

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

Sistemiški inflamatorni indeks, odnos broja neutrofilnih granulocita i limfocita i C-reaktivni protein kod dece sa SARS-CoV-2 infekcijom

Systemic Inflammation Index, Neutrophil Lymphocyte Ratio and C-reactive Protein in Children with SARS-CoV-2 Infection

Dejan Dobrijević^{1,2}, Jasmina Katanić^{1,2}, Nataša Kaćanski-Radenović¹, Maja Samardžić-Lukić¹, Goran Rakić^{1,2}, Jelena Antić^{1,2}

1 Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine Novi Sad, Srbija

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Srbija

Sadržaj **Uvod.** Osnovni laboratorijski testovi daju značajan doprinos kliničkoj proceni pacijenata sa infekcijom izazvanom novim koronavirusom (SARS-CoV-2). Usled inflamacije i destrukcije tkiva koje izaziva SARS-CoV-2, hematološki indeksi, kao što su sistemiški inflamatorni indeks (SII) i odnos broja neutrofilnih granulocita i limfocita (NLR), mogu biti od značaja kao indikatori jačine inflamacije.

Cilj rada. Cilj rada jeste utvrditi u kojoj meri promene u vrednostima za SII i NLR prate promene u vrednostima za C-reaktivni protein (CRP) kod dece sa SARS-CoV-2 infekcijom.

Metode rada. Sprovedena je retrospektivna studija od 42 pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom u periodu od aprila 2020. do januara 2021. godine na Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu, Srbija. Analizirane su vrednosti za SII, NLR i CRP. Spirmanov koeficijent korelacije korišćen je kao mera povezanosti među varijablama. Statistički značajnim su smatrane vrednosti $p < 0,05$.

Rezultati. Utvrđeno je da postoji statistički značajna, pozitivna korelacija umerenog intenziteta između SII i CRP ($p < 0,01$; $R^2 = 0,525$). Između NLR i CRP takođe je utvrđeno postojanje statistički značajne, pozitivne korelacije umerenog intenziteta ($p = 0,005$; $R^2 = 0,447$). Između SII i NLR je utvrđena statistički značajna, pozitivna korelacija veoma jakog intenziteta ($p < 0,001$; $R^2 = 0,932$).

Zaključak. SII i NLR vrednosti pokazuju značajnu, pozitivnu korelaciju sa CRP vrednostima kod pedijatrijskih pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom te postoji mogućnost da se koriste kao dodatni markeri stepena inflamacije kod ovih pacijenata.

Ključne reči: COVID19, SARS-CoV-2, C-reaktivni protein, sistemiški inflamatorni indeks

Summary **Introduction.** Baseline laboratory parameters play an important role in the assessment and management of patients with novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection. Due to inflammation and tissue destruction caused by SARS-CoV-2, hematological indices, such as systemic inflammatory index (SII) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), might be important as the indicators of the degree of inflammation.

Objective. This study was aimed to investigate the strength of the linear relationship between SII, NLR and C-reactive protein (CRP) in children with SARS-CoV-2 infection.

Methods. A retrospective study was carried out on 42 cases of SARS-CoV-2 infection from April 2020 to January 2021 at the Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina in Novi Sad, Serbia. SII, NLR and CRP values were analyzed. The Spearman's correlation coefficient was used to measure the correlation between the variables. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results. A moderate positive correlation has been found between SII and CRP ($p < 0.01$; $R^2 = 0.525$). A moderate positive correlation has been found between NLR and CRP ($p = 0.005$; $R^2 = 0.447$). A very strong positive correlation has been found between SII and NLR ($p < 0.001$; $R^2 = 0.932$).

Conclusion. Our analysis shows that the correlation between SII and CRP, as well as between NLR and CRP, is significant in children with SARS-CoV-2 infection. Therefore, SII and NLR could be used as additional markers of the degree of inflammation.

Keywords: COVID19, SARS-CoV-2, C-reactive protein, systemic inflammatory index

Uvod

Aktuelna pandemija izazvana novim korona-virusom (SARS-CoV-2) je najveći javnozdravstveni problem sa brojem registrovanih slučajeva koji prevazilazi 418 miliona i preko pet miliona smrtnih slučajeva (1,2). Inicijalni klinički simptom bolesti izazvane SARS-CoV-2 infekcijom (COVID19) bila je pneumonija. Nakon toga su počeli da se pojavljuju i COVID-19 pacijenti sa gastrointestinalnim tegobama kao što su mučnina, povraćanje i proliv. Asimptomatske infekcije su veoma česte, naročito među malom i školskom decom i igraju značajnu ulogu u širenju bolesti (2,3).

Pravovremena dijagnoza igra ključnu ulogu u efikasnom zbrinjavanju COVID19 pacijenata. Lančana reakcija polimeraze (PCR) predstavlja zlatni standard u identifikaciji SARS-CoV-2 infekcije. Zbog pogodnosti upotrebe u rutinskom radu, u mnogim zemljama su u upotrebi brzi antigeni testovi (4).

Osnovni laboratorijski testovi daju značajan doprinos kliničkoj proceni ovih pacijenata. C-reaktivni protein (CRP) je značajan klinički biomarker inflamacije i infekcije. Kod ovih pacijenata je povišen usled inflamacije i destrukcije tkiva koje izaziva SARS-CoV-2 (5). Hematološki indeksi, kao što su sistemski inflamatorni indeks (SII) i odnos broja neutrofilnih granulocita i limfocita (NLR), predstavljaju važne indikatore u proceni težine bolesti, a mogu imati i prognostički značaj kod pacijenata sa pneumonijom (5,6).

Podaci o ovim biomarkerima inflamacije se u literaturi uglavnom nalaze u istraživanjima sprovedenim nad odraslom populacijom. Rezultata o alteracijama ovih indikatora inflamacije u pedijatrijskoj populaciji ima veoma malo, a takođe se u značajnoj meri razlikuju među autorima (7).

Cilj rada

Cilj rada jeste utvrditi u kojoj meri promene u vrednostima za SII i NLR prate promene u vrednostima za CRP kod dece sa SARS-CoV-2 infekcijom.

Metode rada

Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 42 pacijenta uzrasta do 18 godina, oba pola sa potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom, hospitalizovanih u periodu od aprila 2020. godine do januara 2021. godine na Odeljenju izolacije Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu.

Analizirane su sledeće varijable: pol, uzrast, vrednosti za CRP, SII i NLR. SII je računat po sledećoj formuli: (broj neutrofilnih granulocita × broj trombocita) / broj limfocita. NLR je računat po sledećoj formuli: broj neutrofilnih granulocita / broj limfocita. Podaci su dobijeni uvidom u laboratorijski informacioni sistem Odeljenja za laboratorijsku dijagnostiku. Kompletna krvna slika pacijenata, uključujući CRP, je analizirana na hematološkom brojaču Pentra MS CRP (Horiba, Japan).

Za analizu varijabli su korišćene metode deskriptivne i inferencijalne statistike. Metodama deskriptivne statistike je

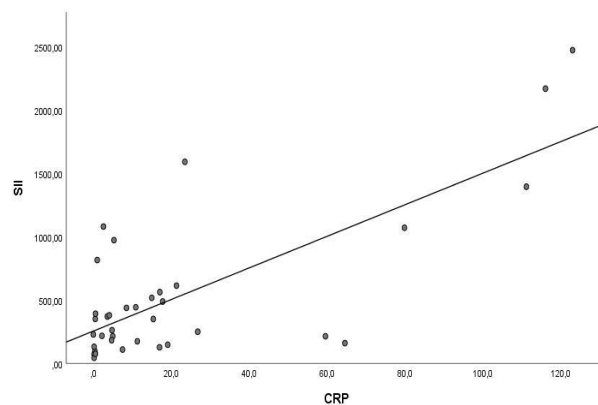
određena starosna i polna struktura uzorka. Normalnost distribucije ispitana je Šapiro-Vilkovim testom. Spirmanov koeficijent korelacije korišćen je kako bismo utvrdili u kojoj meri promene na jednoj varijabli prate promene na drugoj. Statistički značajnim su smatrane vrednosti $p < 0,05$. Statistička obrada podataka je vršena uz pomoć statističkog softvera SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), verzija 26.0. Istraživanje je odobreno od strane Etičke komisije Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu.

Rezultati

U periodu od aprila 2020. godine do januara 2021. godine na Odeljenju izolacije Klinike za pedijatriju Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine hospitalizovano je ukupno 42 pacijenta. Prosečna starost ipitanika iznosila je 5,24 godine. Udeo ispitanika ženskog pola bio je 57,1% prosečnog uzrasta 6,12 godina. Udeo ispitanika muškog pola bio je 42,9% prosečne starosti 4,07 godina.

Centralna vrednost za SII iznosila je 380, dok je interkvartilni opseg iznosio 232,97 – 1921,79. Centralna vrednost za NLR iznosila je 1,46, dok je interkvartilni opseg iznosio 0,5 – 6,42. Centralna vrednost za CRP bila 10,9 mg/L, dok je interkvartilni opseg iznosio 15,86 – 61,43 mg/L. Šapiro-Vilkovim testom utvrđeno je da raspodela sve tri varijable odstupa od normalne.

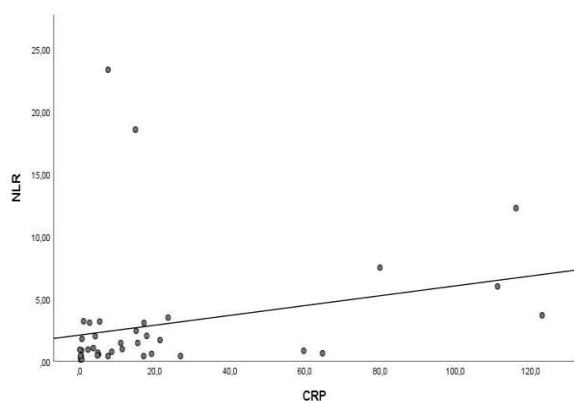
Kao mera povezanosti korišćen je Spirmanov koeficijent korelacije. Utvrđeno je da postoji statistički značajna, pozitivna korelacija umerenog intenziteta između SII i CRP ($p < 0,01$; $R^2 = 0,525$) (Grafik 1).



Grafikon 1. Korelacija između sistemskog inflamatornog indeksa (SII) i C-reaktivnog proteina (CRP)

Graph 1. Correlation between systemic inflammatory index (SII) and C reactive protein (CRP)

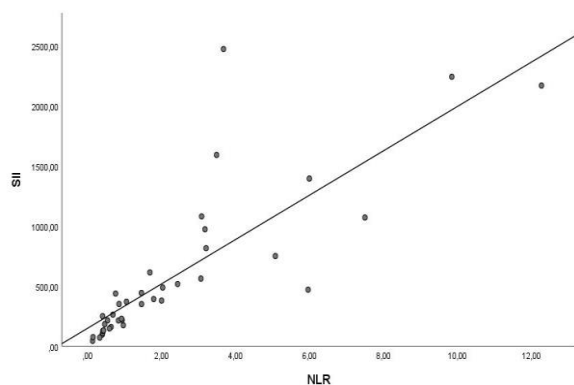
Između NLR i CRP takođe je utvrđeno postojanje statistički značajne, pozitivne korelacije umerenog intenziteta ($p = 0,005$; $R^2 = 0,447$) (Grafik 2).



Grafikon 2. Korelacija između odnosa broja neutrofilnih granulocita i limfocita (NLR) i C-reaktivnog proteina (CRP)

Graph 2. Correlation between neutrophil and lymphocyte ratio (NLR) and C reactive protein (CRP)

Između SII i NLR je utvrđena statistički značajna, pozitivna korelacija veoma jakog intenziteta ($p < 0,001$; $R^2 = 0,932$) (Grafik 3).



Grafikon 3. Korelacija između sistemskog inflamatornog indeksa (SII) i odnosa broja neutrofilnih granulocita i limfocita (NLR)

Graph 3. Correlation between systemic inflammatory index (SII) and neutrophil and lymphocyte ratio (NLR)

Diskusija

Uzimajući u obzir globalnu epidemiologiju i potencijalno veoma tešku kliničku sliku COVID-19, brzo i efikasno zbrinjavanje ovih pacijenata je ključno. Brojne studije su pokazale da je prekomerna produkcija citokina, takozvana citokinska oluja, odgovorna za razvoj teških formi COVID-19 (8-10). Međutim, rutinsko određivanje nivoa različitih hemokina, interferona, interleukina, limfokina i faktora tumorske nekroze nije pogodno za svakodnevnu kliničko-laboratorijsku praksu, a predstavlja i veliki trošak za zdravstveni sistem, koji je zbog aktuelne pandemije već preopterećen. Postavlja se pitanje upotrebe dodatnih markera inflamacije, pored opšteupotrebljivanih kao što su CRP i prokalcitonin (11).

SII i NLR su preračunate vrednosti koje se dobijaju iz parametara kompletne krvne slike: apsolutnog broja neutrofilnih granulocita, apsolutnog broja limfocita i broja trombocita, i mogu ukazivati na stepen inflamacije, a takođe biti i od prognostičkog značaja (6,12).

SII je marker korišćen primarno za praćenje pacijenata u sepsi, kao i pacijenata sa mikrocelularnim karcinomom pluća (13). Usul i sar. (14) su potvrdili da SII može imati značaja u proceni pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom. U našoj studiji je utvrđena statistički značajna, pozitivna korelacija između vrednosti za SII i CRP kod dece sa SARS-CoV-2 infekcijom.

NLR je marker primarno korišćen za procenu težine bakterijske infekcije i kao biomarker od prognostičkog značaja kod pacijenata sa pneumonijom. Novije studije pokazuju da ima značaja u proceni težine inflamacije kod COVID-19 pacijenata (15,16). Tiwari i sar. (17) su u svom istraživanju utvrdili povišene vrednosti ovog markera kod 27,3% pedijatrijskih pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom. Poredeći vrednosti u pedijatrijskoj i populaciji odraslih COVID-19 pacijenata nisu utvrdili statistički značajne razlike. U našoj studiji je utvrđena statistički značajna, pozitivna korelacija između vrednosti za NLR i CRP kod dece sa SARS-CoV-2 infekcijom.

Statistički značajna, pozitivna korelacija veoma visokog intenziteta između SII i NLR vrednosti kod pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom ukazuje na visok procenat zajedničke varijanse te se oba mogu koristiti relativno jednako.

S obzirom da su SII i NLR preračunate vrednosti koje nisu u rutinskoj upotrebi, potrebno je sprovesti studije na većem broju ispitanika sa kontrolnom grupom zdravih ili COVID-negativnih pacijenata sa respiratornim i COVID-sličnim tegobama, kako bi se utvrdile tačne granične („cut-off“) vrednosti.

Zaključak

SII i NLR vrednosti pokazuju značajnu, pozitivnu korelaciju sa CRP vrednostima kod pedijatrijskih pacijenata sa SARS-CoV-2 infekcijom te postoji mogućnost da se koriste kao dodatni markeri stepena inflamacije kod ovih pacijenata.

Literatura

1. COVID-19 coronavirus pandemic. 2022. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed in 2022 (Feb 18).
2. Dhama K, Khan S, Tiwari R. et al. Coronavirus Disease 2019-COVID 19. Clin Microbiol Rev. 2020;33(4):e00028-20.
3. Huang C, Wang Y, Li ., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
4. Ma H, Hu J, Tian J. et al. A single-center, retrospective study of COVID-19 features in children: a descriptive investigation. BMC Med. 2020;18(1):123.
5. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. J Med Virol. 2020;92:2409-11.

6. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clin Barc.* 2020;155(4):143-51.
7. Garcíá-Tardón N, Abbes AP, Gerrits A, Slingerland RJ, Den Besten G. Laboratory parameters as predictors of mortality in COVID-19 patients on hospital admission. *J Lab Med.* 2020;44(6):357-9.
8. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;26;382(13):1199-207.
9. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1063-9.
10. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1135-8.
11. Mardani R, Vasmehjani AA, Zali F, et al. Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):4-8.
12. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Médecine Mal Infect.* 2020;50(4):332-4.
13. Jiehao C, Jin X, Daojiong L, et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: Clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1547-51.
14. Usul E, San I, Bekgöz B, Sahin A. Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room. *Biomark Med.* 2020;14(13):1207-15.
15. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97(1):7-12.
16. Dobrijević D, Vučković B, Katanić J, Rakić G, Antić J, Čabarkapa V. Hematological parameters in children with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Med Pregl.* 2020;73(11-12):337-42.
17. Tiwari DN, Nath DD, Madan DJ, et al. Novel Insights into the Hematological Parameter Abnormalities in Pediatric COVID-19 Cases: Observation from A Preliminary Study of 11 Pediatric COVID-19 Cases in A Tertiary Care Center of North India. *Saudi J Pathol Microbiol.* 2020;5:276-84.

Primljen/Received: 19.2.2022.
Prihvaćen/ Accepted: 10.3.2022.

Correspondance to:

Dr Dejan Dobrijević
21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 10
Mail: dobrijevich@gmail.com; dejan.dobrijevic@izzzdiovns.rs
