الدور الإنذاري لنسبة العدلات على اللمفاويات ونسبة الصفيحات على اللمفاويات في معدّل الوفيات المشفوية لمرضى الهجمة الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن

مروه محمد نديم الحلبي* حسام البردان**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: تعدّ هجمات الداء الرئوي الانسدادي المزمن من أشيع وأهم الأمراض التي تحتاج إلى الاستشفاء في العالم الذي يؤدي بدوره إلى زيادة معدلات الوفيات. كما أنّ المريض يمكن أن يحتاج بسببها إلى تهوية آلية مما يعرّضه لاختلاطاتها واختلاطات الاستلقاء طويل الأمد مما يزيد من معدّل الوفيات بشكلٍ ملحوظ؛ لذلك من الضروري البحث عن مشعرات إنذارية يمكن الحصول عليها بسهولة تفيدنا في التنبؤ بخطر حدوث الوفاة في الهجمة.

هدف البحث لدراسة الدور الإنذاري لنسبة العدلات على اللمفاويات NLR ونسبة الصفيحات على اللمفاويات PLR في معدّل الوفيات المشفوية للمرضى المقبولين بهجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

مواد البحث وطرائقه: أُجريت دراسة حشدية Cohort على (153) مريض لديهم هجمة حادة من مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق خلال الفترة بين 2019–2020، وتم سحب عينة دم لإجراء تحليل CBC، واحتساب نسبتي NLR, PLR عند القبول ثم مراقبة تطور المريض لحين التخرج من المشفى أو الوفاة، ثم أُجريت دراسة إحصائية لمعرفة وجود أم عدم وجود علاقة بين هاتين النسبتين وبين خطر الوفاة.

النتائج: يؤدي NLR دوراً إنذارياً مهماً في التنبؤ بالوفيات المشفوية لمرضى الهجمة الحادة من مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن بحساسية ونوعية عاليتين حيث كانت القيمة الحدية= 7.16 مع حساسية 81.8% ونوعية 84% ، وكانت AUC 0,841، كذلك يؤدي PLR دوراً إنذارياً مهماً في التنبؤ بالوفيات المشفوية لمرضى الهجمة الحادة من مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن، ولكن الحساسية والنوعية أقل مما هي عليه في NLR ؛ إذ كانت القيمة الحدية =183.49 مع حساسية 68.2% ونوعية 67.9%، وكانت AUC 0,661 بينما كانت الحساسية والنوعية لـCRP 72.7%، 66.4% على التوالي. وهكذا يمكننا القول إن NLR هو المشعر الأفضل من حيث الحساسية والنوعية للتنبؤ بالوفيات المشفوية بمرضى الهجمة الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن يليه CRP من حيث الحساسية وPLR من حيث النوعية.

الاستنتاج: إنّ NLR وPLR هو مؤشر بسيط ومفيد للتنبؤ بالوفيات داخل المستشفى في المرضى الذين يعانون من AECOPD، إذ يتوفر اختبار الدم الروتيني CBC وبكلفة أقل لكل مريض مصاب بـ AECOPD؛ وقد تكون فائدة معايرة NLR أفضل من تلك الخاصة بالمشعرات الأخرى مثل CRP أو Procalcitoninالتي قد تحتاج إلى معدات أو كاشف معين.

كلمات مفتاحية: الداء الرئوي الانسدادي المزمن، الهجمة الحادة، NLR، PLR.

* طالبة دراسات عليا– قسم الأمراض الباطنة– كلية الطب البشري– جامعة دمشق– الجمهورية العربية السورية
E-mail: dr.marwa.alhalabi@gmail.com

** قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز التنفسي) – كلية الطب البشري – جامعة دمشق – الجمهورية العربية السورية
E-mail: Drhbardan@hotmail.com

Prognostic role of neutrophil - lymphocyte ratio and platelet - lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD

Marwa Mohammad Nadeem AlHalabi* **Hussam AlBardan****

Abstract

Background &Aim: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation are one of the most common and most important hospitalization diseases in the world and are associated with increased mortality rates. In addition, the patient may need mechanical ventilation, which exposes him to its complications and long-term complications of lying down, which increases the mortality rate significantly. Therefore, it is necessary to search for warning signals that help us in predicting the predicting the risk of death in the exacerbation.

This research aim to Study of the prognostic role of NLR and PLR in hospital mortality in patients admitted to acute exacerbation of COPD.

Materials and Methods: A cohort cohort study was conducted on (153) patients with an acute exacerbation of COPD at Al-Assad and Al-Muwasat University Hospitals in Damascus during the period between 2019-2020.

The CBC test was done and the NLR and PLR ratios were calculated upon admission, then the patient's development was monitored until discharge from the hospital or death, and then a statistical study was conducted to find out whether or not there was a relationship between these two ratios and the risk of death.

Results: The NLR plays an important prognostic role in predicting the hospitalized mortality of acute-attack COPD patients with high sensitivity and specificity where the cut-off value = 7.16 with a sensitivity of 81.8% and a specificity of 84% and the AUC was 0.841

The PLR also plays an important prognostic role in predicting nosocomial mortality in acute-onset COPD patients, but the sensitivity and specificity are lower than in the NLR where the cut-off value = 183.49 with a sensitivity of 68.2% and a specificity of 67.9% and the AUC was 0.661

While the sensitivity and specificity for CRP were 72.7% and 66.4%, respectively.

Thus, we can say that the NLR is the best indicator in terms of sensitivity and specificity for predicting hospitalized mortality in COPD patients, followed by CRP in terms of sensitivity and PLR in terms of specificity.

Conclusion: The NLR and PLR is a simple and useful predictor of in-hospital mortality in patients with AECOPD. A routine CBC blood test is available and affordable for every patient with AECOPD; The utility of the NLR calibration may be better than that of other prognositic maker like CRP or Procalcitonin, which may require specific equipment or a detector.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation, NLR, PLR.

* M.D. Department of Internal medicine - Faculty of Medicine – Damascus University – Damascus – Syrian Arab Republic. E-mail: dr.marwa.alhalabi@gmail.com

** M.D. Department of Internal medicine (Pulmonology) - Faculty of Medicine – Damascus University – Damascus – Syrian Arab Republic. E-mail: drhbardan@hotmail.com

المقدمة:

إنّ الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) هو مرضٌ مزمنٌ وشائعٌ، يحدث فيه التهابٌ في الطرق التنفسية تتجلّى بأعراضٍ تنفسيةٍ مستمرةٍ وتحددٍ في جريان الهواء (Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. 2017;195(5):557–582.)

ويرتبط في جميع أنحاء العالم بارتفاع معدلات المراضة والوفيات، ففي الصين كان معدل الإصابة بالداء الرئوي الانسدادي المزمن 8.2٪ بين السكان الذين تزيد أعمارهم عن 40 عاماً وذلك في مسحٍ مقطعيٍّ في سبع مقاطعات/مدن. (Zhong N, Wang C, Yao W, et al. 2007;176(8):753–760.)

كما أنّ الداء الرئوي الانسدادي المزمن كان ثالث سببٍ رئيسيّ للوفيات عام 2011 في الولايات المتحدة. (Hoyert DL, Xu JQ. Deaths. 2012; 61(6):1–65.)

توصف الهجمات الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن (AECOPD) بتدهورٍ حادٍّ في الأعراض التنفسية مما يستلزم علاجاً إضافياً (Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. 2017;195(5):557–582.)

ولهذه الهجمات تأثيرٌ سلبيٌّ مستقلٌ وهامٌ على إنذار مرضى COPD فحدوث الهجمات يجعل المرض أكثر سوءاً ويسبب تدهوراً في الحالة الصحية والنشاط الفيزيائي، يسرّع من تدهور وظائف الرئة، يزيد معدل الوفيات، ويشكّل عبئاً اقتصادياً كبيراً على المرضى –مع ارتفاع التكلفة الطبية المباشرة وغير المباشرة.-(Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. 2005;60(11):925–931) (Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. 2014;35(1):157–163.) (Ozkaya S, Findik S, Atici AG.2011;3:15–18.)

كما تعدّ الهجمات الحادة أحد الأسباب الرئيسية للاستشفاء والوفيات عند مرضى COPD. (Lima FV, Yen TY, Patel JK.2015;12(6):636–642.)

ومن أجل هذا الدور الهام الذي تلعبه الهجمات الحادة في تحديد إنذار الداء الرئوي الانسدادي المزمن وما يترتب على ذلك من وفياتٍ واستهلاكٍ للموارد الطبية المحدودة، فإنّ الأطباء يبحثون بشكلٍ مستمرٍ عن معايير تنبؤية تفيد في التنبؤ بوفيات المرضى المقبولين بهجمة حادة من COPD، خاصّة إن كانت هذه المعايير سهلة الوصول ورخيصة الثمن. (Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. 2013;10(2):81–89.)

ترتبط AECOPD بزيادة الالتهاب الجهازي والتنفسي والذي يسبب بدوره تفاقماً للأعراض السريرية وينقص وظائف الرئة لدى المرضى مما يستلزم في الغالب العلاج في المشفى. (Zhou X, Li Q, Zhou X. 2015;73(2):349–355) (Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlösser NJ, Wouters EF; 2008;133(2): 350–357)

إنّ نسبة العدلات على اللمفاويات (NLR) هي معيارٌ يدل على الحالة الالتهابية وهو يتمثّل بتعداد كل من الخلايا العدلة والخلايا اللمفاوية. (Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJ, et al. 2016; 10:702.)

كما أنّ نسبة الصفيحات على اللمفاويات (PLR) قُبلت كمعيارٍ للعديد من الحالات الالتهابية الجهازية. (Yang W, Wang X, Zhang W, et al 2017;465:11–16.)

تعتبر كلا هاتين النسبتين (NLR,PLR) مؤشراً للاستجابة المناعية بشكلٍ عامٍ وذلك لأيّ شيءٍ من شأنه أن يحفّز المناعة، وتلعبان دوراً هاماً في تغيّر إنذار العديد من الأمراض بما في ذلك الأورام الخبيثة واحتشاء العضلة القلبية وذات الرئة المكتسبة في المجتمع والصمّة الرئوية. (Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. 2014;106(6):dju124.) (Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr.2012;34(3):326–334.) (Yang T, Wan C, Wang H, et al. 2017;15(1):22–27.) (de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al.2012;7(10):e46561.)

(Karataş MB, İpek G, Onuk T, et al.2016;32(3): 313–320.).

أما فيما يخصّ الهجمة الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن فتوجد بعض الدراسات حول العلاقة بين (NLR,PLR) وبين نسبة الوفيات داخل المشفى، أشارت دراسة حديثة منها لوجود علاقة بين نسبة العدلات على اللمفاويات NLR ونسبة الصفيحات على اللمفاويات PLR وبين ارتفاع نسبة الوفيات المشفوية وأوصت بمراقبته لدى مرضى AECOPD[18]، إلا أنه لم تتوفر دراسات في بلادنا حول هذا الموضوع ولا في البلدان المجاورة، وكون هذين المؤشرين متوّفرين ورخيصي الثمن مقارنة بالمؤشرات الأخرى أجريت هذه الدراسة لمعرفة درجة أهميتهما في التنبؤ بالوفيات المشفوية لمرضى الهجمة الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن.

(Prognostic Value of Neutrophil:Lymphocyte and Platelet:Lymphocyte Ratios for 28-Day Mortality of Patients with AECOPD 25 June 2021 Volume 2021:14 Pages 2839-2848)

عينة وطريقة البحث:

تصميم الدراسة:

دراسة حشدية (Cohort) للمرضى البالغين 14 عاماً فما فوق، المشخّص لديهم هجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن، المقبولين في الشعبة الصدرية في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق، بما لا يقل عن 100 مريض حسب معايير بيرسون بفاصلة ثقة CI 95% خلال عام 2019

عينة الدراسة:

المرضى الذين قبلوا بأحد المستشفيين (المواساة والأسد الجامعيين) والمشخص لهم هجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن وذلك طيلة فترة إقامتهم في المشفى.

معايير الإدخال في الدراسة:

المرضى الذين قبلوا بأحد المستشفيين (المواساة والأسد الجامعيين) والمشخص لهم هجمة حادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن وذلك طيلة فترة إقامتهم في المشفى، العمر أكبر من 14 سنة، موافقة المريض على الدخول في الدراسة.

معايير الاستبعاد من الدراسة:

عدم موافقة المريض على الدخول بالدراسة، المرضى المقبولين لدراسة الداء الرئوي الانسدادي المزمن دون وجود هجمة حادة، المرضى الذين لديهم مشكلة مرضية في تعداد الصفيحات لأيّ سببٍ (كثرة الصفيحات الأساسي، نقص الصفيحات المناعيّ الذاتيّ، نقص الصفيحات الدوائيّ..)، المرضى الذين لديهم أيّ سببٍ يؤدي لتغيّرٍ بقيمة الكريات البيض عدا الإنتان الرئوي (ابيضاضات، إنتان خارج رئوي، لمفوما، إنتان شديد، صدمة)، المرضى الذين سببت الهجمة الحادة لديهم قبولاً في العناية المشددة.

مواد وطريقة إجراء الدراسة:

أُجريت دراسة حشدية Cohort على (153) مريض لديهم هجمةٌ حادةٌ من مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن في مشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق خلال الفترة بين 2019–2020

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

تمّ أجراء فحصٍ سريريٍّ لجميع المرضى عند القبول وتسجيل درجة الحرارة ومعدل التنفس وسرعة القلب ومعدل الضغط الشرياني، كذلك تعداد الكريات البيض، ثمّ تمّ التأكد من: وجود معايير الهجمة الحادة (تغيّرٌ بأحد الصفات الثلاث: السعال، القشع، الزلة التنفسية)، ومن ثمّ تمّ احتساب نسبة العدلات على اللمفاويات ونسبة الصفيحات على اللمفاويات لدى المرضى عند قبولهم، ثمّ تمّت معرفة

تطوّر الحالة لدى هؤلاء المرضى من حيث النجاة أو الوفاة حتى يوم التخريج، وأخيراً تمّت دراسة الدور الإنذاري لنسبة العدلات على اللمفاوياتNLR ونسبة الصفيحات على اللمفاويات PLR لديهم.

الطرق الإحصائية المتبعة:

تمّ تبويب البيانات وإدخالها إلى الحاسب ومن ثمّ تمّت الاستفادة من برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS إصدار(25) في تحليل هذه البيانات وتمّ الاعتماد على الأساليب الإحصائية التالية في التحليل:

تمّ إجراء التحليل الوصفي للمتغيرات الديموغرافية والمتغيرات النوعية، ثم تم إجراء التحليل الاستدلالي وفيه استخدمنا اختبار T – Student لعينتين مستقلتين وذلك لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط متغيرات (العمر،FEV1 FEV1%، FEV/FVC، FVC ، SPO2 ، PACO2، PAO2، PH ، التصنيف المرحلي، الكريات البيض، العدلات، اللمفاويات، الصفيحات) بين مجموعتي المرضى (المتوفيين، الأحياء) بعد الإصابة بالهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن.

كما تم استخدام اختبار كاي تربيع للاستقلال (Chi- Square) مستقلتين وذلك لدراسة فيما إذا وجدت فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط متغيرات (جنس المريض، حالة التدخين) بين مجموعتي المرضى (المتوفيين، الأحياء) بعد الإصابة بالهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن.

ثم تم دراسة العلاقة بين (NLR, PLR) وبين (CRP) وذلك باستخدام معامل الارتباط بيرسون لدراسة العلاقة الخطية بين قيم هذه المشعرات وحساب معنويته.

وأخيراً تم تطبيق تحليل Receiver Operating Characteristic Curve لتحديد كل من قيمة القطع الفضلي(Cut Off) والمساحة تحت المنحني (AUC) للمشعرات الثلاثة (NLR, PLR, CRP) وتم استخدام منحني روك لتقييم الحساسية والنوعية لكل من هذه المشعرات وذلك بهدف معرفة إمكانية كل من مشعر NLR ومشعر PLR في التنبؤ بوفيات مرضى AECOPD.

النتائج:

بلغ عدد المرضى في دراستنا 153 مريضاً (107 ذكراً، 46 أنثى)، كان منهم 118 مدخناً، وبلغ متوسط أعمار المرضى 59 سنة وكان تصنيف المرضى تبعاً لتصنيف غولد العالمي على النحو التالي 23، 59، 55، 16 للتصنيفات الأول والثاني والثالث والرابع على التوالي. بلغ متوسط FEV1% 51.5 وبلغ متوسط فترة الإقامة في المشفى 14.7يوماً توفي خلالها ضمن المشفى 22 مريضاً وهو ما تعادل نسبته 14.4% من المرضى توفوا خلال فترة استشفائهم.

وباقي المعلومات السريرية والمخبرية للمرضى مدرجة في الجدول (1).

مستويات NLR, PLR:

كما بلغ متوسط NLR ومتوسط PLR في جميع المرضى الذين يعانون من AECOPD 5.4 و196.5 على التوالي.

يوجد علاقةٌ خطيةٌ ذات دلالةٍ إحصائيةٍ بين المشعر (NLR) والمشعر (CRP) وبلغت قيمة معامل الارتباط R=0.637 والتي تدل أن هذه العلاقة هي علاقةٌ خطيةٌ طرديةٌ قويةٌ كما في الشكل (1).

كذلك يوجد علاقةٌ خطيةٌ ذات دلالةٍ إحصائيةٍ بين المشعر (PLR) والمشعر (CRP) وبلغت قيمة معامل الارتباط R=0.508 والتي تدل أن هذه العلاقة هي علاقةٌ خطيةٌ طرديةٌ متوسطةٌ كما في الشكل (2).

وكانت مستويات NLR, PLR أعلى بشكلٍ ملحوظ لدى المرضى المتوفيين مقارنة بالمرضى الذين بقوا على قيد الحياة كما نلاحظ في الجدول (2).

القدرة التنبؤية لـ NLR, PLR, CRP

يشير تحليل روك أن لـ NLR دورٌ إنذاريٌّ هامٌّ في التنبؤ بالوفيات المشفوية لمرضى الهجمة الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن بحساسية ونوعية عاليتين حيث كانت القيمة الحدية= 7.16 مع حساسية 81.8% ونوعية 84% وكانت AUC 0,841 الشكل (4) والجدول (5).

كذلك يلعب PLR دوراً إنذارياً هاماً في التنبؤ بالوفيات المشفوية لمرضى الهجمة الحادة من مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن ولكن الحساسية والنوعية أقلّ مما هي عليه في NLR حيث كانت القيمة الحدية = 183.49 مع حساسية 68.2% ونوعية 67.9% وكانت AUC 0,661 الشكل (3) والجدول (5).

بينما كانت الحساسية والنوعية لـCRP 72.7% ، 66.4% على التوالي الشكل (5) والجدول (5).

المناقشة:

تعدّ AECOPD (الهجمة الحادة لمرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن) حدثًا حادًا خلال السير السريري لمرض الانسداد الرئوي المزمن، ويرتبط بشكلٍ كبيرٍ بالنتائج السريرية للمرضى المصابين بمرض الانسداد الرئوي المزمن من خلال تفاقم الأعراض السريرية، وتدهور وظائف الرئة، وزيادة معدّل الوفيات.

تعتبر المخاطر أثناء الاستشفاء في AECOPD ذات أهميةٍ كبيرةٍ لإدارة المرضى وترشيد الموارد الطبية.

إنّ الداء الرئوي الانسدادي المزمن هو مرض ينتح عن التهاب في الطرق الهوائية والتهاب جهازي، وتزداد حّدة هذا الالتهاب خلال الهجمة الحادة[19] والذي قد يحرض زيادة في مستويات NLR و PLR وبالتالي يمكن استخدامهما كمشعرين للتنبؤ بإنذار مرضى الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن.

(Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. *Thorax*. 2004;59(7):574–580.)

الجدول (1): الإحصاءات الوصفية للمتغيرات الكمية

***يوجد دلالة إحصائية عند مستوى 0.05 >P-Value**

Statistics								
	N	**Mean**	**Median**	**Mode**	**Std. Deviation**	**Range**	**Min**	**Max**
العمر	153	59.3	58	46	10	43	45	88
FEV1 (L)	153	31.	1.1	.52[a]0	0.6	1.9	5.0	42.
FEV1% Pred%	153	51.1	949.	36.82[a]	619.	665.	20.4	68
FVC (L)	153	2.2	2.4	1.37	0.8	2.17	1.31	53.
FEV1/FVC (%)	153	53.8	45	64.91	18.5	2119.	115.	134.2
التصنيف المرحليGOLD	153	2.4	2	2	9.0	3	1	4
SPO2 (%)	153	89.7	91	95	6	20	79	99
PaO2 (ز مم)	153	82.8	78	110[a]	229.4	105	25	130
PaCO2 (ز مم)	153	46	746.	21.69[a]	15.8	58.9	321.	80.2
PH	153	47.	7.4	7.45	0.1	.30	27.	57.
الكريات البيض(L/9*10×)	153	8	6.5	3.81[a]	4.1	713.	13.	816.
الصفيحات(L/9*10×)	153	2185.	161.5	70.99[a]	86.4	293.6	17	6364.
فترة الإقامة بالمشفى (يوم)	153	714.	14	20	8.538	27	2	29
CRP (mg/L)	153	19.9	10.25	190	34.8	189.9	0.08	190
نسبة العدلات على اللمفاويات NLR	153	5.4	4.4	4.36[a]	3.21889	15.3	0.67	15.97
نسبة الصفيحات على اللمفاويات PLR	153	196.5	165	95.36[a]	110.2	596.7	48.7	645.4
NLR+ PLR	153	220	171.77	101.7[a]	111.67	596.4	52.9	649.4
NLR+ CRP	153	25.34	915.5	16.82[a]	37.02	201.4	1.5	202.8
PLR+ CRP	153	7216.4	5174.7	50.2[a]	131.4	776.4	50.2	826.6
NLR+ PLR+CRP	153	9221.8	177.7	54.45[a]	133.16	784.9	54.5	839.4
a. Multiple modes exist. The smallest value is shown								

إنّ CRP هو مشعر التهابي كلاسيكي ويُستخدم عادة لتقييم الالتهاب وتحديد الإنذار عند مرضى الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن، وقد لاحظنا في دراستنا ارتفاع مستوى CRP لدى المرضى غير الناجين الذين لديهم AECOPD. (Leuzzi G, Galeone C, Taverna F, Suatoni P, Morelli D, Pastorino U. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143). pii:160070)

وجدنا في دراستنا هذه ارتباطاً بين مستويات NLR وCRP لدى مرضى الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن، وقد لوحظ أن قيم NLR ارتفعت بشكل ملحوظ لدى المرضى المتوفيين بالمقارنة مع المرضى الذين بقوا على قيد الحياة، بقيمة حدية= 7.16 مع حساسية 81.8% ونوعية 84% وكانت AUC 0,841 مما يشير أن NLR تلعب دوراً إنذارياً هاماً في التنبؤ بالوفيات المشفوية لدى مرضى الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن، وهناك دراسة حديثة أشارت إلى أنه يمكن استخدام NLR كمشعر مستقل للتنبؤ بالهجمة الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن، كما ترتبط مستوياته العالية مع احتمالية وفيات مرتفعة[21].

الجدول (2): الإحصاءات الوصفية للمشعرات المدروسة في مجموعتي المرضى

***يوجد دلالة إحصائية عند مستوى P-Value> 0.05**

Group Statistics					T test	
	البقيا	N	Mean	Std. Deviation	T test value	p-value
العمر	متوفي	22	**65.73**	**10.8**	3.337	0.001*
	حيّ	131	58.25	9.53		
FEV1 (L)	متوفي	22	1.11	8.50	-1.425	0.156
	حيّ	131	1.3	0.56		
FEV1% Pred%	متوفي	22	45.93	9.84	-1.352	0.178
	حيّ	131	52.01	20.65		
FVC (L)	متوفي	22	2.09	0.8	-0.719	0.473
	حيّ	131	22.2	0.79		
FEV1/FVC (%)	متوفي	22	51.15	24.58	-0.739	0.464
	حيّ	131	54.28	17.39		
التصنيف المرحلي GOLD	متوفي	22	2.59	0.91	1.005	0.317
	حيّ	131	2.39	0.86		
SPO2 (%)	متوفي	22	88.59	5.68	-0.949	0.334
	حيّ	131	89.93	6.2		
PaO2 (مم ز)	متوفي	22	79.32	40.61	-0.599	0.550
	حيّ	131	83.39	27.26		
PaCO2 (مم)	متوفي	22	**52.98**	**19.85**	2.258	0.025*
	حيّ	131	44.85	14.83		
PH	متوفي	22	7.34	0.08	-5.261	0.000*
	حيّ	131	**7.41**	**0.05**		
الكريات البيض (×10*9/L)	متوفي	22	**8.21**	**4.15**	1.859	0.045*
	حيّ	131	6.47	3.53		
الصفيحات (×10*9/L)	متوفي	22	210.69	90.64	1.504	0.135
	حيّ	131	180.86	85.3		
	حيّ	131	1.06	0.63		
فترة الإقامة بالمشفى (يوم)	متوفي	22	14.14	8.9	-0.318	0.751
	حيّ	131	14.76	8.51		
CRP (mg/L)	متوفي	22	**68.27**	**71.4**	3.701	0.001*
	حيّ	131	11.8	11.7		
NLR	متوفي	22	**9.34**	**3.4**	7.109	0.000*
	حيّ	131	4.76	2.7		
PLR	متوفي	22	**249.47**	**134.8**	2.475	0.014*
	حيّ	131	187.65	103.5		
NLR+ PLR	متوفي	22	**258.81**	**137**	2.631	0.009*
	حيّ	131	192.41	104.45		
NLR+ CRP	متوفي	22	**77.61**	**73.62**	3.878	0.001*
	حيّ	131	16.57	13.68		
PLR+ CRP	متوفي	22	**317.74**	**202.03**	2.683	0.013*
	حيّ	131	199.46	107.54		
NLR+ PLR+CRP	متوفي	22	**327.08**	**204.24**	2.757	0.011*
	حيّ	131	204.22	108.66		

هناك دراستان أشارت إلى أن ارتفاع NLR قد يكون مرتبطاً مع وفيات طويلة الأمد لدى مرضى COPD [22,23].

وهكذا يلعب NLR أدواراً متعددة في الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن كمتنبئ باحتمالية الاستشفاء، تقييم الالتهاب، متنبؤ بالوفيات المشفوية، ويساعد في التدبير السريري لمرضى AECOPD.

(Ye, Zengpanpan MD; Ai, Xiaolin MD; Liao, Zenglin MD; You, Chao MD; Cheng, Yongzhong PhD, Medicine: July 2019 - Volume 98 - Issue 28 - p e16371)

(Sørensen AK, Holmgaard DB, Mygind LH, Johansen J, Pedersen C. *J Inflamm (Lond)*. 2015;12:20.)

(26. Xiong W, Xu M, Zhao Y, Wu X, Pudasaini B, Liu JM. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:615–625)

لوحظ كذلك زيادة في الصفيحات الدموية لدى مرضى AECOPD وهي آلية جديدة نسبياً في COPD [24] وهكذا يمكن القول أن PLR هو مشعر التهابي آخر يرتفع في COPD ولوحظ ارتفاعه بشكل أعلى لدى مرضى AECOPD مقارنة مع المرضى المستقرين من COPD[25]، وعندما درسنا أهمية PLR في التنبؤ بالوفيات المشفوية لمرضى الهجمة الحادة من مرض الداء الرئوي الانسدادي المزمن لوحظ ارتفاع هذه النسبة لدى المرضى المتوفيين بالمقارنة مع المرضى الذين بقوا على قيد الحياة، وكانت القيمة الحدية = 183.49 مع حساسية 68.2% ونوعية 67.9% وكانت AUC 0,661 ، مما يشير لدقة تنبؤية أقل مما هي عليه في NLR كما أن العلاقة بين المشعر (PLR) والمشعر (CRP) كانت علاقة خطية وبلغت قيمة معامل الارتباط R=0.508 والتي تدل أن هذه العلاقة هي علاقةٌ خطيةٌ طرديةٌ متوسطةٌ لذلك فهي ليست بقوة مشعر NLR.

الجدول (3): التوزع النسبي للمرضى المدخنين الذين توفوا والذين بقوا على قيد الحياة.

***يوجد دلالة إحصائية عند مستوى P-Value> 0.05**

		البقيا		Chi-Square value	P-value
		توفوا (n=22)	على قيد الحياة (n=131)		
المرضى المدخنين	N	20	91	4.349	0.037*
	%	90.9%	69.5%		

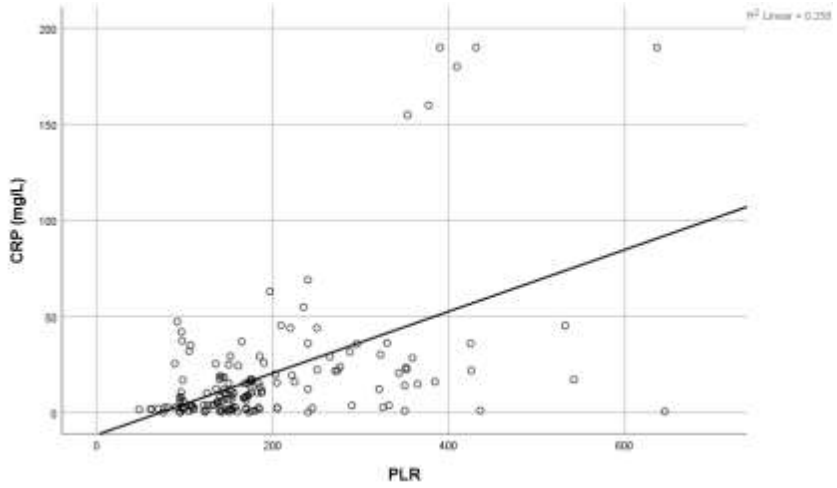
الجدول (4) معامل الارتباط بيرسون ومعنويته بين كل من المشعرات (NLR، PLR) مع المشعر (CRP)

***يوجد دلالة إحصائية عند مستوى P-Value> 0.05**

المشعر الأول	المشعر الثاني	N	Pearson Correlation	
			Pearson Correlation value	p-value
CRP	NLR	153	0.637	0.000*
	PLR	153	0.508	0.000*
	NLR+ CRP	153	0.998	0.000*
	PLR+ CRP	153	0.691	0.000*
	NLR+ PLR+CRP	153	0.697	0.000*

وفي دراسة عالمية مشابهة أشارت إلى أن ارتفاع نسبتي NLR وPLR يرتبط مع إنذار متدنّي لدى مرضىAECOPD.

(Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, et al. *Thorax*.2011;66(9):769–774.)
(Kurtipek E, Bekci TT, Kesli R, Sami SS, Terzi Y. *J Pak Med Assoc*. 2015; 65(12):1283–1287.*Interna)*
(Abir Hedhliabir, Azza Slim, Sana Cheikh Rouhou, Safa Ben Khaled, Amir Taboubi, Yassine Ouahchi, Jouda Cherif, Sonia Toujani, Meriem Mjid, Samira Mer ai, European Respiratory Journal 2018 52: PA1072)



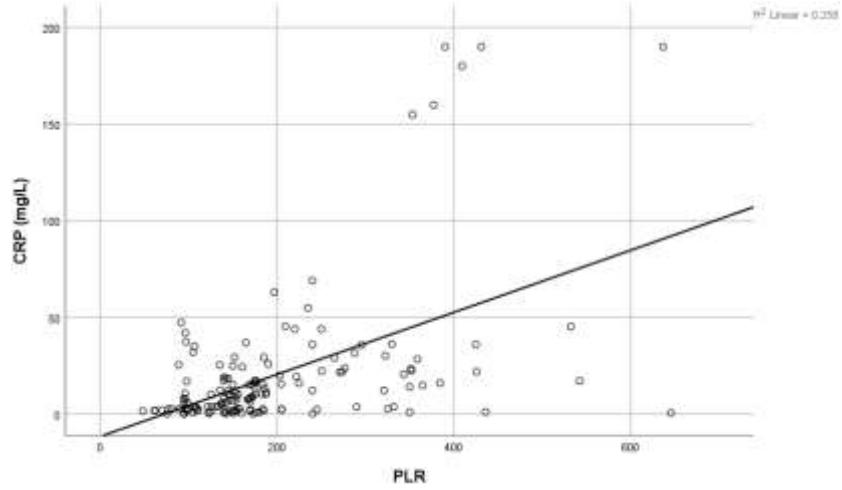
الشكل (1): مخطط التبعثر للنقاط التي تمثل المشعر (NLR) والمشعر(CRP) لكل مريض

أدّى الجمع بين PLR و CRP مع NLR إلى زيادة الحساسية في التنبؤ بالوفيات المشفوية لمرضى AECOPD.

وبالتالي يمكننا القول أنّ NLR هو المشعر الأفضل من حيث الحساسية والنوعية للتنبؤ بالوفيات المشفوية لمرضى الهجمة الحادة من الداء الرئوي الانسدادي المزمن يليه CRP من حيث الحساسية وPLR من حيث النوعية.

ونودّ أن نتطرق **لمقارنة بسيطة مع إحدى الدراسات العالمية** حول هذا الموضوع وهي دراسة صينية[27] في مشفى Yongchuan في جامعة Chongqing الطبية في الصين وذلك في شهر آذار عام 2014وحتى كانون الثاني عام 2016، حيث كانت فيها عدد المرضى 303 مقابل 153 في دراستنا، وكان متوسط أعمار المرضى 61 سنة مقابل 59 سنة في دراستنا، متوسط FEV1% 56.12 مقابل 51.1 في دراستنا، نسبة SPO2 94.67 مقابل 89.7 في دراستنا، وكان متوسط NLR 7.9 مقابل 5.4 في دراستنا ومتوسط PLR 207.21 مقابل 196.5 في دراستنا.

(CaoYuan Yao , XiaoLi Liu , Ze Tang Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 Aug 3;12:2285-2290.)



الشكل (2): مخطط التبعثر للنقاط التي تمثل المشعر (PLR) والمشعر(CRP) لكل مريض

الجدول (5): (Cut Off) والحساسية والنوعية والمساحة تحت المنحني (AUC) للقياسات الثلاث

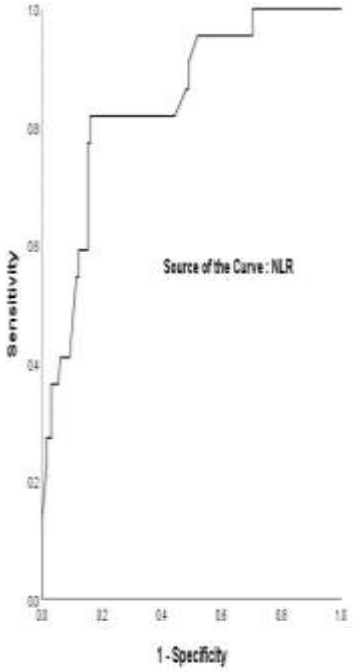
***يوجد دلالة إحصائية عند مستوى P-Value> 0.05**

	AUC	p.value	95% CI	Cutoff	sensitivity	specificity	PPV	NPV
NLR	0.841	0.000*	0.753-0.928	7.16	%81.8	%84	46.2%	96.5%
PLR	0.661	0.016*	0.529-0.794	183.49	%68.2	%67.9	26.3%	92.7%
CRP	0.787	0.000*	0.660-0.914	14.94	%72.7	%66.4	26.7%	93.5%
NLR+ CRP	0.818	0.000*	0.928−0.708	17.5	86.4%	61.8%	27.5%	96.4%
PLR+ CRP	0.693	0.004*	0.825−0.560	180.8	72.7%	58.8%	22.9%	92.8%
NLR+ PLR+CRP	0.697	0.003*	0.827−0.566	158.4	86.4%	40.5%	19.6%	94.6%

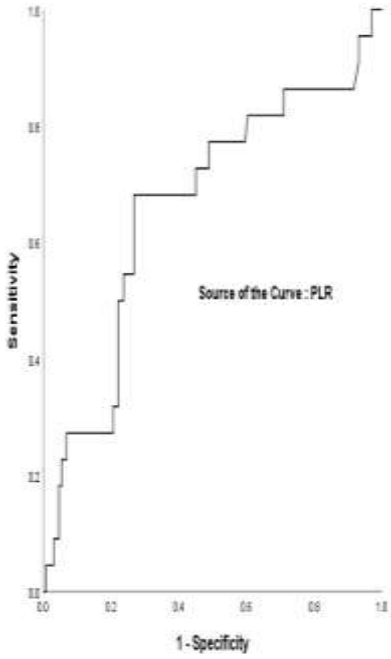
ومما سبق نقترح في دراستنا أنّ يتم احتساب قيم كل من NLR و PLR لدى مرضى AECOPD كونهما مؤشران بسيطَين ومفيدَين للتنبؤ بالوفيات داخل المستشفى في المرضى الذين يعانون من AECOPD، حيث يتوفر اختبار الدم الروتيني CBC وبتكلفة أقل لكلّ مريضٍ مصابٍ بـ AECOPD؛ وقد تكون فائدة معايرة NLR أفضل من تلك الخاصة بالمشعرات الأخرى مثل CRP أو Procalcitonin، والتي قد تحتاج إلى معداتٍ أو كاشفات مكلفة أكثر وقد يكون تأمينها صعباً في بعض المستشفيات أو المراكز الصحية.

ومع ذلك، يجب التحقق من هذه النتائج في دراساتٍ أكبر مع مراكز متعددةٍ ومع مجموعاتٍ عرقيّةٍ مختلفةٍ. هناك حاجةٌ إلى مزيدٍ من الدراسات لبناء استنتاجٍ أكثر تحديدًا حول دقة الدور الإنذاري لـ NLR و PLR في المرضى الذين يعانون من AECOPD للوفيات قصيرة وطويلة الأمد.

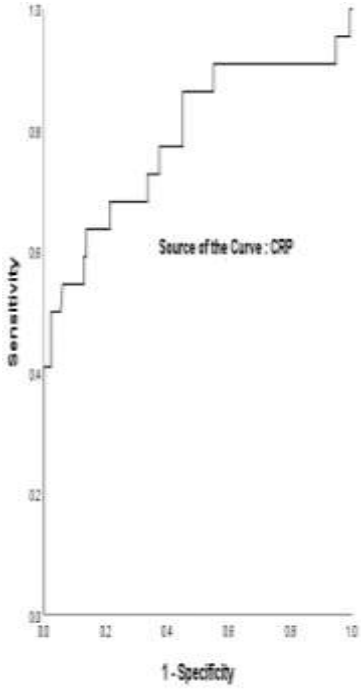
كما يجب أن يدرس العمل المستقبلي كيفية ارتباط القوة التنبؤية لـ NLR و PLR بالعدوى، لتحديد قدرتها على تمييز الهجمات البكتيرية من غير البكتيرية.



الشكل (4): منحني روك للمعيار (NLR)

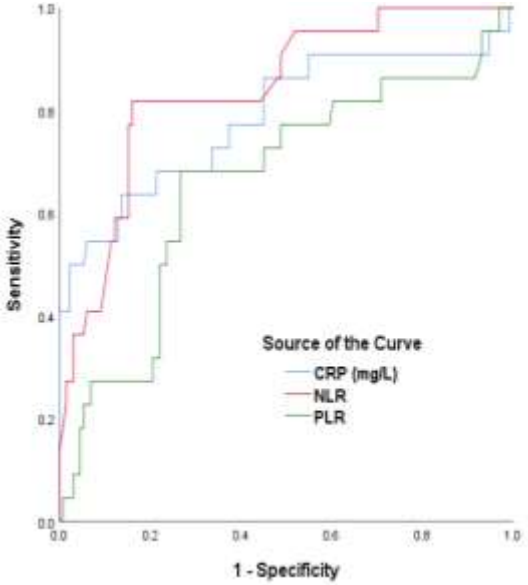


الشكل (3): منحني روك للمعيار (PLR)

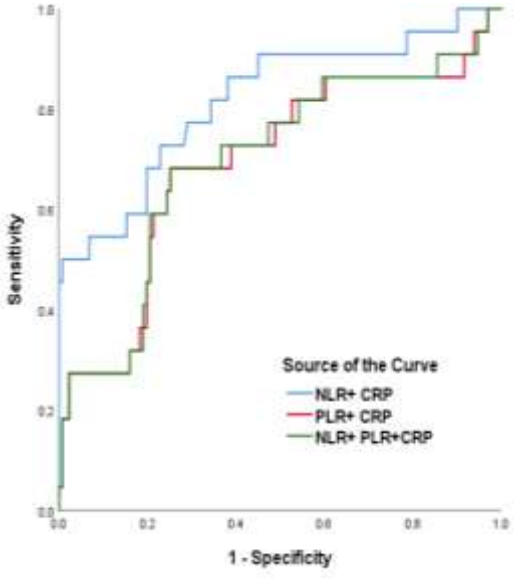


الشكل (5): منحني روك للمعيار (CRP)

فالمطلوب هو مزيدّ من الدراسات مع سلسلةٍ أكبر من المرضى لتسليط الضوء على الأهمية السريرية لـ NLR و PLR في استجابة المرضى للعلاج بالصادات الحيوية وتوقع الهجمات المستقبلية لدى المرضى الذين يعانون من AECOPD.



الشكل (6): منحني روك للمعايير NLR,PLR,CRP



الشكل (7): منحني روك للمعايير NLR+CRP, PLR+CRP, NLR+PLR+CRP

التوصيات:

اعتماد مشعرَي نسبة العدلات على اللمفاويات NLR ونسبة الصفيحات على اللمفاويات PLR، ومراقبة تطورهما لدى جميع مرضى الهجمة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن وذلك من أجل التنبؤ بالوفيات المشفوية.

References:

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–582.
2. Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(8):753–760.
3. Hoyert DL, Xu JQ. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep*. 2012;61(6):1–65.
4. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925–931.
5. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):157–163.
6. Ozkaya S, Findik S, Atici AG. The costs of hospitalization in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2011;3:15–18.
7. Lima FV, Yen TY, Patel JK. Trends in in-hospital outcomes among adults hospitalized with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2015;12(6):636–642.
8. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(2):81–89.
9. Zhou X, Li Q, Zhou X. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(2):349–355.
10. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlösser NJ, Wouters EF; COSMIC Study Group. Increased systemic inflam- mation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest*. 2008;133(2): 350–357.
11. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJ, et al. The neutrophil-to- lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*. 2016; 10:702.
12. Yang W, Wang X, Zhang W, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are 2 new inflammatory markers associated with pulmonary involvement and disease activity in patients with dermatomyositis. *Clin Chim Acta*. 2017;465:11–16.
13. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju124.
14. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/ lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST- elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34(3):326–334.
15. Yang T, Wan C, Wang H, et al. The prognostic and risk-stratified value of neutrophil–lymphocyte count ratio in Chinese patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Inflamm*. 2017;15(1):22–27.
16. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2012;7(10):e46561.
17. Karataş MB, İpek G, Onuk T, et al. Assessment of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(3): 313–320.
18. Prognostic Value of Neutrophil:Lymphocyte and Platelet:Lymphocyte Ratios for 28-Day Mortality of Patients with AECOPD 25 June 2021 Volume 2021:14 Pages 2839-2848
19. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574–580.
20. Leuzzi G, Galeone C, Taverna F, Suatoni P, Morelli D, Pastorino U.

C-reactive protein level predicts mortality in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143). pii:16007

21. The prognostic values of neutrophil to lymphocyte ratio for outcomes in chronic obstructive pulmonary disease, Medicine July 2019 - Volume 98 - Issue 28 - p e16371
22. Sørensen AK, Holmgaard DB, Mygind LH, Johansen J, Pedersen C. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, calprotectin and YKL-40 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlations and 5-year mortality – a cohort study. *J Inflamm (Lond)*. 2015;12:20.
23. Xiong W, Xu M, Zhao Y, Wu X, Pudasaini B, Liu JM. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:615–625
24. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax*.2011;66(9):769–774.
25. Kurtipek E, Bekci TT, Kesli R, Sami SS, Terzi Y. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Pak Med Assoc*. 2015; 65(12):1283–1287.

Interna

26. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease European Respiratory Journal 2018 52: PA1072;
27. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD PMCID: PMC5546734