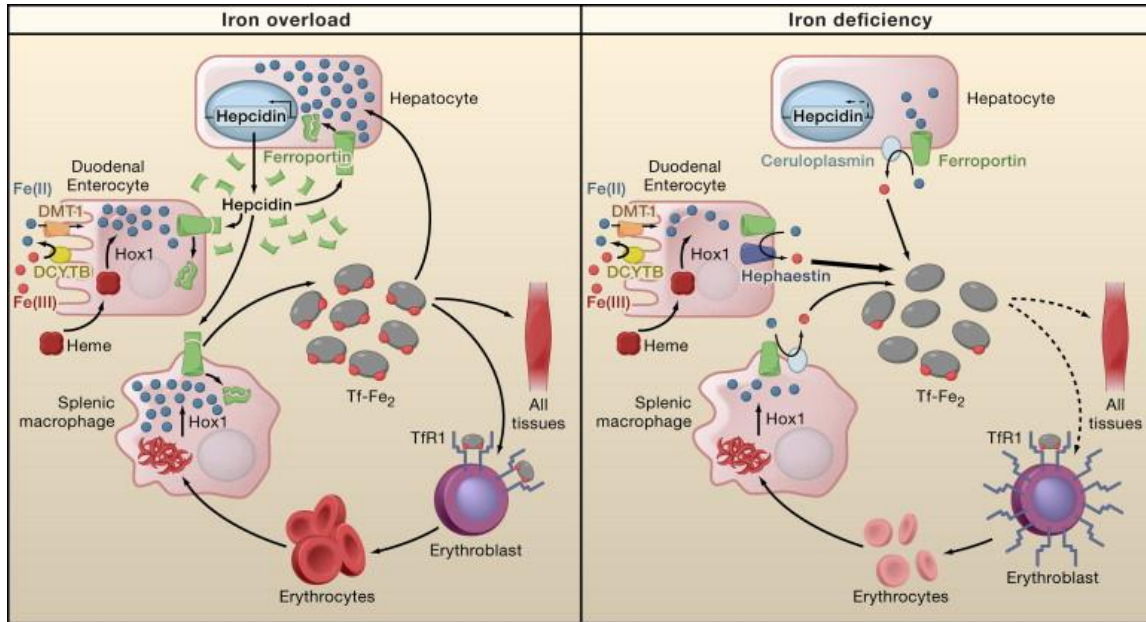
يتحقق التوازن الداخلي للجهاز للحديد عن طريق تعديل تعبير الفيروبووريتين FPN وبالتالي التحكم في كمية الحديد التي تدخل الدورة الدموية من كل من الخلايا المعوية التي تمتص الحديد الغذائي والخلايا البلعمية التي تعيد تدوير الحديد من كريات الدم الحمراء⁽³³⁾. الجزء الرئيسي الذي يشارك في تنظيم تعبير الفيروبووريتين FPN هو الهيبسيدين. يرتبط الهيبسيدين مع FPN ويحفز استيعابه وتحلله الليوزومي، مما يقلل من تحرر الحديد⁽³⁴⁾.

يتم التحكم في التعبير عن الهيبسيدين نفسه من خلال حالة الحديد حيث يزيد ارتفاع تركيز الحديد في الأنسجة والبلازما من تركيز الهرمون في حين أن انخفاض التركيز أو زيادة الطلب على الحديد تثبط إفراز الهيبسيدين. وبالتالي فإن التغيرات المعتمدة على الحديد في مستويات الهيبسيدين الجائلة تتماشى مع تحكم الهيبسيدين في تدفق الحديد بواسطة FPN، فهي حلقة تغذية راجعة سلبية تعمل كمنظم رئيسي لاستتباب الحديد الجهازي وتضمن هذه الآلية أن كمية الحديد الداخل للدورة الدموية متوافقة مع حالة الحديد والمتطلبات.

يتم الحفاظ على توازن الحديد الخلوي عن طريق تعديل تعبير البروتينات المشاركة في امتصاص الحديد وتخزينه وتصديره استجابة لتركيز الحديد الحر في العصارة الخلوية^(35,36).

يمكن أن يؤدي اضطراب توازن الحديد إلى نقص أو حمل زائد من المعدن. الشذوذ الأكثر شيوعاً هو نقص الحديد، الذي عادة ما ينتج عن عدم كفاية المدخول الغذائي ويتجلى كقفر دم، أي انخفاض في إنتاج كريات الدم الحمراء (RBC) ومحتوى الهيموغلوبين⁽³⁷⁾. أما الحمل الزائد للحديد يمكن أن يكون بسبب اضطرابات موروثية تؤثر في استقلاب الحديد، فضلاً عن كثير من المشكلات غير الوراثية مثل التهاب الكبد الفيروسي وأمراض الكبد كحولية المنشأ.^(38,39) في هذه الظروف، يؤدي دخول الحديد المفرط وغير المنضبط في البلازما إلى مستويات أعلى من تلك المطلوبة للحفاظ على العمليات المعتمدة على الحديد. ونتيجة لذلك، يترسب المعدن في الكبد والقلب والبنكرياس والأعضاء الأخرى، مما يؤدي في نهاية المطاف إلى عواقب مرضية مثل التشمع واعتلال عضلة القلب واعتلال المفاصل والسكري وحتى السرطان.

يحدث نوع ثالث من اختلال استقلاب الحديد ويكون ثانوياً لحالات التهابية، ويؤدي إلى عزل الحديد داخل الخلايا وانخفاض تركيز الحديد في الدورة الدموية. ويؤثر هذا في نهاية المطاف على عملية تكون الكريات الحمر، وإنتاج الاضطراب المعروف بفقر الدم الالتهابي.



الشكل (2): آليات توازن الحديد في حال عوزه أو فرطه⁽⁴⁾

عوز الحديد والآلية الدفاعية للمضيف:

ينتشر عوز الحديد على نطاق واسع في البلدان النامية وهو سبب رئيسي لنقص الإنتاجية الاقتصادية. في محاولة لمعالجة هذه المشكلة، اختبرت وسائل مختلفة لمكملات الحديد الغذائية. ومن المؤسف أن هناك بيانات تتراكم على أن مكملات الحديد العشوائية قد تزيد من معدلات المراضة والوفيات الناجمة عن الملاريا والإسهال والسل^(40,41). وتعزى هذه الآثار إلى آليات متعددة: بقاء الحديد في البراز مما يسبب تغيرات في النبيت الجرثومي المتعايش، تحفيز نمو العوامل الممرضة عن طريق زيادة تركيز الحديد في البلازما أو أعضاء محددة أو تأثير الحديد على دفاع المضيف. وقد أثبت أيضاً إمكانية أن يكون عوز الحديد مرضاً متوطناً في المناطق المدارية وإقياً من إصابات معينة.

3- استقلاب الحديد عند المرضى الحرجين:

يحدث المرض الحرج استجابة التهابية تؤدي إلى تغيرات مبكرة وعميقة، حيث تُطلق سيتوكينات من الوحيدات وهي انترفيرون α ، العامل المنخر الخلوي، IL-1، IL-6، كاستجابة التهابية، تؤدي هذه السيتوكينات لإنقاص إنتاج الإيثروبويتين من الكلية، وإنقاص استجابة الأرومات الحمر الباكورة له، وزيادة الموت الخلوي المبرمج لها، كذلك يعمل انترفيرون بيتا وغاما والذي تنتجه اللغافويات التائية و IL-6 المفرز من الوحيدات على تثبيط تكوين السلسلة الحمراء عن طريق زيادة مستويات الهيبسيدين.

وقد يتسبب الالتهاب أيضاً في المرض الحرج بإنقاص العمر النصفى للكريات الحمراء مع الأذية المتوقعة من قبل طلائع السيتوكينات الالتهابية والجذور الحرة Free radicals^(42,43).

3-1- عزل الحديد بوساطة الهيبسيدين:

إن الزيادة في إفراز الهيبسيدين استجابةً للحالة الالتهابية هو المسؤول عن نقص الحديد المميز للالتهاب^(44,45)، والذي يتطور في غضون ساعات قليلة من الحثية الالتهابية. يسبب التركيز العالي من الهيبسيدين عزل الحديد في البلاعم، والتي تعيد توزيع الحديد بفعالية ليس فقط في البلازما ولكن أيضاً بتخزينها ضمن البلاعم.

يحدث التفعيل المطول لهذه الآلية أثناء الحثية الالتهابية فقر دم ناتج عن الالتهاب^(45,46)، وهي الحالة التي سببها جزئياً تقييد إمدادات الحديد إلى نقي العظم.

ويُعرّف فقر الدم بأنه الانخفاض بواحد أو أكثر من المعالم الأساسية للكريات الحمر والتي تطلب كجزء من تعداد الدم الكامل وهي: تركيز الخضاب، الهيماتوكريت، تعداد الكريات الحمر.⁽⁴⁷⁾ (الجدول 2)

المعالم العائدة للكريات الحمر عند البالغين	ذكر	انثى
الخضاب (غ/دل)	1,7±15,7	1,5±13,8
الهيماتوكريت (%)	4,0±46,0	4,0±40,0
تعداد الكريات الحمر (مليون/ميكروليتر)	0,7±5,2	0,5±4,6
تعداد الشبكيات (%)	0,5±1,6	0,5±1,4
حجم الكرية الوسطي MCV (فيمتوليتر)	8,0±88,0	
هيموغلوبين الكرية الوسطي MCH (بيكوغرام)	2,8±30,4	
تركيز الهيموغلوبين الوسطي بالكرية MCHC (غ/دل)	1,1±34,4	
معدل توزيع الكريات الحمر RDW (%)	1,4±13,1	

الجدول (2): يبين القيم الطبيعية للمعالم العائدة للكريات الحمر⁽⁴⁷⁾

حيث أظهرت دراسات حديثة أن معظم المرضى المقبولين في وحدة العناية المشددة يصابون بفقر دم في غضون أيام قليلة^(48,49). في أوروبا، يتم نقل كريات حمر ل 37% من المرضى المقبولين في العناية المشددة تقريباً بينما ينقل كريات حمر لما يزيد عن 70% من مرضى العناية المشددة بعد اليوم السابع⁽⁴⁸⁾. أظهرت دراسة كريت نتائج مشابهة بالولايات المتحدة الأمريكية⁽⁵⁰⁾.

3-2- عزل الحديد المستقل عن الهيسيدين:

بالإضافة إلى مادة الهيسيدين - التي تؤثر على الفيروپورتين في إعادة توزيع الحديد في البالعات، فإن أنسجة وخلايا سطوح الجسم والخلايا المناعية الفطرية تعبر عن الجزيئات الأخرى التي تنتقل وتحجز الحديد بأشكاله المتنوعة والتي قد تؤثر في مناعة المضيف (الجدول 3). وتشمل هذه البروتينات الخارج خلوية، مثل اللاكتوفيرين والسيديروكاليين والهابتوغلوبين والهيموبكسين والبروتينات المرتبطة بالغشاء ومستقبل الترانسفيرين 1 . اللاكتوفيرين هو نظير للترانسفيرين البروتين الناقل للحديد ولكنه يختلف عن الترانسفيرين من خلال الاستمرار في ربط الحديد حتى في درجة حموضة منخفضة، وهو أمر شائع في الأنسجة الملتهبة والمصابة.

السيديروكاليين عضو في عائلة البروتينات الحاوية على جيب للجزيئات الصغيرة الكارهة للماء في الغالب، يربط الحديد عندما يرتبط مع مخلبات عضوية طبيعية صغيرة.

الهابتوغلوبين والهيموبكسين هي بروتينات حاملة تنقل الهيموغلوبين الحر والهيم ليتحلل بواسطة الخلايا البلعمية والخلايا الكبدية. تزداد تراكيز هذه الجزيئات المرتبطة بالحديد والناقلة للحديد إلى حد كبير خلال الحذثة الالتهابية، حيث يزداد إنتاجها بفعل السيتوكينات الالتهابية.

البروتين	التوزع	الوظيفة
خارج الخلية		
الترانسفيرين	البلازما والسائل خارج خلوي	بروتين ناقل للحديد، لا تستطيع معظم الأحياء الدقيقة الوصول له
لاكتوفيرين	العدلات، الحليب والظهارية المخاطية	يرتبط بالحديد خارج الخلية حتى في درجة حموضة منخفضة
سيدروكالين	العدلات، البلازما والظهارية المخاطية	يعزل الحديد عن الجراثيم الأليفة للحديد
هابتوغلوبين	البلازما	إزالة الهيموغلوبين من البلازما والسوائل خارج الخلية
هيمبوكسين	البلازما	إزالة الهيم من البلازما والسوائل خارج الخلية
في الخلية		
الفيروبورتين	البلاعم	تصدير الحديد مما يسبب نضوبه من البلاعم

الجدول 3: الجزيئات التي تتوسط عزل الحديد أثناء الحالة الالتهابية

3-3- تأثير تعبير الهيبسيدين ونقص حديد الدم في الإنتان: حددت الدراسات

الحديثة المجرة على الفئران التي تعاني من نقص الهيبسيدين دوراً للهيبسيدين في الحماية

من الإنتان بالجراثيم المحبة للحديد. تموت الفئران التي تعاني من عوز الهيبسيدين من الإنتان في أقل من 16 ساعة بعد إصابتها بالإنتان تحت الجلد بضمة الفولنيفيكوس الكائن البحري (أحد أنواع الضمة سلبية الغرام والإصابة بها أشيع عند المرضى الذين يعانون من ضعف بالمناعة) بجرعات يمكن تحملها بشكل جيد لدى الفئران من النوع البري. كما أنها أكثر عرضة للوفاة من إنتان اليرسينيا المعوية الكولونية وبعض السلالات المضعفة من اليرسينيا الطاعونية (51).

المثير للاهتمام أنه تم انقاذ الفئران المصابة بالبكتيريا المحبة للحديد عن طريق العلاج بشادات الهيبسيدين التي تسبب نقص حديد الدم. كان لهذه العلاجات تأثير ضئيل أو معدوم على مخازن الحديد ولكن تم إعادة توزيع الحديد من المنطقة خارج خلوية لداخل البلاعم. على النقيض من ذلك، فقد أدى نضوب الحديد الجهازي لدى الفئران التي تعاني من نقص الهيبسيدين لحماية جزئية ضد ضمة الفولنيفيكوس، حيث ظلت تراكيز الحديد في الدم مرتفعة.

على الرغم من أن معظم الجراثيم وبعض الفيروسات (مثل فيروس الانفلونزا وفيروس نقص المناعة البشرية) تزيد بسرعة من إنتاج الهيبسيدين لدى البشر، إلا أن الإصابة بفيروس التهاب الكبد B والتهاب الكبد C تفشل في إثارة استجابة التهابية جهازية وإنتاج الهيبسيدين (52). ولم يتم بعد تحديد عواقب تغيير الاستجابة الالتهابية والحديد للإنتان بهذه الفيروسات التي تصيب الكبد.

إعادة توزيع الحديد الناجم عن الهيبسيدين يحمي من الملاريا حيث تسبب الإصابة بالملاريا التهاب وزيادة في مستويات الهيبسيدين، وإعادة توزيع الحديد إلى البلاعم، وعلى المدى الطويل تبعده عن الخلايا الكبدية التي تدعم عادة المرحلة الأولية من الإنتان. وقد تعمل هذه الآلية على منع الإصابة المضاعفة بوساطة طفيليات الملاريا الإضافية أثناء التعرض اللاحق للبعوض الحامل للملاريا، وتوفر شكلاً من أشكال الحماية المناعية الفطرية للرضع والأطفال الذين لم يطوروا بعد استجابة مناعية تكيفية لطفيليات الملاريا (53).

لدى العديد من الكائنات الحية الدقيقة الممرضة أنظمة يمكن أن تبحث بفعالية عن الحديد حتى في التراكيز البيئية المنخفضة. خلال العدوى الالتهابية، قد ينخفض تركيز الحديد في البلازما عن المعدل الطبيعي من 10 - 30 ميكرومول /ل إلى أقل من 1-3 ميكرومول/ل. ومع ذلك، يبقى الحديد بتركيزه الفيزيولوجي مرتبطاً بإحكام بالترانسفيرين، مما يجعل الحديد غير متاح لنقلات الحديد الجرثومية، وهذه القدرة المتزايدة للترانسفيرين لربط الحديد التي يمكن أن تطلق خلال العدوى الالتهابية والتخرب النسيجي المرافق، وبالتالي الحد من توليد الحديد غير المرتبط بالترانسفيرين الذي يمكن استخدامه بسهولة من قبل العديد من الكائنات الحية الدقيقة. وعلاوة على ذلك، يمكن للحديد غير المرتبط بالترانسفيرين تضخيم إصابة الأنسجة إما لأنه يحفز الإنتاج خارج الخلية من جذور الاوكسجين الحرة الضارة (ROS) أو بسبب التقاطه بسرعة من قبل بعض أنواع الخلايا، مما يتسبب في زيادة الحديد الخلوي مع التشكل الثانوي لجذور الاوكسجين الحرة الضارة. من المتوقع أن يعزز الهيبسيدين إزالة الحديد غير المرتبط بالترانسفيرين الذي يتم توليده أثناء إصابة الأنسجة.

أظهرت دراسة حديثة أن الهيبسيدين الخارجي المنشأ يحمي من الإقفار الكلوي - إصابة إعادة التروية والإجهاد التأكسدي، وأن نقص الهيبسيدين يزيد من تفاقم هذه الأشكال من الإصابات (54).

ينخفض تركيز الترانسفيرين إلى حد ما أثناء الإنتان المزمن أو الالتهاب، حيث يكون تخريب الأنسجة أبطأ عموماً، مما يرفع بشكل فعال تركيز الشكل الثنائي للحديد، ويُفترض أنه لضمان وصوله إلى طلائع كريات الدم الحمراء.

من الواضح أن المرضى الذين يعانون من داء الصباغ الدموي الوراثي معرضين للإصابة بعدوى نادرة بنوعين من البكتيريا سلبية الغرام: ضمة الفولنيفيكوس الكائن البحري (والأنواع ذات الصلة من الضمة) واليرسينيا المعوية الكولونية حيوانية المصدر (55,56). في العديد من الحالات المبلغ عنها، تطورت عدوى قاتلة ببكتيريا محبة للحديد قبل تشخيص داء الصباغ الدموي (56,57). فقد توفي باحث مصاب بداء الصباغ الدموي الوراثي الكامن بسرعة بعد

تعرضه لسلالة مختبرية من اليرسينيا الطاعونية⁽⁵⁸⁾ التي كان يعتقد أنها مضعفة لأنها تفتقر إلى اليرسينيا باكتين، وهو محفز مطلوب لامتصاص الحديد بكفاءة.

تشير عدة دراسات تجريبية إلى أن حالة الحديد لدى العائل تؤثر على تطور العدوى الخمجية ونتائجها⁽⁵⁹⁾، فعلى سبيل المثال، كان لابد من إنهاء تجربة كبيرة لإضافة الحديد قبل الأوان لأن المشاركين عانوا من آثار ضارة أشد تضمنت الإصابة بالمalaria وغيرها كالإنتان الرئوي أو إنتان الدم أو التهاب السحايا.

3-4- اختلالات اضطراب توازن الحديد لدى مرضى العناية المشددة:

أظهرت بيانات أن ارتفاع إشباع الترانسفيرين وتركيز الحديد في الدم لدى المرضى الذين يدخلون العناية المشددة هي مؤشرات مستقلة للوفيات⁽⁶⁰⁾. وتتفق هذه البيانات مع نتائج الدراسات التي أجريت على المرضى الذين يخضعون لعملية زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم وزراعة الكلى التي تشير إلى زيادة مخاطر الإنتان وفشل الأعضاء المرتبط باضطراب استقلاب الحديد^(61,62). ولوحظ ترافق ارتفاع نسبة الوفيات سواء على المدى القصير أو الطويل لدى المرضى المقبولين بوحدة العناية المركزة والمصابين بقصور كلوي حاد مع ارتفاع حديد المصل.⁽⁶³⁾

وذكرت دراسة حديثة أن ارتفاع إشباع الترانسفيرين يرتبط بنتائج سيئة في المرضى الذين يعانون من فشل الكبد الحاد على أرضية مزمنة⁽⁶⁴⁾.

وبالمقابل يوجد ارتباط قوي بين فقر الدم والنتائج السلبية للمرضى، حيث ارتبط فقر الدم مع زيادة خطر الوفاة (نسبة الخطر 4.29) والاستشفاء (نسبة الخطر 2.16)، بعد تعديل العمر والجنس والسكر، ودرجة المرض المزمن⁽⁶⁵⁾. اعتبر فقر الدم لمرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن الذين هم بحاجة شديدة للأوكسجين مؤشراً مستقلاً للوفاة⁽⁶⁶⁾. يكون خطر فقر الدم بالنسبة للوفيات لدى المرضى المصابين بالداء الرئوي الانسدادي المزمن أكبر مع زيادة شدة فقر الدم⁽⁶⁷⁾. وقد أظهرت العديد من التجارب وجود ارتباط بين فقر الدم والنتائج

السلبية في قصور القلب الاحتقاني⁽⁶⁸⁾، واحتشاء عضلة القلب الحاد⁽⁶⁹⁾. وأمراض الكلية المزمنة⁽⁷⁰⁾.

ويرتبط فقر الدم في وحدة العناية المشددة أيضاً بالنتائج السلبية، بما في ذلك فشل الفطام عن التهوية الآلية⁽⁷¹⁾، واحتشاء العضلة القلبية من النمط 2 (الإصابة الناجمة عن عدم التوازن بين الحاجة والدعم للأوكسجين)⁽⁷²⁾، وزيادة خطر الوفاة^(73،74). وفي دراسة أجريت على 91 مريضاً يتعافون من قصور تنفسي حاد، الذين لديهم تركيز الهيموغلوبين أقل من 10 غ/دل كانوا أكثر عرضة للحاجة لإعادة التنبيب أكثر بخمس مرات بعد نجاح تجربة التنفس التلقائي الأولي وإزالة التنبيب⁽⁷¹⁾.

ومن بين 222 مريضاً مصاباً بداء رئوي انسدادى مزمن الذين احتاجوا تهوية آلية، كان خطر الوفاة المعدل في غضون 90 يوماً من القبول لدى المرضى الذين يعانون من فقر الدم (الهيموغلوبين أقل من 12 غ/دل) 2.6 مرة عن أولئك الذين لديهم قيم طبيعية (12 - 15 غ/دل)⁽⁷³⁾. وعلاوة على ذلك، ففي 300 مريض جراحى رفضوا نقل دم لأسباب دينية، كانت احتمالات الوفاة المعدلة في غضون 30 يوماً من الجراحة 2.5 لكل انخفاض في الهيموغلوبين أقل من 8 غ/دل⁽⁷⁴⁾.

كذلك يبدي فقر الدم مبالغة في قيم غلوكوز المصل المجرى عبر أجهزة قياس السكر وبالتالي خطورة نقص الغلوكوز بحال الأخذ بهذه القيمة في جرعة الانسولين المعطاة⁽⁷⁵⁾.

إن وجود الخلل المعرفي القابل للعكس أثناء حالات فقر الدم الحاد لدى الأشخاص الأصحاء⁽⁷⁶⁾ افترض علاقة بين فقر الدم والهذيان في العناية المشددة.

وبشكل مستقل عن فقر الدم، يرتبط نقص الحديد بزيادة خطر الوفاة في المرضى الذين يعانون من فشل القلب⁽⁷⁷⁾. وتشير البيانات إلى أن استخدام الحديد الوريدي للمرضى الذين يعانون من فشل القلب الانقباضي أدى إلى تحسين نوعية الحياة والبقيا⁽⁷⁸⁾. قد يضعف المرض الحرج استخدام الحديد في عضلة القلب من خلال عدد من الآليات بما في ذلك خفض تنظيم مستقبلات عضلة القلب 1(TFR1) وتنظيم الهيبسيدين⁽⁷⁹⁾.

وتشير البيانات أن اضطراب استقلاب الحديد قد يكون مهماً في أنواع فرعية مختلفة من ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي كما لوحظ تحسن ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي المرتبط بالارتفاع عن سطح البحر أثناء العلاج بالحديد الوريدي⁽⁸⁰⁾. إن ارتفاع ضغط الدم الشرياني الرئوي، وما يصاحبه من اختلال وظيفي في البطين الأيمن، أمر شائع لدى المرضى الذين يدخلون إلى وحدة العناية المركزة المصابين بمتلازمة الكرب التنفسي الحادة الوخيمة Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)، وهو مؤشر تنبؤي ضعيف⁽⁸¹⁾. في حين أن الآثار المفيدة للحديد الوريدي لدى المرضى مع قصور قلب انقباضي معزول وارتفاع الضغط الشرياني الرئوي في وحدة العناية المركزة يتطلب المزيد من التحقيق، لأن العلاج المفرط لفقر الدم يمكن أن يصبح ضاراً كعدم علاجه، كما بينت الدراسة CHOIR لمرضى القصور الكلوي المزمن بترافق القيم المرتفعة للخصاب (الوسطى 13.5 غ/ل) مع زيادة في خطر الوفاة واحتشاء العضلة القلبية والنسبة الدماغية والاستشفاء بسبب قصور القلب ودون أي تحسن في نوعية الحياة، وذلك مقارنة مع تركيز هيموغلوبين 11.3 غ/دل.⁽⁸²⁾

وكذلك كانت النتائج متشابهة مع الدراسة CREATE حيث بينت الدراسة بأن التصحيح الباكر والتام لفقر الدم لدى مرضى القصور الكلوي المهم مع قيم خضاب 13-15 غ/دل لا تنقص من خطورة الحوادث القلبية الوعائية مقارنة مع التصحيح الجزئي لفقر الدم مع قيم خضاب 10.5 - 11.5 غ/دل، ولذلك ينبغي النظر في تقييم حالة الحديد واحتمال بدء العلاج بالحديد في المرضى الذين يعانون من قصور قلب حاد وعلامات نقص الحديد بشكل فردي.

معالم استقلال الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه:

1-1- خلفية البحث وأهميته:

الحديد ضروري لتكون الكريات الحمر وأساسي في كثير من الوظائف الحيوية الجوهرية الأخرى مثل تركيب الحمض النووي DNA والنواقل العصبية، وظيفة المتقدرات والاستجابة المناعية الفطرية، في حين أن الحديد الحر قد يكون ساماً لأنه يؤدي إلى توليد جذور الأوكسجين الحرة الضارة وأكسدة الليبيدات وأذية البطانة الوعائية⁸².

يؤدي وجود الحالة المرضية الحرجة إلى تبدلات نوعية وجذرية في استقلاب الحديد وذلك بواسطة الهيبسيدين عديد البيبتيد الذي يحرض إنقاص امتصاص الحديد وتوفره في المصل، بالرغم من ارتفاع بروتينات الطور الحاد الرابطة للحديد مثل الفيرتين الذي يشير إلى مخازن حديد طبيعية أو مرتفعة. فتكون النتيجة عوز حديد وظيفي والذي يعد آلية دفاعية ضد الجراثيم الغازية على المدى القريب ولكن باستمرار هذه الآلية فإن بقاء اضطراب الحديد قد يصبح مؤذياً ومحدثاً لاضطرابات مختلفة على أعضاء الجسم على المدى البعيد.

قد يترافق فقر الدم مع نتائج سلبية لدى مرضى العناية المشددة متضمنة فشل الفطام عن التهوية الآلية⁷⁰، احتشاء العضلة القلبية نمط 2 (بسبب عدم التوازن بين الحاجة والدعم بال O_2)⁷¹، وارتفاع خطر حدوث الوفاة⁷²⁻⁷³. وبالمقابل فقد اقترحت بعض الدراسات أن ارتفاع الحديد وإشباع الترانسفيرين يعد قيمة تنبؤية للوفيات مثل (الدراسة الألمانية Tacke.2016)⁵⁹. وتتوافق هذه الموجودات مع دراسات أخرى أجريت لدى مرضى زرع الكلية والخلايا الجذعية حيث ترافق ازدياد حدوث الإنتانات وفشل الأعضاء مع اضطراب استقلاب الحديد.⁶⁰⁻⁶¹

وبالتالي فإن الدلائل الموجودة تقترح أن كلا من عوز الحديد وفرطه مؤذيان لمرضى العناية المشددة. ولذلك تم اختيار هذه الدراسة نظراً لعدم وجود دراسة محلية مشابهة من جهة، ومن

أجل التأكد من تأثير زيادة أو نقص حديد المصل على التنبؤ بالوفيات لدى المرضى الحرجين في العناية المشددة.

1-2-هدف البحث:

مؤشرات استقلاب حديد المصل كقيمة مخبرية سيكون مشعراً إنذارياً جيداً في توقع الوفيات لدى المرضى الحرجين.

1-3-عينة البحث:

المرضى المقبولون في وحدة العناية المشددة في مشفى الأسد والمواساة الجامعيين، دمشق، سورية، خلال الفترة بين شهر حزيران 2020 إلى أيار 2021

معايير الاشتمال:

المرضى المقبولون في العناية المتوسطة والمشددة في كلا مشفىي المواساة والأسد الجامعيين وفوق 18 سنة

معايير الاستبعاد:

مرضى التسمم (الدوائي، الرصاص، إلخ)، المقبولون بسبب إجراءات طبية (قثرة قلبية، تصوير الأوعية بالطرح الرقمي DSA، إلخ) أو من تعرض لنقل دم.

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 120 مريضاً مقبلاً بوحدة العناية المشددة.

1-4-مواد وطرق الدراسة:

- **نمط الدراسة:** دراسة مقطعية مستعرضة (Cross-Sectional study).
- **مكان الدراسة:** العناية المشددة في مشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق.
- **مدة الدراسة:** حزيران 2020 - أيار 2021

كان جميع المرضى في هذه الدراسة على دراية بالإجراء وقد أخذت موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية

مراحل العمل:

تم أخذ القصة المرضية للمرضى عند قبولهم وتقييمهم سريرياً بما في ذلك:

1. العوامل الديموغرافية (الجنس، العمر)
2. السوابق المرضية (ارتفاع توتر شرياني، داء سكري، قصور كلية، أمراض قلبية، أمراض هضمية أو عصبية)
3. تحديد الحاجة للأدوية الرافعة للضغط أو التهوية الآلية.
4. حساب معيار APACHE II خلال أول 24 ساعة من القبول (84)

وهو (علم وظائف الأعضاء الحاد وتقييم الصحة المزمّن II) أحد أنظمة تصنيف شدة المرض في وحدة العناية المشددة، يتم حساب درجة صحيحة من 0 إلى 71 بناءً على عدة قياسات كما يوضح الجدول (4)، تتوافق الدرجات الأعلى مع مرض أكثر شدة وخطر أكبر للوفاة. يتم احتساب درجة النقاط من 12 متغيراً فيزيولوجياً للقبول تشمل على كل من (العلامات الحيوية للمريض، الاضطراب العصبي عبر مقياس غلاسكو (الجدول 5)، التحاليل المخبرية والاضطراب في حمض - قلاء) مع مجموع النقاط لعمر المريض، وتقييم الحالة الصحية المزمّنة.

وسحبت عينات دم لتقييم الوظيفة الكبدية والكلى بالإضافة إلى البروتين التفاعلي C (CRP) وعيار حديد المصل والفيبريتين والسعة الرابطة للحديد واشباع الترانسفيرين خلال أول 24 ساعة من القبول ومعايرتها بواسطة جهاز Olympus AU400, Mindray BS-800, Copus 6000 ومعايرة CBC بواسطة Adevia 2120 ومعايرة الفيبريتين بواسطة Mindray CL-1000i Alexis 2010، ومعايرة غازات الدم الشريانية بواسطة EDAN i15.

وتم اعتماد القيم الطبيعية التالية لمؤشرات الحديد: الحديد 60-170 ميكروغرام/دل

الفيبريتين للرجال 24-365 نانوغرام/مل

للنساء 11-292 نانوغرام/مل

السعة الرابطة للحديد 240-450 ملغ/دل

إشباع الترانسفيرين 20-50 % عند الرجال

15-50 % عند النساء

النقاط		النقاط	
الهيما توكريت (%)		النبض	
9	0>	5	54≥
2	29,9-20	1	69-55
0	45,9-30	0	109-70
2	59,9-46	1	139-110
9	60<	5	140≤
غلاسكو (0-12 نقطة)		معدل التنفس	
15=- درجة غلاسكو		10	5≥
تعداد الكريات البيض		2	24-11
3	2,9>	2	34-25
0	19,9-3	6	49-35
3	20≤	10	50≤
(A-a) : FIO ₂ <0,5		(A-a) : FIO ₂ ≥0,5	
7	60>	0	200>
0	61≤	2	349-200
PH		3	3500≤
4	7,24>	العمر	
0	7,32-7,25	0	44≥
2	7,59-7,33	2	74-45
4	7,6≤	6	75≤
سوء وظيفة عضو مزمنة، تثبيط مناعي، و:			

دون عمل جراحي	3
عمل جراحي إسعافي	3
عمل جراحي انتخابي	2

الجدول (4): حساب APACHE II Score

حيث (A-a) هي المدروج السنخي الشرياني ويستخدم لتشخيص مصدر نقص الأكسجة وتقييم سلامة الشعيرات الدموية السنخية حيث يقيس الفرق بين التركيز السنخي والتركيز الشرياني للأوكسجين.

و FiO_2 وهو الجزء الكسري للأوكسجين المستنشق (المولي أو الحجمي للأوكسجين الموجود في الغاز المستنشق)

فتح العينين	الكلام	الحركة
عفوي	متوجه	عفوية
استجابة للصوت	مرتبك	تحديد مكان الألم
استجابة للألم	كلمات غير ملائمة	اسحب عن الألم
لا استجابة	كلمات غير مفهومة	فصل قشر
	لا استجابة	فصل مخ
		لا استجابة

الجدول (5): مقياس غلاسكو للوعي

الدراسة الإحصائية والطرق المتبعة:

-تم جمع البيانات وتدوينها وتصنيفها في مجموعات ومن ثم إجراء الإحصاء الوصفي بالاستعانة بجدول ومخططات بيانية تعكس الدراسة بشكل جيد.

-تم إجراء الدراسة الإحصائية من خلال برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (Statistical Package for the Social Sciences) SPSS النسخة ٢٤ واعتبار قيمة

$P \leq 0.05$ قيمة مستوى الدلالة الإحصائية.

-تم استخدام اختبارات Chi-square لدراسة علاقة المتغيرات الفئوية مع حدوث الوفاة.

-تم استخدام اختبارات T-tests للمتغيرات الرقمية ذات التوزيع الطبيعي أو مكافئاتها غير المعيارية للمتغيرات الترتيبية أو الرقمية ذات التوزيع غير الطبيعي، وذلك لدراسة علاقتها مع حدوث الوفاة.

-تم إيجاد الحساسية والنوعية والدقة لمؤشرات الحديد كمنبئ للوفاة باستخدام منحني

Receiver Operator Characteristic (ROC curv)

-مقارنة النتائج التي حصلنا عليها مع النتائج العالمية المتوفرة ومناقشتها

نعرض فيما يأتي نموذجاً للموافقة المستتيرة وللإستمارة التي استخدمت في البحث الملحق (1- 2)

الفصل الثاني: النتائج:

2-1-1- توزيع العينة حسب العمر:

بلغ متوسط عمر المرضى $60,19 \pm 20,60$ سنة وتراوحت الأعمار بين 19 إلى 91 سنة كما يوضح الجدول (6):

المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	أدنى قيمة	أعلى قيمة
60.19	20.60	1.88	19	91

جدول (6): توزيع العينة حسب العمر

2-1-2- توزيع العينة حسب الجنس:

بلغ عدد الذكور 68 مريضاً بنسبة 56,7% وعدد الإناث 52 مريضة بنسبة 43,3% كما يوضح الجدول (7):

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	68	56,7
إناث	52	43,3
المجموع	120	100

الجدول (7): توزيع العينة حسب الجنس

2-1-3- توزيع العينة حسب سبب القبول:

كان أشيع سبب للقبول هو الإنتانات الصدرية بنسبة 66,7% تليها الأسباب القلبية الرئوية بنسبة 13.3% ثم الإنتانات غير الصدرية والأسباب غير القلبية الرئوية بنسبة 10% لكل منهما كما يوضح الجدول (8):

سبب القبول	العدد	النسبة
إنتان صدري	80	66.7
إنتان غير صدري	12	10
قلبي رئوي	16	13.3
أسباب غير قلبية رئوية	12	10
المجموع	120	100

الجدول (8): توزيع العينة حسب سبب القبول

2-1-4- توزيع العينات حسب الأمراض المرافقة:

كانت أشيع الأمراض المرافقة ارتفاع التوتر الشرياني بنسبة 56,6% يليها السكري بنسبة 26,6% يليها القصور الكلوي بنسبة 20% ثم نقص التروية القلبية 10% كما يوضح الجدول (9):

الأمراض المرافقة	العدد	النسبة
التهاب كبد مناعي	2	1.6%
حادث سير	4	3.3%
سكري	32	26.6%
قصور كلية	24	20%
ارتفاع توتر شرياني	68	56.6%
بطارية دائمة	3	2.5%
احتشاء دماغي	8	6.6%
نقص تروية إكليلية	12	10%
قصور قلب	4	3.3%
لا يوجد	24	20%

الجدول (9): توزيع العينة حسب الأمراض المرافقة

5-1-2- توزيع العينة حسب مدة البقاء :

بلغ متوسط الاستشفاء $5,88 \pm 10,53$ يوماً

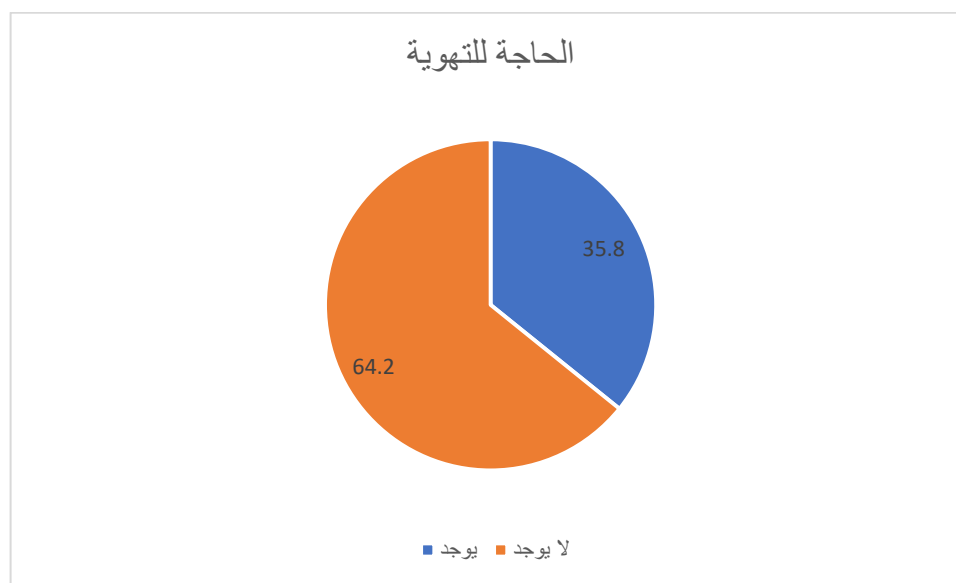
وتراوحت المدة بين 1 إلى 25 يوماً كما يوضح الجدول (10):

المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	أدنى قيمة	أعلى قيمة
10.53	5.88	0.54	1	25

الجدول (10): توزيع العينة حسب الاستشفاء

6-1-2- توزيع العينة حسب الحاجة للتهوية الآلية:

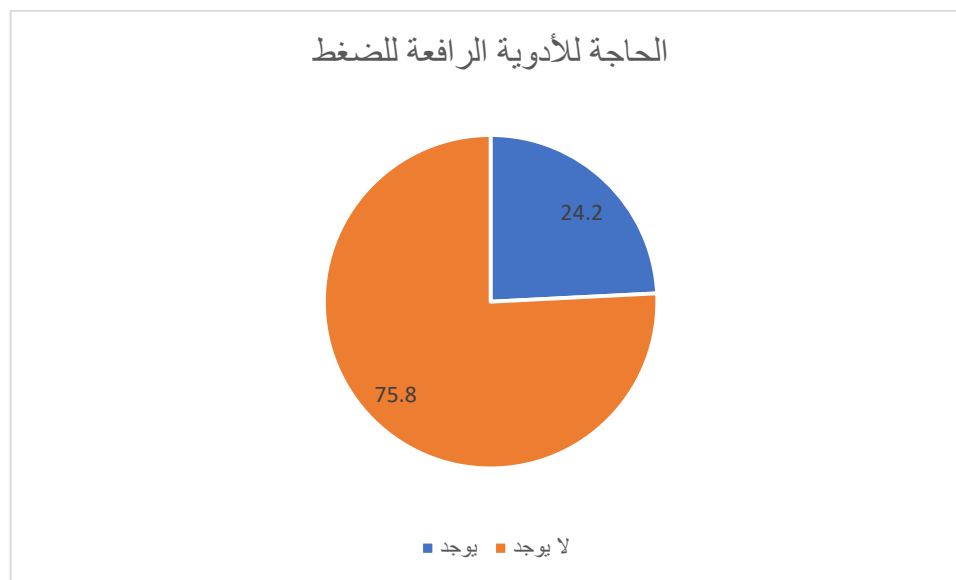
بلغت عدد الحالات التي احتاجت للتهوية 43 حالة بنسبة 35,8% كما يوضح الشكل (3):



الشكل (3): توزيع العينة حسب الحاجة للتهوية الآلية

7-1-2- توزيع العينة حسب الحاجة للأدوية الرافعة للضغط:

بلغ عدد الحالات التي احتاجت للأدوية الرافعة للضغط 29 حالة بنسبة 24,2 كما يوضح الشكل (4):



الشكل (4): توزيع العينة حسب الحاجة للأدوية الرافعة للضغط

2-1-8- توزيع العينة حسب APACHE II Score :

يلغ متوسط APACHE II Score $6,28 \pm 17,28$

وتراوحت القيم من 6 إلى 32 كما يوضح الجدول (11):

المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	أدنى قيمة	أعلى قيمة
17.28	6.28	0.57	6	32

الجدول (11): توزيع العينة حسب APACHE II Score

2-1-9- توزيع العينة حسب تحاليل الدم (CBC, Hb, Plt, Alt, CRP, Cr):

بلغ متوسط WBC (White blood count) $5,11 \pm 11,10$ ألف/ملم³ وكانت أعلى قيمة

22,3 ألف/ملم³ وأخفضها 3 ألف/ملم³

وبلغ متوسط الخضاب Hemoglobin HB $10,16 \pm 2,19$ غ/دل وكانت أعلى قيمة 14 غ/دل وأخفضها 5,2 غ/دل حيث بلغت نسبة المرضى ذوي الخضاب دون 12 %76,6
وبلغ متوسط CRP $23.64 \pm 37,57$ ملغ/ل وكانت أعلى قيمة 163 ملغ/ل وأخفضها 0,7 ملغ/ل كما يوضح الجدول (12):

المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	أدنى قيمة	أعلى قيمة
WBC	11.10	5.11	0.46	22.3
HB	10.16	2.19	0.20	14.0
PLT	214.1	83.93	7.66	337.0
ALT	66.00	147.5	13.46	820.0
Cr	2.71	2.47	0.23	4.40
CRP	23.64	37.57	3.43	163.0

الجدول (12): توزيع العينة حسب تحاليل الدم

2-1-10- توزيع العينة حسب مؤشرات استقلاب الحديد:

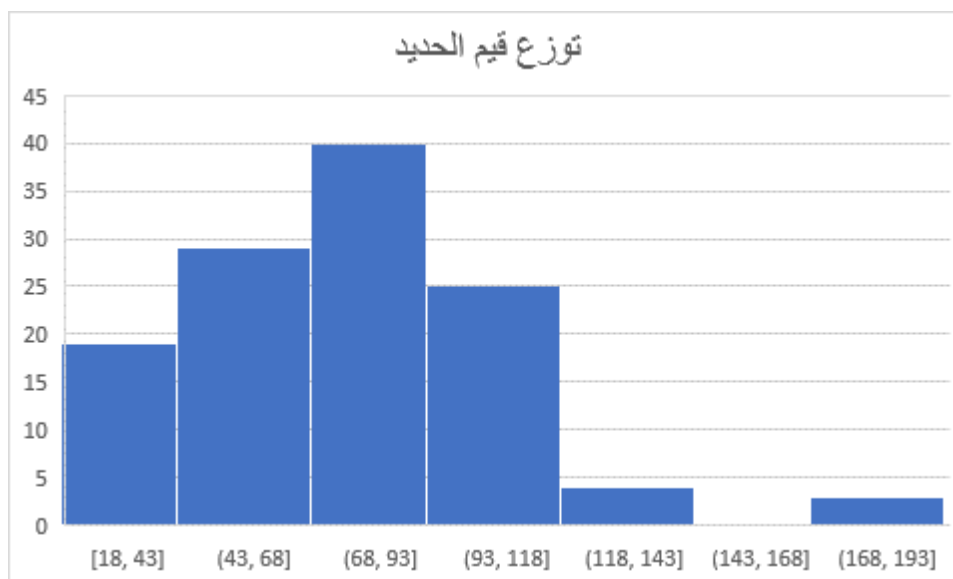
بلغ متوسط الحديد Fe $76,92$ ميكروغرام/دل بانحراف $35,59$ وكانت أعلى قيمة 181 ميكروغرام/دل وأدناها 18 ميكروغرام/دل

بلغ متوسط الفيريتين 1723 نانوغرام/مل بانحراف 3775 وكانت أعلى قيمة نانوغرام/مل 20545 وأدناها 6 نانوغرام/مل

بلغ متوسط TIBC 201 مكغ/دل بانحراف $69,58$ وكانت أعلى قيمة 465 مكغ/دل وأدناها 113 مكغ/دل

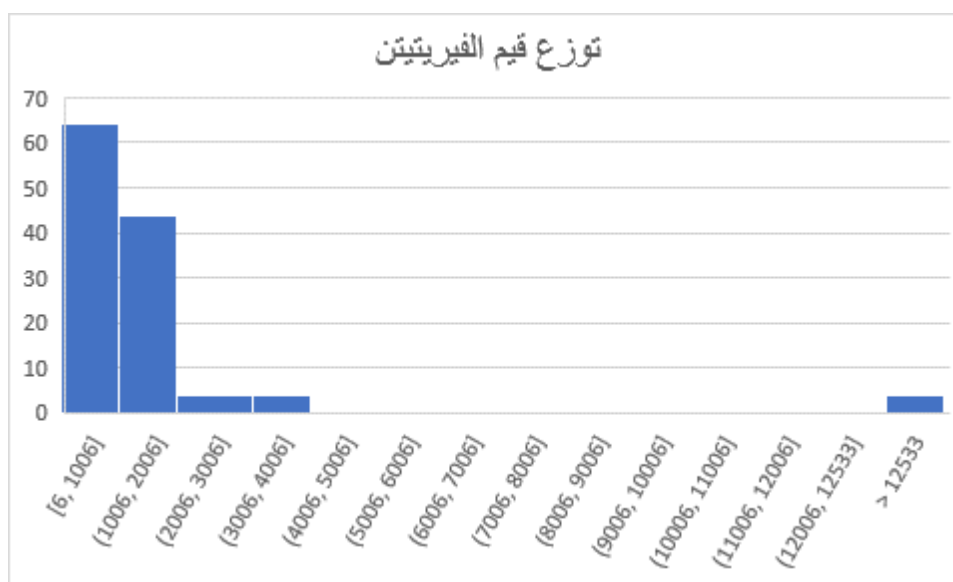
بلغ متوسط TSAT $41,15\%$ بانحراف $22,95$ وكانت أعلى قيمة $89,5\%$ وأدناها $9,5\%$ كما توضح الأشكال (5-6-8-7):

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي



الشكل (5): توزيع قيم الحديد

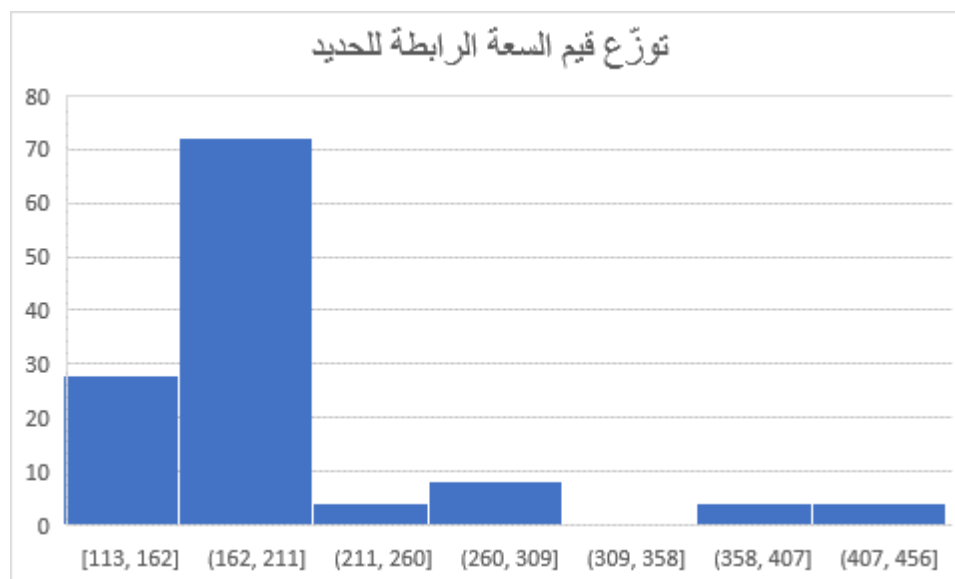
حيث حقق المرضى نسبة 40% ذوي قيم حديد ≥ 60 ميكروغرام/دل



الشكل (6): توزيع قيم الفيريتين

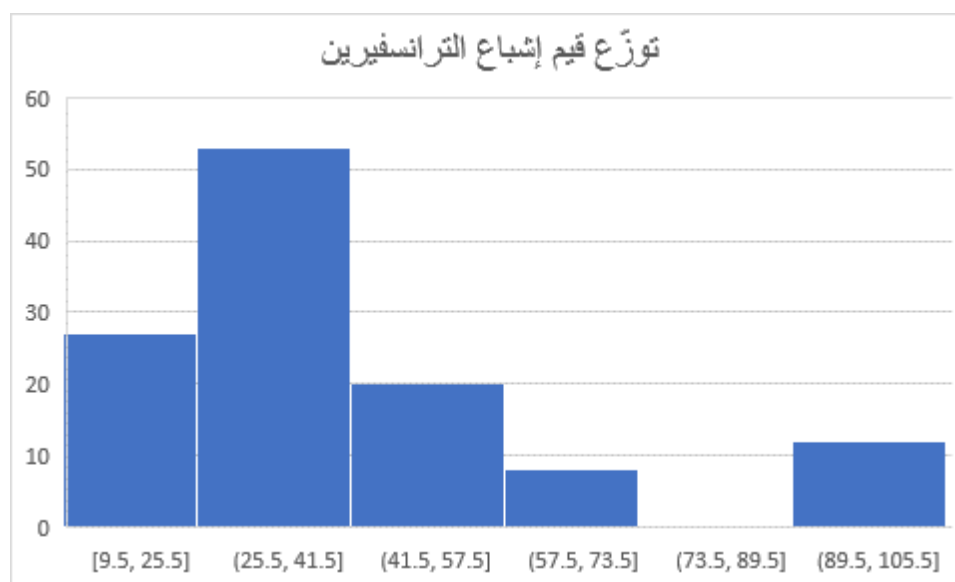
وكانت نسبة المرضى 73,4% ذوي فيريتين فوق 500 نانوغرام/مل

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندي الرفاعي



الشكل (7): توزع قيم السعة الرابطة للحديد

وكان 83,3% من المرضى لديهم السعة الرابطة للحديد تحت القيم الطبيعية



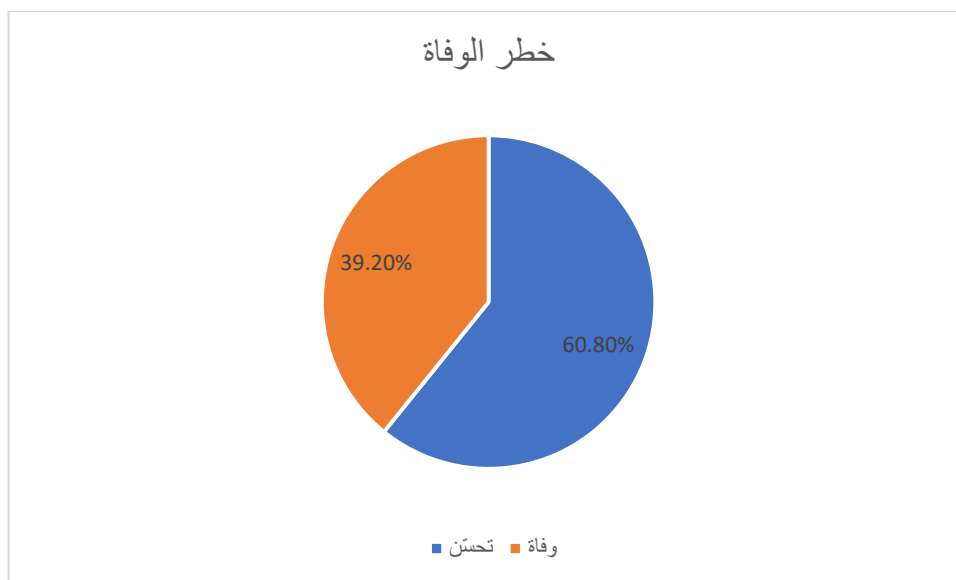
الشكل (8): توزع قيم إشباع الترانسفيرين

وكان 83,3% من المرضى دون 45% و 2,5% دون 2%

وكان 3 مرضى من العينة المدروسة لديهم عوز حديد (الحديد > 60 وإشباع الترانسفيرين > 20) وما تبقى من المرضى لديهم نقص حديد التهابي المنشأ

2-1-11- توزيع العينة حسب خطر الوفاة:

بلغ عدد حالات الوفاة 47 حالة بنسبة 39,2 % وحالات التحسن 73 حالة بنسبة 60,8 % كما يوضح الشكل (9):



الشكل (9): توزيع العينة حسب خطر الوفاة

2-2-1- ارتباط خطر الوفاة بالعمر:

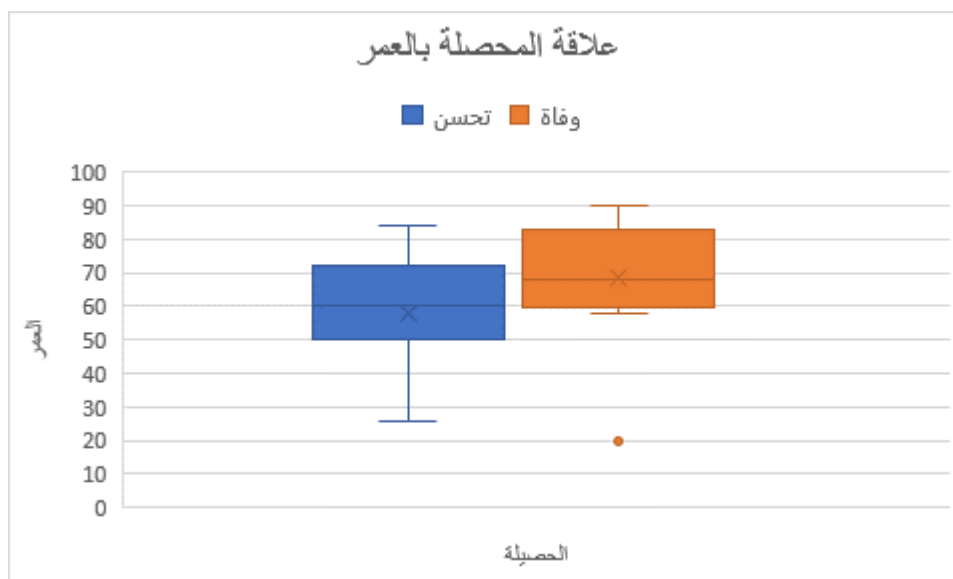
متوسط عمر الوفيات (68.5) أكبر من متوسط عمر المتحسين (58.0) ولمعرفة الأهمية الإحصائية للفرق أجري اختبار T-Test كما يوضح الجدول (13):

خطر الوفاة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
تحسن	73	68.5	17.79	2.10
وفاة	47	58	18.49	2.67

الجدول (13): علاقة خطر الوفاة بالعمر

وبالتالي يوجد فرق إحصائي مهم في العمر، حيث تزداد حالات

الوفاة بزيادة العمر كما يوضح الشكل (10):



الشكل (10): علاقة خطر الوفاة بالعمر

حيث يلاحظ ازدياد نسبة الوفيات بازدياد العمر

2-2-2- دراسة ارتباط الجنس بخطر الوفاة:

كانت نسبة الذكور عند المتوفين 57,45% وعند المتحسنين 56,16%

بينما كانت نسبة الاناث عند الوفيات 42,55% وعند المتحسنين 43,84%

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار Pearson Chi-Square كما يوضح

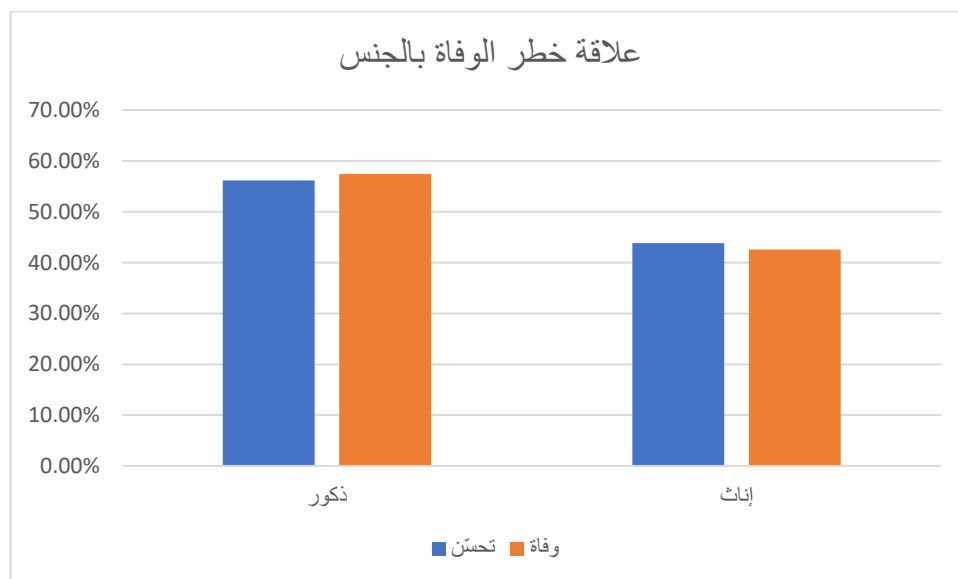
الجدول (14):

خطر الوفاة	الجنس		
	ذكور العدد(النسبة)	اناث العدد(النسبة)	المجموع العدد(النسبة)
تحسن	41 (57.45%)	32 (43.84%)	73 (100%)
وفاة	27 (56.16%)	20 (42.55%)	47 (100%)
المجموع	68 (56.7%)	52 (43.3%)	120 (100%)

الجدول (14): توزيع المتحسنين والمتوفين حسب الجنس

$p\text{-value}=1>0.05$ وبالتالي لا يوجد ارتباط بين الجنس وخطر الوفاة كما يوضح الشكل

(11)



الشكل (11): علاقة خطر الوفاة بالجنس

حيث نلاحظ عدم وجود ارتباط بين المتحسنين والمتوفين

2-2-3- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالاستشفاء:

كان متوسط الاستشفاء عند الوفيات (10,09 يوماً) أصغر من متوسط الاستشفاء عند المتحسنين (10,82 يوماً)

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test

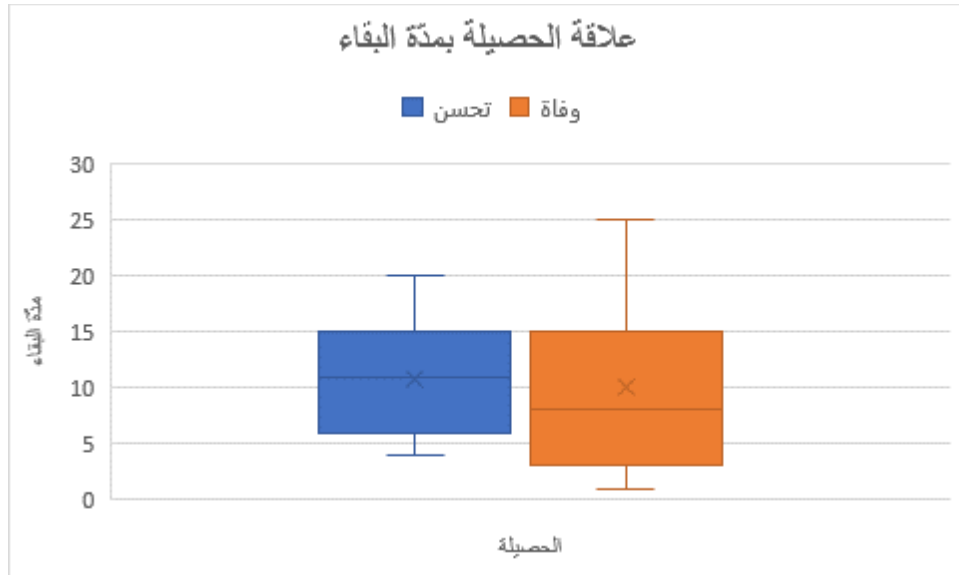
كما يوضح الجدول (15):

خطر الوفاة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
تحسن	73	10.82	5.24	0.61
وفاة	47	10.09	6.79	0.99

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي

الجدول (15): توزيع المتحسين والمتوفين حسب مدة الاستشفاء

وبالتالي لا يوجد فرق إحصائي مهم بين المتحسين والمتوفين بما $p\text{-value}=0.51>0.05$ يتعلق بالاستشفاء (الشكل 12)



الشكل (12): علاقة خطر الوفاة بالاستشفاء

حيث نلاحظ عدم وجود ارتباط بين المتحسين والمتوفين

2-2-4- دراسة ارتباط الحاجة للتهوية الآلية بخطر الوفاة:

كانت نسبة الحاجة للتهوية عند الحالات التي حصل لديها وفاة 65.96%، أكبر منها عند

حالات التحسن 16,44

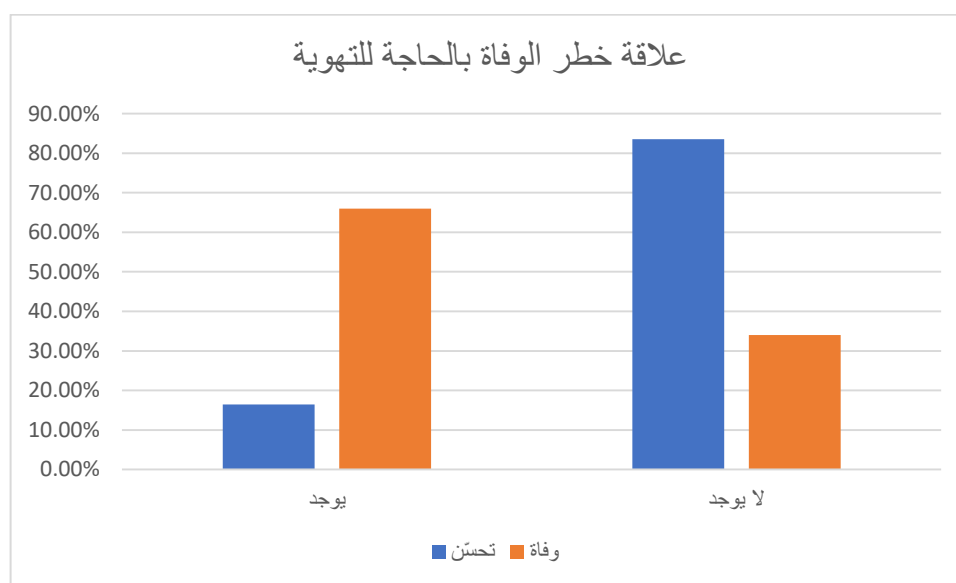
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار Pearson Chi-Square

كما يوضح الجدول (16):

خطر الوفاة		الحاجة للتهوية	
		يوجد	لا يوجد
تحسن	العدد (النسبة)	12 (%16.44)	61 (%83.56)
وفاة	العدد (النسبة)	31 (%65.96)	16 (%34.04)
المجموع	العدد (النسبة)	43 (%35.8)	77 (%65.2)
			120 (%100)

الجدول (16): توزيع المتحسنين والمتوفين حسب الحاجة للتهوية الآلية

بالتالي يوجد فارق إحصائي شديد الأهمية بين المتحسنين والمتوفين بما يتعلق بالحاجة للتهوية الآلية حيث تزداد حالات الوفاة عند وجود حاجة للتهوية كما يوضح الشكل (13):



الشكل (13): علاقة خطر الوفاة بالحاجة للتهوية الآلية

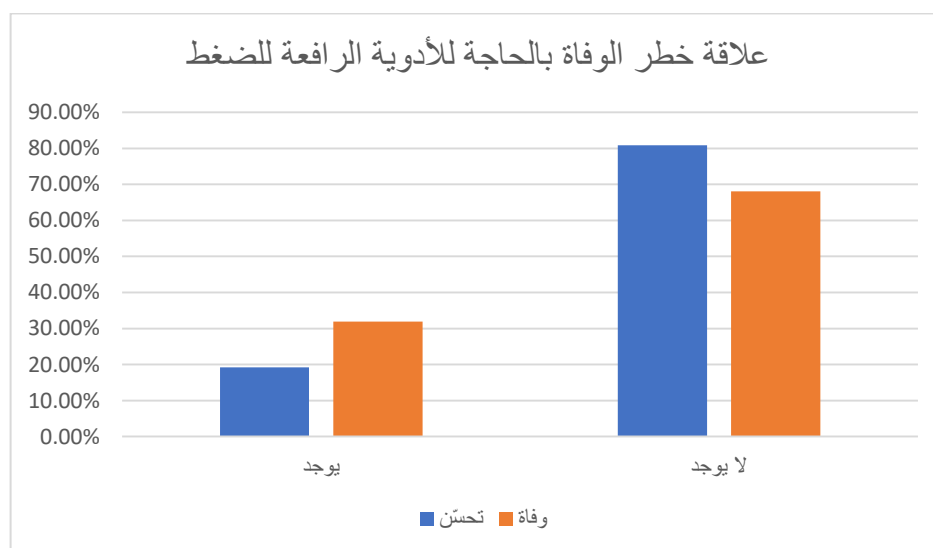
حيث نلاحظ ارتباط بين الحاجة للتهوية الآلية والوفاة

2-2-5- دراسة ارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بخطر الوفاة:

كانت نسبة الحاجة للأدوية الرافعة للضغط عند الحالات التي حصل لديها وفاة 31,91%، أكبر منها عند حالات التحسن 19,18% كما يوضح الجدول (17)، ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار Pearson Chi-Square:

الحاجة للأدوية الرافعة للضغط			خطر الوفاة	
المجموع	لا يوجد	يوجد	العدد (النسبة)	تحسن
73 (100%)	59 (80.82%)	14 (19.18%)		
47 (100%)	32 (68.09%)	15 (31.91%)		وفاة
120 (100%)	91 (75.8%)	29 (24.2%)		المجموع

الجدول (17): توزيع المتحسنين والمتوفين حسب الحاجة للأدوية الرافعة للضغط



الشكل (14): علاقة خطر الوفاة بالحاجة للأدوية الرافعة للضغط

بالتالي $p\text{-value}=0.129>0.05$ لا يوجد فارق إحصائي بما يتعلق بالحاجة للأدوية الرافعة للضغط كما يوضح الشكل (14)

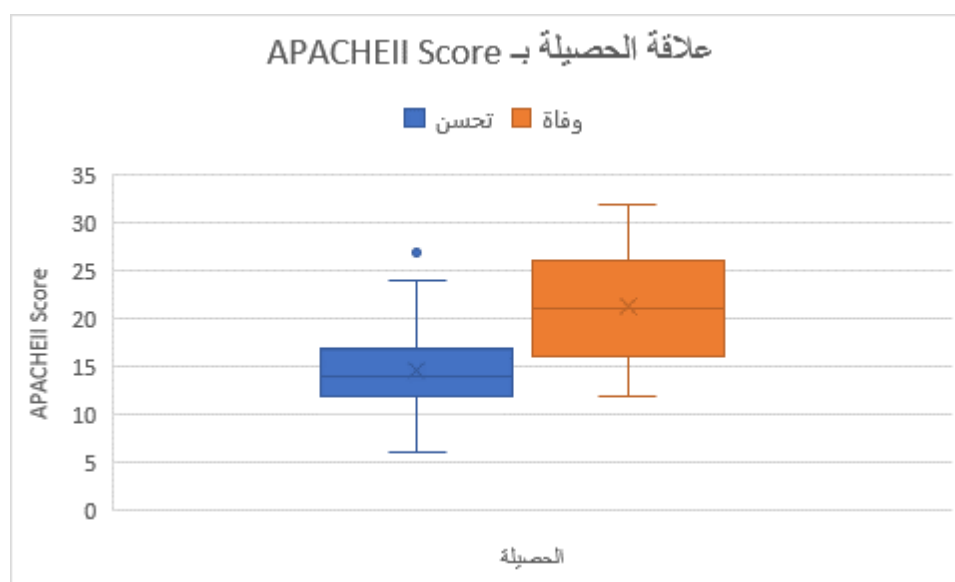
2-2-6- دراسة ارتباط APACHEII Score بخطر الوفاة:

كان متوسط APACHEII Score عند الوفيات 21,23 أكبر منه عند المتحسين 14,71 ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test كما يوضح الجدول (18):

خطر الوفاة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
تحسن	73	14.71	5.24	0.61
وفاة	47	21.23	5.97	0.87

الجدول (18): توزيع المتحسين والمتوفين حسب معدل apache II

بالتالي $p\text{-value}=0.0001<0.05$ يوجد فارق شديد الأهمية إحصائياً بين المتحسين والمتوفين بما يتعلق بـ APACHEII Score، حيث تزداد حالات الوفاة عند قيم APACHEII Score المرتفعة كما يوضح الشكل (15):



الشكل (15): علاقة خطر الوفاة بـ APACHEII

2-2-7- دراسة ارتباط خطر الوفاة بتعداد الكريات البيض WBC:

كان متوسط WBC عند الوفيات $11,34 \times 10^3/\text{مم}^3$ أكبر منه عند المتحسين $10,95 \times 10^3/\text{مم}^3$

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test.

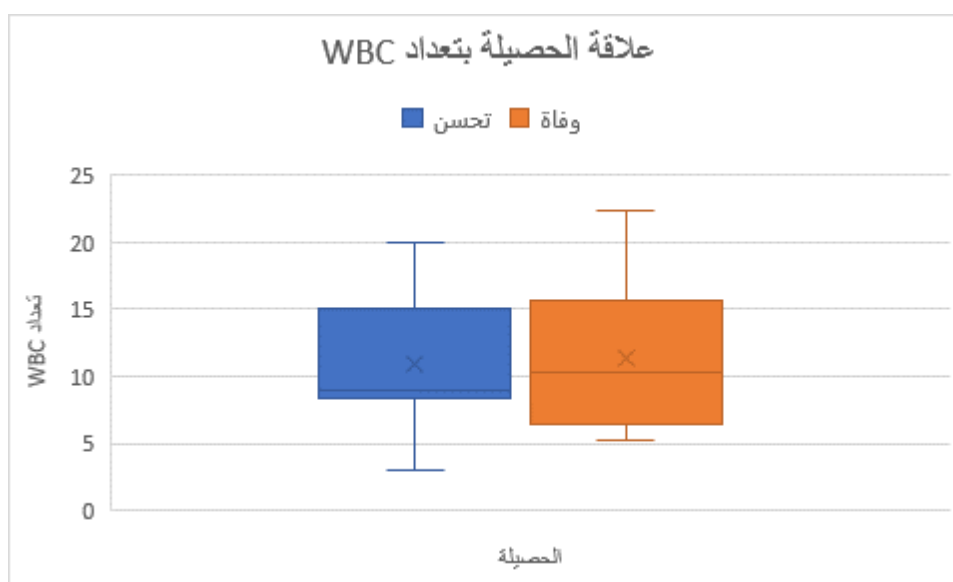
كما يوضح الجدول (19):

خطر الوفاة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
تحسن	73	10.95	5.19	0.61
وفاة	47	11.34	5.03	0.73

الجدول (19): توزيع المتحسين والمتوفين حسب تعداد الكريات البيض

$P\text{-value}=0.68 > 0.05$ بالتالي لا يوجد فرق إحصائي مهم بين المتحسين والمتوفين بما

يتعلق بتعداد الكريات البيض كما يوضح الشكل (16):



الشكل (16): علاقة خطر الوفاة بتعداد الكريات البيض

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين -أ. الجندلي الرفاعي

حيث نلاحظ عدم وجود ارتباط ل WBC بالوفيات

2-2-8- دراسة ارتباط خطر الوفاة بخضاب الدم:

كان متوسط الخضاب HB عند الوفيات 10,09 غ/دل أصغر منه عند المتحسنين 10.20 غ/دل

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test.

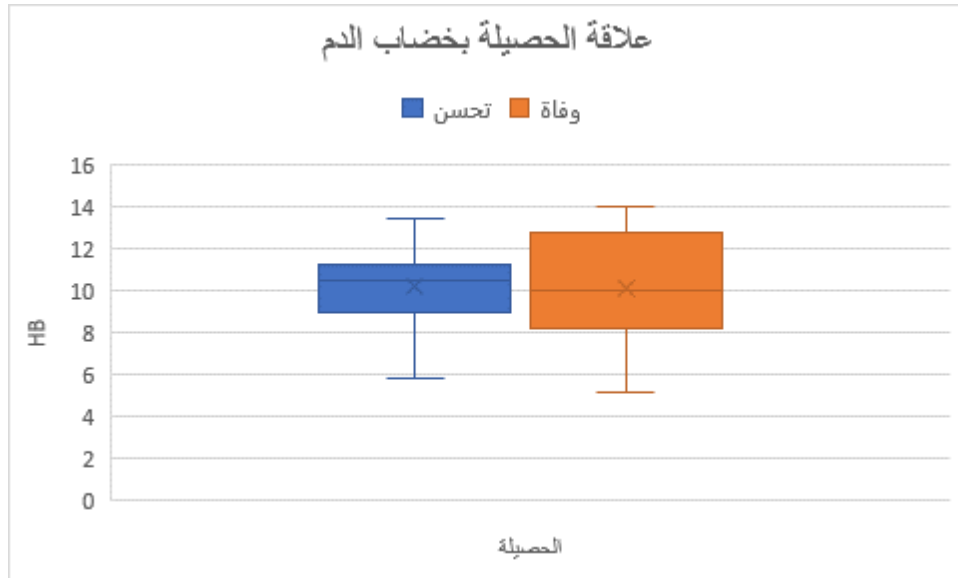
كما يوضح الجدول (20):

خطر الوفاة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
تحسن	73	10.20	1.91	0.22
وفاة	47	10.09	2.59	0.38

الجدول (20): توزيع المتحسنين والمتوفين حسب خضاب الدم

$P\text{-value}=0.78>0.05$ بالتالي لا يوجد فارق إحصائي مهم بين المتحسنين والمتوفين بما

يتعلق بخضاب الدم كما يوضح الشكل (17):



الشكل (17): علاقة خطر الموت بخضاب الدم

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين -أ. الجندلي الرفاعي

حيث نلاحظ عدم وجود ارتباط هام بينهما

2-2-9- دراسة ارتباط خطر الوفاة بتعداد الصفيحات:

كان متوسط الصفيحات PLT عند الوفيات $204,1 \times 10^3/\text{مم}^3$ أصغر منه عند المتحسين $220,6 \times 10^3/\text{مم}^3$

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test.

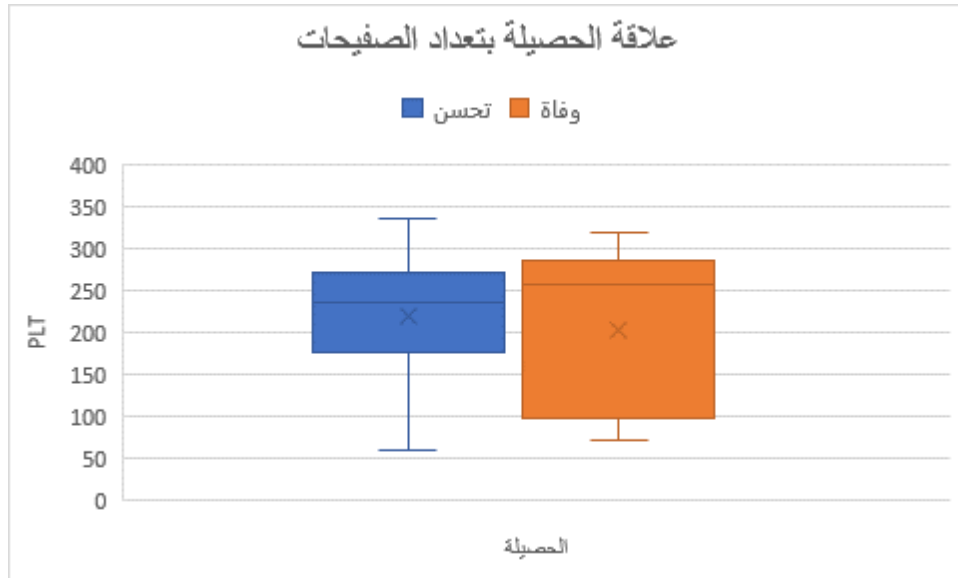
كما وضع الجدول (21):

خطر الوفاة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
تحسن	73	220.6	77.78	9.10
وفاة	47	204.1	92.66	13.52

الجدول (21): توزيع المتحسين والمتوفين حسب تعداد الصفيحات

P-value=0.29>0.05 بالتالي لا يوجد فرق إحصائي مهم بين المتحسين والمتوفين بما

يتعلق بعدد الصفيحات كما يوضح الشكل (18):



الشكل (18): علاقة خطر الوفاة بتعداد الصفيحات حيث نلاحظ غياب الارتباط بينهما

2-2-10- دراسة ارتباط خطر الوفاة بانزيم ناقلة أمين الألانين ALT:

كان متوسط ALT عند الوفيات 38.98 وحدة/ل أصغر منه عند المتحسين 83.4 وحدة/ل

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري T-test.

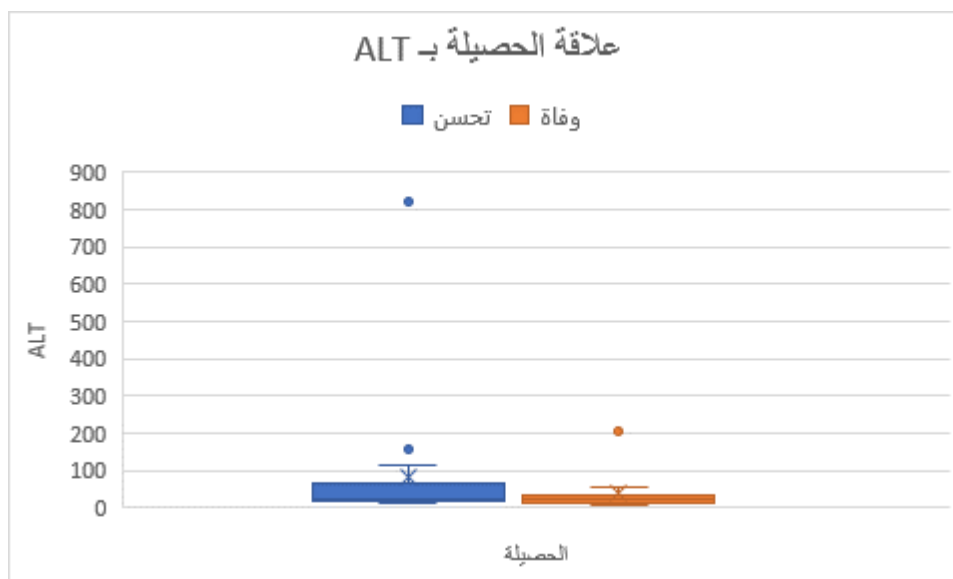
كما يوضح الجدول (22):

خطر الوفاة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
تحسن	73	83.4	182.8	21.39
وفاة	47	38.98	52.34	7.64

الجدول (22): توزيع المتحسين والمتوفين بما يتعلق ب ALT

P-value=0.108>0.05 بالتالي لا يوجد فارق إحصائي بين المتحسين والمتوفين بما يتعلق

ب ALT كما يوضح الشكل (19):



معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي

الشكل (19): علاقة خطر الوفاة ب ALT حيث نلاحظ غياب الارتباط بينهما

2-2-11-دراسة ارتباط خطر الوفاة بالكرياتينين Cr:

كان متوسط Cr عند الوفيات 3,35 ملغ/دل أكبر منه عند المتحسين 2,49 ملغ/دل

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test

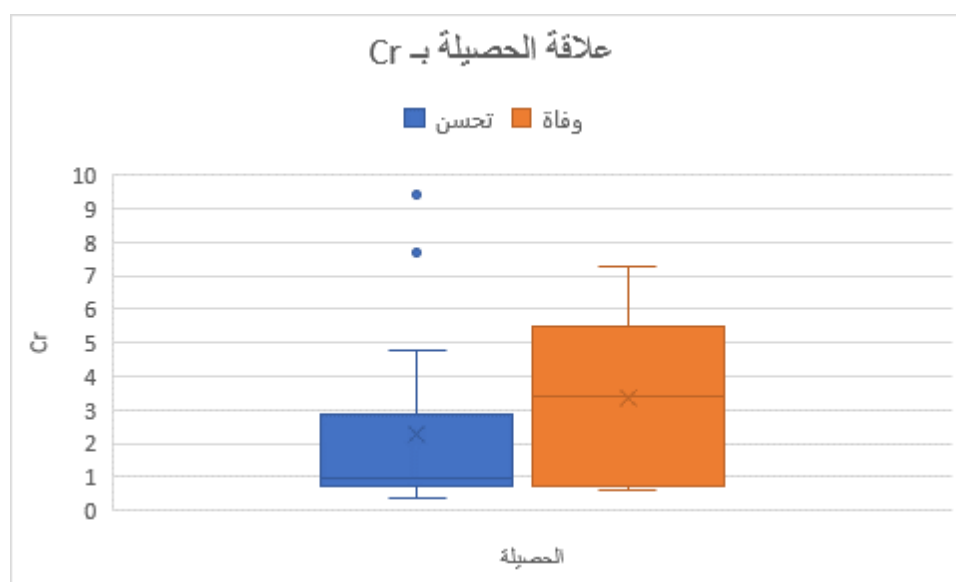
كما يوضح الجدول (21):

خطر الوفاة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
تحسن	73	2,29	2,49	0,29
وفاة	47	3,35	2,33	0,34

الجدول (21): توزيع المتحسين والمتوفين حسب Cr

P-value=0.021<0.05 بالتالي يوجد فرق إحصائي جوهري بين المتحسين والمتوفين بما

يتعلق ب Cr. حيث تزداد نسبة الوفيات بازدياد قيم الكرياتينين كما يوضح الشكل (20):



الشكل (20): علاقة خطر الوفاة ب Cr

حيث نلاحظ ازدياد الوفيات بازدياد قيم Cr

2-2-12- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالبروتين الارتكاسي (C) CRP :

كان متوسط CRP عند الوفيات 28 ملغ/دل أكبر منه عند المتحسين 20,83 ملغ/ل

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test

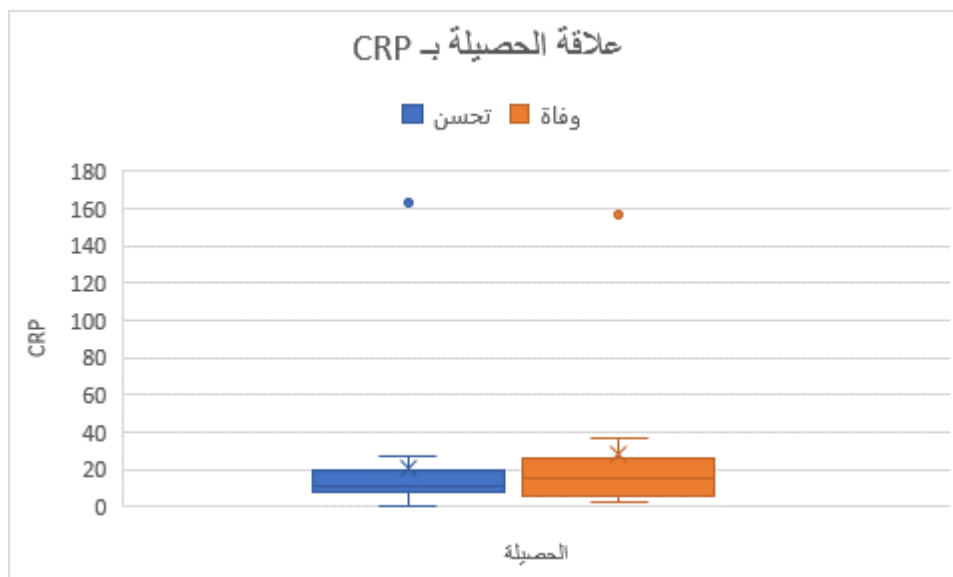
كما يوضح الجدول (24):

خطر الوفاة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
تحسن	73	20.83	35.29	4.13
وفاة	47	28.00	40.88	5.96

الجدول (24): توزيع المتحسين والمتوفين حسب CRP

P-value=0.31>0.05 بالتالي لا يوجد فارق إحصائي بين المتحسين والمتوفين بما يتعلق

ب CRP كما يوضح الشكل (21):



الشكل (21): علاقة خطر الوفاة ب CRP حيث نلاحظ غياب الارتباط بينهما

2-2-12- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالحديد Fe:

كان متوسط الحديد عند الوفيات 58,66 ميكروغرام/دل وهي دون القيم الطبيعية للحديد وأصغر منه عند المتحسين 88,67 ميكروغرام/دل

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test

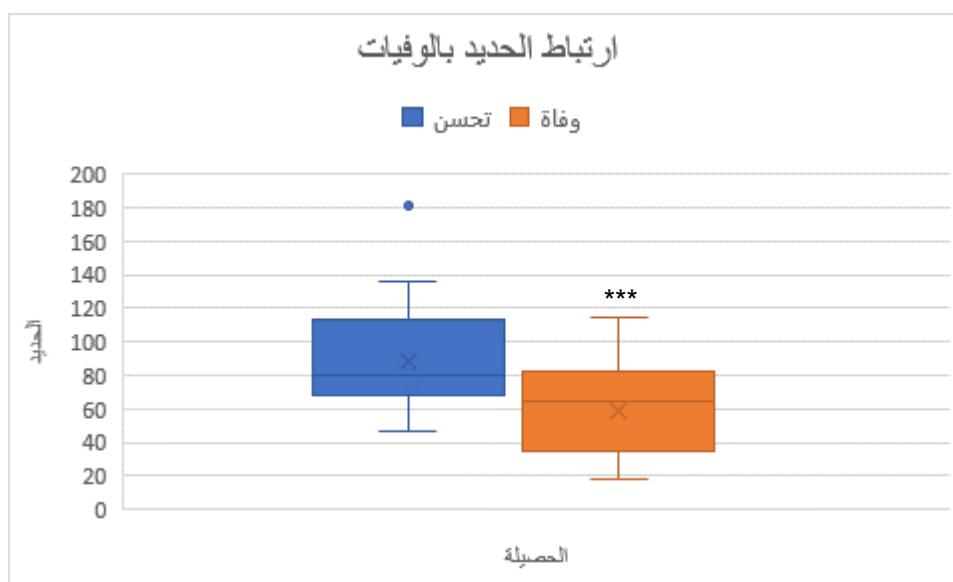
كما يوضح الجدول (25):

خطر الوفاة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
تحسن	73	88.67	34,07	3,99
وفاة	47	58.66	30,02	4,38

الجدول (25): توزيع المتحسين والمتوفين حسب الحديد

$P\text{-value}=0.0001<0.05$ بالتالي يوجد فارق إحصائي شديد الأهمية لـ Fe بين المتحسين

والمتوفين حيث نلاحظ ازدياد الوفيات بانخفاض قيم الحديد كما يوضح الشكل (22):

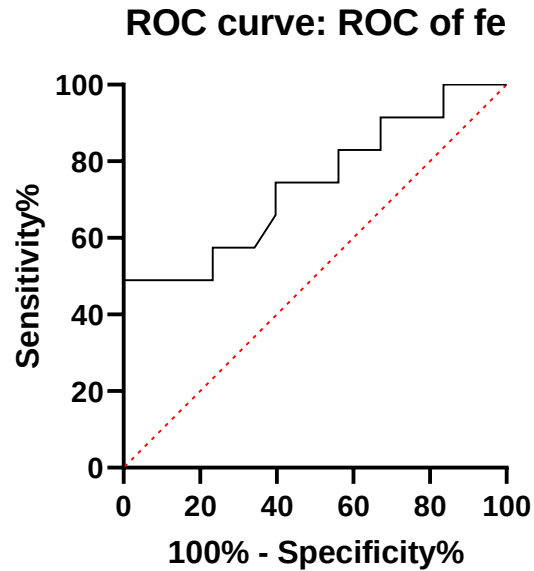


الشكل (22): علاقة خطر الحديد بالوفاة

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي

***: فارق جوهري شديد الأهمية بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة الطبيعية ($Pvalue < 0.001$)

ولتقييم قدرة الحديد كمنبئ فيما يتعلق بالوفيات تم رسم منحنى روك وحساب الحساسية والنوعية والقيمة الحدية:



الشكل (23): منحنى روك لعلاقة الوفيات بالحديد

المسافة تحت المنحني Area under the curve:

AUC (with 95%CI) = 0,7389 (0,6440-0,8337) → Fair test

P value = 0,0001 < 0,05

وبالتالي الحديد منبئ جيد ومهم بما يتعلق بالوفيات

حساب القيمة الحدية:

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي

	الحساسية	النوعية
< 21.00	8.511	100.0
< 25.50	17.02	100.0
< 31.00	23.40	100.0
< 37.00	31.91	100.0
< 42.00	40.43	100.0
< 46.00	48.94	100.0
< 47.50	48.94	94.52
< 49.50	48.94	89.04
< 52.50	48.94	83.56
< 55.50	48.94	78.08
< 61.00	48.94	76.71
< 66.50	57.45	76.71
< 69.50	57.45	71.23
< 73.00	57.45	65.75
< 75.50	65.96	60.27
< 77.00	74.47	60.27
< 79.00	74.47	54.79
< 81.50	74.47	43.84
< 84.00	82.98	43.84
< 89.00	82.98	38.36

الجدول (26): تحديد القيمة الحدية للحديد

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحدية 47,50 ميكروغرام/دل تحقق أعلى حساسية ونوعية

الحساسية = 48,94%

النوعية = 94.52%

2-2-14- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالفيريتين:

كان متوسط الفيريتين عند الوفيات 1062 نانوغرام/مل أصغر منه عند المتحسين 2087 نانوغرام/مل

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test

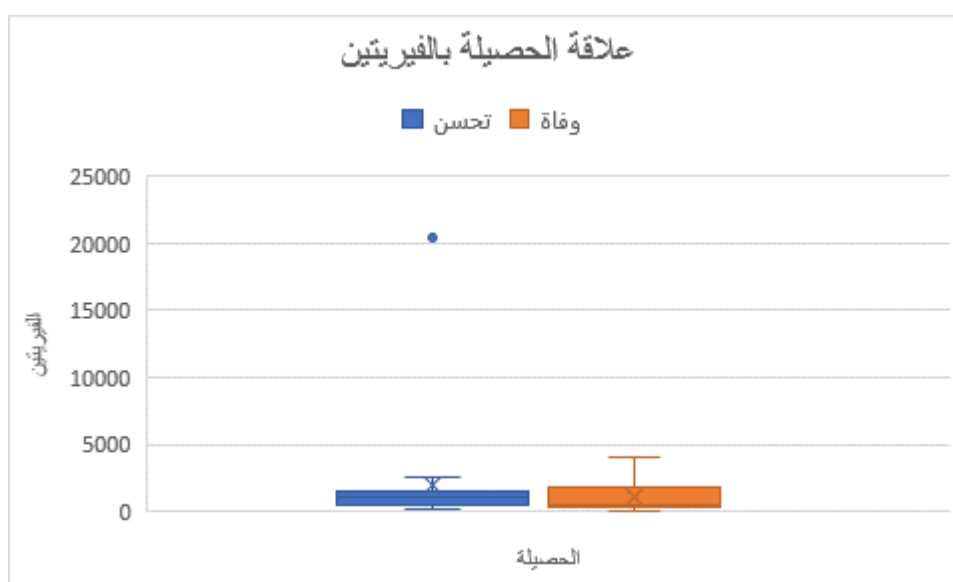
كما يوضح الجدول (27):

خطر الوفاة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
تحسن	73	2087	4518	528.8
وفاة	47	1062	1102	160.8

الجدول (27): توزيع المتحسنين والمتوفين حسب الفيريتين

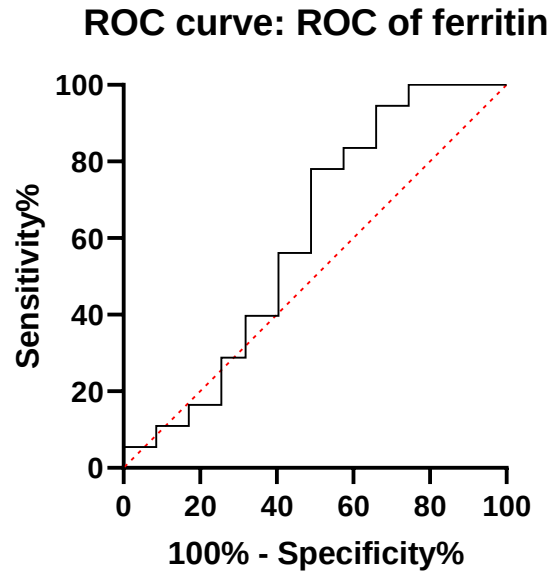
P-value=0.13>0.05 بالتالي لا يوجد فرق إحصائي هام للفيريتين بين المتحسنين

والمتوفين كما يوضح الشكل (24):



الشكل (24): علاقة خطر الوفاة بالفيريتين حيث نلاحظ غياب الارتباط بينهما

ولتقييم قدرة الفيريتين كمنبئ فيما يتعلق بالوفيات تم رسم منحني روك وحساب الحساسية والنوعية والقيمة الحدية:



الشكل (25): منحنى روك لعلاقة الوفاة بالفيريتين

المسافة تحت المنحني Area under the curve:

AUC (with 95%CI) = 0,6013 (0,4885-0,7140) → poor test

P value = 0,0617 > 0,05

وبالتالي الفيريتين منبئ ضعيف وغير مهم بما يتعلق بالوفيات

حساب القيمة الحدية:

	الحساسية	النوعية
> 261.3	94.52	34.04
> 331.3	89.04	34.04
> 409.5	83.56	34.04
> 432.5	83.56	42.55
> 470.5	78.08	42.55
> 503.7	78.08	51.06
> 516.2	72.60	51.06
> 539.0	67.12	51.06
> 630.5	61.64	51.06
> 732.5	56.16	51.06
> 1482	28.77	74.47
> 832.4	56.16	59.57

الجدول (28): تحديد القيمة الحدية للفيريتين

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحديدية 503,7 نانو غرام/مل تحقق أعلى حساسية ونوعية

أي إذا كانت قيم الفيريتين يساوي 503,7 تكون حساسيته ونوعيته في التنبؤ بالوفيات:

الحساسية = 87,08%

النوعية = 51,06%

2-2-15- دراسة ارتباط خطر الوفاة بالسعة الرابطة للحديد TIBC:

كان متوسط TIBC عند الوفيات 202,5 مكغ/دل أكبر منه عند المتحسين 200 مكغ/دل وكلا

القيمتين أقل من القيمة الطبيعية لـ TIBC

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test

كما يوضح الجدول (29):

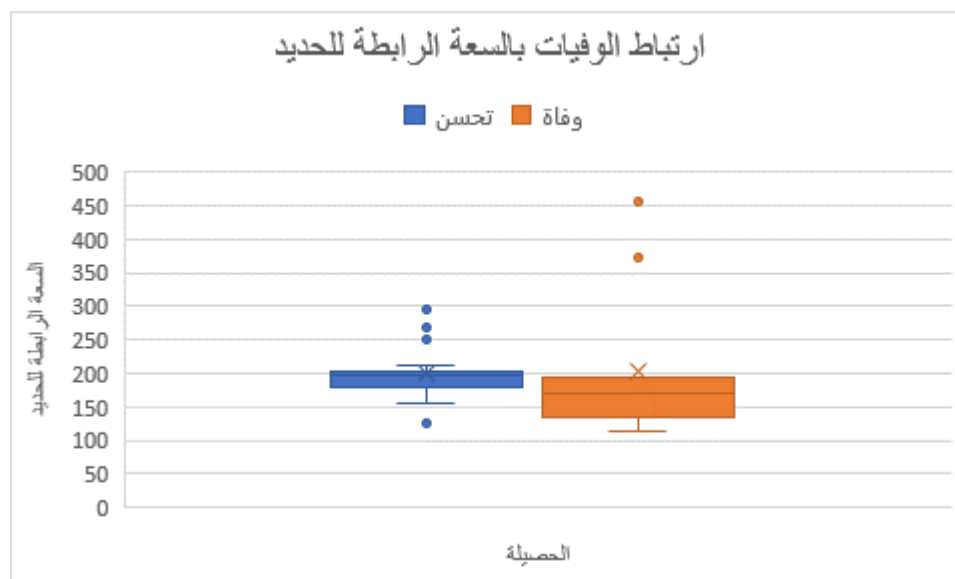
خطر الوفاة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
تحسن	73	200.0	38,87	4,55
وفاة	47	202,5	100,8	14,70

الجدول (29): توزيع المتحسين والمتوفين حسب TIBC

$P\text{-value}=0.85>0.05$ بالتالي لا يوجد فارق إحصائي هام بـ TIBC بين المتحسين

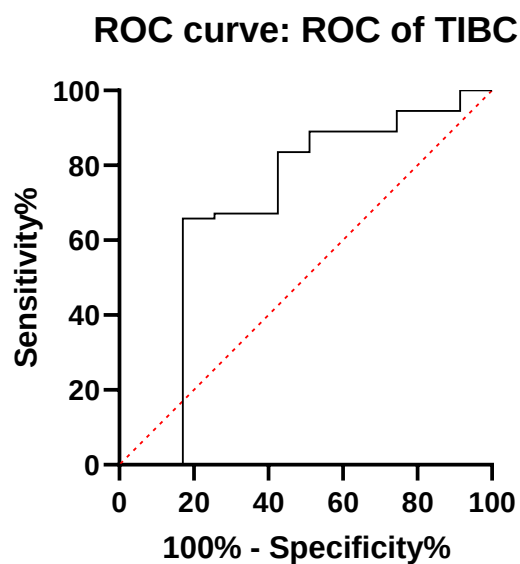
والمتوفين كما يوضح الشكل (26):

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي



الشكل (26): علاقة خطر الوفاة ب TIBC حيث نلاحظ غياب الارتباط بينهما

ولتقييم قدرة TIBC كمنبئ فيما يتعلق بالوفيات تم رسم منحنى روك وحساب الحساسية والنوعية والقيمة الحدية:



الشكل (27): منحنى روك لعلاقة الوفيات بالسعة الرابطة للحديد

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي

المسافة تحت المنحني :Area under the curve

AUC (with 95%CI) =0,6957 (0,5876-0,8038)

P value=0,0003<0,05

وبالتالي TIBC منبئ جيد بما يتعلق بالوفيات

حساب القيمة الحدية:

	الحساسية	النوعية
> 169.5	83.56	57.45
> 174.5	78.08	57.45
> 179.5	72.60	57.45
> 180.5	67.12	57.45
> 181.5	67.12	65.96
> 182.5	67.12	74.47
> 188.0	65.75	74.47
> 194.0	65.75	82.98
> 196.0	60.27	82.98
> 197.5	54.79	82.98
> 198.5	49.32	82.98
> 199.5	43.84	82.98
> 201.5	38.36	82.98
> 203.5	32.88	82.98
> 207.5	21.92	82.98

الجدول (30): تحديد القيمة الحدية للسعة الرابطة للحديد

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحدية 194 ملغ/دل تحقق أعلى حساسية ونوعية

أي إذا كانت قيم TIBC يساوي 194 تكون حساسيته ونوعيته في التنبؤ بالوفيات:

الحساسية = 65,75%

النوعية = 82,98%

2-2-16- دراسة ارتباط خطر الوفاة بإشباع الترانسفيرين TSAT:

كان متوسط TAST عند الوفيات 26,34% أصغر منه عند المتحسنين 50,68%

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test

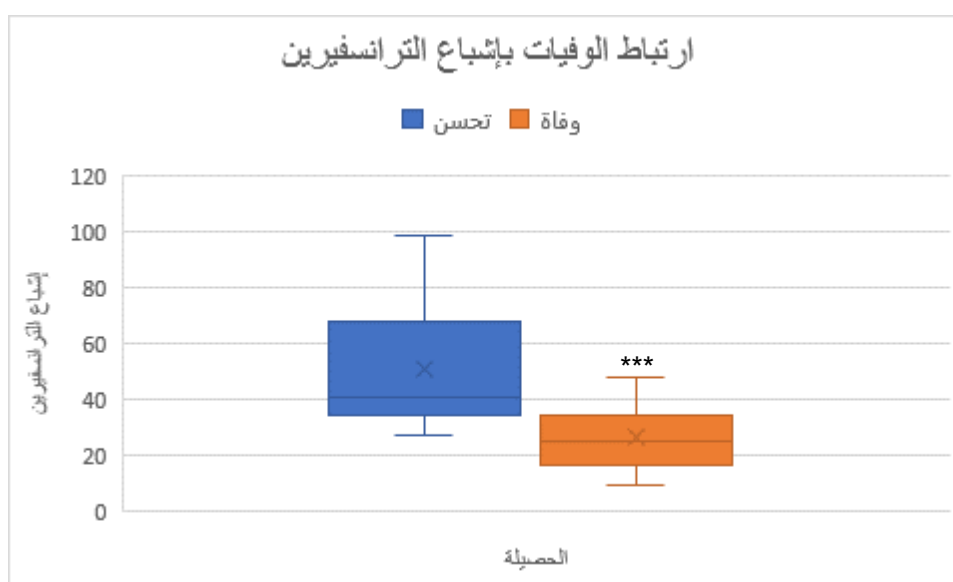
كما يوضح الجدول (31):

خطر الوفاة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
تحسن	73	50,68	23,27	2,72
وفاة	47	26,34	12,12	1,77

الجدول (31): علاقة خطر الوفاة بإشباع الترانسفيرين

بالآتالي يوجد فارق إحصائي شديد الأهمية ل TSAT بين

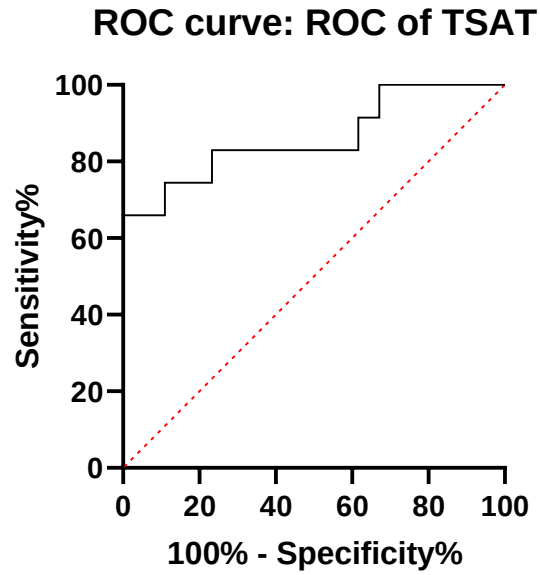
المتحسنين والمتوفين كما يوضح الشكل (28)



الشكل (28): علاقة خطر الوفاة بإشباع الترانسفيرين

*** : فارق جوهري شديد الأهمية بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة الطبيعية (Pvalue<0.001)

ولتقييم قدرة TSAT كمنبئ بما يتعلق بالوفيات تم رسم منحنى روك وحساب الحساسية والنوعية والقيمة الحدية :



الشكل (29): منحنى روك لعلاقة إشباع الترانسفيرين بالوفيات

المسافة تحت المنحني Area under the curve:

AUC (with 95%CI) = 0,8613 (0,7878-0,9348) → Good test

P value = 0,0001 < 0,05

وبالتالي TSAT منبئ جيد ومهم بما يتعلق بالوفيات

حساب القيمة الحدية:

النوعية	الحساسية	
100.0	40.43	< 24.23
100.0	48.94	< 24.73
100.0	57.45	< 26.05
100.0	65.96	< 26.96
94.52	65.96	< 27.76
89.04	65.96	< 29.75
89.04	74.47	< 31.03
83.56	74.47	< 31.07
78.08	74.47	< 32.68
76.71	74.47	< 34.31
76.71	82.98	< 34.41
71.23	82.98	< 35.74
65.75	82.98	< 38.00

الجدول (32): القيمة الحدية لإشباع الترانسفيرين

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحديدية 27,76% تحقق أعلى حساسية ونوعية

أي إذا كانت قيم TSAT يساوي 27,76% تكون حساسيته ونوعيته في التنبؤ بالوفيات:

الحساسية = 65,96%

النوعية = 96,52%

2-3-دراسة ارتباط الحاجة للتهوية الآلية بمؤشرات الحديد:

2-3-1-دراسة ارتباط الحاجة للتهوية الآلية بـ Fe:

بلغ متوسط الحديد 66,65 عند المرضى الذين احتاجوا للتهوية الآلية أصغر منه عند المرضى

الذين لم يحتاجوا 81,53 ميكروغرام/دل

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test

كما يوضح الجدول (33):

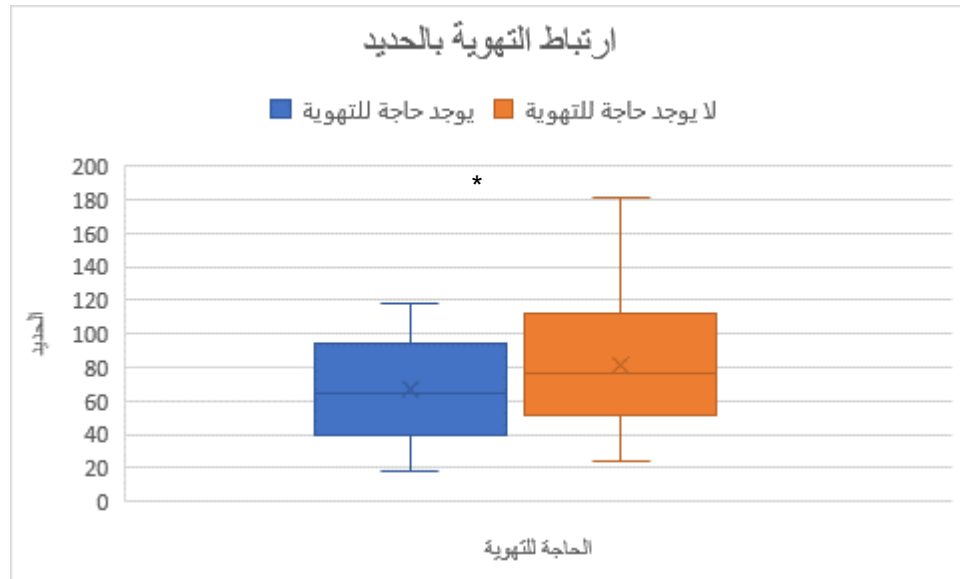
الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	المتوسط	العدد	الحاجة للتهوية
4.80	31.46	66.65	43	يوجد
4,02	35.29	81.53	77	لا يوجد

الجدول (33): توزع الحاجة للتهوية الآلية حسب الحديد

P-value=0.0232<0.05 بالتالي يوجد فارق إحصائي جوهري بين الحاجة للتهوية الآلية

و Fe كما يوضح الشكل (30):

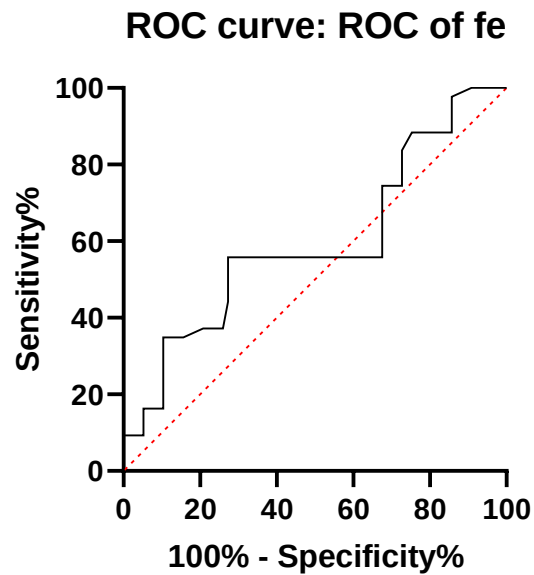
معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي



الشكل (30): علاقة التهوية الآلية بالحديد

*: فارق جوهري بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة الطبيعية ($P < 0.05$)

ولتقييم قدرة الحديد كمنبئ في الحاجة للتهوية الآلية تم رسم منحنى روك وحساب الحساسية والنوعية والقيمة الحدية:



الشكل (31): منحنى روك لتحديد علاقة التهوية الآلية بالحديد

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي

المسافة تحت المنحني Area under the curve:

AUC (with 95%CI) =0,5945 (0,4841-0,7050) → Fail test

P value=0,0867>0,05

وبالتالي الحديد منبئ سيء وغير مهم بما يتعلق بالحاجة للتهوية الآلية

حساب القيمة الحدية

	النوعية	الحساسية
< 21.00	100.0	9.302
< 25.50	94.81	9.302
< 31.00	94.81	16.28
< 37.00	89.61	16.28
< 42.00	89.61	25.58
< 46.00	89.61	34.88
< 47.50	84.42	34.88
< 49.50	79.22	37.21
< 52.50	74.03	37.21
< 55.50	72.73	44.19
< 61.00	72.73	46.51
< 66.50	72.73	55.81
< 69.50	68.83	55.81
< 73.00	63.64	55.81
< 75.50	51.95	55.81
< 77.00	46.75	55.81

الجدول (34): القيمة الحدية للحديد

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحدية 46 ميكروغرام/دل تحقق أعلى حساسية ونوعية

أي إذا كانت قيم الحديد يساوي 46 تكون حساسيته ونوعيته في التنبؤ:

الحساسية = 34,88%

النوعية = 89,61%

2-3-2- دراسة ارتباط الحاجة للتهوية الآلية بالفيريتين:

بلغ متوسط الفيريتين 1249 نانوغرام/مل عند المرضى الذين احتاجوا للتهوية الآلية أصغر منه عند الذين لم يحتاجوا 1930 نانوغرام/مل

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test

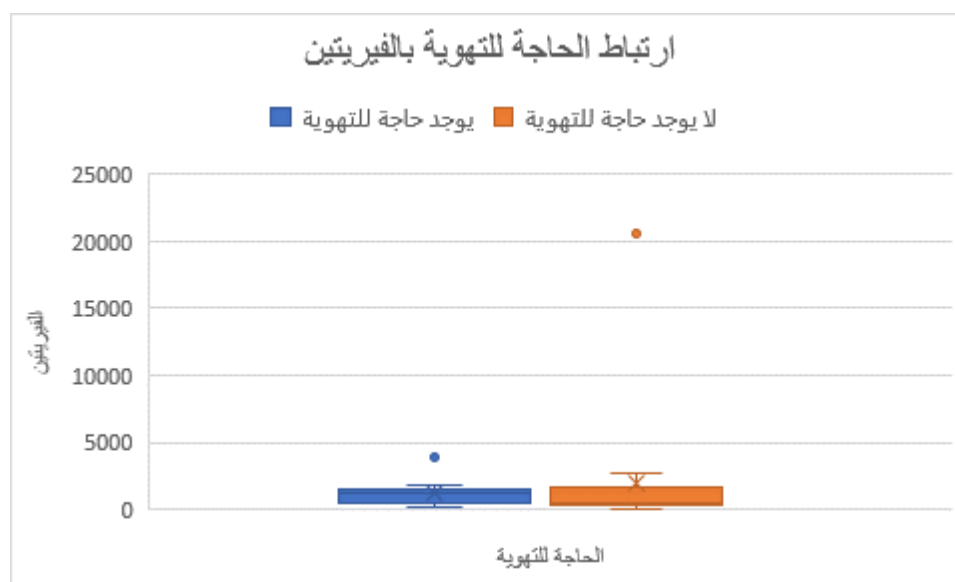
كما يوضح الجدول (35):

الحاجة للتهوية	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
يوجد	43	1249	1024	156,1
لا يوجد	77	1930	4441	506,1

الجدول (35): توزيع الحاجة للتهوية الآلية حسب الفيريتين

$P\text{-value}=0.3246>0.05$ بالتالي لا يوجد فارق إحصائي بين الذين احتاجوا للتهوية الآلية

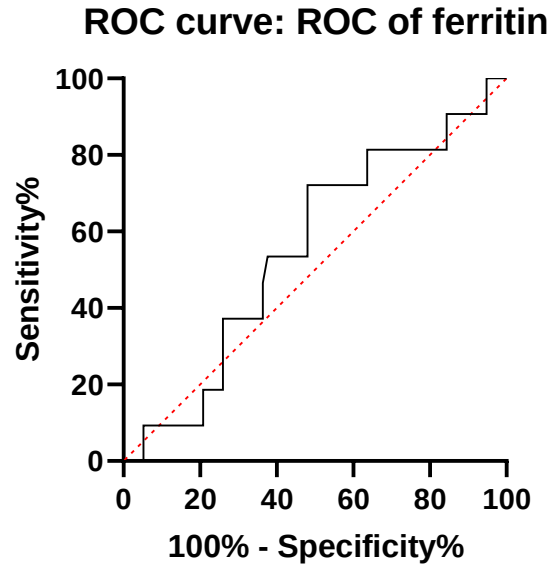
ولم يحتاجوا وبين الفيريتين كما يوضح الشكل (32):



الشكل (32): علاقة التهوية الآلية بالفيريتين ونلاحظ غياب الارتباط بينهما

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي

ولتقييم قدرة الفيريتين كمنبئ للحاجة للتنهوية الآلية تم رسم منحنى روك وحساب الحساسية والنوعية والقيمة الحدية:



الشكل (33): منحنى روك لعلاقة الفيريتين بالتنهوية الآلية

المسافة تحت المنحني Area under the curve:

AUC (with 95%CI) = 0,5526 (0,4462-0,6589) → Fail test

P value = 0,3410 > 0,05

وبالتالي الفيريتين منبئ سيء وغير مهم بما يتعلق بالحاجة للتنهوية الآلية

حساب القيمة الحدية:

	الحساسية	النوعية
> 1605	18.60	74.03
> 1723	18.60	79.22
> 1780	9.302	79.22
> 1869	9.302	84.42
> 2312	9.302	89.61
> 3321	9.302	94.81
> 12259	0.000	94.81

الجدول (36): جدول القيمة الحدية للفيريتين

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين -أ. الجندلي الرفاعي

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحدية 3321 نانوغرام/مل تحقق أعلى حساسية ونوعية

أي إذا كانت قيم الفريتين يساوي 3321 تكون حساسيته ونوعيته في التنبؤ:

الحساسية = 9,30%

النوعية = 94,81%

2-3-3- دراسة ارتباط الحاجة للتهوية الآلية بـ TIBC:

بلغ متوسط TIBC عند المرضى الذين احتاجوا للتهوية الآلية 201,3مكغ/دل أكبر منه عند

المرضى الذين لم يحتاجوا

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test

كما يوضح الجدول (37):

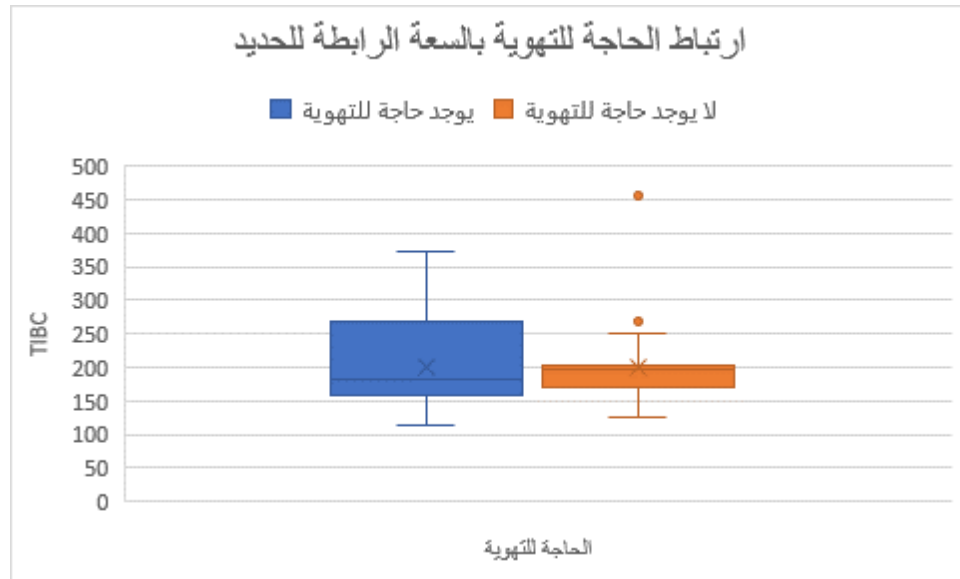
الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	الحاجة للتهوية
11,45	75,09	201,3	43	يوجد
7,615	66,82	200,8	77	لا يوجد

الجدول (38): توزيع الحاجة للتهوية الآلية حسب TIBC

P-value=0.9675>0.05 بالتالي لا يوجد فارق إحصائي بين الذين احتاجوا تهوية آلية

والذين لم يحتاجوا وبين TIBC كما يوضح الشكل (34):

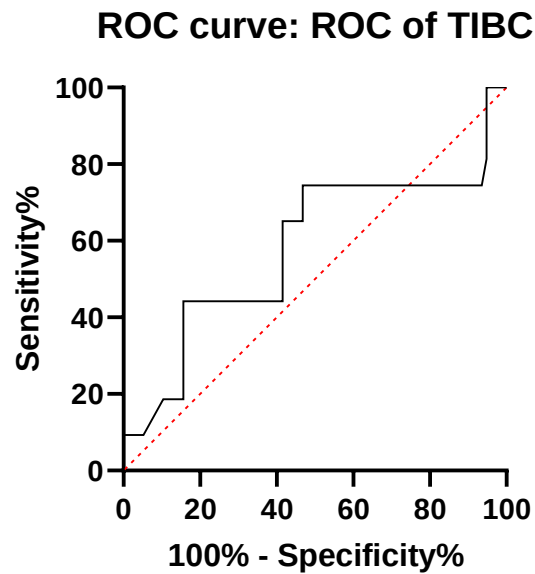
معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي



الشكل (34): ارتباط الحاجة للتنوية الآلية بالسعة الرابطة للحديد

ويلحظ غياب الارتباط بينهما

ولتقييم قدرة TIBC كمنبئ في الحاجة للتنوية الآلية تم رسم منحنى روك وحساب الحساسية والنوعية والقيمة الحدية:



الشكل (35): منحنى روك لعلاقة السعة الرابطة للحديد بالتنوية الآلية

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي

المسافة تحت المنحني Area under the curve:

AUC (with 95%CI) = 0,5803 (0,4648-0,6959) → Fail test

P value = 0,1454 > 0,05

وبالتالي TIBC منبئ سيء وغير مهم بما يتعلق بالتهوية الآلية

حساب القيمة الحدية:

	الحساسية	النوعية
< 119.0	9.302	100.0
< 130.5	9.302	94.81
< 146.5	18.60	89.61
< 158.0	18.60	84.42
< 159.5	27.91	84.42
< 161.5	37.21	84.42
< 165.0	44.19	84.42
< 168.0	44.19	79.22
< 169.5	44.19	74.03
< 174.5	44.19	68.83
< 179.5	44.19	63.64
< 180.5	44.19	58.44
< 181.5	53.49	58.44
< 182.5	62.79	58.44
< 188.0	65.12	58.44
< 194.0	65.12	53.25

الجدول (38): القيمة الحدية للسعة الرابطة للحديد

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحدية 165 مكغ/دل تحقق أعلى حساسية ونوعية

أي إذا كانت قيم السعة الرابطة للحديد يساوي 165 تكون حساسيته ونوعيته في التنبؤ:

الحساسية = 44,19%

النوعية = 84,42%

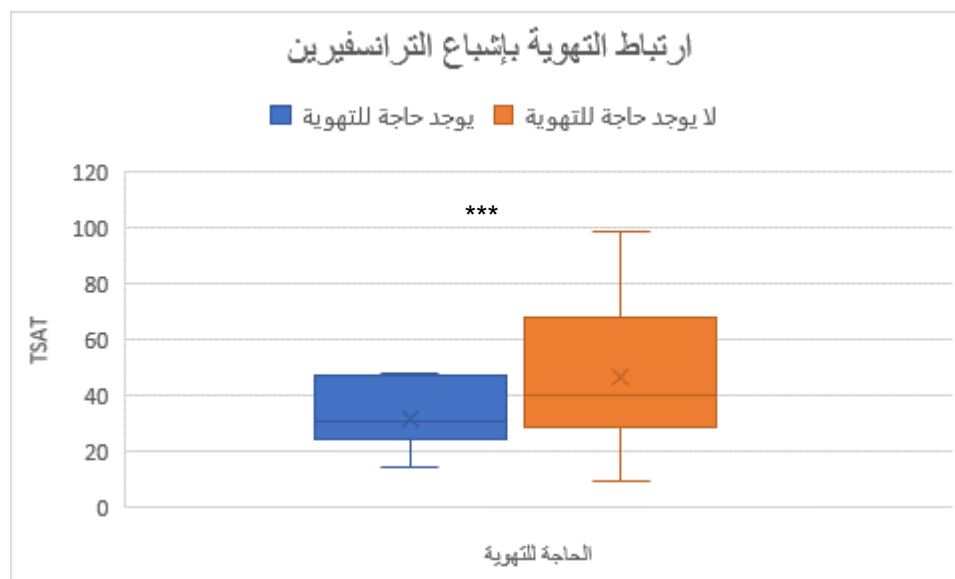
2-3-4- دراسة ارتباط الحاجة للتهوية الآلية بـ TSAT:

بلغ متوسط TSAT عند المرضى الذين احتاجوا للتهوية الآلية 31,57 % أصغر منه عند الذين لم يحتاجوا 46,50 %، ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test كما يوضح الجدول (39):

الحاجة للتهوية	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
يوجد	43	31,57	10,96	1,672
لا يوجد	77	46,50	26,03	2,966

الجدول (39): توزع التهوية الآلية حسب إشباع الترانسفيرين

P-value=0.0005<0.05 بالتالي يوجد فارق إحصائي شديد الأهمية بين الحاجة للتهوية الآلية وبين TSAT حيث ازدادت الحاجة للتهوية الآلية بانخفاض TSAT كما يوضح الشكل (36):

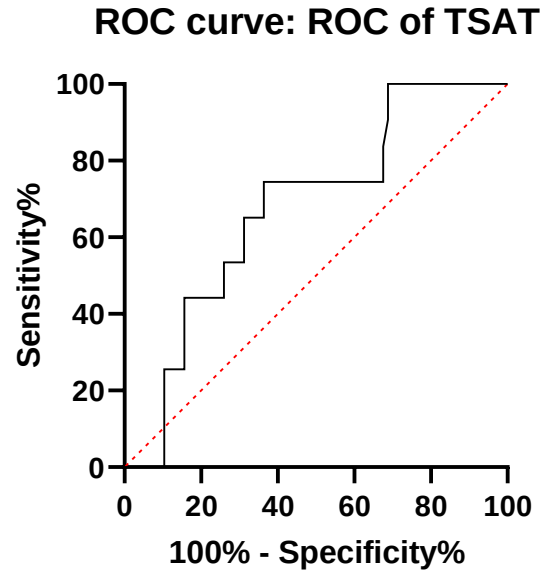


الشكل (36): ارتباط التهوية الآلية بإشباع الترانسفيرين

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي

*** : فارق جوهري شديد الأهمية بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة الطبيعية (Pvalue<0.001)

ولتقييم قدرة TSAT كمنبئ في الحاجة للتهوية الآلية تم رسم منحنى روك وحساب الحساسية والنوعية والقيمة الحدية:



الشكل (37): منحنى روك لعلاقة الحاجة للتهوية الآلية بإشباع الترانسفيرين

المسافة تحت المنحني Area under the curve:

AUC (with 95%CI) =0,6758 (0,5782-0,7734) → Poor test

P value=0,0014<0,05

وبالتالي TSAT منبئ جيد ومهم بما يتعلق بالتهوية الآلية

حساب القيمة الحدية:

	الحساسية	النوعية
< 20.50	16.28	89.61
< 24.23	25.58	89.61
< 24.73	25.58	84.42
< 26.05	34.88	84.42
< 26.96	44.19	84.42
< 27.76	44.19	79.22
< 29.75	44.19	74.03
< 31.03	53.49	74.03

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي

68.83 53.49 < 31.07

الجدول (40): القيمة الحديدية لإشباع الترانسفيرين

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحديدية 26,96% تحقق أعلى حساسية ونوعية

أي إذا كانت قيم إشباع الترانسفيرين يساوي 26,96 تكون حساسيته ونوعيته في التنبؤ:

الحساسية = 44,19%

النوعية = 84,42%

2-4- دراسة ارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بمؤشرات الحديد:

2-4-1- دراسة ارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بـ Fe :

كان متوسط Fe عند المرضى الذين احتاجوا أدوية رافعة للضغط 66,62 ميكروغرام/دل أصغر منه عند الذين لم يحتاجوا 79,25 ميكروغرام/دل. ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري

اختبار T-test

كما يوضح الجدول (41):

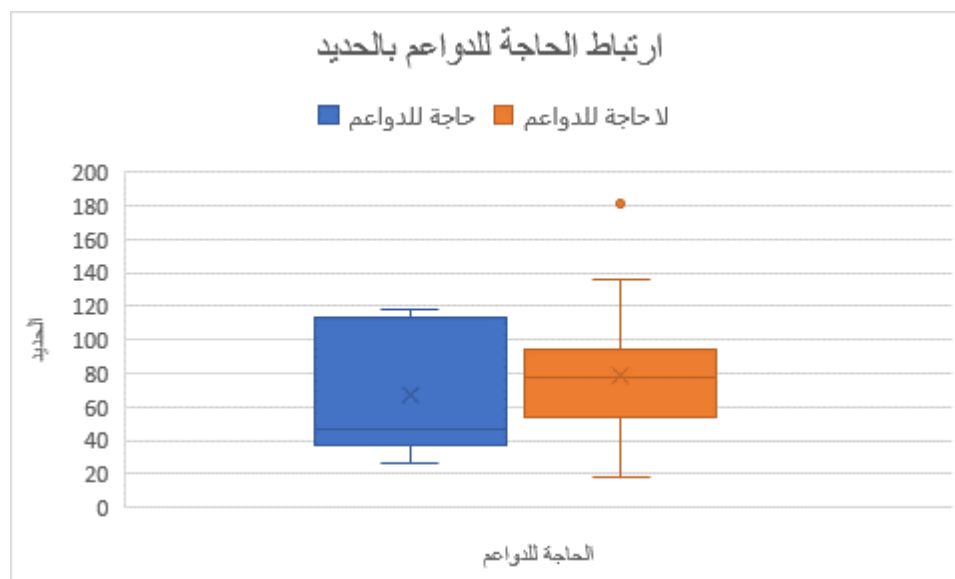
الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	الحاجة للأدوية الرافعة للضغط
6,42	34,54	66.62	29	يوجد
3,59	34.22	79.25	91	لا يوجد

الجدول (41): توزيع الحاجة للأدوية الرافعة للضغط حسب الحديد

P-value=0.087>0.05 بالتالي لا يوجد فارق إحصائي بين الحاجة للأدوية الرافعة للضغط

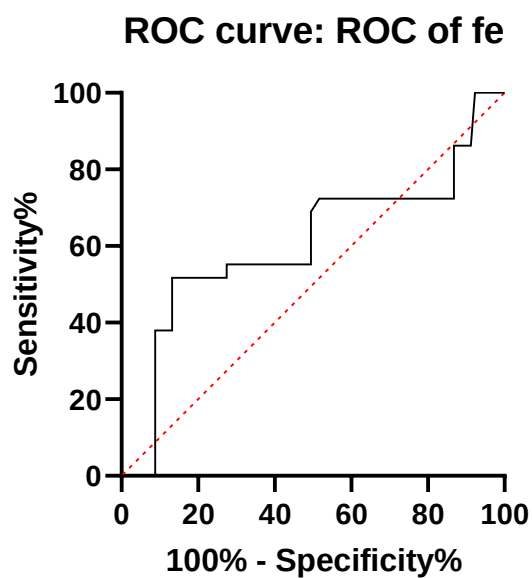
وبين Fe كما يوضح الشكل (38):

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي



الشكل (38): ارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بالحديد حيث نلاحظ غياب الارتباط بينهما

ولتقييم الحديد كمنبئ في الحاجة للأدوية الرافعة للضغط تم رسم منحنى روك وحساب الحساسية والنوعية والقيمة الحدية:



الشكل (39): منحنى روك لعلاقة الحديد بالحاجة للأدوية الرافعة للضغط

المسافة تحت المنحني Area under the curve:

AUC (with 95%CI) = 0,6070 (0,4732-0,7409) → Poor test

P value = 0,0833 > 0,05

وبالتالي الحديد منبئ سيء وغير مهم بما يتعلق بالحاجة للأدوية الرافعة للضغط

حساب القيمة الحدية:

	النوعية	الحساسية
< 21.00	95.60	0.000
< 25.50	91.21	0.000
< 31.00	91.21	10.34
< 37.00	91.21	24.14
< 42.00	91.21	37.93
< 46.00	86.81	37.93
< 47.50	86.81	51.72
< 49.50	81.32	51.72
< 52.50	76.92	51.72
< 55.50	72.53	51.72
< 61.00	72.53	55.17
< 66.50	68.13	55.17
< 69.50	64.84	55.17
< 73.00	60.44	55.17
< 75.50	50.55	55.17
< 77.00	50.55	68.97

الجدول (42): القيمة الحدية للحديد

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحدية 42 ميكروغرام/دل تحقق أعلى حساسية ونوعية

أي إذا كانت قيم الحديد يساوي 42 تكون حساسيته ونوعيته في التنبؤ:

الحساسية = 37,93%

النوعية = 91,21%

2-4-2- دراسة ارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بالفيريتين:

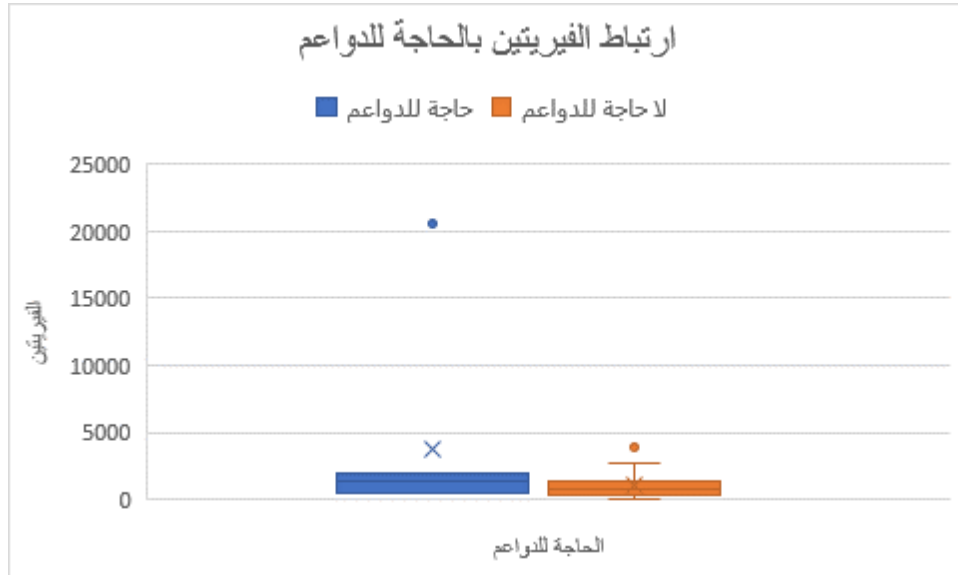
بلغ متوسط الفيريتين عند المرضى الذين احتاجوا أدوية رافعة للضغط 3786 نانوغرام/مل أكبر منه عند المرضى الذين لم يحتاجوا 1016 نانوغرام/مل. ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test

كما يوضح الجدول (43):

الحاجة للأدوية الرافعة للضغط	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
يوجد	29	3786	6848	1272
لا يوجد	91	1016	907.1	95.09

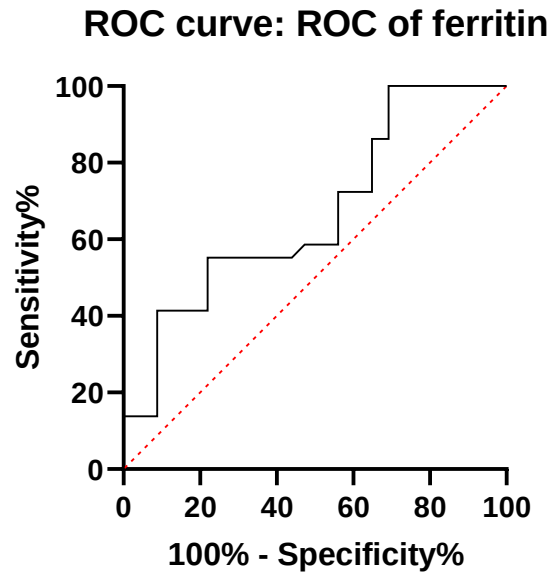
الجدول (43): توزيع الفيريتين حسب الحاجة للأدوية الرافعة للضغط

$P\text{-value}=0.0002<0.05$ بالتالي يوجد فارق إحصائي شديد الأهمية بين الحاجة للأدوية الرافعة للضغط والفيريتين حيث تزداد الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بازدياد الفيريتين كما يوضح الشكل (40):



الشكل (40): ارتباط الفيريتين بالحاجة للأدوية الرافعة للضغط حيث نلاحظ ارتباط بينهما

ولتقييم قدرة الفيريتين كمنبئ في الحاجة للأدوية الرافعة للضغط تم رسم منحنى روك وحساب الحساسية والنوعية والقيمة الحدية:



الشكل (41): منحنى روك لعلاقة الفيريتين بالحاجة للأدوية الرافعة للضغط

المسافة تحت المنحني Area under the curve:

AUC (with 95%CI) = 0,6675 (0,5542-0,7808) → Poor test

P value = 0,0067 < 0,05

وبالتالي الفيريتين منبئ جيد بما يتعلق بالحاجة للأدوية الرافعة للضغط

حساب القيمة الحدية:

	الحساسية	النوعية
> 983.4	55.17	56.04
> 1151	55.17	60.44
> 1280	55.17	64.84
> 1323	55.17	69.23
> 1383	55.17	78.02
> 1482	44.83	78.02
> 1534	41.38	78.02
> 1605	41.38	82.42
> 1723	41.38	86.81
> 1780	41.38	91.21
> 1869	27.59	91.21
> 2312	13.79	91.21

الجدول (44): القيمة الحدية للفيريتين

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحدية 1780 نانوغرام/مل تحقق أعلى حساسية ونوعية

أي إذا كانت قيم الفيريتين يساوي 1780 تكون حساسيته ونوعيته في التنبؤ:

الحساسية = 41,38%

النوعية = 91,21%

3-4-2- دراسة ارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بـ TIBC:

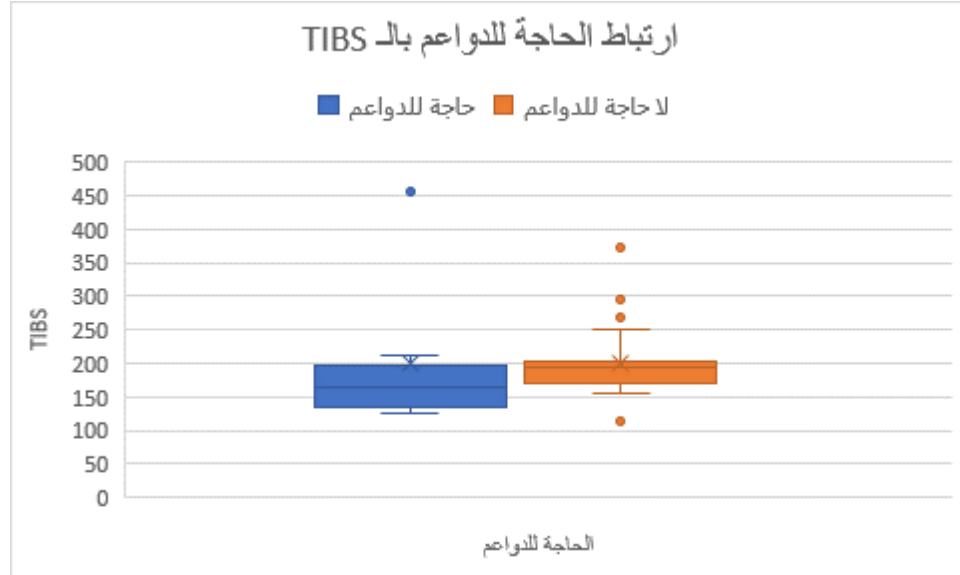
بلغ متوسط TIBC عند المرضى الذين احتاجوا للأدوية الرافعة للضغط 200.2 مكروغرام/دل أصغر منه عند الذين لم يحتاجوا 201,2 مكروغرام/دل. ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test

كما يوضح الجدول (45):

الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	الحاجة للأدوية الرافعة للضغط
19,96	107,5	200.2	29	يوجد
5,55	52,98	201,2	91	لا يوجد

الجدول (45): توزع الحاجة للأدوية الرافعة للضغط حسب السعة الرابطة للحديد

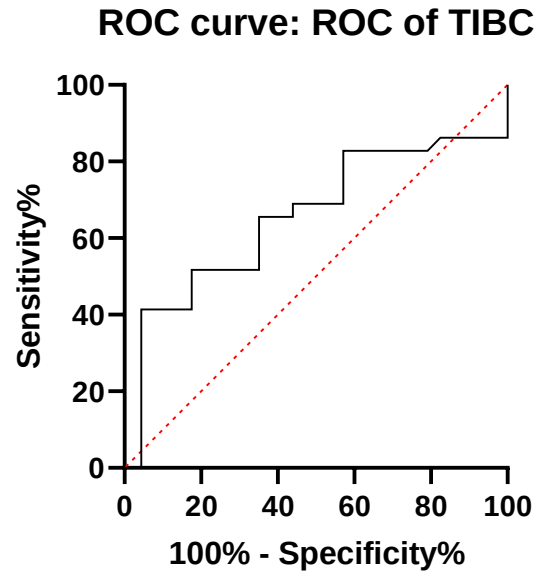
P-value=0.95>0.05 بالتالي لا يوجد فارق إحصائي هام بين الحاجة للأدوية الرافعة للضغط وبين TIBC كما يوضح الشكل (42):



الشكل (42): ارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بالسعة الرابطة للحديد

حيث نلاحظ غياب الارتباط بينهما

ولتقييم قدرة السعة الرابطة للحديد كمنبئ في الحاجة للأدوية الرافعة للضغط تم رسم منحني روك وحساب الحساسية والنوعية والقيمة الحدية:



الشكل (43): منحنى روك للسعة الرابطة

المسافة تحت المنحني Area under the curve:

AUC (with 95%CI) = 0,6554 (0,5244-0,7864) → Poor test

P value = 0,0120 < 0,05

وبالتالي TIBC منبئ جيد ومهم بما يتعلق بالحاجة للأدوية الرافعة للضغط

حساب القيمة الحدية:

	الحساسية	النوعية
< 119.0	0.000	95.60
< 130.5	13.79	95.60
< 146.5	41.38	95.60
< 158.0	41.38	91.21
< 159.5	41.38	86.81
< 161.5	41.38	82.42
< 165.0	51.72	82.42
< 168.0	51.72	78.02
< 169.5	51.72	73.63
< 174.5	51.72	69.23

الجدول (46): القيمة الحدية للسعة الرابطة للحديد

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحديدية 146,5 مكروغرام/دل تحقق أعلى حساسية ونوعية
أي إذا كانت قيم السعة الرابطة للحديد يساوي 146,5 مكروغرام/دل تكون حساسيته ونوعيته
في التنبؤ:
الحساسية = 41,8%
النوعية = 95,6%

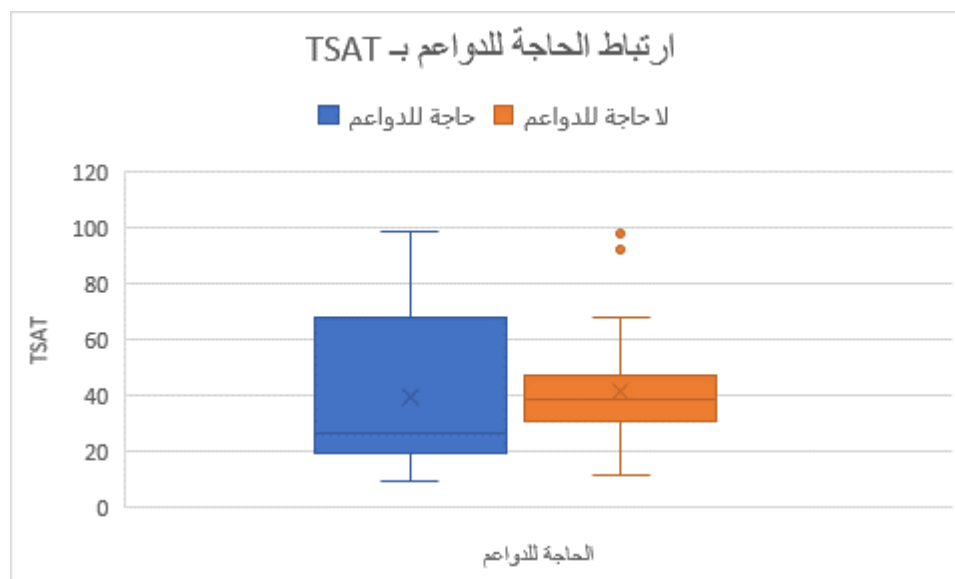
4-4-2- دراسة ارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بـ TSAT:

بلغ متوسط TSAT عند المرضى الذين احتاجوا للأدوية الرافعة للضغط 39,20% أصغر منه
بالمقارنة مع الذين لم يحتاجوا للأدوية الرافعة للضغط 41,77%، كما يوضح الجدول (47)
ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق أُجري اختبار T-test:

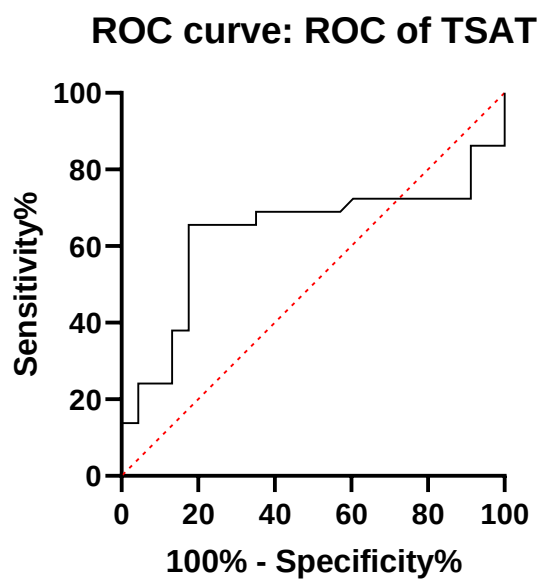
الحاجة للأدوية الرافعة للضغط	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
يوجد	29	39.20	29.96	5.56
لا يوجد	91	41.77	20.39	2.14

الجدول (47): توزيع الحاجة للأدوية الرافعة للضغط حسب إشباع الترانسفيرين

$P\text{-value} = 0.602 > 0.05$ بالتالي لا يوجد فارق إحصائي بين الحاجة للأدوية الرافعة للضغط
وبين TSAT كما يوضح الشكل (44):



الشكل (44): ارتباط الحاجة للأدوية الرافعة للضغط بإشباع الترانسفيرين حيث نلاحظ غياب الارتباط ولتقييم قدرة إشباع الترانسفيرين كمنبئ في الحاجة للأدوية الرافعة للضغط تم رسم منحنى روك وحساب الحساسية والنوعية والقيمة الحدية:



الشكل (45): منحنى روك لإشباع الترانسفيرين

معالم استقلاب الحديد كمشعر تنبؤي عند المرضى الحرجين - أ. الجندلي الرفاعي

المسافة تحت المنحني Area under the curve:

AUC (with 95%CI) = 0,6326 (0,4885-0,7768) → Poor test

P value = 0,0319 < 0,05

وبالتالي TSAT منبئ جيد بما يتعلق بالحاجة للأدوية الرافعة للضغط

حساب القيمة الحدية:

	الحساسية	النوعية
< 10.60	13.79	100.0
< 12.99	13.79	95.60
< 15.54	24.14	95.60
< 20.50	24.14	91.21
< 24.23	24.14	86.81
< 24.73	37.93	86.81
< 26.05	37.93	82.42
< 26.96	51.72	82.42
< 27.76	65.52	82.42
< 29.75	65.52	78.02
< 31.03	65.52	73.63

الجدول (48): القيمة الحدية لإشباع الترانسفيرين

من الجدول نلاحظ:

القيمة الحدية 15,54% تحقق أعلى حساسية ونوعية

أي إذا كانت قيم إشباع الترانسفيرين يساوي 15,54 تكون حساسيته ونوعيته في التنبؤ:

الحساسية = 24,14%

النوعية = 95,6%

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:

نسبة الانتشار وفقاً لعمر المرضى:

بلغ متوسط عمر المرضى المقبولين بوحدة العناية المشددة في هذه الدراسة 60 سنة بانحراف معياري قدره 20,60 ومجال تراوح بين 19-91 سنة.

في دراسة (Tacke et al)⁽⁶⁰⁾ التي أجريت في ألمانيا على 155 مريضاً ونشرت عام 2016 كان متوسط عمر المرضى 64 سنة ومجال 18-91 سنة.

وفي دراسة (Xia et al)⁽⁸⁵⁾ التي أجريت في الصين على 250 مريضاً ونشرت عام 2018 كان متوسط عمر المرضى 73,5 سنة.

الدراسة	مكان وزمن الدراسة	العينة المدروسة	متوسط العمر (المجال)
دراستنا	سوريا 2021	120 مريض	60 (19-91)
Tacke et al ⁽⁶⁰⁾	ألمانيا 2016	155 مريض	64 (18-90)
Xia et al ⁽⁸⁵⁾	الصين 2018	250 مريض	73,5

الجدول (49): نسبة الانتشار وفقاً لعمر المرضى

نسبة انتشار بين الجنسين:

بلغ متوسط عدد الذكور في الدراسة 56,7% بواقع 68 مريضاً، في حين شكلت النساء 43,3% بواقع 52 مريضة..

في دراسة (Tacke et al)⁽⁶⁰⁾ بلغ عدد الذكور 92 مريضاً بنسبة 59,3% في حين كان عدد النساء 63 مريضة بنسبة 40,7%

وفي دراسة (Xia et al)⁽⁸⁴⁾ بلغ عدد الذكور 155 مريضاً بنسبة 62% وكان عدد النساء 95 مريضة بنسبة 38%

وقد يكون للأستروجين دور في تعزيز المناعة محدثاً اختلافاً في الاستجابة المناعية الفطرية التي تؤثر على مسار المرض مفسراً هذه النتائج.

الدراسة	الذكور (عدد/نسبة)	الإناث (عدد/نسبة)
دراستنا	68 (56,7%)	52 (43,3%)
Tacke et al ⁽⁶⁰⁾	92 (59,3%)	63 (40,7%)
Xia et al ⁽⁸⁵⁾	155 (62%)	95 (38%)

الجدول (50): نسبة الانتشار بين الجنسين

دراسة علاقة الوفيات بالعمر:

لوحظ ارتباط العمر بالوفيات حيث تزداد نسبة الوفيات مع ازدياد العمر وهذا ما توافق مع الدراسة الصينية (Xia et al)⁽⁸⁵⁾ كما ذكرت الدراسة الألمانية (Tacke et al)⁽⁶⁰⁾ ازدياد الوفيات بازدياد العمر على المدى الطويل.

علاقة الوفيات بالحاجة للتهوية الآلية والأدوية الرافعة للضغط:

كما لوحظ ارتباط جيد بين الوفيات والحاجة للتهوية الآلية حيث كانت نسبة المرضى الذين احتاجوا التهوية الآلية 35,8% وبلغت نسبة الوفيات منهم 65,9% أما المرضى الذين لم يحتاجوا للتهوية الآلية فكانت نسبتهم 65,2% وبلغت نسبة الوفيات منهم 34,04% وهذه النتيجة تتوافق مع دراسة (Xia et al)⁽⁸⁵⁾ ودراسات سابقة عديدة⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾ لم يلاحظ ارتباط مهم بين الوفيات والحاجة للأدوية الرافعة للضغط بعكس دراسة (Xia et al)⁽⁸⁵⁾ والدراسات السابقة⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾ وربما يعود السبب لكون المرضى المقبولين بالدراسة مرضى حرجين وقد يكون لمحدودية المراكز الطبية دور في عدم اظهار الارتباط بوضوح.

علاقة مؤشرات الحديد بالوفيات:

لوحظ ارتباط مهم بين حديد المصل والوفيات حيث ازدادت نسبة الوفيات مع انخفاض حديد المصل وقد يفسر بأن زيادة نقص الحديد تساهم 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 وبخصوص دوره بالتنبؤ بالوفيات فقد أظهرت انه مشعر جيد للتنبؤ ($P \text{ value}=0,0001$) وحددت القيمة الحدية=47,5 ميكروغرام/دل وكانت الحساسية عند هذه القيمة=48,94% والنوعية =49,52% وكذلك الأمر بالنسبة لإشباع الترانسفيرين فقد أظهرت الدراسة ارتباطاً مهماً له مع الوفيات حيث ترافقت الوفيات مع انخفاض إشباع الترانسفيرين وهو ما يتماشى مع انخفاض الحديد أنه مشعر مهم للتنبؤ بالوفيات ($P \text{ value}=0,0001$) وكانت القيمة الحدية =27,76% والتي تعتبر ضمن المجال الطبيعي حيث كانت الحساسية عندها =65,96% والنوعية =96,52%

أما بالنسبة للسعة الرابطة للحديد فلم يكن هناك فارق إحصائي هام بين المتحسنين والمتوفين حيث لوحظ انخفاض السعة الرابطة للحديد عند معظم المرضى ولكنه كان مشعراً جيداً للوفاة ($P=0,0003$) وكانت القيمة الحدية له=194 ملغ/دل ذو الحساسية=65,75% والنوعية =82,98% وبالنسبة للفيريتين فلم يلحظ ارتباط له مع خطر الوفاة 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 لكونهم مرضى حرجين.

وهذه النتائج تتماشى مع الدراسة الصينية (Xia et al) ⁽⁸⁵⁾ باعتبار انخفاض الحديد وإشباع الترانسفيرين مؤشرات للتنبؤ بالوفيات لدى مرضى العناية

كما تماشت هذه الدراسة مع الدراسة الألمانية (Tacke et al) ⁽⁶⁰⁾ باعتبار إشباع الترانسفيرين من أقوى المؤشرات للتنبؤ وأكثرها ارتباطاً وتعبيراً عن حديد المصل ولكنها اختلفت عنها بقيمة الحديد ومؤشراته حيث ان الدراسة الألمانية اعتبرت ارتفاع الحديد وإشباع الترانسفيرين دلالة على اضطراب آليات استقلاب الحديد في المرض الحرج وبالتالي فهي أكثر خطورة وذات نتائج سلبية ومميتة على المرضى الحرجين.

تمتلك هذه الدراسة بعض العيوب:

1-محدودية المراكز الطبية التي تم إجراء هذه الدراسة فيها والتالي تأثر حجم العينة والذي قد يكون له دور في تعديل بعض النتائج وتغيب بعض الارتباطات الإحصائية

2- انتشار فقر الدم في بلادنا بشكل شائع وخصوصاً التهابي المنشأ في العينة المدروسة والذي قد يكون سبباً مساهماً في نتائج هذه الدراسة، إلا أن الموضوع بحاجة إلى دراسات أوسع وحجم عينة أكبر

الفصل الرابع: الاستنتاج والتوصيات:

- لوحظ فارق إحصائي مهم بين المتحسنين والمتوفين بما يتعلق بمؤشرات الحديد حيث لوحظ ارتفاع نسبة الوفيات عند انخفاض الحديد وإشباع الترانسفيرين.

- كان إشباع الترانسفيرين الأكثر ارتباطاً مع الوفيات من مؤشرات الحديد

- كانت الحساسية المتعلقة بمؤشرات الحديد منخفضة وبالتالي لا يمكن الاعتماد عليها لوحدها كمنبئ للوفيات

التوصيات:

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

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

المراجع

- Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev.* 2013; 93:1721– 1
1741. [PubMed: 24137020]
- Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B, 2
Finch C, Layrisse M. Body iron excretion in man: a collaborative
study. *Am J Med.* 1968; 45:336–353. [PubMed: 5672736]
- Frazer DM, Anderson GJ. The regulation of iron transport. 3
BioFactors. 2013
- Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and 4
overload. In: *Hematology Basic Principles and Practice*, 4th ed,
Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill
Livingstone, New York 2005. p.481
- Latour C, Kautz L, Besson-Fournier C, et al. Testosterone perturbs 5
systemic iron balance through activation of epidermal growth
factor receptor signaling in the liver and repression of hepcidin.
Hepatology 2014; 59:683.
- Armah CN, Sharp P, Mellon FA, et al. L-alpha- 6
glycerophosphocholine contributes to meat's enhancement of
nonheme iron absorption. *J Nutr* 2008; 138:873.
- Korolnek T, Hamza I. Macrophages and iron trafficking at the 7
birth and death of red cells. *Blood* 2015; 125:2893.
- Trinder D, Fox C, Vautier G, Olynyk JK. Molecular pathogenesis 8
of iron overload. *Gut.*2002;51:290-5
- Ikuta K, Zak O, Aisen P, Recycling, degradation and sensitivity to 9
the synergistic anion of transferrin in the receptor-independent
route of iron uptake by human hepatoma (HuH-7) cells. *Int J*
*Biochem Cell Biol.*2004;36:340-52.
- Liuzzi JP, Aydemir F, Nam H, Knutson MD, Cousins RJ. 10
Zip14(Slc39a14) mediates non-transferrin-bound iron uptake into
cells. *Proc Natl Acad Sci USA.*2006; 103: 13612-7
- Schranzhofer M, Schifrer M, Cabrera JA, et al. Remodeling the 11
regulation of iron metabolism during erythroid differentiation to
ensure efficient heme biosynthesis. *Blood.* 2006; 107:4159-67
- Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and 12
overload. In: *Hematology Basic Principles and Practice*, 4th ed,

- Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill Livingstone, New York 2005. p.481.
- Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. .13
Blood 2008; 112:219
- Cazzola M, Huebers HA, Sayers MH, MacPhail AP, Eng M, Finch .14
CA. Transferrin saturation, plasma iron turnover, and transferrin uptake in normal humans. Blood. 1985; 66: 935-9
- Farinde A, Pharm D, PhD :Lab Values, Normal Adult. Medscape .15
2022.
- Seckack, J (1982), "Ferretting out the secrets of plant ferritin - A .16
review". Journal of plant Nutrition 5 (4-7):369-394
- Koorts AM, Viljoen M. Ferritin and ferritin isoforms I :structure-.17
function relationships, synthesis, degradation and secretion. Arch
Physiol Biochem. 2007; 113: 30-54.
- E C Theil, E.(1987)." Ferritin: structure, gene regulation, and .18
cellular function in animals, plants, and microorganisms." Annual
review of biochemistry 56 (1):289-315
- Orino, K.; Lehman , L. Tsuji, Y.; Ayaki, H.; Tor ,F. M.(2001). .19
"Ferritin and the response to oxidative stress ". Biochemical
Journal 357(Pt 1):241.
- Means RT: The anemia of chronic disorders. In Wintrobe's .20
Clinical Hematology. Edited by Lee GR, Foerster J, Lukens J,
Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Baltimore, Maryland:
Williams & Wilkins; 1999:1011-1021
- Hillman RS: Iron deficiency and other hypoproliferative.21
anemias. In Harrison's Principles of Internal Medicine. Edited by
Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB,
Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. New York: McGraw-Hill;
1998:638-645.
- Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, et al. Heparin expression .22
inversely correlates with the expression of duodenal iron
transporters and iron absorption in rats. Gastroenterology 2002;
123:835.
- Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron .23
regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and
inflammation. J Clin Invest 2002; 110:1037.

- .24 Muckenthaler M, Roy CN, Custodio AO, et al. Regulatory defects in liver and intestine implicate abnormal hepcidin and Cybrd1 expression in mouse hemochromatosis. *Nat Genet* 2003; 34:102.
- .25 Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002; 100:3776.
- .26 Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood* 2010; 115:3616.
- .27 Stanley L Schrier, MD, Anemia in chronic disease (anemia of chronic inflammation), up to date, 2012
- .28 Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood*. 2003; 101:4148–54. [PubMed: 12522003]
- .29 Yang F, Liu XB, Quinones M, Melby PC, Ghio A, Haile DJ. Regulation of reticuloendothelial iron transporter MTP1 (Slc11a3) by inflammation. *J Biol Chem*. 2002; 277:39786–91. [PubMed: 12161425]
- .30 Nairz M, Theurl I, Ludwiczek S, Theurl M, Mair SM, et al. The co-ordinated regulation of iron homeostasis in murine macrophages limits the availability of iron for intracellular *Salmonella typhimurium*. *Cell Microbiol*. 2007; 9:2126–40. [PubMed: 17466014]
- .31 Chlosta S, Fishman DS, Harrington L, Johnson EE, Knutson MD, et al. The iron efflux protein ferroportin regulates the intracellular growth of *Salmonella enterica*. *Infect Immun*. 2006; 74:3065–7. [PubMed: 16622252]
- .32 Paradkar PN, De Domenico I, Durchfort N, Zohn I, Kaplan J, Ward DM. Iron depletion limits intracellular bacterial growth in macrophages. *Blood*. 2008; 112:866–74. [PubMed: 18369153]
- .33 Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090–3

- Origa R, Galanello R, Ganz T, Giagu N, Maccioni L, Faa G, .34
Nemeth E. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in
beta-thalassemia. *Haematologica* 2007;92:583-8
- Brissot P, Ropert M, Le LC, Loreal O. Nontransferrin bound iron: .35
a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys
Acta* 2012;1820:403-10.
- Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT, .36
Moroney JW, Reed CH, Luban NL, Wang RH, Eling TE, Childs
R, Ganz T, Leitman SF, Fucharoen S, Miller JL. High levels of
GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory
protein hepcidin. *Nat Med* 2007;13:1096- 101
- Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015; .37
372:1832-1843. [PubMed: 25946282]
- Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. .38
Lancet. 2016; 388:706-716. [PubMed: 26975792]
- Makker J, Hanif A, Bajantri B, Chilimuri S. Dysmetabolic .39
hyperferritinemia: all iron overload is not hemochromatosis. *Case
Rep Gastroenterol*. 2015; 9:7-14. [PubMed: 25759633]
- Murray, M. J., Murray, A. B., Murray, M. B. & Murray, C. J. The .40
adverse effect of iron repletion on the course of certain infections.
Br. Med. J. 2, 1113-1115 (1978).
- Sazawal, S. et al. Effects of routine prophylactic supplementation .41
with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in
preschool children in a high malaria transmission setting:
community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*
367, 133-143 (2006)
- Moldawer LL, Marano MA, Wei H, et al. Cachectin/tumor .42
necrosis factor- α alters red cell kinetics and induces anemia in
vivo. *FASEB J* 1989; 3: 1637-43.
- Spivak JL. Iron and the anemia of chronic disease. *Oncology* 2002; .43
16 (suppl 10):25-33.
- Nicolas, G. et al. The gene encoding the iron regulatory peptide .44
hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J.
Clin. Invest.* 110, 1037-1044 (2002).
- Goodnough, L. T., Nemeth, E. & Ganz, T. Detection, evaluation, .45
and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 116,
4754-4761 (2010)

- Gardenghi, S. et al. Distinct roles for hepcidin and interleukin-6 in the recovery from anemia in mice injected with heat-killed *Brucella abortus*. *Blood* 123, 1137–1145 (2014).
- Beutler, E, Lichtman, MA, Coller, BS; Williams' Hematology, 6th ed, McGraw-Hill, New York, 2001.
- Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, Meier-Hellmann A, Nollet G, Peres-Bota D: Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002, 288:1499-1507
- von Ahsen N, Müller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU: Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1999, 27:2630-2639
- Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, MacIntyre NR, Shabot M, Duh MS, Shapiro MJ: The CRIT study: anemia and blood transfusion in the critically ill — current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004, 32:39-52
- Quenee, L. E. et al. Hereditary hemochromatosis restores the virulence of plague vaccine strains. *J. Infect. Dis.* 206, 1050–1058 (2012)
- Armitage, A. E. et al. Distinct patterns of hepcidin and iron regulation during HIV-1, HBV, and HCV infections. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 111, 12187–12192 (2014).
- This study shows that not all infections induce hepcidin: no induction of hepcidin or hypoferraemia was observed during the viraemic phase of hepatitis B or hepatitis C virus infection
- Portugal, S. et al. Host-mediated regulation of superinfection in malaria. *Nat. Med.* 17, 732–737 (2011).
- In pre-immune children, malaria parasitaemia induces hepcidin expression and redistributes iron from hepatocytes to macrophages, thereby interfering with the hepatic stage of superinfection by another malarial strain.
- Viatte, L., Grone, H. J., Hentze, M. W. & Galy, B. In vivo role(s) of the iron regulatory proteins (IRP) 1 and 2 in aseptic local inflammation. *J. Mol. Med.* 87, 913–921 (2009)
- Hopfner, M. et al. *Yersinia enterocolitica* infection with multiple liver abscesses uncovering a primary hemochromatosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 36, 220–224 (2001)

- .56 Bergmann, T. K., Vinding, K. & Hey, H. Multiple hepatic abscesses due to *Yersinia enterocolitica* infection secondary to primary haemochromatosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 36, 891–895 (2001)
- .57 Gerhard, G. S. et al. *Vibrio vulnificus* septicemia in a patient with the hemochromatosis HFE C282Y mutation. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 125, 1107–1109 (2001)
- .58 Frank, K. M., Schneewind, O. & Shieh, W. J. Investigation of a researcher's death due to septicemic plague. *N. Engl. J. Med.* 364, 2563–2564 (2011).
- .59 Drakesmith H, Prentice AM: Hepcidin and the iron-infection axis. *Science* 2012; 338:768–772
- .60 Tacke F, Nuraldeen R, Koch A, et al. Iron parameters determine prognosis of critically ill patients. *Crit Care Med.* the 2016;44:1049–58
- .61 Bazuave GN, Buser A, Gerull S, Tichelli A, Stern M. Prognostic parameters in patients undergoing Allo-SCT. Bone impact of iron 47:60 *Marrow Transplant.* 2011;
- .62 Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Andrés A, et al. Serum iron in the early post-transplant period and infection risk in parameters recipients. *Transpl Infect Dis.* 2013;15:600–11 kidney transplant
- .63 Shu J, Yu X, Hu Y, et al. Elevated serum iron level is a predictor of prognosis in ICU patients with acute kidney injury. *BMC Nephrology.* 2020
- .64 Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U.S. adults. *Diabetes Care.* 1999; 22(12):1978–1983. [PubMed: 10587829]
- .65 Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, BR. Impact of anemia on hospitalization and Hemmelgarn Blood 2006;107:3841–3846. mortality in older adults.
- .66 Chambellan A, Chailleux T, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long term therapy. *Chest* 2005;128:1201–1208 oxygen
- .67 Similowski T, Agustí A, MacNee W, Scho" nhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur* 390–396 *Respir J* 2006;27:
- .68 Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, Shlipak MG. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the

- of death and hospitalization in adults with chronic heart risks
Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and failure: the
Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation*
2006;113:2713–2723
- Salisbury AC, Alexander KP, Reid KJ, Masoudi FA, Rathore SS, .69
TY, Bach RG, Marso SP, Spertus JA, Kosiborod M. Wang
correlates, and outcomes of acute, hospital-acquired Incidence,
anemia in patients with acute myocardial infarction. *Circ*
Cardiovasc Qual Outcomes 2010;3:337–346.
- Mehdi U, Toto R. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. .70
Diabetes Care 2009;32:1320–1326.
- Khamiees M, Raju P, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, .71
Manthous CA. Predictors of extubation outcome in patients who
have successfully completed a spontaneous breathing trial. *Chest*
2001;120:1262–1270
- Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF .72
Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Task
Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*
2007;28:2525–2538
- Rasmussen L, Christensen S, Lenler-Petersen P, Johnsen SP. .73
and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive Anemia
mechanical ventilation. *Clin Epidemiol.* 2010;3:1–5.
- Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and .74
patients with very low postoperative Hb levels who morbidity in
transfusion. *Transfusion* 2002;42:812–818. decline blood
- Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman .75
DeCamp MM, Benditt J, Sciurba F, Make B, et al.; NETT A,
Group. Predictors of mortality in patients with Research
airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care* emphysema and severe
Med 2006;173:1326–1334.
- Gonzalez AM, Yazici I, Kusza K, Siemionow M. Effects of fresh .76
banked blood transfusions on microcirculatory versus
tissue oxygenation in the rat cremaster model. hemodynamics and
639 *Surgery* 2007;141:630–
- Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, et al. Iron deficiency .77
depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron defined as
identifies patients at the highest risk of death after an requirements
heart failure. *Eur Heart J.* 2014;35:2468–76 episode of acute

- Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of .78
therapy in iron-deficient patients with systolic intravenous iron
of randomized controlled trials. Eur J heart failure: a meta-analysis
Heart Fail. 2016;18:786–95
- Maeder MT, Khammy O. dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial .79
systemic iron depletion in heart failure: implications for and
accompanying heart failure. J Am Coll Cardiol. anemia
2011;58:474–80
- Ramakrishnan L, Pedersen SL, Toe QK, Quinlan GJ, Wort SJ. .80
arterial hypertension: iron matters. Front Physiol. Pulmonary
2018;9:641
- Zochios V, Parhar K, Tunnicliffe W, Roscoe A, Gao F. The right .81
ARDS. Chest. 2017;152:181–93 ventricle in
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with .82
epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006 ; 355:
2085 -96
- et al. Molecular and Milto IV, Suhodolo IV, Prokopieva VD,.83
(Mosc) metabolism in humans. Biochemistry cellular bases of iron
2016; 81: 549–564.
- Moreno RP and Nassar AP Jr. Is Apache II a useful tool for .84
clinical research? Rev Bras Ter Intensiva 2017; 29: 264–267[in
Portuguese, English Abstract].
- Xia J, Wang F. ,Jiang X, et al. Serum iron levels are an .85
independent predictor of in-hospital mortality of critically ill
patients. Journal of International Medical Research .2019
- Hsu N, Wang T, Friedman O, et al. Medical management of .86
pulmonary embolism: beyond anticoagulation. Tech Vasc Interv
Radiol 2017; 20: 152–161

Abstract

Background: 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 damaging.

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).

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 Especially TSAT. Patients who with mortality in ICU subjects, died during hospitalization had markedly higher Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores and significantly lower serum iron, ferritin and TSAT.

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

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي لدراسة قدرة حديد المصل ومؤشرات على التنبؤ بنسبة الوفيات عند المرضى الحرجين في العناية المشددة في كل من مستشفى الأسد الجامعي والمواساة الجامعي في دمشق، وذلك من خلال عينات دموية متضمنة حديد المصل ومؤشرات ندعوكم للمشاركة في هذا البحث ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك.

لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية:

سيُطلع على معلومات من الملف الطبي لمريضكم من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.

لن ننشر أي معلومات متعلقة بالمريض ذات طابع شخصي.

في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سنتابع حالته واستخدام المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة.

ان عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر في التدبير خلال إقامته بالمستشفى.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لطرح أسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذلك أعلن موافقتي على دخول مريض في الدراسة.

اسم المريض أو ولي امره وتوقيعه: _____

اسم الطبيب وتوقيعه: _____

الملحق (1): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

الملحق (2): نموذج الاستبيان المستخدم في البحث

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

استمارة بحث علمي

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

الاستبيان:

اسم المريض: الجنس:

العمر: رقم الإضبارة:

		معدل APACHE II
		سبب القبول
سكرى	ضغط	الأمراض المرافقة
		الاستشفاء بالعناية
لا	نعم	الحاجة للتهوية الآلية
لا	نعم	الحاجة للدواعم
		WBC
		HB
		PLT
		ALT
		CR
		CRP
		Fe
		فيريتين
		السعة الرابطة للترانسفيرين
		أشباع الترانسفيرين
وفاة	تحسن	خطر الوفاة

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education
Damascus University
Faculty Of Medicine
Department Of Internal
Medicine



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

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for
Specialized Higher Studies Certificate in Internal Medicine the

By:

Dr. Ayla Al-Jandali Al-Refaie

Supervisor

M.D. Amin Suliman

Faculty of Medicine

Damascus University

2022