مجلة جامعة طرطوس للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (٧) العدد (١) ٢٠٢٣
Tartous University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (7) No. (1) 2023

دراسة تغيرات المشعرات المخبرية لدى المصابين بمرض كوفيد ١٩ في الساحل السوري

د.سيرين ابراهيم*

(تاريخ الإيداع 6/4/ 2023 – تاريخ النشر 10 / 5/ 2023)

□ ملخّص □

يهدف البحث إلى تحديد المؤشرات المخبرية الأكثر تأثراً عند المصابين بالكوفيد 19، وعلاقتها مع عمر وجنس المريض، وتحديد منهجية يعتمدها الطبيب عند مقاربة مريض كورونا. بلغ عدد أفراد العينة / 68/ مريضاً من المقبولين من المشافي العامة والخاصة في محافظة طرطوس وخاصة مشفى الباسل ومشفى الكندي. وقد تم تأكيد كوفيد 19 عند جميع هؤلاء المرضى عن طريق إيجابية المسحة المأخوذة من الأنف و/أو الحلق، وتم إجراء مجموعة من التحاليل الطبية المتعلقة بالبحث (D.Dimer,CRP,LDH,Albumin,Ferritin,WBC, Platelets,lymphocytes,neutrophils،PCT،NLR). ولدى دراسة توزع العينة من حيث الجنس، تبين أن نسبة إصابة الذكور أعلى من الإناث بنسبة 60.3% ذكور إلى 39.7% إناث. والعمر الوسطي للإصابة 64.89 سنة. وعند دراسة دور جنس المريض في القياسات المخبرية المذكورة تبين أنه لا توجد علاقة بين جنس المريض والمؤشرات (CRP,WBC,PCT,Platele) حيث وجدت T>0.05. أما بالنسبة للاختبارات(D.Dimer,LDH,Albumin,Ferritin,NLR، Neutrophils، lymphocytic) فهي تتغير حسب جنس المريض T<0.05 . وقد تم ترتيب الاختبارات المرضية حسب القيمة التنبؤية وفق الاختبارات الإحصائية:PCT,D.DIMER,NLR,WBC,Neutrophils,Lymphoctes,Platelets, CRP وبناء على هذا الترتيب من اليسار إلى اليمين فإن الطبيب السريري يمكن أن يطلب التحاليل ضمن ترتيب معين بما يختصر الوقت وخاصة الحالات الحرجة ويوفر مادياً.

كلمات مفتاحية:
كوفيد ١٩، التحاليل الطبية، نسبة العدلات إلى اللمفاويات، تعداد الكريات البيضاء، الفيريتين، الألبومين، لاكتات دي هيدروجيناز، البروتين الارتكاسي C ، دي دايمر، البروكالسيتونين ، الصفيحات.

*ماجستير في الطب المخبري – محاضر في كلية الطب البشري
جامعة طرطوس – طرطوس – سوريا.

مجلة جامعة طرطوس للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (٧) العدد (١) ٢٠٢٣
Tartous University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (7) No. (1) 2023

A Study 0f The Changes Of Laboratory Indexes In Covid 19 In Syrian Coast

Dr.Sereen Ebraheem*

(Received 6/4/2023.Accepted 10/5/2023)

□ABSTRACT □

The search aims to detect laboratory tests that differ in covid 19 ,and its relationship with sex and age. 68 patients were studied in tartous hospitals (albassel and alkindi).The diagnosis of covid 19 was confirmed by the positive result of the swab taken from nose and/or throat.The tests that examined were: (D.Dimer, CRP, LDH, Albumin, Ferritin, WBC, NLR, PCT, Platelets, Lymphocytes, Neutrophils). The distribution of the cohort showed that the average of patients age was 64.89 year. The median age in women is higher than that of men. There is no relationship between sex and (CRP,WBC, PCT, Platele)that $T>0.05$, while (D.Dimer, LDH ,Albumin ,Ferritin ,NLR, Neutrophils, Lymphocytic) changes according to sex up or down $T<0.05$. The differences in tests according to age is studied by oneway- anova test and the result was negative $F>0.05$. Descending order of the laboratory tests according to predictive value in covid 19 was: PCT, D.Dimer ,NLR ,WBC ,Neutrophils ,Lymphoctes ,Platelets, CRP. If the clinican order laboratory tests according to the previous arrangement, he will reduce time and coast.

KEY WORDS:covid 19, laboratory tests, D.Dimer, CRP, LDH, Albumin, Ferritin, WBC, NLR, PCT, Platelets,

*Master In Laboratory Medicine- A Lecturer In Faculty Of Medicine-
Tartous University – Tartous – Syria.

مقدمة:

تنتمي فيروسات كورونا إلى فصيلة Coronaviridae الفرعية Orthocoronavirinae. تتميز بوجود هيكلية على أسطحها تشبه الهالة الشمسية، والتي تنتج عن وجود بروتينات سبايك على سطح الفيروس. يقترب حجم جينوم SARS-CoV-2 من 30 كيلو بايت، والذي يرمز البروتينات الهيكلية والبروتينات غير الهيكلية NSPs التي تحقق الاستدامة في مجموعة متنوعة من المضيفات. وتتميز فيروسات كورونا بارتفاع معدلات إعادة التركيب الجيني والطفرات، تساعد البروتينات الفيروسية المتطورة فيروسات كورونا على التعرف على المضيف ودخوله، وتكرار الجينوم، وتجميع فيروسات النسل وإطلاقها، وحجب المضيف عن المراقبة المناعية. (1,2,3,4)

يوجد ثلاثة مستويات مختلفة من الأعراض السريرية COVID-19 :

1 – الأول: الحمى الخفيفة، السعال، التعب، ومنظر الزجاج المغشى على صورة الصدر البسيطة والالتهاب الرئوي الخفيف.

2- الثاني: ضيق التنفس الشديد، تشبع الدم بالأكسجين ≥ 93%، حركات التنفس< 30/ دقيقة، و/أو ارتشاح > 50% من الرئة خلال24 إلى48 ساعة، وحدة العناية المركزة مطلوبة.

3- الثالث: متلازمة الضائقة التنفسية الحادة الحرجة (ARDS)، الفشل التنفسي، الصدمة الإنتانية، و/أو ضعف أو فشل العديد من الأعضاء، الحماض الاستقلابي الذي يصعب تصحيحه، الصدمة الإنتانية، اختلال التخثر.

وتشمل الأعراض السريرية أيضاً تظاهرات معدية معوية مثل الإقياء والإسهال. (5,6,7,8)

- تشمل التحاليل المخبرية المتوفرة حاليًا لتشخيص SARS-CoV-2 العديد من العينات السريرية البشرية (البلغم، مسحة الحلق، إفرازات الأنف، البراز، الدم/ المصل/ البلازما)، تفاعل البوليميراز المتسلسل في الوقت الحقيقي (RT-PCR)، وتقنيات الاستزراع الفيروسي لعزل الفيروس من العينات السريرية، والاختبارات المناعية للكشف عن الأجسام المضادة والمستضدات مثل مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم، وتقنية الأجسام المضادة الفلورية غير المباشرة، والاختبارات الكروماتوغرافية المناعية السريعة، وتقنيات التألق المناعي. قد تشمل الاختبارات الأخرى التي قد تساعد في التشخيص تحليل قياس التدفق الخلوي لـ CD4 + و CD8 + تعداد الخلايا التائية، وصورة الدم الكاملة (CBC مع ملاحظة نسبة العدلات إلى اللمفاويات، تعداد الصفيحات الدموية)، والاختبارات الكيميائية الحيوية في الدم (معايرة D. Dimer ،CRP، بروتين المصل، البروكالسيتونين وغيرها)، يضاف إلى إجراءات التشخيص التصوير الشعاعي والطبقي المحوري للصدر . (9)
- حتى الآن، لا يوجد علاج محدد مضاد للفيروسات متاح ضد COVID، والعلاج داعم في الغالب، حيث ازدادت حالات الإصابة بفيروس (SARS-CoV-2) بشكل مستمر في جميع أنحاء العالم منذ اندلاعها في الصين. وقد تم استخدام بروتين SARS-CoV-2 M كهدف، والذي قد يتم تثبيطه بواسطة الأدوية المتاحة بالفعل والمعتمدة. لذا على الأطباء أن يجمعوا

المعطيات بدقة ويستعينوا بالاختبارات الدموية الروتينية لوضع التشخيص المبدئي والمباشرة بعلاج المريض، وبناء عليه فقد تم التركيز على هذه المجموعة من الاختبارات في بحثنا.(10)

أهداف البحث:

a) ترتيب المؤشرات المخبرية (D.Dimer,CRP,LDH,Albumin,Ferritin,WBC,NLR) حسب أهمية تغيراتها عند الإصابة بالكوفيد19 لدى مرضى الساحل السوري .

b) تحديد كيفية ارتباط المتغيرات المخبرية مع بعضها البعض عند الإصابة بالمرض وأهمية ذلك للطبيب السريري.

c) تحديد العلاقة بين المؤشرات المخبرية وعمر وجنس المشاركين في البحث.

الطرائق والمواد المستخدمة:

- ✓ لوحظ أن نتائج التحاليل المخبرية للمرضى المصابين بالكوفيد19 تتغير باتجاهات شبه ثابتة لدى هؤلاء المرضى (بعضها مرتفع وبعضها منخفض)، لذا كان التوجه نحو تمييز النتائج المخبرية الأكثر تغيراً لدى الحالات المشمولة في البحث.
- ✓ تم في البداية شرح أهداف البحث للمشاركين والمثبت لديهم الإصابة باستخدام مسحة أنفية بلعومية وباستخدام تقنية PCR (polymerase chain reation) في الزمن الحقيقي.
- ✓ أخذت الموافقة الشفهية من المرضى قيد الدراسة، وجمعت المعلومات الشخصية والسريرية، ونظمت ضمن استمارة خاصة بكل مريض، متضمنة الاختبارات التي تم اجراؤها.
- ✓ جمعت العينات من المرضى المقبولين في مشافي الساحل السوري الخاصة والعامة (وخاصة مشفى الباسل ومشفى الكندي في محافظة طرطوس)، حيث سحبت عينة دم من كل مريض مقدارها 5 مل، وزعت ضمن أنبوبين يحوي أحدهما مانع التخثر EDTA بهدف إجراء التعداد الدموي، والآخر يحوي مانع التخثر الهيبارين لإجراء الاختبارات الكيميائية، تم تثفيل الدم لمدة 5 دقائق للحصول على البلازما الدموية، والتي تم حفظها بالدرجة 60- درجة مئوية، وتم إجراء الفحوصات المخبرية الدموية على جهازي cobass C311 وجهاز cobass E411 من شركة ROCH الألمانية وباستخدام الكيتات من نفس الشركة.
- ✓ تراوحت أعمار المرضى بين 85-40 سنة، وتمت الدراسة الإحصائية بين الشهر الثالث سنة 2022 والشهر الأول سنة 2023 .

النتائج:

بلغ عدد أفراد العينة /68/ مريضاً تم إجراء مجموعة من التحاليل الطبية ذات الصلة ويبين الجدول (1) التكرار والنسبة المئوية لتوزع أفراد العينة حسب متغير الجنس (gender). حيث تبين أن عدد المرضى الذكور 41 مريضاً(60.3%) في حين بلغ عدد المرضى الإناث 27 (39.7%) أي أن نسبة الإصابة بين الذكور أعلى منها عند الإناث حسب الجدول (1):

الجنس	التكرارية	النسبة المئوية
ذكور	41	60.3
إناث	27	39.7
الكلي	68	100.0

الجدول (1) يبين توصيف عينة البحث حسب متغير الـ (الجنس)

✓ كما يتبين أن متوسط عمر الإناث المصابات أعلى منه عند الذكور وفق الجدول (2)

العمر	الجنس	
	ذكور	إناث
	63.00	67.78

الجدول (٢) يبين توصيف عينة البحث حسب متغير الـ (Age)

دراسة مدى تغير تراكيز المكونات حسب متغير الجنس: نستخدم اختبار ت ستودنت ثنائي الحد وفق الآتي:

العينة الإحصائية				
الإختبار	الجنس	Nالعدد	Meanالمتوسط	Std. Deviation
WBC تعداد الكريات البيضاء	male	41	10260.98	6270.551
	Female	27	8305.185	4893.024
NLR نسبة العدلات إلى اللمفاويات	male	41	15.6045	15.24377
	Female	27	7.2519	6.8485
Neutrophils العدلات	male	41	80.5488	13.64451
	Female	27	73.1852	13.99461
Lymphocytic اللمفاويات	male	41	11.4585	11.10655
	Female	27	17.8519	10.7326
Platelet الصفيحات	male	41	165.0732	105.0379
	Female	26	194.3462	101.0299
D.Dimer دي دايمر	male	36	3014.583	3208.803
	Female	23	1389.304	1526.914
CRP البروتين الارتكاسي C	male	36	123.5806	134.8538
	Female	26	90.1615	74.58726
PCT البروكالسيتونين	male	12	11.6275	23.65209
	Female	7	1.1803	1.57147

الجدول (٣) الإحصاءات الوصفية للتحاليل المخبرية بحسب متغير الجنس

✓ إن القيمة الاحتمالية لاختبار ت ستودنت T>0.05 عند اختبارات (CRP– WBC – Platelet– PCT) وذلك يشير إلى عدم وجود أي دور لجنس المريض في التغيرات الطارئة على تلك التراكيز.

❖ إن القيمة الاحتمالية لاختبار ت ستودنت T<0.05عند اختبارات (Neutrophils – lymphocytic D.DIMER–NLR) وذلك يشير إلى وجود دور لجنس المريض في التغيرات الطارئة على تلك التراكيز حسب الجدول (٤):

Independent Samples Test						
	Levene's Test for Equality of Variances			t-test for Equality of Means		
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)
WBC	Equal variances assumed	1.891	0.174	1.368	66	0.176
	Equal variances not assumed			1.44	63.995	0.155
NLR	Equal variances assumed	7.345	0.009	2.67	66	0.01
	Equal variances not assumed			3.07	59.656	0.003
Neutrophils	Equal variances assumed	0.535	0.467	2.156	66	0.035
	Equal variances not assumed			2.144	54.786	0.036
lymphocytic	Equal variances assumed	0.282	0.597	-2.353	66	0.022
	Equal variances not assumed			-2.370	57.133	0.021
Platelet	Equal variances assumed	0.145	0.705	-1.128	65	0.263
	Equal variances not assumed			-1.138	54.898	0.26
D.Dimer	Equal variances assumed	11.82	0.001	2.266	57	0.027
	Equal variances not assumed			2.611	53.512	0.012
CRP	Equal variances assumed	1.968	0.166	1.142	60	0.258
	Equal variances not assumed			1.246	56.69	0.218
PCT	Equal variances assumed	6.84	0.018	1.153	17	0.265
	Equal variances not assumed			1.524	11.166	0.155

الجدول (٤) اختبار ت ستودينت للفروق في تراكيز التحاليل بين المرضى الذكور والإناث

تأثير الجنس على شدة الإصابة

عند ترتيب تحاليل (WBC–Neutrophils– lymphocytic– D.Dimer– CRP– Platelet, PCT) تنازلياً تبين ارتفاع نسبة الإصابة بين الذكور بشكل ملحوظ مقارنة بالإناث مما يشير إلى ارتفاع شدة الإصابة بين الذكور.

PCT	Platelet	CRP	D.Dimer	lymphocytic	Neutrophils	NLR	WBC	gender
6	5	7	8	8	9	9	8	male
60%	50%	70%	80%	80%	90%	90%	80%	Percent
4	5	3	2	2	1	1	2	female
40%	50%	30%	20%	20%	10%	10%	20%	Percent
10	10	10	10	10	10	10	10	total

الجدول (٥) شدة إصابة المريض حسب الجنس

دراسة مدى تغير تراكيز المكونات حسب متغير العمر:

تمت دراسة الفروق في تراكيز المكونات للمرضى بحسب متغير العمر من خلال اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (Oneway- anova) بالاعتماد على الحزمة الإحصائية spss 26 فتبين أن القيمة F>0.05 أي لا يوجد أي تأثير للعمر على نتائج تراكيز حسب الجدول (٦):

ANOVA						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Neutrophils	Between Groups	4993.755	31	161.089	0.688	0.854
	Within Groups	8427.932	36	234.109		
	Total	13421.688	67			
lymphocytic	Between Groups	3089.215	31	99.652	0.652	0.886
	Within Groups	5505.324	36	152.926		
	Total	8594.539	67			
Platelet	Between Groups	338189.041	31	10909.324	1.027	0.467
	Within Groups	371939.407	35	10626.840		
	Total	710128.448	66			
D.DIMER	Between Groups	244632647.000	29	8435608.517	1.199	0.314
	Within Groups	204105205.000	29	7038110.517		
	Total	448737852.000	58			
CRP	Between Groups	291580.078	28	10413.574	0.686	0.844
	Within Groups	500856.500	33	15177.470		
	Total	792436.579	61			
PCT	Between Groups	4370.111	11	397.283	1.219	0.410
	Within Groups	2280.874	7	325.839		
	Total	6650.985	18			

الجدول (٦) (Oneway- anova) لاختبار الفروق حسب متغير العمر

تأثير العمر على شدة الإصابة:

تم تجميع المرضى في سبع مجموعات ست منها مكونة من/١٠/ مرضى والسابعة/٨/ مرضى وترتيب التراكيز تنازلياً، كانت أعمار المرضى بين ٤٠ و ٨٨ سنة والانحراف المعياري ١٠.٧٤٨ وقد وجدنا أن الفئة العمرية الأكثر تأثراً بفيروس كورونا يبلغ متوسط أعمارها ٦٤.٨٩٧ سنة كما الجدول (٧):

الإحصاء الوصفي						
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	cv
age	68	40.00	88.00	64.8971	10.74833	0.16

الجدول (٧) الإحصاءات الوصفية حسب العمر

بما أن المتوسط العام لأعمار المرضى ٦٤.٨٩٧ سنة ومن الجدول (٨) يلاحظ أن معظم متوسطات الأعمار حسب المجموعات والتراكيز تمركزت حول المتوسط ، وبما أن معامل الاختلاف حسب الجدول (٧) CV=0.16 فإنه يمكن القول بأن شدة الإصابة لا تتأثر بالعمر، وكان العمر الوسطي الذي تمركزت عنده الإصابة حوالي ٦٤ سنة ، أي أن العمر يتعلق بتواتر الإصابات ولا علاقة له بشدتها.

reading type	WBC	NLR	Neutrophils	lymphocytic	Platelet	D.DIMER	CRP	PCT
age	65.90	66.20	66.20	60.10	63.90	70.00	62.00	67.30
	68.10	66.40	69.80	65.40	60.80	62.80	63.90	64.30
	69.40	70.20	64.90	62.00	68.20	65.60	63.60	60.00
	66.20	64.40	64.40	66.50	64.60	63.30	69.00	69.20
	59.40	58.70	58.90	66.80	69.20	61.80	66.40	64.50
	60.90	69.70	70.10	66.40	64.50	66.00	64.80	67.20
	64.25	57.13	58.75	67.63	62.63	64.75	64.50	61.00

الجدول (٨) شدة إصابة المريض حسب العمر

تحديد المتغيرات الأشد تأثيراً في التنبؤ بالإصابة بالكورونا

وفق البيانات المتوفرة من التحاليل الطبية التي يتم إجراءها لمرضى كورونا يمكن اعتماد الانحدار الخطي المتعدد (Multiple linear regression) لمعرفة المتغيرات الأكثر تأثيراً في التنبؤ بالإصابة بفيروس كورونا، تبين الآتي:

١- أثر التحاليل الطبية(CRP- D.DIMER-Platelet-lymphocytic-Neutrophils-NLR-PCT) في WBC:

حسب الجدول (٩) يتبين أن القيمة الاحتمالية sig<0.05 وهو يشير إلى القوة التفسيرية العالية لمعادلة الانحدار .

ANOVA[a]						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	604385935.631	7	86340847.947	11.375	.002[b]
	Residual	53132397.702	7	7590342.529		
	Total	657518333.333	14			
a. Dependent Variable: WBC						
b. Predictors: (Constant), PCT, D.DIMER, Platelet, CRP, NLR, Neutrophils, lymphocytic						

جدول (١٠) نتائج تحليل تباين الانحدار للعلاقة بين WBC وبين باقي التحليلات المعتمدة

وقد دلّت القيمة الاحتماليّة لاختبار (ت) على أنّ تحليل PCT يسهم إسهاماً دالاً إحصائياً وموجباً في التغيرات الحاصلة في تحليل WBC.وبهذا يمكن التّنبؤ بمدى التغير الحاصل في wbc من خلال اختبار PCT من خلال معادلة الانحدار وفق الآتي: WBC=55090.329+158.353(PCT)

أي يوجد أثر إيجابي ذو دلالة إحصائية لاختبار PCT في اختبار WBC في حين لاتؤثر قيم باقي الاختبارات المعتمدة في اختبار WBC على اعتبار أن القيمة الاحتمالية لاختبار ت ستودينت المقابل لكل منها أكبر من القيمة الاحتمالية (sig) حسب الجدول (١٠)

Coefficients[a]						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	55090.329	62096.630		.887	.404
	NLR	197.267	162.640	.470	1.213	.265
	Neutrophils	-526.038-	574.619	-.785-	-.915-	.390
	lymphocytic	-687.053-	1101.822	-.739-	-.624-	.553
	Platelet	13.406	14.907	.171	.899	.398
	D.DIMER	.967	.419	.520	2.308	.054
	CRP	-17.806-	15.233	-.156-	-1.169-	.281
	PCT	158.353	63.606	.499	2.490	.042
a. Dependent Variable: WBC						

الجدول (١١) معاملات الانحدار الخاصة بالتحليلات المعتمدة (المتغيرات المستقلة)

٢- أثر التحاليل الطبية المعتمدة في البحث (WBC-Neutrophils-lymphocytic-Platelet-D.Dimer--PCT-CRP) في NLR : من الجدول (١١) يتبين معنوية نموذج الانحدار حيث تبين أن القيمة الاحتمالية sig <٠.٠٥ وهو يشير إلى القوة التفسيرية العالية لمعادلة الانحدار.

ANOVA[a]						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	3497.169	7	499.596	14.749	.001[b]
	Residual	237.117	7	33.874		
	Total	3734.285	14			
a. Dependent Variable: NLR						
b. Predictors: (Constant), WBC, Platelet, CRP, PCT, D.Dimer, Neutrophils, lymphocytic						

جدول (١١) نتائج تحليل تباين الانحدار للعلاقة بين NLR وبين باقي التحليلات المعتمدة

دلّت القيمة الاحتماليّة لاختبار(ت) على أنّ كل من تحليل Platelet– PCT –D.Dimer يسهم إسهاماً دالاً إحصائياً سالباً في التغيرات الحاصلة في تحليل NLR. وبهذا يمكن التّنبؤ بمدى التغير الحاصل في NLR من خلال اختباراتPlatelet D.Dimer–PCT من خلال المعادلة: NLR =138.331–0.062(Platelet)–0.002 (D.DIMER)–0.342(PCT)

أي يوجد أثر سلبي ذو دلالة إحصائية لاختبارات (Platelet–D.DIMER – PCT) في اختبار NLR ، في حين لا تؤثر قيم باقي الاختبارات المعتمدة في اختبار NLR على اعتبار أن القيمة الاحتمالية لاختبار ت ستودينت المقابل لكل منها أكبر من القيمة الاحتمالية (sig) من الجدول (١٢).

Coefficients[a]					
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	138.331	128.100		1.080	.316
Neutrophils	-.923-	1.236	-.578-	-.746-	.480
lymphocytic	-3.598-	1.967	-1.625-	-1.829-	.110
Platelet	-.062-	.024	-.331-	-2.626-	.034
D.DIMER	-.002-	.001	-.507-	-2.769-	.028
CRP	.033	.033	.120	.995	.353
PCT	-.342-	.131	-.453-	-2.604-	.035
WBC	.001	.001	.369	1.213	.265
a. Dependent Variable: NLR					

الجدول (١٢) معاملات الانحدار الخاصة بالتحليلات المعتمدة (المتغيرات المستقلة)

٣-أثر التحاليل الطبية المعتمدة في البحث (Platelet- lymphocytic- NLR-WBC- D.Dimer-CRP-PCT) في Neutrophils: من الجدول (١٣) يتبين معنوية نموذج الانحدار حيث تبين أن القيمة الاحتمالية sig<٠.٠٥ وهو يشير إلى القوة التفسيرية العالية لمعادلة الانحدار.

ANOVA[a]						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1444.803	7	206.400	70.375	.000[b]
	Residual	20.530	7	2.933		
	Total	1465.333	14			
a. Dependent Variable: Neutrophils						

جدول (١٣) نتائج تحليل تباين الانحدار للعلاقة بين Neutrophils وبين باقي التحليلات المعتمدة

من الجدول (14) ، دلّت القيمة الاحتماليّة لاختبار (ت) على أن تحليل lymphocytic يسهم إسهاماً دالاً إحصائياً وسالباً في التغيرات الحاصلة في تحليل Neutrophils. وبهذا يمكن التّنبؤ بمدى التغير الحاصل في Neutrophils من خلال اختبار lymphocytic من خلال معادلة الانحدار وفق الآتي:

Neutrophils=106.492-1.719(lymphocytic)

أي يوجد أثر سلبي ذو دلالة إحصائية لاختبار lymphocytic في اختبار Neutrophils ، في حين لاتؤثر قيم باقي الاختبارات المعتمدة في اختبار Neutrophils على اعتبار أن القيمة الاحتمالية لاختبار ت ستودينت المقابل لكل منها أكبر من القيمة الاحتمالية (sig) كما في الجدول (14):

Coefficients[a]						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	106.492	6.114		17.419	.000
	lymphocytic	-1.719-	.270	-1.239-	-6.364-	.000
	Platelet	-.006-	.010	-.053-	-.650-	.536
	D.DIMER	-2.607E-5	.000	-.009-	-.075-	.942
	CRP	.001	.010	.004	.059	.954
	PCT	-.013-	.054	-.027-	-.235-	.821
	WBC	.000	.000	-.136-	-.915-	.390
	NLR	-.080-	.107	-.128-	-.746-	.480
a. Dependent Variable: Neutrophils						

الجدول (١٤) معاملات الانحدار الخاصة بالتحليلات المعتمدة (المتغيرات المستقلة)

٤-أثر التحاليل الطبية المعتمدة في البحث (Platelet- Neutrophils- NLR-WBC- D.Dimer-CRP-PCT) في lymphocytic: من الجدول (١٥) يتبين معنوية نموذج الانحدار حيث تبين أن القيمة الاحتمالية٠.٠٥>sig وهو يشير إلى القوة التفسيرية العالية لمعادلة الانحدار.

ANOVA[a]						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	755.677	7	107.954	127.578	.000[b]
	Residual	5.923	7	.846		
	Total	761.600	14			
a. Dependent Variable: lymphocytic						
b. Predictors: (Constant), Neutrophils, Platelet, CRP, PCT, D. Dimer, NLR, WBC						

جدول (١٥) نتائج تحليل تباين الانحدار للعلاقة بين lymphocytic وبين باقي التحليلات المعتمدة

من الجدول (١٦) دلّت القيمة الاحتماليّة لاختبار (ت) على أن تحليل Neutrophils يسهم إسهاماً دالاً إحصائياً وسالباً في التغيرات الحاصلة في تحليل lymphocytic. وبهذا يمكن التّنبؤ بمدى التغير الحاصل في lymphocytic من خلال اختبار Neutrophils من خلال معادلة الانحدار وفق الآتي: lymphocytic =56.003−0.496(Neutrophils)

أي يوجد أثر سلبي ذو دلالة إحصائية لاختبار Neutrophils في اختبار lymphocytic ، في حين لاتؤثر قيم باقي الاختبارات المعتمدة في اختبار lymphocytic على اعتبار أن القيمة الاحتمالية لاختبار ت ستودينت المقابل لكل منها أكبر من القيمة الاحتمالية (sig)

Coefficients[a]						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	56.003	5.491		10.199	.000
	Platelet	−.007−	.005	−.080−	−1.472−	.185
	D. Dimer	.000	.000	−.070−	−.788−	.457
	CRP	.001	.006	.011	.246	.813
	PCT	−.023−	.028	−.068−	−.840−	.429
	WBC	−7.659−	.000	−.071−	−.624−	.553
	NLR	−.090−	.049	−.199−	−1.829−	.110
	Neutrophils	−.496−	.078	−.688−	−6.364−	.000
a. Dependent Variable: lymphocytic						

الجدول (١٦) معاملات الانحدار الخاصة بالتحليلات المعتمدة (المتغيرات المستقلة)

٥−أثر التحاليل الطبية المعتمدة في البحث (D.DIMER−lymphocytic−Neutrophil−NLR−WBC−CRP−PCT) في Platelet: يتبين من الجدول (١٧) عدم معنوية نموذج الانحدار حيث تبين أن القيمة الاحتمالية sig>0.05 وهو يشير إلى عدم وجود قوة تفسيرية لمعادلة الانحدار. وبناء عليه فإنه لا يوجد أي أثر معنوي للاختبارات المعتمدة في البحث الحالي في اختبار Platelet.

ANOVA[a]						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	76147.989	7	10878.284	2.487	.126[b]
	Residual	30617.744	7	4373.963		
	Total	106765.733	14			
a. Dependent Variable: Platelet						
b. Predictors: (Constant), lymphocytic, CRP, PCT, D.DIMER, NLR, WBC, Neutrophils						

جدول (١٧) نتائج تحليل تباين الانحدار للعلاقة بين Platelet وبين باقي التحليلات المعتمدة

٦-أثر التحاليل الطبية المعتمدة في البحث (WBC-NLR-Neutrophils-Platelet-lymphocytic -CRP -PCT) في D.DIMER: من الجدول (١٨) يتبين أن القيمة الاحتمالية ٠.٠٥>sig وهو يشير إلى القوة التفسيرية العالية لمعادلة الانحدار.

ANOVA[a]						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	165478061.581	7	23639723.083	6.737	.011[b]
	Residual	24563214.152	7	3509030.593		
	Total	190041275.733	14			
a. Dependent Variable: D.DIMER						
b. Predictors: (Constant), Platelet, Neutrophils, CRP, PCT, WBC, NLR, lymphocytic						

جدول (١٨) نتائج تحليل تباين الانحدار للعلاقة بين D.DIMER وبين باقي التحليلات المعتمدة

من الجدول (١٩) دلّت القيمة الاحتماليّة لاختبار (ت) على أن كل من (NLR-Platelet-PCT) يسهم إسهاماً دالاً إحصائياً وسالباً في التغيرات الحاصلة في D.Dimer. وبهذا يمكن التّنبؤ بمدى التغير الحاصل في D.Dimer من خلال اختبار Neutrophils من خلال معادلة الانحدار:

$$D.Dimer=13585.0103-129.834(PCT)-232.71(NLR)-20.919(Platelet)$$

أي أنه كل زيادة في كل من (PCT-NLR-Platelet) بمقدار وحدة واحدة يقابله نقص في D.Dimer بمقدار أمثالها في المعادلة.أي يوجد أثر سلبي ذو دلالة إحصائية لثلاثة اختبارات (PCT-NLR-Platelet) في اختبار D.DIMER ، في حين لاتؤثر قيم باقي الاختبارات المعتمدة في اختبار D.DIMER على اعتبار أن القيمة الاحتمالية لاختبار ت ستودينت المقابل لكل منها أكبر من القيمة الاحتمالية (sig).

Coefficients[a]						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	13585.010	44234.661		.307	.768
	CRP	13.940	10.023	.227	1.391	.207
	PCT	-129.834-	33.441	-.762-	-3.883-	.006
	WBC	.447	.194	.831	2.308	.054
	NLR	-232.710-	84.039	-1.032-	-2.769-	.028
	Neutrophils	-31.188-	413.258	-.087-	-.075-	.942
	lymphocytic	-581.310-	737.659	-1.164-	-.788-	.457
	Platelet	-20.919-	7.218	-.496-	-2.898-	.023
a. Dependent Variable: D.DIMER						

الجدول (١٩) معاملات الانحدار الخاصة بالتحليلات المعتمدة (المتغيرات المستقلة)

وفي دراسة أجراها Haoting zh وزملاؤه تبين أن D.DIMER له قيمة تنبؤية بالمرض بحساسية متوسطة ويشخص الخثار الوريدي العميق بحساسية عالية لذا يمكن أن يستخدم كمشعر مبدئي وعامل خطورة للخثار الوريدي العميق، ويمكن أن يكون مشعراً روتينياً للمرضى المقبولين في المستشفيات بعد المعالجة المضادة للتخثر .

٧-أثر التحاليل الطبية المعتمدة في البحث (lymphocytic-Platelet- Neutrophils- NLR-WBC D.DIMER-PCT) في CRP : من الجدول (٢٠) يتبين معنوية نموذج الانحدار حيث تبين أن القيمة الاحتمالية ٠.٠٥<sig وهو يشير إلى عدم معنوية معاملات الانحدار، أي لا يوجد أثر ذو دلالة إحصائية للاختبارات المعتمدة في اختبار CRP .

ANOVA[a]						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	23140.221	7	3305.746	.845	.585[b]
	Residual	27369.283	7	3909.898		
	Total	50509.504	14			
a. Dependent Variable: CRP						
b. Predictors: (Constant), D.DIMER, PCT, Platelet, NLR, WBC, Neutrophils, lymphocytic						

جدول (٢٠) نتائج تحليل تباين الانحدار للعلاقة بين CRP وبين باقي التحليلات المعتمدة

٣- أثر التحاليل الطبية المعتمدة في البحث (lymphocytic-Platelet- Neutrophils- NLR-WBC - CRP D.DIMER -) في PCT: من الجدول (٢١) يتبين معنوية نموذج الانحدار حيث تبين أن القيمة الاحتمالية٠.٠٥ >sig وهو يشير إلى القوة التفسيرية العالية لمعادلة الانحدار.

ANOVA[a]						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	5542.753	7	791.822	5.570	.019[b]
	Residual	995.073	7	142.153		
	Total	6537.826	14			
a. Dependent Variable: PCT						
b. Predictors: (Constant), CRP, Platelet, NLR, D.DIMER, WBC, Neutrophils, lymphocytic						

جدول (٢١) نتائج تحليل تباين الانحدار للعلاقة بين PCT وبين باقي التحليلات المعتمدة

من الجدول (٢٢) ، دلّت القيمة الاحتماليّة لاختبار (ت) على أن كل من تحليل (WBC –NLR– Platelet– D.Dimer) يسهم إسهاماً دالاً إحصائياً في التغيرات الحاصلة في تحليل PCT. وبهذا يمكن التّنبؤ بمدى التغير الحاصل في PCT من خلال التغيرات الحاصلة في الاختبارات المذكورة من خلال معادلة الانحدار وفق الآتي:

$$PCT=117.022+0.003(WBC)-1.437(NLR)-0.129(Platelet)-0.005(D.Dimer)$$

إن أي زيادة في WBC بمقدار وحدة واحدة مع ثبات باقي المتغيرات في المعادلة فإنه يؤدي إلى زيادة في PCT بمقدار ٠.٠٠٣ وإن أي زيادة في NLR بمقدار وحدة واحدة يقابله نقص في PCT بمقدار ١.٤٣ وهكذا بالنسبة لبقية المقادير.

Coefficients[a]						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	117.022	279.963		.418	.688
	WBC	.003	.001	.940	2.490	.042
	NLR	-1.437-	.552	-1.086-	-2.604-	.035
	Neutrophils	-.617-	2.621	-.292-	-.235-	.821
	lymphocytic	-3.920-	4.669	-1.338-	-.840-	.429
	Platelet	-.129-	.048	-.522-	-2.718-	.030
	D.Dimer	-.005-	.001	-.897-	-3.883-	.006
	CRP	.101	.061	.281	1.658	.141
a. Dependent Variable: PCT						

الجدول (٢٢) معاملات الانحدار الخاصة بالتحليلات المعتمدة (المتغيرات المستقلة)

المناقشة:

إن المصابين بالكوفيد والمقبولين في المستشفيات تتطور حالتهم سريرياً ، وهذا التطور يترافق مع تغيرات في نتائج التحاليل المخبرية، فالمرض ليس مجرد إصابة رئوية وإنما مرض التهابي جهازي. ويكون التغير أيضاً في نسبة وشدة الإصابة حسب الجنس فهي لدى الذكور أعلى منها عند الإناث، وهذا يتوافق مع دراسات أخرى أجريت في هذا المجال. (١١,12) وفي دراستنا كان العمر الوسطي للإصابة٦٤.٨٩ سنة، وهذا يتوافق مع دراسة أجرتها كريستين كريل بولس وزملاؤها والتي كان العمر الوسطي للإصابة فيها ٦٤ سنة (13,14). بينما كان العمر الوسطي للمرضى المصابين في دراسة أجريت من قبل Hakan وزملائه ٧١ سنة (12) وبذلك تتقارب نتائج دراستنا مع الدراسات الأخرى عند هذا المتوسط.

- في دراستنا لايوجد أي دور لجنس المريض في التغيرات الطارئة على اختبارات (CRP–WBC – PCT –Platelet). بينما يوجد دور لجنس المريض في التغيرات الطارئة على اختبارات (Neutrophils – lymphocytic– NLR–D.DIMER) وهذه الفروق تميل لصالح المتوسط الأعلى حيث تميل لصالح المرضى الذكور في اختبارات (D.DIMER – Neutrophils) في حين تميل لصالح الإناث في اختبارات (lymphocytic) وهذا يتماشى مع دراسات أخرى.(12)
- جاء ترتيب الاختبارات المرضية حسب القيمة التنبؤية وفق الاختبارات الإحصائية وفق عدد الاختبارات التي تؤثر في كل اختبار إحصائي وفق الآتي:

	TEST	الاختبارات التنبؤية
1	PCT	WBC
		NLR
		Platelet
		D.Dimer
2	D.Dimer	PCT
		NLR
		Platelet
2	NLR	Platelet
		D.DIMER
		PCT
3	WBC	PCT
4	Neutrophils	lymphocytic
5	lymphocytic	Neutrophils
6	Platelet	0
7	CRP	0

أي أن ترتيب التحاليل المدروسة حسب أولوية الفحص المخبري هي بالتتالي:

1-PCT, 2-٣-WBC, 4-Neutrophils, 5-Lymphocytic, 6-Platelets, 7-CRP D.DIMER, NLR,

❖ البروكالسيتونين PCT : إن الاختبارات الأربعة (WBC -NLR- Platelet- D.Dimer) تؤثر في اختبار PCT في حين لاتؤثر قيم باقي الاختبارات المعتمدة في اختبار PCT على اعتبار أن القيمة الاحتمالية لاختبار ت ستودينت المقابل لكل منها أكبر من القيمة الإحتمالية (sig). PROCALCITONIN (PCT): هو مادة تنتجها أنواع كثيرة من خلايا الجسم ، وتكون استجابة للعدوى البكتيرية (جرثومي السبب)، استجابة لإصابة الأنسجة بالرضوض، في التهاب البنكرياس والحروق والصدمة القلبية ورفض زرع الأعضاء الحاد ويستخدم لاكتشاف انتان الدم وغيرها من الإنتانات. يمكن أن يبدأ إنتان الدم في الرئتين، الطريق البولي، الجلد، أو الجهاز الهضمي. يساعدنا PCTعلى التعرف المبكر على الإنتان الجرثومي قبل أن تسوء حالة المريض، ويساعد على تمييز الإنتان الجرثومي و الفيروسي لأن الحالة الأولى تستدعي استخدام الصادات بينما الثانية لا تحتاج. وقد أكدت الدراسات المختلفة تأثره بالتحاليل الأخرى مما يبين ضرورة البدء بمراقبة تغيراته عند المصابين بالكوفيد قبل باقي الاختبارات المشمولة في البحث. في الدراسة التي قام بها هايتونغ وزملاؤه Haoting Zhan تبين أن PCT هو أحد أهم المشعرات التي تساعد على التنبؤ بالإصابة بالكوفيد (15) وهذا ما يؤيد نتائج بحثنا.

❖ أما بالنسبة لاختبارD.Dimer فهو يتعلق بثلاثة من الاختبارات في هذه الدراسة .

NLR,Platelet,PCTوإن D.DIMER هو أجزاء بروتينية صغيرة تنتج من انحلال الخثرات الدموية في الجسم، ويستخدم في حالات

- الخثار الوريدي العميق deep vein thrombosis ، خاصة الأوردة العميقة في الساقين.
- الصمات الرئوية pulmonary embolism PE، وذلك عندما تتحطم الخثرات الدموية في أماكن بعيدة من الجسم وتتجه للرئة.
- داء التخثر المنتشر داخل الأوعية disseminated intravasicular coagulation) DIC).

يزداد في (الحمل، تدخين السجائر، الرض الميكانيكي، السرطان، الإنتانات، التقدم بالعمر، أمراض المناعة الذاتية). (16) وإن قيم D.DIMER العالية تتعلق بالتفعيل العالي لتخثر الدم لدى هؤلاء المرضى والذي يكون تالياً للاستجابة الالتهابية الجهازية أو كرد فعل مباشر للفيروس نفسه.(13,١٧) إن متابعة معدل الدي دايمر و NLR خلال تطور المرض يعطي فائدة كبيرة و إن ارتفاعهما فوق القيمة الحدية يمكن أن يشير إلى موت المريض.(18,19). يرتبط D.DIMER مع المؤشرات الالتهابية عند المرضى المصابين بالكوفيد ١٩ مثل CRP,WBC,PCT,NEUTROPHIL مما يساعد على التنبؤ بأذية الأنسجة(20).

❖ يرتبط NLR بثلاثة اختبارات هي D.Dimer ,PCT, Platelet. وهذا ما يعكس أهمية NLR كمشعر للتنبؤ بشدةالإصابة فيقوم الطبيب بإجراءات المراقبة والضبط مما ينقص معدل الوفيات، وقد أكدت الدراسات على ذلك.(21,22)

❖ يرتبط WBC باختبار PCT فقط، أي أن ارتفاع البروكالسيتونين يتبعه تغير تعداد الكريات البيض.(٢١) وهذا ما يوجه الطبيب السريري أثناء مقاربة المريض مع شك الإصابة بالكورونا، مما يسمح للطبيب البدء بالفحوص المخبرية الأكثر ارتباطاً بغيره مثل PCT والذي يرتبط ب٤ أنواع من التحاليل،

❖ أما D.DIMER, NLR يتأثر ب٣ تحاليل، فيتم تقييم التحليل إذا كان طبيعياً يتم الانتقال إلى التالي أما اذا كان مرضياً فيمكن عندها التحكم بالمؤشرات المرتبطة به (استخدام صادات حيوية، مضادات تخثر،...).

❖ CRP هو بروتين الطور الحاد الذي يعكس الحالة الالتهابية الشديدة بواسطة الإصابة الحادة بفيروس كوفيد١٩، وقد تبين في دراستنا أن الاختبارات المشمولة فيها لا تغير في قيمة CRP كمشعرالتهابي، ولكنه يرتبط ارتباطاً وثيقاً بتطور المرض الحاد كاستجابة للسيتوكينات الالتهابية في الأمراض الرئوية (IL-6 , IL-1) حيث أن الهجوم المباشر للفيروس يسبب استجابة التهابية يمكن أن تكون مسؤولة عن إمراضيته أي أن ارتفاع CRP الواضح يمكن أن يكون مؤشراً واضحاً للاصابة (23,24,25)

❖ الصفيحات وجد في هذه الدراسة أن تعداد الصفيحات لا يتغير مع تغير أي من الاختبارات المشمولة، ولكنه ينقص في إطار الإصابة بمرض كوفيد١٩ لأن أنسجة الرئة المتأذية و خاصة الخلايا البطانية الرئوية يمكن أن تفعل الصفيحات في الرئة لإنتاج تجمعات وخثرات مجهرية مما يزيد من استهلاكها وينقص تعدادها، وقد وجد أن لهذا النقص علاقة بالإمراضية والوفاة ، لذا يجب إعطاء أهمية لتعداد الصفيحات وخاصة مع إصابة شديدة لتجنب الأسوأ، وكذلك يجب أن يراقب قبل وبعد المعالجة المضادة للتخثر.(26,27,28,29,30)

❖ نجد مماسبق أن ترافق المشعرات المخبرية (بعضها يرتفع وبعضها ينخفض) أن هذه المشعرات لها أهميتها في تقييم شدة الإصابة وتمييز الحالات المتوسطة والشديدة وهذا ما يتوافق مع الدراسةالتي قام بها بيناور وزملاؤه (31) كذلك تؤكد الدراسة التي قام بها Hakan Tan وزملاؤه ووجدوا أن PCT أفضل من CRP، .(12) NLR

التوصيات:

١- ترتيب أولوية البدء بطلب الاختبارات المخبرية حسب الجدول السابق بحيث يبدأ الطبيب السريري بطلب PCT والاختبارات المتعلقة به ثم الانتقال إلى التالي. وهذا يوفر مادياً ويختصر الوقت للبدء بالتشخيص والعلاج وخاصة في الحالات الشديدة التي تحتاج سرعة في القرار.

٢- إجراء دراسات تشمل عدداً أكبر من التحاليل المخبرية وعدداً أكبر من المشاركين في الدراسة بهدف دعم نتائجنا.

٣- في الوقت الحالي قلت الإصابات بفيروس الكورونا وأصبحت شدة المرض أقل من السابق، وبالتالي يمكن التساؤل حول إمكانية تعميم نتائج هذه الدراسة على فيروسات من نفس فصيلة فيروس كورونا، لذا يوصى بإجراء دراسات معمقة وشاملة لفيروسات أخرى مشابهة.

References:

1-Brandon M, Nadya U, Eric J. S. (2022) *Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. Nature Reviews Molecular Cell Biology . Nature Reviews Molecular Cell Biology*.volume 23, pages21–39.

2-Haitao Yang & Zihe Rao. (2021) *Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development*. Nature Reviews Microbiology volume 19, pages685–700.

3-Harrison, A. G., Lin, T. & Wang, P. (2020) *Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and Pathogenesis.* Trends Immunol. 41, 1100–1115.

4-PaulS. Masters.(2006)*The molecular biology of coronaviruses. https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3 . Advances in Virus ResearchVolume 66,* , Pages193-292.

5- Leiwen Fu, Bingyi Wang,Tanwei Yuan,et al.(2020)*Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta* analysis. 80(6): 656–665,doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.041.

6-Yingxia Liu, #1 Yang Yang,#1 Cong Zhang et al. (2020) Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. 2020 Feb 9. Doi: 10.1007/s11427-020-1643-8Sci China Life Sci. 63(3): 364–374. PMID: 32048163

7-Tian Y., Rong L., Nian W., He Y . (2020)*Gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission.* Aliment. Pharmacol. Ther.;51(9):843–851

8-Ahmed Teima, Ahmed Abozaid, Abas Amer Amany,et al. (2022) *A cross-sectional study of gastrointestinal manifestations in COVID-19 Egyptian patients*. Ann. Med. Surg. (London) 11 doi: 10.1016/j.amsu.2021.103234.

9-Ekaterini S Goudouris. (2021) *Laboratory diagnosis of COVID-19*. Doi:10.1016/j.jped.2020.08.001. PMID: 32882235.PMCID: PMC7456621 .

10-Weifeng Shang, 1 Junwu Dong, 1 Yali Ren et al.(2020)*The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19* .Doi:10.1002/jmv.26031.

11- Miao Wang,[a] Qiguo Zhu,[c] Jianguo Fu,[d] et al.(2020) *Differences of inflammatory and non-inflammatory indicators in Coronavirus disease-19 (COVID-19) with different severity.* . doi: 10.1016/j.meegid.2020.104511

12-panelJianhong Fu [1], Jindan Kong , Wei Wang,et al.(2020) *The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China* .https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.006

13-Christina Creel-B, Michael L, Sara A, et al.(2020)*Trends and diagnostic value of D-dimer levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019*.Doi: 10.1097/MD.0000000000023186

14- Miao Wang,a Qiguo Zhu,c Jianguo Fu,et al. (2020) *Differences of inflammatory and non-inflammatory indicators in Coronavirus disease-19 (COVID-19) with different severity*. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104511

15- Hakan Tan, Tacettin Ör, Fatma Er,et al. (2015) *Comparison of diagnostic values of procalcitonin, C-reactive protein and blood neutrophil/lymphocyte ratio levels in predicting bacterial infection in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD*. Wiener klinische Wochenschrift volume 127, pages756–763

16- Haoting Zhan, Haizhen Chen, Chenxi Liu,et al. (2021) *Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression.*;27:10760296211010976.

17- Ian Léonard-Lorant 1, Xavier Delabranche 1, François Séverac 1,et al. (2020) *Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels* .DOI: 10.1148/radiol.2020201561

18- Wenjing Ye 1, Guoxi Chen 2, Xiaopan Li 3 4 et,al.(2020) *Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19*.doi: 10.1186/s12931-020-01428-7

19- Yumeng Yao # 1, Jiatian Cao # 2, Qingqing Wang.. et,al.(2020) *D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study.* doi:10.1186/s40560-020-00466

20- Ying Xu 1, Yajun Qian, Qin Gu, Jian Tang.(2020) *[Relationship between D-dimer concentration and inflammatory factors or organ function in patients with coronavirus disease 2019]*. May;32(5):559-563. PMID: 32576347 DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200414-00518.

21- Mingming Fei 1, Fei Tong, Xiaogen Tao, Jinquan Wang. (2020) *[Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in the classification diagnosis of coronavirus disease 2019]* May;32(5):554-558. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20200413-00506.PMID: 32576346

22- N Gallagher 1, J Collyer 2, C M Bowe 2.(2021) *Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker of deep neck space infections secondary to odontogenic infection* Feb;59(2):228-232. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.08.075. Epub 2020 Aug 20.PMID: 33229061 DOI: 10.1016/j.bjoms.2020.08.075

23- Liu F, Li L, Xu M, et al.(2020) *Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19*. J Clin Virol. 2020;127: 104370

24-Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ ...et al. (2020) *COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression*. Lancet;395(10229):1033–1034.

25- Yi Wu , Lawrence A. Potempa , Driss El Kebir and János G. Filep EMAIL logo.(2015) *C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function*. From the journal Biological Chemistry . https://doi.org/10.1515/hsz-2015-0149

26- Ahmed Teima, Ahmed Abozaid, Abas Amer..et al. (2022) A cross-sectional study of gastrointestinal manifestations in COVID-19 Egyptian patients. Ann. Med. Surg. (London) Jan.;11 doi: 10.1016/j.amsu.2021.103234.

27-Yang X., Yang Q., Wang Y., Wu Y., Xu J., Yu Y., et al. (2020) Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. J. Thromb. Haemostasis.;18(6):1469–1472.

28- Panyang Xu,1 Qi Zhou,2 and Jiancheng Xu 1. (2020) Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. 2020; 99(6): 1205–1208. . doi: 10.1007/s00277-020-04019-0. Apr 15PMCID: PMC71568**9**

29- Bahareh Gholami, Samira Gholami, Amir Hossein Loghman.. et al. . (2021**)** *Clinical and Laboratory Predictors of Severity, Criticality, and Mortality in COVID-19: A Multisystem Disease;*1318:369-402. doi: 10.1007/978-3-030-63761-3_22.

30- Giuseppe Lippi, Mario Plebani, Brandon Michael Henry..et al.(2020), *Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis* ;506:145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

31- Bennouar S, Bachir Cherif A, Kessira A,et al. (2020),*Usefulness of biological markers in the early prediction of corona virus disease-2019 severity.* Dec;80(8):611-618. doi: 10.1080/00365513.2020.1821396. Epub 2020 Sep 18.PMID: 32945705 .