

## ● مقاله تحقیقی

### سن و d-NLR، عوامل مؤثر در پیش‌بینی خطر مرگ و میر کووید-۱۹

کامیاب علیزاده<sup>۱</sup>، محسن ابراهیمی<sup>۲</sup>، رضا اسلامی<sup>۳</sup>

#### چکیده

**مقدمه:** با همه‌گیری ویروس کرونای جدید در جهان، طی حدود یک سال بیش از دو میلیون نفر جان خود را از دست دادند. این مطالعه با هدف بررسی مقادیر مرتبط با گلبول‌های سفید خون (لنفوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، NLR و d-NLR) در بیماران بستری شده مبتلا به کووید-۱۹ و ارتباط آنها با میزان مرگ و میر انجام گرفت.

**روش بررسی:** داده‌های اولیه ۸۰۷ بیمار که در طول ۴ ماه ابتدایی همه‌گیری به علت کووید-۱۹ بستری شده بودند، از سیستم HIS یکی از بیمارستان‌های مرجع کووید-۱۹ در شهر تهران استخراج گردید و بعد از مراحل آماده‌سازی مورد تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** مقایسه بین افراد فوت شده و مرخص شده نشان داد که پنج عامل سن، تعداد گلبول سفید، نوتروفیل، NLR و d-NLR به طور معنی‌داری متفاوت است ( $p < 0.001$ ). آنالیز رگرسیون به روش گام به گام دو فاکتور سن بالای ۶۶/۵ سال و d-NLR بالای ۲/۷ را به عنوان فاکتورهای پیش‌بینی کننده وخامت بیماری نشان داد که به ترتیب خطر مرگ را در بیماران بستری ۴/۳ و ۳/۷ برابر می‌کند.

**بحث و نتیجه‌گیری:** سیر بالینی بیماری کرونا ممکن است با تعداد سلولهای ایمنی بدن مرتبط باشد. یافته‌های مطالعه حاضر شواهدی نشان داد مبنی بر اینکه سن بیمار و مقدار d-NLR می‌توانند به عنوان عوامل پیش‌بینی کننده سیر بهبود و یا مرگ و میر در بیماران بستری شده مبتلا به کووید-۱۹ باشند.

**کلمات کلیدی:** کووید ۱۹، شمارش گلبول سفید خون، مرگ و میر

(سال بیست و دوم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۹۹، مسلسل ۷۳)

تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۲/۱

فصلنامه علمی پژوهشی ابن سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهجا

تاریخ دریافت: ۹۹/۹/۱۸

۱. پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران  
۲. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی و توکسیکولوژی، تهران، ایران  
(مؤلف مسئول) ebrahimim@ajaums.ac.ir  
۳. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده طب هوا فضا و زیرسطحی، تهران، ایران

## مقدمه

ویروس کرونا در اواخر دسامبر سال ۲۰۱۹ میلادی در ووهان چین شیوع یافت و به سرعت در سراسر دنیا منتشر شد و تا اواسط ژانویه ۲۰۲۱ بیش از ۹۳ میلیون نفر در سطح جهان به این بیماری مبتلا شدند که بیش از دو میلیون نفر جان خود را از دست دادند. در سال ۲۰۰۲ و ۲۰۱۲ دو نوع ویروس کرونا SARS-CoV و MERS-CoV منجر به بروز بیماری‌های حاد در انسان شد که کرونا ویروس‌ها را تبدیل به یک تهدید سلامت عمومی در قرن حاضر کرد. کرونا ویروس اعضای مختلفی از بدن را درگیر می‌کند، ولی به طور عمده ریه مرکز اصلی نفوذ ویروس به بدن تلقی می‌شود. با این حال درگیری در سیستم گوارشی و همچنین اخیراً مشخص شده است که نورون‌های مغز نیز می‌توانند مکان مناسبی برای این ویروس باشند. البته در طول دوره برخورد با این ویروس در مراکز تحقیقاتی دنیا ثابت شده است که ویروس توسط گیرنده آنزیم ۲ مبدل آنژیوتانسین<sup>۱</sup> به سلول‌های هدف متصل و بعد از آماده‌سازی توسط آنزیم دیگر سطح سلولی به نام تمپرس<sup>۲</sup> وارد سلول می‌شود [۳-۱]. این گیرنده و آنزیم مورد نیاز ویروس در سلول‌های قلبی، گوارشی، کبد و کلیه نیز وجود دارد [۴-۶]. در بررسی آزمایش‌ها در کشورهای مختلف آسیب کلیوی، کبدی و قلبی بسیار گزارش شده و حتی افراد دارای سابقه‌ای از این نوع بیماری‌ها در معرض بالاترین میزان خطر مرگ و میر قرار دارند [۷، ۸]. دلیل این موضوع به دو شکل مورد تحلیل قرار می‌گیرد، اول اینکه ویروس به شکل مستقیم به سلول‌های مذکور متصل و وارد می‌شود؛ دوم، در برخورد با این ویروس سیستم ایمنی بدن بسیار واکنش شدید نشان می‌دهد و طوفان سایتوکاینی ایجاد می‌شود که این شرایط خود باعث آسیب می‌شوند [۹]. البته موضوع اثر تخریبی سایتوکاین‌ها در ریه و کلیه تأیید شده است. سلول‌های

ایمنی در برخورد با کرونا ویروس نقش ویژه‌ای دارند، دو سلول از مجموع سلول‌های ایمنی اختصاصی و ذاتی دچار تغییرات محسوس می‌شوند که می‌توان این تغییرات را با طوفان سایتوکاینی مورد اشاره مربوط دانست. سلول‌های نوتروفیل در خون دچار افزایش می‌شوند [۱۰]، این سلول‌ها مسئول ایجاد موج اول سایتوکاینی و احضار سلول‌های ایمنی دیگر هستند. ولی موضوعی که تا حدود بسیاری نامشخص است ایجاد لنفوپنی در لنفوسیت‌ها است و سلول‌های T دچار کاهش در خون می‌شوند البته این موضوع بسیار خطرناک است چون بدن را مستعد به عفونت می‌کند. در عین حال گفته می‌شود که سلول‌های T کمک‌کننده نوع ۲<sup>۳</sup> دچار افزایش تعداد در خون می‌شوند و موج دوم از طوفان سایتوکاینی را ایجاد می‌کنند [۱۱].

نتایج تحقیق آنوراگ<sup>۴</sup> و همکاران بر روی ۱۴۸ بیمار نشان داد که سن بالاتر، تعداد گلبول سفید بیشتر و افزایش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR)<sup>۵</sup> با بروز علائم شدیدتر کووید-۱۹ ارتباط دارد. همچنین در میان بیماران دیابتی که NLR بیشتر دارند، بروز علائم شدید کووید-۱۹ مشاهده شد [۱۲]. در مطالعات دیگری نیز بروز علائم شدید بیماری به همراه سطح بالاتر مقادیر نوتروفیل‌ها و NLR مشاهده شد. بنابراین NLR را می‌توان به عنوان یک شاخص ارزشمند در پیش‌بینی بروز علائم شدید بیماری به کار برد [۱۳، ۱۴].

استفاده از داده‌های قابل اندازه‌گیری جهت پیش‌بینی بروز علائم شدید بیماری و اختصاص امکانات درمانی بیشتر و سریعتر به افراد در معرض خطر بیشتر می‌تواند منجر به مواجهه مناسب‌تر با بیماری و کاهش میزان مرگ و میر در بیماران شود. بر همین اساس در این تحقیق سطح لنفوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، NLR و d-NLR در بیماران

3. T helper 2

4. Anurag

5. Neutrophil-lymphocyte ratio

1. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)

2. TEMPRESS

درمان انجام شده بود. بیماران به طور کلی به دو گروه طبقه‌بندی شدند که شامل افراد فوت شده و افراد مرخص شده پس از اتمام روند درمان بودند. بیمارانی که با رضایت شخصی مرخص شده بودند و یا افرادی که به بیمارستان دیگر منتقل شده بودند در مطالعه وارد نشدند.

NLR با تقسیم تعداد نوتروفیل بر تعداد لنفوسیت محاسبه شد و d-NLR حاصل تقسیم تعداد نوتروفیل‌ها بر تفاضل تعداد نوتروفیل از کل تعداد گلبول‌های سفید به دست آمد:

$$NLR = \frac{\text{نوتروفیل (تعداد)}}{\text{لنفوسیت (تعداد)}}$$

$$d-NLR = \frac{\text{نوتروفیل (تعداد)}}{\text{گلبول سفید منهای نوتروفیل (تعداد)}}$$

برای هر یک از متغیرهای مورد نظر، آنالیز توصیفی به صورت جدول و یا نمودار تهیه شد. متغیرهای پیوسته به صورت میانگین و انحراف معیار (یا میانه و خطای استاندارد برای داده‌های با پراکندگی غیرنرمال) و دامنه بیان شده‌اند. متغیرهای طبقه‌بندی به صورت تعداد و درصد در هر دسته خلاصه شدند. برای بررسی نرمال بودن داده‌های کمی از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف استفاده شد. از آزمون‌های من-ویتنی برای متغیرهای کمی و کای اسکوار برای متغیرهای طبقه‌بندی در مقایسه گروه‌ها استفاده شد. مقادیر برش بهینه برای متغیرهای کمی با استفاده از تجزیه و تحلیل منحنی ROC<sup>۷</sup> محاسبه شد. بهترین نقطه برش برای هر متغیر با استفاده از فرمول یودن<sup>۸</sup> محاسبه شد. ریسک خطر (HR) و فاصله اطمینان ۹۵٪ (95%CI) به عنوان ارزیابی خطر نسبی مورد استفاده قرار گرفت. تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک دودویی برای بررسی تأثیر سن، جنس و سایر عوامل مهم مورد استفاده قرار گرفت. با استفاده از آنالیز رگرسیون به روش گام به گام عوامل پیش‌بینی مرگ و میر بر اساس تعداد گلبول‌های سفید مورد ارزیابی قرار گرفت. در تمامی آزمون‌ها مقادیر p کمتر از

مبتلا به کرونا ویروس بستری شده مورد بررسی قرار گرفت.

## روش بررسی

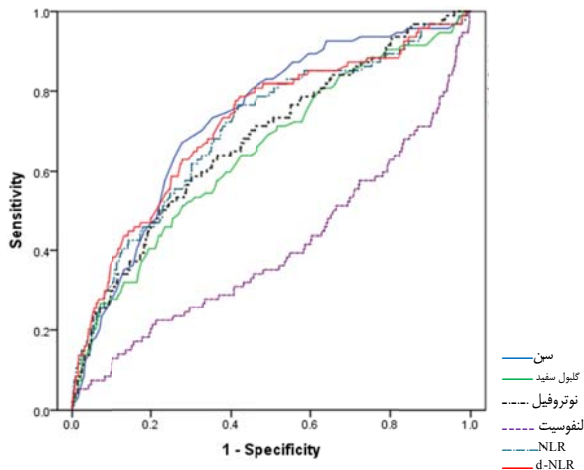
این مطالعه از نوع توصیفی تحلیلی گذشته‌نگر است که در آن با استفاده از منابع سیستم اطلاعات سلامت<sup>۱</sup> یکی از بیمارستان‌های مرجع تخصصی بیماری کووید-۱۹ واقع در شهر تهران داده‌های اولیه بیماران استخراج گردید. داده‌های خام بعد از مراحل آماده‌سازی شامل پاکسازی<sup>۲</sup>، حذف رکوردهای تکراری<sup>۳</sup>، تأیید داده‌ها<sup>۴</sup>، اعتباریابی<sup>۵</sup> و تقسیم‌بندی<sup>۶</sup> که با استفاده از نرم افزار اکسل انجام شد، توسط نرم افزار نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در این مطالعه پرونده تمامی بیماران کرونا که در طول ۴ ماه در اوایل شیوع ویروس کووید-۱۹ در ایران (از بهمن ۱۳۹۸ لغایت اردیبهشت ۱۳۹۹) بستری شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. متغیرهای استخراجی مورد استفاده در این مطالعه شامل سن، جنس، وضعیت ترحیص، تعداد گلبول‌های سفید، تعداد نوتروفیل و تعداد لنفوسیت بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن  $\leq 12$  سال، مثبت بودن تست RT-PCR برای کووید-۱۹ و بستری شدن در بیمارستان بود. پرونده‌های حاوی اطلاعات ناقص از مطالعه خارج شدند. کلیه مراحل این مطالعه بر اساس اصول اخلاق در پژوهش‌های پزشکی بر روی انسان (بیانیه هلسینکی) انجام گرفت و در کمیته اخلاق مورد تصویب واقع شد. کلیه اطلاعات هویتی بیماران به صورت محرمانه و کدبندی شده از سیستم HIS استخراج گردید.

روند تشخیص بیماران بر اساس دستورالعمل‌های منتشر شده از سوی سازمان بهداشت جهانی و وزارت بهداشت و

1. Health Information Systems (HIS)
2. data cleansing
3. data De-Duplicating
4. data verification
5. data validation
6. data segmentation

7. receiver operating characteristic curve

8. Youden



نمودار ۱- منحنی ROC برای متغیرهای سن، گلبول سفید، نوتروفیل، لنفوسیت، NLR و d-NLR

اختصاصیت بر اساس این آنالیز شامل سن ۶۶/۵ سال و میزان گلبول سفید ۷۷۹۰، نوتروفیل ۵۳۸۵، لنفوسیت ۸۵۲، NLR ۳/۷ و d-NLR ۲/۷ بود.

در این مطالعه با استفاده از آنالیز رگرسیون از عواملی همچون سن، جنس، میزان گلبول سفید، نوتروفیل، لنفوسیت، NLR و d-NLR برای پیش‌بینی فاکتورهای مؤثر در سیر بیماری (مرگ و میر) استفاده شد. آنالیزها نشان داد که چهار عامل سن، میزان گلبول سفید، نوتروفیل، NLR و d-NLR به طور معنی‌داری در سیر بیماری نقش دارند ( $p < 0.001$ ). در ادامه با استفاده از آنالیز رگرسیون به روش گام به گام تنها دو فاکتور سن بالای ۶۶/۵ سال و d-NLR بالای ۲/۷ به عنوان فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده وخامت بیماری در معادله باقی ماند که به ترتیب خطر مرگ را در بیماران بستری شده به علت کرونا اطمینان: ۵/۹-۲/۳ برابر می‌کند.

جدول ۲- میزان سطح زیر نمودار ROC در هر یک از متغیرها

متغیر	سطح زیر نمودار	مقدار p	فاصله اطمینان ۹۵٪
سن	۷۳٪	< ۰/۰۰۱	۰/۶۷-۰/۷۸
شمارش گلبول سفید	۶۵٪	< ۰/۰۰۱	۰/۵۸-۰/۷۱
نوتروفیل	۶۸٪	< ۰/۰۰۱	۰/۶۲-۰/۷۴
لنفوسیت	۴۰٪	۰/۰۰۲	۰/۳۳-۰/۴۷
NLR	۷۰٪	< ۰/۰۰۱	۰/۶۴-۰/۷۶
d-NLR	۷۲٪	< ۰/۰۰۱	۰/۶۶-۰/۷۸

۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار شناخته شد. کلیه تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام شد.

## یافته‌ها

مشخصات عمومی ۸۰۷ بیمار کرونایی بستری شده و نیز پارامترهای مربوط به شمارش سلولهای سفید خون آنها در بدو ورود به اورژانس در دو گروه افراد بهبود یافته و افراد فوت شده در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین سن بیماران ۵۸ سال بود و ۶۱/۸٪ آنها مذکر بودند. میانگین مقادیر گلبول سفید ۵۹۰۰، نوتروفیل ۴۲۰۲، لنفوسیت ۱۲۰۰، NLR ۳/۵ و d-NLR ۲/۵ بود.

میانگین سن بیماران فوت شده ۷۰ سال و افراد مرخص شده ۵۵ سال بود. اختلاف معنی‌داری بین سن افراد دو گروه مشاهده شد ( $p < 0.001$ ). همچنین اختلاف معنی‌داری در مقادیر مقادیر گلبول سفید، نوتروفیل، لنفوسیت، NLR و d-NLR بین افراد فوت شده و افراد بهبود یافته مشاهده گردید ( $p < 0.05$ ).

منحنی ROC در مورد عوامل انتهایی در ارتباط با مرگ و میر در نمودار ۱ نشان داده شده است. همچنین سطح زیر نمودار و مقادیر فاصله اطمینان در جدول ۲ نمایش داده شده است. مقادیر نقاط برش برای بیشترین حساسیت و

جدول ۱- مقایسه متغیرهای مورد بررسی در دو گروه بیماران

متغیر	کل بیماران	بهبود یافته	فوت شده	مقدار p
سن <sup>a</sup>	۵۸±۱ (۱۲-۹۷)	۵۵±۱ (۱۲-۹۵)	۷۰±۱ (۱۹-۹۷)	< ۰/۰۰۱
جنس <sup>b</sup>	مذکر ۴۹۹ (۶۱/۸٪) مؤنث ۳۰۸ (۳۸/۲٪)	۴۲۶ (۶۱/۱٪)	۷۳ (۶۶/۴٪)	۰/۲۹۳
تعداد گلبول سفید	۵۹۰۰±۱۴۴ (۱۲۱۰-۳۲۱۰۰)	۵۸۰۰±۱۳۹ (۱۲۱۰-۲۶۰۰۰)	۷۸۵۰±۵۳۹ (۲۶۰۰-۳۲۱۰۰)	< ۰/۰۰۱
تعداد نوتروفیل	۴۲۰۲±۱۳۲ (۵۸۵-۲۴۰۷۵)	۳۹۹۰±۱۲۶ (۵۸۵-۲۳۷۰۰)	۶۲۳۹±۴۹۰ (۱۶۵۰-۲۴۰۷۵)	< ۰/۰۰۱
تعداد لنفوسیت	۱۲۰۰±۳۰ (۱۳۵-۶۴۲۰)	۱۲۳۱±۳۰ (۱۳۵-۶۳۲۴)	۱۰۳۵±۱۱۳ (۲۴۹-۶۴۲۰)	۰/۰۰۲
NLR	۳/۵±۰/۲ (۰/۴-۴۵/۱)	۳/۲±۰/۲ (۰/۴-۴۱/۱)	۵/۶±۰/۹ (۰/۸-۴۵/۱)	< ۰/۰۰۱
d-NLR	۲/۵±۰/۱ (۰/۱-۲۴/۶)	۲/۳±۰/۱ (۰/۱-۱۸/۲)	۴±۰/۴ (۰/۷-۲۴/۶)	< ۰/۰۰۱

a: میانگین±خطای استاندارد (دامنه)؛ b: تعداد (درصد)

## بحث و نتیجه‌گیری

کرونا ویروس اندام‌های حیاتی بدن را به طور مستقیم یا غیرمستقیم درگیر می‌کند، در بین عوامل غیرمستقیم ایجاد موج سایتوکاینی توسط سلول‌های ایمنی منجر به آسیب‌های بافتی شدید می‌شود. این موضوع باعث شد که محققان به سمت داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی مانند گلوکوکورتیکوئیدها پیش روند، ولی نتیجه مطلوب حاصل نشد [۱۵].

در حقیقت، لنفوپنی حاصل کووید-۱۹ و بسیاری از بیماری‌های ویروسی است، کاهش تعداد شمارش لنفوسیتها نشان دهنده پیشرفت در بیماری است در حالی که افزایش سطح با بهبودی و ترخیص همراه است [۱۶]. توجیه متداول برای ایجاد لنفوپنی این است که، ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها، سلولهای ایمنی بدن، به ویژه مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های T اما نه نوتروفیل‌ها، را از خون به محل آلوده جذب می‌کند و جذب ریوی سلولهای ایمنی از خون و نفوذ لنفوسیتها به مجاری هوایی ممکن است لنفوپنی و افزایش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) را در بیماران مبتلا به عفونت SARS-CoV-2 توضیح دهد [۱۶، ۱۷].

به طور کلی شاخص گلبول‌های سفید خون در افراد کرونایی با ویژگی‌های بالینی شدید افزایش می‌یابد [۱۸]. پاسخ شدید ایمنی منجر به عدم تعادل پاسخ‌های ایمنی می‌شود این موضوع باعث ایجاد شاخص‌های جدیدی مانند NLR و d-NLR شده است. علت استفاده از شاخص تعداد نوتروفیل در ایجاد شاخص‌های جدید تعداد زیاد این سلول‌ها در خون و همچنین نقش اصلی این سلول‌ها در تولید سایتوکاین‌ها است. در این مطالعه با استفاده از حد آستانه حاصل از شاخص‌های NLR، d-NLR، سن و تعداد گلبول‌های سفید خون می‌توان یک روش تشخیصی احتمالی برای شرایط بیمار مانند تغییر روند بیماری از حالت خفیف به شدید را پیش‌بینی کرد. سن بالای ۶۶/۵ سال و d-NLR بالای ۲/۷ به ترتیب ریسک مرگ را در

بیماران کرونایی ۴/۳ و ۳/۷ برابر می‌کند. بنابراین هر چقدر عدد حاصل از d-NLR و NLR بیشتر باشد شرایط بیمار وخیم‌تر است. این موضوع در مطالعات دیگر هم نشان داده شده است، به عنوان مثال، در مطالعه‌ای سن بیشتر از ۵۰ سال و NLR بیشتر از ۳/۱۳ نشان دهنده وخیم بودن بیماری و نیاز مبرم به بستری در بخش مراقبت ویژه تعیین شد [۱۹]، البته بررسی‌ها نشان داده است که در جنس مذکر نسبت به مؤنث در همه سنین فاکتور NLR به طور معنی‌داری بزرگتر است [۲۰]. در مطالعه‌ای همانند مطالعه حاضر ابتدا آستانه‌های مناسب برای NLR، d-NLR، سن و تعداد گلبول‌های سفید با استفاده از منحنی ROC تعیین شد. در ادامه برای شاخص NLR آستانه مطلوب ۳/۳ تعیین شد، این آستانه احتمال پیش‌آگهی علائم بالینی برای تغییر از خفیف به شدید است، که بالاترین سطح زیر منحنی را نیز دارا است. همچنین در مطالعه مذکور سن بالاتر از ۴۹/۵ سال و NLR بیشتر از ۳/۳ در ۴۶/۱٪ از افراد دارای تغییر وضعیت بیماری از ملایم به شدید دیده شد و در سن کمتر از ۴۹/۵ سال و NLR کمتر از ۳/۳، بیماران شانس بالاتری برای درمان نشان دادند [۲۱].

اگر چه ویروس کووید-۱۹ تمام گروه‌های سنی را درگیر می‌کند، ولی مطالعات نشان داده‌اند که افراد مسن بیشترین میزان مرگ و میر را دارا هستند. داده‌های به دست آمده از کشور چین و ایتالیا نشان داد که بیشترین میزان مرگ و میر در سنین ۶۰ سال و بالاتر بوده است [۲۲]. همچنین در مطالعه‌ای که در ترکیه انجام شد [۲۳] میانگین سن بیماران فوت شده ۷۲ سال و افراد بهبود یافته ۵۸ سال بود. همچنین سن ۶۷/۵ سال به عنوان یک عامل پیش‌بینی کننده قوی مرگ و میر ناشی از پنومونی مرتبط با بیماری کووید-۱۹ محسوب گردید. در مطالعه ما نیز سن ۶۶/۵ سال به عنوان حد آستانه خطر محاسبه شد که مشابه مطالعات دیگر است.

پاسخ‌های التهابی که در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ به

وجود می آید شامل افزایش سایتوکاین‌ها، اختلال در سلول‌های خونی و فاکتورهای انعقادی است [۲۴]. با فعال شدن عوامل التهابی، تولید نوتروفیل افزایش می‌یابد در حالی که از بین رفتن لنفوسیت‌ها تسریع می‌گردد [۱۹]. گزارش شده است که لنفوپنی با مرگ و میر بیشتر در بیماران کرونایی مبتلا به کووید-۱۹ ارتباط دارد [۲۵]. در مطالعاتی که بر روی شدت بیماری کووید-۱۹ انجام شده است، به طور معنی‌داری تعداد نوتروفیل‌ها افزایش و تعداد لنفوسیت‌ها کاهش یافته بود [۲۳، ۱۷]. در مطالعه ما نیز افزایش نوتروفیل و کاهش لنفوسیت در گروه بیماران فوت شده وجود داشت. بنابراین این تغییرات در سلول‌های خونی شاخص‌های مهمی در روند بیماری و مرگ و میر محسوب می‌شوند. آزمایش خون با توجه ویژه به این پارامترها باید برای بیماران کووید-۱۹ بستری شده در بخش‌های اورژانس مد نظر قرار گیرند.

گزارش‌های اخیر نشان دادند که سایتوکاین‌های التهابی، کموکاین‌ها و NLR همگی با شدت بیماری ارتباط دارند و نشان دهنده شدت طوفان سایتوکاینی هستند [۹]. NLR و d-NLR به طور اختصاصی سطح التهاب سیستمی را نشان می‌دهند و ارتباط آنها با حدت بیماری در کووید-۱۹ به اثبات رسیده است [۹، ۲۱]. NLR بالا با علایم بالینی شدید و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و همچنین با عواملی مثل امکان بهبودی و یا تهویه مکانیکی ارتباط داشته است [۲۱]. در این مطالعه افزایش NLR و d-NLR عواملی بودند که با مرگ و میر بالاتر ارتباط داشتند. ارزیابی این عوامل در بدو ورود بیمار به اورژانس‌های بیمارستانی می‌تواند به شناسایی بیماران پرخطر کمک کرده و مدیریت بیماری را در آنها برای تیم درمانی-بهداشتی تسهیل نماید.

وجود می آید شامل افزایش سایتوکاین‌ها، اختلال در سلول‌های خونی و فاکتورهای انعقادی است [۲۴]. با فعال شدن عوامل التهابی، تولید نوتروفیل افزایش می‌یابد در حالی که از بین رفتن لنفوسیت‌ها تسریع می‌گردد [۱۹]. گزارش شده است که لنفوپنی با مرگ و میر بیشتر در بیماران کرونایی مبتلا به کووید-۱۹ ارتباط دارد [۲۵]. در مطالعاتی که بر روی شدت بیماری کووید-۱۹ انجام شده است، به طور معنی‌داری تعداد نوتروفیل‌ها افزایش و تعداد لنفوسیت‌ها کاهش یافته بود [۲۳، ۱۷]. در مطالعه ما نیز افزایش نوتروفیل و کاهش لنفوسیت در گروه بیماران فوت شده وجود داشت. بنابراین این تغییرات در سلول‌های خونی شاخص‌های مهمی در روند بیماری و مرگ و میر محسوب می‌شوند. آزمایش خون با توجه ویژه به این پارامترها باید برای بیماران کووید-۱۹ بستری شده در بخش‌های اورژانس مد نظر قرار گیرند.

گزارش‌های اخیر نشان دادند که سایتوکاین‌های التهابی، کموکاین‌ها و NLR همگی با شدت بیماری ارتباط دارند و نشان دهنده شدت طوفان سایتوکاینی هستند [۹]. NLR و d-NLR به طور اختصاصی سطح التهاب سیستمی را نشان می‌دهند و ارتباط آنها با حدت بیماری در کووید-۱۹ به اثبات رسیده است [۹، ۲۱]. NLR بالا با علایم بالینی شدید و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه و همچنین با عواملی مثل امکان بهبودی و یا تهویه مکانیکی ارتباط داشته است [۲۱]. در این مطالعه افزایش NLR و d-NLR عواملی بودند که با مرگ و میر بالاتر ارتباط داشتند. ارزیابی این عوامل در بدو ورود بیمار به اورژانس‌های بیمارستانی می‌تواند به شناسایی بیماران پرخطر کمک کرده و مدیریت بیماری را در آنها برای تیم درمانی-بهداشتی تسهیل نماید.

در مطالعه حاضر با استفاده از منحنی ROC مقدار آستانه برای میزان گلوبول سفید، نوتروفیل، لنفوسیت، NLR و d-NLR تعیین شد که به ترتیب سطوح آستانه ۵۳۸۵، ۷۷۹۰،

### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند که از کلیه افراد مشارکت کننده در این پژوهش کمال تشکر و قدردانی را به عمل آورند.

### تعارضی در منافع

بین نویسندگان هیچ‌گونه تعارضی در منافع انتشار این مقاله وجود ندارد.

## References

- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e278. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Khoshdel A. The crowned virus: The virus that conquers the world. *EBNESINA*. 2020;22(1):4-7. [Persian]
- Ahmadi-Tahor-Soltani M, Taherabadi S, Rahnejat AM, Taghva A, Shahed-Haghghadam H, Donyavi V. An evaluation of providing psychological interventions during coronavirus disease (COVID-19): a narrative review. *EBNESINA*. 2020;22(1):8-16. [Persian]
- Danilczyk U, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circ Res*. 2006;98(4):463-471. doi:[10.1161/01.RES.0000205761.22353.5f](https://doi.org/10.1161/01.RES.0000205761.22353.5f)
- Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *International Journal of Peptides*. 2012;2012:256294. doi:[10.1155/2012/256294](https://doi.org/10.1155/2012/256294)
- South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):H1084-H1090. doi:[10.1152/ajpheart.00217.2020](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020)
- Chen C, Yi ZJ, Chang L, Shuo HZ, Ming Z, Pei T, et al. The characteristics and death risk factors of 132 COVID-19 pneumonia patients with comorbidities: a retrospective single center analysis in Wuhan, China. medRxiv. 2020:2020.2005.2007.20092882. doi:[10.1101/2020.05.07.20092882](https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20092882)
- Marlais M, Wlodkowski T, Vivarelli M, Pape L, Tonshoff B, Schaefer F, et al. The severity of COVID-19 in children on immunosuppressive medication. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020. doi:[10.1016/S2352-4642\(20\)30145-0](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30145-0)
- Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020. doi:[10.1016/j.cytogfr.2020.05.003](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003)
- Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020. doi:[10.1172/jci.insight.138999](https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999)
- Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:131-135. doi:[10.1016/j.ijid.2020.04.086](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.086)
- Anurag A, Jha PK, Kumar A. Differential white blood cell count in the COVID-19: A cross-sectional study of 148 patients. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(6):2099-2102. doi:[10.1016/j.dsx.2020.10.029](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.029)
- Lin S, Mao W, Zou Q, Lu S, Zheng S. Associations between hematological parameters and disease severity in patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2020:e23604. doi:[10.1002/jcla.23604](https://doi.org/10.1002/jcla.23604)
- Zhang H, Cao X, Kong M, Mao X, Huang L, He P, et al. Clinical and hematological characteristics of 88 patients with COVID-19. *International journal of laboratory hematology*. 2020;42(6):780-787. doi:[10.1111/ijlh.13291](https://doi.org/10.1111/ijlh.13291)
- Isidori AM, Pofi R, Hasenmajer V, Lenzi A, Pivonello R. Use of glucocorticoids in patients with adrenal insufficiency and COVID-19 infection. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(6):472-473. doi:[10.1016/S2213-8587\(20\)30149-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30149-2)
- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):33. doi:[10.1038/s41392-020-0148-4](https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4)
- Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533-535. doi:[10.1038/s41423-020-0402-2](https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2)
- Cao W. Clinical features and laboratory inspection of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in Xiangyang, Hubei. medRxiv. 2020:2020.2002.2023.20026963. doi:[10.1101/2020.02.23.20026963](https://doi.org/10.1101/2020.02.23.20026963)
- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):206. doi:[10.1186/s12967-020-02374-0](https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0)
- Belice T, Demir I, Yüksel A. Role of neutrophil-lymphocyte-ratio in the mortality of males diagnosed with COVID-19. *Iranian journal of microbiology*. 2020;12(3):194-197.
- Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504-106504. doi:[10.1016/j.intimp.2020.106504](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504)
- Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2020;69(12):343-346. doi:[10.15585/mmwr.mm6912e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2)
- Güneysu F, Guner NG, Erdem AF, Durmus E, Durgun Y, Yurumez Y. Can COVID-19 Mortality be Predicted in the Emergency Room? *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2020;30(9):928-932. doi:[10.29271/jcpsp.2020.09.928](https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.09.928)
- Thomas W, Varley J, Johnston A, Symington E, Robinson M, Sheares K, et al. Thrombotic complications of patients admitted to intensive care with COVID-19 at a teaching hospital in the United Kingdom. *Thrombosis research*. 2020;191:76-77. doi:[10.1016/j.thromres.2020.05.006](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.006)
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:[10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)

# Age and d-NLR, factors affecting the prediction of mortality in COVID-19

Kamyab Alizadeh<sup>1</sup>, Mohsen Ebrahimi<sup>✉2</sup>, Reza Eslami<sup>3</sup>

## Abstract

**Background:** More than two million people have died from the novel coronavirus outbreak in about one year. The aim of this study was to evaluate the values associated with white blood cells counts (lymphocytes, neutrophils, NLR and d-NLR) and their relationship with mortality in hospitalized patients with covid-19.

**Materials and methods:** Preliminary data of 807 covid-19 hospitalized patients were extracted using the health information system of a referral hospital for covid-19 in Tehran city, during the first four months of the epidemic in Iran. Data was analyzed after preparation.

**Results:** Comparison between discharged and deceased patients showed significant differences in terms of five factors including age, white blood cell count, neutrophil, NLR, and d-NLR ( $p < 0.001$ ). Stepwise regression analysis showed that two factors of age over 66.5 years and d-NLR above 2.7 as the predictors of disease severity, which increased the risk of death in hospitalized patients by 4.3 and 3.7 times, respectively.

**Conclusion:** The clinical course of covid-19 may be related to the number of immune cells. The findings of the present study showed evidence that patient age and d-NLR levels could be predictors of improvement or mortality in hospitalized patients with covid-19.

**Keywords:** COVID 19, White Blood Cell Count, Mortality

1. Research assistant, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Assistant professor, Department of Pharmacology and Toxicology, School of Medicine, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(✉Corresponding author)  
ebrahimim@ajaums.ac.ir

3. Assistant professor, Faculty of Aerospace and Subaquatic Medicine, Aja University of Medical Sciences, Tehran, Iran