

Giá trị tiên lượng tử vong của biến đổi nồng độ sắt huyết tương ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Plasma iron concentration changes in mortality prognosis in patients with sepsis

Nguyễn Văn Tuấn, Vũ Viết Sáng*,
Quách Xuân Hình và Lê Hữu Song

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định biến đổi nồng độ sắt huyết tương ở bệnh nhân (BN) nhiễm khuẩn huyết (NKH) và mức độ biến đổi nồng độ sắt (Δ sắt) trong tiên lượng tử vong (TV) 30 ngày. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 107 BN NKH điều trị tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 11/2019 đến tháng 02/2021. Đo nồng độ sắt huyết tương tại thời điểm chẩn đoán NKH (T1) và tại thời điểm ngày 3 (T3) sau khi được chẩn đoán NKH, ghi nhận sống sót và tử vong 30 ngày. **Kết quả:** Nồng độ sắt huyết tương ở thời điểm T1 thấp hơn ở thời điểm T3 (1,7 (0,9 - 3,3) $\mu\text{mol/L}$ và 6,2 (3,6 - 9,9) $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$)). Bệnh nhân có Δ sắt $< 2,65 \mu\text{mol/L}$ có nguy cơ tử vong trong 30 ngày cao hơn bệnh nhân có Δ sắt $\geq 2,65 \mu\text{mol/L}$ với RR và 95% KTC là 3,86 (1,49 - 9,94), $p < 0,01$. **Kết luận:** Mức độ biến đổi nồng độ sắt huyết tương có thể là yếu tố nguy cơ tử vong trong 30 ngày ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết, sắt, sắt huyết tương.

Summary

Objective: To determine the change in plasma iron level in patients with sepsis and the degree of change in iron level (Δ iron) in predicting 30-day mortality. **Subject and method:** Prospective descriptive study was conducted on 107 patients with sepsis treated at 108 Military Central Hospital from November 2019 to February 2021. Plasma iron levels were measured at the time of diagnosis and on day 3 after diagnosis made, 30-day follow-up of survival and mortality. **Result:** Plasma iron level at T1 was lower than that at T3 (1.7 (0.9 - 3.3) $\mu\text{mol/L}$ and 6.2 (3.6 - 9.9) $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0.001$)), respectively. Patients with Δ iron $< 2.65 \mu\text{mol/L}$ had a higher risk of 30-day mortality than patients with Δ iron $\geq 2.65 \mu\text{mol/L}$ with RR and 95% CI of 3.86 (1.49 - 9.94), $p < 0.01$. **Conclusion:** Change in plasma iron level may be a risk factor for 30-day mortality in patients with sepsis.

Keywords: Sepsis, iron, plasma iron.

Ngày nhận bài: 29/5/2025, ngày chấp nhận đăng: 14/7/2025

* Tác giả liên hệ: sangquany@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

NKH là tình trạng NK nặng do đáp ứng của vật chủ với tác nhân gây bệnh làm rối loạn chức năng các cơ quan dẫn đến tử vong. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán, theo dõi, tiên lượng và điều trị nhưng tỷ lệ TV do NKH còn rất cao. Ước tính hàng năm, trên thế giới có trên 19 triệu ca NKH và 5 triệu ca TV do NKH¹. Vì vậy, tìm ra yếu tố tiên lượng nặng của NKH để can thiệp điều trị kịp thời và giảm tỷ lệ TV là rất cần thiết.

Cho đến nay đã có nhiều nghiên cứu chứng minh vai trò của các yếu tố vi lượng trong đáp ứng viêm và NKH cũng như cũng như giá trị tiên lượng nặng và tử vong của nó. Trong đó, sắt là một yếu tố vi lượng cần thiết cho tất cả các vi sinh vật tồn tại và phát triển, tham gia xúc tác các enzyme của nhiều phản ứng oxy hóa cho sản xuất năng lượng và chuyển hóa. Sắt không liên kết với transferrin xúc tác tạo gốc ôxy tự do gây tổn thương mô, mặt khác nó sẽ đi nhanh vào tế bào gây quá tải sắt tế bào; nhiễm khuẩn gây tổn thương mô và tế bào cũng làm tăng giải phóng sắt vào máu². Để chống lại tác nhân gây bệnh, cơ thể có cơ chế làm giảm sắt huyết ngăn vi khuẩn nhận sắt, ngăn tác hại của sắt tự do đối với cơ thể^{2,3}. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh nồng độ sắt huyết giảm và nồng độ sắt huyết có liên quan đến mức độ nặng và tử vong ở BN NKH^{4,5,6,7}. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu về biến đổi nồng độ sắt huyết tương và mối liên quan giữa mức độ biến đổi nồng độ sắt với tỷ lệ tử vong ở BN NKH. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: *Xác định biến đổi nồng độ sắt huyết tương và mức độ biến đổi nồng độ sắt trong tiên lượng tử vong 30 ngày ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Gồm 107 BN, được chẩn đoán NKH, điều trị tại Bệnh viện TƯQĐ 108 từ tháng 11/2019 đến tháng 02/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán NKH theo tiêu chuẩn của đồng thuận Quốc tế

lần thứ 3 về NKH: BN có biểu hiện nhiễm khuẩn và tăng cấp tính điểm SOFA từ 2 điểm trở lên⁸.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN có một trong các tiêu chuẩn sau: Nhiễm HIV, dùng thuốc ức chế miễn dịch, suy thận mạn lọc máu chu kỳ, xơ gan mất bù, truyền máu, các chế phẩm của máu, bổ sung sắt trong vòng 3 tháng trước và trong quá trình điều trị, phụ nữ đang mang thai, cho con bú, bệnh tự miễn, lọc máu trước thời điểm T3.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

Phương pháp lấy mẫu: Bệnh nhân được chọn theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Tất cả bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn trong khoảng thời gian nghiên cứu đều được chọn vào nghiên cứu. Cỡ mẫu ước tính theo công thức áp dụng cho phương pháp nghiên cứu thuần tập.

$$n = \frac{\left(Z_{\frac{\alpha}{2}} \times \sqrt{2pq} + Z_{\beta} \times \sqrt{p_1q_1 + p_2q_2} \right)^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó: n là cỡ mẫu của mỗi nhóm gồm nhóm có yếu tố nguy cơ và nhóm không có yếu tố nguy cơ; $p = (p_1 + p_2)/2$, p_1 : tỷ lệ tử vong trong nhóm có yếu tố nguy cơ, p_2 : tỷ lệ tử vong trong nhóm không có yếu tố nguy cơ; $q = 1 - p$, RR: là tỷ số nguy cơ (Risk ratio), $P_1 = RR \times P_2$; chọn $\alpha = 0,05$ (hai chiều) có $Z_{\frac{\alpha}{2}} =$

1,96; chọn $\beta = 0,1$ thì $Z_{\beta} = 1,28$. Như vậy, việc ước lượng cỡ mẫu phụ thuộc vào giá trị của p_1 , p_2 trong các nghiên cứu trước đó. Tham khảo các nghiên cứu khác⁴, giá trị $p_1 = 0,649$, $p_2 = 0,260$ tính được $n = 27$ là cỡ mẫu tối thiểu trong mỗi nhóm.

Nội dung nghiên cứu và các chỉ tiêu đánh giá

Các đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu, TV trong 30 ngày.

Xét nghiệm định lượng sắt huyết tương

Bệnh phẩm: Được lấy tại thời điểm chẩn đoán NKH (T1) và tại thời điểm ngày 3 (T3) sau khi được chẩn đoán NKH (để đánh giá đáp ứng sớm với điều trị), bệnh phẩm được lấy vào thời điểm trước ăn. Lấy

2ml máu tĩnh mạch cho vào ống chống đông bằng Li heparin, sau đó ly tâm 4000 vòng trong 5 phút tách lấy huyết tương và định lượng sắt huyết tương được thực hiện tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện TƯQĐ 108. Định lượng sắt huyết tương bằng phương pháp đo quang trên máy AU5800, hóa chất của hãng Beckman Coulter. Nồng độ sắt huyết tương bình thường ở nam 12,5 - 32,2 μ mol/L, nữ là 10,7 - 32,2 μ mol/L theo kit của nhà sản xuất, hãng Beckman Coulter. Δ sắt = Nồng độ sắt tại thời điểm T3 - Nồng độ sắt tại thời điểm T1.

Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nồng độ sắt huyết tương có phân bố

không chuẩn được mô tả bằng trung vị và khoảng tứ phân vị. So sánh nồng độ sắt huyết tương tại thời điểm T1 và T3 bằng test Wilcoxon; so sánh Δ sắt giữa 2 nhóm khác nhau bằng test Mann Whitney U để kiểm định. Tính nguy cơ tử vong RR và khoảng tin cậy 95% của Δ sắt tương ứng với điểm cắt tối ưu theo phân tích đường cong ROC. Sử dụng phương pháp Kaplan-Meier để so sánh sắc xuất sống sót giữa các bệnh nhân tương ứng với điểm cắt của Δ sắt, sử dụng test Log-rank để so sánh giữa 2 nhóm.

Đạo đức nghiên cứu

Nội dung nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng khoa học và Hội đồng đạo đức của Viện nghiên cứu Khoa học Y dược Lâm sàng 108 (Số 5191/HĐĐĐ, ngày 20/9/2019).

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm chung

Đặc điểm (n = 107)		Giá trị
Giới	Nữ n (%)	33 (30,8%)
	Nam n (%)	74 (69,2%)
Tuổi trung bình (năm)		64,7 $\pm$ 13,6
Tử vong 30 ngày n (%)		19 (17,8%)

Nhận xét: Tổng số 107 BN NKH. Nam giới chiếm đa số (69,2%). Tuổi trung bình của BN là 64,7 $\pm$ 13,6 tuổi. Tỷ lệ TV 17,8%.

3.2. Biến đổi nồng độ sắt huyết tương ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Bảng 2. Nồng độ sắt huyết tương tại thời điểm T1 và T3

Chỉ số	Thời điểm	Trung vị (Khoảng tứ phân vị)	p*
Sắt (μ mol/L)	T1 (n = 107)	1,7 (0,9 - 3,3)	< 0,001
	T3 (n = 107)	6,2 (3,6 - 9,9)	

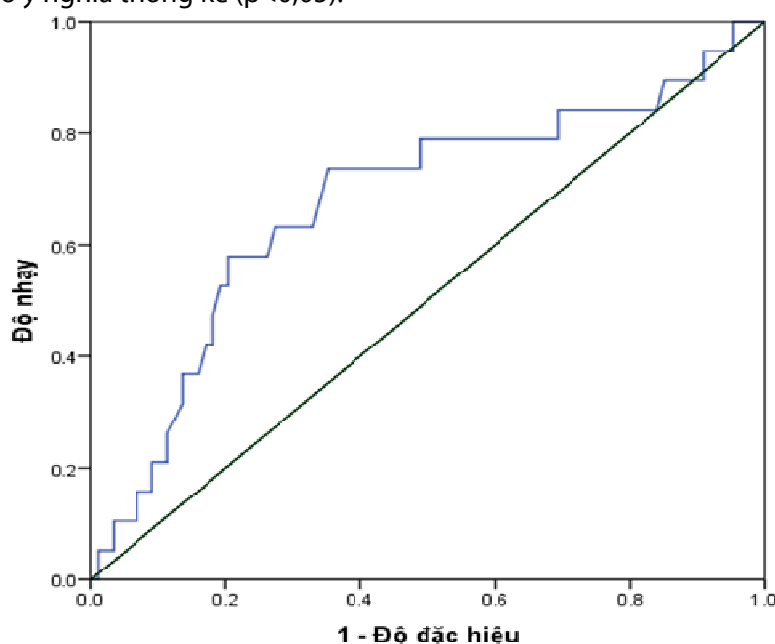
* Test Wilcoxon

Nhận xét: Nồng độ sắt huyết tương ở bệnh nhân NKH thấp. Nồng độ sắt ở thời điểm T3 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tại thời điểm T1 (6,2 (3,6 - 9,9) μ mol/L và 1,7 (0,9 - 3,3) μ mol/L).

Bảng 3. So sánh Δ sắt giữa nhóm sống và nhóm tử vong trong 30 ngày

Chỉ số		n	Trung vị (Khoảng tứ phân vị)	p*
Δ sắt ($\mu\text{mol/L}$) (n = 107)	Sống	88	4,3 (1,40 - 7,9)	< 0,05
	Tử vong	19	0,8 (-0,1 - 4,2)	

Nhận xét: Δ sắt ở nhóm tử vong trong 30 ngày thấp hơn nhóm sống (0,8 (-0,1 - 4,2) và 4,3 (1,40 - 7,9) $\mu\text{mol/L}$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

**Biểu đồ 1.** Đường cong ROC trong tiên lượng tử vong của Δ sắt**Bảng 4. Giá trị tiên lượng tử vong trong 30 ngày của Δ sắt**

Chỉ số	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC	95% KTC	p
Δ sắt ($\mu\text{mol/L}$) (n = 107)	2,65	73,7	64,8	0,68	0,53 - 0,82	<0,05

Nhận xét: Δ sắt có giá trị tiên lượng tử vong thấp (AUC = 0,68, $p < 0,05$), điểm cắt tối ưu của Δ sắt trong tiên lượng tử vong là 2,65 $\mu\text{mol/L}$.

Bảng 5. Nguy cơ tử vong trong 30 ngày theo Δ sắt

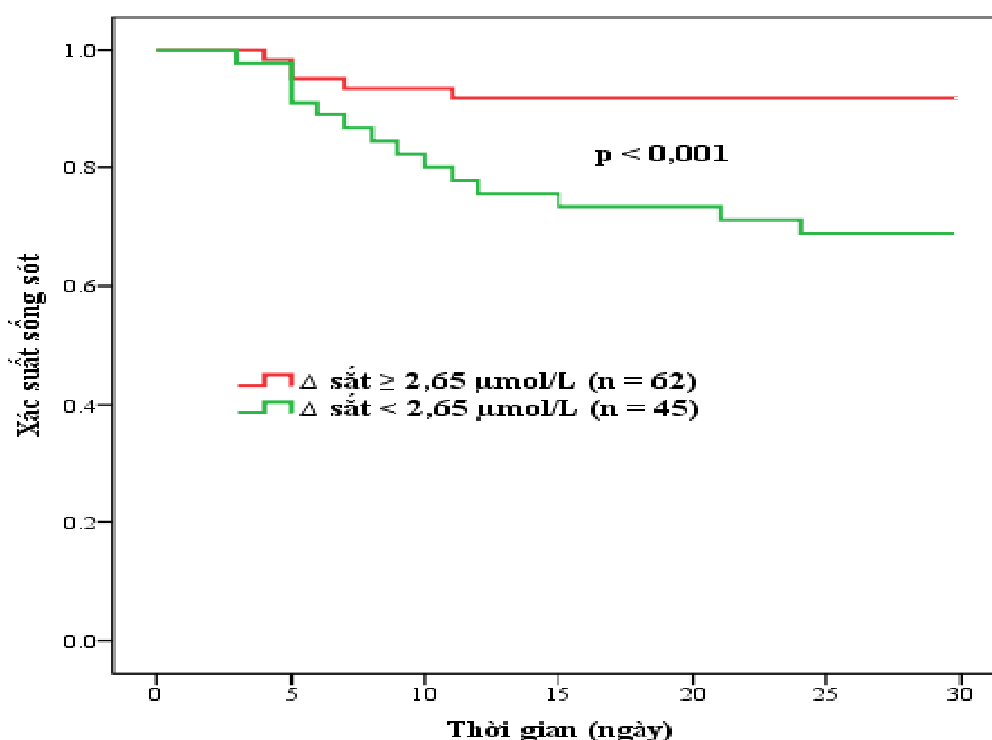
Chỉ số \ Nguy cơ		Sống sót n (%)	Tử vong n (%)	RR (95% KTC)	p(*)
Δ sắt ($\mu\text{mol/L}$) (n = 107)	$\geq 2,65$ (n = 62)	57 (91,9)	5 (8,1)	3,86 (1,49 - 9,94)	< 0,01
	< 2,65 (n = 45)	31 (68,9)	14 (31,1)		

(*) test χ^2

Nhận xét: Bệnh nhân có Δ sắt $< 2,65\mu\text{mol/L}$ có nguy cơ tử vong trong 30 ngày cao hơn bệnh nhân có Δ sắt $\geq 2,65\mu\text{mol/L}$ với RR và 95% KTC là 3,86 (1,49 - 9,94), $p < 0,01$.

Bảng 6. Thời gian sống sót trung bình theo Δ sắt

Chỉ số		n	Thời gian sống sót trung bình (ngày)
Δ sắt ($\mu\text{mol/L}$) (n = 107)	$\geq 2,65$	62	$28,10 \pm 0,82$
	$< 2,65$	45	$23,80 \pm 1,46$



Biểu đồ 2. Đường Kaplan Meier cho xác suất sống sót sau 30 ngày theo Δ sắt

Nhận xét: Nhóm có Δ sắt $< 2,65\mu\text{mol/L}$ có thời gian sống sót trung bình $23,80 \pm 1,46$ ngày. Nhóm có Δ sắt $\geq 2,65\mu\text{mol/L}$ có thời gian sống sót trung bình $28,10 \pm 0,82$ ngày. Những bệnh nhân có Δ sắt $< 2,65\mu\text{mol/L}$ có xác suất sống sót sau 30 ngày điều trị thấp hơn so với những bệnh nhân có Δ sắt $\geq 2,65\mu\text{mol/L}$, khác biệt giữa 2 nhóm có nghĩa thống kê, $p < 0,01$ (test log-rank).

IV. BÀN LUẬN

Hầu hết các nghiên cứu trong nước và trên thế giới đều thấy ở các bệnh nhân NKH có tỷ lệ nam cao hơn so với nữ. Nghiên cứu của Vũ Quốc Đạt và cộng sự (2017) cũng thấy tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm tới 72,3%⁹. Martin và cộng sự nghiên cứu về dịch tễ học NKH ở Hoa Kỳ trong 20 năm đã ghi nhận nam giới có

nguy cơ mắc NKH hàng năm cao gấp 1,28 lần so với nữ giới¹⁰. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm đa số (69,2%), nữ giới chỉ chiếm 30,8% (Bảng 1). Nguy cơ mắc NKH ở nam cao hơn nữ có thể là do nam có nhiều bệnh lý nền hơn nữ như nghiên cứu của Artero (2012) đã mô tả¹¹; Martin K Angele cho rằng ở bệnh nhân NKH, nam giới có tình trạng suy giảm miễn dịch qua trung gian tế bào, nguyên nhân do các hormone sinh dục nam như androgen đã được chứng minh là có khả năng ức chế đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Ngược lại, các hormone sinh dục nữ lại có tác dụng tăng cường miễn dịch, có tác dụng bảo vệ cơ thể¹². NKH thường gặp ở bệnh nhân cao tuổi, có bệnh lý mạn tính. Tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là $64,7 \pm 13,6$ tuổi (Bảng 1). NKH diễn

biến cấp tính, bệnh nhân thường nhập viện trong tình trạng nặng và tỷ lệ tử vong cao. Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi là 17,8%, kết quả này cũng tương đồng với kết quả của các nghiên cứu khác như Bauer và cộng sự khi tiến hành nghiên cứu tổng hợp 170 nghiên cứu về tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân NKH ở Châu Âu, Bắc Mỹ và Úc cho thấy tỷ lệ tử vong trong 30 ngày ở bệnh nhân NKH từ 21,5 - 27,1%¹³.

Chúng tôi thấy nồng độ sắt huyết tương ở BN NKH giảm dưới giới hạn bình thường ở cả thời điểm chẩn đoán NKH (T1) và thời điểm ngày thứ 3 (T3) sau chẩn đoán NKH; nồng độ sắt ở thời điểm T3 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tại thời điểm T1 tương ứng là 6,2 (3,6 - 9,9) $\mu\text{mol/L}$ và 1,7 (0,9 - 3,3) $\mu\text{mol/L}$ (Bảng 1). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác như nghiên cứu của Jiang (2019), nồng độ sắt huyết tương ở nhóm NKH thấp hơn nhóm chứng (người khỏe mạnh)⁴. Missano Florido (2012), BN NKH có nồng độ sắt huyết thấp⁵; Nghiên cứu của Ayoglu (2016)⁷, Brandtner (2020)⁶, cũng chứng minh nồng độ sắt huyết giảm ở bệnh nhân NKH. Trong điều kiện sinh lý bình thường, nồng độ sắt huyết tương được điều hòa bởi hepcidin được sản xuất từ tế bào gan, hepcidin có tác dụng làm giảm sắt huyết tương bằng cách liên kết với ferroportin gây ra nhập bào của ferroportin và làm giảm sự xuất sắt vào huyết tương từ tất cả các nguồn dự trữ, giảm hấp thu sắt ở ruột. Khi nhiễm khuẩn sẽ kích thích sản xuất hepcidin làm giảm sắt trong huyết tương. Cơ chế hạ sắt huyết tương trong nhiễm khuẩn là để bảo vệ vật chủ. Các vi sinh vật đều cần sắt để tồn tại và phát triển trong đó có cả các vi sinh vật gây bệnh, việc tăng cường nhặt sắt và lưu trữ sắt trong đại thực bào có tác dụng ngăn cản vi sinh vật nhận sắt và bảo vệ vật chủ khỏi tác động độc hại bởi mức độ tăng của sắt được giải phóng do tổn thương mô, hồng cầu trong quá trình nhiễm khuẩn và viêm. Sự giảm sắt huyết tương cũng làm tăng khả năng liên kết transferrin với sắt được giải phóng trong nhiễm khuẩn từ phá hủy các mô và hồng cầu, do đó hạn chế việc tạo ra sắt không liên kết với transferrin sẽ được vi sinh vật dễ dàng sử dụng. Mặt khác, sắt không liên kết với transferrin xúc tác quá trình tạo gốc ô xy tự do gây tổn thương mô^{2,3}.

So sánh mức độ biến đổi nồng độ sắt huyết tương tại thời điểm T3 so với thời điểm T1 chúng tôi thấy, Δ sắt ở nhóm tử vong thấp hơn nhóm sống (0,8 $\mu\text{mol/L}$ và 4,3 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,05$) (Bảng 3). Khi phân tích đường cong ROC cho giá trị tiên lượng tử vong của Δ sắt thấy điểm cắt tối ưu của Δ sắt là 2,65 $\mu\text{mol/L}$ (Bảng 4). So sánh nguy cơ tử vong giữa nhóm bệnh nhân có Δ sắt $< 2,65\mu\text{mol/L}$ và nhóm bệnh nhân có Δ sắt $\geq 2,65\mu\text{mol/L}$ thấy rằng bệnh nhân có Δ sắt $< 2,65\mu\text{mol/L}$ có nguy cơ tử vong cao hơn bệnh nhân có Δ sắt $\geq 2,65\mu\text{mol/L}$ với RR và 95% KTC là 3,86 (1,49 - 9,94), $p < 0,01$ (Bảng 5). Những bệnh nhân có Δ sắt $< 2,65\mu\text{mol/L}$ có xác suất sống sót sau 30 ngày điều trị thấp hơn so với những bệnh nhân Δ sắt $\geq 2,65\mu\text{mol/L}$, khác biệt giữa 2 nhóm có nghĩa thống kê, $p < 0,01$ (Biểu đồ 2). Nhóm có Δ sắt $< 2,65\mu\text{mol/L}$ có thời gian sống sót trung bình $23,80 \pm 1,46$ ngày, nhóm có Δ sắt $\geq 2,65\mu\text{mol/L}$ có thời gian sống sót trung bình $28,10 \pm 0,82$ ngày (Bảng 6). Giải thích cho kết quả này, có thể là do sau thời điểm T1 bệnh nhân đã được điều trị kháng sinh và các biện pháp điều trị nhiễm khuẩn huyết, nếu tình trạng nhiễm khuẩn và viêm chưa được kiểm soát, các cytokine viêm sẽ tiếp tục được tạo ra và kích thích gan sản xuất hepcidin có tác dụng làm giảm nồng độ sắt huyết tương và đây có thể là nguyên nhân Δ sắt ở nhóm tử vong thấp hơn nhóm sống. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh nồng độ sắt huyết tương có liên quan đến mức độ nặng của bệnh và tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Nghiên cứu của Lan (2018), bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có nồng độ sắt huyết tương cao hơn có tỷ lệ tử vong trong 90 ngày cao hơn¹⁴; có mối tương quan thuận giữa nồng độ sắt huyết tương với tỷ lệ tử vong, nồng độ sắt huyết tương ở nhóm tử vong cao hơn nhóm sống sót (Brandtner, 2020)⁶. Nghiên cứu của Ayoglu (2016) cũng thấy nồng độ sắt huyết tương của nhóm sống thấp hơn nhóm tử vong⁷. Tuy nhiên, cho đến nay, trên thế giới chưa có nghiên cứu về mức độ biến đổi nồng độ sắt huyết tương và mối liên quan giữa mức độ biến đổi với tỷ lệ tử vong nên chưa có dữ liệu để so sánh với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

Mức độ biến đổi nồng độ sắt huyết tương có thể là yếu tố nguy cơ tử vong trong 30 ngày ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

Đóng góp của tác giả

Tất cả các tác giả đã đóng góp trong thu thập và xử lý dữ liệu, vẽ biểu đồ và chuẩn bị bản thảo của bài báo.

Nguồn tài trợ

Nghiên cứu này không nhận nguồn tài trợ nào.

Tự nguyện tham gia nghiên cứu

Người nhà BN đồng ý cho sử dụng thông tin của BN trong bài báo.

Xung đột lợi ích

Không có xung đột về tài chính hoặc quan hệ cá nhân ảnh hưởng đến quá trình thực hiện bài báo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK et al (2016) *Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current Estimates and Limitations*. Am J Respir Crit Care Med 193(3): 259-272.
2. Ganz T, Nemeth E (2015) *Iron homeostasis in host defence and inflammation*. Nature reviews Immunology 15(8): 500-510.
3. McCullough K, Bolisetty S (2020) *Iron Homeostasis and Ferritin in Sepsis-Associated Kidney Injury*. Nephron 144(12): 616-620.
4. Jiang Y, Jiang FQ, Kong F et al (2019) *Inflammatory anemia-associated parameters are related to 28-day mortality in patients with sepsis admitted to the ICU: a preliminary observational study*. Ann Intensive Care 9(1): 67-78.
5. Missano Florido M, Assunção M, Mazza B et al (2012) *Evaluation of iron, transferrin and ferritin serum levels in patients with severe sepsis and septic shock*. Critical Care 16(Suppl 1): 424-424.
6. Brandtner A, Tymoszek P, Nairz M et al (2020) *Linkage of alterations in systemic iron homeostasis to patients' outcome in sepsis: a prospective study*. J Intensive Care 76(8): 1-13.
7. Ayoglu H, Sezer U, Akin M et al (2016) *Selenium, copper, zinc, iron levels and mortality in patients with sepsis and systemic inflammatory response syndrome in Western Black Sea Region, Turkey*. J Pak Med Assoc 66(4): 447-452.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour C et al (2016) *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)*. Jama 315(8): 801-810.
9. Dat VQ, Vu HN, Nguyen The H et al (2017) *Bacterial bloodstream infections in a tertiary infectious diseases hospital in Northern Vietnam: Aetiology, drug resistance, and treatment outcome*. BMC infectious diseases 17(1): 493-493.
10. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. N Engl J Med 348(16): 1546-1554.
11. Artero A, Zaragoza R, Nogueira J (2012) *Epidemiology of Severe Sepsis and Septic Shock*. InTech. doi: 10.5772/27208.
12. Angele M, Pratschke S, Hubbard W, Chaudry I (2013) *Gender differences in sepsis*. Virulence 5(1): 12-19.
13. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D (2020) *Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019 results from a systematic review and meta-analysis*. Critical Care 24(1): 239.
14. Lan P, Pan K-H, Wang SJ et al (2018) *High Serum Iron level is Associated with Increased Mortality in Patients with Sepsis*. Scientific reports 8(1): 11072-11072.