

مقاله اصلی

بررسی نقطه برش و قدرت نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در تشخیص روند التهابی مزمن در بیماران

تاریخ دریافت: ۹۳/۳/۱۰ - تاریخ پذیرش: ۹۴/۵/۲۰

خلاصه

مقدمه

وجود شرایط التهابی در بیماران RDSE باعث افزایش ریسک بیماری های قلبی عروقی و نیز افزایش مرگ و میر در این بیماران می شود. در برخی مطالعات نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت به عنوان یک مارکر التهابی در بیماران مطرح شده است. در این مطالعه ما به بررسی ارزش تشخیصی این نسبت ها با توجه به دو مارکر ثابت شده وضعیت التهابی یعنی، CRP و آلبومین پرداخته می شود.

روش کار

در این مطالعه توصیفی ۱۲۰ بیمار مبتلا به ESRD با توجه به کرایتریای ورود و خروج بیماران به صورت گذشته نگر از دو بیمارستان لقمان و اشرفی اصفهانی وارد مطالعه شدند. سپس متغیر های مطالعه با توجه به پرونده بالینی بیماران و آزمایشات بیماران جمع آوری شده و با نرم افزار SPSS و آزمون های اسمیرنوف کلموگروف و من ویتنی و رک کورو مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج

در گروهی از بیماران که با توجه به CRP در وضعیت التهابی قرار داشتند، نسبت به گروهی از بیماران که در وضعیت طبیعی قرار داشتند، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت تفاوت معنی داری نشان نمی داد. در صورتی که آلبومین به عنوان مارکر التهاب در نظر گرفته می شد. بیمارانی که با توجه به سطح آلبومین در گروه التهابی قرار می گرفتند نسبت نوتروفیل به لنفوسیت میزان بالاتری نسبت به گروه طبیعی داشتند (۲/۶ در مقایسه با ۳/۰۲) ولی اختلاف معنی دار نبود. نسبت پلاکت به لنفوسیت نیز تفاوت معنی داری نشان نمی داد.

نتیجه گیری

هرچند که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با شرایط التهابی در بیماران مرتبط است ولی حساسیت، اختصاصیت این تست به عنوان یک مارکر برای شرایط التهابی پایین است.

کلمات کلیدی: التهاب، پلاکت، لنفوسیت، نوتروفیل، ESRD

بی نوشت: این مطالعه هیچ وابستگی از نظر مالی به موسسه ای ندارد و هزینه مالی مربوطه توسط محققان پرداخت شده است و هیچ گونه تضاد منافع در این مطالعه وجود ندارد.

^۱ نرگس السادات زاهد*
^۲ زینب کریمی محلی

۱- استادیار بیماری های کلیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲- دستیار بیماری های داخلی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* تهران - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
تلفن: ۹۸-۹۱۲۱۰۴۱۰۰۶+
email: n.zahed@sbmu.ac.ir

مقدمه

نرخ مرگ و میر ناشی از اختلالات قلبی در بیماران CDK^۱ حدود ۹٪ تخمین زده شده است، که حدود ۱۰ تا ۲۰ برابر افراد عادی جامعه است (۱). در سالهای اخیر وجود یک وضعیت التهابی خفیف در بیماران CKD نشان داده شده است و از سوی دیگر التهاب به عنوان یکی از عوامل ایجاد کننده CVD^۲ شناخته شده است (۲،۳). به نظر می رسد پژوهشگران باید در مورد روشهایی برای کاهش شرایط التهابی در این بیماران مطالعه کنند.

با این که روش های متعددی برای ارزیابی التهاب سیستماتیک بیماران در نظر گرفته شده است، همچنان نیاز به مارکهای مکمل احساس می شود. اخیراً نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به عنوان یک مارکر جدید برای التهاب مورد بررسی قرار گرفته است، بر اساس این مطالعات هم ارزش پیشگویی کننده و هم ارزش تشخیصی بالایی در موارد التهابات سیستمیک برای آن گزارش کرده اند (۴-۹).

مطالعات محدودی ارتباط بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) را با وضعیت التهابی در بیماران کلیوی مورد بررسی قرار داده اند و همچنان شواهد بیشتری برای بررسی این ارتباط ضرورت دارد (۱۲، ۱۳). در مطالعه ای که آن^۱ و همکاران به بررسی بیماران تحت دیالیز صفاقی پرداختند، سطح پایه نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در بیماران تحت دیالیز به صورت معنی داری نسبت به گروه کنترل بالاتر بوده است و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت بالاتر با بقای پایین تر در بازه زمانی ۱ سال و سه سال مرتبط بوده است (۱۰). در مطالعه تورکمن^۲ و همکاران، بیماران ESRD تحت دیالیز سطح بالاتری از مارکهای التهابی را نشان می دادند و در کل ارتباط معنی دار مثبتی بین سطح فاکتورهای التهابی و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت گزارش شد (۱۳). اوکی^۳ و همکاران به بررسی بیماران پره دیالیزی و دیالیزی پرداختند. بر اساس یافته های این محققان در هر یک از این گروه ها نسبت به

جامعه سالم نسبت نوتروفیل به لنفوسیت بالاتر بود. این محققان نسبت نوتروفیل به لنفوسیت را به عنوان یک فاکتور ارزان قیمت در ارزیابی وضعیت التهابی در بیماران کلیوی معرفی کردند (۱۲). در این مطالعه به بررسی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و همچنین پلاکت به لنفوسیت و ارزش آنها در پیشگویی شرایط التهابی بیماران پرداخته شده است. بر اساس اطلاعات نوسندگان تاکنون مطالعه ای برای تعیین دقت تشخیصی، حساسیت و اختصاصیت این تست در تعیین شرایط التهابی بیماران انجام نشده است.

روش کار

در این مطالعه توصیفی ۱۲۰ بیمار مبتلا به ESRD در سالهای ۹۳-۹۲ با توجه به شرط ورود و خروج بیماران از دو بیمارستان لقمان و اشرفی اصفهانی که تحت دیالیز قرار گرفته بودند به صورت گذشته نگر وارد مطالعه شدند. در این مطالعه تنها بیمارانی که بیش از ۶ ماه از تشخیص ESRD در آنها گذشته بود و همچنین در سه ماه اخیر عفونتی نداشتند وارد مطالعه شدند. بیمارانی که سابقه مشخصی از عفونت اخیر یا بیماری عفونی مزمن داشتند وارد مطالعه نشدند. همچنین بیمارانی که سابقه مصرف آنتی بیوتیک، بستری اخیر، استفاده از شالدون یا هر پروسه التهابی دیگر مانند سوختگی، جراحی داشتند وارد مطالعه نشدند. تمامی شرایط در دو گروه از لحاظ آماری یکسان است. سپس متغیرهای مطالعه با توجه به پرونده بالینی بیماران و آزمایشات بیماران، شامل سابقه دیالیز، علت بیماری کلیوی و دیالیز صفاقی و دسترسی عروقی با توجه به پرونده بیماران و وضعیت CRP^۴ و آلبومین و همچنین سلول های خونی بیماران و نسبت آن ها با توجه به آزمایشات خونی بیماران تعیین شد. تمامی آنالیزها با استفاده از نرم افزار SPSS و تست های اسمیرنوف کولموگروف، من ویتنی و رک کورو انجام شد. P value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

^۱Chronic kidney Disease^۲Cardio Vascular Disease^۳An^۴Turkmen^۵Okayay^۴C-Reactive Protein

نتایج

در این مطالعه در مجموع ۱۲۰ نفر وارد شدند که از این بین، ۶۷ بیمار مرد و ۵۳ بیمار زن حضور داشتند. میانگین سن بیماران مورد مطالعه $59/6 \pm 14/3$ بود.

در ارزیابی بیماران بر اساس CRP میانگین درصد لنفوسیت در گروه طبیعی $26/3$ و در گروه التهابی $30/2$ بود، نسبت نوترفیل به لنفوسیت در گروه بیمارانی CRP مثبت $2/23$ و در بیماران CRP منفی (طبیعی) $3/05$ بود و این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود ($p=0/024$).

نسبت پلاکت به لنفوسیت در طبیعی $160/93$ و در بیماران CRP مثبت $120/15$ بود و این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود ($p=0/522$).

در ارزیابی بیماران بر اساس آلبومین، نسبت نوترفیل به لنفوسیت در بیمارانی با سطوح التهابی از آلبومین $3/02$ و در بیمارانی با سطوح طبیعی از آلبومین $2/67$ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/238$). نسبت پلاکت به لنفوسیت گروه طبیعی $146/9$ و در بیماران التهابی $145/8$ بود که از لحاظ آماری این اختلاف معنی دار نبوده است ($p=0/326$).

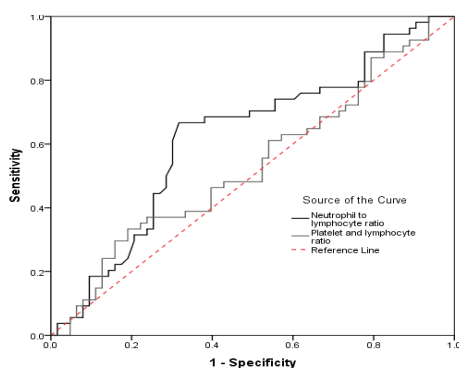
سطح زیر نمودار برای نسبت نوترفیل به لنفوسیت با در نظر گرفتن CRP به عنوان تست التهابی حاکی از سطح نمودار $0/6$ برای این نسبت بود که این عدد از نظر آماری معنی دار می باشد ($p=0/024$).

البته سطح زیر نمودار برای نسبت پلاکت به لنفوسیت به مراتب کمتر بوده ($0/53$) که این یافته از لحاظ آماری معنی دار نبود ($p=0/522$) (جدول ۱) (نمودار ۱)

جدول ۱- سطح زیر نمودار برای نمودار ROC (نمودار ۱)

نسبت نوترفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت با در نظر گرفتن CRP به عنوان تست التهابی

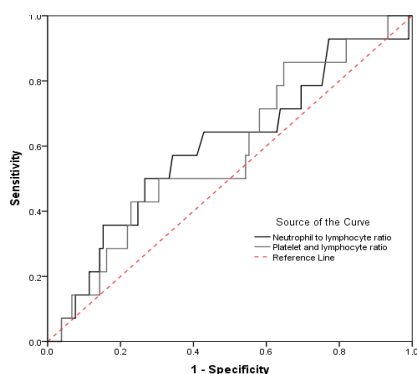
متغیر	سطح زیر نمودار	فاصله ۹۵٪ اطمینان		P
		حد بالا	حد پایین	
نسبت نوترفیل به لنفوسیت	۰/۶۲۱	۰/۵۸۱	۰/۷۲۴	۰/۰۲۴
نسبت پلاکت به لنفوسیت	۰/۵۳۴	۰/۴۲۹	۰/۶۴۰	۰/۵۲۲



نمودار ۱- نمودار ROC نسبت نوترفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت با در نظر گرفتن CRP به عنوان تست التهابی

جدول ۲- سطح زیر نمودار برای نمودار ROC (نمودار ۲) نسبت نوترفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت با در نظر گرفتن آلبومین سرم به عنوان تست التهابی

متغیر	سطح زیر نمودار	فاصله ۹۵٪ اطمینان		P
		حد بالا	حد پایین	
نسبت نوترفیل به لنفوسیت	۰/۵۹۷	۰/۷۶۲	۰/۴۳۲	۰/۲۳۸
نسبت پلاکت به لنفوسیت	۰/۵۸۱	۰/۷۳۸	۰/۴۲۴	۰/۳۲۶



نمودار ۲- نمودار ROC نسبت نوترفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت با در نظر گرفتن CRP به عنوان تست التهابی

با در نظر گرفتن CRP به عنوان شاخص افتراق بین وضعیت التهابی و غیر التهابی عدد $2/05$ به عنوان نقطه برش برای نسبت نوترفیل به لنفوسیت در نظر گرفته شد، حساسیت این نسبت $65/4$

لنفوسیت و پلاکت به لنفوسیت با توجه به دو مارکر ثابت شده وضعیت التهابی یعنی، CRP و آلبومین می‌پردازیم . بر اساس یافته های مطالعه ما در ارزیابی بیماران بر اساس CRP اختلاف نسبت نوتروفیل به لنفوسیت بین ۲ گروه بیماران از لحاظ آماری معنی دار بود ($p=0/024$). در مقایسه با مطالعه توصیفی تورکمن و همکاران CRP، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در بیماران تحت دیالیز خونی بالاتر از بیماران تحت دیالیز صفاقی بود. همچنین در بیمارانی که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت بالای ۳/۵ بود نسبت به پایین تر از این نسبت میزان $TNF\alpha^1$ به صورت معنی داری بالاتر بود (۱۱). البته طی مطالعه دیگر تورکمن و همکاران نسبت پلاکت به لنفوسیت هم در بیمارانی با شرایط التهابی بالاتر از سایر بیماران بوده است. با این حال در این مطالعه چنین ارتباطی امکان بروز نداشت. محدودتر بودن حجم نمونه در مطالعه حاضر می تواند دلیل ای برای عدم مشاهده چنین ارتباطی باشد (۱۴).

بر اساس یافته های این مطالعه در صورتی که CRP به عنوان معیار شرایط التهابی در بیماران در نظر گرفته شود، مساحت زیر نمودار برای تشخیص شرایط التهابی بر اساس نسبت نوتروفیل به لنفوسیت حدود ۰/۶ و برای نسبت پلاکت به لنفوسیت حدود ۰/۵ بوده است که بر این اساس نسبت نوتروفیل به لنفوسیت ارتباط بالاتری با شرایط التهابی نسبت به نسبت پلاکت به لنفوسیت دارد. در مقایسه با مطالعه تورکمن و همکاران نسبت پلاکت به لنفوسیت بالاتر از ۱۳۰ را به عنوان مارکر قوی تری نسبت به نسبت نوتروفیل به لنفوسیت دانسته اند. البته با توجه به اینکه در این بررسی نقطه برش نسبت پلاکت به لنفوسیت ۸۰ در نظر گرفته شده است ولی در مطالعه تورکمن ۱۳۰ در نظر گرفته شده است و نیز از چند مارکر از جمله Interleukin 6 و TNF برای بررسی وضعیت سطح التهابی استفاده شده است.

بر اساس نتایج در صورتی که CRP به عنوان تعیین کننده وضعیت التهابی بیماران در نظر گرفته شود، و عدد ۲/۰۵ به عنوان نقطه برش در نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در نظر گرفته شود، حساسیت ۶۵/۴ و اختصاصیت ۴۰ و ارزش پیشگویی کننده مثبت

و اختصاصیت آن ۴۰ و ارزش پیشگویی کننده مثبت آن ۴۱/۵ و ارزش پیشگویی کننده منفی آن ۶۴ بوده است. با در نظر گرفتن عدد ۸۰/۸ به عنوان نقطه برش نسبت پلاکت به نسبت لنفوسیت حساسیت این تست ۳۴/۶ و ویژگی آن ۸۴ و ارزش پیشگویی کننده مثبت آن ۶۹/۲ و ارزش پیشگویی کننده منفی آن ۵۵/۳ بوده است .

سطح زیر نمودار برای بررسی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با سطح التهابی اندازه گیری شده با توجه به آلبومین به عنوان تست التهابی، برابر با ۰/۵۹۷ بود ($p=0/238$) و نسبت پلاکت به لنفوسیت در همین ارتباط برابر با ۰/۵۸۱ بود ($p=0/326$). این ارتباط نیز از لحاظ آماری معنی دار نبوده است (جدول ۲) (نمودار ۲). با در نظر گرفتن آلبومین به عنوان شاخص افتراق بین وضعیت التهابی و غیر التهابی حساسیت نسبت نوتروفیل به لنفوسیت زمانی که نقطه برش ۲/۷۵ برای آن در نظر گرفته می شود برابر با ۵۰ و اختصاصیت آن برابر با ۷۳/۳ و ارزش پیشگویی کننده مثبت آن برابر با ۲۰ و ارزش پیشگویی کننده منفی آن برابر با ۹۱/۷ بوده است. حساسیت نسبت پلاکت به لنفوسیت برابر با ۸۵/۷ و اختصاصیت آن برابر با ۳۵/۲ و ارزش پیشگویی کننده مثبت آن برابر با ۱۵ و ارزش پیشگویی کننده منفی آن برابر با ۹۴/۹ بوده است .

بحث

در سالهای اخیر وجود یک وضعیت التهابی خفیف در بیماران CKD نشان داد، التهاب به عنوان یکی از عوامل ایجاد کننده CVD^1 می باشد و ارتباط آن با مرگ و میر بیماران مبتلابه بیماری های قلبی، سرطان (سرطان های پانکراس، معده و کبد) در مطالعات گذشته نیز مطرح شده است (۲،۳). مطالعات محدودی ارتباط بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت NLR را با وضعیت التهابی در بیماران کلیوی مورد بررسی قرار داده اند و همچنان شواهد بیشتری برای بررسی این ارتباط ضرورت دارد (۱۲،۱۳). در این مطالعه ما به بررسی ارزش تشخیصی نسبت نوتروفیل به

¹Tumor Necrosis Factor alpha

¹Disease Cardio Vascular

۴۱/۵ و ارزش پیشگویی کننده منفی برابر با ۶۴٪ شد و همچنین در صورتی که ۸۰/۸ به عنوان نقطه برش برای نسبت پلاکت به لنفوسیت در نظر گرفته شود، حساسیت برابر با ۳۴/۶، اختصاصیت ۸۴، ارزش پیشگویی کننده مثبت برابر با ۶۹/۲ و ارزش پیشگویی کننده منفی ۵۵/۳٪ محاسبه شد. بنابراین CRP و نسبت N/L و P/L ارزش پیشگویی کننده بالایی در بروز شرایط التهابی در بیماران نداشته است که شاید این تفاوت در نتیجه گیری به این علت باشد که از اندیکس های دیگر ارزیابی کننده فاکتورهای التهابی مثل اینترلوکین و سیتوکین به علت محدودیت آزمایشگاهی استفاده نشد.

در صورتی که آلبومین به عنوان افتراق دهنده حالت التهابی از غیر التهابی در نظر گرفته شود، با در نظر گرفتن نقطه برش ۲/۷۵ برای نسبت نوتروفیل به لنفوسیت حساسیت ۵۰ و اختصاصیت ۷۳/۳، ارزش پیشگویی کننده مثبت ۲۰ و ارزش پیشگویی کننده منفی ۹۱/۷ و با در نظر گرفتن ۹۶/۷ به عنوان نقطه برش برای نسبت پلاکت به لنفوسیت حساسیت ۸۵/۷، اختصاصیت ۳۵/۲، ارزش پیشگویی کننده مثبت ۱۵ و ارزش پیشگویی کننده منفی ۹۴/۹ محاسبه شد. با توجه به آلبومین به عنوان واکنش دهنده منفی فاز حاد (Negative phase reactant) در مطالعات قبلی می تواند به عنوان یک فاکتور التهابی در نظر گرفته شود در مطالعات ما آلبومین به این دلیل که بیماران ما هاپوآلبومینمی کمک کننده نبود.

بنابراین نه نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و نه نسبت پلاکت به لنفوسیت را نمیتوان به عنوان تستی اختصاصی یا حساس برای تعیین شرایط التهابی برای بیماران در نظر گرفت، البته با توجه به اینکه در این مطالعه از CRP و آلبومین به تنهایی برای تعریف شرایط التهابی استفاده شد، در صورتی که عوامل دیگری چون IL_6 و TNF نیز در این تعریف دخالت داده می شد، امکان تفاوت در نتایج وجود داشت و انجام مطالعات وسیع تر با در نظر گرفتن این فاکتورها قابل توصیه است.

نتیجه گیری

بر اساس یافته های این مطالعه هرچند که نسبت نوتروفیل به لنفوسیت با شرایط التهابی در بیماران مرتبط است و بیمارانی که شرایط التهابی دارند نسبت بالاتری از نوتروفیل به لنفوسیت را نشان می دهند. حساسیت، اختصاصیت این تست به عنوان یک مارکر برای شرایط التهابی پایین است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه پرسنل بخش دیالیز بیمارستان لقمان حکیم سرکار خانم شاکری سرپرستار محترم و بیمارستان اشرفی اصفهانی سرکار خانم کاظمی سرپرستار بخش دیالیز تشکر و قدردانی می شود. نویسندگان مقاله از همکاری مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان لقمان حکیم تشکر می نماید.

References:

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1988 Nov;32(5 Suppl 3):S112-119.
2. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55(5):1899-1911.
3. Fung F, Sherrard DJ, Gillen DL, Wong C, Kestenbaum B, Seliger S, et al. Increased risk for cardio-vascular mortality among malnourished end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(2):307-314.
4. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2010;184(3):873-878.
5. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: Neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg* 2010;200(2):197-203.
6. Lee YY, Choi CH, Kim HJ, Kim TJ, Lee JW, Lee JH, et al. Pretreatment neutrophil:lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer Res* 2012;32(4):1555-1561.
7. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105(2):186-191.
8. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;106(4):470-476.
9. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*.2011;107(3):433-438.
10. An X, Mao HP, Wei X, Chen JH, Yang X, Li ZB, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts overall and cardiovascular mortality in maintenance peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2012;44(5):1521-1528.
11. Turkmen K, Guney I, Yerli kaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail* 2012; 34(2):155-159.
12. Okyay GU, Inal S, Oneç K, Er RE, Paşaoğlu O, Paşaoğlu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease. *Ren fail* 2013;35(1): 29-36.
13. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97(7):993-996.
14. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013 Jul;17(3):391-396.