

# ارتباط بین پروتئین واکنشگر C و لنفوپنی با شدت بیماری در بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹ شهر یاسوج در سال ۱۳۹۹

مجید احمدی<sup>۱</sup>، محسن اسدی<sup>۲</sup>، زهرا رهامی<sup>۱\*</sup>

گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، <sup>۱</sup>آزمایشگاه تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران  
تاریخ وصول: ۱۴۰۱/۵/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۱۴

## چکیده

**زمینه و هدف:** کووید ۱۹ ویروس نوظهوری است که تا کنون میلیون‌ها نفر را مبتلا کرده و سبب ایجاد یک وضعیت بحرانی در سراسر جهان گردیده است، به دلیل شیوع بالای بیماری کووید-۱۹ و ظرفیت محدود درمانی، شناسایی سریع فاکتورهای نشان دهنده شدت بیماری، می‌تواند بسیار کمک کننده باشد. هدف از این مطالعه تعیین و بررسی ارتباط بین پروتئین واکنشگر C و لنفوپنی با شدت بیماری در بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹ شهر یاسوج در سال ۱۳۹۹ بود.

**روش بررسی:** این یک مطالعه توصیفی از نوع گذشته‌نگر و به روش نمونه‌گیری در دسترس می‌باشد که در سال ۱۳۹۹ بر روی ۲۰۶ نفر از افراد PCR مثبت بستری شده در بیمارستان‌های شهید جلیل و امام سجاد (ع) شهر یاسوج انجام شد. میزان اکسیژن خون، نمای سی‌تی و میزان CRP و لنفوسیت خون از فاکتورهای اصلی مورد بررسی در این مطالعه می‌باشند. روش نمونه‌گیری به صورت سرشماری و با استفاده از یک چک لیست از پیش تعیین شده بود و اطلاعات مورد نیاز از پرونده‌های بیماران بستری در بیمارستان استخراج گردید. در این مطالعه، اطلاعات زمینه‌ای بیماران شامل سن، جنس، علائم بالینی، مدت زمان بستری در بیمارستان وضعیت بیمار مبنی بر تشخیص با بهبودی نسبی یا فوت جمع‌آوری گردید. همچنین اطلاعات پاراکلینیکی شامل: درصد اشباع اکسیژن خون، تعداد گلبول سفید، لنفوسیت، CRP و میزان درگیری ریه در سی‌تی اسکن از پرونده بیماران استخراج شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های ویلیکاسیون و آنالیز واریانس یک راهه تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: شرکت کنندگان در پژوهش حاضر شامل ۲۰۶ نفر بودند که میانگین سنی آنها برابر با ۵۱/۳۹ سال بود. همچنین ۱۰۳ نفر (۵۰ درصد) از افراد شرکت کننده در پژوهش حاضر مرد و ۱۰۳ نفر (۵۰ درصد) نیز زن بودند. نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که میزان لنفوسیت در افراد مبتلای شدید، متوسط و خفیف بر اساس میزان اکسیژن تفاوت معنی‌داری دارد ( $p=0/03$ )، اما میزان CRP در این افراد بر اساس میزان اکسیژن خون ( $p=0/32$ ) و سی‌تی اسکن ( $p=0/07$ ) تفاوت معنی‌داری نشان نداد. علاوه بر این میزان لنفوسیت در بیماران مبتلا به کرونای شدید، متوسط و خفیف بر اساس سی‌تی اسکن تفاوت معنی‌داری ندارد ( $p=0/14$ ).

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های به دست آمده از پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد در پیش‌بینی شدت بیماری در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ می‌توان از میزان لنفوپنی استفاده کرد، اما از میزان CRP در پیش‌بینی شدت بیماری نمی‌توان استفاده کرد.

**واژه‌های کلیدی:** کووید-۱۹، لنفوپنی، پروتئین واکنشگر C، بیماران بستری

\*نویسنده مسئول: زهرا رهامی، یاسوج، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، گروه داخلی

Email: z.rahami.65@gmail.com

## مقدمه

کووید ۱۹ یک بیماری ویروسی همه‌گیر و بی‌سابقه است که با گذشت کمتر از ۱۸ ماه از شروع همه‌گیری آن، سبب ابتلا نزدیک به دویست میلیون مورد و چهار میلیون مرگ در سراسر جهان گردیده است (۱). عامل این بیماری ویروس SARS-CoV-2 می‌باشد که عضو جدیدی از خانواده بزرگ کرونا ویروس‌ها می‌باشد و به عنوان ویروس‌های بیماری‌زا انسانی شناخته شده‌اند (۲ و ۳). علایم این بیماری می‌تواند از ایجاد پنومونی تا حتی عفونت‌های بدون علامت متغیر باشد (۴). در بیماران علامت‌دار، تظاهرات بالینی بیماری معمولاً در کمتر از یک هفته شروع می‌شود که شامل؛ تب، سرفه، احتقان بینی، خستگی و سایر علایم عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی است. در موارد شدید این بیماری می‌تواند با تنگی نفس و ایجاد پنومونی در تقریباً ۷۵ درصد بیماران همراه باشد (۵). علایم بارز پنومونی ویروسی شامل کاهش میزان اشباع اکسیژن خون و تغییرات قابل مشاهده نمای سی‌تی اسکن قفسه سینه مانند درگیری گرانده گلاس (۱)، تکه‌ای (۲)، ترشحات آلوئولی (۳) و درگیری بین لوبولار (۴) بوده که در نهایت نشان دهنده وخامت وضعیت بیمار است (۶).

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که شناسایی بیومارکرهای سریع و خاص مانند؛ تعداد لنفوسیت‌ها، تعداد پلاکت‌ها و فاکتورهای التهابی چون CRP (۴) در افراد مبتلا به کووید ۱۹ پس از پذیرش در بیمارستان می‌تواند به عنوان فاکتورهای ضروری برای تشخیص

شدت بیماری و یافتن راهکارهای درمانی مؤثر باشند (۸ و ۷).

لنفونی، که به تعداد لنفوسیت کمتر از ۱۵۰۰ میلی‌متر مربع گفته می‌شود، اغلب به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی در بیماری التهابی و عفونی چون سپسیس و سرطان مورد بررسی قرار می‌گیرد. در عفونت‌های ویروسی و التهابی، بسیاری از سایتوکین‌های پیش‌التهابی، از جمله اینترلوکین -۶، باعث اختلال در عملکرد متابولیک و کاهش لنفوسیت‌ها، متناسب با شدت عفونت می‌شوند. همین مشاهدات به سرعت در مورد عفونت SARS-CoV-2 در طول موج اول بررسی و تعداد لنفوسیت‌های کمتر از ۲۰ درصد کل لکوسیت‌ها، به عنوان نشانگر پیش‌آگهی برای این بیماری پیشنهاد شد (۹) ۱.

اخیراً، چندین مطالعه گزارش کرده‌اند که سطوح بالای از CRP سرمی در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ مشاهده شده است و برای کمک به تریاژ، تشخیص و پیش‌آگهی استفاده می‌شود. CRP یک پروتئین فاز حاد غیراختصاصی است که به وسیله سلول‌های کبدی تولید می‌شود و ممکن است قبل از تحت تأثیر قرار گرفتن علایم حیاتی بیمار یا افزایش لکوسیت‌ها افزایش یابد. مشخصات این نشانگر زیستی باعث شده است که CRP به طور معمول در پزشکی

- 1-Ground Glasses
- 2-Patchy Consolidation
- 3-Alveolar Exudates
- 4-Interlobular Involvement
- 5-C-reactive Protein

بالینی برای تشخیص مفید و مورد توجه باشد و استفاده از آن در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ ممکن است ابزاری سریع و در دسترس در مدیریت بالینی باشد و اطلاعاتی در مورد پیشرفت احتمالی بیماری ارایه دهد و به بحث‌های اولیه درمانی کمک کند (۱۰).

با این وجود، بر اساس جستجوهای انجام شده در زمان شروع انجام طرح، پژوهش‌های کمی از پیش‌آگهی ناشی از لنفوپنی و CRP در مقایسه با نمای سی‌تی اسکن و میزان اکسیژن خون بیماران مبتلا به کووید ۱۹ در دسترس بوده، به همین دلیل پژوهش حاضر با هدف تعیین و بررسی ارتباط بین پروتئین واکنشگر C و لنفوپنی با شدت بیماری در بیماران بستری مبتلا به کووید ۱۹ شهر یاسوج در سال ۱۳۹۹ انجام شد.

### روش بررسی

این یک مطالعه توصیفی از نوع گذشته‌نگر و به روش نمونه‌گیری در دسترس می‌باشد که در سال ۱۳۹۹ بر روی ۲۰۶ نفر از بیماران مبتلا به کووید ۱۹ که با تست PCR مثبت در بیمارستان‌های شهید جلیل و امام سجاد (ع) شهر یاسوج بستری شده، انجام شد.

قبل از هر گونه آزمایش، همه افراد انتخاب شده، پس از اخذ رضایت کتبی برای ورود به پروتکل‌های مطالعه، فرم رضایت‌نامه را تکمیل کردند. بیماران مبتلا به COVID-19 مراجعه کننده به بیمارستان‌های شهید جلیل و امام سجاد(ع) شهر یاسوج که تست PCR شان مثبت بود روش نمونه‌گیری

به صورت سرشماری و با استفاده از یک چک لیست از پیش تعیین شده بود و اطلاعات مورد نیاز از پرونده‌های بیماران بستری در بیمارستان استخراج گردید. در این مطالعه، اطلاعات زمینه‌ای بیماران شامل سن، جنس علائم بالینی، مدت زمان بستری در بیمارستان وضعیت بیمار مبنی بر ترخیص با بهبودی نسبی یا فوت جمع‌آوری گردید. همچنین اطلاعات پاراکلینیکی شامل؛ درصد اشباع اکسیژن خون، تعداد گلبول سفید، لنفوسیت، CRP و میزان درگیری ریه در سی‌تی اسکن از پرونده بیماران استخراج شد.

معیارهای ورود به مطالعه، قطعی بودن ابتلا به کووید-۱۹ بر اساس تست تشخیصی PCR و معیارهای خروج از مطالعه عبارت است از عدم ثبت کامل اطلاعات در پرونده پزشکی بیماران بود.

در ویال‌های حاوی edta نمونه بیمار گرفته شد و بعد از میکس شدن خون با ضد انعقاد به صورت دستگاهی شمارش شد که امروزه با استفاده از دستگاه‌های فول دیف موجود به صورت کامل آنالیز گلبول‌های سفید را مشخص می‌کند.

تست PCR شامل مراحل مختلف می‌باشد: ۱- مرحله آغاز، برای انجام این مرحله دمای محفظه تعبیه شده برای انجام واکنش‌های مورد نیاز تا حدود ۹۶ درجه سانتی‌گراد گرم می‌شود، سپس مرحله دناتوراسیون که در واقع مرحله اول سیکل تست PCR می‌باشد و در این مرحله مولکول DNA دو رشته‌ای ذوب شده و در اثر شکستن پیوندهای دو رشته، دو

## یافته‌ها

مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین CRP و لنفوپنی با شدت بیماری کووید-۱۹ در بیماران بستری شده در بیمارستان شهید جلیل و امام سجاده (ع) شهر یاسوج انجام گردید. تمامی بیماران براساس نتیجه آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز معکوس، مثبت و به طور قطع مبتلا به بیماری کووید ۱۹ بودند. میانگین سنی بیماران ۵۱/۳۹ سال بود و ۱۰۳ نفر (۵۰ درصد) مرد و ۱۰۳ نفر (۵۰ درصد) زن بودند.

۸۱ نفر (۳۹/۳ درصد) از افراد شرکت کننده در پژوهش حاضر مبتلا به دیابت و ۴۱ نفر (۱۹/۹ درصد) سابقه بیماری کلیوی (۲۹ نفر دیالیز (ESRD) و ۱۲ نفر نارسایی مزمن کلیه (CKD) داشتند.

از نظر توزیع فراوانی علایم بیماری در هنگام پذیرش، اکثر افراد علایمی چون؛ تب، بدن درد، سرفه و تنگی نفس داشتند و تعداد کمی از افراد علایمی چون؛ تهوع، استفراغ، اسهال، دل درد، لرز و گلو درد را در زمان بستری گزارش کردند.

از نظر حیاتی، میزان هموگلوبین (Hb)، گلبول سفید (Wbc)، پلاکت (Plt) و میزان اکسیژن خون در زمان ترخیص نسبت به زمان بستری در افراد مبتلا به کرونا شرکت کننده در پژوهش حاضر افزایش پیدا کرده است. علاوه بر این میزان CRP و لنفوپنی در زمان ترخیص نسبت به زمان بستری کاهش پیدا کرده است که نشان دهنده بهبود بیماران می باشد (جدول ۱).

مولکول تک رشته‌ای DNA ایجاد می‌شود. در این قسمت مرحله اتصال ۲۰ ثانیه طول می‌کشد و دما بین ۵۰ تا ۶۵ درجه کاهش و پرایمرها به تک DNA ها متصل می‌شوند. ۲- مرحله ی گسترش یا طویل شدن، دما در این مرحله به ۷۵ تا ۸۰ درجه سانتی‌گراد می‌رسد و DNA پلی‌مرز در این مرحله یک رشته جدید بر اساس رشته الگو تولید می‌کند و در نهایت منجر به رشد زنجیره یک سیکل می‌شود.

CRP پروتئینی است که به وسیله کبد شما ساخته می‌شود و در پاسخ به التهاب به جریان خون فرستاده می‌شود. روی سرم بیمار به صورت کمی و کیفی انجام می‌شود و مثبت بودن تست نشانی از التهاب در بدن دارد.

سی تی اسکن، معمولاً صفر تا ۴ روز بعد از شروع علایم اولیه، GGO که تظاهرات رادیولوژیکی اصلی است و در لوب‌های پایین به صورت یک‌طرفه یا دو طرفه توزیع می‌شود. ۵ تا ۸ روز پس از شروع علایم، اولیه عفونت به سرعت تشدید می‌شود و تا یک توزیع چند لوب دو طرفه با GGO منتشر گسترش می‌یابد. ۹ الی ۱۳ روز پس از شروع اولیه، ناحیه درگیر ریه‌ها به آرامی افزایش یافته و ۱۴ روز پس از شروع اولیه عفونت کنترل می‌شود و به تدریج از بین می‌رود (۱۱). داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک راهه ویلیکاسیون و اسپیرمن تجزیه و تحلیل شد.

شدت بیماری کرونا براساس میزان اکسیژن خون و درگیری ریه بر اساس نمای سی تی اسکن مورد بررسی قرار گرفت و شدت بیماری در اکثر افراد متوسط و شدید گزارش شد (جدول ۲).

میانگین و انحراف استاندارد سه گروه افراد مبتلا به کرونای شدید، متوسط و خفیف بر اساس نمای سی تی اسکن و میزان اکسیژن خون در متغیر میزان لنفوسیت محاسبه گردید. نتایج نشان داد که میانگین میزان لنفوسیت بر اساس میزان اکسیژن خون از شدید به خفیف به ترتیب:  $1577 \pm 772$ ،  $1674 \pm 732$  و  $2585 \pm 772$  بر اساس نمای سی تی به ترتیب از شدید به خفیف به ترتیب:  $14/37 \pm 7/14$ ،  $16/64 \pm 7/71$  و  $17/7 \pm 73/95$  بود و با کاهش شدت این بیماری میزان لنفوسیت افزایش یافت. نتایج آزمون واریانس تک متغیری برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها نیز نشان داد بین سه گروه افراد مبتلا به کرونای شدید، متوسط و خفیف بر اساس سی تی اسکن در متغیر میزان لنفوسیت ( $p=0/14$ ،  $F_{2,0,2}=1/96$ ) تفاوت معنی داری وجود ندارد (جدول ۳)، اما بر اساس میزان اکسیژن خون ( $p=0/03$ ،  $F_{2,0,2}=5/96$ ) تفاوت معنی داری وجود دارد (جدول ۴) و بین گروه مبتلا به کرونای خفیف با دو گروه مبتلا به کرونای شدید و متوسط بر اساس میزان اکسیژن خون در متغیر میزان لنفوسیت

در سطح معنی داری تفاوت دارند و دو گروه افراد مبتلا به کرونای شدید و متوسط در متغیر میزان لنفوسیت با هم تفاوت معنی داری ندارند ( $p=0/64$ ) (جدول ۵).

میانگین و انحراف استاندارد سه گروه افراد مبتلا به کرونای شدید، متوسط و خفیف بر اساس نمای سی تی اسکن و میزان اکسیژن خون نسبت به متغیر CRP محاسبه گردید. نتایج میانگین‌ها نشان داد که میانگین CRP بر اساس میزان اکسیژن خون به ترتیب از شدید به خفیف:  $57/37 \pm 42/63$ ،  $53/37 \pm 83/91$  و  $36/12 \pm 17/52$  بر اساس نمای سی تی:  $64/11 \pm 48/16$ ،  $57/84 \pm 44/66$  و  $45/26 \pm 23/25$  می باشد. همان طور که از نتایج مشاهده می شود، با افزایش شدت بیماری میزان CRP افزایش یافته است، اما نتایج آزمون واریانس تک طرفه برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها نشان داد بین سه گروه افراد مبتلا به کرونای شدید، متوسط و خفیف بر اساس خفیف میزان اکسیژن خون در متغیر CRP ( $p=0/22$ ،  $F_{2,0,2}=1/11$ ) و هم بر اساس نمای سی تی اسکن ( $p=0/07$ ،  $F_{2,0,2}=2/61$ ) تفاوت معنی داری وجود ندارد (جدول ۷ و ۶).

جدول ۱: توزیع فراوانی میزان هموگلوبین (Hb)، گلبول سفید (Wbc)، پلاکت (Plt)، میزان اکسیژن خون، لنفونی و CRP افراد مبتلا به کرونا شرکت کننده در پژوهش حاضر در زمان بستری و ترخیص

در زمان ترخیص		در زمان بستری		تعداد	متغیر
درصد فراوانی	فراوانی	درصد فراوانی	فراوانی		
۲۱/۸۴	۴۵	۲۱/۴	۴۴	کمتر از ۱۲	هموگلوبین (Hb) (گرم بر دسی لیتر)
۵۰/۴۸	۱۰۴	۴۲/۲	۸۷	بین ۱۲ تا ۱۴	
۲۷/۶۶	۵۷	۳۶/۴	۷۵	بیشتر از ۱۴	
۱۱/۶۵	۲۴	۱۰/۲	۲۱	کمتر از ۴۰۰۰	گلبول سفید (میکرو لیتر)
۵۷/۲۸	۱۱۸	۷۳/۳	۱۵۱	بین ۴۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰	
۳۱/۰۶	۶۴	۱۶/۵	۳۴	بیشتر از ۱۰۰۰۰	
۲۶/۲۲	۵۴	۲۵	۷۲	کمتر از ۱۵۰ هزار	پلاکت (Plt) (میکرو لیتر)
۷۳/۷۸	۱۵۲	۶۵	۱۳۴	بین ۱۵۰ هزار تا ۴۵۰ هزار	
.	.	.	.	بیشتر از ۴۵۰ هزار	
۱/۵	۳	۵۷/۳	۱۱۸	کمتر از ۹۰	میزان اکسیژن خون
۴۴/۹	۹۲	۳۸/۸	۸۰	بین ۹۰ تا ۹۳	
۵۳/۷	۱۱۰	۳/۹	۸	بیشتر از ۹۳	
۵۵/۸۲	۱۱۵	۶۰/۲	۱۲۴	کمتر از ۱۱۰۰	لنفوسیت (درصد)
۴۳/۷	۹۰	۳۹/۸	۸۲	بین ۱۱۰۰ تا ۴۰۰۰	
۰/۵	۱	.	.	بیشتر از ۴۰۰۰	
۳۵/۹۲	۷۴	۵/۸	۱۲	کمتر از ۱۰ (منفی)	CRP
۳۵/۹۲	۷۴	۵/۳	۱۱	بین ۱۰ تا ۲۰ (مثبت ضعیف)	
۱۴/۵۶	۳۰	۱۶	۳۳	۱+	
۴/۹	۱۰	۱۹/۹	۴۱	۲+	
۸/۷	۱۸	۵۲/۹	۱۰۹	۳+	
۱۰۰	۲۰۶	۱۰۰	۲۰۶		کل

جدول ۲: توزیع فراوانی شدت بیماری کرونا براساس میزان اکسیژن خون و درگیری ریه براساس نمای سی تی اسکن

درصد فراوانی		فراوانی		متغیر
درصد فراوانی	فراوانی	درصد فراوانی	فراوانی	
۵۷/۳	۱۱۸	۹۰	۱۸۰	میزان اکسیژن خون (O2sat)
۳۸/۸	۸۰	بین ۹۰ تا ۹۳	۸۰	
۳/۹	۸	بیشتر از ۹۳	۸	
۲۵/۲	۵۲	خفیف (درگیری کمتر از ۳۰ درصد ریه)	۵۲	سی تی اسکن
۵۹/۲	۱۲۲	متوسط (۳۰ تا ۵۰ درصد ریه)	۱۲۲	
۱۵/۵	۳۲	شدید (بیشتر از ۵۰ درصد ریه)	۳۲	

جدول ۳: تحلیل واریانس یک راهه متغیر میزان لنفوسیت در سه گروه افراد مبتلا به کرونا، متوسط و خفیف براساس سی تی اسکن

منبع اثر	SS	Df	Ms	F	سطح معنی داری
درون گروهی	۴۱۱۵۶/۶۴	۱	۴۱۱۵۶/۶۴	۶۹۴/۳۸	۰/۰۰۱
بین گروهی	۲۳۳/۰۵	۲	۱۱۶/۵۲	۱/۹۶	۰/۱۴
خطا	۱۱۸۵۴/۱۷	۲۰۰	۵۹/۲۷		
کل	۶۷۳۴۶/۷۲	۲۰۳			

جدول ۴: تحلیل واریانس یک راهه متغیر میزان لنفوسیت در سه گروه افراد مبتلا به کرونای شدید، متوسط و خفیف بر اساس میزان اکسیژن خون

منبع اثر	SS	Df	Ms	F	سطح معنی داری
درون گروهی	۲۰۷۷۱/۳۵	۱	۲۰۷۷۱/۳۵	۳۶۴/۱۸	۰/۰۰۱
بین گروهی	۶۸۰/۱۳	۲	۳۴۰/۰۶	۵/۹۶	۰/۰۳
خطا	۱۱۴۰۷/۱	۲۰۰	۵۷/۰۶		
کل	۶۷۳۴۶/۷۲	۲۰۳			

جدول ۵: آزمون تعقیبی توکی متغیر میزان لنفوسیت در سه گروه افراد مبتلا به کرونای شدید، متوسط و خفیف بر اساس میزان اکسیژن خون

گروه	MD	SE	سطح معنی داری	حد پایین	حد بالا
شدید(کمتر از ۹۰)	-۰/۹۷	۱/۰۹	۰/۶۴	-۳/۵۷	۱/۶۱
خفیف (بیشتر از ۹۳)	-۱۰/۰۸	۲/۹۳	۰/۰۰۲	-۱۷/۰۲	-۳/۱۴
متوسط(بین ۹۰ تا ۹۳)	۰/۹۷	۱/۰۹	۰/۶۴	-۱/۶۱	۳/۵۷
خفیف(بیشتر از ۹۳)	-۹/۱۰	۲/۹۷	۰/۰۰۷	-۱۶/۱۴	-۲/۰۷
شدید(کمتر از ۹۰)	۱۰/۰۸	۲/۹۳	۰/۰۰۲	۳/۱۴	۱۷/۰۲
متوسط(بین ۹۰ تا ۹۳)	۹/۱۰	۲/۹۷	۰/۰۰۷	۲/۰۷	۱۶/۱۴

جدول ۶: تحلیل واریانس یک راهه متغیر میزان لنفوسیت در سه گروه افراد مبتلا به کرونای شدید، متوسط و خفیف بر اساس سی تی اسکن

منبع اثر	Ss	Df	Ms	F	سطح معنی داری
درون گروهی	۴۸۹۸۷۷/۲۳	۱	۴۸۹۸۷۷/۲۳	۳۰۷/۲۵	۰/۰۰۱
بین گروهی	۸۳۲۹/۰۲	۲	۴۱۵۴/۵۱	۲/۶۱	۰/۰۷
خطا	۲۲۳۶۵۷/۸۱	۲۰۳	۱۵۹۴/۳۷		
کل	۳۳۱۹۸۶/۸۳	۲۰۶			

جدول ۷: تحلیل واریانس یک راهه متغیر CRP در سه گروه افراد مبتلا به کرونای شدید، متوسط و خفیف بر اساس اکسیژن خون

منبع اثر	Df	Ms	F	سطح معنی داری
درون گروهی	۱	۱۴۸۷۲۲/۹۹	۹۱/۹۴	۰/۰۰۱
بین گروهی	۲	۱۸۰۹/۸۲	۱/۱۱	۰/۳۲
خطا	۲۰۳	۱۶۱۷/۵۷		
کل	۲۰۵			

## بحث

پیش‌آگهی دهنده برای این بیماران امری واجب و اجتناب‌ناپذیر به نظر می‌رسد. لذا پژوهش حاضر با هدف بررسی ارتباط بین CRP و میزان لنفوسیت خون با شدت بیماری کووید ۱۹ بر روی بیماران PCR مثبت بستری شده انجام شد.

با توجه به شیوع بالای بیماری کرونا در جهان و آمار بالای مرگ و میر و از طرفی هزینه‌های بالای تست‌های تشخیصی و زمان بر بودن استفاده از آن‌ها در بیمارستان‌ها به خصوص در شهرهای کوچک، شناخت معیارهای تشخیصی سریع و

از دیگر یافته‌های پژوهش حاضر افزایش میزان لنفوسیت خون با کاهش شدت بیماری بر اساس میزان اکسیژن خون و همچنین بر اساس نمای سی‌تی اسکن می‌باشد و همان‌طور که در مورد سطح سرمی CRP نیز گفته شد، بر اساس نتایج این مطالعه لنفوپنی نیز با کاهش شدت بیماری کاهش می‌یابد که با پژوهش‌های بسیاری هم‌خوانی دارد (۱۶ و ۱۷)، اما این تفاوت در میزان لنفوسیت، تنها با شدت بر اساس میزان اکسیژن خون معنی‌دار بوده و بر اساس نمای سی‌تی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشده است. نتایج مطالعه حاضر که میزان لنفوسیت در سه گروه افراد مبتلا به کرونا با شدت‌های متفاوت بر اساس سی‌تی اسکن خون تفاوت معنی‌داری نداشت. با نتایج مطالعه تان و همکاران (۱۸)، مطالعه هانگ و همکاران (۱۹) و ژائو و همکاران (۲۰) ناهمسو بوده است. به نظر می‌رسد که این تفاوت ناشی از کم بودن حجم نمونه و برخی عوامل مداخله‌گر باشد؛ زیرا بر اساس پژوهش‌ها، نشان داده شده که بین شدت بر اساس اشباع اکسیژن خون و شدت بر اساس نمای سی‌تی اسکن در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ همبستگی مثبت و معنی‌داری وجود دارد (۲۲ و ۲۱). بنابراین انتظار می‌رود که بین پارامتر لنفوسیت خون با شدت بر اساس نمای سی‌تی اسکن و میزان اکسیژن خون نیز نتایج مشابهی به دست آید. پژوهش‌های مختلف نشان داده‌اند که میزان لنفوسیت خون می‌تواند شاخص تخمینی خوبی برای پیش‌بینی شدت بیماری کووید ۱۹ باشد (۲۴ و ۲۳)، لیو و همکاران با بررسی ارتباط بین

نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که میزان CRP خون با افزایش شدت بیماری بر اساس میزان اکسیژن خون و نمای سی‌تی اسکن افزایش می‌یابد، اما با شدت عوامل گفته شده رابطه معنی‌داری نداشته است. در ارزیابی و تشخیص بیماری‌های عفونی ریوی، سطح CRP یک نشانگر مهم است که با ضایعات ریوی و شدت بیماری مرتبط است (۱۲) و بر این اساس می‌توان این گونه استنباط کرد که میزان CRP نشان دهنده ضایعات ریوی و شدت بیماری کووید ۱۹ نیز می‌تواند باشد. نتایج حاصل از مطالعه قدیر و همکاران (۱۳) نیز نشان داد که میزان CRP خون با شدت بیماری بر اساس نمای سی‌تی اسکن در افراد مبتلا به کووید ۱۹ رابطه معنی‌داری داشته است که با مطالعه حاضر هم‌خوانی نداشت، اما سیر تغییرات CRP در این مطالعه همانند مطالعه حاضر، با کاهش شدت بیماری به صورت کاهشی بوده است. ژئو و همکاران نیز نشان دادند که در مراحل اولیه بیماری کووید ۱۹ سطح CRP با ضایعات ریوی همبستگی مثبت داشت و می‌توانست بیانگر شدت بیماری باشد که با پژوهش حاضر ناهمسو بود (۱۴). سیمون و همکاران در مطالعه کوهورت بر روی ۴۵ بیمار مبتلا به کووید ۱۹ نشان دادند که بین IL-6 با میزان spo2 یک همبستگی منفی معنی‌داری وجود دارد و می‌تواند به عنوان یک فاکتور پیش‌آگهی دهنده از شدت کووید ۱۹ باشد، اما این الگو را با سایر نشانگرها مانند CRP مشاهده نکردند که تا حدودی با مطالعه حاضر همراستا می‌باشد (۱۵).

### تقدیر و تشکر

مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه دکتری عمومی با کد اخلاق IR.YUMS.REC.1400.084 از دانشگاه علوم پزشکی یاسوج می باشد. بدین وسیله نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از معاونت پژوهشی بیمارستان شهید جلیل و از کلیه دست اندرکاران این پایان نامه تقدیر و تشکر به عمل آورند.

لنفوپنی و شدت بیماری کووید ۱۹ در بین ۱۱۵ بیمار مبتلا به این بیماری نشان دادند که لنفوپنی با شدت این بیماری رابطه معنی‌داری دارد که با نتایج حاصل از بررسی شدت بر اساس نمای سی‌تی نسبت به پارامتر لنفوسیت در این مطالعه نیز هم‌خوانی دارد (۲۵).

از محدودیت‌های پژوهش می‌توان گفت که نحوه انتخاب نمونه، حجم نمونه و جامعه انتخاب شده می‌تواند بر نتایج پژوهش تأثیر معنی‌داری گذاشته باشد و با توجه به این که مطالعه حاضر در ابتدای شیوع بیماری کرونا انجام گرفت و تعداد افراد بستری شده و همچنین امکانات بیمارستان کم بوده است، بهتر است مطالعه با جامعه آماری بزرگتری از افراد بستری شده انجام گیرد و همچنین انجام تست‌های تکمیلی بیشتر صورت پذیرد تا نتیجه‌گیری و ارزیابی درستی از پارامترهای مربوطه و ارتباط بین پارامترها به دست آید.

### نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های به دست آمده از پژوهش حاضر به نظر می‌رسد از میزان لنفوپنی در پیش‌بینی شدت بیماری در بیماران مبتلا به کووید ۱۹ می‌توان استفاده کرد، اما از میزان CRP در پیش‌بینی شدت بیماری در بیماران کووید - ۱۹ بر اساس نتایج به دست آمده نمی‌توان استفاده کرد.

## REFERENCES

1. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 2020; 295(3): 715-21.
2. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses* 2015; 1282: 1-23.
3. Santa Cruz A, Mendes-Frias A, Oliveira AI, Dias L, Matos AR, Carvalho A, et al. Interleukin-6 is a biomarker for the development of fatal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pneumonia. *Frontiers in Immunology* 2021; 12: 263.
4. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle east respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clinical Microbiology Reviews* 2015; 28(2): 465-522.
5. Guan CS, Lv ZB, Yan S, Du YN, Chen H, Wei LG, et al. Imaging features of coronavirus disease 2019 (COVID-19): evaluation on thin-section CT. *Academic Radiology* 2020; 27(5): 609-13.
6. Wang L. C reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Medecine et Maladies Infectieuses* 2020; 50(4): 332-4
7. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2020; 58(7): 1021-8.
8. Aljohani FD, Khattab A, Elbadawy HM, Alhaddad A, Alahmadey Z, Alahmadi Y, Eltahir HM, Matar HM, Wanas H. Prognostic factors for predicting severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2022; 36(3): e24216.
9. Stringer D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT, Verduri A, et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *International Journal of Epidemiology* 2021; 50(2): 420-9.
10. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2020; 5(1): 1-3.
11. Patel SK, Adhikari S, Gauli B, Bhattarai MD, Paudel B, Adhikari D, et al. Association of CRP and d-dimer with CT severity scoring in COVID-19 patients. *Journal of Chitwan Medical College* 2021; 11(4): 120-5.
12. Chalmers S, Khawaja A, Wieruszewski PM, Gajic O, Odeyemi Y. Diagnosis and treatment of acute pulmonary inflammation in critically ill patients: the role of inflammatory biomarkers. *World Journal of Critical Care Medicine* 2019; 8(5): 59.
13. Qadir FI, Kakamad FH, Abdullah IY, Abdulla BA, Mohammed SH, Salih RQ, et al. The relationship between CT severity infections and oxygen saturation in patients infected with COVID-19, a cohort study. *Annals of Medicine and Surgery* 2022; 76: e103439.
14. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a systemic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 96: p. 131-135.
15. Simon M, Le Borgne P, Lefebvre F, Chabrier S, Cipolat L, Remillon A, et al. Lymphopenia and early variation of lymphocytes to predict in-hospital mortality and severity in ED patients with sars-cov-2 infection. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(7): 1803.
16. Henry BM, Cheruiyot I, Vikse J, Mutua V, Kipkorir V, Benoit J, et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis* 2020; 91(3): e2020008.
17. Chidambaram V, Tun NL, Haque WZ, Majella MG, Sivakumar RK, Kumar A, et al. Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2020; 15(11): e0241541.
18. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine & International Health* 2020; 25(3): 278.
19. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care* 2020; 8: 1-10.
20. Zhong BL, Luo W, Li H, Zhang Q, Liu W, Li W, et al. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional survey. *International Journal of Biological Sciences* 2020; 16(10): 1745.

21. Aalinezhad M, Alikhani F, Akbari P, Rezaei MH, Soleimani S, Hakamifard A. Relationship between CT severity score and capillary blood oxygen saturation in patients with COVID-19 infection. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2021; 25(3): 279.
22. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Eurosurveillance* 2020; 25(4): e2000058.
23. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine & International Health* 2020; 25(3): 278.
24. Bahramikia S, Hemmati Hassan Gavyar P, Amiri S. Evaluation of different biochemical factors in patients with coronavirus disease in imam khomeini hospital of selseh county (Lorestan Province). *Jundishapur Journal of Medical Sciences* 2022; 20(6): 528-35.
25. Liu J, Li H, Luo M, Liu J, Wu L, Lin X, et al. Lymphopenia predicted illness severity and recovery in patients with COVID-19: A single-center, retrospective study. *PLoS One* 2020; 15(11): e0241659.

# The Relationship Between C-reactive Protein (CRP) and Lymphopenia with Disease Severity in Hospitalized Patients with Covid-19 in Yasuj, Iran in 2020

Ahmadi M<sup>1</sup>, Asadi M<sup>2</sup>, Rahami Z<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Yasouj University of Medical Sciences, Yasouj, Iran, <sup>2</sup> Student Research Committee, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran

Received: 25 Mar 2022 Accepted: 04 Jan 2023

## Abstract

**Background & aim:** Covid-19 is an emergent virus which has infected millions of people and triggered a serious circumstance all over the world. Due to the high prevalence of Covid-19 and limited treatment capacity, quick identification of factors which indicate the severity of the disease can be very helpful. The purpose of the present study was to determine and investigate the relationship between C-reactive protein and lymphopenia with the severity of the disease in hospitalized patients with Covid-19 in Yasuj, Iran, in 2019.

**Methods:** The present descriptive study was of retrospective type and available sampling method was used in 2019 on 206 patients with covid-19 where blood oxygen level, CT scan and CRP and blood lymphocyte levels were the main factors investigated. The sampling method was census and using a predetermined checklist, the required information was extracted from the files of patients admitted to the hospital. In this study, the background information of the patients including age, gender, clinical symptoms, length of stay in the hospital, the patient's condition based on discharge with relative recovery or death were collected. Furthermore, paraclinical information including: percentage of blood oxygen saturation, white blood cell count, lymphocyte, CRP and lung involvement in CT scan were extracted from the patients' files. The collected data were analyzed using the Willicion test and one-way analysis of variance.

**Results:** The participants in the present study included 206 people whose average age was 51.39 years. 103 (50%) were men and 103 (50%) were women. The results of one-way analysis of variance indicated that there was a significant difference in the amount of lymphocytes in patients with severe, moderate and mild disease based on the oxygen level ( $p=0.03$ ), but the CRP level in these patients was based on the blood oxygen level ( $p=0.32$ ). CT scan ( $p=0.07$ ) did not show any significant difference. In addition, there was no significant difference in the amount of lymphocytes in patients with severe, moderate and mild corona based on CT scan ( $p=0.14$ ).

**Conclusion:** According to the findings obtained from the present study, it appeared that the level of lymphopenia can be used to predict the severity of the disease in patients with covid-19, but the level of CRP can be used to predict the severity of the disease in Covid-19 patients cannot be used based on the obtained results.

**Keywords:** Covid-19, Lymphopenia, C-reactive protein, Hospitalized patients

\*Corresponding author: Rahami Z, Department of Internal Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran.

Email: z.rahami.65@gmail.com

Please cite this article as follows: Ahmadi M, Asadi M, Rahami Z. The Relationship Between C-reactive Protein (CRP) and Lymphopenia with Disease Severity in Hospitalized Patients with Covid-19 in Yasuj, Iran in 2020. Armaghane-danesh 2022; 28(1): 122-133.