

Original Article

Association between Serum Iron, Ferritin, Hemoglobin and Hemostatic State with Short Term Mortality in Primary Intracerebral Hemorrhage

Mahdi Magbooli¹, Hadi Pil afkan², Maryam Jameshorani^{3*}

¹Department of Neurology, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

²School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

³Department of Internal Disease, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

Received: 8 Jun, 2015 Accepted: 6 Sep, 2015

Abstract

Background & Objectives: Despite the high mortality and morbidity resulted from intracerebral hemorrhage (ICH), there is no definite cure for this type of stroke. This obvious disability rate necessitates some clinical and laboratory criteria to anticipate the short-term outcome. This study aimed to compare some blood and hemostatic indices between two groups with live and death outcomes.

Materials and Methods: The subjects for this cohort study were selected via a consecutive based hospitalization. They were 90 patients with confirmed acute primary ICH (by CT scan). These patients divided into two groups, as live or dead at the end of the first week following ICH. All of the laboratory and clinical data were analyzed using independent T-test and the variance comparison test.

Results: We studied 90 patients that consisted of 47 men and 43 women. Global comparison showed without considering gender, there were significant differences between two live and dead groups in the platelet count, iron, ferritin and ICH score. In the male group there was a significant difference in ferritin, Hb and ICH score between dead and live groups. Also in the female sub group, iron, ferritin and ICH score evinced meaningful difference among the two outcomes.

Conclusion: Higher levels of iron and ferritin are related to short-term mortality in ICH patients.

Keywords: Intracerebral hemorrhage, Short-term mortality, Hemostasis, Iron, Ferritin, Hemoglobin

***Corresponding author:**

E-mail: Dr.shirinjameshorani@yahoo.com

مقاله پژوهشی

ارتباط بین سطح سرمی آهن، فریتین، هموگلوبین و وضعیت هموستاز با مرگ و میر کوتاه مدت بیماران مبتلا به خونریزی مغزی

مهدی مقبولی^۱، هادی پیل افکن^۲، مریم جامه شورانی^{۳*}

گروه نرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران

دریافت: ۹۴/۳/۱۸ پذیرش: ۹۴/۶/۱۵

چکیده

زمینه و اهداف: علیرغم مرگ و میر بالایی که خونریزی مغزی دارد، تاکنون درمان قطعی برای آن شناخته نشده است. معیارهای بالینی و آزمایشگاهی برای پیش بینی پروگنوز و سرانجام کوتاه مدت این ناتوانی بارز وجود دارد که شناخت آنها ضروری است. هدف از این مطالعه مقایسه برخی معیارهای آزمایشگاهی خونی و وضعیت سیستم هموستاز بین ۲ گروه بیماران (intracerebral hemorrhage, ICH) با سرانجام مرگ و بیماران زنده می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه بصورت کوهورت، بر روی بیماران بستری در بیمارستان انجام شد. ۹۰ بیمار با خونریزی مغزی اولیه وارد مطالعه شدند و به ۲ گروه زنده و فوت شده در طی هفته اول خونریزی مغزی تقسیم شدند. یافته های کلینیکی، آزمایشگاهی وضعیت هموستاز دو گروه با هم مقایسه و با آزمون T-Test مورد آنالیز آماری قرار گرفتند.

یافته ها: در این مطالعه ۹۰ بیمار شامل ۴۷ مرد و ۴۳ زن با تشخیص خونریزی مغزی وارد مطالعه شدند. بدون در نظر گرفتن جنسیت، بین دو گروه زنده و فوت شده در شمارش پلاکت، میزان آهن و فریتین سرم و IHC Score تفاوت واضحی وجود داشت. در گروه مردان در فریتین، Hb و IHC SCORE و در گروه زنان در آهن، فریتین و IHC Score بین دو گروه تفاوت وجود داشت.

نتیجه گیری: سطح بالای آهن و فریتین با مرگ و میر کوتاه مدت در بیماران با خونریزی مغزی همراه است.

کلید واژه ها: خونریزی مغزی، مرگ و میر کوتاه مدت، فریتین، وضعیت هموستاز، آهن، هموگلوبین

* ایمیل نویسنده رابط: Dr.shirinjameshorani@yahoo.com

مقدمه

پیش ضروری می نماید. بدین منظورتا به حال از معیارهای آزمایشگاهی و کلینیکی فراوانی استفاده شده است. از جمله این موارد می توان سیستم نمره دهی ICH score را نام برد که برای بررسی پیش آگهی کوتاه مدت در بیماران استفاده می شود^۱. Bartel index و Modified Rankin Scale از دیگر معیارهایی هستند که میزان ناتوانی و زمین گیر شدن بیماران را بررسی می کنند (۳،۴،۵،۶). علاوه بر این از فاکتورهای مختلف سرمی هم برای پیش بینی پروگنوز استفاده شده است. از جمله این مارکرها می توان به سطح سرمی copeptin (۷)، آپولیپوپروتئین E (۸) به ویژه ساب تایپ e2 (۹)، میزان resistin سرم (۱۰)، پروتئین S-100^{۱۱}،

با وجود پیشرفت در زمینه مراقبت های پزشکی تعداد زیادی از بیماران دچار مرگ و یا ناتوانی شدید در اثر خونریزی مغزی می شوند (۱). میزان مرگ ۳۰ روزه در اثر این بیماری حدود ۳۵ تا ۵۵ درصد است که بیشترین میزان مرگ ها هم در دو روز اول اتفاق می افتد و طبق تحقیقات انجام گرفته فقط حدود ۱۲ تا ۳۹ درصد بیماران بعد از خونریزی قادر به انجام مستقل فعالیت هایشان هستند (۲). علی رغم میزان مرگ و میر بالا و ناتوانی شدید در این بیماری هنوز درمان قطعی برای آن وجود ندارد و بیشتر درمان ها در این زمینه حمایتی هستند. بنابراین وجود معیارهایی که میزان مرگ و میر و ناتوانی آتی در اثر بیماری را پیش بینی کند بیش از

داشتن آنمی مزمن طی ۶ ماه گذشته که تحت درمان قرار نگرفته باشد از مطالعه حذف شدند. در همان ابتدا GCS برای بیماران اندازه گیری شد و حداکثر طی ۱۲ ساعت اول بعد از شروع علائم میزان ۱۰ سی سی خون از بیماران گرفته شد و نمونه برای اندازه گیری میزان آهن، فریتین، هموگلوبین و فاکتورهای انعقادی به آزمایشگاه فرستاده شد. طی مدت یک هفته بیماران پیگیری شدند و براساس مورتالیتی بیماران به دو گروه فوت شده و زنده مانده تقسیم شدند. برای تشخیص محل خونریزی و حجم خونریزی از سی تی اسکن اسپیرال مغز استفاده شد که میزان حجم خونریزی بر اساس بزرگترین قطر خونریزی تعیین شد. از معیار ICH score برای بررسی پیش آگهی کوتاه مدت بیماران استفاده شد. پس از جمع آوری داده ها و وارد کردن داده ها در نرم افزار SPSS - ۱۷ داده ها به روش Independent T-test تحلیل شدند. پژوهش حاضر با محدودیت هایی مواجه بود که از جمله آنها می توان به محدودیت حجم نمونه (در مقایسه با بیماران سکنه مغزی ایسکمیک)، وضعیت تخصیص بودجه و عدم همکاری برخی از بیماران یا خانواده آنها اشاره نمود. **ملاحظات اخلاقی:** از کلیه بیماران (یا قیم قانونی شان) در ابتدا رضایت نامه آگاهانه کتبی اخذ شد. مشخصات بیماران مورد مطالعه به صورت محرمانه حفظ شد. این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسیده است.

یافته ها

در این مطالعه تعداد ۹۰ نفر بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند. از این تعداد بیمار، ۴۷ نفر (۵۲/۲٪) مرد و تعداد ۴۳ نفر (۴۷/۸٪) زن بودند. از این تعداد در گروه مردان ۱۲ نفر و در گروه زنان تعداد ۱۳ نفر طی یک هفته اول فوت شدند. میانگین سنی در مردان زنده مانده ۶۸ سال و در افراد فوت شده ۷۴ سال بود. در بین زنان نیز میانگین سنی افراد زنده مانده ۶۵ سال و افراد فوت شده ۷۸ سال بود. در جدول ۱ میزان فاکتورهای مورد مطالعه در بین افراد فوت شده و زنده مانده بدون در نظر گرفتن جنسیت مورد مقایسه قرار گرفته است. در جدول ۲ این یافته ها نشان دهنده وجود ارتباط معنی دار بین آهن ($P=0/005$) فریتین ($P=0/038$)، ICH score ($P=0/01$) و پلاکت ($P=0/045$) در کل جمعیت مورد بررسی می باشد. جدول ۳ حاکی از آن است که میزان فاکتورهای، PTT، INR و پلاکت و آهن سرم در بین دو گروه مردان زنده مانده و مرده تفاوت آماری معناداری نداشته است. اما اختلاف در میزان Hb/فریتین و ICH score به لحاظ آماری معنادار می باشد.

در گروه مونث سطح آهن سرم ($P=0/04$)، فریتین ($P=0/02$) و ICH score با ($P=0/018$)، در بین دو گروه فوت شده و زنده مانده تفاوت معنی داری داشتند. بقیه موارد معنی دار نبودند.

جدول ۴ به همبستگی بین متغیرهای اندازه گیری شده در افراد زنده مانده طی هفته اول می پردازد. بیشترین همبستگی بین آهن و فریتین ($0/767$) و فریتین با هموگلوبین وجود داشت ($0/592$).

جدول ۵ میزان همبستگی بین این فاکتورها در بیماران فوت شده در هفته اول را نشان می دهد. بین آهن و فریتین در این گروه نیز همبستگی بالایی نسبت به سایر متغیرها مشاهده می شود ($0/437$).

سطح آمینو ترانسفرازهای سرمی (۱۱)، هورمون رشد (۱۲) و میزان leptin سرم (۱۳) اشاره کرد. از دیگر معیارهای موجود برای پیش بینی پروگنوز حجم هماتوم اولیه و خونریزی به داخل بطن های مغزی است. ادم بعد از خونریزی مغزی یکی از عوامل مهم در تعیین پیش آگهی بیماری است و مطالعات نشان داده اند که آهن از عوامل مهم در ادم ایجاد شده در اثر خونریزی، مرگ نوروها و آتروفی مغزی و نقایص رفتاری بعد از خونریزی است (۱۴، ۱۵). آهنی که بدنبال خونریزی از گلبول های قرمز آزاد می شود و همچنین آهنی که از فریتین سرم آزاد می شود ممکن است در استرس اکسیداتیو، ترشح گلوتامات و پاسخ التهابی بعد از سکنه موثر باشد. یافته های مطالعات گوناگون درباره نقش آهن در پروگنوز بیماری اساس بررسی هایی بوده که طی آن از دفروکسامین به عنوان شلاتور آهن در ارزیابی پیش آگهی خونریزی مغزی استفاده شده است. این مطالعات نتایج متناقضی داشته اند، بطوریکه در یکسری از مطالعات تاثیر مثبت دفروکسامین در بهبود فانکشن بیماران نشان داده شده است (۱۶، ۱۷، ۱۸) و مطالعه دیگری این اثر را رد کرده است (۱۹). با توجه به این مطالعات و نقش احتمالی دفروکسامین به عنوان درمان بیماران در آینده به نظر می رسد که هنوز هم به مطالعاتی در زمینه اثبات نقش آهن و حامل سرمی آن فریتین در پروگنوز بیماران نیاز است. وضعیت انعقادی در بدو مراجعه از جمله عوامل موثر بر حجم هماتوم اولیه و میزان گسترش خونریزی است که خود از شاخصهای تعیین کننده پروگنوز بیماران می باشند (۲۰). مطالعاتی دال بر پیش آگهی بد در بیمارانی بوده اند که قبل از سکنه از داروهای ضد انعقادی استفاده می کرده اند. در مطالعه ای نشان داده شده که در بیماران دچار ICH که از قبل مصرف منظم اسپرین داشته اند مرگ و میر بیشتری حادث شده است (۲۱)، هرچند در مطالعه ای دیگر این ارتباط اثبات نشده است (۲۲). مطالعات ارتباط بین سطح d-dimer و outcome بد را در بیماران نشان داده اند و d-dimer هم به عنوان مارکری جهت نشان دادن فعالیت سیستم ضد انعقاد می باشد (۲۳).

در کل به نظر می رسد که علی رغم اهمیت وضعیت انعقادی بیمار هنگام مراجعه هنوز مطالعات اندکی در مورد وضعیت هموستاز بیمار در بدو ورود وجود دارد. ما در این مطالعه قصد داشتیم که ارتباط وضعیت سیستم هموستاز فرد در هنگام پذیرش بیمارستانی با میزان مرگ و میر در کوتاه مدت را بسنجیم و درعین حال از اندازه گیری سطح فاکتورهای انعقادی، پلاکت و هموگلوبین خون بیماران در بدو مراجعه استفاده نمودیم.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر از نوع مقطعی است. که از اول اسفند ماه سال ۹۱ تا پایان مرداد ماه ۹۲ انجام شد. از طریق نمونه گیری به روش تصادفی ساده، تمام بیمارانی که با تایید تشخیص خونریزی اولیه مغزی در بیمارستان ولی عصر (عج) شهر زنجان بستری شدند به طور متوالی وارد مطالعه شدند. بیماران دچار اختلالات خونریزی دهنده، مصرف کننده داروهای ضدانعقادی و یا شرح حال مبتنی بر

جدول ۱: میانگین سطح سرمی فاکتورها در دو گروه زنده و فوت کرده

Mann-Whitney Test p-value	Median(Interquartile Range)	مرگ و میر	فاکتورها
۰/۰۰۵	۱۲۰(۵۴)	مرد	Serum Iron(mg/dl)
	۸۷(۴۸/۵)	زن	
۰/۰۳۸	۱۲۰(۸۸)	مرد	Ferritin (mg/dl)
	۸۲ (۸۶/۵)	زن	
۰/۷۲۳	۱۴(۱/۹)	مرد	PT
	۱۳/۵(۱/۶)	زن	
۰/۴۴۲	۱/۲(۰/۳)	مرد	INR
	۱/۱(۰/۲۵)	زن	
<۰/۰۰۱	۱۲/۷۵ ± 1/۵۸	مرد	ICH score
	۴(1)	زن	
	۳(1)	زن	
Independent t test p-value	Mean(SD)	مرگ و میر	Factors
۰/۷۸۳	۳۶/۹(۸/۹)	مرد	PTT(s)
	۳۶/۴(۷/۶)	زن	
۰/۰۴۵	۲۹۷/۵(۹۹/۸)	مرد	Platlets(*103)
	۳۶۹/۵(۱۵۷/۶)	زن	
۰/۰۸۲	۱۲/۸(۱/۶)	مرد	Hemoglobin
	۱۳/۵(۱/۸)	زن	
Chi square Test p-value	Percent	مرگ و میر	Factors
۰/۹۷۵	۵۲	مرد	Sex(male)
	۵۲/۳	زن	

جدول ۲ ارتباط متغیرها با IHC SCORE

P value	OR	CI95% for OR	متغیرها
۰/۰۳۸	۰/۰۲۵	۰/۰۰۱	جنس مرد
۰/۰۰۳	۱/۰۵۶	۱/۰۱۹	Ferritin
۰/۶۰۶	۱/۰۰۸	۰/۹۷۹	Serum Iron
۰/۰۶۵	۰/۱۳۹	۱/۰۲۰	PT
۰/۲۹۶	۱/۰۴۷	۰/۹۶۱	PTT
۰/۰۱۴	۰/۴۱۹	۰/۲۰۹	Hb
۰/۰۰۳	۴/۳۶۸	۱/۷۰۰	ICH score
۰/۰۲۶	۰/۹۹۳	۰/۹۸۸	Plt

جدول ۳: میزان میانگین سطح سرمی فاکتورها در افراد مذکر بر حسب مورتابیته کوتاه مدت.

p-value	mean ± 2 SD	mortality	factors
۰/۳۷۵	۱۲۸/۹۲ ± ۳۱/۴۷	مرد	Serum Iron (mg/dl)
	۱۱۹/۳۲ ± ۳۳/۲۸	زن	
۰/۰۱۱	۱۵۶/۰۰ ± ۲۳/۰۵	مرد	Ferritin (mg/dl)
	۱۲۹/۶۱ ± ۳۲/۹۴	زن	
۰/۹۶۴	۳۷/۳۵ ± ۷/۴۱	مرد	PTT(s)
	۲۳/۳۷ ± ۱۰/۵۰	زن	
۰/۸۷۷	۱/۱۷ ± ۰/۱۳۲	مرد	INR
	۱/۱۶ ± ۰/۱۶۵	زن	
۰/۳۸۰	۳۳۴/۱۹۵ ± ۱۲۴/۹۹	مرد	Platelets
	۳۱۰/۶۵ ± ۹۶/۵۳	زن	
۰/۰۱۴	۱۴/۷۵ ± ۱/۱۴	مرد	Hb(mg/dl)
	۱۳/۸۳/۱۴ ± ۰/۹۷	زن	
۰/۰۱	۲/۶۴ ± ۰/۶۹	مرد	ICH score
	۳/۶۱ ± ۱/۱۲	زن	

جدول ۴: همبستگی بین فاکتورهای آزمایشگاهی در افراد زنده مانده.

پلت	Hb	ICH score	INR	PTT	فریتین	آهن	
۰/۱۰۰	۰/۴۳۹	۰/۰۵۷	۰/۳۵۲	۰/۲۷۴	۰/۸۶۷	۱	آهن
۰/۰۴۸	۰/۵۹۲	-۰/۰۶۱	۰/۲۳۰	۰/۱۷۱	۱	۰/۸۶۷	فریتین
۰/۰۹۹	۰/۰۷۷	۰/۰۶۷	۰/۱۶۰	۱	۰/۱۷۱	۰/۲۷۴	PTT
-۰/۰۷۵	۰/۱۷۴	۰/۰۵۶	۱	۰/۱۶۰	۰/۲۳۰	۰/۳۵۲	INR
۰/۰۴۳	-۰/۱۰۸	۱	۰/۰۵۶	۰/۰۶۷	-۰/۰۶۱	۰/۰۵۷	ICH score
-۰/۱۳۶	۱	-۰/۱۰۸	۰/۱۷۴	۰/۰۷۷	۰/۵۹۲	۰/۴۳۹	Hb
۱	-۰/۱۳۶	۰/۰۴۳	-۰/۰۷۵	۰/۰۹۹	۰/۰۴۸	۰/۱۰۰	Plt

جدول ۵: میزان همبستگی بین فاکتورها در گروه فوت شده تا انتهای هفته نخست

پلت	Hb	ICH score	INR	پلت	فریتین	آهن	
-۰/۱۶۳	۰/۲۸۷	۰/۴۱۵	۰/۴۹۸	-۰/۳۰۹	۰/۴۳۷	۱	آهن
-۰/۰۲۴	۰/۸۶۵	۰/۱۷۲	۰/۱۴۰	-۰/۱۹۳	۱	۰/۴۳۷	فریتین
-۰/۰۸۷	-۰/۳۶۳	-۰/۳۹۹	-۰/۲۰۲	۱	-۰/۱۹۳	-۰/۳۰۹	PTT
-۰/۴۶۲	-۰/۰۲۲	۰/۲۸۳	۱	-۰/۲۰۲	۰/۱۴۰	۰/۴۹۸	INR
-۰/۱۹۱	-۰/۳۱۸	۱	۰/۲۸۳	-۰/۳۹۹	۰/۱۷۲	۰/۴۱۵	ICH score
۰/۲۸۳	۱	-۰/۳۱۸	-۰/۰۲۲	-۰/۳۶۳	-۰/۸۶۵	۰/۲۸۷	Hb
۱	۰/۲۸۳	۰/۱۹۱	-۰/۴۶۲	-۰/۰۸۷	-۰/۰۲۴	-۰/۱۶۳	plt

بحث

یکی از مواردی که در مطالعه پرز حائز اهمیت می باشد این است که در این مطالعه علاوه بر بررسی میزان فریتین بقیه فاکتورهای التهابی نیز همزمان بررسی شده اند. میزان فریتین سرم به طور معناداری در بیماران دارای خونریزی مغزی بالا می رود. بالا بودن کلی آن و مدت بالا بودن آن نیز با مورتالیته در ارتباط می باشد. از جمله مزایای مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعه پرز این بود که ما به طور همزمان به بررسی سطح سرمی آهن در بیماران نیز پرداختیم و همانطور که در مطالعه ما نشان داده شد در کل بین سطح سرمی بالای آهن و مرگ و میر هفته اول نیز ارتباط معناداری وجود دارد.

در مطالعه Chen و همکاران به بررسی اتساع بطنی و مرگ نوروها به واسطه آهن متعاقب خونریزی داخل بطنی در موش ها پرداخته شده است. این مطالعه نشان داد که در موش هائی که تجمع آهن بیشتری داشتند، اتساع دوطرفه بطن های جانبی و از دست رفتن هیپوکامپ و upregulation فریتین و هم اکسیناز ۱ همراه بود و میزان اتساع بطن ها و از دست رفتن بافت هیپوکامپ در گروهی که با دفروکسامین و یا ناقل های آهن درمان شده بودند کمتر بود (۲۵). لذا میزان آهن با میزان خونریزی به داخل بطن ها در ارتباط بود. هرچند این مطالعه در موش ها انجام گرفته ولی از جمله مزایای آن در مقایسه با مطالعه ما بررسی نقش دفروکسامین به عنوان شلاتور آهن در مرگ و میر می باشد. میزان مرگ و میر در گروهی از موش ها که با دفروکسامین درمان شده بودند کمتر بود که خود شاید موید نقش آهن به عنوان یک فاکتور پروگنوستیک در این بیماری می باشد. در مطالعه ما نیز به غیر از گروه مذکور ارتباط بین میزان آهن و مورتالیته معنی دار بود. فقدان اختلاف معنی دار در گروه مذکور مطالعه ما می تواند به علت بالا بودن میزان آهن سرم در افراد مذکور در مقایسه با افراد مونث باشد. از نکات شایان توجه دیگر در مطالعه چن همراهی آهن با

مطالعه حاضر یک مطالعه همگروهی بود که طی آن ۹۰ نفر از بیماران دارای خونریزی داخل مغزی اولیه مراجعه کننده به بیمارستان مورد مطالعه قرار گرفتند. در این بیماران به تفاوت بین فاکتورهای انعقادی، آهن، فریتین و هموگلوبین و ICH score در دو گروه زنده مانده و فوت شده طی یک هفته پرداخته شده است. در تمام بیماران بررسی شده بدون در نظر گرفتن جنسیت بین آهن، فریتین، ICH score و پلاکت ارتباط آماری معناداری بین دو گروه زنده مانده و منجر به فوت وجود داشت. در بیماران مذکور میانگین فاکتورهای آهن، پلاکت و INR تفاوت آماری معناداری بین دو گروه فوت شده و زنده مانده در هفته اول نشان نداد. اما میزان فریتین و ICH score و Hb اختلاف آماری معنادار داشت. در بین افراد مونث فریتین و ICH score و آهن نیز در بین دو گروه فوت شده و زنده مانده تفاوت آماری معناداری نشان داد. در مطالعه Pérez که به نقش آهن در خونریزی مغزی پرداخته بود، ۹۲ بیمار دارای خونریزی نیمکره های مغزی طی ۱۲ ساعت بعد از آغاز علائم بوسیله National Institute of Health Stroke Scale score, ICH و ادم اطراف همتوم طی ۷۲ ساعت اول و ۷ روز اول مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعه نشان داد که به ازای هر چارک افزایش فریتین Rankin score به طور متوسط ۱.۴ افزایش می یابد. همچنین در این مطالعه مشاهده شد که میزان فریتین به مدت ۷۲ ساعت بالا می ماند و ارتباطی با سطوح بقیه پروتئین های فاز حاد ندارد. این مطالعه نشان دهنده ارتباط outcome بد در بیماران دارای سطح سرمی بالای فریتین بود (۲۴). احتمالاً اثرات فریتین در میزان مرگ و میر به علت اثرات نوروتوکسیسیته آهن و ذخایر آن می باشد. در مطالعه ما نیز بین میزان مورتالیته و فریتین در کل بیماران - صرف نظر از جنسیت - ارتباطی معنادار وجود داشت.

بین میزان پلاکت و مورتالیتی در کل و صرف نظر از جنسیت ارتباط محرز گردید؛ هرچند این ارتباط در بیماران به تفکیک جنسیت اثبات نشد. در توجیه این یافته می‌توان گفت در مطالعه ما مقایسه میزان فاکتورهای انعقادی بین دو گروه بیمار دچار خونریزی مغزی انجام گرفت و گروه کنترل متشکل از افراد سالم که با لحاظ فاکتورهای خطر بیماری‌های عروقی مغز همسان‌سازی شده باشد وجود نداشت. در مطالعه Fop van Kooten مشاهده شد که میزان کاهش فعالیت پلاکت در بدو ورود بیماران خونریزی مغزی همراه با افزایش اندازه هماتوم اولیه و نیز کاهش outcome ۳ ماهه می‌باشد. این مطالعه نشان داد افزایش فعالیت پلاکت حین بستری شدن و نیز افزایش فعالیت آن در طی دوره بستری بواسطه دریافت درمان دارویی می‌تواند با بهبود outcome ۳ ماهه بیماران همراه باشد (۲۸). مطالعه ما نیز نشان داد بین میزان پلاکت در بدو ورود و مورتالیتی ارتباط وجود دارد و در گروه فوت شده طی هفته اول میزان پلاکت بالاتر می‌باشد. از جمله محدودیت‌هایی که در مطالعه ما وجود داشت اندازه گیری صرفاً میزان پلاکت بدون بررسی فعالیت آن بوده است. با این وجود مطالعه ما نشان دهنده این موضوع بود که میزان بالا بودن پلاکت احتمالاً به دلیل افزایش کلی فعالیت پلاکتی مانند مطالعه Fop van Kooten باعث بهبود outcome می‌گردد. مطالعه Jared نشان داد که میزان بروز خونریزی داخل مغزی در بیمارانی که فیبرینوژن و فاکتور ون ویلبراند بالاتری داشتند بیشتر بود و فاکتور ۸ با شیوع بیشتر خونریزی در افراد جوان همراه بود. برخلاف مطالعه ما، پژوهش جراد نشان دهنده تاثیر فاکتورهای انعقادی در میزان خونریزی داخل مغزی بود که از دلایل این امر می‌تواند آینده نگر بودن بررسی و انجام آن در بین افراد سالم و با نمونه بیشتر باشد. از دیگر مزایای مطالعه جراد می‌توان به اندازه گیری فاکتورهای انعقادی به تفکیک اشاره کرد (۲۹).

نتایج مطالعه Ya Hua حاکی از آن بود که آزاد شدن آهن از گلبول‌های قرمز و نیز لیز شدن گلبول‌های قرمز و همچنین میزان ترومبین در خونریزی داخل مغزی باعث ایجاد آسیب می‌گردد (۳۰). همچنین نشان داد که استفاده از ارگاتروبان جهت جلوگیری از فعالیت ترومبین باعث کاهش ادم ایجاد شده در اثر هماتوم در ۲۴ ساعت اول خونریزی مغزی می‌گردد. یافته‌های ما با این نتایج همخوانی ندارد و دلیل این امر نیز می‌تواند این موضوع باشد که در مطالعه ما به بررسی فاکتورهای انعقادی به تفکیک پرداخته نشده است. در مطالعه Wu G مشاهده شد که با کاهش میزان هماتوم داخل مغزی با گذشت زمان میزان ادم اطراف آن افزایش می‌یابد^{۳۳} که این موضوع به دلیل لیز شدن گلبول‌های قرمز و نقش هموگلوبین و آهن آن در بروز ادم تاخیری بوده است (۳۰). در مطالعه ما نیز نشان داده شد که میزان هموگلوبین در گروه زنده مانده بالاتر می‌باشد. هر چند که این اختلاف بین دو گروه به لحاظ آماری معنا دارنشده، خود این موضوع می‌تواند به دلیل آن باشد که در افرادی که هموگلوبین پائین تری دارند به دلیل کاهش توانایی حمل اکسیژن آسیب‌پذیری در مقابل شرایط هیپوکسی افزایش می‌یابد.

upregulation فریتین بود، که این امر با مطالعه ما اندکی در تناقض می‌باشد، چرا که در بین بیماران مذکور مطالعه ما علی‌رغم وجود ارتباط معنی‌دار در مورد فریتین، چنین ارتباطی در مورد آهن مسجل نشد که دلیل این اختلاف می‌تواند عدم تقسیم بندی جنسیتی موش‌ها در مطالعه چن باشد و از سوی دیگر میزان آهن در مردان در مقایسه با زنان بالاتر می‌باشد. در مطالعه Mehdiratta و همکاران ۲۳ بیمار از لحاظ میزان سطح سرمی فریتین و حجم هماتوم در سی‌تی‌اسکن‌های بدو مراجعه و روز سوم یا چهارم به صورت گذشته‌نگر مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه نشان داده شد که ارتباط مثبتی بین میزان فریتین سرم و ادم اطراف هماتوم در روزهای ۳ یا ۴ و نه میزان ادم اولیه وجود دارد. همچنین ارتباط کمی بین تغییر در میزان حجم هماتوم و ادم اطراف آن وجود داشت (۲۶). این یافته‌ها همسو با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد. از مزایای این مطالعه نسبت به مطالعه ما می‌توان به اندازه گیری وضعیت هماتوم و خونریزی در ابتدا و در سیر بیماری اشاره نمود که نشان داد این ارتباط صرف نظر از میزان هماتوم اولیه می‌باشد. اما از مزایای مطالعه ما در مقایسه با این مطالعه می‌توان حجم پائین‌تر نمونه در مطالعه مهدیرات را ذکر کرد. البته نتایج آقای مهدیرات با توجه به این که با کوچک شدن میزان هماتوم اولیه آزاد شدن هموگلوبین و لیز گلبول‌های قرمز از روز ۷ام بعد از خونریزی مغزی آغاز می‌شود و خود این تغییر اندازه و آزاد شدن آهن می‌تواند میزان ادم اطراف هماتوم را زیاد کند در تناقض می‌باشد. در مطالعه Warkentin خونریزی مغزی بواسطه تزریق خون به داخل پارانشیم مغز بخصوص هسته‌های قاعده‌ای بازسازی شد و تاثیر دفروکسامین در بهبود outcome بیماران دچار collagenase-induced striatal ICH مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه مشاهده شد که دفروکسامین باعث کاهش اختلالات رفتاری و اسیب مغزی ناشی از خونریزی مغزی نمی‌گردد (۱۹). لذا یافته‌های مربوط به نقش آهن در خونریزی مغزی هنوز متناقض می‌باشد و همین مساله لزوم انجام مطالعات کامل‌تر در این زمینه را می‌رساند. البته در این مطالعه معیارهای اندازه گیری شده با آنچه که ما اندازه‌گیری کرده‌ایم متفاوت می‌باشد. علاوه بر آن اگر دفروکسامین موجب کاهش مورتالیتی در موش‌ها نیز شده باشد این خود به طور کاذب می‌تواند اختلالات رفتاری و آسیب مغزی را در گروه زنده مانده در کل بالا ببرد. در این کار به صورت همزمان از اندازه گیری فریتین نیز استفاده نشده بود تا به ارتباط بین آهن و فریتین و اختلالات شناختی پرداخته شود. در مطالعه ما بین آهن و فریتین میزان همبستگی زیادی وجود داشت.

در مطالعه Delgado که در مورد تغییرات d-dimer در جریان خونریزی مغزی و تاثیر آن بر روی outcome بیماران انجام شد، بیماران دچار خونریزی مغزی میزان d-dimer بالاتری نسبت به سطوح پایه نشان دادند و بین سطح سرمی آن و حجم خونریزی و خونریزی به درون بطن‌های مغزی ارتباط وجود داشت. همچنین بالا بودن آن با بدتر شدن وضعیت نورولوژیک فرد و outcome ضعیف همراه بود (۲۷). در مطالعه ما ارتباط معناداری بین فاکتورهای انعقادی و مورتالیتی در هفته اول وجود نداشت؛ البته

نتیجه گیری

ارزیابی دقیق تری از نقش این عوامل در مورتالیته صرف نظر از حجم اولیه هماتوم می باشد. با توجه به قلت کارها و تناقض نتایج بدست آمده در زمینه نقش دفروکسامین در خونریزی مغزی، مطالعات بیشتری در حیوانات لازم می باشد. از طرف دیگر با توجه به نبود درمان طبی قطعی برای خونریزی مغزی و مورتالیته و موربیدیتی چشمگیری که این بیماری در پی دارد انجام مطالعاتی از این قبیل در سطح آزمایشگاهی بیش از پیش ضروری می نماید. از جمله مطالعات دیگری که در این زمینه می تواند انجام شود بررسی میزان فریتین سرم همزمان با بقیه پروتئین های فاز حاد می باشد تا به وسیله آن نقش فریتین به عنوان یک پروتئین که در جریان التهاب افزایش می یابد و نقش آن در مورتالیته و موربیدیتی صرف نظر از تاثیر آن در جریان التهاب ایجاد شده مورد بررسی قرار گیرد. از موارد دیگری که در زمینه نقش آهن می توان انجام داد بررسی و مقایسه موربیدیتی و مرگ و میر در بیمارانی است که اختلالات ذخیره آهن دارند (مانند بیماران هموکروماتوز ارثی). در مورد سیستم انعقادی نیز می توان مطالعات آینده نگری را طراحی نمود که به بررسی میزان فاکتورهای انعقادی در جمعیت سالم پرداخته و بر اساس آن میزان بروز سکتته های هموراژیک مغزی را آنالیز کرد.

تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از پایان نامه دانشجویی با کد A-12-205-3 و کد اخلاق ۱۳۹۲۸۴ بوده لذا کمال تقدیر و تشکر از دانشگاه علوم پزشکی زنجان بعمل می آوریم.

در این مطالعه مشاهده شد که بین میزان آهن و فریتین و مورتالیته هفته اول ارتباط معنا داری وجود دارد و این با مطالعات محدودی که در این زمینه انجام شده همخوان می باشد. علی رغم انتظار ما بین میزان فاکتورهای انعقادی و پلاکت و مورتالیته هفته اول ارتباط واضح و معنی داری مشاهده نشد. بین میزان هموگلوبین سرم و مورتالیته هفته اول نیز در این مطالعه ارتباط معناداری مشاهده نشد. به این نکته باید توجه شود که این پارامترها یکی از چند فاکتور پیچیده تاثیر گذار بر روی پیامد بیماری ICH و میزان مرگ و میر آن است و لازم است عوامل با هم و در کنار سایر فاکتورها بررسی و سنجیده شود، به عبارت دیگر در این مطالعه همه فاکتورهای انعقادی و هموستاز بررسی نشده و لزوم مطالعات دیگر را میطلبد. همچنین فریتین علاوه بر نشانگر ذخایر آهن بدن بعنوان یک پروتئین واکنشی فاز حاد نیز هست و برای ارزیابی دقیقتر آن از اندازه گیری سایر پروتئین های فاز حاد و مقایسه با آنها استفاده کرد. همچنین یافتن رابطه علت و معلولی را با انجام مطالعات بیشتر به صورت کوهورت و با صرف زمان بیشتری میتوان به طور دقیقتر به دست آورد.

از جمله محدودیت های کار ما کمبود نمونه بود. اما خود این مطالعه با توجه به یافته های مناقضی که در مورد نقش دفروکسامین در درمان خونریزی مغزی و همچنین نقش آهن در مورتالیته وجود دارد، لزوم انجام مطالعات بیشتر در این زمینه را متذکر می شود. از جمله مطالعاتی که در این زمینه می تواند انجام شود اندازه گیری میزان آهن و فریتین بیماران و تعیین ارتباط این عوامل با یافته های تصویربرداری در ابتدای او حین بستری و

References

1. Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, Van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 167-176.
2. Daverat P, Castel JP, Dartigues JF, Orgogozo JM. Death and functional outcome after spontaneous intra cerebral hemorrhage. A prospective study of 166 cases using multivariate analysis. *Stroke* 1991; **22**: 10.
3. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; **32**: 891-897.
4. Granger CV, Devis LS, Peters MC, Sherwood CC, Barrett JE. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel Index measures. *Arch Phys Med Rehabil* 1979; **60**: 14-17.
5. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, Van Gijn J. The assessment of handicap in stroke Inter observer agreement for patients. *Stroke* 1988; **19**: 604-607.
6. Geert S, Christel S, Jacques D. Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials. *Stroke* 1999; **30**: 1538-1541.
7. Zweifel Ch, Katan M, Schuetz Ph. RCesoeaprcheaprtitclien is associated with mortality and outcome in patients with acute intra cerebral hemorrhage. *BMC Neurology* 2010; **30**: 1538-1541.
8. Donga XQ, Huangb M, Yua WH. Change in plasma copeptin level after acute spontaneous basal ganglia. *Peptides* 2011; **32**: 253-257.
9. Alessandro B, Christopher DA, Jeremiasz MJ. On behalf of the International Stroke Genetics Consortium APOE genotype and extent of bleeding and outcome in lobar intra cerebral hemorrhages: a genetic association study. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 702-709.
10. Xiao-Qiao D, Yue-Yu H, Wen-Hua Yu, Zu-Yong Z. High concentrations of resist in in the peripheral blood of patients with acute basal ganglia hemorrhage is associated with poor outcome. *Journal of Critical Care* 2011; **25**: 243-247.
11. Kim HC, Kang DR, Nam CM, Hur NW, Shim JS, Jee SH, et al. Elevated serum aminotransferase level as a predictor of intracerebral hemorrhage: Korea medical insurance corporation study. *Stroke* 2005; **36**(8):1642-1647.

12. Zweifel C, Katan M, Schuetz P. Growth hormone and outcome in patients with intra cerebral hemorrhage: a pilot study Department of Neurosurgery, University Hospital of Basel, Switzerland 2011 Sep. *Biomarkers* 2011; **16**(6): 511-516.
13. Zhao QJ, Sun M, Zhang XG, Wang LX. Relationship between Serum Leptin Levels and Clinical Outcomes of Hypertensive Intracerebral Hemorrhage. *Clin Exp Hyper Tens* 2011; **16**(6): 511-516.
14. Wu J, Hua Y, Keep RF, Nakamura T, Hoff JT, Xi G. Iron and iron-handling proteins in the brain after intra cerebral hemorrhage. *Stroke* 2003; **34**: 2964-2969.
15. Lou M, Lieb K, Selim M. The relationship between hematoma iron content and peri hematoma edema: An MRI study. *Cerebrovascular Dis* 2009; **27**: 266-271.
16. Masanobu O, YaHua, Richard F. Deferoxamine treatment for intra cerebral hemorrhage in aged rats: therapeutic time window and optimal duration. *Stroke* 2010; **41**(2): 375-382.
17. Lee JY, Keep RF, Hua Y, Ernestus RI, Xi G. Deferoxamine reduces early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2011; **112**: 101-106.
18. Hatakeyama T, Okauchi M, Hua Y, Keep RF, Xi G. Deferoxamine reduces cavity size in the brain after intra cerebral hemorrhage in aged rats. *Acta Neurochir Suppl* 2011; **111**: 185-190.
19. Warkentin LM, Auriat AM, Wowk S, Colbourne F. Failure of deferoxamine, an iron chelator, to improve outcome after collagenase-induced intra cerebral hemorrhage in rats Brain. *Res* 2010; **1309**: 95-103.
20. Cucchiara B, Messe S, Sansing L. Hematoma growth in oral anticoagulant related intra cerebral hemorrhage. *Stroke* 2008; **39**: 2993.
21. Saloheimo P, Ahonen M, Juvela S. Regular aspirin-use preceding the onset of primary intra cerebral hemorrhage is an independent predictor for death. *Stroke* 2006; **37**: 129.
22. Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL. Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology* 2009; **72**: 1397.
23. Delgado P, Alvarez-Sabín J, Abilleira S. Plasma d-dimer predicts poor outcome after acute intra cerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; **67**(1): 94-98.
24. Pérez de la Ossa N, Sobrino T, Silva Y. Iron-related brain damage in patients with intra cerebral hemorrhage. *Stroke* 2010; **41**(4): 810-813.
25. Chen Z, Gao C, Hua Y, Keep RF, Muraszko K, Xi G. Role of iron in brain injury after intraventricular hemorrhage. *Stroke* 2011; **42**(2): 465-70.
26. Mehdiratta M, Sandeep Kumar S, Hackney D, Schlaug G, Magdy S. Association Between Serum Ferritin Level and Per hematoma Edema Volume in Patients With Spontaneous Intra cerebral Hemorrhage. *Stroke* 2008; **39**: 1165-1170.
27. Delgado P, Alvarez-Sabín J, Abilleira S. Plasma d-dimer predicts poor outcome after acute intra cerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; **67**(1): 94-98.
28. Fop van Kooten, Giovanni Ciabattini, Peter J. Koudstaal. Increased Platelet Activation in the Chronic Phase After Cerebral Ischemia and Intra cerebral Hemorrhage. *Stroke* 1999; **30**: 546-549.
29. Jared D. Sturgeon, Aaron R. Folsom, W.T. Longstreth. Hemostatic and Inflammatory Risk Factors for Intra cerebral Hemorrhage in a Pooled. *Stroke* 2008; **39**: 2268-2273.
30. Hua Y, Keep RF, Hoff JT, Xi G. Brain injury after intra cerebral hemorrhage. The role of thrombin and iron. *Stroke* 2007; **38**: 759-762.