

Prognostic value of lymphocyte count, NLR and PLR on admission for COVID-19 patients at Tishreen University Hospital in Lattakia

Dr. Firas Hussein*

(Received 10 / 2 / 2023. Accepted 30 / 8 / 2023)

□ ABSTRACT □

Background: Since December 2019, Coronavirus has been spreading widely until it became a fatal global pandemic. We're currently in a great need to determine early and effective predictive biomarkers for the severity and mortality, in order to understand the pathophysiological mechanisms of the disease, and to find better treatment approaches.

Object: Studying the relationship between lymphocyte count, neutrophil to lymphocyte ratio(NLR) and the platelet to lymphocyte ratio (PLR) and clinical and radiologic severity , mortality rate in patients with COVID-19 on admission. **Methods:** Prospective cohort study, Samples were collected from the COVID department of Tishreen University Hospital in Latakia from May 2020 to December 2020. Samples were sequentially included according to admission date based on the results of COVID-19 nasal swab test, characterization of demographic variables (age and gender), clinical and radiologic severity upon admission, in addition to the laboratory results. Patients' clinical progress was followed up during hospitalization, as well as their need for supportive oxygen (invasive and non-invasive mechanical ventilation) and the occurrence of complications during hospitalization. Finally, we listed the cases of recovery and death. **Results:** The sample included 284 patients. 194 males and 90 females. Patients aged between 27 and 92 years, with a mean age of 65. Each variable was studied in relation to clinical, radiologic severity and death. We found that lymphocytopenia on admission was associated with an increased clinical severity (P-value = 0.002) and a higher mortality (P-value = 0.02). A higher neutrophil to lymphocyte ratio was associated with an increased clinical and radiologic severity, and a higher mortality (P-value = 0.0001). As for the increase in the platelet to lymphocyte ratio, it was associated with a more severe illness; clinically (P-value = 0.0001) and radiologically (P-value = 0.0001), as well as a higher mortality (P-value = 0.006).

Conclusion: Comprehensive laboratory tests must be performed for COVID patients upon admission; the most important of which are: WBC – Lymphocyte count – NLR – PLR. This helps to identify high risk patients in order to provide them with early intensive care, as they're more likely to develop severe respiratory complications. Regular radiologic scanning (Chest CT with contrast – Doppler ultrasonography) should also be performed to detect these complications early and treat them appropriately.

Keywords: COVID-19, Lymphocyte count, NLR, PLR.

Copyright



:Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* Associate Professor - Department of Internal Medicine (Clinical Hematology) - Faculty of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

القيمة الانذارية لتعداد اللمفاويات، NLR و PLR عند القبول لدى مرضى COVID-19 في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية

د. فراس حسين*

(تاريخ الإيداع 10 / 2 / 2023. قبل للنشر في 30 / 8 / 2023)

□ ملخص □

مقدمة: منذ كانون الاول 2019 بدأ فيروس كورونا المستجد بالانتشار بشكل واسع حتى أصبح وباءً عالمياً مميتاً. وأصبحنا الآن بأمس الحاجة إلى إيجاد مشعرات فعالة تساعدنا على التنبؤ بشدة وإنذار كل إصابة الأمر الذي يساعدنا في فهم فيزيولوجيا المرض ومقارنته بشكل أفضل.

هدف البحث: دراسة العلاقة ما بين قيمة اللمفاويات، ونسبة اللمفاويات على كل من المعتدلات والصفائح عند القبول، وكل من شدة الأعراض السريرية، وشدة الإصابة الشعاعية، و حدوث الوفاة لدى مرضى فيروس كورونا المستجد عند القبول.

مخطط البحث: دراسة مستقبلية تم فيها جمع عينات المرضى من قسم العزل في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية بدءاً من أيار عام 2020 وحتى كانون اول من عام 2020. تم إدراج العينات بشكل تسلسلي وفقاً لتاريخ القبول، وتصنيفها ضمن عينة الدراسة بناءً على ايجابية PCR المعياري على المسحة الأنفية، وتوصيف المتغيرات الديموغرافية (العمر والجنس)، وتحديد شدة الإصابة السريرية والشعاعية، بالإضافة إلى تدوين نتائج التحاليل المخبرية لدى القبول. تمت متابعة السير السريري للمرضى أثناء الاستشفاء مع تسجيل الحاجة لمصادر الأوكسجين الداعم (التهوية الميكانيكية الغازية وغير الغازية)، بالإضافة إلى تسجيل الاختلاطات الحاصلة أثناء الاستشفاء وانتهاءً بتسجيل حالات الشفاء والوفاة.

النتائج: بلغ عدد المشمولين في عينة البحث 284 حالة. كان عدد الذكور في العينة 194 مريض بنسبة 68.3%، وعدد الإناث 90 مريضة بنسبة 31.7%. تراوحت أعمار مرضى العينة بين 27 و 92 سنة وبلغ وسطي أعمارهم 65 سنة. تمت دراسة علاقة كل متغير مع الشدة السريرية والشعاعية وحدث الوفاة. وجدنا بأن انخفاض قيمة اللمفاويات عند القبول ترافق مع زيادة شدة الإصابة سريرياً (P-value = 0.002) وكذلك مع احتمال وفاة أعلى (P-value = 0.02)، ترافق ارتفاع نسبة المعتدلات إلى اللمفاويات مع زيادة شدة الإصابة سريرياً وشعاعياً ومع احتمال أكبر للوفاة (P-value = 0.0001) وأما ارتفاع نسبة الصفائح إلى اللمفاويات فقد ترافق مع زيادة شدة الإصابة سريرياً (P-value = 0.0001) وشعاعياً (P-value = 0.0001) ومع احتمال أكبر للوفاة (P-value = 0.006).

الخلاصة: يجب إجراء تحاليل شاملة لمرضى فيروس كورونا المستجد عند القبول وأهمها: تعداد الكريات البيض مع الصيغة، تعداد اللمفاويات، NLR و PLR وذلك لتحديد المرضى عاليي الخطورة وإيلاء العناية المكثفة لهم باكراً كونهم سيطورون إصابات أشد و سيكونون مرشحين لحدوث الاختلاطات أكثر، لذلك يجب البدء بالمسح الدوري الشعاعي لكشف هذه الاختلاطات باكراً ومعالجتها بالشكل المناسب.

الكلمات المفتاحية: فيروس كورونا، قيمة اللمفاويات، NLR، PLR.

حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص



CC BY-NC-SA 04

* أستاذ مساعد- قسم الأمراض الباطنة (دمويات سريرية) - كلية الطب البشري - جامعة تشرين- اللاذقية - سورية

مقدمة:

في التاسع من ديسمبر 2019 ظهر مرض فيروسي جديد ناجم عن فيروس SARS-CoV-2 وهو أحد فيروسات كورونا بينا المستجدة من مجموعة 2B في مدينة واهان من مقاطعة هوبي في الصين، ثم تم إعلانه وباءً عالمياً من قبل منظمة الصحة العالمية [1,2]. تتفاوت أعراض المرضى من لا عرضي إلى إنتان رئوي خطير. تشمل الأعراض: الحرارة، والاسهال، والوهن العضلي، والسعال، والزلزلة التنفسية، وتوقف القلب والموت المفاجئ [1]. لذلك كان التنبؤ الباكر بسير المرض عاملاً هاماً في تقدير شدة الخطورة وبالتالي تقديم العلاج المناسب باكراً لمرضى فيروس كورونا المستجد [3]. تحدثت العديد من الدراسات العالمية عن التظاهرات الدموية المرافقة للإصابة بفيروس كورونا، ومن ضمنها التغيرات في قيم الصفائح و الكريات البيض من لعافويات ومعدلات، حيث وُجد بأن لكل منها أهمية إنذارية لسير المرض [4]. بينت الدراسات الحديثة أن حوالي 85% من المرضى المصابين بفيروس كورونا المستجد يعانون من نقص في اللعافويات، وارتبط هذا الانخفاض بسوء إنذار الإصابة بـ COVID-19 حيث ثبت أن قيمة اللعافويات لدى الأفراد المتوفين بفيروس كورونا المستجد كانت أقل بشكل واضح من الناجين [5]. في دراستنا الحشدية هذه، درسنا العلاقة ما بين قيم اللعافويات، ونسبة اللعافويات على كل من المعدلات والصفائح، وكل من شدة الأعراض السريرية، وشدة الإصابة الشعاعية، وحدث الوفاة لدى مرضى فيروس كورونا المستجد عند القبول.

عينات المرضى وطريقة الدراسة:

دراسة حشدية مستقبلية Prospective cohort study في قسم العزل في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية. بدءاً من شهر أيار عام 2020 وحتى شهر كانون اول 2020. شملت عينة البحث 284 مريض (<18 سنة)، لديه اصابة مثبتة بإيجابية تحري PCR المعياري على المسحة الأنفية مع استبعاد المرضى الورميين قيد العلاج الكيماوي أو الشعاعي أو المعروفين سابقاً بإصابة دموية. تمت عملية جمع البيانات إلكترونياً بشكل متزامن مع العمل الميداني، حيث تم وتوصيف المتغيرات الديموغرافية (العمر والجنس)، وتحديد شدة الإصابة السريرية عند القبول مع تسجيل قيم الأكسجة مع وبدون الأوكسجين الداعم، وتحديد شدة الإصابة الشعاعية لدى القبول بناءً على موجودات الطبقي المحوري للصدر دون حقن مادة ظليلة، بالإضافة إلى تدوين نتائج التحاليل المخبرية لدى القبول التي شملت تعداد الكريات البيض الكلي مع الصيغة، و تعداد العدلات و اللعافويات والخضاب، والصفائح، و CRP، و PT، و PCT، و D-Dimer. تمت متابعة السير السريري للمرضى أثناء الاستشفاء، مع تسجيل الحاجة لمصادر الأوكسجين الداعم (التهوية الميكانيكية الغازية وغير الغازية). مع تسجيل حاجتهم اللاحقة للتهوية الميكانيكية، وسير المرض، واختلاطات الاستشفاء، انتهاءً بتسجيل حالات الشفاء والوفاة. تم تقييم شدة الإصابة بـ COVID-19 وفقاً للمعايير الحديثة لتشخيص وعلاج ذات الرئة من فيروس كورونا (النسخة السادسة) [6] من قبل الهيئة الوطنية للصحة في الصين. الشكل (1).

Mild	Mild clinical manifestation None Imaging Performance
Moderate	Fever, respiratory symptoms, pneumonia performance on X-ray or CT
Severe	Meet any of the followings: 1. Respiratory distress, RR \geq 30/min; 2. Oxygen saturation \leq 93% at rest state; 3. Arterial partial pressure of oxygen (PaO ₂)/Fraction of inspiration O ₂ (FiO ₂) \leq 300 mnHg, 1 mmHg = 0.133 kPa
Critically severe	Meet any of the followings: 1. Respiratory failure needs mechanical ventilation; 2. Shock; 3. Combined with other organ failure, patients need ICU monitoring and treatment

الشكل (1). المعايير الحديثة لتشخيص ذات الرئة المرافقة لفيروس كورونا المستجد من قبل الهيئة الوطنية للصحة في الصين (النسخة السادسة)

● من الناحية الشعاعية تم تقييم طبقي الصدر الأول لكل مريض عند القبول من حيث إيجابية أو سلبية الموجودات النموذجية لذات الرئة الناجمة عن فيروس كورونا المستجد وذلك وفقاً لمعايير البيان المشترك للجمعية الشعاعية لشمال أمريكا [7] RSNA. ثم تم تقييم شدة الإصابة الشعاعية بناءً على نظام نقاط يعتمد على التقييم البصري لكل فص رئوي مصاب. الشكل (2).

Percentage of lobar involvement	Score
5% or less	1
5%-25%	2
26%-49%	3
50%-75%	4
> 75%.	5

الشكل (2). نظام نقاط لتقييم نسبة الإصابة لكل فص رئوي وفقاً لمعايير البيان المشترك للجمعية الشعاعية لشمال أمريكا

ومن خلال جمع النقاط الخاصة بكل فص رئوي نستطيع الاستدلال على شدة الإصابة الرئوية [8,9]. الشكل (3).

Total score (numerical)	Severity (category)
7 or less	Mild
8-17	Moderate
18 or more	Severe

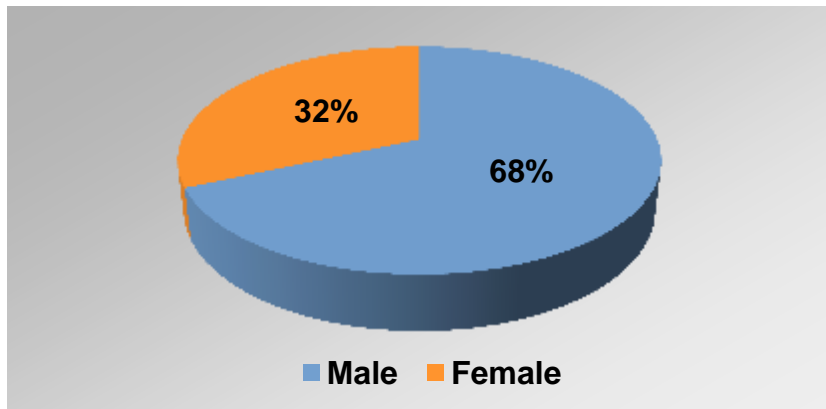
الشكل (3). مجموع النقاط لتقييم شدة الإصابة الرئوية وفقاً لمعايير البيان المشترك للجمعية الشعاعية لشمال أمريكا

● تم تقسيم العينة الى ثلاث مجموعات اعتماداً على قيمة اللمفاويات اثناء القبول: نقص اللمفاويات الخفيف: $> 1000 / 10^3 \mu L$ ، نقص اللمفاويات المتوسط: $> 850 / 10^3 \mu L$ و نقص اللمفاويات الشديد: $> 500 / \mu L$ 10^3 . تم اعتماد الاحصاء الوصفي الاستدلالي و تم تقدير معدل الخطر Hazard Ratio باستخدام التحليل الأحادي

Cox regression، وتمت المقارنة بين المجموعات واختبار المتغيرات البديئية باستخدام Log-rank test. تم حساب معامل الارتباط Pearson Correlation لدراسة الارتباط بين المتغيرات الكمية. وتم استعمال اختبار Chi-Square لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية. اعتبرت النتائج هامة إحصائياً عندما $P\text{-value} < 5\%$. تم اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics (version 19) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

النتائج:

بلغ عدد مرضى الدراسة 284 مريضاً (عدد الذكور 194 بنسبة 68.3%، وعدد الإناث 90 بنسبة 31.7%). الشكل (4). تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين 27 إلى 92 سنة وبلغ وسطي أعمارهم 65 سنة. تراوحت قيم الأكسجة عند القبول بين 35% و 99% وبلغ متوسط الأكسجة عند القبول $81.4 \pm 11.7\%$.

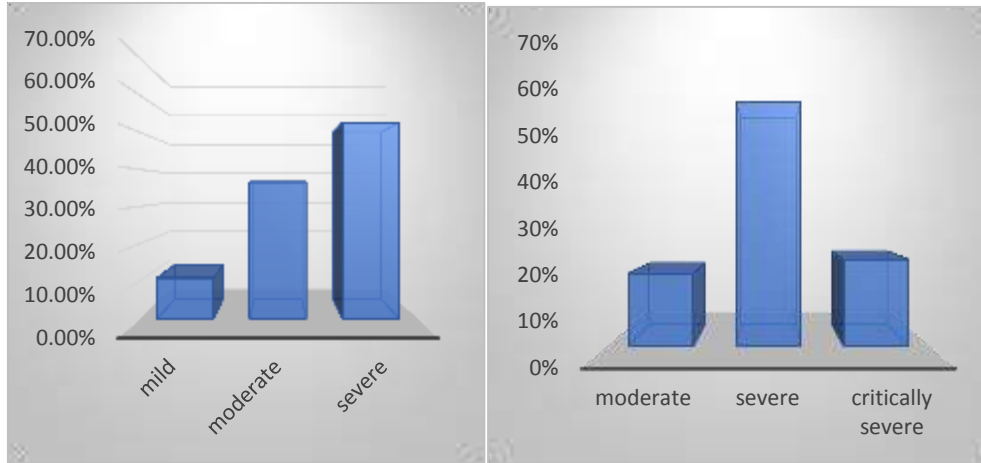


الشكل (4). توزع عينة امرضى الدراسة حسب الجنس

حققت الإصابات الشديدة النسبة الأعلى بين المرضى بنسبة 60.5% بينما كانت الإصابات المتوسطة والخطيرة 18% و 21.5% على التوالي. الشكل (5). وطورت النسبة الأكبر من المرضى (52.5%) إصابة شعاعية شديدة ($\leq 50\%$)، بينما طور 36.6% إصابة متوسطة (31-50%). وطور ما تبقى من المرضى (10%) إصابة خفيفة ($\geq 30\%$). الشكل (6). من ناحية أخرى احتاج 50 مريضاً للدعم التنفسي، احتاج 11.3% منهم للتهوية الغازية (الآلية) و 6.3% للتهوية غير الغازية CPAP. وعند تحري نقص اللمفاويات لدى عينة الدراسة وجد بأن 57.8% من العينة كان لديها نقص في اللمفاويات، كان لدى 36.6% منها نقص متوسط، بينما تساوت درجة النقص الخفيفة والشديدة بنسبة 10.6% لكل منهما. أما بالنسبة لقيم D-Dimer عند القبول، فلم تتوفر سوى لـ 193 مريضاً من عينة الدراسة. كان D-Dimer مرتفعاً لدى 38.7% من المرضى. لاحظنا أن أشيع الاختلالات الحاصلة كانت الصمة بنسبة 5.6%، وتلتها الصدمة الانتانية بـ 3.2%. وحدثت الوفاة لدى 71 حالة بنسبة 25% من عينة الدراسة. كما هو موضحاً في الجدول (1)

الجدول (1). توزع مرضى الدراسة حسب شدة الإصابة السريرية والشعاعية،
والحاجة للتهوية الآلية، والمعطيات المخبرية، والاختلاطات الحاصلة

المتغير	العدد	النسبة المئوية
شدة الإصابة سريرياً		
متوسطة	51	18%
شديدة	172	60.5%
عالية الخطورة	61	21.5%
شدة الإصابة شعاعياً		
خفيفة	31	10.9%
متوسطة	104	36.6%
شديدة	149	52.5%
الحاجة للتهوية الغازية وغير الغازية		
CPAP	18	6.3%
التهوية الآلية	32	11.3%
درجة نقص اللمفاويات		
خفيف	30	10.6%
متوسط	104	36.6%
شديد	30	10.6%
D-Dimer		
طبيعية	83	29.2%
مرتفعة	110	38.7%
الاختلاطات		
صدمة انتانية	9	3.2%
ختار شرياني	3	1.1%
ARDS	1	0.4%
صمة	16	5.6%
CVA	2	0.7%
خناق الصدر	1	0.4%
DVT	3	1.1%
التهاب سحايا	1	0.4%
DIC	2	0.7%
احتشاء عضلة قلبية	1	0.4%
الوفاة	71	25%



الشكل (6). توزع المرضى تبعاً لشدة الإصابة شعاعياً

الشكل (5). توزع المرضى تبعاً لشدة الإصابة سريرياً

1- القيمة الانذارية لتعداد اللمفاويات اثناء القبول: عند دراسة العلاقة بين متوسط قيمة اللمفاويات عند القبول مع شدة الإصابة سريرياً لاحظنا انخفاض قيمة متوسط اللمفاويات في الإصابات الشديدة مع وجود فروقات إحصائية هامة بين الحالات المتوسطة وعالية الخطورة حيث ($P\text{-value} = 0.004$)، وكذلك بين الحالات الشديدة وعالية الخطورة مع ($P\text{-value} = 0.001$). الجدول (2).

الجدول (2). القيم المتوسطة لللمفاويات تبعاً لشدة الإصابة سريرياً

شدة الإصابة سريرياً	N	Mean \pm SD	P-value
متوسطة	51	1180.4 \pm 545.5	0.002
شديدة	172	1145.9 \pm 1100.4	
عالية الخطورة	61	683.6 \pm 344.5	

كذلك ترافق انخفاض متوسط قيمة اللمفاويات عند القبول مع تزايد شدة الإصابة شعاعياً ولكن دون فروقات هامة إحصائية. الجدول (3).

الجدول (3). القيم المتوسطة لللمفاويات تبعاً لشدة الإصابة شعاعياً

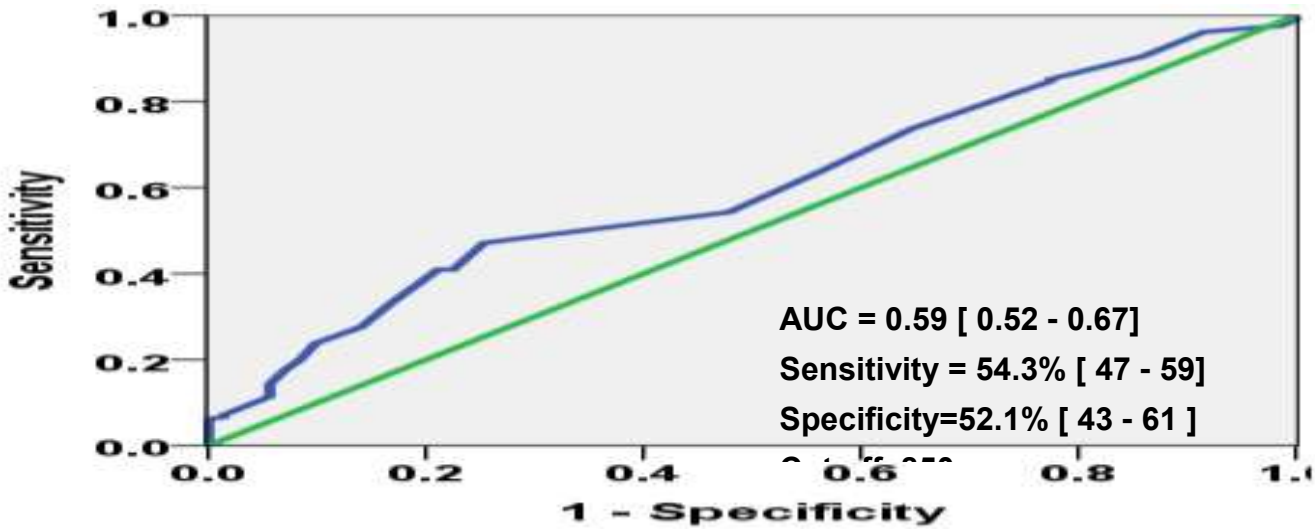
شدة الإصابة شعاعياً	N	Mean \pm SD	P-value
خفيفة	31	1229.03 \pm 656.3	0.1
متوسطة	104	1125.5 \pm 1046.1	
شديدة	149	961.7 \pm 861.9	

بينما كان هناك فرق هام إحصائياً فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لللمفاويات تبعاً لحدوث الوفاة، حيث كانت القيمة أخفض لدى مجموعة المرضى المتوفين ($P\text{-value} = 0.02$). الجدول (4).

الجدول (4). القيم المتوسطة للمفاويات تبعاً لحدوث الوفاة

الوفاة	N	Mean ± SD	P-value
متوفي	71	842.4 ±398.1	0.02
غير متوفي	213	1122.6 ±1027.8	

وعند دراسة العلاقة بين قيمة للمفاويات عند التشخيص والإنذار بالوفاة: بالاعتماد على منحنى ROC ومن خلال قيمة المساحة تحت المنحنى AUC وبالبالغة 0.59 تعتبر ذات دقة ضعيفة و بالتالي يمكننا الاعتماد عليها كمشعر للإنذار بالوفاة (الشكل 7) .



(الشكل 7) مخطط يمثل منحنى ROC بين قيم للمفاويات والإنذار بالوفاة.

3- القيمة الانذارية لنسبة المعتدلات إلى للمفاويات (NLR): لوحظ من خلال الدراسة أن متوسط نسبة المعتدلات إلى للمفاويات عند القبول كان مرتفعاً في الإصابات الشديدة سريرياً وذلك بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة بين الحالات المتوسطة وعالية الخطورة حيث (P-value = 0.0001)، وكذلك بين الحالات الشديدة وعالية الخطورة (P-value = 0.0001). الجدول (5).

الجدول (5). القيم المتوسطة لنسبة المعتدلات إلى للمفاويات تبعاً لشدة الإصابة سريرياً

شدة الإصابة سريرياً	N	Mean ± SD	P-value
متوسطة	51	5.9 ±4.6	0.0001
شديدة	172	9.6 ±6.4	
عالية الخطورة	61	17.1 ±9.6	

وبشكل مماثل أيضاً كانت العلاقة بين متوسط نسبة المعتدلات إلى للمفاويات وشدة الإصابة شعاعياً هامة إحصائياً (p-value = 0.0001) بين الحالات الخفيفة والشديدة وبين الحالات المتوسطة والشديدة، حيث ارتفعت النسبة مع ازدياد شدة الاصابة. الجدول (6).

الجدول (6). القيم المتوسطة لنسبة المعتدلات إلى اللقاويات تبعاً لشدة الإصابة شعاعياً

شدة الإصابة شعاعياً	N	Mean ± SD	P-value
خفيفة	31	5.4 ±4.2	0.0001
متوسطة	104	7.7 ±4.4	
شديدة	149	13.6 ±9.05	

فيما يتعلق بالعلاقة بين نسبة المعتدلات إلى اللقاويات و حدوث الوفاة كانت القيمة المتوسطة لهذه النسبة أعلى لدى مجموعة المرضى المتوفين بفارق إحصائي هام (P-value = 0.0001). الجدول (7).

الجدول (7). القيم المتوسطة لنسبة المعتدلات إلى اللقاويات تبعاً لحدوث الوفاة

الوفاة	N	Mean ± SD	P-value
موجودة	71	13.9 ±9.4	0.0001
غير موجودة	213	9.4 ±7.1	

4- القيمة الانذارية لنسبة الصفائح إلى اللقاويات (PLR): وجدنا أن متوسط نسبة الصفائح إلى اللقاويات عند القبول ترافق مع ازدياد شدة الإصابة سريرياً وذلك بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين الحالات المتوسطة وعالية الخطورة حيث (P-value = 0.0001)، وكذلك بين الحالات الشديدة وعالية الخطورة (P-value = 0.0001). الجدول (8).

الجدول (8). القيم المتوسطة لنسبة الصفائح إلى اللقاويات تبعاً لشدة الإصابة سريرياً

شدة الإصابة سريرياً	N	Mean ± SD	P-value
متوسطة	51	190.4 ±99.6	0.0001
شديدة	172	280.6 ±203.9	
عالية الخطورة	61	423.3 ±302.9	

بينما كان متوسط نسبة الصفائح إلى اللقاويات مرتفعاً مع الإصابة الشديدة شعاعياً بوجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة بين الإصابات الخفيفة والشديدة (p-value = 0.0001)، وكذلك بين الإصابات المتوسطة والشديدة (p-value = 0.0001). الجدول (9).

الجدول (9). القيم المتوسطة لنسبة الصفائح إلى اللقاويات تبعاً لشدة الإصابة شعاعياً

شدة الإصابة شعاعياً	N	Mean ± SD	P-value
خفيفة	31	196.3 ±92.5	0.0001
متوسطة	104	241.5 ±177.6	
شديدة	149	352.9 ±261.3	

كما لاحظنا وجود فروقات ذات دلالة إحصائية ($P\text{-value} = 0.006$) فيما يتعلق بالعلاقة بين نسبة الصفائح إلى اللمفاويات و حدوث الوفاة، حيث كانت القيمة المتوسطة لنسبة الصفائح إلى اللمفاويات أعلى لدى مجموعة المرضى المتوفين. الجدول (10).

الجدول (10). القيم المتوسطة لنسبة الصفائح إلى اللمفاويات تبعاً لحدوث الوفاة

الوفاة	N	Mean \pm SD	P-value
متوفي	71	359.5 \pm 287.8	0.006
غير متوفي	213	273.6 \pm 200.4	

المناقشة:

بدايةً وجدنا من خلال تحليل معطيات الدراسة بأن قلة اللمفاويات ارتبطت بإنذار سيء وكان النقص أكبر مع الإصابات الأشد. وقد بينت الدراسات الحديثة أن الغالبية العظمى من المرضى المصابين بفيروس COVID-19 يعانون من نقص اللمفاويات [5]. من المعروف أن الخلايا اللمفاوية (كالخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا والخلايا القاتلة الطبيعية) تلعب دوراً أساسياً في الحفاظ على التوازن المناعي والاستجابة الالتهابية التالية للعدوى الفيروسية [10]. وقد توصل Ruan et al إلى أنه على الرغم من أن تعداد الخلايا التائية يمكن أن يرتفع في بداية الإصابة بـ COVID-19، لكن عدد اللمفاويات يميل إلى الانخفاض لاحقاً، وإن هذا النقص مرتبط بإنذار الإصابة بـ COVID-19. حيث ثبت أن قيمة اللمفاويات لدى الأفراد الذين ماتوا بسبب COVID-19 كانت أقل بشكل واضح منها لدى الناجين [11]. إن الآلية المسببة لنقص اللمفاويات غير مفهومة بشكل واضح ولكن ذُكرت فرضيات حول أن الانتاج المفرط للساييتوكينات المحدث بالإصابة الفيروسية قد يؤدي للموت الخلوي المبرمج لللمفاويات [12]، و تحدثت فرضيات أخرى عن ترافق الإصابة الفيروسية الشديدة بارتفاع حمض اللاكتيك في الدم الذي يشكل سبباً لتنشيط الخلايا اللمفاوية [13]. يمكن أن تكون الأدوية الجديدة التي تستهدف تكاثر الخلايا اللمفاوية أو موت الخلايا المبرمج وذات الآلية المرتبطة باستعادة الخلايا اللمفاوية (مثبطات IL-7 أو PD-1 / PD-L1) مفيدة للمرضى الذين يعانون من إصابة شديدة. وبالنسبة للمرضى الذين يعانون من نقص لمفاويات شديد ينبغي تقديم العناية المكثفة والاستشفاء الباكر لهم [14]. وفيما يخص نسبة المعتدلات إلى اللمفاويات NLR فقد أظهر البحث الذي أجراه Qin et al بأن ارتفاع نسبة NLR ترافق مع الحالات الشديدة من فيروس كورونا المستجد [15] وذلك بشكل مماثل لما أظهرته نتائج دراستنا، حيث كانت النسبة أكثر ارتفاعاً مع الحالات الأشد من COVID-19. وحاول Mo et al تفسير ذلك بكون قيمة المعتدلات مرتفعة في حالات الكوفيد الشديدة، وقيمة اللمفاويات منخفضة فيها، وبالتالي فإن NLR يميل إلى أن يكون أعلى في مرضى فيروس كورونا المستجد [16]. أما عن نسبة الصفائح إلى اللمفاويات PLR فهي تعكس بشكل أساسي درجة الحالة الالتهابية [17]. حيث تشير قيمة PLR المرتفعة إلى استجابة التهابية مفرطة النشاط وبالتالي إلى إنذار أسوأ [18]. لذلك أظهرت الدراسات بأن المرضى ذوي الإصابة الشديدة من COVID-19 أبدوا مستويات مرتفعة من PLR عند القبول [19]. وأكدت نتائج دراستنا أهمية هذه العلاقة أيضاً. إن الآلية الأساسية التي تسبب ارتفاع PLR في حالات COVID-19 الشديدة ما تزال غير واضحة. يمكن أن يفسر ذلك بكون الانخفاض في عدد الخلايا اللمفاوية المطلق كان أكثر أهمية من الانخفاض في عدد الصفائح الدموية، وذلك يؤدي إلى ارتفاع هذه النسبة [20].

النتائج:

ترافقت درجة انخفاض قيمة اللمفاويات عند القبول مع زيادة شدة الإصابة سريرياً دون ارتباطها بشدة الإصابة الشعاعية وكذلك مع احتمال وفاة أعلى دون إمكانية الاعتماد عليها كمشعر مستقل للإنذار بحصول الوفاة. كما ترافق كل من ارتفاع متوسط نسبة المعتدلات إلى اللمفاويات وارتفاع متوسط نسبة الصفائح إلى اللمفاويات عند القبول مع زيادة شدة الإصابة سريرياً وشعاعياً ومع احتمال أكبر للوفاة. أظهرت دراستنا أهمية الاعتماد على قيمة اللمفاويات ، NLR و PLR عند القبول وذلك لتحديد المرضى عاليي الخطورة وإيلاء العناية المكثفة باكراً لهم كونهم سيطورون إصابات أشد وسيكونون مرشحين لحدوث الاختلالات الخثارية والتنفسية لاحقاً.

اختصارات:

COVID: مرض فيروس كورونا

SARS: متلازمة تنفسية شديدة حادة

D-Dimer: نواتج تحلل الفيبرينوجين

PT: زمن البرثرومين

PCR: اختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل

HGB: الخضاب

PLT: الصفائح

PE: الصمة الرئوية

DVT: الخثار الوريدي العميق

CRP: البروتين الازتكاسي C

ARDS: متلازمة العسرة التنفسية الحادة

CVA: حادث وعائي دماغي

DIC: الخثار الوريدي المنتشر

CPAP: ضغط هوائي إيجابي مستمر

Mild: خفيفة

Moderate: متوسطة

Severe: شديدة

Critically severe: عالية الخطورة

NLR: نسبة المعتدلات إلى اللمفاويات

PLR: نسبة الصفائح إلى اللمفاويات

References:

1. Yao, Y., Cao, J., Wang, Q. et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care* 8, 49 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z>
2. Huang, I., Pranata, R., Lim, M. A., Oehadian, A., & Alisjahbana, B. (2020). C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 14, 1753466620937175. <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>
3. Hui Long, Lan Nie, Xiaochen Xiang, Huan Li, Xiaoli Zhang, Xiaozhi Fu, Hongwei Ren, Wanxin Liu, Qiang Wang, Qingming Wu, "D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis", *BioMed Research International*, vol. 2020, Article ID 6159720, 10 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6159720>
4. Rahi, M. S., Jindal, V., Reyes, S. P., Gunasekaran, K., Gupta, R., & Jaiyesimi, I. (2021). Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Annals of hematology*, 100(2), 309–320. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04366-y>
5. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)).
6. Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Guideline (6th ed.) (inChinese). 2020. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
7. Simpson, S., Kay, F.U., Abbara, S., Bhalla, S., Chung, J.H., Chung, M., Henry, T.S., Kanne, J.P., Kligerman, S., Ko, J.P. and Litt, H. (2020). Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*, 2(2), p.e200152. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>.
8. Chang, Y. C., Yu, C. J., Chang, S. C., Galvin, J. R., Liu, H. M., Hsiao, C. H., Kuo, P. H., Chen, K. Y., Franks, T. J., Huang, K. M., & Yang, P. C. (2005). Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with thin-section CT. *Radiology*, 236(3), 1067–1075. <https://doi.org/10.1148/radiol.2363040958>.
9. radiologyassistant.nl. (n.d.). The Radiology Assistant: COVID-19 Imaging findings. [online] Available at: <https://radiologyassistant.nl/chest/covid-19/covid19-imaging-findings>.
10. Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., Wang, Q., & Miao, H. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 33. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
11. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*, 46(5), 846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>

12. Liao, Y. C., Liang, W. G., Chen, F. W., Hsu, J. H., Yang, J. J., & Chang, M. S. (2002). IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 169(8), 4288–4297. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.8.4288>
13. Fischer, K., Hoffmann, P., Voelkl, S., Meidenbauer, N., Ammer, J., Edinger, M., Gottfried, E., Schwarz, S., Rothe, G., Hoves, S., Renner, K., Timischl, B., Mackensen, A., Kunz-Schughart, L., Andreesen, R., Krause, S. W., & Kreutz, M. (2007). Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*, 109(9), 3812–3819. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-035972>
14. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
15. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
16. Mo, P., Xing, Y., Xiao, Y., Deng, L., Zhao, Q., Wang, H., Xiong, Y., Cheng, Z., Gao, S., Liang, K., Luo, M., Chen, T., Song, S., Ma, Z., Chen, X., Zheng, R., Cao, Q., Wang, F., & Zhang, Y. (2020). Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa270. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa270>
17. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K., Lau, E., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., Tu, W., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England journal of medicine*, 382(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
18. Kartal, O., & Kartal, A. T. (2017). Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. *Bratislavske lekarske listy*, 118(9), 513–516. https://doi.org/10.4149/BLL_2017_099
19. Qu, R., Ling, Y., Zhang, Y. H., Wei, L. Y., Chen, X., Li, X. M., Liu, X. Y., Liu, H. M., Guo, Z., Ren, H., & Wang, Q. (2020). Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of medical virology*, 92(9), 1533–1541. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>
20. Yang M (2020) Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3527420>.