

Andrzej Wysocki
Mirosław Dolecki

Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej
II Katedry Chirurgii Ogólnej, UJ CM

Słowa kluczowe:

zapalenie otrzewnej
żelazo
indeks neutrofilowo-leukocytarny

Key words:

peritonitis
iron
N/L index

Poziom żelaza i indeks neutrofilowo-limfocytarny w zapaleniu otrzewnej

Level of iron and N/L index in patients with peritonitis

Celem pracy było oznaczenie poziomu żelaza w surowicy w porównaniu z całkowitą liczbą krwinek białych, krwinek obojętnochłonnych i limfocytów oraz wskaźnikiem neutrofilowo/leukocytarnym (N/L) u chorych na zapalenie otrzewnej. Badanie przeprowadzono na 58 osobowej grupie chorych (mężczyźni) hospitalizowanych z powodu zapalenia otrzewnej (z.o.), potwierdzonego śródoperacyjnie. Grupę kontrolną stanowiło 38 chorych przyjętych do planowych zabiegów operacyjnych. Krew do oznaczeń w obydwu grupach pobierano przed rozpoczęciem procedur medycznych. W grupie z z.o. stwierdzono znamienne podwyższenie poziomu leukocytów, limfocytów i wskaźnika N/L oraz bardzo znamienne obniżenie poziomu żelaza w porównaniu do grupy kontrolnej. W zapaleniu otrzewnej znacząco zwiększa się wskaźnik N/L, który wraz z kilkakrotnie niższym poziomem żelaza w surowicy może mieć wartość diagnostyczną.

W następstwie szeroko pojętego urazu, w tym także ciężkich zakażeń, takich jak zapalenie otrzewnej, dochodzi do obniżenia poziomu żelaza w osoczu. Nie jest jasne znacznie biologiczne tego zjawiska, ani też jego wartość diagnostyczna. Natomiast szeroko wykorzystywanym elementem diagnostyki ostrej zapalnych chorób narządów jamy brzusznej jest liczba krwinek białych. Ze względu jednak na niską specyficzność jej przydatność kliniczna jest ograniczona. Pewną wagę przywiązywano do przesunięć w składzie odsetkowym krwinek białych. Obliczenie wzajemnej proporcji krwinek obojętnochłonnych do limfocytów ułatwia interpretację tego zjawiska i obliczony w ten sposób wskaźnik (N/L) może mieć znaczenie praktyczne. Badania dotyczące jego klinicznej przydatności są jednak bardzo nieliczne, a bliższe poznanie jego przydatności oraz porównanie z wartościami poziomu żelaza może mieć wartość diagnostyczną.

Cel pracy

Ocena poziomu żelaza w surowicy w porównaniu z całkowitą liczbą krwinek białych, krwinek obojętnochłonnych i limfocytów oraz wskaźnikiem N/L u

The aim of this study was to show the level of iron in blood serum compared to the entire amount of white blood cells, granulocytes, lymphocytes, and N/L index in cases with patients with peritonitis. Studies done on 58 patients hospitalized with peritonitis confirmed intraoperative. The control group was made up of 38 people admitted to planned operations. Blood samples were taken from both groups before the start of the medical procedures. In patients with peritonitis, the level of white blood cells, lymphocytes, and N/L index was significantly increased. The level of iron was significantly decreased, in comparison to the control group. In the case of peritonitis, N/L index and decrease in iron levels may be of diagnostic value.

chorych na zapalenie otrzewnej.

Materiał i metodyka

Badania przeprowadzono u 58 mężczyzn o średniej wieku 41,05 lat (rozpiętość 18-90 lat), chorych na zapalenie otrzewnej. U wszystkich ostateczne rozpoznanie ustalono podczas doraźnie wykonanej operacji. Grupę tą tworzyło 21 chorych z ostrym zapaleniem wyrostka robaczkowego, siedmiu z przedziurawionym wrzodem trawiennym, 10 z ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego oraz 20, u których przyczynami zapalenia otrzewnej były inne ostre choroby takie jak ostre zapalenie trzustki, przedziurawienie jelita oraz inne, rzadsze przyczyny. Krew do badania pobierano bezpośrednio po przyjęciu, przed rozpoczęciem operacji. Poziom żelaza oznaczano metodą kolorymetryczną przy użyciu zestawów diagnostycznych Cormay. W surowicy oznaczano całkowitą liczbę krwinek białych, krwinek obojętnochłonnych i limfocytów w 1 w mm^3 .

Grupę kontrolną stanowiło 38 chorych o średniej wieku 52,57 lat (rozpiętość 16-78) przyjęci do Kliniki z powodu niepowikłanej kamicy pęcherzyka żółciowego, żyłaków kończyn dolnych lub przepukliny. Chorym tym krew do badań pobierano rano, na czczo, przed planowanym zabiegiem operacyjnym.

Wyniki

U chorych na zapalenie otrzewnej średnia liczba krwinek białych wynosiła $11,10 \times 10^3$ krwinek białych w mm^3 (SD 4,21) i była blisko dwukrotnie wyższa niż w grupie kontrolnej, w której wynosiła $5,70 \times 10^3$ krwinek białych w mm^3 (SD 0,62). Różnica ta była znamieną przy

**Responsible for correspondence:
Adres do korespondencji:**

Andrzej Wysocki
Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej
II Katedry Chirurgii Ogólnej
30-501 Kraków, ul. Kopernika 21
Tel.: 12/4248224

poziomie istotności $p < 0,0005$.

Średnia liczba krwinek obojętno-chłonnych wynosiła w grupie zapalenia otrzewnej $8,9 \times 10^3$ krwinek białych w mm^3 ($\text{SD}=4,11$) i była znamienne wyższa ($p < 0,005$) niż w grupie kontrolnej, w której wynosiła $3,57 \times 10^3$ krwinek białych w mm^3 ($\text{SD}=1,01$).

Średnia bezwzględnej liczby limfocytów w zapaleniu otrzewnej wynosiła $1,16 \times 10^3$ krwinek białych w mm^3 ($\text{SD}=0,47$) i była znamienne niższa ($p < 0,02$) niż w grupie kontrolnej, w której miała wartość $2,05 \times 10^3$ krwinek białych w mm^3 ($\text{SD}=0,60$).

Średnia wskaźnika N/L u chorych z zapaleniem otrzewnej wynosząca $9,01$ ($\text{SD}=6,56$) była pięciokrotnie wyższa niż w grupie kontrolnej ($1,74$; $\text{SD}=1,68$).

Różnica ta była znamienna przy poziomie istotności $p < 0,005$.

Poziom żelaza w surowicy krwi wynosił średnio u chorych z zapaleniem otrzewnej $6,06 \mu\text{mol/l}$ ($\text{SD}=4,79$). W grupie kontrolnej średnia poziomu żelaza była blisko czterokrotnie wyższa i wyniosła $22,16 \mu\text{mol/l}$ ($\text{SD}=6,61$), a różnice między badanymi grupami były bardzo wysoce znamienne, przy poziomie istotności $p < 0,0000000000000001$.

Omówienie

W osoczu, znajduje się bardzo mała, wynosząca około $0,2\%$ część żelaza ustrojowego w całości związana z transferyną, polipeptydem, transportującym żelazo do komórek. Transferyna tylko częściowo, bo w około $1/3$ jest wysycona żelazem.

Wśród licznych przyczyn zmian poziomu żelaza w surowicy wymienia się obrażenia ciała, ostre choroby, uraz operacyjny i zakażenia. Przejściowy spadek jego stężenia jest elementem metabolicznej odpowiedzi ustroju na szeroko pojęty uraz [1-7]. Po urazie już w ciągu kilku godzin spada poziom żelaza w surowicy, przy zachowaniu niezmięnionej zawartości w tkankach. Obserwowano to po operacjach w jamie brzusznej, kardiokirurgicznych, ortopedycznych i to nawet po niedużych, z minimalną utratą krwi jak np. korekcja koślawych paluchów czy artroskopia stawu kolanowego [2,3,6,8]. Był to przejściowy, trwający kilka dni spadek, po czym następował stopniowy powrót do wartości wyjściowych [7]. Poziom żelaza po urazie operacyjnym zależał od przedoperacyjnego stężenia i był tym większy im wyższy był poziom wyjściowy [2,3,7]. Długotrwały spadek poziomu żelaza w surowicy miał również

Tabela I

| | WBC ¹⁾ [$10^3/\mu\text{l}$] | NEUT ²⁾ [$10^3/\mu\text{l}$] | LYMPH ³⁾ [$10^3/\mu\text{l}$] | N/L ⁴⁾ | Fe ⁵⁾ [$\mu\text{mol/l}$] |
|-------------------------------|---|--|---|-------------------|---|
| Chorzy z zapaleniem otrzewnej | 11,1 (sd 4,21) | 8,9 (sd 4,11) | 1,16 (sd 0,47) | 9,01 (sd 6,56) | 6,06 (sd 4,79) |
| Chorzy z grupy kontrolnej | 5,7 (sd 0,62) | 3,57 (sd 1,01) | 2,05 (sd 0,60) | 1,74 (sd 1,68) | 22,16 (sd 6,61) |
| | $p < 0,0005$ | $p < 0,005$ | $p < 0,002$ | $p < 0,005$ | $p < 1/10^{15}$ |

¹⁾ Poziom białych ciałek krwi; ²⁾ Poziom granulocytów obojętno-chłonnych

³⁾ Liczba limfocytów; ⁴⁾ Wskaźnik neutrofile/limfocyty; ⁵⁾ Poziom żelaza w surowicy krwi

miejsce u chorych z przewlekłymi stanami zapalnymi lub w stanie septycznym [6,8].

Zjawisko to można traktować jako metaboliczną odpowiedź na uraz, minimalizującą zagrożenie i rozwój zakażenia [8-11]. Dlatego zwrócono uwagę na możliwą rolę żelaza w mechanizmach odpornościowych i przeciwbakteryjnych właściwościach tkanek i płynów ustrojowych [8,9]. Przyczyny i sposób, w jaki do tego dochodzi oraz ewentualna celowość nie są w pełni wyjaśnione i stanowią przedmiot dyskusji. Ostatnio poznana rola hepcydyny, hormonu polipeptydowego, o silnym działaniu przeciwbakteryjnym, który również szybko obniża poziom żelaza w surowicy [10]. W reakcji zapalnej na zakażenie następuje ekspresja prozapalnych cytokin, stymulujących uwalnianie hepcydyny. Z kolei spadek stężenia żelaza w surowicy ogranicza dostęp bakterii do tego metalu, niezbędnego dla ich metabolizmu [10,12]. Z szeregu obserwacji wynika, że obecność żelaza sprzyja wzrostowi wirulencji i mnożeniu się bakterii, co godzi w mechanizmy obronne gospodarza [8,13,14]. Wskazywać na to mogą doświadczenia z dootrzewnowym zakażeniem bakteriami *Escherichia coli*, które przeżywały jedynie te świnki morskie, którym nie podano jednocześnie żelaza [13].

Poznanie roli żelaza, którego niski poziom w surowicy jest zjawiskiem stale towarzyszącym ciężkim zakażeniom ma istotne znaczenie praktyczne. Skłania to do próby oceny poziomu żelaza jako wskaźnika diagnostycznego i rokowniczego w zakażeniach, jakimi jest zapalenie otrzewnej.

W naszych badaniach poziom żelaza u chorych z zapaleniem otrzewnej był czterokrotnie niższy w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwacje te są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami o spadku stężenia żelaza w surowicy chorych z ostrymi stanami zapalnymi narządów jamy brzusznej [2,3,5]. Wskazują one, że tego rodzaju odpowiedź na uraz, znana

w piśmiennictwie jako „*stress hypoferramia*”, jest bardzo wyraźna. Obecne badania informują o istnieniu zjawiska, jednak nie wyjaśniają mechanizmów jego powstania, ani nie pozwalają jeszcze na pełniejszą ocenę klinicznej wartości spadku stężenia żelaza w surowicy u chorych z zapaleniem otrzewnej.

Powszechnie znany fakt zwiększenia liczby krwinek białych, czy krwinek obojętno-chłonnych ma ograniczoną przydatność kliniczną, ze względu na znaczną liczbę fałszywie dodatnich wyników [15,16]. Spostrzeżenia dotyczące obniżonej w ostrym zapaleniu wyrostka robaczkowego liczby limfocytów, choć znane, nie wywołały większego zainteresowania [17,18]. Zjawisku temu przypisywano znaczenie rokownicze w ostrym zapaleniu uchyłków jelita grubego, ciężkich postaciach ostrego zapalenia trzustki, czy stanach septycznych [19,20]. Mechanizm limfopenii nie jasny, jednak jak się przypuszcza pewna rolę może odgrywać sekwestracja limfocytów w ognisku zapalnym [18]. W oparciu o te spostrzeżenia podjęto próby oceny wartości diagnostycznej relacji granulocytów do limfocytów, zwanego wskaźnikiem neutrofilowo-limfocytarnym (N/L). Jak się okazało wskaźnik ten ma wyraźnie wyższą przydatność diagnostyczną niż liczba leukocytów, a wskaźnik N/L u 88% chorych na ostre zapalenie wyrostka robaczkowego był wyższy od przyjętej za graniczną wartości $3,5$ [21].

Nasze spostrzeżenia potwierdzają wartość tego prostego wskaźnika. W ciężkim zakażeniu jakim jest zapalenie otrzewnej, we krwi obwodowej, w porównaniu z osobami bez aktywnego procesu zapalnego, całkowita liczba krwinek białych jest dwukrotnie większa, ponad dwa razy większa jest liczba krwinek obojętno-chłonnych. Zmniejsza się dwukrotnie liczba limfocytów, a poziom żelaza jest $3,5$ razy niższy. Wskaźnik neutrofilowo-limfocytarny jest aż pięciokrotnie wyższy.

Wniosek

W zapaleniu otrzewnej zwiększona całkowita liczba krwinek białych wynika ze wzrostu liczby krwinek obojętno-chłonnych. Równoczesny spadek liczby limfocytów powoduje, że znacząco zwiększa wskaźnik neutrofilowo-limfocytarny, który wraz z kilkakrotnie niższym poziomem żelaza w surowicy może mieć wartość diagnostyczną.

Piśmiennictwo

1. **Walsh D, Pattanapanyasat K Pearce F et al.** Iron status following trauma excluding burns. *Br J Surgery* 1996; 83: 982-985.
2. **Ballantyne G.** Rapid drop in serum iron concentration following cholecystectomy. A metabolic response to stress. *Amer Surg* 1983; 49: 146-150.
3. **Ballantyne G.** Rapid drop in serum iron concentration as a host defense mechanism. A review of experimental and clinical evidence. *Am Surg* 1984; 50: 405-411.
4. **Ballantyne G, Fitzsimons E.** Acute hypoferrremia following cardiac surgery. *Amer Surg* 1984; 50: 450-453.
5. **Bullen J, Rogers H, Spalding P et al.** Iron and infection: the heart of the matter. *Immunology and Medical Microbiology* 2005; 43: 325-330.
6. **Chiarla C, Giovannini I, Siegel J.** Hypotransferrinemia and changes in plasma lipid and metabolic patterns in sepsis. *Amino Acid* 2008 DOI 10.1007-s00726-008-0072-3
7. **Wysocki A, Bęben P, Winiarski M.** Wpływ urazu operacyjnego na poziom żelaza w osoczu. *Przegl Lek* 1998; 55, 1-4.
8. **Bullen J, Griffiths E, Rogers H, Ward G.** Sepsis the critical role of iron. *Microbes and Infections* 2000; 2: 409-415.
9. **Handelman G, Levin N.** Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 393-404.
10. **Nemeth E, Rivera S, Gabayan S.** Il-6 mediates hypoferrremia on inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271-1276
11. **Neuman S.** Serum iron as an indicator for inflammation in dogs and cats. *Comp Clin Path* 2003; 12: 90-94.
12. **Gantz T.** Hepcidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Practice & Res Clin Haematol* 2004; 18: 171-182.
13. **Bullen J, Leigh L, Rogers H.** The effect of iron compounds on the virulence of *Escherichia coli* for guinea-pigs. *Immunology* 1968; 15: 581-588
14. **Griffiths E, Williams P.** The iron uptake systems of pathogenic bacteria, fungi, and protozoa in: *Iron and Infection Molecular, Physiological, and Clinical aspects* 1999; 87: 212.
15. **Middleton SB, Whitbread T, Morgans BT, Masson PF.** Short note: combination of skin temperature and a single white cell count does not improve diagnostic accuracy in acute appendicitis. *Br J Surg* 1996; 83: 499.
16. **Coleman C, Thomson JE, Bennion RS, Schmit PJ.** White blood cell count is a poor predictor of severity of disease in the diagnosis of appendicitis. *Amer Surg* 1998; 64: 938-985.
17. **Devuyst O, Maldague P, Francois P, Dekelneer R, Michaux J-L.** Time-course of lymphopenia in gangrenous appendicitis. *Lancet* 1991; 338: 1074.
18. **Jahangiri M, Wyollie JH.** Peripheral blood lymphopenic in gangrenous appendicitis. *Br Med J* 1990; 301: 215.
19. **Baker SR, Michie CA, Soo KS, Wyllie JH, Beverley PC.** Lymphopenia in diverticulitis. *Lancet* 1991; 338: 569-570
20. **Panek J, Lejman W.** Bezwzględna limfocytoza krwi obwodowej czynnikiem prognostycznym w ostrym zapaleniu trzustki. *Pol Przegl Chir* 1994; 66: 682 -688.
21. **Goodman DA, Goodman CB, Monk J.** Use of the neutrophil: lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg* 1995; 61: 157-159.