

بررسی ارتباط بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و مورتالیته و موربیدیته بیماران دیالیزی شهر بیرجند در فالوآپ یک‌ساله: گزارش کوتاه

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۰۵ ویرایش: ۱۳۹۸/۱۲/۱۲ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۶/۳۱

زمینه و هدف: با توجه به نقش بیماری‌های قلبی و عفونت‌ها در مورتالیتی و موربیدیتی بیماران دیالیزی، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در این بیماران و نقش آن در مورتالیتی و موربیدیتی در پیگیری یک ساله بررسی شد. **روش بررسی:** این مطالعه توصیفی تحلیلی روی ۵۹ بیمار همودیالیزی مرکز بیماری‌های خاص بیرجند انجام شد. در این بیماران نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در آن‌ها اندازه‌گیری گردید و براساس آن به چهار گروه تقسیم شده و در طول یک سال از نظر میزان مورتالیتی و حوادث قلبی و عفونی پیگیری شدند. **یافته‌ها:** تفاوتی در مورتالیت، عوارض قلبی و عفونی براساس NLR وجود نداشت. متوسط NLR در بیماران با و بدون عوارض عفونی به ترتیب ۴/۲ و ۲/۶۸ بود که معنادار بود ($P=0/003$) و در بیماران با و بدون حوادث قلبی ۳/۷۳ و ۲/۴۹ بود ($P=0/02$).

نتیجه‌گیری: بروز عوارض قلبی و عفونی در بیماران دیالیزی با NLR بالاتر از ۲/۵ بیشتر از بیماران با NLR کمتر از ۲/۵ است.

کلمات کلیدی: بیماری‌های قلبی و عروقی، همودیالیز، لنفوسیت، نوتروفیل.

زینب صارمی^۱، محمد خداشناس
رودسری^{۱*}، زهرا تناکی^۲

۱- گروه داخلی، بیمارستان ولیعصر (عج)،
دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند،
بیرجند، ایران.

۲- پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

* نویسنده مسئول: خراسان جنوبی، بیرجند، خیابان
غفاری، بیمارستان ولیعصر (عج).

تلفن: ۰۵۶-۳۱۶۲۰۳۵

E-mail: mkrudrsari@gmail.com

مقدمه

نوتروفیل به لنفوسیت خون محیطی (NLR) به‌عنوان مارکری از التهاب سیستمیک، پیش‌آگهی بدخیمی ارگان‌های توپر، بیماری عروقی محیطی و سندرم کرونری حاد، یک معیار ارزان قیمت و در دسترس برای ارزیابی میزان التهاب در بیماران دیالیزی است و با CRP و اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز تومور آلفا ارتباط دارد.^{۱-۹} هدف از این پژوهش تعیین میزان نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و مارکرهاى التهابی (ESR و CRP کمی) و نقش احتمالی آن‌ها در مورتالیتی و موربیدیتی بیماران دیالیزی بیرجند در طی پیگیری یک ساله می‌باشد.

روش بررسی

این پژوهش یک مطالعه توصیفی-تحلیلی بر روی بیماران همودیالیزی شهر بیرجند در مرکز بیماری‌های خاص شهید بهشتی

نارسایی مزمن کلیوی از مشکلات بهداشتی درمانی شایع و شیوع آن به دلیل افزایش ریسک فاکتورهای مرتبط، رو به رشد است.^۱ مورتالیتی در بیماران با مراحل انتهایی نارسایی کلیوی با ریسک فاکتورهای معمول آترواسکلروز، توجیه نمی‌شود.^۲ از علل مرگ‌ومیر بالا در بیماران مزمن کلیوی، بیماری‌های قلبی-عروقی و عفونت‌ها می‌باشد.^۴ افزایش میزان مرگ‌ومیر در بیماران همودیالیزی را تا حدودی می‌توان به وضعیت التهابی مزمن و اختلال عملکرد اندوتلیال نسبت داد که از جمله با افزایش سطح فاکتور نکروز تومور آلفا و اینترلوکین ۶ و CRP مشخص می‌شود.^{۵-۸} سایر علل تشدید التهاب شامل وجود اجسام خارجی، گرفت‌های مزمن، کاتتر وریدی، مواجهه با لوله‌گذاری دیالیز، کیفیت ضعیف محلول دیالیز هستند. نسبت

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۹ بیمار با میانگین سنی $53/56 \pm 15/8$ سال، اکثراً مرد ($52/5\%$) و در گروه سنی بیشتر از ۶۰ سال بودند. متوسط زمان از شروع دیالیز $31 \pm 12/2$ ماه بود (بین هفت تا ۶۲ ماه).

نتایج Kolmogorov-Smirnov test نشان داد که متغیرهای درصد نوتروفیل به درصد لنفوسیت، پلاکت، اوره و کراتینین توزیع نرمال و سایر متغیرهای آزمایشگاهی مورد مطالعه توزیع غیرنرمال دارند. میانگین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت $2/89 \pm 1/38$ به دست آمد. کمترین و بیشترین مقدار NLR به ترتیب برابر $0/81$ و $8/72$ بود.

میزان مرگ‌ومیر در طی یک‌سال پیگیری با فراوانی سه مورد و $5/1\%$ بود. میزان بیماری قلبی-عروقی در طی یک‌سال پیگیری با فراوانی ۱۹ مورد و $32/2\%$ بود. میزان بیماری‌های عفونی در طی یک‌سال پیگیری با فراوانی کلی هشت مورد و $13/5\%$ بود که از بین بیماری‌های عفونی بیشترین فراوانی مربوط به بیماری پنومونی بود (یک مورد استئومیلیت، دو مورد عفونت کاتتر، چهار مورد پنومونی و یک مورد عفونت ادراری). نتایج حاصل از بررسی میزان مورتالیتی یک‌ساله، حوادث قلبی-عروقی در بیماران دیالیزی برحسب NLR در جدول ۱ ارایه شده است. با توجه به $P=0/21$ ارتباط معناداری بین میزان NLR و مورتالیتی به دست نیامد. بیشترین میزان مورتالیتی در گروه $NLR > 3/5$ گزارش شد. از Fisher's exact test جهت آنالیز استفاده شد و $P < 0/05$ معنادار تعریف شد. $CRP > 6$ مثبت در نظر گرفته شده است. میانگین CRP در بین موارد مرگ‌ومیر برابر $9/77 \pm 3/57$ و در بین بیمارانی که به بیماری قلبی مبتلا شدند، برابر $13/74 \pm 12/6$ و در بیماران با حوادث عفونی $13/31 \pm 7/97$ بود.

براساس نتایج به دست آمده NLR بیشترین همبستگی مثبت را با CRP و بیشترین همبستگی منفی را با هماتوکریت داشت. میانگین NLR در خانم‌ها $2/67 \pm 0/93$ و در آقایان $3/08 \pm 1/69$ بود که از نظر آماری تفاوت معناداری بین این دو مشاهده نشد ($P=0/72$). میانگین NLR در بیماران با و بدون مرگ‌ومیر به ترتیب $2/85$ و $3/49$ بود. در بیماران با و بدون عوارض قلبی-عروقی به ترتیب $3/73$ و $2/49$ و در بیماران با عوارض عفونی به ترتیب $4/2$ و $2/68$ بود. نتایج Mann-Whitney U test نشان داد که میانگین NLR در بیماران با و بدون مورتالیتی اختلاف معناداری نداشت ($P=0/13$).

است که در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بیرجند با کد Ir.bums.REC.1395.238 به تصویب رسید. زمان پژوهش از بهمن ۱۳۹۵ تا بهمن ۱۳۹۸ است. معیارهای ورود به مطالعه عبارتند از تمام بیماران دیالیزی که حداقل سه ماه از شروع دیالیزشان گذشته و هر هفته سه بار با بی‌کربنات دیالیز می‌شدند. معیارهای خروج شامل لکوپنی (گلبول سفید کمتر از $4000 \mu l$)، مصرف داروهای سرکوب‌کننده ایمنی، مصرف کورتون، آسپرین، بیماری‌های خونی، بدخیمی توپر و هماتولوژیک، بیماری‌های اتوایمیون، سن بیشتر از ۷۵ سال، بیماری کبدی مزمن، نارسایی قلبی، عفونت فعال و بروز حادثه قلبی-عروقی اخیر در سه ماه گذشته بودند.

با توجه به معیارهای خروج و انجام پیوند کلیه و در دسترس نبودن برخی بیماران، ۵۹ بیمار دیالیزی در مرکز بیماری‌های خاص شهید بهشتی و بیمارستان ولیعصر، وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، با معیار ورود و کسب رضایت برای شرکت در مطالعه، به صورت سرشماری انتخاب شدند. برای انجام آزمایشات از همان خون‌گیری‌های ماهیانه روتین در بیماران دیالیزی استفاده شد. در ابتدای پژوهش مشخصات بیماران و نتایج آزمایشات ESR، CRP کمی و سایر آزمایشات از پرونده بیماران استخراج و در چک لیست شامل متغیرهای سن، جنس، فشارخون، وزن پیش و پس از دیالیز، آزمایشات موجود در پرونده و جدول پیگیری طی یک‌سال از نظر مرگ‌ومیر و موربیدیتی قلبی و عفونی وارد شد. ارزیابی شمارش سلول‌های خون با دستگاه Sysmex KX 21N (Sysmex corporation, Hyogo, Japan) و محلول لازم از کمپانی مربوطه انجام شد.

نسبت نوتروفیل به لنفوسیت محاسبه و به چهار گروه تقسیم شد. $NLR=1-1/5$ ، $NLR=1/5-2/5$ ، $NLR=2/5-3/5$ ، $NLR > 3/5$. بیماران به مدت یک‌سال پیگیری شدند، اطلاعات مربوط به مورتالیتی و بستری بیماران از پرونده بیماران استخراج و مورتالیتی یک‌ساله و بروز حوادث ایسکمیک قلبی و عفونی ثبت شد. اطلاعات وارد SPSS software, version 21 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) گردید و ارتباط بین NLR و مورتالیتی، موربیدیتی قلبی-عروقی، عفونی و سایر اهداف طرح بررسی شد. در توصیف از جداول، نمودارها و شاخص‌های میانگین، انحراف معیار و برای آزمون فرضیه‌ها از Chi-square test یا Fisher's exact test استفاده شد. $\alpha=0/05$ به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

جدول ۱: حوادث عفونی، مرگ‌ومیر و حوادث قلبی یک‌ساله براساس NLR

بیماری عفونی	افراد با مرگ‌ومیر	بیماری قلبی	نسبت نوتروفیل به لنفوسیت
تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	
۰(۰٪)	۰(۰٪)	۰(۰٪)	۱-۱/۵
۰(۰٪)	۰(۰٪)	۵(۲۰٪)	۱/۲-۵/۵
۳(۱۸/۸٪)	۱(۶/۲٪)	۶(۳۷/۵٪)	۲/۳-۵/۵
۵(۳۵/۷٪)	۲(۱۴/۳٪)	۸(۵۷/۱٪)	>۳/۵
۱۵/۵	۳/۸۵	۷/۰۱	نتیجه تست
۰/۰۹	۰/۲۱	۰/۰۵۲	P*

*آزمون آماری: Fisher's exact test جهت آنالیز استفاده شد و $P < 0.05$ معنادار تعریف شد.

عروقی در بیمارانی که $NLR > 4/5$ داشتند بیشتر بود که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت.^{۱۳}

در مطالعه حاضر بیشترین همبستگی بین NLR با CRP به دست آمد $r = 0.34$. در مطالعه Turkmen مقدار NLR در بیماران دیالیزی ارتباط مثبتی با CRP داشت.^۹

در مطالعه حاضر، میانگین NLR در بیماران با حوادث قلبی-عروقی یا عفونی نسبت به بیماران بدون آن به طور معناداری بالاتر بود (به ترتیب $P = 0.02$ و $P = 0.03$) ولی علیرغم بالاتر بودن میانگین NLR در بیماران با مورتالیتهی اختلاف معناداری نسبت به سایر بیماران مشاهده نشد ($P = 0.13$). براساس نتایج به دست آمده میزان بروز عوارض عفونی و قلبی-عروقی در بیماران همودیالیزی که NLR بالاتر از ۲/۵ دارند بیشتر از بیماران با NLR پایین‌تر است. بین میزان مرگ‌ومیر و NLR ارتباطی یافت نشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و مارکرهاى التهابی (ESR/کمی CRP) در بیماران دیالیزی شهر بیرجند و نقش این عوامل در مورتالیتهی و موربیدیتی در طی پیگیری یک ساله" در مقطع دکترای پزشکی در سال ۱۳۹۸ با شماره ۴۵۵۰۶۶ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بیرجند اجرا شده است.

References

- Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2005;(94):S14-S8.
- Heidari B. C-reactive protein and other markers of inflammation in hemodialysis patients. *Caspian J Intern Med* 2013;4(1):611.

ولی در بیماران با حوادث قلبی-عروقی و عفونی به طور معناداری بیشتر از بیماران بدون حوادث قلبی-عروقی و عفونی بود ($P = 0.02$) اگر بیماران را براساس NLR به دو گروه کمتر و بیشتر از ۲/۵ تقسیم کنیم، میزان بروز عوارض قلبی-عروقی ($P = 0.02$) و عفونی ($P = 0.03$)، در بیماران با NLR بالاتر از ۲/۵ به میزان معناداری بیشتر از بیماران با NLR کمتر از ۲/۵ می‌باشد. ولی در مورد مورتالیته تفاوت معناداری وجود ندارد ($P = 0.23$).

بحث

در مطالعه Abe که در مورد ارتباط بین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران دیالیزی در سال ۲۰۱۵ انجام شد، میانگین $NLR = 3.72$ گزارش شد.^{۱۰} در مطالعه Ouellet میانگین $NLR = 3$ بود که NLR در بالاترین رده ($NLR > 3$) پیش‌بینی‌کننده مهمی برای مورتالیتهی بود. این نتایج در سال‌های دوم و سوم هم تایید شدند که با نتایج مطالعه حاضر در طی یک‌سال پیگیری همخوانی نداشت.^{۱۱} در مطالعه Yuan بین NLR و مورتالیتهی در بیماران نارسایی کلیه ارتباطی یافت نشد.^{۱۲} در مطالعه Lu نیز میانگین NLR در بیماران دچار مورتالیتهی بالاتر بود و میزان حوادث قلبی-

3. Ocak G, Voskamp P, van Diepen M, Halbesma N, Dekker F, editors. Cardiovascular Disease And Mortality Across Different Age Categories Of Dialysis Patients. Nephrology Dialysis Transplantation. Oxford Univ Press Great Clarendon St, Oxford Ox2 6dp, England; 2017;32.
4. Abe T, Lindholm B, Maruyama S. Neutrophil/lymphocyte ratio: A promising prognostic marker in patients with chronic kidney disease. *Inflamm Cell Signal* 2015;2(1).
5. Akchurin M, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2015;39(1-3):84-92.
6. Azdaki N, Saremi Z, Tanaki Z. Association between CA-125, ESR, and high-sensitive C-reactive protein and cardiac function in hemodialysis patients. *J Renal Inj Prev* 2018;7(4):286-91.
7. Neuen BL, Leather N, Greenwood AM, Gunnarsson R, Cho Y, Mantha ML. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2016;38(1):70-6.
8. Demir K, Avci A, Altunkeser BB, Yilmaz A, Keles F, Ersecgin A. The relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and coronary chronic total occlusions. *BMC Cardiovasc Disord* 2014;14(1):130.
9. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail* 2012;34(2):155-9.
10. Abe T, Kato S, Tsuruta Y, Sugiura S, Katsuno T, Kosugi T, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of cardiovascular events in incident dialysis patients: a Japanese prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2015;19(4):718-24.
11. Ouellet G, Malhotra R, Penne EL, Usvya L, Levin NW, Kotanko P. Neutrophil-lymphocyte ratio as a novel predictor of survival in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2016;85(4):191-8.
12. Yuan Q, Wang J, Peng Z, Zhou Q, Xiao X, Xie Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and incident end-stage renal disease in Chinese patients with chronic kidney disease: results from the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE). *J Transl Med* 2019;17(1):86.
13. Lu X, Wang S, Zhang G, Xiong R, Li H. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is a significant predictor of cardiovascular and all-cause mortality in patients undergoing peritoneal dialysis. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(2):490-9.

Relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and mortality and morbidity of dialysis patients in Birjand, a one-year old follow-up: *brief report*

Zeinab Saremi M.D.¹
Mohammad Khodashenas
Roudsari M.D.^{1*}
Zahra Tanaki M.D.²

1- Department of Internal Medicine,
Vali-e-asr Hospital, Faculty of
Medicine, Birjand University of
Medical Sciences, Birjand, Iran.
2- General Practitioner, Faculty of
Medicine, Birjand University of
Medical Sciences, Birjand, Iran.

* Corresponding author: Valiasr Hospital,
Ghaffari Ave., Birjand, South khorasan,
Iran.
Tel: +98-56-31622035
E-mail: mkrudsari@gmail.com

Abstract

Received: 24 Feb. 2020 Revised: 02 Mar. 2020 Accepted: 14 Sep. 2020 Available online: 21 Sep. 2020

Background: Chronic kidney disease is considered as one of the most common health problems in the world. High mortality and morbidity in these patients, are due to cardiovascular disease and infections. Neutrophil to lymphocyte ratio is recently known as an inflammatory marker. This study aimed to determine the ratio of neutrophil to lymphocyte count in hemodialysis patients in Birjand Special Disease Center, and its role in mortality and morbidity during one-year follow-up.

Methods: This is an analytical descriptive study that was performed on 59 End-Stage Renal disease patients referred to the dialysis department of Special Disease Center, Birjand University of Medical Sciences Birjand, Iran. The levels of neutrophil to lymphocyte ratio, erythrocyte sedimentation rate, and C reactive protein were measured and cases divided into 4 groups according to the NLR: less than 1, 1-1.5, 1.5-2.5, 2.5-3.5, and >3.5. All patients were followed up for one year to determine rate of mortality, cardiovascular and infectious events.

Results: The mean NLR was 2.89 ± 1.38 . There was no significant difference in mortality rate between groups according to NLR with $P=0.052$, also no remarkable difference in infectious and cardiovascular morbidity events in groups with $P=0.09$ and $P=0.21$, respectively. The mean NLR in patients with cardiovascular or infectious events was 4.2 and 3.75 respectively, which were notably higher than patients without cardiovascular (NLR:2.49) and infectious (NLR:2.68) events, $P=0.02$ and $P=0.03$ respectively. In the bivariate correlation analysis, NLR was positively correlated with CRP in hemodialysis patients.

Conclusion: ESRD patients with $NLR > 2.5$ have higher cardiovascular and infectious events than patients with $NLR < 2.5$ but there was no difference in mortality rate between them.

Keywords: cardiovascular diseases, hemodialysis, lymphocyte, neutrophil.