

Prognostic value of admission Neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Dr. Mohammad Alkhayer*
Dr. Suzanne Alshemali**
Lujain Moqauas***

(Received 27 / 2 / 2022. Accepted 24 / 3 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background: The acute exacerbations of COPD (AECOPDs) are one of the main causes of hospitalization, morbidity, and mortality in the adult population. There are not many tools available to predict the clinical course of these patients during exacerbations.

Aim: This study was designed to estimate the clinical utility of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) as in-hospital prognostic factors in patients with AECOPD.

Materials and Methods: A prospective cohort study was conducted in patients who consulted Tishreen University Hospital in Lattakia for AECOPD and who required hospitalization between April 2020 and April 2021.

NLR was calculated from the admission day complete blood count. Outcomes were in-hospital mortality, intensive care unit (ICU) admission, and the need for invasive mechanical ventilation.

Results: A total of 150 patients with a mean age of 68.5 years were included; 20% were admitted to the ICU, 13.3% needed invasive mechanical ventilation and 14.7% died in the hospital.

NLR > 6 significantly associated with the risk of in-hospital dying (Hazard Ratio [HR]: 4.22), being admitted to the ICU (HR: 2.57), and being mechanically ventilated (HR: 3.64).

The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of the NLR for predicting in-hospital mortality rate was 0.811. Using 7.9 as the critical NLR value, the sensitivity was 63.6%, and the specificity was 71.1%.

The AUC of the NLR for predicting the frequency of ICU admission was 0.69. Using 7.4 as the critical NLR value, the sensitivity was 64%, and the specificity was 67%. The AUC of the NLR for predicting the frequency of the need for invasive mechanical ventilation was 0.7. Using 8.2 as the critical NLR value, the sensitivity was 63%, and the specificity was 70%.

Conclusion: In patients with AECOPD, NLR > 6 significantly associated with the risk of in-hospital bad outcomes. AECOPD patients with NLR \geq 7.9 had higher in-hospital mortality rate, patients with NLR \geq 7.4 were more likely to be admitted to ICU, while those with an NLR \geq 8.2 were more likely to need invasive mechanical ventilation.

Keywords: COPD, exacerbation, neutrophil/lymphocyte ratio, in-hospital mortality, ICU, invasive mechanical ventilation

*Professor , internal Medicine Department (Respiratory Division),faculty of Medicine, Tishreen university, Lattakia, Syria .

** Associate Professor, Laboratory Medicine, faculty of Medicine, Tishreen university, Lattakia, Syria.

***Postgraduate student , internal Medicine Department (Respiratory Division) faculty of Medicine,Tishreen university, Lattakia, Syria.

القيمة الإنذارية لنسبة العدلات إلى اللمفاويات عند القبول لدى مرضى السورة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن

د. محمد الخير*

د. سوزان الشمالي**

لجين مقوص***

(تاريخ الإيداع 2022 / 2 / 27. قُبِلَ للنشر في 2022 / 3 / 24)

□ ملخص □

الخلفية: تُعتبر السوراء الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن (AECOPDs) من الأسباب الرئيسية للاستشفاء، المرضية، والوفيات بين الأفراد البالغين. قليلة هي الأدوات المتاحة للتنبؤ بالسير السريري لهؤلاء المرضى أثناء السورات الحادة.

الهدف: تم تصميم هذه الدراسة لتقدير الفائدة السريرية لنسبة العدلات/ اللمفاويات (NLR) كعامل تنبؤي للنتائج داخل المستشفى في المرضى الذين يعانون من AECOPD.

المواد والطرق: أجريت هذه الدراسة الحشدية الاستقبلية على المرضى المراجعين لمستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بسبب سورة COPD حادة والذين احتاجوا إلى دخول المستشفى في الفترة الممتدة ما بين نيسان 2020 ونيسان 2021.

تم حساب NLR من تعداد الدم الكامل في يوم القبول. وكانت النتائج المقاسة هي الوفاة في المستشفى، القبول في وحدة العناية المشددة (ICU)، والحاجة إلى التهوية الآلية الغازية.

النتائج: تم اشتمال ما مجموعه 150 مريضاً بمتوسط عمر 68.5 سنة. تم إدخال 20% من المرضى إلى وحدة العناية المشددة، احتاج 13.3% إلى التهوية الآلية، وتوفي 14.7% في المستشفى.

ترافقت $NLR < 6$ بشكل هام إحصائياً بخطر الوفاة داخل المستشفى (نسبة الخطر 4.22)، القبول في وحدة العناية المشددة (نسبة الخطر 2.57)، والتهوية الآلية (نسبة الخطر 3.64).

كانت المساحة تحت منحنى ROC (AUC) لـ NLR للتنبؤ بمعدل الوفاة في المستشفى 0.811. باستخدام 7.9 كقيمة حدية لـ NLR، كانت الحساسية 63.6% والنوعية 71.1%.

كانت AUC لـ NLR للتنبؤ بتواتر القبول في العناية المشددة 0.69. باستخدام 7.4 حدية لـ NLR، كانت الحساسية 64% والنوعية 67%. بلغت AUC لـ NLR للتنبؤ بتواتر الحاجة للتهوية الآلية 0.7. باستخدام 8.2 كقيمة حدية لـ NLR، كانت الحساسية 63% والنوعية 70%.

الخلاصة: في مرضى سورة COPD الحادة، ترافق $NLR < 6$ بشكل هام إحصائياً بخطر النتائج السيئة داخل المستشفى. يمتلك مرضى AECOPD الذين لديهم $NLR \leq 7.9$ معدّل وفيات أعلى في المستشفى، ومن المرجح أن يتم قبول المرضى مع $NLR \leq 7.4$ في وحدة العناية المشددة، في حين أنّ المرضى مع $NLR \leq 8.2$ هم أكثر عرضة للحاجة للتهوية الآلية.

الكلمات المفتاحية: الداء الرئوي الانسدادي المزمن، السورة، نسبة العدلات إلى اللمفاويات، الوفيات داخل المستشفى، وحدة العناية المشددة، التهوية الآلية

* أستاذ في قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز التنفسي) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين-اللاذقية-سورية

** أستاذ مساعد-قسم الطب المخبري- كلية الطب البشري - جامعة تشرين-اللاذقية-سورية

***طالبة ماجستير - قسم الأمراض الباطنة (أمراض الجهاز التنفسي) -كلية الطب البشري-جامعة تشرين-اللاذقية-سورية

مقدمة

يُعرّف الداء الرئوي الانسدادي المزمن وفقاً للمبادرة العالمية للأمراض الرئوية الانسدادية المزمنة (GOLD) بأنه : "مرضٌ قابلٌ للوقاية والعلاج، ويتميزُ بتأثيراتٍ خارجِ رئويةٍ هامةٍ - قد تزيدُ من حدة المرض عند بعض الأفراد - وتأثيراتٍ رئويةٍ تتمثلُ في تحدّد التدفق (الجريان) الهوائي بشكلٍ غير قابلٍ للعكس بصورةٍ كاملةٍ. يكونُ تحدّد الجريان الهوائي مترقياً ومترافقاً مع استجابةٍ التهابيةٍ غير طبيعيةٍ في الرئة تجاه بعض الجزيئات الضارة والغازات السامة وخاصةً دخان التبغ". (1)

أما سورة COPD الحادة (AECOPD) فهي تفاقمٌ حادٌ في الأعراض التنفسية عند مرضى يعانون من الداء الرئوي الانسدادي المزمن ينتجُ عنه علاجٌ إضافيٌ.

تُعرّف سورة COPD الحادة بأنها تدهورٌ حادٌ ثابتٌ في واحدٍ على الأقل من الأعراض الرئيسية التالية: زيادة كمية القشع، تقيح القشع، والزلة التنفسية، بالإضافة إما إلى عرضٍ رئيسيٍّ ثانٍ أو معيارٍ ثانويٍّ (سعال، وزيز، مفرزات أنفية، التهاب في الحلق، أو حمى). (2)

إنّ السورة الحادة هي ظاهرةٌ شائعةٌ لدى مرضى الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) خلال مسار المرض. تؤثرُ سورة COPD الحادة (AECOPD) على الإنذار طويل المدى وتترافقُ مع ارتفاع الوفيات في المستشفى. ففي عام 2015، تسبّب COPD في جميع أنحاء العالم بـ 3.2 مليون حالة وفاة. كانت سوراة COPD الحادة السبب الرئيسي للوفيات، وترافقت السوراة التي تطلبت دخول المستشفى بشكلٍ مستقلٍّ مع معدّل الوفيات، وارتفع خطرُ الوفاة مع ازدياد تواتر السوراة. (3)(4)

يترافقُ COPD مع التهابٍ جهازيّ وفي الطريق الهوائي، وخلال السوراة الحادة، تزدادُ شدة الالتهاب بشكلٍ ملحوظٍ. (5)

يمكنُ الحصولُ على نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) بسهولةٍ عن طريقِ قسمة العدد المطلق للعدلات على العدد المطلق لللمفاويات أو قسمة نسبة كلٍّ منهما، يعدُّ حسابُ NLR غير مكلفٍ وبسيطاً أكثر من بقيّة الواسمات الالتهابية مثل إنترلوكين-6 أو عامل نخر الورم-ألفا. إنّ NLR هي أفضلُ تعبيرٍ عن العلاقة الوظيفية الوثيقة بين مجموعتين أساسيتين من الكريات البيض المؤهّلة مناعياً، أي العدلات (الجهاز المناعي الفطري) واللمفاويات (الجهاز المناعي التكيفي). (6)

في السنوات الأخيرة، تمّت دراسة دور نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) في العديد من الأمراض الخمجية والالتهابية غير الخمجية. أظهرت NLR أنّها تتفوقُ على CRP، عدد كريات الدم البيضاء، والعدد المطلق للعدلات للثنّبُ بتجرثم الدم (bacteremia) في قسم الإسعاف (7)، حيث تعكسُ نسبة العدلات إلى اللمفاويات الاستجابة المناعية الخلوية للأديات أو الالتهاب كتفاعلٍ بين الجهاز المناعي الفطري (فرط العدلات) والجهاز المناعي التكيفي (نقص اللمفاويات). (8)

يمكن اعتبارُ الواسمات الحيوية في الدوران الدموي التي تعكسُ حالة الالتهاب بمثابة مشعراتٍ تنبؤيةٍ محتملةٍ لإنذار سورة COPD الحادة. إنّ عدداً كبيراً من الواسمات الحيوية المختلفة المستخدمة لتحديد إنذار السورة الحادة هي تقيّمات تستغرقُ وقتاً طويلاً وترتبطُ بتكاليفٍ إضافيةٍ. إنّ تحديدَ واسمٍ حيويٍّ بسيطٍ وموثوقٍ بمقدوره أن يقيّمَ خطر النتائج السلبية

خلال الاستشفاء لسورة COPD الحادة أمرٌ بالغ الأهمية لتدبير المرضى والتخصيص الرشيد للموارد الطبيّة. لذلك، فإنّ NLR فعّالة من حيث التكلفة وسهلة، ويمكن إجراؤها في جميع المراكز الطبية. أكّدت بعض الدراسات أنّ NLR كانت أعلى بكثير في المرضى الذين يعانون من سورة COPD حادة من أولئك الذين يعانون COPD مستقر. (9) بحثت العديد من الدراسات الدوّري الإنذاري لـ NLR للتنبؤ بالوفاة في المستشفى لدى مرضى سورة COPD الحادة. مع ذلك، لم تتمّ حتى الآن دراسة ما إذا كانت NLR يمكنها التنبؤ بالدخول إلى وحدة العناية المشدّدة أو معدّل الحاجة إلى التهويّة الميكانيكيّة الغازيّة في مرضى سورة COPD الحادة بشكلٍ كافٍ. بحثت العديد من الدراسات الدوّري الإنذاري لـ NLR للتنبؤ بالوفاة في المستشفى لدى مرضى سورة COPD الحادة، كدراسة (Ardestani et al) التي أظهرت ترفاقاً هاماً إحصائياً بين ارتفاع NLR وزيادة الوفاة في المستشفى وامتلكت NLR عند القيمة الحدية 6.9 حساسيّة 60.87% ونوعية 73.29% للتنبؤ بالوفيات داخل المستشفى في مرضى سورة COPD الحادة. (10)

مع ذلك، لم تتمّ حتى الآن دراسة ما إذا كانت NLR يمكنها التنبؤ بالدخول إلى وحدة العناية المركزيّة أو معدّل الحاجة إلى التهويّة الميكانيكيّة الغازيّة في مرضى سورة COPD الحادة بشكلٍ كافٍ. لذلك أجري هذا البحث لدراسة القيمة الإنذاريّة لنسبة العدلات إلى اللمفاويات عند القبول لدى مرضى السورة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن المقبولين في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية.

أهمية البحث وأهدافه:

الهدف الرئيسي: هو دراسة القيمة الإنذاريّة لنسبة العدلات إلى اللمفاويات عند القبول لدى مرضى السورة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن للتنبؤ بالوفيات في المستشفى.

الأهداف الثانويّة: دراسة القيمة الإنذاريّة لنسبة العدلات إلى اللمفاويات عند القبول لدى مرضى السورة الحادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن للتنبؤ بدخول العناية المشدّدة، الحاجة للتهوية الآلية، مدّة الإقامة في المستشفى.

طرائق البحث ومواده

عينة مرضى البحث Patient :

جميع المرضى المشخّص لهم سابقاً داء رئوي انسدادي مزمن (COPD) والمقبولين حالياً بتشخيص سورة حادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن (AECOPD) في شعبة الأمراض الصدرية بمستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية وذلك في الفترة الممتدة بين نيسان 2020 ونيسان 2021.

معايير الإدخال في الدراسة:

- تشخيص مسبق لـ COPD وفقاً لمعايير GOLD [1]
- العمر أكبر من 18 سنة
- الموافقة على المشاركة في البحث

معايير الاستبعاد من الدراسة:

- الاستشفاء لسبب آخر غير سورة COPD الحادة
 - المرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 عاماً
 - وجود مرض رئوي بنيوي مثل التوسع القصي، التليف الرئوي، السل، وسرطان الرئة
 - وجود أمراض التهابية مزمنة كالداء المعوي الالتهابي أو أمراض النسيج الضام
 - المرضى مع أية حالة تؤثر على عدد العدلات أو اللمفاويات في الدم المحيطي، مثل الحمل، أمراض الدم، أو الأدوية (على سبيل المثال، عامل تحريض مستعمرة المحببات)
- فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 150 مريض بتشخيص سورة حادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن.

مواد وطرق البحث:

- تصميم البحث: دراسة رقابية تحليلية استباقية (Observational Analytical Prospective Study)
- مكان البحث: شعبة الأمراض الصدرية في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية
- مدة البحث: شهر نيسان 2020 - شهر نيسان 2021
- طريقة الدراسة:

تم جمع البيانات في هذه الدراسة بشكل استقبالي (prospective) لجميع المرضى المشخص لهم سابقاً داء رئوي انسدادي مزمن (COPD) وفق تعريف GOLD (1) والمقبولين حالياً بتشخيص سورة حادة للداء الرئوي الانسدادي المزمن (AECOPD)(2)(3) في شعبة الأمراض الصدرية.

❖ التحاليل المخبرية:

عند القبول وقبل البدء بالعلاج، تم سحب عينات وريدية من الدم المحيطي لجميع المشاركين في هذا البحث (تقريباً 10 مل) وإجراء تحاليل مخبرية.

قمنا بتوثيق نتائج قياس:

- CBC: تم حساب نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) من خلال قسمة العدد المطلق للخلايا اللمفاوية المطلق للكلية
- وظائف الكلية
- غازات الدم الشريانية
- مستوى CRP
- غازات الدم الشريانية: PH، PaO2، PaCO2.

❖ المعلومات والبيانات:

تم توثيق البيانات التالية بشكل استقبالي لكل مريض:

- العمر
- الجنس
- التدخين: تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين:
 - المدخنين

- غير المدخنين (الذين لم يدخنوا مطلقاً والذين أقلعوا عن التدخين منذ 12 شهر على الأقل).
- الأمراض المرافقة مثل:
 - الداء السكري
 - الداء القلبي الإقفاري
 - قصور القلب الاحتقاني
 - سوء الوظيفة الكلوية (مشخص سابقاً أو كرياتينين < 1.2 مغ/دل)
- ❖ **النتائج والمتابعة:**

كانت نقطة النهاية في الدراسة هي التخرج من المستشفى أو الوفاة في المستشفى. تمّ تحديد مدة الإقامة في المستشفى لكل المريض وكانت النتائج السريرية التي تمّ توثيقها كما يلي:

- الوفاة في المستشفى
- الحاجة لدخول العناية المشددة
- الحاجة للتهوية الآلية

الطرق الإحصائية المتبعة:

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) وكذلك برنامج Excel 2010. تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من $P = 0.05$ (value < 0.05) هامة إحصائياً.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

- للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التكرار، النسب المئوية، والأشكال البيانية.
- للمتغيرات المتواصلة: تم استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

إحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

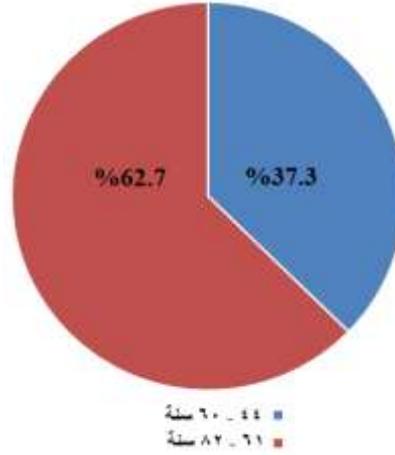
بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية:

- اختبار ت ستودنت (t – student test) والتعبير عنه بـ " t " لمقارنة المتغيرات المتواصلة.
- اختبار كاي مربع (chi-square) والتعبير عنه بـ " X^2 " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزيع الطبيعي.
- التحليل متعدد المتغيرات لدراسة العلاقة بين NLR وكلّ من الوفاة في المستشفى، الحاجة لدخول العناية المشددة، والحاجة للتهوية الآلية، والتعبير عنه بنسبة الخطر (Hazard Ratio) بفواصل ثقة 95%.
- تحليل منحنى خصائص تشغيل المستقبل (ROC)، وتمت ملاحظة القدرة التنبؤية لـ NLR باستخدام المنطقة تحت منحنى ROC (AUC). تم استخدام مشعر Youden لتحديد أفضل نقطة قطعية (cutoff-point) لـ NLR من أجل التنبؤ بالوفيات في المستشفى، دخول العناية المشددة، والحاجة للتهوية الميكانيكية.
- تمّ إنشاء منحنيات (ROC) لتقييم حساسية ونوعية NLR للتنبؤ بالنتائج لدى مرضى سورة COPD الحادة. تعرض منحنيات ROC (الحساسية) مقابل (1-النوعية) بحيث تتباين المنطقة تحت المنحنيات (AUC) من 0.5 إلى 1، وكلما ارتفعت AUC، أشار ذلك إلى قدرة تمييزية أعلى [83].
- تمّ حساب الحساسية، النوعية، القيمة التنبؤية الإيجابية، القيمة التنبؤية السلبية، والدقة لـ NLR للتنبؤ بالنتائج.

النتائج

توصيف العينة:

بلغ متوسطُ عمر مرضى سورة COPD الحادّة في البحث 68.5 ± 11.7 سنة، بمجالٍ تراوَح ما بين 44-82 سنة. كان غالبيةُ مرضى البحث بعمر 61 سنة وما فوق (62.7%).



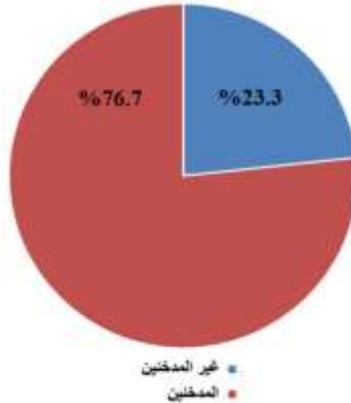
الشكل (1) توزع عينة مرضى الدراسة وفقاً للفئات العمرية

بلغ عدد الذكور في البحث 112 مريض بنسبة 74.7%، والإناث 38 مريضة بنسبة 25.3%. يوضّح الجدول (1) توزّع مرضى سورة COPD الحادّة وفقاً للجنس.

الجدول (1): توزّع مرضى سورة COPD الحادّة وفقاً للجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	112	74.7%
إناث	38	25.3%
المجموع	150 مريض	100%

بالنسبة للتدخين بلغ عدد المدخنين في البحث 115 مريض بنسبة 76.7%، وغير المدخنين 35 مريض بنسبة 23.3%. يوضّح الشكل (2) توزّع مرضى سورة COPD الحادّة وفقاً لحالة التدخين.

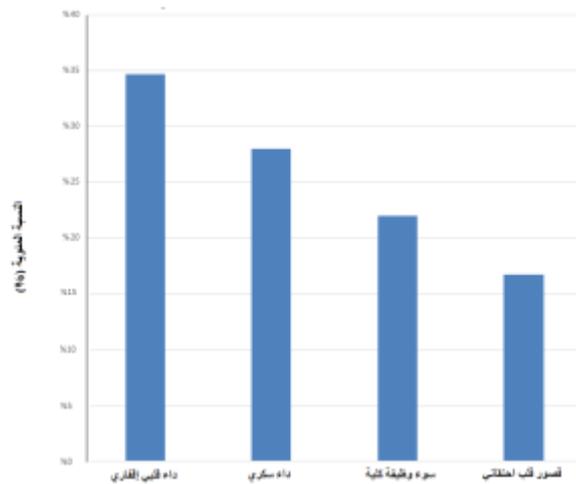


الشكل (2): توزّع مرضى سورة COPD الحادّة وفقاً لحالة التدخين

بالنسبة للسوابق المرضية كان الداء القلبي الإقفاري هو أشيع السوابق المرضية لدى المرضى في البحث، يليه الداء السكري، سوء وظيفة الكلية، وقصور القلب الاحتقاني. يوضح الجدول (2) والشكل (3) توزع السوابق المرضية لدى مرضى سورة COPD الحادة.

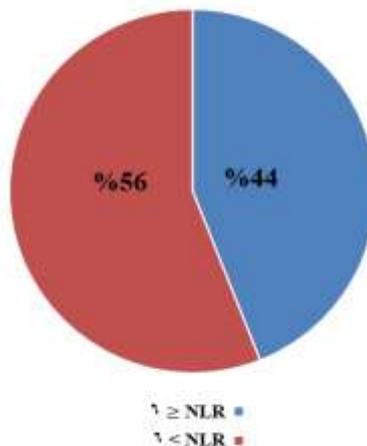
الجدول (2): توزع السوابق المرضية لدى مرضى سورة COPD الحادة

السوابق المرضية	العدد	النسبة المئوية
داء قلبي إقفاري	52	34.7%
داء سكري	42	28%
سوء وظيفة كلية	33	22%
قصور قلب احتقاني	25	16.7%



الشكل (3): توزع السوابق المرضية لدى مرضى سورة COPD الحادة

تم تقسيم المرضى عند القبول وفق قيمة NLR إلى مجموعتين: الأولى كان $NLR > 6$ والثانية $NLR \leq 6$ ويظهر الشكل (4) توزع المرضى وفق قيم NLR.



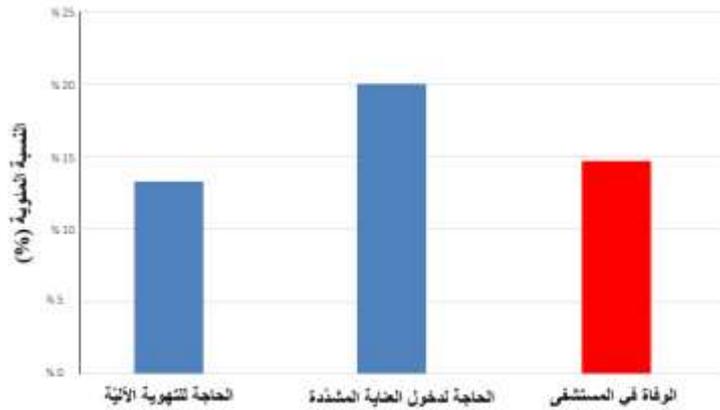
الشكل (4): توزع مرضى البحث وفقاً لقيمة NLR عند القبول

النتائج السريرية:

بالنسبة للنتائج السريرية بلغ متوسط مدة الإقامة في المستشفى لجميع مرضى البحث 2.2 ± 6.19 يوم بمجال تراوح ما بين 1-13 يوم. احتاج 30 مريض (20%) إلى الدخول للعناية المشددة، واحتاج 20 مريض (13.3%) إلى التهوية الآلية. حدثت الوفاة في المستشفى لدى 22 مريض بنسبة 14.7%. يوضح الجدول (4) والشكل (5) النتائج أثناء الاستشفاء لدى مرضى سورة COPD الحادة.

الجدول (4): النتائج السريرية أثناء الاستشفاء لدى مرضى سورة COPD الحادة

النتيجة	العدد	النسبة المئوية
الوفاة في المستشفى	22	14.7%
الحاجة إلى الدخول للعناية المشددة	30	20%
الحاجة للتهوية الآلية	20	13.3%



الشكل (5): النتائج السريرية لدى مرضى البحث خلال الاستشفاء

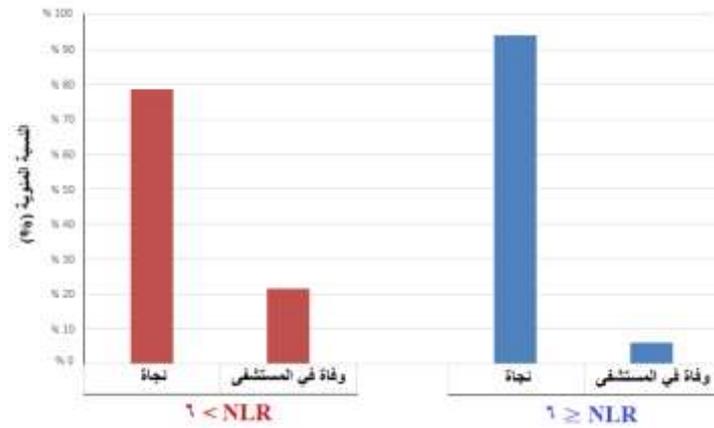
1- العلاقة بين NLR والوفاة في المستشفى:

حدثت الوفاة في المستشفى لدى 6.1% (4 مرضى) من مرضى سورة COPD الحادة مع $NLR \geq 6$ عند القبول، ولدى 21.4% (18 مريض) من المرضى مع $NLR < 6$. يوضح الجدول (5) والشكل (6) تأثير ارتفاع NLR عند القبول على حدوث الوفاة في المستشفى عند مرضى سورة COPD الحادة.

الجدول (5): العلاقة بين ارتفاع NLR عند القبول وخطر الوفاة في المستشفى

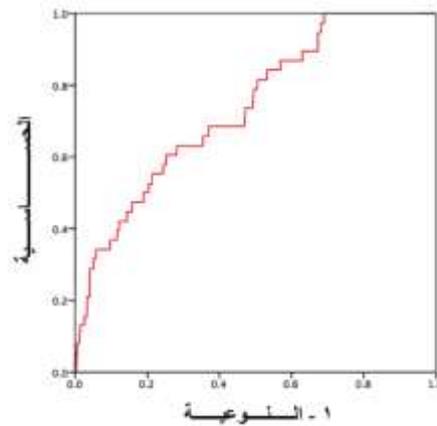
المتغير	وفاة في المستشفى	لا وفاة في المستشفى	الخطر النسبي	فاصل ثقة 95%	P-value
$NLR \geq 6$ (66 مريض)	4 (6.1%)	62 (93.9%)	1	-	-
$NLR < 6$ (84 مريض)	18 (21.4%)	66 (78.6%)	4.22	1.35 - 13.1	0.013

زاد ارتفاع NLR (< 6) عند القبول من خطر الوفاة في المستشفى بخطر نسبي 4.22، فاصل ثقة 95%: 1.35 - 13.1، بفرق هامّ إحصائياً ($P=0.013$).



الشكل (6): تأثير ارتفاع NLR عند القبول على حدوث الوفاة في المستشفى

بلغ متوسط NLR لدى حالات الوفيات 5 ± 8.5 بمجالٍ تراوَح ما بين 3.2 - 10. تمت دراسة الدور الإنذاري لـ NLR للتنبؤ بالوفيات في المستشفى وفقاً لمنحنى ROC كما هو موضّح في الشكل (7).



الشكل (7): منحنى ROC لدور NLR في التنبؤ بالوفيات أثناء الاستشفاء

إنّ أفضل نقطة قطعية لـ NLR عند القبول للتنبؤ بالوفيات في المستشفى عند مرضى سورة COPD الحادّة وفقاً لمنحنى ROC (الشكل 7) هي عند قيمة $NLR \leq 7.9$ حيث تتوافق مع حساسية 63.6% ونوعية 71.1%.

2- العلاقة بين NLR والدخول للعناية المشدّدة:

امتلك المرضى الذين احتاجوا الدخول إلى العناية المشدّدة متوسط عددي عدلاتٍ أعلى، متوسط عدد لمفاوياتٍ أخفض، ومتوسط نسبة عدلات/لمفاويات (NLR) أعلى مقارنةً بالمرضى الذين عولجوا في اجنّاح المستشفى بفرقٍ هامّ من الناحية الإحصائية. احتاج 12.1% (8 مرضى) من مرضى سورة COPD الحادّة مع $NLR \geq 6$ عند القبول لدخول العناية المشدّدة، في حين احتاج 26.2% (22 مريض) من المرضى مع $NLR < 6$ لدخول العناية المشدّدة. يوضّح الجدول (6) تأثير ارتفاع NLR عند القبول على الحاجة لدخول العناية المشدّدة عند مرضى سورة COPD الحادّة.

الجدول (6): العلاقة بين ارتفاع NLR عند القبول وخطر دخول العناية المشددة

المتغير	دخول ICU	لا دخول ICU	الخطر النسبي	فاصل ثقة 95%	P-value
$6 \geq \text{NLR}$ (66 مريض)	8 (12.1%)	58 (87.9%)	1	-	-
$6 < \text{NLR}$ (84 مريض)	22 (26.2%)	62 (73.8%)	2.57	1.01 - 6.23	0.036

زاد ارتفاع NLR ($6 <$) عند القبول من خطر الدخول إلى العناية المشددة بخطر نسبي 2.57، فاصل ثقة 95%: 1.01 - 6.23، بفرق هامّ إحصائياً ($P=0.036$).

3- العلاقة بين NLR والحاجة للتهوية الآلية:

امتلكت الحالات التي احتاجت للتهوية الآلية متوسط عدلات أعلى، متوسط عدد لمفاويات أخفض، ومتوسط نسبة عدلات/لمفاويات (NLR) أعلى مقارنةً بالحالات التي لم تتطلب تهوية آليّة بفرق هامّ من الناحية الإحصائية. كذلك كان متوسط الخضاب أخفض بفرق هامّ إحصائياً لدى مرضى سورة COPD الحادة الذين احتاجوا للتهوية الآلية. احتاج 6.1% (4 مرضى) من مرضى سورة COPD الحادة مع $6 \geq \text{NLR}$ عند القبول للتهوية الآلية، في حين احتاج 19.1% (16 مريض) من المرضى مع $6 < \text{NLR}$ للتهوية الآلية. يوضّح الجدول (7) تأثير ارتفاع NLR عند القبول على الحاجة للتهوية الآلية عند مرضى سورة COPD الحادة.

الجدول (7): العلاقة بين ارتفاع NLR عند القبول وخطر الحاجة للتهوية الآلية

المتغير	تهوية آلية	لا تهوية آلية	الخطر النسبي	فاصل ثقة 95%	P-value
$6 \geq \text{NLR}$ (66 مريض)	4 (6.1%)	62 (93.9%)	1	-	-
$6 < \text{NLR}$ (84 مريض)	16 (19.1%)	68 (80.9%)	3.64	1.15 - 11.5	0.027

زاد ارتفاع NLR ($6 <$) عند القبول من خطر الحاجة للتهوية الآلية بخطر نسبي 3.64، فاصل ثقة 95%: 1.15 - 11.5، بفرق هامّ إحصائياً ($P=0.027$).

4- العلاقة بين NLR ومدة البقاء في المستشفى:

بلغ متوسط مدة الإقامة في المستشفى لمرضى سورة COPD الحادة مع $6 \geq \text{NLR}$ عند القبول 2.1 ± 5.5 يوم، أما المرضى مع $6 < \text{NLR}$ ، فبلغ 2.3 ± 7.2 يوم يوضّح الجدول (8) مقارنةً لمتوسط مدة الإقامة في المستشفى وفقاً لقيمة NLR.

الجدول (8): مقارنة متوسط مدة الإقامة في المستشفى وفقاً لقيمة NLR

المتغير	$6 \geq NLR$ (66 مريض)	$6 < NLR$ (84 مريض)	t- test	P-value
مدة الإقامة في المستشفى (يوم)	2.1 ± 5.5	2.3 ± 7.2	4.667	<0.001

كان متوسط مدة الإقامة في المستشفى لدى مرضى سورة COPD الحادة مع $6 < NLR$ عند القبول أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بالمرضى مع $6 \geq NLR$ ($P < 0.001$).

المناقشة والمقارنة بالدراسات العالمية:

تعدُّ السورة حدثاً حاداً خلال مسار الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD)، وترتبطُ بشكلٍ كبيرٍ بالنتائج السريرية لمرضى COPD من خلال تفاقم الأعراض السريرية، تدهور وظائف الرئة، وزيادة معدل الوفيات. إنَّ تحديدَ واسم حيويٍّ بسيطٍ وموثوقٍ بمقدوره أن يقيّم خطر النتائج السلبية خلال الاستشفاء لسورة COPD الحادة أمرٌ بالغ الأهمية لتدبير المرضى والتخصيص الرشيد للموارد الطبيّة. لذلك كانت دراستنا هذه لتحديد الدور الذي يمكن أن تلعبه نسبة العدلات إلى اللمفاويات (NLR) عند القبول في التنبؤ بالنتائج قصيرة الأمد (داخل المستشفى) للمرضى المقبولين بسورة COPD حادة.

كشفت نتائج دراستنا حدوث الوفاة في المستشفى لدى 14.7% من مرضى سورة COPD الحادة. بالرغم من عدم وجود فرق في توزع الذكور والإناث وفقاً لحالة الوفاة في المستشفى، إلا أنَّ معدل الوفيات داخل المستشفى كان أعلى في المرضى الأكبر سناً. بالإضافة إلى ذلك، كانت مستويات العدلات أعلى، مستويات اللمفاويات أخفض، ونسبة العدلات/اللمفاويات (NLR) أعلى مقارنةً بحالات النجاة بفرق هامٍ من الناحية الإحصائية. زاد ارتفاع NLR ($6 <$) عند القبول من احتمال الوفاة في المستشفى بنسبة خطر 4.22، فاصل ثقة 95%: 1.35 - 13.1، بفرق هامٍ إحصائياً ($P=0.013$). أظهرت دراستنا أنَّ NLR تلعب دوراً مهماً في التنبؤ بوفيات المرضى داخل المستشفى في سورة COPD الحادة، وكان الدور التنبؤي بالوفاة في المستشفى عند القيمة الحدية $NLR \leq 7.9$ كما يلي: حساسية 63.6%، نوعية 71.1%.

وفقاً لما هو منشور في الأدب الطبي، تتراوح الوفيات في المستشفى الناجمة عن سورة COPD الحادة ما بين 2 - 22.2% (11)، تعتبر نسبة الوفاة في المستشفى لدى مرضانا ضمن المجال العالمي المذكور.

فيما يتعلّق بالواسمات الالتهابية، كشفت العديد من الدراسات السابقة أيضاً أن المستوى المصلي للواسمات الالتهابية الجهازية في مرضى COPD كان أعلى من مستوى الشواهد الأصحاء. في الواقع، أظهرت الدراسات أيضاً أنَّ مرضى COPD (حتى في حالة الاستقرار) يملكون مستويات أعلى من CRP، فيبرينوجين، إنترلوكين-6، و TNF-a مقارنةً بالشواهد الأصحاء. وتترافق المستويات المرتفعة من الواسمات الالتهابية المذكورة بزيادة خطر حدوث السورة وزيادة خطر الوفيات (7).

توافقت دراستنا مع دراسة (Yao et al) (12) في الصين عام 2017، وهي دراسةً بأثرٍ راجعٍ شملت 303 مريضاً مقبولين في المستشفى بسبب سورة COPD حادة. حدثت الوفاة في المستشفى لدى 12.2% من المرضى. حيث كان متوسط NLR عند القبول لدى حالات الوفاة في المستشفى أعلى بفرق هامٍ إحصائياً مقارنةً بالمرضى الناجين (7.92).

مقابل 6.99، $P < 0.001$). لكن توصلت لقيمة NLR حديثة تساوي 6.24 التنبؤ بالوفاة في المستشفى بحساسية 81.08%، نوعية 69.17%، بينما كانت القيمة الحديثة في دراستنا تساوي 7.9. وكذلك توافقت دراسة (Gomez-Rosero et al) (13) في كولومبيا عام 2021، وهي دراسة حشدية استقبلية شملت 610 مرضى تم قبولهم في المستشفى بسبب سورة COPD حادة. أُدخِلَ 15% من المرضى إلى وحدة العناية المشددة وحدثت الوفاة في المستشفى لدى 3.9% من المرضى. كان متوسط NLR عند القبول لدى حالات دخول ICU و/أو الوفاة في المستشفى أعلى بفرق هام إحصائياً مقارنة بالمرضى الناجين (5.6 مقابل 4.8، $P < 0.001$). في دراستنا امتلك المرضى الذين احتاجوا الدخول إلى العناية المشددة متوسط عدد عدلات أعلى، متوسط عدد لمفاويات أخفض، ومتوسط نسبة عدلات/لمفاويات (NLR) أعلى مقارنة بالمرضى الذين عولجوا في اجناح المستشفى بفرق هام من الناحية الإحصائية. زاد ارتفاع NLR (< 6) عند القبول من خطر الدخول إلى العناية المشددة بخطر نسبي 2.57، فاصل ثقة 95%: 1.01 - 6.23، بفرق هام إحصائياً ($P = 0.036$). توصلت دراسة (Teng et al) (14) للنتيجة ذاتها حيث كان ارتفاع NLR عاملاً خطراً مستقلاً للدخول إلى وحدة العناية المشددة في مرضى سورة COPD الحادة. بينما توصلت دراسة (Aksoy et al) (15) إلى أنه يمكن التنبؤ بمكان علاج سورة COPD الحادة من قيمة NLR عند المراجعة، حيث يمكن علاج المرضى مع NLR ما بين 3.5-4 كمرضى خارجيين دون دخول المستشفى، أو صواباً بعلاج المرضى مع NLR ما بين 6.5-7 في جناح المستشفى، أما المرضى مع NLR ما بين 13 - 14 فأوصوا بالتفكير في قبولهم في وحدة العناية المركزة. في دراستنا، امتلكت الحالات التي احتاجت للتهوية الآلية متوسط عدد عدلات أعلى، متوسط عدد لمفاويات أخفض، ومتوسط نسبة عدلات/لمفاويات (NLR) أعلى مقارنة بالحالات التي لم تتطلب تهوية آلية بفرق هام من الناحية الإحصائية. زاد ارتفاع NLR (< 6) عند القبول من خطر الحاجة للتهوية الآلية بخطر نسبي 3.64، فاصل ثقة 95%: 1.15 - 11.5، بفرق هام إحصائياً ($P = 0.027$). أظهرت دراسة (Teng et al) (14) أن زيادة NLR هي عامل خطر مستقل لتواتر الحاجة للتهوية الآلية في مرضى AECOPD. بنتائج مشابهة خلصت دراسة (Sun et al) (16) عام 2021 إلى أنه قد تكون NLR علامة فعالة للتنبؤ بفشل التهوية غير الغازية في مرضى AECOPD. وأظهرت أن أفضل قيمة حديثة لـ NLR عند القبول للتنبؤ بالحاجة إلى التهوية الآلية هي عند $NLR \leq 8.9$ حيث تتوافق مع حساسية 68.8%، ونوعية 88.6%. بينما كانت القيمة الحديثة في دراستنا $NLR \leq 8.2$. في دراستنا، كان متوسط مدة الإقامة في المستشفى لدى مرضى سورة COPD الحادة مع $NLR < 6$ عند القبول أكبر بفرق هام إحصائياً مقارنة بالمرضى مع $NLR \geq 6$ ($P < 0.001$). وهي تتفق بذلك مع العديد من الدراسات العالمية مثل دراسة (Gomez-Rosero et al) (13)، ودراسة (Teng et al) (14).

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

- حدثت الوفاة في المستشفى لدى 14.7% من مرضى سورة COPD الحادة. أظهرت دراستنا أن NLR تلعب دوراً مهماً في التنبؤ بوفيات المرضى داخل المستشفى، حيث رفعت قيمة NLR < 6 عند القبول من احتمال الوفاة في المستشفى بنسبة خطر 4.22، وأن المرضى مع $NLR \leq 7.9$ معرضون بشكل كبير لخطر الوفاة.
- يمكن لـ NLR أن تتنبأ بتواتر دخول العناية المشددة لدى مرضى AECOPD. حيث رفعت قيمة $NLR < 6$ عند القبول من احتمال دخول العناية المشددة بنسبة خطر 2.57، وأن المرضى مع $NLR \leq 7.4$ معرضون بشكل كبير لدخول العناية المشددة.
- يمكن لـ NLR أن تتنبأ بتواتر الحاجة للتهوية الآلية لدى مرضى AECOPD. حيث رفعت قيمة $NLR < 6$ عند القبول من احتمال الحاجة للتهوية الآلية بنسبة خطر 3.64، يجب التعامل مع المرضى مع $NLR \leq 8.2$ بحذر لأنهم أكثر عرضة لخطر التهوية الآلية.
- تتوافق الزيادة في NLR مع طول مدة الإقامة في المستشفى

التوصيات:

- نظراً لما أظهرته NLR من دور إنذاري تنبؤي بالنتائج قصيرة الأمد (ضمن المستشفى) لدى مرضى سورة COPD الحادة، نوصي بإدراج NLR ضمن المشعرات الالتهابية التي يجب أخذها بعين الاعتبار عند تحديد الإنذار. لا يمكن الاعتماد على نتائج دراستنا لوحدها من أجل التوصية بالاعتماد على NLR في القرارات العلاجية، حيث ما تزال نتائجنا بحاجة إلى مزيد من التحقيق عبر دراسات تشمل عدداً أكبر من المرضى.
- نوصي بإجراء دراسات في المستقبل حول الدور الإنذاري لـ NLR على المدى البعيد من خلال متابعة المرضى بعد التخرج.
- نوصي بإجراء دراسات في المستقبل حول مشاركة NLR مع المشعرات الالتهابية الأخرى مثل CRP في تحديد الإنذار.

Reference

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2020. <https://goldcopd.org/goldreports/>. Accessed 23 Jun 2020.
2. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106:196–204.
3. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2019 report: gold executive summary. *Eur Respir J* 2019;49:1700214.
4. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest.* 2000;117:398S–401S.
5. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007;29(3): 527–34.

6. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K et al. Sepsis and Septic Shock. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16045. DOI: 10.1038.
7. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical Care* 2010; 14: R192.
8. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K et al. Sepsis and Septic Shock. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16045. DOI: 10.1038.
9. Lee H, Um SJ, Kim YS, Kim DK, Jang AS, Choi HS, et al. Association of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Lung Function and Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PloS one*. 2016; 11(6):e0156511.
10. Emami Ardestani M, Alavi-Naeini N. Evaluation of the relationship of neutrophil-to lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with in- hospital mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J*. 2021 Apr;15(4):382-388.
11. Zinka Matkovic, Arturo Huerta, Nestor Soler, Rebeca Domingo, Albert Gabarrus, Antoni Torres, Marc Miravittles. Predictors of Adverse Outcome in Patients Hospitalised for Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2012;84:17–26
12. Yao C, Liu X, Tang Z. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *COPD*. 2017; 12:2285–2290.
13. Jaime A. Gómez-Rosero, Camilo Cáceres-Galvis, Johana Ascuntar, Carlos Atencia, Carlos E. Vallejo & Fabián Jaimes (2021) Biomarkers as a Prognostic Factor in COPD Exacerbation: A Cohort Study, *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 18:3, 325-332
14. Teng F, Ye H, Xue T. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE* ,2018; 13(9): e0204377.
15. Emine Aksoy, Zuhale Karakurt, Sinem Gungor, Birsene Ocakli. Neutrophil to lymphocyte ratio is a better indicator of COPD exacerbation severity in neutrophilic endotypes than eosinophilic endotypes. *International Journal of COPD* 2018;13 2721–2730
16. Sun W, Luo Z, Jin J, Cao Z, Ma Y. The Neutrophil/Lymphocyte Ratio Could Predict Noninvasive Mechanical Ventilation Failure in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Observational Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:2267-2277.