



# VRIJEDNOST LIMFOCITA KAO PREDIKTOR LOŠEG ISHODA KOD COVID-19

Goran Barić,  
Klinika intenzivne medicine za  
nehirurške grane,  
Univerzitetski klinički centar Republike  
Srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina

## Apstrakt

**Uvod / Cilj:** Koronavirus predstavlja novi sojvirusa koji je u kratkom vremenskom periodu zadobio pandemijske razmjere. Virus dovodi do razvoja COVID-19 bolesti, koja u većini slučajeva ima blažu kliničku sliku i povoljan ishod. Nažalost, u manjem broju slučajeva zahtijeva hospitalni tretman, određeni broj tih pacijenata razvija respiratornu insuficijenciju i potrebu za nekim od vidova podrške disanja. Kod navedenih pacijenata bolest se karakteriše sa izraženim i neuravnoteženim upalnim odgovorom, što se pored kliničke slike i radioloških nalaza, jednostavno može detektovati i pratiti laboratorijskom dijagnostikom. Cilj ovog rada jeste da se utvrdi da li apsolutni broj limfocita ima prediktivni značaj na ishod bolesti.

**Metodologija:** Radi se o retrospektivnoj opservacionoj studiji provedenoj u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske u Banja Luci, na odjeljenju Klinike intenzivne medicine za nehirurške grane. Obuhvaćen je vremenski okvir od 1. novembra do 31. decembra 2021. godine. U studiji su učestvovali adultni pacijenti oba pola koji su imali potvrđenu COVID-19 bolest sa RT-PCR testom pozitivnim na SARS CoV2 RNK, i koji su zahtijevali neki od vidova podrške disanja. Ishod je definisan kao pozitivan (preživjeli) i kao negativan (preminuli). Kriterijum za ulazak u studiju ispunjavalo je 100 pacijenata. Za ispitivanje uzimala se apsolutna vrijednost limfocita evidentirana u laboratorijskom nalazu naprijemu pacijenta u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane. **Rezultati:** Laboratorijski nalaz limfocita je analiziran unutar dvije grupe preživjelih i preminulih, te je uočena značajnost (p-value <0,001). Prosječna starost ispitanika bila je 65 godina, sa 60 slučajeva muškog pola. Negativan ishod evidentiran je kod 53 ispitanika.

**Zaključak:** Apsolutna vrijednost limfocita iz laboratorijske analize uzorkovane naprijemu u jedinice intenzivnog liječenja može se, uz ranije komorbiditete, koristiti kao prediktor lošeg ishoda kod teške forme COVID-19.

**Ključne riječi:** koronavirus, COVID19, limfociti, ishod

Kontakt:  
Goran Barić  
tel.: + 387 65 607 234  
e-mail:  
goran.baric.trec ciklus@student.med.unibl.org

## UVOD

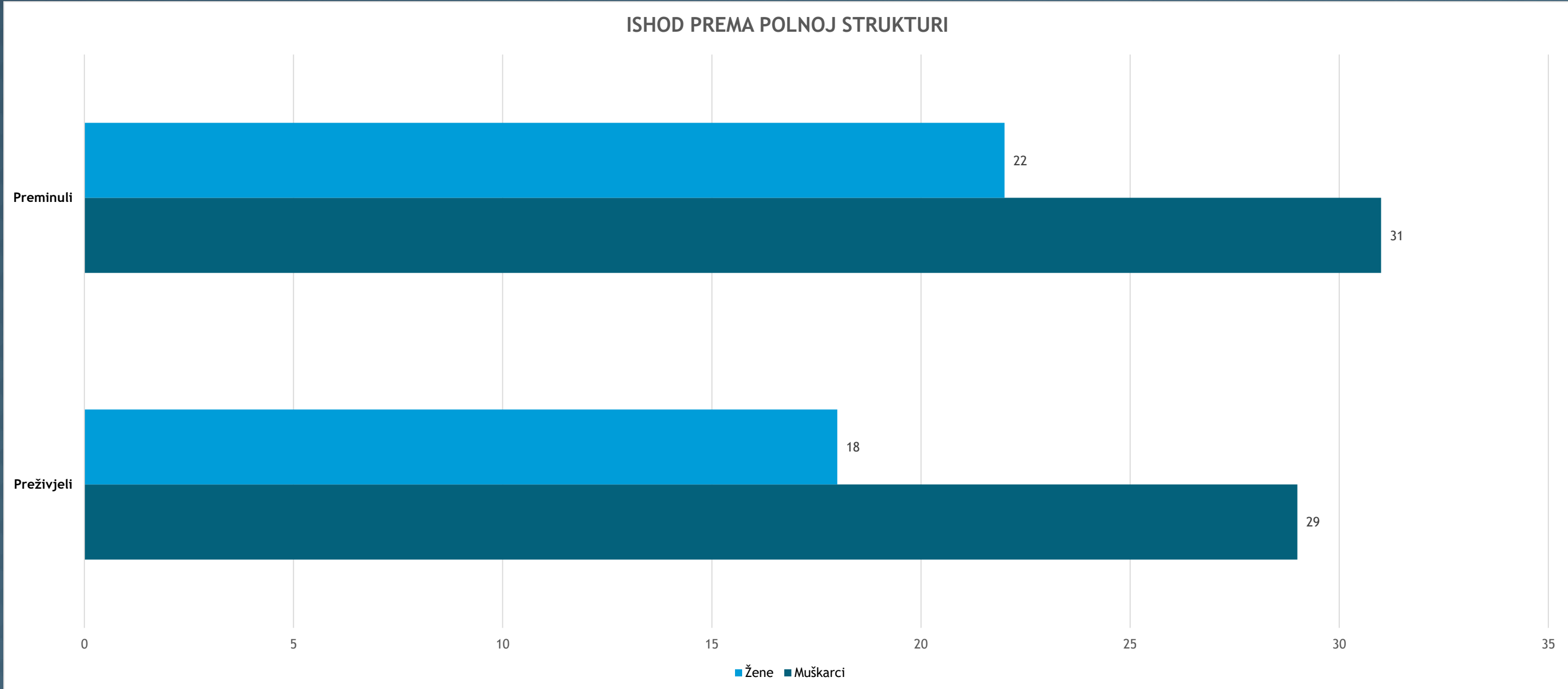
Decembra 2019. godine u Wuhanu, provincija Hubei, Kina, prijavljen je povećan priliv pacijenata sa upalom pluća nepoznate etiologije. U roku od nekoliko sedmica identifikovan je novi korona virus nazvan Teški akutni respiratorni sindrom korona virus - 2 (Severe acute respiratory syndrom coronavirus - 2). WHO je epidemiju koronavirusa proglasila 30. januara 2020. godine, a već 11. marta 2020. godine proglašena je globalna pandemija. Do sada virus je doveo do zaraze oko 481 miliona ljudi i doveo do preko 6 miliona prijavljenih smrtnih slučajeva. Kod COVID-19, oko 80% infekcija dovešće do blage ili umjerene bolesti, uključujući razvoj pneumonije ili nepneumonijskih slučajeva. Kod 13% razvije se teška bolest, a kod još 6% razvije se kitična, životno ugrožavajuća bolest. Kako druge infektivne bolesti, tako i kod COVID-19 dolazi do razvoja inflamacije te njen nivo može poslužiti kao jasan parameter progresije bolesti. Kao što je navedeno, cirkulišući biomarkeri zapaljenja mogu da se mjere i primjenjuju kao prediktori težine i ishoda bolesti. Neki od tih markera su vrijednost leukocita, neutrofila, limfocita, trombocita, monocita, CRP, procalcitonin, i drugi. Najčešća promjena u analizi krvi jeste limfopenija koja se može javiti u 35 - 83% slučajeva. Limfopenija je česta i može biti izražena kod teških oblika COVID-19 bolesti. Identifikacija laboratorijskih parametara sposobnih za Razlikovanje između teških i lakših slučajeva, ili prepoznavanje ugroženih pacijenata sa mogućim smrtnim ishodom može dovesti do brže i efikasnije primjene zdravstvene njege.

## METODOLOGIJA

Radi se o retrospektivnoj opservacionoj studijikoja je provedena u Univerzitetskom kliničkom centru Republike Srpske u Banja Luci, na odjeljenju Klinike intenzivne medicine za nehirurške grane. Obuhvaćen je vremenski okvir od 1. novembra do 31. decembra 2021. godine. U studiji su učestvovali adultni pacijenti oba pola koji su imali potvrđenu COVID-19 bolest sa RT-PCR testom pozitivnim na SARS CoV2 RNK, i koji su zahtijevali neki od vidova podrške disanja. Ishod je definisan kao pozitivan(preživjeli) i kao negativan (preminuli). Za ispitivanje uzimala se apsolutna vrijednost limfocita evidentirana u laboratorijskom nalazu na prijemu pacijenta u Kliniku intenzivne medicine za nehirurške grane. Kriterijumi za uključenje u studiju: 1. adultnipacijenti oba pola, 2. pacijenti sa pozitivnim nalazom testa RT-PCR na SARS CoV2 RNK, 3. pacijenti sa COVID-19 koji zahtijevaju neki od vidova respiratorne podrške, 4. gore navedeni pacijenti sa uredno vođenom Istorijom bolesti (ulazna anamneza, laboratorijska dijagnostika, komorbiditeti, radiološka dijagnostika). Kriterijumi isključenja bili su: 1. maloljetni pacijenti, 2. trudnoća tokom trajanja bolesti, 3. pacijenti sa negativnim ili nedefinisanim testom RT-PCR na SARS CoV2 RNK, 4. pacijentisa COVID-19 koji ne zahtijevaju neki od vidova podrške disanja.

## REZULTATI

Kriterijum za ulazak u studiju ispunjavalo je 100 ispitanika. Od ukupnog broja ispitanika, njih 47 je preživjelo hospitalni tok, dok je smrtni ishod registrovan kod 53 ispitanika.



Grafikon 1. Polna strukutra preživjelih i preminulih pacijenata

Od komorbiditeta, najčešće ispitanici su imali hipertenziju (njih ukupno 78%). Ostali po redu učestalosti komorbiditeti bili su kardiomiopatija (32%), dijabete smelitus (21%), gojaznost (20%) i atrijalnafibrilacija (19%). Kod preživjelih hipertenzija je bila najčešći komorbiditet (70%), zatim po redu kardiomiopatija (26%), gojaznost (19%), i dijabetes melitus (17%). Kod preminulih, hipertenzija je bila vodeći komorbiditet, zatim kardiomiopatija (36%), dijabetes melitus i fibrilacija atrijs (25%) te gojaznost (21%).

KOMORBIDITETI	n	Preživjeli (n%)	Preminuli (n%)	p-vrijednost
<b>Hipertenzija</b>	78	33 (70%)	45 (85%)	0,024
<b>Kardiomiopatija</b>	32	12 (26%)	19 (36%)	0,520
<b>Fibrilacijaatrija</b>	19	6 (13%)	13 (25%)	0,324
<b>Dijabetesmelitus</b>	21	8 (17%)	13 (25%)	0,669
<b>HOBP</b>	6	1 (2%)	5 (9%)	0,125
<b>Hipotireoza</b>	4	2 (4%)	2 (4%)	0,902
<b>Reumatološkebolesti</b>	10	2 (4%)	8 (15%)	0,640
<b>Gojaznost</b>	20	9 (19%)	11 (21%)	0,483
<b>Bubrežnabolest</b>	4	2 (4%)	2 (4%)	0,368

Tabela 1. Najčešći komorbiditeti kod ispitanika

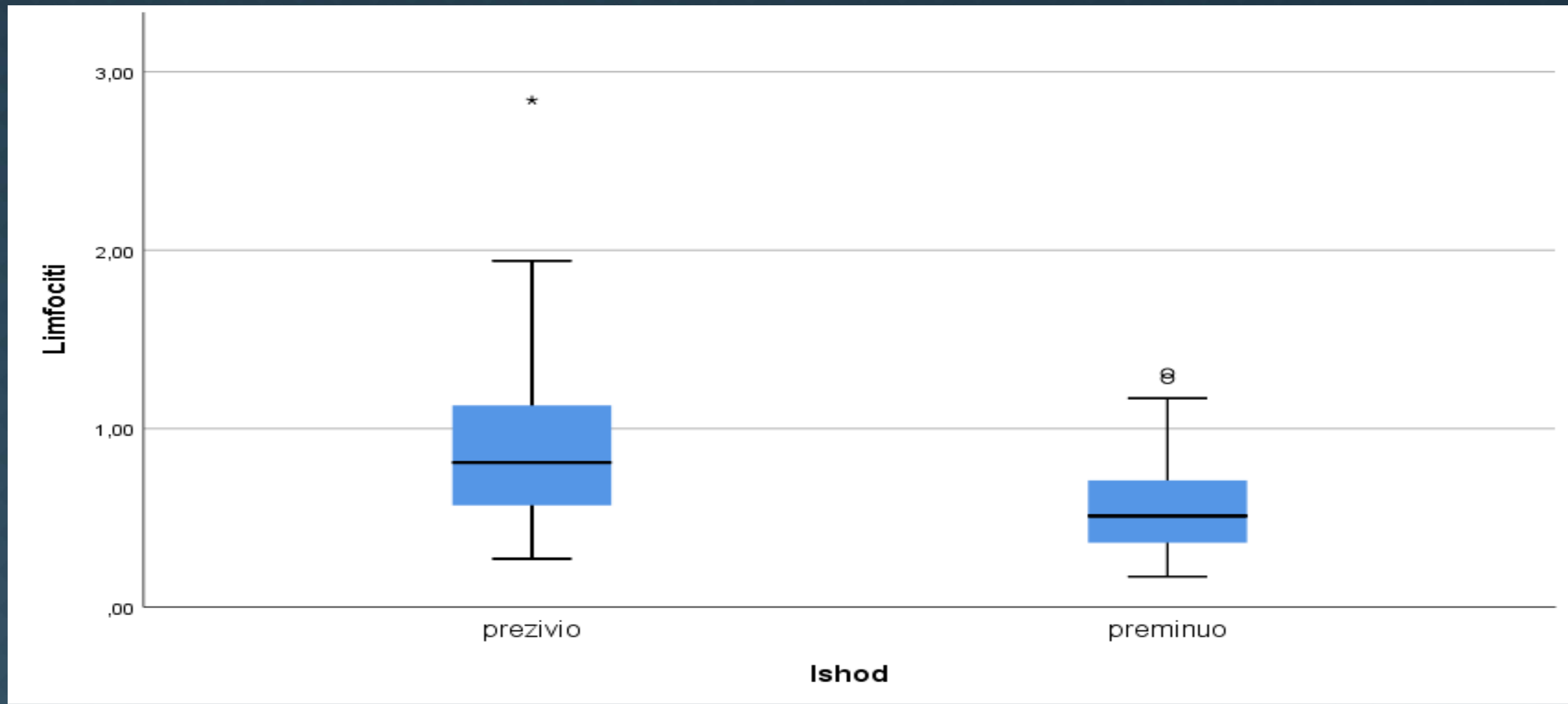
Prilikom posmatranja limfocita kao referentna vrijednost uzet je interval od 1,20 do 3,20 x10<sup>9</sup>/L. Tokom ispitivanja, izmjerena je prosječna vrijednost od 0,73 (±0,43) x10<sup>9</sup>/L, kod preživjelih ona je iznosila 0,92 (±0,49) x10<sup>9</sup>/L, dok je kod preminulih ona iznosila 0,57 (±0,29) x10<sup>9</sup>/L. Najniža izmjerena vrijednost bila je 0,17 x10<sup>9</sup>/L, dok je najviša izmjerena vrijednost bila 2,84 x10<sup>9</sup>/L

	Ukupno (n±SD)	Preživjeli (n±SD)	Preminuli (n±SD)	p- vrijednost
<b>Limfociti</b>	0,73 ± 0,43	0,92 ± 0,49	0,57 ± 0,29	<0,001

Tabela 2. Prosječna vrijednost limfocita i statistička značajnost

## DISKUSIJA

Na osnovu dobijenih podataka, može se izvesti zaključak da je smrtnost kod teško oboljenih COVID-19 pacijenata i dalje visoka, što se vidi i u ovoj studiji gdje je veći broj ispitanika (53%) preminuo tokom trajanja studije. Veći broj oboljenilh su činili muškarci (njih 60, u odnosu na 40 žena), koji sutakode iimali veću stopu mortaliteta u studiji (31 naspram 22 žene). Većinom su oboljevali osobe oba pola starije životne dobi (65 ±14 godina), pri čemu su preminuli bili prosječno stariji od 68 godina. Najčešći komorbiditeti kod teško oboljelih pacijenata bile su kardiovaskularne bolesti (hipertenzija, kardiomiopatija, fibrilacija atrijsa), a one su takođe bile i vodeći komorbiditeti i kod preminulih ispitanika. Posmatrajući broj komorbiditeta, najveći broj pacijenata imalo je dva ili više komorbiditeta, dok je njih 13 bilo bez komorbiditeta. Na osnovu apsolutne vrijednosti limfocita, rezultati studije nedvosmisleno ukazuju da postoji statistička značajnost kod posmatranja limfocita i lošeg ishoda bolesti. Statističkom analizom distribucije limfocita u grupama preživjelih i preminulih uočena je statistička značajnost



Grafikon 2. Distribucija limfocita kod preživjelih i kod preminulih pacijenata

## ZAKLJUČAK

Možemo reći da su uočene značajno niže vrijednosti limfocita kod lošeg ishoda, tj. kod preminulih pacijenata. S tim u vezi, apsolutni broj limfocita predstavlja značajan prediktor lošeg ishoda kod COVID-19. Ipak potrebno je napomenuti da je u ovoj studiji učestvovao mali broj ispitanika, da studija nije bila multicentrična, te da je kao faktor rizika posmatran apsolutni broj limfocita kao nezavisan faktor lošeg ishoda. U cilju ekstrapolacije podataka neophodno je provodene više različitih studija za COVID-19 bolest.

## LITERATURA

- Wang X, Li X, Shang Y, et al. Ratios of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte predict all-cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study in a single medical centre. Epidemiol Infect. 2020;148:e211. Published 2020 Sep 9. doi:10.1017/S0950268820002071
- Huang W, Berube J, McNamara M, et al. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19Patients:AMeta-Analysis.CytometryA.2020;97(8):772-776. doi:10.1002/cyto.a.24172
- Adil MT, Rahman R, Whitelaw D, et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. Postgrad Med J. 2021;97(1144):110-116. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138386
- https://www.worldometers.info/coronavirus/ - pristupljeno 02.04.2022. godine
- Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epide-miological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. 2020;41:145-51.
- Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature 2020;579:265-9.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics 2020;145:e20200702.
- Zhou S, Wang Y, Zhu T, et al. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. AJR Am J Roentgenol 2020;5:1-8.
- Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art.BiosensBioelectron.2021;174:112830. doi:10.1016/j.bios.2020.112830
- Madhusoodanan J. Experts race to set rules for deciding who lives and who dies. Medscape.March30,2020.Dostupno: https://www.medscape.com/viewarticle/927774
- Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? J Transl Med 2020;18:164.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. N Engl J Med 2020;382:2327-36.