Feyz Medical Sciences Journal
2023, Volume 27, Issue 4
Pages: 360-367
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.4.360
Original Article

Diagnostic value of inflammatory biomarkers of ESR and CRP in differentiating severe and moderate cases of COVID-19 patients hospitalized in Shahid Beheshti Hospital in Kashan, Iran, in 2021

Reza Razzaghi [1], Mansooreh Momen-Heravi [1*], Reihaneh Faghihi [2], Hamidreza Nahri [3], Mohammadhasan Fallahzadeh [3], Mohammad Javad Azadchehr [1], Mohammad Javad Razaghi [4]

[1] Infectious Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan. Iran
[2] Radiologist, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
[3] General Practioner, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
[4] Postgraduate Student, Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

[*]**Corresponding author:** Mansooreh Momen-Heravi, Infectious Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran. **Email**: mansoreheravi@yahoo.com

Received: 14 September 2023 **Revised:** 23 September 2023 **Accepted:** 23 September 2023

Abstract

Background and Aim: The levels of inflammatory biomarkers ESR and CRP are significantly increased in the early stages of the Covid-19 and their levels are related to the severity of the disease. The present study was conducted to determine the diagnostic value of CRP and ESR in COVID-19.

Methods: This cross-sectional study was conducted on 287 patients with covid-19 hospitalized in Shahid Beheshti Hospital in Kashan, Iran, in 2021. A questionnaire containing demographic data, clinical symptoms, laboratory findings and final outcome was completed by reviewing the medical records and HIS system. Patients were divided into moderate and severe groups according to the severity of lung involvement in CT scan and oxygen saturation (SPO_2). The data were entered into SPSS-16 software and the ESR and CRP levels were compared between the two groups. Moreover, the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and the cut-off point were determined and the ROC curve was drawn.

Results: Out of 287 patients, 151 (52.6%) were women and 136 (47.4%) were men, and the mean age of the patients was 56.14±18.45 years. Hypertension (35.5%) was the most common underlying disease. Shortness of breath (56.8%) and cough (52.3%) were the most common clinical symptoms. In this study, 34.1% of the patients had a severe form of the disease. Finally, 18 patients (6.3%) died. ESR test with a cut-off point of 30, sensitivity of 81.6%, and specificity of 71.4% and CRP test with a cut-off point of 38, sensitivity of 84.7%, and specificity of 82.5% have the necessary accuracy to diagnose the severity of COVID-19.

Conclusion: According to the current findings, ESR with a cut-off point of 30 and CRP with a cut-off point of 38 had the necessary diagnostic accuracy to assess the severity of COVID-19. Therefore, in the initial examination of COVID-19 patients, according to the cut-off point of these two important biomarkers, severe cases of the disease should be quickly identified and the necessary treatment measures should be started as soon as possible to prevent poor outcomes.

Keywords: Diagnostic value, ESR, CRP, Cut-off point, COVID-19

Copyright© 2023. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۷، شماره ۴، مهر و آبان ۱۴۰۲
صفحات: ۳۶۷-۳۶۰
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.4.360
اصیل پژوهشی

ارزش تشخیصی بیومارکرهای التهابی ESR و CRP در افتراق موارد شدید و متوسط بیماران کووید-۱۹ بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۴۰۰

رضا رزاقی [۱]، منصوره مومن هروی [۱*]، ریحانه فقیهی [۲]، حمیدرضا نهری [۳]، محمد حسن فلاح زاده [۳]، محمد جواد آزادچهر [۱]، محمد جواد رزاقی [۴]

[۱] مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
[۲] رادیولوژیست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
[۳] پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
[۴] گروه پروتزدندان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۰۶/۲۳ **اصلاح مقاله:** ۱۴۰۲/۰۷/۱ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۲/۰۷/۱

چکیده

زمینه و هدف: سطوح بیومارکرهای التهابی ESR و CRP به طور قابل توجهی در مراحل اولیه بیماری کووید-۱۹ افزایش می‌یابد و سطوح آن با شدت بیماری مرتبط است. مطالعه حاضر برای تعیین ارزش تشخیصی CRP و ESR در بیماری کووید-۱۹ انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه مقطعی روی ۲۸۷ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۴۰۰ انجام شد. پرسشنامه حاوی اطلاعات دموگرافیک، علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی و پیامد نهایی بیمار با مرور پرونده‌های پزشکی و سیستم HIS تکمیل گردید. بیماران برحسب شدت درگیری ریه در سی تی اسکن و SPO2 به دو گروه متوسط و شدید تقسیم شدند. داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS-16 شد و میزان ESR و CRP بین دو گروه موردمقایسه قرار گرفت و حساسیت، اختصاصیت، ارزش اخباری مثبت و منفی و نقطه برش تعیین و منحنی ROC ترسیم شد.

یافته‌ها: از ۲۸۷ بیمار، ۱۵۱ نفر (۵۲/۶٪) زن و ۱۳۶ نفر (۴۷/۴٪) مرد بودند و میانگین سنی بیماران ۱۸/۴۵±۵۶/۱۴ سال بود. فشارخون بالا (۳۵/۵٪) شایعترین بیماری زمینه‌ای بود. تنگی نفس ۵۶/۸٪ و سرفه ۵۲/۳٪ شایع‌ترین علائم بالینی بودند. ۳۴/۱٪ بیماران به فرم شدید بیماری مبتلا بودند. در نهایت، ۱۸ بیمار (۶/۳٪) فوت کردند. تست ESR با نقطه برش ۳۰ و حساسیت ۸۱/۶٪، ویژگی ۷۱/۴٪ و تست CRP با نقطه برش ۳۸ و حساسیت ۸۴/۷٪، ویژگی ۸۲/۵٪ دقت لازم برای تشخیص شدت بیماری کووید-۱۹ را دارند.

نتیجه‌گیری: طبق یافته‌های مطالعه حاضر ESR با نقطه برش ۳۰ و تست CRP با نقطه برش ۳۸، دقت تشخیصی لازم برای ارزیابی شدت بیماری کووید-۱۹ را داشتند. لذا در بررسی اولیه بیماران کووید-۱۹ باتوجه به نقطه برش این دو بیومارکر مهم باید موارد شدید بیماری سریعاً شناسایی و اقدامات درمانی لازم را هرچه سریعتر برای پیشگیری از پیامدهای ناگوار آغاز کرد.

کلیدواژه‌ها: ارزش تشخیصی، ESR، CRP، نقطه برش، کووید-۱۹

*نویسنده مسئول: **منصوره مومن هروی.** پست الکترونیک: Rezarrriiii20@gmail.com
آدرس: مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

مقدمه

بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹ می‌توانند طیف وسیعی از تظاهرات بالینی از بدون علامت تا بیماری بحرانی را تجربه کنند. به طور کلی، بزرگسالان مبتلا به کووید-۱۹ را می‌توان بر اساس شدت بیماری به پنج گروه دسته‌بندی کرد. با این حال، معیارهای هر دسته ممکن است در دستورالعمل‌های بالینی و آزمایشات بالینی همپوشانی داشته باشند یا متفاوت باشند و وضعیت بالینی بیمار ممکن است در طول زمان تغییر کند. دسته‌بندی ابتلا به کووید-۱۹ بر اساس دستورالعمل کشوری به این صورت است:

- عفونت بدون علامت: مرحله قبل شروع علائم که فقط تست PCR مثبت است ولی فرد هیچ علامت بالینی ندارد.

- بیماری خفیف: افرادی که علائم و نشانه های مختلف خفیف کووید-۱۹ را دارند (مانند تب، سرفه، گلودرد، کسالت، سردرد، درد عضلانی، حالت تهوع، استفراغ، اسهال، از دست دادن چشایی و بویایی) اما تنگی نفس نداشته و درگیری ندارند. SPO_2>94% و علائم حیاتی باثبات است.

- بیماری متوسط: علائم مرحله خفیف به همراه علائم تنفسی مثل تنگی نفس، درد و فشار روی سینه با / بدون تب دارند. SPO_2:90-94% است و درگیری ریه در سی تی اسکن کمتر از ۵۰٪ است.

- بیماری شدید: افراد با علائم بیماری متوسط و تنگی نفس شدید RR≥30، SPO2<90% و درگیری ریه در سی تی اسکن بیشتر از ۵۰٪ و نیازمند استفاده از NIV.

- بیماری بحرانی: افرادی که نارسایی تنفسی علیرغم اکسیژن درمانی غیرتهاجمی، بروز نشانه‌های شوک سپتیک یا اختلالات همودینامیک و افت سطح هوشیاری و اختلال عملکرد یک یا چند ارگان دارند [۱].

تشخیص کووید-۱۹ معمولاً با استفاده از آزمایش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) از طریق سواب بینی انجام می‌شود. با این حال، به دلیل نتایج منفی کاذب در این روش، یافته های بالینی، آزمایشگاهی و تصویربرداری نیز ممکن است برای تشخیص احتمالی استفاده شود [۲]. در مطالعات متاآنالیز مختلف فاکتورهای آزمایشگاهی متعددی از جمله کاهش در تعداد لنفوسیت (TLC) و پلاکت و آلبومین، افزایش لوکوسیت و نوتروفیل، آسپارتات و آلانین آمینوترانسفراز (ALT و AST)، اوره، BUN و کراتینین، پروکلسیتونین (PCT)، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتین فسفوکیناز (CPK)، توتال بیلی‌روبین، دی‌دایمر (D-dimer)، ESR، CRP، BNP و اینترلوکین ۶ (IL6)، افزایش PT به عنوان فاکتور پروگنوسیتک در کووید-۱۹گزارش شده است [۷-۳].

پاسخ التهابی سیستمیک به سندرم حاد تنفسی شدید عفونت کروناویروس (SARS-CoV-2) یکی از پیامدهای ناشی از فعالیت کروناویروس است و اکثر بیماران بستری شده در بیمارستان مبتلا به کووید-۱۹ نشانگرهای زیستی التهابی غیرطبیعی و افزایش یافته دارند. افزایش سطح سرمی CRP، نشانگر التهاب سیستمیک، با بیماری شدید در عفونت‌های باکتریایی یا ویروسی مرتبط است. التهاب سیستمیک، به شدت با ترومبوز وریدی، نارسایی حاد کلیه، بیماری بحرانی و مرگ و میر در کووید-۱۹ مرتبط است [۸].

Tan و همکاران گزارش کردند که سطوح CRP به طور قابل توجهی در مراحل اولیه بیماری کووید-۱۹ افزایش یافته و سطح آن با شدت بیماری و درجه آسیب بافتی مرتبط است [۹].

پروتئین واکنشی C (CRP) یک پروتئین پنتامری است که توسط کبد سنتز می‌شود و سطح آن در پاسخ به التهاب افزایش می‌یابد. CRP یک پروتئین واکنش‌دهنده فاز حاد است که عمدتاً توسط عمل IL-6 بر روی ژن مسئول رونویسی CRP در طول فاز حاد یک فرآیند التهابی/عفونی القا می‌شود. CRP دارای خواص پیش‌التهابی و ضدالتهابی است. با اتصال به فسفوکولین، فسفولیپیدها، هیستون، کروماتین و فیبرونکتین در شناسایی و پاکسازی پاتوژن های خارجی و سلول‌های آسیب دیده نقش دارد. CRP می‌تواند مسیر کمپلمان کلاسیک را فعال کند و همچنین سلول‌های فاگوسیتیک را از طریق گیرنده های Fc فعال نماید تا حذف بقایای سلولی و سلول‌های آسیب‌دیده یا آپوپتوز و پاتوژن‌های خارجی را تسریع کند. همچنین می‌تواند در موارد خاص با فعال شدن سیستم کمپلمان و در نتیجه سیتوکین‌های التهابی، آسیب بافتی را بدتر نماید. در مقایسه با میزان رسوب گلبول قرمز، که یک آزمایش غیرمستقیم برای التهاب است، سطوح CRP به ترتیب با شروع و حذف محرک التهابی به سرعت افزایش و کاهش می‌یابد. افزایش مداوم سطح CRP را می‌توان در شرایط التهابی مزمن مانند عفونت‌های مزمن هم مشاهده کرد. پروتئین واکنشی C یک نشانگر تشخیصی پرکاربرد است که در درجه اول برای ارزیابی التهاب مداوم استفاده می‌شود. یک پروتئین کلیدی در پاسخ فاز حاد است، در خون طی ۶ تا ۱۰ ساعت پس از هر رویداد آسیب‌رسان بافتی ظاهر می‌شود، نیمه عمر پلاسمایی آن ۱۹ ساعت است و بدون پاسخ حافظه تولید می‌شود. اگرچه ظهور آن در خون با پاسخ‌های التهابی مداوم همراه است، اما به طور انتخابی در هیچ بافت یا اندامی حتی در بیمارانی که التهاب مداوم و برجسته دارند تجمع نمی‌یابد. برای افتراق عفونت‌های ویروسی از باکتریایی استفاده می‌شود. در عفونت‌های ویروسی بدون عارضه، سطح CRP حداقل تا ۲۰ میکروگرم در میلی‌لیتر افزایش می‌یابد، در حالی که در عفونت‌های باکتریایی، سطح آن به بیش از ۴۰ میکروگرم در میلی‌لیتر افزایش می‌یابد [۱۰].

در بین تست‌های آزمایشگاهی مورد استفاده برای ارزیابی واکنش فاز حاد منعکس کننده حالت التهابی، سرعت رسوب گلبولی (ESR) کمترین اختصاصیت را دارد و تحت تأثیر شرایط فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی متعدد قرار می‌گیرد. سرعت ته‌نشینی و رسوب گلبول‌های قرمز موجود در خون موجود در محیط

آزمایشگاهی در مدت یک ساعت و بر حسب میلی‌متر در ساعت سنجیده می‌شود. این آزمایش، اختصاصی بیماری خاصی نبوده و در اغلب بیماری‌های التهابی و مفصلی و عفونتها مقدار آن افزایش می‌یابد. از این آزمایش هم برای تشخیص و هم برای پایش اثربخشی درمان برخی بیماری‌ها مثل آرتریت تمپورال و پلی‌میالژیکا روماتیکا استفاده می‌گردد و سیر نزولی آن در حین درمان، می‌تواند نشانه مؤثر بودن درمان باشد. مقدار آن برحسب سن مختلف است و در خانم‌ها بیشتر از آقایان است [۱۱].

با توجه به پیامدهای ناگوار کووید-۱۹ به ویژه در صورت وقوع طوفان سیتوکینی و اهمیت فاکتورهای پیش‌گویی کننده پیامدهای ناگوار بیماری، در دسترس بودن سهولت و سرعت انجام بررسی بیومارکرهای التهابی CRP و ESR، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارزش تشخیصی این دو بیومارکر و تعیین نقطه برش آنها برای افتراق موارد شدید از متوسط بیماران مبتلا به کووید-۱۹ انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه مقطعی روی ۲۸۷ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ بستری در بیمارستان شهید بهشتی کاشان در سال ۱۴۰۰ انجام شد. بیماران مبتلا به کووید-۱۹ بر حسب شدت بیماری و با کسب معیارهای ورود و خروج و به روش انتخاب در دسترس وارد مطالعه شدند. پرونده ۳۴۱ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ مورد بررسی قرار گرفت که پس از پالایش و خطاگیری، داده‌های مربوط به ۲۸۷ بیمار معتبر بود و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

معیارهای ورود شامل تشخیص ابتلا به کووید-۱۹ بر اساس علایم بالینی و PCR مثبت یا درگیری ریه در سی تی اسکن و ثبت تشخیص نهایی در پرونده توسط متخصص عفونی بود. شدت بیماری بر اساس وجود هر یک از موارد زیر در نظر گرفته شد:

متوسط: علائم فلولایک، علائم گوارشی، از بین رفتن حس بویایی و چشایی+علائم تنفسی مثل تنگی نفس، درد و فشار روی سینه با یا بدون تب، SPO_2:90-94%، درگیری ریه در سی تی اسکن کمتر از ۵۰٪.

شدید: میزان تنفس بالای ۳۰ در دقیقه، SPO_2<90%، اینتوباسیون یا بستری ICU، درگیری ریه در سی تی اسکن بیشتر از ۵۰٪.

پرسشنامه حاوی اطلاعات دموگرافیک، شامل سن، جنس، شغل، و علائم بالینی و سوابق، علائم حیاتی، SPO_2 طول مدت بستری و نیاز به انتوباسیون، یافته های آزمایشگاهی و پیامد نهایی بیمار با مرور پرونده های پزشکی و سیستم HIS تکمیل گردید. سی تی اسکن ریه بیماران توسط متخصص رادیولوژی بررسی شد و بیماران برحسب شدت درگیری ریه در سی تی اسکن و SPO_2 به دو گروه متوسط و شدید تقسیم شدند. استاندارد طلایی برای تشخیص موارد شدید، درگیری ریه در سی تی اسکن بیشتر از ۵۰% و SPO_2<90% لحاظ شد.

محاسبات آماری

اطلاعات پرسشنامه‌ها وارد نرم‌افزار SPSS 16 شد. داده‌های کیفی بر اساس آنالیز کای اسکوئر و بصورت فراوانی و درصد بررسی شد. متغیرهای کمی توسط T test در صورت داشتن توزیع نرمال بررسی شد و در صورتی که توزیع نرمال نداشتند از Mann-Whitney برای آنالیز آنها استفاده گردید. برای بررسی همبستگی بین داده ها از تست همبستگی پیرسون یا اسپیرمن استفاده شد. برای تعیین ارزش تشخیصی و نقطه برش CRP و تعیین حساسیت و ویژگی آن از تحلیل سطح زیر منحنی ROC استفاده گردید. سطح معنی داری p vlalue کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

در این تحقیق رعایت صداقت و امانت، استفاده از روشهای معتبر و جدید جهت اخذ نتیجه درست، دقت در حسن استفاده از بودجه و وسایل و رعایت صداقت در تجزیه و تحلیل نتایج و محرمانه نگهداشتن اطلاعات افراد مورد بررسی و در اختیار گذاشتن نتایج به گونه‌ای که بتواند در بهبود تحقیقات دیگر مورد استفاد قرار گیرد، توجه شد. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان با کد اخلاق IR.KAUMS.MEDNT.REC.1401.236 مورد تصویب قرار گرفته است.

نتایج

از ۲۸۷ بیمار مورد مطالعه، شدت بیماری کووید-۱۹ در ۹۸ نفر (۳۴/۱ درصد) شدید و بقیه متوسط بود. یافته‌های جدول-۱ نشان می‌دهد بین دو گروه بیماران با شدت متوسط و شدید بیماری کووید-۱۹ از لحاظ سن، سابقه دیابت، سابقه بیماری کلیوی، وجود تنگی نفس، تعداد تنفس، SPO_2، WBC، Neut، Lymph، ESR، CRP و پیامد (بستری در ICU، نیاز به اینتوباسیون، مدت بستری در بیمارستان و مرگ) تفاوت معناداری وجود دارد (P<۰/۰۵) (جدول ۱).

ESR با نقطه برش ۳۰ و با حساسیت ۸۱/۶٪، ویژگی ۷۱/۴٪ و سطح زیر منحنی (AUC) ۰/۸۲۲ و ارزش اخباری مثبت ۵۹/۷٪ و ارزش اخباری منفی ۸۸/۲٪ و درست نمایی مثبت ۲/۸۶ و درست نمایی منفی ۰/۲۶ دقت لازم برای تشخیص شدت بیماری کووید-۱۹ را دارد. همچنین CRP با نقطه برش ۳۸ و با حساسیت ۸۴/۷٪، ویژگی ۸۲/۵٪ و سطح زیر منحنی ۰/۸۸۷ و ارزش اخباری مثبت ۷۱/۶ ٪ و ارزش اخباری منفی ۹۱/۲٪ درست نمایی مثبت ۴/۸۵ و درست نمایی منفی دقت لازم برای تشخیص شدت بیماری کووید-۱۹ را دارد (جدول ۲).

جدول-۱. مقایسه مشخصات بیماران موردپژوهش بین دو گروه با شدت متوسط و شدید کووید-۱۹

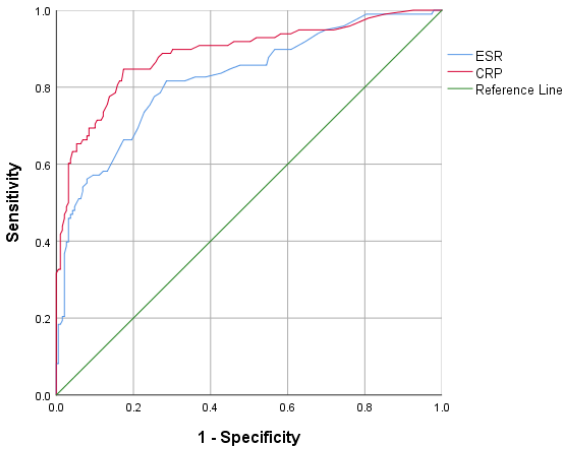
متغیر			متوسط (۱۸۹ نفر)	شدید (۹۸ نفر)	P value
جمعیت‌شناختی	جنس	مرد	۹۲ (۴۸/۷)	۴۴ (۴۴/۹)	۰/۵۴۳*
		زن	۹۷ (۵۱/۳)	۵۴ (۵۵/۱)	
	سن (سال)		۵۳/۱۸±۴۱/۱۵	۶۱/۱۷±۴۱/۹۵	۰/۰۰۰**
	ملیت	ایرانی	۱۷۸ (۹۴/۲)	۶ (۶/۱)	۰/۹۱۸*
		اتباع	۱۱ (۵/۸)	۹۲ (۹۳/۹)	
	بیماری زمینه‌ای	دیابت	۴۴ (۲۳/۳)	۳۵ (۳۵/۷)	۰/۰۲۵*
		فشار خون بالا	۶۱ (۳۲/۳)	۴۱ (۴۱/۸)	۰/۱۰۹*
		قلبی-عروقی	۴۰ (۲۱/۲)	۱۲ (۱۲/۲)	۰/۰۶۳*
		کلیه	۱ (۰/۵)	۵ (۵/۱)	۰/۰۱۹***
		کبد	۰	۰	-
		شیمی‌درمانی	۱ (۰/۵)	۱ (۱)	۱***
		رادیوتراپی	۰	۱ (۱)	۰/۳۴۱***
علائم بالینی		تنگی‌نفس	۹۳ (۴۹/۲)	۷۰ (۷۱/۴)	۰/۰۰۰*
		سرفه	۹۷ (۵۱/۳)	۵۳ (۵۴/۱)	۰/۶۵۷*
		میالژی	۳۲ (۱۶/۹)	۲۲ (۲۲/۴)	۰/۲۵۷*
		خستگی مزمن	۵۴ (۲۸/۶)	۳۹ (۳۹/۸)	۰/۰۵۴*
		گوارشی	۴۵ (۲۳/۸)	۲۳ (۲۳/۵)	۰/۹۴۹*
		عصبی	۴۳ (۲۲/۸)	۲۱ (۲۱/۴)	۰/۷۹۹*
یافته‌های بالینی		درجه حرارت	۳۷/۰±۳۷/۶۷	۳۷/۰±۴۵/۷۵	۰/۳۴۰**
		تعداد تنفس	۱۷/۲±۴۸/۶۱	۱۸/۴±۹۴/۳۱	۰/۰۰۳**
		SPO_2	۹۴/۲±۹۹/۲۹	۹۰/۵±۰۴/۵۷	۰/۰۰۰**
یافته‌های آزمایشگاهی		WBC	۵/۲±۶۸/۵۶	۷/۴±۷۴/۱۹	۰/۰۰۰**
		Neut	۶۸/۱۳±۷۹/۵۲	۷۸/۱۲±۵۹/۷۵	۰/۰۰۰**
		Lymph	۲۶/۲۰±۴۶/۱۲	۱۶/۸±۱۴/۰۹	۰/۰۰۰**
		ESR	۲۴/۱۸±۵۸/۱۷	۶۰/۳۳±۰۰/۶۰	۰/۰۰۰**
		CRP	۲۱/۲۱±۳۳/۷۷	۹۵/۶۷±۵۰/۷۷	۰/۰۰۰**
بستری در ICU			۰	۱۸ (۱۸/۴)	۰/۰۰۰***
نیاز به اینتوباسیون			۰	۲۰ (۲۰/۴)	۰/۰۰۰***
مدت بستری در بیمارستان (روز)			۵/۲±۴۸/۹۹	۹/۵±۲۱/۷۰	۰/۰۰۰***
مرگ			۰	۱۸ (۱۸/۴)	۰/۰۰۰***

- داده‌های داخل جدول به‌صورت فراوانی (درصد) یا انحراف‌معیار±میانگین گزارش شده است.

* Chi-squared test/ ** Independent t-test/ *** Fisher's exact tests

جدول-۲. نتایج ارزش تشخیصی ESR و CRP جهت تشخیص شدت بیماری کووید-۱۹

متغیر	متوسط	شدید	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-	AUC±SE (%95CI)
ESR	۲۴/۵۸±۱۸/۱۷	۶۰/۰۰±۳۳/۶۰	۳۰	۸۱/۶	۷۱/۴	۵۹/۷	۸۸/۲	۲/۸۶	۰/۲۶	۰/۸۲۲±۰/۰۲۷ (۰/۸۶۵-۰/۷۷۳)
CRP	۲۱/۳۳±۲۱/۷۷	۹۵/۵۰±۶۷/۷۷	۳۸	۸۴/۷	۸۲/۵	۷۱/۶	۹۱/۲	۴/۸۵	۰/۱۹	۰/۸۸۷±۰/۰۲۲ (۰/۹۲۱-۰/۸۴۴)



نمودار-۱. منحنی ROC مربوط به ESR و CRP جهت تشخیص شدت بیماری کووید-۱۹

بحث

با توجه به شیوع بالای کووید-۱۹ در جهان و آمار بالای مرگ و میر و از طرفی هزینه‌های بالای تست‌های تشخیصی و زمان‌بر بودن استفاده از آنها در بیمارستان‌ها به خصوص در شهرهای کوچک در زمان پاندمی در سال ۱۴۰۰، شناخت معیارهای تشخیصی سریع و پیشگویی کننده برای این بیماران امری ضروری و اجتناب‌ناپذیر به نظر می‌رسید. لذا این پژوهش با هدف تعیین ارزش تشخیصی ESR و CRP و تعیین نقطه برش در تشخیص موارد شدید و متوسط کووید-۱۹ بیماران بستری انجام شد. نتایج نشان داد که CRP با نقطه برش ۳۸ و با حساسیت ۸۴/۷٪، ویژگی ۸۲٪/۵ و سطح زیر منحنی ۰/۸۸۷ دقت لازم برای تشخیص شدت بیماری کووید-۱۹ را دارد.

در مطالعه‌ای که Bao و همکاران برای مقایسه یافته‌های آزمایشگاهی بیماران مبتلا به وضعیت شدید و غیرشدید کووید-۱۹ انجام دادند، مشخص شد که موارد شدیدتر دارای سطوح بالاتری از لکوسیت، نوتروفیل، CRP و ESR و دی‌دایمر و همچنین سطوح پایین‌تری از لنفوسیت‌ها، ائوزینوفیل، مونوسیت، هموگلوبین، پلاکت و آلبومین بودند. برخی از بررسی‌های آزمایشگاهی خاص می‌توانند پیشرفت کووید-۱۹ را پیش‌بینی کنند، به ویژه لنفوسیت‌ها، CRP، PCT، ALT، AST، LDH، D-dimer، سلول‌های CD4 T و IL6 که یافته‌های ارزشمندی را برای پیش بینی وخامت بیماری ارائه می‌دهند [۱۲]. نتایج این مطالعه با مطالعه ما مشابه بوده و نشان می‌دهد CRP برای پیشگویی پیامدهای بالینی بیماری کووید-۱۹ ارزشمند است. در مطالعه‌ای دیگر Zhang و همکاران در سال ۲۰۲۰ در ووهان چین روی ۱۴۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹ از جمله ۵۸ مورد شدید انجام دادند، CRP در گروه پیشرفته در مقایسه با گروه بهبود/تثبیت به طور قابل توجهی افزایش یافته بود. نتایج نشان داد که افزایش سطح دی دایمر همراه با افزایش سطح پروکلسی تونین و CRP می‌تواند به پزشکان کمک کند تا به طور مؤثر بین موارد شدید و غیرشدید کووید-۱۹ تمایز قائل شوند [۱۳]. در مطالعه Wang و همکاران نیز حدود ۷/۷٪ (۲۰۹/۱۶) از بیماران بالغ مبتلا به کووید-۱۹ غیرشدید پس از پذیرش به بیمارستان به حالت شدید پیشرفت کردند. در مقایسه با بیماران غیرشدید، این بیماران سطوح بسیار بالاتری از CRP داشتند و تجزیه و تحلیل رگرسیون نشان داد که CRP به طور قابل توجهی با تشدید بیماری کووید-۱۹، با ناحیه زیر منحنی ۰/۸۴۴ و مقدار آستانه مطلوب ۲۶/۹ میلی گرم در لیتر مرتبط است و CRP می‌تواند یک نشانگر ارزشمند برای پیش‌بینی احتمال تشدید بیماران بالغ مبتلا به کووید-۱۹ با آستانه مطلوب ۲۶/۹ میلی‌گرم در لیتر باشد [۱۴]. در مطالعه صادقی‌حدادزواره نسبت بیماران با افزایش سطح CRP در موارد شدید به طور قابل توجهی بیشتر از بیماران غیرشدید بود. تجزیه و تحلیل منحنی ROC نشان داد که CRP می‌تواند به عنوان یک عامل مستقل در پیش‌بینی شدت کووید-۱۹ استفاده شود. همچنین، بیماران با CRP >64.75 میلی‌گرم در لیتر احتمال بیشتری داشت که دچار عوارض شدید شوند [۱۵]. در مطالعه Chen سطح زیر منحنی ROC ۰/۸۹۸ بود. سطح بالاتر CRP پلاسما نشان دهنده پنومونی شدید کووید-۱۹ و طول مدت طولانی‌تر بیماران بستری بود و سطح CRP پلاسما با شدت پنومونی کووید-۱۹ ارتباط مثبت داشت. این یافته‌ها توانست به تشخیص بیماران مبتلا به پنومونی متوسط تا شدید کووید-۱۹ از بیماران خفیف کمک کند [۱۶]. سطح زیر منحنی در مطالعه حاضر تقریباً مشابه مطالعات ذکر شده است ولی مقدار آستانه مطلوب و کمی متفاوت می‌باشد که علت تفاوت اندک در نتایج مطالعات می‌تواند به علت تفاوت در تکنیک‌های آزمایشگاهی یا تفاوت در زمان نمونه‌گیری باشد که بر نتیجه آزمایشات تاثیرگذار بوده است.

در مطالعه Wang و همکاران نقطه برش پایین‌تر و در مطالعه صادقی‌حدادزواره نقطه برش بالاتر از مطالعه حاضر می‌باشد که شاید دلیل آن تفاوت نوع مطالعه و بیماران مورد بررسی و تکنیک‌های آزمایشگاهی باشد [۱۴،۱۵]. در مطالعه Tan و همکاران سطح هر دو بیومارکر با درگیری ریه در سی‌تی اسکن و اسکور سی‌تی ارتباط مستقیم داشت [۹]. بر اساس یک متاآنالیز انجام شده بیماران کووید-۱۹ که در طول پیگیری جان خود را از دست دادند، سطوح بالاتری از تعداد گلبول‌های سفید خون، CRP، پروکلسی‌تونین، ESR و اینترلوکین ۶ نسبت به بازماندگان داشتند [۶]. کووید-۱۹ شدید نسبت به یک بیماری خفیف با سطوح بالاتر نشانگرهای التهابی همراه است، بنابراین ردیابی این نشانگرها ممکن است به شناسایی زودهنگام یا حتی پیش‌بینی پیشرفت بیماری کمک کند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ESR با نقطه برش ۳۰ و با حساسیت ۸۱/۶٪، ویژگی ۷۱/۴٪ و سطح زیر منحنی (AUC) ۰/۸۲۲ دقت لازم برای تشخیص شدت بیماری کووید-۱۹ را دارد. میزان پدیده فیزیکی شیمیایی ESR که توسط پاسخ فاز حاد التهابی

تحریک می‌شود در موارد شدید کووید -۱۹ بیشتر است. بر اساس نتایج تجزیه و تحلیل تلفیقی، تفاوت آماری معنی‌داری در مقادیر ESR بین موارد شدید و غیرشدید کووید -۱۹ وجود دارد [۱۷]. در مطالعات متاآنالیز مختلف Zeng و همکاران، قهرمانی و همکاران، Elshazli و همکاران و Izcovich و همکاران ذکر شده که فاکتورهای هماتولوژیک و ایمنولوژیک متعدد می‌تواند برای ارزیابی ریسک پیشرفت و اداره موثر بیماران کووید-۱۹ مفید باشند، این مطالعات ارتباط نشانگرهای التهابی با شدت کووید-۱۹ را نشان داده‌اند. اندازه‌گیری نشانگرهای التهابی ممکن است به پزشکان برای ارزیابی شدت بیماری و پیش‌آگهی کووید-۱۹ و تنظیم استراتژی‌های مدیریتی برای درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کمک کنند [۶-۳].

مطالعه حاضر هرچند با حجم نمونه کم، نشان داد که موارد شدید کووید-۱۹ با افزایش مشخص بیومارکرها نسبت به موارد غیرشدید همراه است که منعکس‌کننده پاسخ التهابی شدیدتر و تولید پروتئینهای فاز حاد است و از این بیومارکرها می‌توان به عنوان یک عامل پیشگویی کننده برای پیشرفت بیماری کووید-۱۹ و به کارگیری سریعتر اقدامات پیشگیری استفاده کرد.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه گذشته‌نگر بودن مطالعه و عدم ثبت دقیق اطلاعات برخی بیماران در پرونده‌ها یا عدم امکان مشاهده سی تی اسکن برخی بیماران به علت انجام سی تی اسکن در مراکز تصویربرداری خصوصی شهر قبل از بستری و عدم‌همخوانی میزان درگیری سی‌تی اسکن با میزان SPO_2 برای تفکیک موارد شدید و متوسط بود که این مساله منجر به حذف این بیماران از مطالعه و جایگزین سازی موارد دیگر شد.

نتیجه‌گیری

تست ESR با نقطه برش ۳۰ و حساسیت ۸۱/۶٪، ویژگی ۷۱٪/۴ و تست CRP با نقطه برش ۳۸ و حساسیت ۸۴,۷٪، ویژگی ۸۲,۵٪ دقت لازم برای تشخیص شدت بیماری کووید-۱۹را دارد. لذا در بررسی اولیه بیماران کووید-۱۹ ممکن است بتوان از این دو بیومارکر مهم برای شناسایی موارد شدید بیماری و اتخاذ اقدامات درمانی لازم استفاده کرد.

تشکر و قدردانی: نویسندگان از پرسنل واحد فناوری اطلاعات سلامت بیمارستان بهشتی و واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی تشکر و قدردانی می‌نمایند. این مطالعه ماحصل پایان نامه دکترای عمومی رشته پزشکی بوده و در کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان با کد اخلاق IR.KAUMS.MEDNT.REC.1401.236 تصویب شده است.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Guide to the diagnosis and treatment of Covid-19 at the levels of providing outpatient and inpatient services. 12th.2023 Ministry of Health, Treatment and Medical Education
2. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. Jama. 2020; 323(18): 1843-4 doi:10.1001/jama.2020.3786 PMid:32159775 PMCid:PMC7066521
3. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, Deng G. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020; 96: 467-474 doi:10.1016/j.ijid.2020.05.055 PMid:32425643 PMCid:PMC7233226
4. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res. 2020; 25(1):30. doi:10.1186/s40001-020-00432-3 PMid:32746929 PMCid:PMC7396942
5. Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin MN, et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. PLoS One 2020; 15(8): e0238160. doi:10.1371/journal.pone.0238160 PMid:32822430 PMCid:PMC7446892
6. Hamedchaman N, Riahy S, Delpisheh A, Najafzadeh Y. Exercise during coronavirus pandemic: two sides of the same coin-intensity-specific effect of physical training on innate and acquired immune system of human. Novel Clin Med 2023; 2(2): 102-108. doi: 10.22034/ncm.2023.381369.1066
7. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Marzio MAL, Agnoletti C, Bengolea A, et al. PLoS One. 2022 17(5): e0269291. doi:10.1371/journal.pone.0269291 PMid:35617192 PMCid:PMC9135219
8. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. Eur Heart J. 2021;42(23):2270-9 doi:10.1093/eurheartj/ehaa1103 PMid:33448289 PMCid:PMC7928982
9. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. J Med Virol. 2020;92(7):856-62 doi:10.1002/jmv.25871 PMid:32281668 PMCid:PMC7262341

10. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. Front Immunol. 2019;10:943. doi:10.3389/fimmu.2019.00943 PMid:31114584 PMCid:PMC6503050

11. Lapić I, Rogić D, Plebani M. Erythrocyte sedimentation rate is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1146-1148. doi:10.1515/cclm-2020-0620 PMid:32386190

12. Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, Chen W, Gu B. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. Clin Chim Acta. 2020;509:180-94. doi:10.1016/j.cca.2020.06.009 PMid:32511971 PMCid:PMC7274996

13. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020;75(7):1730-41 doi:10.1111/all.14238 PMid:32077115

14. Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. Open Forum Infect Dis. 2020;7(5):153. doi:10.1093/ofid/ofaa153 PMid:32455147 PMCid:PMC7197542

15. Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Bayani M, Shokri M, Ebrahimpour S, Babazadeh A, Mehraeen R, et al. C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in COVID-19 Patients. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2021; 2021: 5557582. doi:10.1155/2021/5557582 PMid:33968148 PMCid:PMC8083820

16. Chen W, Zheng KI, Liu S, Yan Z, Xu C, Qiao Z. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020; 19(1): 18. doi:10.1186/s12941-020-00362-2 PMid:32414383 PMCid:PMC7227180

17. Lapić I, Rogić D, Plebani M. Erythrocyte sedimentation rate is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. Clin Chem Lab Med. 2020; 58(7):1146-1148. doi:10.1515/cclm-2020-0620 PMid:32386190

How to Cite this Article:
Razzaghi R, Momen-Heravi M, Faghhi R, Nahri HR, Fallahzadeh MH, Azadchehr MJ, et al. Diagnostic value of inflammatory biomarkers of ESR and CRP in differentiating severe and moderate cases of covid-19 patients hospitalized in Shahid Beheshti Hospital in Kashan, Iran, in 2021. Feyz Med Sci J. 2023; 27(4): 360-7. doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.4.360