

Prognostic Value of a C-reactive Protein-to-albumin ratio (CAR) in COVID 19 patients

Dr. Malek Hjazieh*
Dr. Muhammad Khaiyat**
Diana Alshemali***

(Received 6 / 11 / 2024. Accepted 21 / 1 / 2025)

□ ABSTRACT □

The rapid spread and high death rate associated with the coronavirus pandemic at the end of 2019 prompted researchers around the world to look for a simple and inexpensive index to predict disease's progress and severity. Both albumin and C-Reactive Protein (CRP) are biological markers that are affected by the inflammatory state of the body, as is C-reactive protein-to-Albumin ratio (CAR), in addition to their relationship with various cardiac and septic diseases. With regard to COVID 19, several previous studies have pointed to CAR's role in predicting the seriousness of cases with varying marginal value from one community to another, justifying the importance of studying this ratio in our society and determining disease prognostic value. The results of this study, which included 212 patients admitted to isolation department at the Tishreen University Hospital in Latakia in Syrian Arab Republic, concluded that serum albumin decreased and both CRP and CAR were high in coronavirus patients who died and in high-risk patients. (mechanical respirators) in addition to taking CAR = 21.56 as a limit value to predict death in patients (area below curve surface 68%, sensitivity 68% and quality 52%). Finally, we recommend that extensive studies be undertaken to assess the role of studied CAR in predicting the seriousness of other respiratory infections and other septic diseases.

Keywords: Coronavirus, C-Reactive protein to Albumin Ratio, Albumin, C-Reactive Protein

Copyright  :Tishreen University journal-Syria· The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* Associate Professor - Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

** Associate Professor - Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

*** MSc Student – Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

القيمة الإنذارية لنسبة البروتين المتفاعل الارتكاسي إلى الألبومين CAR عند مرضى كوفيد 19

د. مالك حجازية*

د. محمد عماد خياط**

ديانا الشمالي***

(تاريخ الإيداع 6 / 11 / 2024. قبل للنشر في 21 / 1 / 2025)

□ ملخص □

دفع الانتشار السريع ومعدل الوفيات المرتفع المرتبط بجائحة فيروس كورونا المستجد (أحد الفيروسات التاجية) في نهاية عام 2019 الباحثين حول العالم إلى البحث عن مشعر بسيط وغير مكلف للتنبؤ بسير المرض وخطورته. يعد كل من الألبومين والبروتين الارتكاسي C (CRP) C من المشعرات الحيوية التي تتأثر بالحالة الالتهابية في الجسم، كذلك الأمر بالنسبة لـ C-reactive protein-to-Albumin ratio (CAR) إضافة إلى علاقتها مع مختلف الأمراض القلبية والانتانية. فيما يخص مرض كوفيد 19، أشارت العديد من الدراسات السابقة إلى دور CAR في التنبؤ بخطورة الحالات مع اختلاف القيمة الحدية من مجتمع لآخر مما يبرر أهمية دراسة هذه النسبة في مجتمعنا وتحديد القيمة الإنذارية الخاصة بالمرض. خلصت نتائج هذه الدراسة التي شملت 212 مشاركاً من المرضى المقبولين في قسم العزل في مستشفى اللاذقية الجامعي في محافظة اللاذقية في الجمهورية العربية السورية إلى انخفاض ألبومين المصل وارتفاع كل من CRP والنسبة CAR لدى مرضى كورونا الذين حدثت لديهم الوفاة ومرضى الخطورة العالية (أجهزة التنفس الميكانيكية) بالإضافة إلى اتخاذ القيمة $CAR=21.56$ كقيمة حدية للتنبؤ بحدوث الوفاة لدى المرضى (المساحة تحت سطح المنحني 68%، حساسية 68% ونوعية 52%). وفي النهاية، نوصي بإجراء دراسات موسعة لتقييم دور النسبة المدروسة في التنبؤ بخطورة الانتانات التنفسية الأخرى وغيرها من الأمراض الانتانية.

الكلمات المفتاحية: الفيروسات التاجية، نسبة البروتين الارتكاسي C إلى الألبومين، الألبومين، البروتين الارتكاسي C



حقوق النشر: مجلة جامعة تشرين - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص 04 CC BY-NC-SA

* أستاذ مساعد - قسم الأمراض الباطنة، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.

** أستاذ مساعد - قسم الطب المخبري، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.

*** طالبة ماجستير - قسم الطب المخبري، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سوريا.

مقدمة:

تعتبر جائحة كورونا (COVID 19) واحدة من أكبر التحديات الصحية العالمية في القرن الحادي والعشرين، حيث أثرت بشكل كبير على الأنظمة الصحية والاقتصاد حول العالم. عند الإصابة بالفيروس، تمكن استجابة الجهاز المناعي بإطلاق جملة من المواد الكيميائية إلى الدوران تسمى السيتوكينات Cytokines، مما يؤدي إلى رد فعل التهابي في الجسم. في بعض الحالات، يمكن أن يتسبب هذا الالتهاب في مضاعفات خطيرة مثل متلازمة الضائقة التنفسية الحادة [1]. في سياق تقييم خطورة المرض، برز دور بعض المؤشرات الحيوية مثل الألبومين Albumin والبروتين الارتكاسي C (CRP) ونسبة البروتين الارتكاسي C إلى ألبومين المصل C-reactive protein to Albumin Ratio (CAR) في تقييم حالة المرضى والحاجة إلى الاستشفاء.

ينتمي البروتين الارتكاسي C (C-Reactive Protein, CRP) إلى عائلة pentraxin [2]. يصطنع بشكل أساسي من قبل خلايا الكبد وبشكل أقل من قبل الخلايا العصبية وخلايا النسيج الشحمي والخلايا البطانية الوعائية وخلايا الدم البيضاء [3]، تأتي أهمية بروتين CRP في تعزيز عمل خلايا الجهاز المناعي للتخلص من العوامل المرضية pathogenes عبر الارتباط مع عديدات السكاريد كالفوسفوكولين Phosphocholine الخاص بالعامل الممرض وتفعيل ذراع المناعة الفطرية بارتباطه مع بروتين المتممة C1q الخاص بالسبيل الكلاسيكي [4]. إضافة لما سبق، يعزز CRP من عملية البلعمة Phagocytosis والتخلص من البقايا الخلوية بفضل قدرته على الارتباط مع أغشية الخلايا الهرمة مما يساعد على التخلص من المواد المتحررة منها إلى الدوران.

تعرض السيتوكينات الالتهابية وبشكل خاص كل من الانترلوكين-6 (Interlukin-6, IL-6) وعامل نخر الورم ألفا (Tumor Necrosis Factor-alpha, TNF- α) المتحررة من الأنسجة المتأذية من دخول الفيروس أو كريات الدم البيضاء على عملية التعبير الجيني لمورثة CRP مما يؤدي إلى زيادة الاصطناع الكبدي لـ CRP بشكل أساسي [5] مما يفسر ارتفاع مستوياته المصلية وأهميتها للتنبؤ بتطور حالة المريض.

يمثل الألبومين حوالي 50-60% من إجمالي محتوى البروتين الكلي في البلازما [6]، يتألف من 585 حمضاً أمينياً، يقارب وزنه الجزيئي 66,5 كيلو دالتون وعمره النصفى 15-19 يوماً [7]. يعد أحد بروتينات الطور الحاد السلبية، التي ينخفض تركيزها الدموي في كل من الحالات الالتهابية وسوء التغذية. تأتي أهميته الفيزيولوجية في الجسم من دوره في تنظيم الضغط الغرواني ونقل العديد من الجزيئات في الدوران فضلاً عن عمله كجملة دائرة وخفض الشدة التأكسدية في الجسم. تتوافق حالة الالتهاب لدى مرضى فيروس كورونا مع انخفاض ألبومين الدم Hypoalbuminemia بسبب التأثير المثبط المباشر للسيتوكينات الالتهابية لعملية الاصطناع الكبدي من جهة وزيادة النفوذية الوعائية من جهة أخرى مما يسمح بخروج الألبومين من الأوعية الدموية باتجاه السائل الخلالي، حيث أشارت العديد من الدراسات إلى وجود علاقة بين انخفاض المستويات المصلية للألبومين وخطورة حدوث المضاعفات القلبية والوعائية وانخفاض معدل البقاء مقارنة مع المرضى الذين لديهم مستويات طبيعية من الألبومين [8], [9].

مؤخراً، تزايد الاهتمام بدور النسبة CAR في تقييم تطور حالة المرضى المصابين بالفيروس والتنبؤ بسير المرض بعد أن أشارت العديد من الدراسات إلى وجود ارتباط بين ارتفاع النسبة CAR وخطر حدوث المضاعفات القلبية الوعائية وانخفاض معدل البقاء العام لدى مرضى السرطان. يهدف هذا البحث إلى تقييم دور CAR للتنبؤ بتطور مرض كوفيد 19 وتحديد القيمة الانذارية للتنبؤ بحدوث الوفاة لدى المجتمع المحلي.

طرائق البحث ومواده:

• مجتمع الدراسة

شملت هذه الدراسة 212 مريضاً (الذكور: 128 & الإناث: 84) من مرضى كوفيد-19 المقبولين في قسم العزل في مستشفى تشرين الجامعي في مدينة اللاذقية (الجمهورية العربية السورية) خلال الفترة الزمنية الممتدة من 2021-2022 بعد أخذ موافقة جميع المرضى للمشاركة في هذه الدراسة. شملت معايير الاستبعاد كل من مرضى الاعتلالات الكبدية والكلى والأمراض الدموية والاضطرابات القلبية الوعائية بالإضافة إلى المرضى ممن لديهم رضوض أو انحلال عضلات.

• العينات

تم سحب عينات الدم الوريدي الخاصة بمرضى كوفيد 19 بعد صيام 8-12 ساعة ونقلها إلى أنبوب ليثيوم الهيبارين بهدف معايرة الألبومين وCRP ثم تثقيله وعزل البلازما منه لإجراء القياسات المطلوبة.

• الأجهزة التحليلية المستخدمة

تمت معايرة الألبومين باستخدام الطريقة اللونية Colorimetric method باستخدام عتيدة من شركة Labkit®. كذلك تمت معايرة CRP باستخدام الطريقة العكسية Turbidimetric method باستخدام عتيدة من شركة Labkit® أيضاً وتم استخدام جهاز Mindary BS-380 المتوافر في المخبر المركزي لمستشفى تشرين الجامعي لإجراء المعايرات السابقة.

• التحليل الإحصائي

تم إجراء الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج IBM SPSS Statistic 20 لمعالجة البيانات وتحليلها، حيث تم حساب كل من المتوسط الحسابي Mean والانحراف المعياري (SD) Standard Of Deviation للمتغيرات المستمرة لدى مجموعات الدراسة المختلفة إذ تم التعبير عن البيانات على الشكل (متوسط حسابي ± انحراف معياري). تم استخدام اختبار Kolmogorov-Smirnov للتأكد من التوزيع الطبيعي للبيانات حيث تم البحث عن وجود فرق إحصائي هام بين مجموعات الدراسة بالنسبة للعامل المدروس عبر استخدام اختبار Chi-square لمقارنة المتغيرات الفئوية، التي تم التعبير عنها كنسب مئوية، من حيث العامل المدروس واختبار One Way ANOVA لدراسة الفرق في المتوسط بين عدة مجموعات. مستقلة واختبار Independent T Student لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين.

تم أيضاً استخدام اختبار Receiver operating characteristic لتحديد القيمة الحدية للنسبة CRP/Albumin للتنبؤ بحدوث الوفاة واعتبرت النتائج هامة احصائياً من أجل $P\text{-value} < 5\%$.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

يوضح الجدول (1) خصائص المرضى المشاركين في هذه الدراسة، حيث كان 60.37% منهم من الذكور (n=128) و39.63% من الإناث (n=84). فيما يخص العمر، كان معظم المشاركين (79.24%) أكبر من 50 عاماً إذ بلغ متوسط العمر لدى المشاركين 63.66 سنة مع انحراف معياري 13.91، دون وجود فرق هام في نسبة المدخنين أو انتشار الداء السكري بين المرضى. بلغ انتشار ارتفاع التوتر الشرياني 60.37% لدى المرضى.

بالانتقال إلى المشعرات الحيوية، كان متوسط CRP لدى المشاركين 103.61 ملغ/ل مع انحراف معياري 85.50 بينما كان متوسط الألبومين لدى مجتمع الدراسة 3.46 غ/دل مع انحراف معياري 0.98

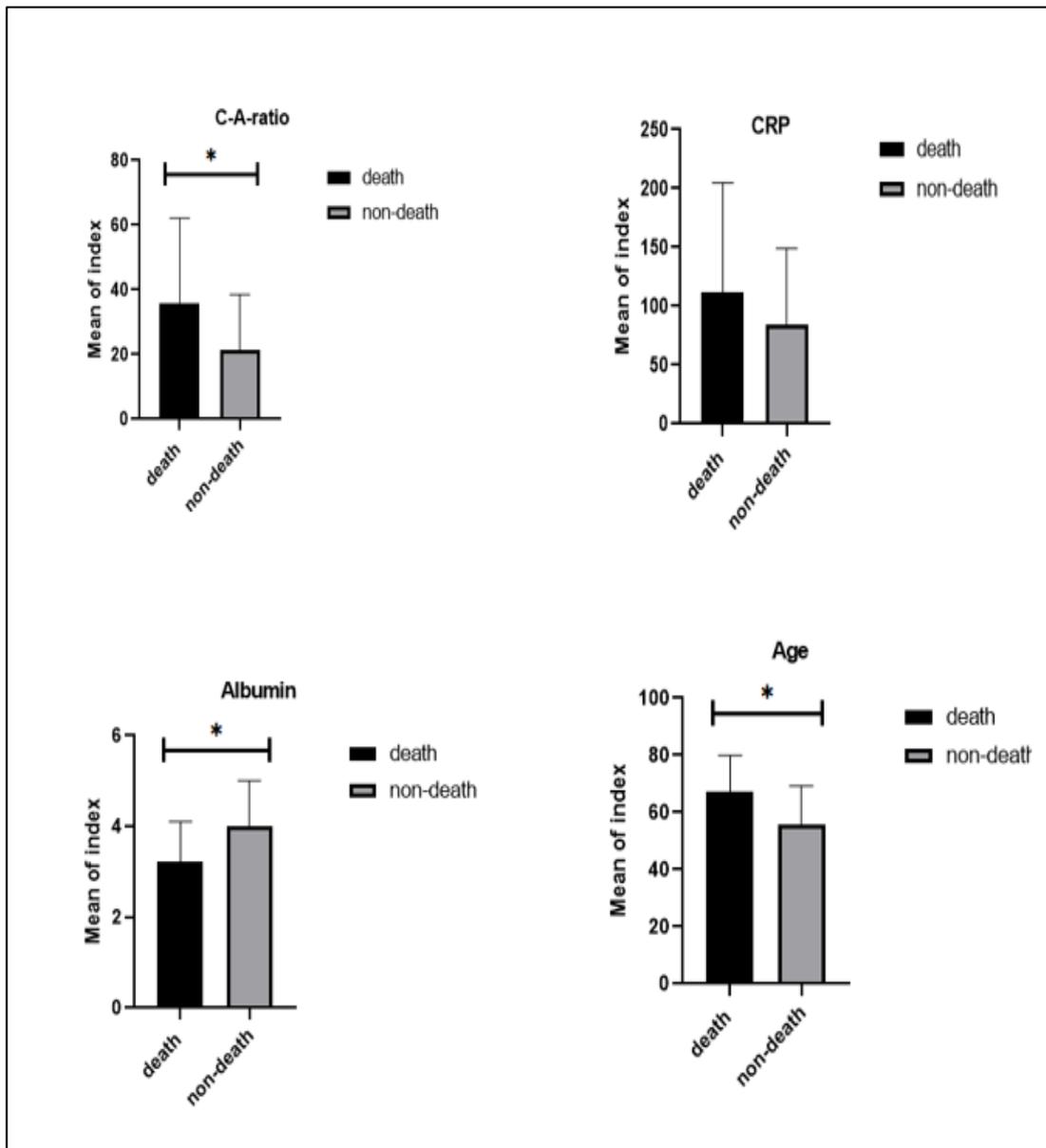
الجدول (1): يوضح الجدول خصائص المرضى المشاركين في هذه الدراسة

العامل المدروس	الحالة	التكرار	%
الجنس	ذكر	128	60.37
	أنثى	84	39.63
العمر	أقل من 50 سنة	44	20.75
	أكبر أو يساوي 50 سنة	168	79.24
التدخين	نعم	98	46.22
	لا	114	53.73
الداء السكري	نعم	110	51.88
	لا	102	48.12
ارتفاع التوتر الشرياني	نعم	128	60.37
	لا	84	39.63
CRP	حتى 6 ملغ/ل	8	3.77
	أكبر من 6 ملغ/ل	204	96.23
الألبومين	أقل من 3.5 غ/دل	106	50
	أكبر أو يساوي 3.5 غ/دل	106	50

فيما بعد، تم تقسيم المرضى تبعاً لحدوث الوفاة ومقارنة المشعرات الحيوية فيما بينها وحصلنا على النتائج الموضحة في الجدول (2). كان متوسط الألبومين أقل لدى المجموعة التي حدثت لديها الوفاة (3.22) مقارنةً مع المجموعة الأخرى (4.00) وكان الفرق الإحصائي بين المجموعتين هام إحصائياً حيث كانت قيمة $p\text{-value}=0.000$ بينما كان متوسط CRP أعلى لدى المجموعة التي حدثت لديها الوفاة (112.19) دون وجود فرق إحصائي مع المجموعة الأخرى (84.63) حيث كانت قيمة $p\text{-value}$ غير هامة إحصائياً ($p=0.125$) ويمكن تفسير ذلك بوجود انحراف معياري عالي في قيمة CRP بين الأفراد. بالانتقال إلى النسبة CAR، فقد كان متوسط CAR أعلى لدى المجموعة التي حدثت لديها الوفاة (35.96) مقارنةً مع المجموعة الأخرى (21.38) وكان الفرق بين المجموعتين هام إحصائياً حيث كانت قيمة $p\text{-value}=0.004$. كذلك الأمر بالنسبة للعمر، حيث كان متوسط العمر أعلى لدى المجموعة التي حدثت لديها الوفاة (67.19) مقارنةً مع المجموعة الأخرى (55.87) وكان الفرق بين المجموعتين هام إحصائياً حيث كانت قيمة $p\text{-value}=0.000$

الجدول (2): دراسة العلاقة بين حدوث الوفاة لدى مرضى كوفيد 19 وكل من الألبومين و CRP و CAR وعمر المرضى

P-value	حدوث الوفاة				المتغير
	لا		نعم		
	SD	Mean	SD	Mean	
0.000	1.01	4.00	0.88	3.22	الألبومين غ/دل
0.125	64.69	84.63	92.53	112.19	CRP ملغ/ل
0.004	17.20	21.38	26.19	35.96	CAR
0.000	13.38	55.87	12.73	67.19	العمر (سنة)

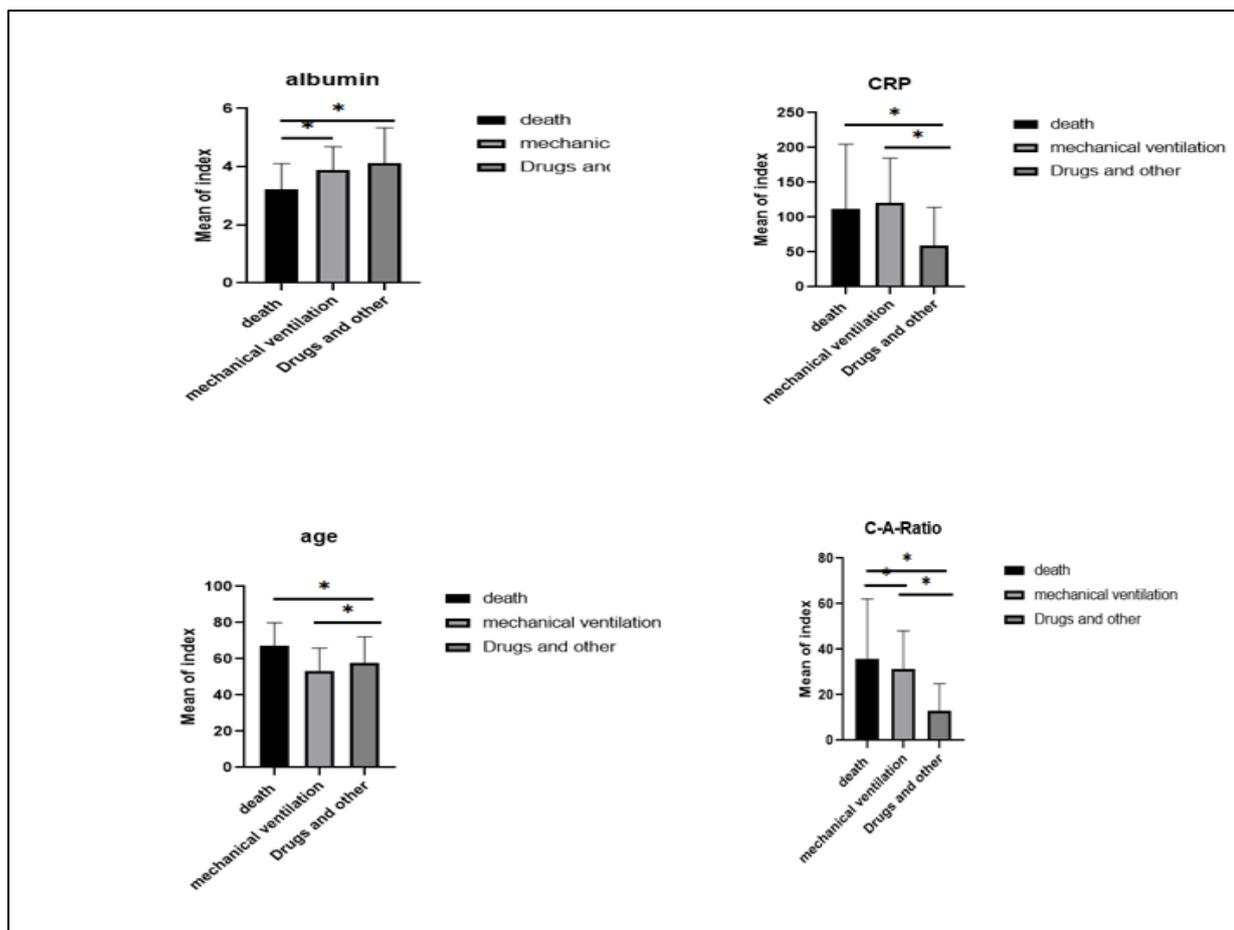


الشكل (1): يوضح الشكل العلاقة بين حدوث الوفاة لدى مرضى كوفيد 19 وكل من الألبومين و CRP و CAR وعمر المرضى

كذلك تم تقسيم المرضى تبعاً للعناية التي تتطلبها المريض (استخدام أجهزة التهوية الآلية الميكانيكية أو العلاج الداعم بالأدوية وأقنعة الأوكسجين) ومقارنة مختلف متغيرات الدراسة بالمقارنة مع مجموعة الوفاة كما هو موضح في الجدول (3).

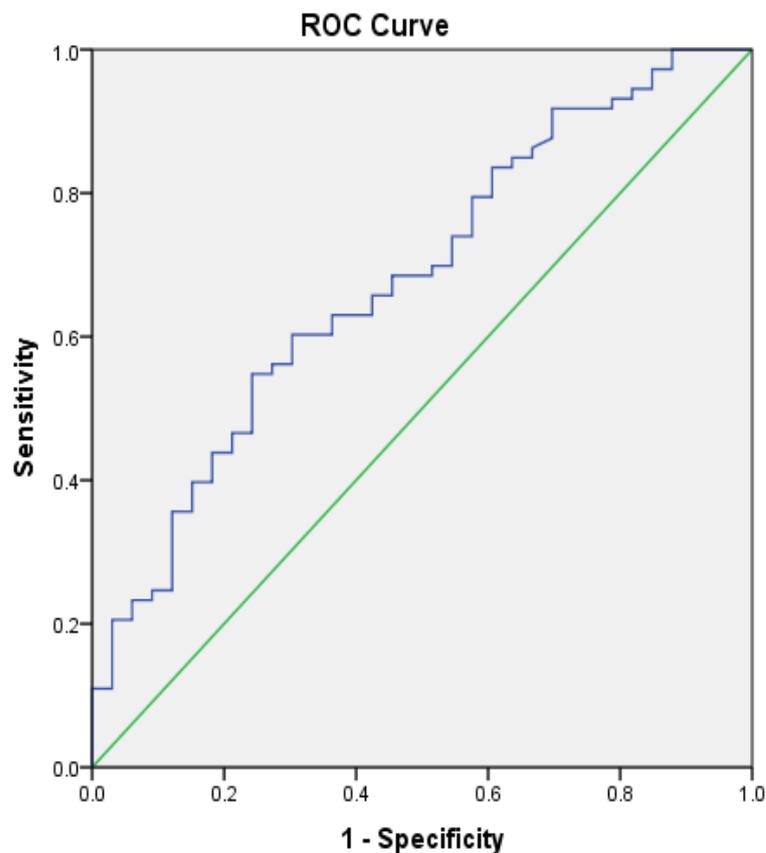
الجدول (3): دراسة العلاقة بين حالة المريض وكل من ألبومين وCRP وCAR وعمر المرضى

P-value	تطور حالة المريض						المتغير
	الدواجم N=38		التهوية الآلية N=26		وفاة N=148		
	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	
0.042	1.2	4.13	0.82	3.87	0.88	3.22	الألبومين غ/دل
0.041	54.98	59.29	64.93	120.02	92.53	112.19	CRP ملغ/ل
0.001	12.01	12.98	16.76	31.42	26.19	35.96	CAR
0.000	14.20	57.89	12.59	53.38	12.73	67.19	العمر (سنة)



الشكل (2): دراسة العلاقة بين حالة المريض وكل من الألبومين وCRP وCAR وعمر المرضى

كان متوسط الألبومين أقل لدى المجموعة التي حدثت لديها الوفاة (3.22) يليها مجموعة التهوية الآلية ثم مجموعة الدواعم وكان الفرق بين المجموعات هام احصائياً. كان متوسط CRP أعلى لدى مجموعة التهوية يليها المجموعة التي حدثت عندها الوفاة بينما كانت القيمة أكثر انخفاضاً لدى مجموعة الدواعم وكان الفرق بين المجموعات هاما احصائياً. من ناحية أخرى، كان متوسط CAR أعلى لدى المجموعة التي حدثت لديها الوفاة (35.96) مقارنةً مع مجموعة التهوية الآلية والدواعم وكان الفرق بين المجموعات هام احصائياً حيث كانت قيمة $p\text{-value}=0.001$ وكذلك الأمر بالنسبة للعمر حيث كان متوسط العمر أعلى لدى المجموعة التي حدثت لديها الوفاة (67.19) مقارنةً مع بقية المجموعات الأخرى وكان الفرق بين المجموعتين هاما احصائياً حيث كانت قيمة $p\text{-value}=0.000$. لاحقاً تم تحديد القيمة الحدية \downarrow Cut-off من CAR من أجل التنبؤ بحدوث الوفاة لدى المرضى وحصلنا على المخطط التالي:



الشكل (3): منحنى ROC للتنبؤ بحدوث الوفاة لدى مجتمع الدراسة

كانت المساحة تحت سطح المنحني $AUC=0.680$ لمخطط ROC هامة احصائياً $p\text{-value}=0.003$ ، حيث كانت القيمة الحدية التنبؤية لحدوث الوفاة $CAR=21.56$ مع حساسية 68% ونوعية 52%. بناءً على ما سبق، تمت إعادة تقسيم المرضى تبعاً للقيمة الحدية ودراسة العلاقة مع كل من الداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني والتدخين وحدثت الوفاة كما هو موضح في الجدول التالي:

الجدول (4): دراسة العلاقة بين قيمة CAR ومتغيرات الدراسة

P-value	CAR ≥ 21.56 (n=130)		CAR < 21.56 (n=82)		الحالة	المتغير
	%	العدد	%	العدد		
0.134	56.92	74	43.90	36	نعم	الداء السكري
	43.08	56	56.10	46	لا	
0.457	61.53	80	58.53	48	نعم	ارتفاع التوتر الشرياني
	38.47	50	41.47	34	لا	
0.281	49.23	64	41.47	34	نعم	التدخين
	50.77	66	58.53	48	لا	
0.041	76.92	100	56.10	46	نعم	الوفاة
	21.54	28	43.90	36	لا	

أظهرت النتائج عدم وجود علاقة بين الإصابة بالداء السكري وارتفاع التوتر الشرياني والتدخين بين المجموعتين حيث كان توزيع المرضى متقارباً وقيمة P-value غير دالة احصائياً. بالمقابل، تبين وجود اختلاف هام احصائياً بعدد حالات الوفيات بين المجموعتين إذ بلغت نسبة الوفاة 76.92% لدى المرضى الذين لديهم CAR أكبر أو يساوي من 21.56 بينما انخفضت النسبة إلى 56.10% في المجموعة الأخرى وكانت قيمة P-VALUE=0.041. أخيراً، تم حساب معدل الأرجحية Odds Ratio لحدوث الوفاة لدى المرضى بالاعتماد على متغيرات الدراسة الموضحة في الجدول (5).

الجدول (5): معدل الأرجحية Odds Ratio لحدوث الوفاة لدى المرضى بالاعتماد على متغيرات الدراسة

p-value	مجال الثقة 95% Confidence Interval		معدل الأرجحية لحدوث الوفاة Odds Ratio	العامل المدروس
	الحد الأعلى High Limit	الحد الأدنى Low Limit		
0.001	5.118	1.795	2.795	CAR ≤ 21.56 (CAR < 21.56)
0.047	75.60	0.754	7.55	CRP < 6 ملغ/ل (CRP ≤ 6)
0.000	72.75	5.57	20.139	ALB > 3.5 غ/دل (ALB ≥ 3.5)
0.176	1.295	0.243	0.561	التدخين (عدم التدخين)
0.000	11.30	2.102	4.875	ارتفاع التوتر الشرياني (الضغط الشرياني مضبوط)
0.498	3.062	0.581	1.333	الإصابة بالداء السكري (عدم الإصابة بالداء السكري)
0.002	13.322	1.833	4.942	العمر < 50 عام (العمر أقل من 50 عام)

كان معدل الأرجحية لحدوث الوفاة لدى المرضى الذين لديهم $CAR \leq 21.56$ أعلى بمقدار 2.7 مرة مقارنة مع المرضى الذين لديهم قيمة CAR أقل من 21.56 وكان هذا الفرق هاماً احصائياً حيث كانت قيمة P -value = 0.001، بينما كان معدل الأرجحية لحدوث الوفاة لدى المرضى الذين لديهم $CRP < 6$ ملغ/ل أعلى بمقدار 7.55 مرة مقارنة مع المرضى الذين لديهم قيمة CRP حتى 6 ملغ/ل وكان هذا الفرق هاماً احصائياً حيث كانت قيمة P -value = 0.047

بالنسبة لانخفاض الألبومين وعلاقته مع الوفاة، كان معدل الأرجحية لحدوث الوفاة لدى المرضى الذين لديهم $ALB > 3.5$ غ/دل أعلى بمقدار 20.13 مرة مقارنة مع المرضى الذين لديهم قيمة ALB حتى 3.5 غ/دل وكان هذا الفرق هاماً احصائياً حيث كانت قيمة P -value = 0.00. لم يكن للتدخين في دراستنا أهمية في حدوث الوفاة حيث كان معدل الأرجحية لحدوث الوفاة لدى المرضى المدخنين أقل مقارنة مع المرضى غير المدخنين لكن دون وجود أهمية إحصائية لذلك حيث كانت قيمة $p=0.176$ ، وكذلك الأمر بالنسبة للداء السكري حيث كان معدل الأرجحية لحدوث الوفاة لدى المرضى الذين لديهم الداء السكري أعلى بمقدار 1.33 مرة مقارنة مع المرضى الذين ليس لديهم داء سكري دون وجود أهمية إحصائية لذلك حيث كانت قيمة $P=0.498$

على العكس من ذلك، كان كل من ارتفاع التوتر الشرياني والتقدم بالعمر من عوامل الخطورة لحدوث الوفاة إذ كان معدل الأرجحية لحدوث الوفاة لدى المرضى الذين لديهم ارتفاع التوتر الشرياني أعلى بمقدار 4.87 مرة مقارنة مع المرضى الذين ليس لديهم ارتفاع في التوتر الشرياني وكان هذا الفرق هاماً احصائياً حيث كانت قيمة P -value=0.000، بينما كان معدل الأرجحية لحدوث الوفاة لدى المرضى الذين تتجاوز أعمارهم 50 عاماً أعلى بمقدار 4.94 مرة مقارنة مع المرضى الذين لم تتجاوز أعمارهم 50 عاماً وكان هذا الفرق هاماً احصائياً حيث كانت قيمة P -value=0.002

المناقشة:

تعتبر النسبة CAR مؤشراً حديثاً للالتهاب، بعد أن أظهر أهمية تنبؤية في تقييم الأمراض المختلفة، بما في ذلك السرطان والأمراض القلبية الوعائية والعدوى الانتانية الفيروسية منها أو الجرثومية. خلال جائحة كوفيد 19، استدعت زيادة الوفيات الناتجة عن المضاعفات الرئوية والقلبية أهمية البحث عن مؤشرات حيوية بسيطة وغير مكلفة لتقييم حالة المرضى واحتياجاتهم للعلاج والاستشفاء.

يُتأثر كل من بروتين CRP وبروتين الألبومين بالحالة الالتهابية للجسم؛ حيث يزداد اصطناع CRP من الخلايا الكبدية تحت تأثير الإنترلوكين-6 ($IL-6$) المرتفع في الدوران [4]، وقد أظهرت الدراسات ارتباط ارتفاع مستويات CRP بزيادة خطورة كوفيد 19 ومعدل الوفيات [10]. بالمقابل، ينخفض الألبومين في حالات الالتهاب وسوء التغذية، وقد ارتبط انخفاضه بمعدل وفيات أعلى بين مرضى كوفيد 19.

تتميز النسبة CAR بكونها مؤشراً للاستجابة الالتهابية والحالة التغذوية للجسم، مما يجعلها أكثر فائدة في تقييم الحالة العامة للمريض مقارنة باستخدام CRP أو الألبومين بشكل منفرد. أظهرت دراسات متعددة خلال جائحة كوفيد 19 أن زيادة هذه النسبة قد تكون مؤشراً جيداً لتقييم تطور المرض وتمييز الحالات البسيطة عن الشديدة وحاجة المريض للاستشفاء [11].

خلصت نتائج هذه الدراسة إلى انخفاض هام احصائياً لمستويات الألبومين المصلية لدى مجموعتي الوفيات والتهدية الآلية ($P < 0.05$)، حيث كان معدل الأرجحية لحدوث الوفاة لدى المرضى الذين يعانون من انخفاض الألبومين أكبر

بـ 20.139 مرة مقارنةً بالمرضى ذوي المستويات الطبيعية ($P=0.000$) ويعزى ذلك إلى أدوية البطانة الوعائية الناتجة عن نقص الأوكسجة وتفعيل الجهاز المناعي بشكل غير مضبوط ونضوح الألبومين من الحيز الوعائي إلى الحيز خارج وعائي [12]. تتوافق نتائج هذه الدراسة مع دراسة أجراها الباحث Verena Zerbato وزملاؤه في إيطاليا عام 2022، حيث كان متوسط مستوى الألبومين أقل لدى مرضى كوفيد 19 الذين حدثت لديهم الوفاة مقارنةً بالمرضى الآخرين [12].

أظهرت هذه الدراسة أيضاً ارتفاع مستويات CRP لدى مجموعتي الوفيات والتهوية الآلية ($P<0.05$)، مع معدل أرجحية للوفيات أكبر بـ 7.55 مرة لدى المرضى الذين لديهم مستويات $CRP \geq 6$ ملغ/ل ($P=0.047$)، ويمكن تفسير هذا بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والكلية التالي لعاصفة السيتوكينات الالتهابية في الحالات الشديدة من كوفيد 19 [13]. تتفق هذه النتائج مع دراسة الباحث Mohamed Zakaria Bouayed وزملائه في المغرب عام 2022

التي أكدت ارتفاع خطر الوفاة والمضاعفات لدى مرضى كوفيد 19 ذوي المستويات المصلية العالية من CRP [10] بالانتقال إلى النسبة CAR، أشارت النتائج إلى وجود علاقة إحصائية هامة بين ارتفاع النسبة عند قبول المريض وحدث الوفاة ($P=0.004$) مقارنةً بالمرضى المتعافين، كما كانت قيمة هذا المؤشر أعلى لدى المرضى الذين احتاجوا إلى التهوية الآلية مقارنةً بالذين اكتفوا بالدواعم ($P=0.004$). وقد حُددت القيمة التنبؤية لـ CAR في توقع الوفاة، حيث كانت $CAR=21.56$ ذات دلالة تنبؤية بحساسية 68% ونوعية 52% ($AUC=0.680$, $p\text{-value}=0.003$). علاوة على ذلك، كان معدل الأرجحية للوفاة لدى مرضى COVID 19 الذين لديهم $CAR \geq 21.56$ أعلى بـ 2.79 مرة مقارنةً بالمرضى ذوي المستويات الأقل عند درجة ثقة 99% ($P=0.001$)، ويمكن تفسير ذلك بأن ارتفاع CAR يرتبط بزيادة CRP أو/ وانخفاض الألبومين، مما يزيد من خطورة المرض كما أشرنا سابقاً.

تتوافق هذه النتائج مع دراسة Taha وزملائه في مصر عام 2021 [13] التي أظهرت ارتفاعاً مهماً في CAR لدى المرضى الذين حدثت لديهم الوفاة، ودراسة Yusuf Uzum وزملائه في تركيا عام 2023، حيث وُجد أن النسبة CAR هي مؤشر جيد لتمييز المرضى الذين يحتاجون للعناية المركزة، إذ كانت خطورة المرض أعلى لدى من لديهم $CAR > 21.47$ [14]، ودراسة Yazici وزملائه في تركيا عام 2022 التي أظهرت ارتفاعاً مهماً في CAR لدى مرضى الخطورة العالية مقارنةً بالمنخفضة [15].

عند مقارنة نسبة حدوث الوفاة بين المرضى باستخدام مشعر CAR (أعلى من 21.56) أو الألبومين (أقل من 3.5 غ/دل) أو CRP (أكبر من 6 ملغ/ل)، كانت النسب متقاربة بين المجموعات الثلاث دون وجود فرق إحصائي ملحوظ. وعند مقارنة هذه النسب مع مشعرات مرجعية أخرى، كان معدل الأرجحية للوفاة لدى المرضى الذين لديهم مستويات مرتفعة من D-dimer (أعلى من 1.067) أكبر بحوالي 6.809 مرة مقارنةً بالمرضى ذوي المستويات الأقل .

بالنسبة للعمر، كان معدل حدوث الوفاة أعلى لدى المرضى فوق 50 عاماً، حيث كان معدل الأرجحية للوفاة لدى مرضى COVID 19 في هذه الفئة العمرية أكبر بـ 4.942 مرة مقارنةً بالمرضى الأصغر سناً، يمكن تفسير ذلك بانخفاض فعالية الجهاز المناعي مع التقدم في العمر وزيادة الحمل الفيروسي [16].

كما أظهرت النتائج أن ارتفاع ضغط الدم يزيد من خطر الوفاة بمعدل 4.942 مرة ($P\text{-value}=0.000$)، ويعزى ذلك إلى أدوية البطانة الوعائية الناتجة عن ارتفاع ضغط الدم وتفعيل شلال التخثر [17]. لم يكن معدل حدوث الوفاة أعلى بين المدخنين، حيث كان معظمهم تحت سن الـ 50 ولديهم مستويات طبيعية للألبومين. الأمر نفسه ينطبق على مرضى السكري، حيث كان معظمهم أيضاً دون الـ 50 عاماً وضغطهم الشرياني مضبوطاً.

الاستنتاجات والتوصيات:

أشارت دراستنا إلى انخفاض ألبومين المصل وارتفاع كل من CRP والنسبة CAR لدى مرضى كورونا الذين حدثت لديهم الوفاة ومرضى الخطورة العالية (أجهزة التنفس الميكانيكية) بالإضافة إلى اتخاذ القيمة الحدية $CAR=21.56$ للتنبؤ بحدوث الوفاة لدى المرضى إذ بلغت النسبة المئوية لحدوث الوفاة 76.92% لدى المرضى الذين لديهم CAR يساوي أو يزيد عن 21.56 ومنه خلصت دراستنا إلى اعتماد القيمة الحدية للمشعر CAR عند اتخاذ القرار بالإجراء الطبي اللازم لأي مريض يعاني من الانتانات التنفسية الفيروسية بما فيها عائلة الفيروسات الغدية والتاجية وإجراء دراسات على أعداد أكبر من المرضى وتقييم دوره في التنبؤ بالبقيا لدى مختلف الأمراض المهددة للحياة كالإنتانات والسرطان والأمراض القلبية الوعائية بهدف تحديد القيمة الحدية الخاصة بكل مرض في مجتمعنا المحلي.

References:

1. K. J. John, J. Nayar, A. K. Mishra, V. Selvaraj, M. S. Khan, and A. Lal, "In-hospital Clinical Complications of COVID 19: A Brief Overview," *Future Virol*, vol. 16, no. 11, pp. 717–723, Nov. 2021, doi: 10.2217/fvl-2021-0200.
2. W. S. Tillett and T. Francis, "SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS," *Journal of Experimental Medicine*, vol. 52, no. 4, pp. 561–571, Oct. 1930, doi: 10.1084/jem.52.4.561.
3. P. Calabró, J. T. Willerson, and E. T. H. Yeh, "Inflammatory Cytokines Stimulated C-Reactive Protein Production by Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells," *Circulation*, vol. 108, no. 16, pp. 1930–1932, Oct. 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000096055.62724.C5.
4. J. Volanakis, "Human C-reactive protein: expression, structure, and function," *Mol Immunol*, vol. 38, no. 2–3, pp. 189–197, Aug. 2001, doi: 10.1016/S0161-5890(01)00042-6.
5. E. Boras *et al.*, "Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway," *Cytokine*, vol. 69, no. 2, pp. 165–179, Oct. 2014, doi: 10.1016/j.cyto.2014.05.027.
6. M. A. Rothschild, M. Oratz, and S. S. Schreiber, "Serum albumin," *Hepatology*, vol. 8, no. 2, pp. 385–401, Mar. 1988, doi: 10.1002/hep.1840080234.
7. M. Bernardi, C. S. Ricci, and G. Zaccherini, "Role of Human Albumin in the Management of Complications of Liver Cirrhosis," *J Clin Exp Hepatol*, vol. 4, no. 4, pp. 302–311, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.jceh.2014.08.007.
8. B. Ertekin and T. Acar, "The relationship between albumin and its proportion to other markers in predicting mortality in severe COVID 19 patients.," *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 27, no. 13, pp. 6429–6436, Jul. 2023, doi: 10.26355/eurrev_202307_33003.
9. M. C. Viana-Llamas *et al.*, "Hypoalbuminemia on admission in COVID 19 infection: An early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study," *Med Clin (Barc)*, vol. 156, no. 9, pp. 428–436, May 2021, doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.018.
10. M. Z. Bouayed *et al.*, "C-Reactive Protein (CRP): A poor prognostic biomarker in COVID 19," *Front Immunol*, vol. 13, Nov. 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.1040024.

11. G. M. Feketea and V. Vlacha, "The Diagnostic Significance of Usual Biochemical Parameters in Coronavirus Disease 19 (COVID 19): Albumin to Globulin Ratio and CRP to Albumin Ratio," *Front Med (Lausanne)*, vol. 7, Nov. 2020, doi: 10.3389/fmed.2020.566591.
12. V. Zerbato *et al.*, "The Impact of Serum Albumin Levels on COVID 19 Mortality," *Infect Dis Rep*, vol. 14, no. 3, pp. 278–286, Apr. 2022, doi: 10.3390/idr14030034.
13. S. Taha *et al.*, "Evaluation of the Predictive Value of C-reactive Protein, Interleukin-6 and Their Derived Immune-Inflammatory Indices in COVID 19 Egyptian Patients," *Microbes and Infectious Diseases*, vol. 0, no. 0, pp. 0–0, Dec. 2021, doi: 10.21608/mid.2021.103331.1207.
14. Y. Uzum and E. Turkkan, "Predictivity of CRP, Albumin, and CRP to Albumin Ratio on the Development of Intensive Care Requirement, Mortality, and Disease Severity in COVID 19," *Cureus*, Jan. 2023, doi: 10.7759/cureus.33600.
15. M. M. Yazıcı, G. Altuntaş, A. Aygün, and E. Nalbant, "The Value of the C-Reactive Protein/Albumin and Fibrinogen/Albumin Ratios in Predicting Disease Severity and Mortality in Elderly COVID 19 Patients," *Medical Science and Discovery*, vol. 9, no. 6, pp. 355–360, Jun. 2022, doi: 10.36472/msd.v9i6.754.
16. M. M. Yazıcı, G. Altuntaş, A. Aygün, and E. Nalbant, "The Value of the C-Reactive Protein/Albumin and Fibrinogen/Albumin Ratios in Predicting Disease Severity and Mortality in Elderly COVID 19 Patients," *Medical Science and Discovery*, vol. 9, no. 6, pp. 355–360, Jun. 2022, doi: 10.36472/msd.v9i6.754.
17. S. Mubarik *et al.*, "The Association of Hypertension With the Severity of and Mortality From the COVID 19 in the Early Stage of the Epidemic in Wuhan, China: A Multicenter Retrospective Cohort Study," *Front Med (Lausanne)*, vol. 8, May 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.623608.

