

ارزش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در پیش آگهی فوت بیماران دارای ترومبوآمبولی وریدی

مجتبی زارع ابراهیم اباد^۱، حانیه تیموری^۱، دکتر امیر هوشنگ پورخانی^۲، دکتر ناصر بهنام پور^۳، دکتر حمیدرضا جوشقانی^{۴*}

۱- کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات اختلالات متابولیک، گروه بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۲- متخصص داخلی، فوق تخصص خون و سرطان بالغین، استادیار، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۳- استادیار، مرکز تحقیقات مدیریت سلامت و توسعه اجتماعی، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران. ۴- استاد بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: ترومبوآمبولی وریدی (Venous thromboembolism: VTE) یک وضعیت بالینی معمول با نرخ مرگ و میر ۲۰-۱۵ درصد است. نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (Neutrophil to lymphocyte ratio: NLR) به عنوان یک شاخص در پیش بینی نتایج بالینی در بیماران با بیماری‌ها و بدخیمی‌های مختلف شناخته شده است. این مطالعه به منظور تعیین ارزش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در پیش آگهی فوت بیماران دارای ترومبوآمبولی وریدی خود به خودی طی دوره زمانی کوتاه مدت انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه همگروهی گذشته‌نگر روی ۹۳ بیمار با ترومبوآمبولی وریدی خودبه‌خودی پذیرش شده در مراکز آموزشی درمانی شهیدصیاد شیرازی و پنجم آذر گرگان طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۱ انجام شد. پارامترهای دموگرافیک، خونی و بیوشیمیایی بیماران در پیش بینی رخداد فوت در پیگیری ۳۰ روزه پس از مراجعه به بیمارستان ارزیابی شد.

یافته‌ها: ۱۶ بیمار (۱۷/۲ درصد) طی ۳۰ روز فوت نمودند. در متغیرهای سن، گلبول‌های سفید خون، نوتروفیل، NLR، کراتینین کیناز نوع MB و لاکتات دهیدروژناز افزایش آماری معنی‌دار ($P < 0/05$) و در متغیرهای لنفوسیت و پلاکت کاهش آماری معنی‌دار با وقوع مرگ طی دوره کوتاه ۳۰ روزه مشاهده شد ($P < 0/05$). نقطه برش NLR ۷/۲۱ دارای حساسیت ۵۶/۳ درصد، ویژگی ۸۷ درصد، ارزش پیش بینی مثبت ۴۷/۳ درصد و ارزش پیش بینی منفی ۹۰/۵ درصد تعیین گردید.

نتیجه‌گیری: نسبت نوتروفیل به لنفوسیت می‌تواند به عنوان یک متغیر سودمند در پیش بینی رخداد فوت طی دوره کوتاه پیگیری در بیماران VTE مورد استفاده قرار گیرد.

کلید واژه‌ها: ترومبوآمبولی وریدی، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، بقا

* نویسنده مسؤول: دکتر حمیدرضا جوشقانی، پست الکترونیکی joshaghani@goums.ac.ir

نشانی: گرگان، کیلومتر ۲ جاده گرگان به ساری، مجموعه آموزش عالی دانشگاه علوم پزشکی گلستان (شادروان فلسفی)

مرکز تحقیقات علوم آزمایشگاهی، تلفن ۰۱۷-۳۲۴۳۶۱۰۸، نمابر ۳۲۳۳۶۳۰۰

وصول مقاله: ۱۳۹۵/۱۰/۵، اصلاح نهایی: ۱۳۹۶/۳/۲۲، پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۴/۲۸

مقدمه

جدا شدن لخته از محل تشکیل آن در وریدهای عمقی پا و جابجایی آن توسط جریان خون وریدی است و از پیامدهای آن می‌توان به نارسایی دریاچه سه لختی، افزایش فشار خون ریوی و آمبولی‌های حاد و مزمن ریوی اشاره نمود (۳ و ۴). بنابراین DVT به‌طور بالقوه می‌تواند منجر به عواقب وخیمی گردد که دامنه آن از فوت تا از کارافتادگی را در بر می‌گیرد و هزینه‌های گزافی را بر سیستم سلامت جامعه وارد می‌آورد. آمبولی ریوی حاد شرایط پیچیده‌ای را باعث می‌گردد که با مرگ و میر در کوتاه مدت مرتبط است (۵ و ۶).

پارامترهایی نظیر sp-Selectin، فیبرین، تروپونین I، فاکتور بافتی (Tissue factor: TF) و پارامترهای خونی مانند گلبول‌های سفید،

ترومبوآمبولی وریدی (Venous thromboembolism: VTE) شامل ترومبوز وریدهای عمقی (Deep vein thrombosis: DVT) و آمبولی ریوی (Pulmonary embolism: PE) یکی از دلایل اصلی مرتبط با مرگ مربوط به بیماری‌های قلبی - عروقی و از مهم‌ترین چالش‌های سلامتی با نرخ شیوع ۰/۱ درصد در میان جوامع صنعتی است که بر روی زندگی ۲-۱ درصد جمعیت موثر تخمین زده شده است (۱ و ۲). DVT که به‌طور عمده به تشکیل لخته در وریدهای اندام‌های تحتانی مرتبط است؛ مشتمل بر دو نوع نزدیک (پروگزیمال) و دور (دیستال) است. نوع پروگزیمال DVT به شرایط وخیمی می‌انجامد که مهم‌ترین آن آمبولی ریوی است که نتیجه

رادپولوژیست مربوطه در رد DVT و یا PE، همراهی بیماری‌هایی نظیر سرطان، بدخیمی، بیماری‌های کبدی، کلیوی، خونی، قلبی - عروقی، تروما، شکستگی و حاملگی بود.

در ابتدای مطالعه لیست تمام بیماران با ترومبوز وریدهای عمقی و آمبولی ریوی به ترتیب با استفاده از کدهای I80.2 و I26 مرجع ICD-9 و ICD-10 مربوط به پایگاه داده‌های الکترونیک بیمارستان استخراج گردید. مبنای تایید DVT و یا PE در تمامی بیماران انتخاب شده به ترتیب سونوگرافی رنگی داپلر و پرفیوژن اسکن هسته‌ای / سی تی آنژیوگرافی بود. در اسکرینینگ اولیه انجام شده از میان ۳۴۲ بیمار با تشخیص اولیه یکی از موارد DVT یا آمبولی ریه، ۱۶۶ بیمار پس از مشاهده نتیجه سونوگرافی داپلر رنگی یا پرفیوژن اسکن هسته‌ای ریه / سی تی آنژیوگرافی ریوی، به دلیل عدم وجود شواهد حاکی از وجود لخته خون و گواهی رادیولوژیست مربوطه در رد DVT و یا PE از مطالعه خارج شدند. از ۱۷۶ بیمار باقیمانده که دارای تشخیص قطعی برای DVT یا آمبولی ریه بودند؛ با توجه به شرح حال بیماران و آزمایشات مندرج در پرونده، ۸۳ بیمار به دلیل داشتن و همراهی بیماری‌های مندرج در شرایط عدم ورود به مطالعه، خارج شدند و در نهایت ۹۳ بیمار برای بررسی نهایی مورد مطالعه قرار گرفتند.

اطلاعات مربوط به پارامترهای خونی از طریق شمارش کامل سلولی توسط دستگاه شمارشگر سلولی سیس مکس KX21N ساخت ژاپن و مشاهده میکروسکوپی لام خون محیطی که درون لوله‌های K2-EDTA، از بیمار دریافت شده بود؛ به دست آمد. اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی توسط دستگاه اتوآنالایزر (BT-2000 ساخت کشور ایتالیا) بر روی سرم جدا شده از خون محیطی بیمار به دست آمد. شمارش سلول‌های خونی در روز پذیرش در بخش اورژانس و پارامترهای بیوشیمیایی در روز دوم پذیرش بیمار در بیمارستان به دست آمدند. NLR و PLR به ترتیب به صورت نسبت نوتروفیل به لنفوسیت تام و پلاکت به لنفوسیت تام به دست آمد. اطلاعات بالینی و دموگرافیک بیماران از درون پرونده آنان استخراج گردید.

آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 انجام شد و به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش گردید. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌های مربوط به هر کدام از متغیرها از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف استفاده شد. اختلاف دو گروه برای متغیرهای دارای توزیع نرمال با استفاده از آزمون تی مستقل و برای متغیرهای با توزیع غیرنرمال با استفاده از آزمون مان‌ویتنی و ارتباط میان داده‌های کیفی و وضعیت بقاء با استفاده از آزمون کای دو ارزیابی شد. با استفاده از منحنی مشخصه عملکرد سیستم (Receiver operating characteristic: ROC) یک نقطه برش برای NLR به دست آمد و حساسیت، اختصاصیت، ارزش پیش‌بینی مثبت

پلاکت و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) (Neutrophil to lymphocyte ratio) از جمله مهم‌ترین پارامترهایی هستند که ارزش پیش‌بینی کننده آنها برای وقوع شرایط وخیم‌تر به خصوص رخداد مرگ در بیماران با ترومبوآمبولی وریدی مورد توجه قرار گرفته است (۱۰-۷). از این لحاظ نقش پارامترهای خونی به عنوان ابتدایی‌ترین پارامترهایی که در زمان پذیرش بیمار مشکوک به ترومبوز وریدی برای ارزیابی ابتدایی بیمار مورد بررسی قرار می‌گیرد؛ دارای اهمیت است. اولین مطالعات در خصوص نقش احتمالی لوکوسیت‌ها در شکل‌گیری و پیشرفت ترومبوز در دهه ۱۹۷۰ انجام پذیرفت. جایی که Stewart و همکاران نشان دادند گلبول‌های سفید خون با چسبیدن به دیواره رگ و سپس عبور از اتصالات بین سلولی اندوتلیال و تجمع در فضای بین غشاء پایه و اندوتلیوم منجر به گسستگی گسترده و ریزش لایه‌های سلولی اندوتلیوم گشته و ساختارهای زیراندوتلیومی را در معرض قرار می‌دهند (۱۱). فعال‌سازی درون وریدی مسیر خارجی انعقاد توسط TF مشتق شده از لوکوسیت‌های میلوئیدی، منجر به شکل‌گیری گسترده فیبرین داخل مجرای می‌گردد که از مشخصه‌های DVT است (۱۲). در مطالعات بعدی انجام شده به ارتباط NLR، PLR (Platelet to lymphocyte ratio) و سایر پارامترهای خون‌شناسی با آمبولی ریوی توجه شده است (۱۳ و ۱۴).

با توجه به مطالعات انجام شده که بخشی از آن در بالا عنوان شد؛ به نظر می‌رسد یک پردازش مناسب از وضعیت موجود بیمار در هنگام مراجعه به بیمارستان با نشانگانی که دلالت بر یک رویداد محتمل ترومبوز وریدی حاد دارد؛ می‌تواند پزشک را در مداخلات بالینی مناسب با حال بیمار یاری نماید و از اتفاقات ناخوشایند بعدی که احتمال وقوع آنها بعید به نظر نمی‌رسد؛ جلوگیری نماید. این مطالعه به منظور ارزیابی ارزش پیش‌آگهی دهنده نسبت نوتروفیل به لنفوسیت برای رخداد مرگ در بیماران با ترومبوآمبولی وریدی خودبه‌خودی طی دوره کوتاه پیگیری ۳۰ روزه از زمان مراجعه به بیمارستان انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه همگروهی گذشته‌نگر روی ۹۳ بیمار با ترومبوآمبولی وریدی خودبه‌خودی پذیرش شده در مراکز آموزشی درمانی شهید صیاد شیرازی و پنجم آذر گرگان در پیگیری ۳۰ روزه پس از مراجعه به بیمارستان طی سال‌های ۹۴-۱۳۹۱ انجام شد. این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق (کد Ir.goums.rec.1394.78) دانشگاه علوم پزشکی گلستان قرار گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد DVT یا آمبولی ریه با وجود شواهد حاکی از وجود لخته خون و گواهی رادیولوژیست مربوطه در تایید DVT و یا PE بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل عدم وجود شواهد حاکی از وجود لخته خون و گواهی

جدول ۱: مقایسه مشخصات همودینامیک و نتایج آزمایشگاهی بیماران دارای ترومبوآمبولی وریدی خود به خودی با توجه به وضعیت بقاء طی ۳۰ روز پیگیری از زمان مراجعه به مراکز آموزشی درمانی شهید صیاد شیرازی و پنجم آذر گرگان طی سالهای ۹۴-۱۳۹۱

متغیرها	بقاء یافته (n=۷۷)	فوت شده (n=۱۶)	p-value
فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)	۱۱۷/۸±۲۰/۱	۱۰۷/۸±۱۷/۹	۰/۰۶۷
فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)	۷۲/۱±۱۳/۶	۶۸/۷±۱۲	۰/۳۴۶
هموگلوبین (g/dl)	۱۱/۶±۱/۹	۱۰/۸±۲/۲۴	۰/۱۲۷
هما توکریت	۳۶±۵/۹	۳۳/۵±۶/۲۸	۰/۱۲۸
گلبول سفید خون (۱۰ ^۹ /L)	۹/۷±۳/۴	۱۳/۴±۸	۰/۰۳۸
نوتروفیل (۱۰ ^۹ /L)	۷/۲±۳/۱	۱۱/۳±۶/۶	۰/۰۰۷
لنفوسیت (۱۰ ^۹ /L)	۲±۰/۹	۱/۶±۱/۶	۰/۰۲۲
پلاکت (۱۰ ^۹ /L)	۲۱۶±۸۰/۵	۱۵۱/۱۵±۷۰/۵	۰/۰۰۴
NLR	۴/۳±۳	۹/۸±۶/۷	<۰/۰۰۱
PLR	۱۲۵/۵±۷۷/۶	۲۱۹/۹±۲۹۱/۵	۰/۵۸۳
CK-MB (ng/ml)	۱۸/۹±۱۲	۲۸/۲±۸/۴	<۰/۰۰۱
لاکتات دهیدروژناز (U/L)	۶۷۲/۷±۲۳۱/۶	۹۲۵/۴±۴۴۹/۱	۰/۰۱۵

جدول ۲: آنالیز رگرسیون تک متغیره و چندگانه کاکس بیماران دارای ترومبوآمبولی وریدی خود به خودی برای پیش بینی مرگ طی ۳۰ روز پیگیری از زمان مراجعه به مراکز آموزشی درمانی شهید صیاد شیرازی و پنجم آذر گرگان طی سالهای ۹۴-۱۳۹۱

متغیرها	HR چندگانه (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	HR تک متغیره (فاصله اطمینان ۹۵ درصد)	p-value
لاکتات دهیدروژناز	(۱/۰۰۱-۱/۰۰۴)	۱/۰۰۲	۰/۰۱۱
پلاکت	(۰/۹۸۵-۰/۹۹۹)	۰/۹۹۰	۰/۰۳۱
نسبت نوتروفیل به لنفوسیت	(۱/۰۰۶-۱/۱۵۹)	۱/۱۵۱	۰/۰۳۵

است.

اختلاف معنی داری در متغیرهای سن، گلبول های سفید خون، نوتروفیل، لنفوسیت، پلاکت، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، کراتین کیناز نوع MB و لاکتات دهیدروژناز بین دو گروه بقاء یافته و فوت کرده یافت شد ($P < 0/05$). در پایان ۳۰ روز پیگیری، مبدا NLR برای گروه فوت نموده به طور معنی داری بالاتر از گروه بقاء یافته تعیین شد ($P < 0/001$). همچنین افزایش آماری معنی داری برای متغیرهای سن، گلبول های سفید خون، نوتروفیل، CK-MB و LDH و نیز کاهش آماری معنی داری در سطح لنفوسیت و پلاکت در گروه فوت نموده نسبت به گروه بقاء یافته وجود داشت ($P < 0/05$). با استفاده از منحنی ROC یک نقطه برش برابر با ۷/۲۱ برای فوت طی ۳۰ روز محاسبه گردید (شکل یک). نقطه برش ۷/۲۱ برای NLR به ترتیب دارای حساسیت، اختصاصیت، ارزش پیش بینی مثبت و ارزش پیش بینی منفی برابر با ۵۶/۳ درصد، ۸۷ درصد، ۴۷/۳ درصد و ۹۰/۵ درصد تعیین شد. در آنالیز کاپلان - مایر، بیماران با NLR ۷/۲۱ به طور معنی داری دارای نرخ بقاء پایین تری بودند (شکل ۲). در آنالیز رگرسیون چندگانه کاکس برای ارتباط NLR و بقاء، $P = 0/035$ ، $(HR: 1/08 (1/00 - 1/59))$ ، LDH

و ارزش پیش بینی منفی در وقوع مرگ در این نقطه محاسبه شد. از آزمون بقاء کاپلان - مایر برای مقایسه اختلاف بقاء در نقطه برش بین دو گروه استفاده شد. آزمون رگرسیون کاکس برای تعیین پیش بینی مستقل مرگ طی ۳۰ روز به شیوه backward و با معیار حذفی مرحله ای به صورت ۰/۱۰ انجام شد. در این مدل رگرسیونی NLR، CK-MB (Creatine kinase-MB)، پلاکت و LDH (Lactate dehydrogenase) به عنوان متغیرهای مستقل وارد شدند. برای استفاده از روش رگرسیون کاکس، ابتدا پیش فرض مخاطرات متناسب آن با استفاده از روش log-minus-log بررسی شد. سطح معنی داری همه آزمون ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

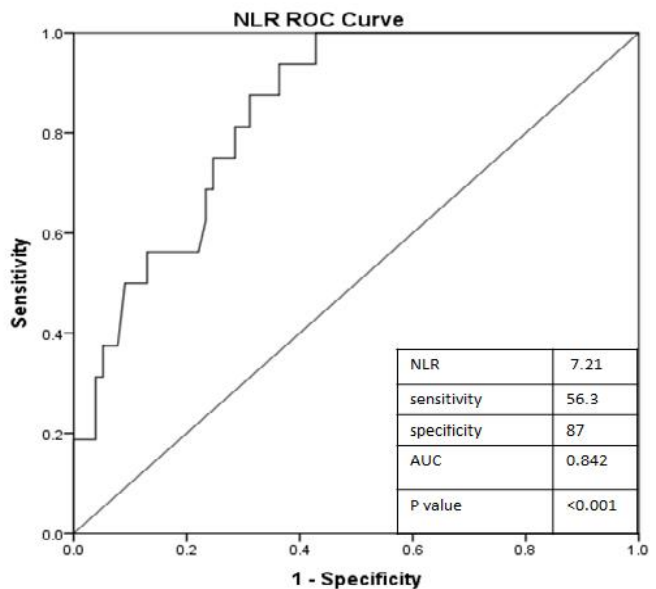
۱۶ بیمار (۱۷/۲ درصد) طی ۳۰ روز پس از مراجعه به بیمارستان درگذشتند. نسبت زنان به مردان در بیماران بقاء یافته و فوت شده به ترتیب ۳۱/۴۶ و ۶/۱۰ تعیین شد که از نظر آماری معنی دار نبود. میانگین و انحراف معیار سن بقاء یافتگان و فوت شدگان به ترتیب ۵۳/۴±۱۸/۷ سال و ۶۵/۱±۱۸/۸ سال تعیین شد که از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/027$). مشخصات همودینامیک و آزمایشگاهی بیماران در دو گروه بقاء یافته و فوت کرده در جدول یک آمده

لنفوسیت ارتباط معنی‌داری یافت شد. این معنی‌داری هم مربوط به افزایش تعداد نوتروفیل‌ها و هم مربوط به کاهش تعداد لنفوسیت‌ها بود. در مطالعه حاضر NLR به عنوان یک پیش‌بینی‌کننده مستقل رخداد فوت در بیماران با ترومبوآمبولی وریدی مطرح گردید. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که تعداد گلبول‌های سفید خون می‌تواند به عنوان یک پیش‌بینی‌کننده مستقل مرگ در دوره‌های کوتاه و بلند زمانی در بیماران قلبی - عروقی مطرح شود (۱۶ و ۱۵).

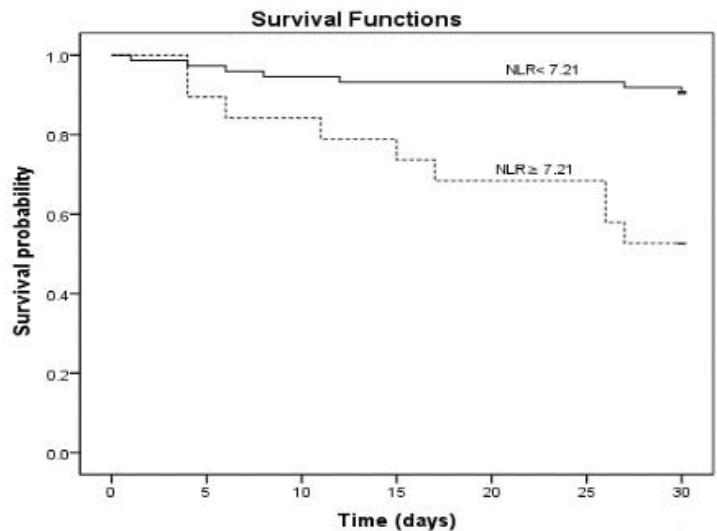
در مطالعات صورت گرفته براساس زیرگروه‌های سلولی گلبول‌های سفید خون بر نقش قابل‌اعتنای افزایش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت به عنوان یک پیش‌آگهی‌دهنده از نتایج بدتر در انواع مختلف بیماری‌های قلبی عروقی تاکید شده است. این مطالعات نشان داده‌اند که افزایش NLR پیش‌بینی‌کننده قوی‌تری برای رخداد مرگ طی بازه‌های زمانی کوتاه مدت و بلند مدت در بیماران قلبی عروقی است (۲۱-۱۷). NLR به عنوان یک مارکر سیستمیک پاسخ التهابی مطرح شده است (۲۲). در مطالعه Akpek و همکاران که روی بیماران مبتلا به انفارکتوس قلبی انجام شد؛ میان افزایش NLR و پروتئین واکنشگر C با حساسیت بالا به عنوان یک مارکر التهابی بیماری‌های قلبی - عروقی ارتباط مثبت و معنی‌داری مشاهده شد (۲۳).

در مطالعه Kayrak و همکاران میان افزایش NLR و رخداد مرگ طی ۳۰ روز پیگیری در بیماران با آمبولی ریوی ارتباط معنی‌داری یافت شد که به افزایش تعداد نوتروفیل‌ها و کاهش لنفوسیت‌ها مرتبط بود. در این مطالعه دیابت ملیتوس، فشار خون سیستولی و سن از دیگر متغیرهایی بودند که در دو گروه بقاء یافته و فوت نموده دارای اختلاف معنی‌داری با یکدیگر بودند (۱۳). مهاجرت نوتروفیل‌ها از طریق دیواره اندوتلیوم رگ‌ها به درون بافت ملتهب، از مهم‌ترین مکانیسم‌های دفاعی ایمنی ذاتی است که در پاسخ به عفونت و آسیب‌هایی که توسط اصابت ضربه، سپسیس، ایسکمی - ریپرفیوژن و دیگر بیماری‌های التهابی حاد و مزمن ایجاد می‌شود؛ عمل می‌نماید. در زمان بروز آسیب یا عفونت، نوتروفیل‌ها از مغز استخوان به جریان خون و سپس توسط مکانیسم‌هایی که شامل غلطیدن، چسبندگی و گذر از فضای بین سلولی جداره رگ می‌شود؛ از جریان خون وارد فضای خارج سلولی بافت آسیب دیده می‌گردند و بدین ترتیب اولین سطح پاسخ در محل آسیب را تشکیل می‌دهند. پس از مهاجرت به محل آسیب، نوتروفیل‌ها شروع به آزادسازی تعداد زیادی از سایتوکین‌های پیش‌التهابی، آنزیم‌های پروتئولیتیک و گونه‌های فعال اکسیژن می‌نمایند. چنانچه نفوذ و فعال‌سازی نوتروفیل‌ها در محل التهاب بیش از اندازه صورت گیرد؛ ممکن است منجر به تخریب ساختار بافت‌های سالم و غیرملتهب گردند (۲۴). همچنین نوتروفیل‌هایی که به صورت مضاعفی تله‌های خارج سلولی نوتروفیلی (Neutrophil extracellular traps: NET)

($P=0/031$) Platelet و ($HR: 1/002 (1/001-1/004)$), $P=0/011$) به عنوان پیش‌بینی‌کننده‌های مستقل مرگ و میر تعیین شدند (جدول یک). زمانی که NLR $7/21$ در این مدل رگرسیونی وارد شد؛ نسبت خطر برای NLR افزایش یافت ($HR: 3.45 (1.194-9.966)$ $P= 0.022$). دیگر پیش‌بینی‌کننده‌های مستقل بدون تغییر باقی ماندند. در حالی که CK-MB نیز معنی‌دار شد.



شکل ۱: منحنی مشخصه عملکرد سیستم در پیش‌بینی مرگ و میر با توجه به نسبت نوتروفیل به لنفوسیت



شکل ۲: وضعیت بقاء در بالا و پایین نقطه برش نمودار کاپلان مایر

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر میان رخداد مرگ طی یک ماه از زمان تشخیص ترومبوآمبولی وریدی و افزایش نسبت نوتروفیل به

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به گذشته‌نگر بودن نوع مطالعه اشاره نمود که امکان بررسی برخی متغیرها دموگرافیک و آزمایشگاهی نظیر نمایه توده بدنی، نوع و مدت درمان، پروتئین واکنشگر C به عنوان یک مارکر التهاب سیستمیک، تروپونین و فیبرینوژن و نیز گازهای خونی در همه بیماران وجود نداشت. همچنین حجم کوچک موردهای مورد مطالعه از دیگر محدودیت‌های مطالعه محسوب می‌شود که با توجه به این که مطالعه بر روی ترومبوآمبولی‌های خودبه‌خودی متمرکز بود، می‌توان از آن چشم‌پوشی نمود. هر چند مطالعه حاضر در نشان دادن ارتباط علی میان یافته‌ها ناتوان بود؛ ولی با توجه به نتایج این مطالعه و از آنجایی که شمارش کامل سلول‌های خونی از معمول‌ترین آزمایشاتی است که در هر بیمارستان و مرکز درمانی انجام می‌پذیرد؛ می‌توان از نقش NLR در زمان پذیرش، به عنوان یک پیش‌آگهی دهنده اتفاقات ناگوار بعدی در بیماران بستری شده با ترومبوآمبولی وریدی خودبه‌خودی استفاده نمود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که میان افزایش نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و افزایش خطر رخداد مرگ برای بیماران با ترومبوآمبولی وریدی خود به خودی طی دوره کوتاه زمانی ارتباط معنی‌داری وجود دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه (شماره ۱۹۰) آقای مجتبی زارع ابراهیم اباد برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته بیوشیمی بالینی از دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود. نویسندگان از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه به خاطر حمایت مالی و از کادر آزمایشگاه‌های مراکز آموزشی درمانی شهید صیاد شیرازی و پنج آذر گرگان به خاطر کمک در جمع‌آوری نمونه‌ها سپاسگزاری می‌نمایند.

References

1. Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013; 2013: 457-63. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.457
2. Heit JA. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. *Semin Thromb Hemost*. 2002 Jun; 28 Suppl 2: 3-13. doi: 10.1055/s-2002-32312
3. Deitcher SR, Carman TL. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2002 Jun; 4(3): 223-38.
4. Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, van Dijk AP, Tamsma JT, Heyning FH, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Mar; 181(5): 501-6. doi: 10.1164/rccm.200907-1141OC
5. Alpert JS, Smith R, Carlson J, Ockene IS, Dexter L, Dalen JE. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA*. 1976 Sep; 236(13): 1477-80.
6. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez

را ایجاد می‌کنند؛ ممکن است علاوه بر از بین بردن پاتوژن‌های مهاجم، موجب آسیب بافتی و انعقاد گسترده طی التهاب گردند (۲۵).

لنفوبینی در رخدادهای التهابی ناشی از افزایش آپاپتوز و نیز به‌طور ثانویه و به دنبال افزایش سطح کورتیکواستروئیدها در شرایط استرسی حادی همچون سندرم کرونری حاد و آمبولی ریوی مشاهده می‌گردد (۲۶). Pillay و همکاران نشان دادند دسته‌ای از نوتروفیل‌ها با آزادسازی موضعی هیدروژن پروکساید به درون سیناپس ایمنونولوژیکی میان نوتروفیل‌ها و سلول‌های T، تکثیر سلول‌های T را سرکوب می‌نمایند. این رویداد نیازمند بیان مارکر اینترگرین Mac-1 (M 2) در سطح نوتروفیل‌ها است (۲۷). NLR ارزش پیش‌بینی بالاتری نسبت به لوکوسیت‌های مختلف به صورت مستقل فراهم می‌آورد؛ زیرا NLR به‌خودی خود می‌تواند به‌طریق هم‌افزایی، منعکس‌کننده موارد بیشتری درباره بیماری باشد (۲۸).

در مطالعه تجربی von Brühl و همکاران فعال‌سازی مسیر خارجی انعقاد درون عروقی توسط فاکتور بافتی مشتق از لوکوسیت‌های میلوئیدی، باعث شکل‌گیری گسترده فیبرین، درون مجرای رگ گردید که از ویژگی‌های DVT است. نوتروفیل‌های موجود در ترومبوز نقش مهمی را در گسترش بعدی DVT از طریق اتصال به فاکتور XII و همچنین پشتیبانی از فعال‌سازی آن توسط رهاسازی NETها ایفا نمودند. پلاکت‌ها توسط گلیکوپروتئین Ib با سلول‌های ایمنی ذاتی مرتبط هستند و با تشدید به کارگیری لوکوسیت‌ها و تحریک انعقاد وابسته به نوتروفیل به پیشرفت DVT کمک می‌کنند (۱۲).

در مطالعه حاضر سن، گلبول‌های سفید خون، نوتروفیل، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، کراتینین کیناز نوع MB و لاکتات دهیدروژناز افزایش معنی‌دار و در مقابل لنفوسیت و پلاکت کاهش معنی‌داری در گروه فوت نموده نسبت به گروه بقاء یافته نشان داد.

7. Akgüllü Ç, Ömürlü K, Eryılmaz U, Avcil M, Da tekin E, Akdeniz M, et al. Predictors of early death in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2015 Feb; 33(2): 214-21. doi: 10.1016/j.ajem.2014.11.022
8. Ay C, Simanek R, Vormittag R, Dunkler D, Alguel G, Koder S, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the vienna cancer and thrombosis study (CATS). *Blood*. 2008 Oct; 112(7): 2703-8. doi: 10.1182/blood-2008-02-142422
9. Arram EO, Fathy A, Abdelsamad AA, Elmasry EI. Value of cardiac biomarkers in patients with acute pulmonary embolism. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2014; 63(1): 247-52. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2013.09.016
10. Kleinjan A, Bossuyt P, Cesarman-Maus G, Di Nisio M,

Kamphuisen PW, Kramer M, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients by tissue factor dependent microparticle coagulant activity, biomarkers and a clinical score. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11(2): 380-81.

11. Stewart GJ, Ritchie WG, Lynch PR. Venous endothelial damage produced by massive sticking and emigration of leukocytes. *Am J Pathol*. 1974 Mar; 74(3): 507-32.

12. von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012 Apr; 209(4): 819-35. doi: 10.1084/jem.20112322

13. Kayrak M, Erdo an HI, Solak Y, Akilli H, Gül EE, Yildirim O, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: a retrospective study. *Heart Lung Circ*. 2014 Jan; 23(1): 56-62. doi: 10.1016/j.hlc.2013.06.004

14. Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, Cetin M, Kiziltunc E, Cetin ZG, et al. The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism. *Heart Lung*. 2015 Jul-Aug; 44(4): 340-3. doi: 10.1016/j.hrtlng.2015.04.007

15. Fan X, Huang B, Lu H, Zhao Z, Lu Z, Yang Y, et al. Impact of admission white blood cell count on short- and long-term mortality in patients with type A acute aortic dissection: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct; 94(42): e1761. doi: 10.1097/MD.0000000000001761

16. Núñez J, Fácila L, Llàcer A, Sanchis J, Bodí V, Bertomeu V, et al. [Prognostic value of white blood cell count in acute myocardial infarction: long-term mortality]. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Jun; 58(6): 631-9. [Article in Spanish]

17. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008 Mar; 101(6): 747-52. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.004

18. 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 Aug; 106(4): 470-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.062

19. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte

ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2008 Sep; 395(1-2): 27-31. doi: 10.1016/j.cca.2008.04.019

20. Shah N, Parikh V, Patel N, Patel N, Badheka A, Deshmukh A, et al. Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: insights from the National Health and Nutrition Examination Survey-III. *Int J Cardiol*. 2014 Feb; 171(3): 390-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.019

21. Erturk M, Cakmak HA, Surgit O, Celik O, Aksu HU, Akgul O, et al. Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease. *J Cardiol*. 2014 Nov; 64(5): 371-6. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.02.019

22. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Oct; 88(1): 218-30. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.010

23. Akpek M, Kaya MG, Lam YY, Sahin O, Elcik D, Celik T, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012 Sep; 110(5): 621-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.041

24. Hirano Y, Aziz M, Wang P. Role of reverse transendothelial migration of neutrophils in inflammation. *Biol Chem*. 2016 Jun; 397(6): 497-506. doi: 10.1515/hsz-2015-0309

25. Cheng OZ, Palaniyar N. NET balancing: a problem in inflammatory lung diseases. *Front Immunol*. 2013 Jan; 4: 1. doi: 10.3389/fimmu.2013.00001

26. Karata MB, pek G, Onuk T, Güngör B, Durmu G, Çanga Y, et al. Assessment of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Acta Cardiol Sin*. 2016 May; 32(3): 313-20.

27. Pillay J, Kamp VM, van Hoffen E, Visser T, Tak T, Lammers JW, et al. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *J Clin Invest*. 2012 Jan; 122(1): 327-36. doi: 10.1172/JCI57990

28. Özpelit E, Akdeniz B, Özpelit ME, Tas S, Bozkurt S, Tertemiz KC, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in pulmonary arterial hypertension. *J Int Med Res*. 2015 Oct; 43(5): 661-71. doi: 10.1177/0300060515589394

Original Paper

Value of neutrophil to lymphocyte ratio in the prognosis of death of patients with venous thromboembolism

Mojtaba Zare Ebrahimabad (M.Sc)¹, Hanieh Teymoori (M.Sc)¹
Amir Houshang Poorkhani (M.D)², Naser Behnampour (Ph.D)³
Hamid Reza Joshaghani (Ph.D)^{*4}

¹M.Sc in Clinical Biochemistry, Metabolic Disorders Research Center, Department of Biochemistry and Biophysics, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ²Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ³Assistant Professor, Health Management and Development Research Center, Department of Biostatistics, Faculty of Health, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ⁴Professor, Laboratory Sciences Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Venous thromboembolism (VTE) is a common clinical condition with a mortality rate of 15-20%. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) is known as an indicator in predicting clinical outcomes in patients with various diseases and malignancies. This study was conducted to determine the value of neutrophil to lymphocyte ratio in the prognosis of death in patients with venous thromboembolism during the short term.

Methods: This retrospective cohort study was performed on 93 hospitalized patients with spontaneous venous thromboembolism in Gorgan, northern Iran during 2012-15. Demographic, blood and biochemical parameters of the patients were evaluated in the prediction of fatal outcome in a follow-up of 30 days after thrombose diagnosis.

Results: Sixteen patients (17.2%) died within 30 days. The variables of age, white blood cells, neutrophils, NLR, creatine kinase MB and lactate dehydrogenase significantly increased ($P < 0.05$), and lymphocyte also platelet significantly reduced within the occurrence of death in a short period of 30 days follow up ($P < 0.05$). A cut-off point of $7.21 \leq \text{NLR}$ had sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of 56.3%, 87%, 47.3% and 90.5%, respectively.

Conclusion: Neutrophil to lymphocyte ratio can be used as a useful biomarker in the prediction of mortality during short periods of time in VTE patients.

Keywords: Venous thromboembolism, Neutrophil to lymphocyte ratio, Survival

* Corresponding Author: Joshaghani HR (Ph.D), E-mail: joshaghani@goums.ac.ir

Received 25 Dec 2016

Revised 12 Jun 2017

Accepted 19 Jul 2017