

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2021;14(3):378-384

doi: 10.26559/mersinsbd.959335

Erken evre COVID-19 hastalarında biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

 Şenay Balcı¹,  Zeynep Poyraz¹,  Cemil Gulum¹,  Gönül Aslan²,  Lulufer Tamer¹,  Mehmet Burak Y. Çimen¹

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

²Mersin Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Öz

Amaç: COVID-19 ilk kez Wuhan'da bir hastada izole edilen ve tanımlanan Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüs enfeksiyonunun sonucudur. Viral patogeneze henüz tam olarak bilinmiyor olmakla birlikte, viral enfeksiyonun hava yolu epitel hücrelerine ve alveoler hücrelere sitopatik olduğu düşünülmektedir. Ayrıca SARS-COV'a benzer şekilde immün aracılı hasar da COVID-19'un patogenezinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Çoğu hastada hastalık hafif-orta düzeyde semptomlarla seyreder. En sık bulgular; ateş, kuru öksürük, kırgınlık, baş ağrısı, boğaz ağrısı ve miyaljiyi içeren üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularıdır. Hastaların %20'si ağır akciğer hasarı bulguları gösterir. COVID-19'da tanıda Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), serolojik inceleme, görüntüleme metodları ve rutin laboratuvar tetkikleri kullanılır. COVID-19 tanısına yönelik laboratuvar parametrelerinin belirlenmesinin şüpheli vakaların tanınması, erken izolasyonu ve erken tedavisine yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle, hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreler değerlendirilmesi amaçlandı. **Materyal ve Metot:** Çalışmaya COVID-19 polikliniğine erken evre şikayetlerle başvuran, PCR testi pozitif olan 50 hasta ve 50 sağlıklı birey dahil edildi. Biyokimyasal parametreler retrospektif olarak değerlendirildi. İstatistik analiz; SPSS Statistics (IBM Corporation, Somers, NY) yazılımının 17. sürülümü ile yapıldı. **Bulgular:** Lenfosit sayısı, monosit sayısı ve CRP parametreleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu. Lenfosit sayısı hasta grubunda daha düşük seyrederken, monosit sayısı ve CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlendi. **Sonuç:** Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda; hafif semptomlarla başvuran hastalarda özellikle lenfosit ve monosit sayısı, CRP değerlerinin tanı ve hastaların takibi açısından destek sağlayabileceği değerlendirilmektedir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, lenfosit, monosit, CRP, biyokimyasal parametre, laboratuvar, RT-PCR

Başvuru Tarihi: 30.06.2021

Kabul Tarihi: 07.09.2021

Sorumlu Yazar: Senay Balcı, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Tlf: 0532 300 8970, E-posta: senaybalci@mersin.edu.tr

Evaluation of biochemical parameters in COVID-19 patients in early stage

Abstract

Purpose: COVID-19 is the result of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virus infection, which was first isolated and identified in a patient in Wuhan. Although viral pathogenesis is not yet fully known, viral infection is thought to be cytopathic to airway epithelial cells and alveolar cells. In addition, similar to SARS-COV, immune-mediated damage is thought to play a critical role in the pathogenesis of COVID-19. In most patients, the disease progresses with mild to moderate symptoms. The most common findings; symptoms of upper respiratory tract infection including fever, dry cough, malaise, headache, sore throat and myalgia. 20% of the patients show signs of severe lung damage. In the diagnosis of COVID-19, Polymerase Chain Reaction (PCR), serological examination, imaging methods and routine laboratory tests are used. It is thought that determination of laboratory parameters for the diagnosis of COVID-19 will help in the diagnosis, early isolation and early treatment of suspicious cases. Therefore, it was aimed to evaluate complete blood count and biochemical parameters in patient and healthy control groups. **Materials and Methods:** Fifty patients who applied to the COVID-19 outpatient clinic with early-stage complaints and had a positive PCR test and 50 healthy individuals were included in the study. Biochemical parameters were evaluated retrospectively. 17th edition of SPSS Statistics (IBM Corporation, Somers, NY) software was used for the statistical analysis. **Results:** A significant difference was found between the patient and control groups in terms of lymphocyte count, monocyte count and CRP parameters. While the lymphocyte count was lower in the patient group, the monocyte count and CRP levels were found to be higher. **Conclusion:** In line with the data we have obtained; It is considered that especially lymphocyte and monocyte count, CRP values can provide support in terms of diagnosis and follow-up of patients presenting with mild symptoms.

Keywords: COVID-19, lymphocyte, monocyte, CRP, biochemical parameter, laboratory, RT-PCR

Giriş

Küresel Koronavirüs Hastalığı Salgını 2019 (COVID-19) dünya çapında halk sağlığı için büyük tehdit oluşturmuştur. COVID-19 ilk kez Wuhan'da bir hastada izole edilen ve tanımlanan Şiddetli Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüs enfeksiyonunun sonucudur.¹ Hastalık Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS), Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) gibi virüs enfeksiyonlarına benzer bulgularla ilerlemektedir. Primer insan enfeksiyonunun benzer türlerle çapraz reaksiyon sonucu gerçekleştiğine inanılırken, hastalık şu an temel olarak insandan insana geçişle yayılmaktadır. COVID-19 ile enfeksiyon, SARS ve MERS'e göre daha yaygın olmasına rağmen ölüm oranı daha düşüktür.²

Koronavirüs ailesinin alfa, beta, gama ve sigma olmak üzere dört alt grubu vardır. Beta koronavirüs grubu insan patojenleri SARS, MERS ve SARS-COV 2'yi de içerir.

Koronavirüs virion partikülü 120-160 nm çapında yuvarlak ve S proteininden oluşan ayaklı çıkıntılar içerir. S proteini enfeksiyon sırasında virüsün tutunması ve membrana füzyonunu sağlar.³ Virion S proteini dışında, membran proteini M, zarf proteini E ve nükleokapsid N proteinlerini de içerir. Viral genom 29891 bazlık RNA içerirken sekansı SARS-COV ile %79.5, yarasalardan izole edilen RaTG12 virüsü ile %91.3 kadar benzerlik gösterir.^{4,5}

Viral patogenezi henüz tam olarak bilinmiyor olmakla birlikte, viral enfeksiyonun hava yolu epitel hücrelerine ve alveoler hücrelere sitopatik olduğu düşünülmektedir. Ayrıca SARS-COV'a benzer şekilde immün aracılı hasar da COVID-19'un patogeneziinde kritik rol oynuyor olabilir. Pnömositlerdeki enfeksiyon lokal enflamatuar cevabı tetikler ve TNF α , TGF β , IL-1, IL-6 gibi sitokinler salınır.⁶ Hastalığın daha şiddetli formlarında enflamatuar

kaskat sitokin fırtınasına neden olabilmektedir. IL-2, IL-7, IL-10, GCS-F, MCP gibi sitokinleri de içeren serum sitokin seviyelerinde artış saptanmıştır. Sitokin fırtınasının Akut Respiruar Distres Sendromu (ARDS) ve akciğer dışı organ hasarının anahtar faktörü olduğu düşünülmektedir.⁷

Virüsün, insandan insana bulaşta temel yolu solunum yolu damlacıkları ve temastır. Diğer potansiyel bulaş yollarının aerosoller, fekal oral bulaş, anneden bebeğe vertikal bulaş ve konjonktival bulaş olabileceği düşünülmektedir.²

Çoğu hastada hastalık hafif -orta düzeyde semptomlarla seyredir. En sık bulgular; ateş, kuru öksürük, kırgınlık, baş ağrısı, boğaz ağrısı ve miyaljiyi içeren üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularıdır. Hastaların %20'si ağır akciğer hasarı bulguları gösterir. Şiddetli hastalığı olanlarda dispne ortaya çıkar ve akciğer görüntülemesinde bilateral infiltrasyon saptanır. COVID-19'un komplikasyonları; ARDS, septik şok ve karaciğer, miyokard, böbrek hasarı gibi çoklu organ hasarını içerir.⁸

COVID- 19'da tanıda Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), serolojik inceleme, görüntüleme metodları ve rutin laboratuvar tetkikleri kullanılır. COVID-19 tanısına yönelik laboratuvar parametrelerinin belirlenmesinin şüpheli vakaların tanınması, erken izolasyonu ve erken tedavisine yardımcı olacağı düşünülmektedir. Bu amaçla hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında karşılaştırmalı olarak tam kan sayımı ve biyokimyasal analizler gerçekleştirilmiştir.

Materyal ve Metot

Bu çalışmaya, Nisan-Ağustos 2020 tarihleri arasında, Mersin Üniversitesi Hastanesi'nde COVID-19 polikliniğine erken evre şikayetlerle başvuran, PCR testi pozitif olan 50 hasta ve 50 sağlıklı bireyin Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı tarafından düzenlenmiş panel testlerinin sonuçları dahil edildi. COVID-19 şüpheli klinik şikayetlerle başvurmuş olan ancak PCR(-) hastalara ait veriler ve malign ve kronik hastalığından dolayı referans dışı değerlere

sahip hastalara ait veriler çalışma dışı bırakıldı. Biyokimyasal parametreler retrospektif olarak değerlendirildi. Tam kan sayımı otoanalizörde (XN-1000, Sysmex Corp, Japan) elektriksel impedans ve flow sitometri yöntemi ile çalışıldı. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) enzimatik yöntem, kreatinin kolorimetrik Jaffe yöntemi, C-Reaktif Protein (CRP) türbidimetrik yöntem ile otoanalizörde (AU680, Beckman Coulter Inc. Japan) ölçüldü.

İstatistik analiz; SPSS Statistics (IBM Corporation, Somers, NY) yazılımının 17. sürülümü ile yapıldı. Kategorik değişkenler frekans tabloları ile yorumlandı. Sürekli değişkenlerde aykırı değer olup olmadığı Box-Plot grafik yöntemi ile belirlenerek dışlandı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normalliği Shapiro-Wilk testi kullanılarak belirlendi. Sürekli değişkenler; mean, median ve SD, çeyrekler arası aralık (25.-75. persentiller) olarak ifade edildi. Her bir parametre için hasta ve kontrol gruplarının mean/median değerleri arasında fark olup olmadığı, dağılımların normalliğine bağlı olarak Student-t veya Mann-Whitney U testleri ile incelendi. p <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

COVID-19 (+) hasta grubunun yaş ortalaması 37.76±11.14, kontrol grubunun yaş ortalaması 37.70±11.26 idi. Hasta ve kontrol gruplarına dahil edilen, 50 hasta (32 erkek, 16 kadın) ve 50 sağlıklı (32 erkek, 16 kadın) bireyden oluşan katılımcıların %64'ü erkek, %36'sı kadındı. Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Bu çalışmada, COVID-19 (+) hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırmasından elde edilen veriler Tablo 1A ve 1B'de gösterilmiştir. Lenfosit sayısı, monosit sayısı ve CRP parametreleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu. Lenfosit sayısı hasta grubunda daha düşük seyrederken, monosit sayısı ve CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu belirlendi.

Tablo 1. COVID-19 (+) hastalar ile kontrol grubunun tam kan sayımı ve biyokimyasal parametrelerine ait veriler

1A.	Hasta		Kontrol		p
	Mean	SD	Mean	SD	
HGB (g/dL)	14.53	1.46	14.13	1.55	0.19
HCT (%)	42.67	3.36	41.97	3.8	0.35
RBC (*10 ⁶ /μL)	4.95	0.38	4.99	0.53	0.679
MCV (fL)	85.38	3.81	85.66	3.66	0.723
MONO (*10 ³ /μL)	0.69	0.25	0.54	0.15	0.001
PLT (*10 ³ /μL)	248.72	55.51	243.98	46.29	0.646
RDW-CV (%)	12.65	0.7	12.73	0.67	0.573
Kreatinin (mg/dL)	0.83	0.23	0.76	0.14	0.06

HGB, hemoglobin; HCT, hematokrit; RBC, eritrosit; MCV, ortalama eritrosit hacmi; Mono, monosit; PLT, trombosit; RDW, Kırmızı Kan Hücreleri Dağılım Genişliği

1B.	Hasta			Kontrol			p
	Medyan	Yüzdeler		Medyan	Yüzdeler		
		25	75		25	75	
WBC (*10 ³ /μL)	7.14	4.89	9.89	7.06	5.69	8.82	0.79
LYMPH (*10 ³ /μL)	2.00	1.37	2.70	2.29	1.87	2.81	0.043
NEUT (*10 ³ /μL)	3.57	2.52	5.80	4.01	2.94	5.03	0.556
IG (*10 ³ /μL)	0.02	0.01	0.03	0.02	0.01	0.03	0.684
CRP (mg/L)	3.3	1.38	8.18	1.86	0.73	3.15	0.002
AST (U/L)	23	17	25	21.35	18	25.83	0.805
ALT (U/L)	19	13	30.5	20.8	13.85	28.3	0.827

*1A. Student T testi 1B. Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

WBC, beyaz kan hücresi; LYMPH, lenfositler; Neut, nötrofil; IG, immatür granülosit; CRP, C-reaktif protein; AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz;

Tartışma

COVID-19'lu hastaların tam kan sayımında lenfopeni, lökositoz, nötrofil, trombositopeni sıklıkla gözlenen değişikliklerdir. Lenfopeni yaygın bir bulgudur ve virüse karşı defektif immün yanıtla bağlı olduğu düşünülmektedir. COVID-19 hastalarında lenfopeni görülme oranının coğrafik değişikliklerden etkilendiği ve multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Virüs genomundaki mutasyonlara, immunolojik cevaptaki değişikliklere ve hastalığın hangi aşamasında örnek alındığına göre de lenfosit sayısı değişebilmektedir.⁹ Bu çalışmada hasta grubunda lenfosit sayısı ortalaması $2.00 \times 10^9/L$ bulunurken, kontrol grubunda $2.38 \times 10^9/L$ bulunmuştur. Gruplar arası fark literatür ile uyumlu şekilde anlamlı bulunmuştur ($p=0.043$). Yayımlanan bir meta analizde hastaların %35-%75'inde lenfopeni saptanmıştır.⁹ Huang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastaların

%63'ünde $1 \times 10^9/L$ 'nin altında lenfosit sayısı tespit edilmiştir.¹⁰ Fan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada $0.6 \times 10^9/L$ 'nin altında lenfosit düzeyinin yoğun bakıma kabul için kritik değer olduğunu tanımlanmıştır.¹¹ Başka bir çalışmada ise hafif-orta olgularda %50 oranında lenfopeni görülürken, şiddetli olgularda %83.3 oranında olduğu görülmüştür (cut off $1 \times 10^9/L$).¹²

Lenfopeninin nedenleri ile ilgili çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Virüsün direk lenfositleri özellikle T hücrelerini enfekte ettiği ve hücrel immün cevabı baskıladığı düşünülmektedir. Bu hipotezi lenfositlerin hücre yüzeyinde anjiyotensin konverting enzim 2 (ACE-2) reseptörü barındırmaları da desteklemektedir. Ayrıca virüsün direk lenfatik organlara hasar veriyor olabileceği de öne sürülmektedir. Lenfositlerin hasar bölgesine göçü kanda düşük ölçüm sonuçlarının nedeni olabilir. IL-

6 ve TNF- α gibi proenflamatuar sitokinler de lenfosit sayısını düşürebilir.¹³

Hastalığın şiddeti ve lenfopeni arasında da pozitif korelasyonlar bildirilmiştir. Wu ve arkadaşları; lenfopeni ve ARDS'yi ilişkilendirmiş, ayrıca artan nötrofil ile ARDS ve ölüm riskinin de arttığını göstermişlerdir.¹⁴ Deng ve arkadaşları ise şiddetli hastalık ve ölümcül sonuçları azalan lenfosit/WBC oranı ile ilişkilendirmiştir.¹⁵ Nötrofilinin COVID-19'da sitokin fırtınası ve hiperenflamatuar süreçle ilgili olduğu ve patogeneze önemli rol aldığı düşünülmektedir. Hastanede yatan hastalarda dolaşan nötrofillerde hiposegmente nükleus, preapopitotik kromatin ve hipergranüler sitoplazma gibi morfolojik anomaliler ve bunlara eşlik eden reaktif lenfositler gözlenmiştir. Nötrofilinin ayrıca bakteriyel süper enfeksiyonlara da bağlı olabileceği düşünülmektedir.¹⁰ Liu ve arkadaşları artan nötrofil/lenfosit oranının şiddetli hastalık için bağımsız risk faktörü olmasını önermiştir.¹⁶ Ancak bu çalışmada, nötrofil sayıları ve nötrofil/lenfosit oranı açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumun nedeni, çalışmaya dahil edilen hasta grubunun polikliniğe başvuru sırasında klinik olarak erken evrede olmaları düşünülmektedir.

Trombositopeni, COVID-19 hastalarında önemli bir belirteçtir ve hastalığın şiddetli formlarında görülebilir.¹⁷ Lippi ve arkadaşları yapmış oldukları meta analizde düşük trombosit sayısının COVID-19 hastalarında artmış ciddi hastalık ve ölüm riski ile ilişkili olduğunu ve bu nedenle hastanede kalış sırasında hastalığın kötüleşmesinin klinik göstergesi olarak kabul edilmesi gerektiğini tespit etmiştir.¹⁸ Başka bir çalışmalarında trombositopeni ağır hastalarda %57 oranında saptarken, daha erken evredeki hastalarda %31.6 oranında saptamışlardır.¹⁹ Trombositopeninin sepsis, multiorgan hasarı, akciğerde trombüs formasyonları nedeniyle trombositlerin tüketilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca megakaryositlerin ve kemik stromal hücrelerinin virüsle enfeksiyonu sonucu trombosit üretimi baskılanmış olabilir.^{20,21} Bu çalışmada, trombosit sayısı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilemedi.

Sağlıklı kontrollere göre COVID-19 hastalığında hafif hastalarda önemli ölçüde artmış monosit sayısı ve kritik hastalarda azalmış monosit sayısı gözlenmiştir. Monositlerin hafif hastalarda virüsleri yok etmek için çoğalabileceği, kritik hastalarda ise monosit kaybının baskılanmış doğal bağışıklık nedeniyle oluşabileceği düşünülmektedir.²² Bizim çalışmamıza erken evre hastalar dahil edildiğinden, monosit sayısı sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.001).

C-Reaktif Protein, COVID-19 hastalarının %75-93'ünde yükselmektedir.²³ Hastalığın erken fazında yükselir ve yükselen CRP değeri ile hastalık şiddeti arasında pozitif korelasyon vardır.¹⁴ Tan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 20 mg/L'nin üzerinde CRP değerlerinin şiddetli hastalık için erken bir belirteç olabileceği değerlendirilmektedir.²⁴ Benzer olarak bu çalışmada da, hasta grubunun CRP değerlerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi (p=0.002).

Yapılan çalışmalar, kreatinin sonuçları açısından heterojenite olduğunu göstermektedir.²⁵ İtalya'da sunulan bir raporun verilerine göre; COVID-19 hastalarının %25-30'unda akut böbrek yetmezliği saptanmış ancak kreatinin değerleri açısından anlamlı farklılık bulunamamıştır.¹³ Böbrek hasarının, tübüler hücrelerin de ACE 2 reseptörü taşıması nedeniyle direk olabileceği gibi dolaşan medyatörlerin böbrek hücreleri ile etkileşimi sonucu endotel hasarı, mikrodolaşımda düzensizlik ve sonuçta tübüler hasar nedeniyle de olabileceği düşünülmektedir.¹⁴ Yükselen kreatinin değerleri daha çok şiddetli hastalarda tespit edilmekte ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir.²²

Bir meta analizde COVID-19 hastalarında %19.4 oranında ALT, %21.6 oranında da AST yüksekliği saptanmıştır.²⁴ Bu değişikliklerin patogenezi ile ilgili farklı hipotezler mevcuttur. Karaciğer hücreleri ve biliyer epitel ACE 2 reseptörü içerdiği için virüsle enfekte olup direk hücre hasarı gelişebilmektedir. Bunun dışında, hepatotoksik ilaçlara, sistemik enflamatuar yanıtı, hipoksiye bağlı ikincil karaciğer hasarı gelişmiş olabilir. Yükselmiş karaciğer

enzimleri kötü prognoz ve şiddetli hastalıkla ilişkili bulunmaktadır¹³. Huang ve arkadaşları yoğun bakım COVID-19 hastalarında diğer COVID-19 hastalarına göre AST ve ALT'nin belirgin olarak yükseldiğini göstermişlerdir (sırasıyla %62 ve %25).¹⁰ Başka bir çalışmada da yoğun bakım hastalarında %39.4 oranında AST yüksekliği görülürken diğer hastalarda artışın %18.2 oranında olduğu bildirilmiştir.¹⁸ Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında AST ve ALT değerleri açısından muhtemelen yoğun bakım gerektiren hastalar dahil edilmediğinden anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Sonuç

Sonuç olarak; COVID-19 farklı klinik evrelerde, farklı organ tutulumları ile seyreden bir hastalıktır ve kesin tanı koyduran biyokimyasal bir parametre yoktur. Ancak elde ettiğimiz veriler doğrultusunda; hafif semptomlarla başvuran hastalarda lenfosit sayısı, monosit sayısı ve CRP değerlerinin tanı ve hastaların takibi açısından destek sağlayabileceği değerlendirilmektedir.

Yazar katkısı: Yazarlar makalenin planlama, veri toplama, analiz, yorum ve yazımına eşit katkı sağlamışlardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemektedir.

Mali destek: Mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382:727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2020;21(5):343-60. doi: 10.1631/jzus.B2000083
- King AM, Lefkowitz E, Adams MJ, & Carstens, E. B. (Eds.). *Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* (Vol. 9). Elsevier. 2011.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BioRxiv.* 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
- Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;28;9(1):221-36. doi:10.1080/22221751.2020.1719902
- Razzaque MS, Taguchi T. Pulmonary fibrosis: cellular and molecular events. *Pathol Int.* 2003;53(3):133-45. doi: 10.1046/j.1440-1827.2003.01446.x
- Li CKF, Xu XN. Host immune responses to SARS coronavirus in humans. In *Molecular Biology of the SARS-Coronavirus* (Ed Lal SK) Springer, Berlin, Heidelberg, 2010 p. 259-78. doi: 10.1007/978-3-642-03683-5_16
- Xu Z, Shi L, Wang YJ, Zhang j, Huang L, Zhang j et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2020;42(Suppl. 1):11-8. doi: 10.1111/ijlh.13229
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tab GB et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.*

- 2020;95(6):E131-4. doi: 10.1002/ajh.25774.
12. Ghweil A, Hassan MH, Khodeary A, Mohamed AO, Mohammed HG, Abdelazez AA et al. Characteristics, Outcomes and Indicators of Severity for COVID-19 Among Sample of ESNA Quarantine Hospital's Patients, Egypt: A Retrospective Study. *Infection and Drug Resistance*. 2020;13:2375-83. doi: 10.2147/IDR.S263489
 13. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis*. 2020; 7(4): 365-72. doi: 10.1515/dx-2020-0057.
 14. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 15. Deng Y, Liu W, Liu K, Yuan FY, Jin S, Ling Z et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 133-11;1261-1267. doi: 10.1097/CM9.0000000000000824.
 16. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6-12. Doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
 17. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
 18. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145-8. doi:10.1016/j.cca.2020.03.022
 19. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7): 1063-9. doi: 10.1515/cclm-2020-0240.
 20. Eickmann M, Gravemann U, Handke W, Tolksdorf F, Reichenberg S, Müller TH, et al. Inactivation of three emerging viruses – severe acute respiratory syndrome coronavirus, Crimean-Congo haemorrhagic fever virus and Nipah virus – in platelet concentrates by ultraviolet C light and in plasma by methylene blue plus visible light. *Vox Sang*. 2020;115:146-51. doi: 10.1111/vox.12888.
 21. Pilaczyńska-Cemel M, Gołda R, Dąbrowska A, Przybylski G. Analysis of the level of selected parameters of inflammation, circulating immune complexes, and related indicators (neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, CRP/CIC) in patients with obstructive diseases. *Cent Eur J Immunol*. 2019;44: 292-8. doi: 10.5114/ceji.2019.87498.
 22. Qin S, Jiang Y, Wei X, Liu X, Guan J, Chen Y et al. Dynamic changes in monocytes subsets in COVID-19 patients. *Hum immunol* 2021; 82(3):170-6. doi: 10.1016/j.humimm.2020.12.010
 23. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7): 1131-1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198.
 24. Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with CT findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020; 1-7. doi: 10.1002/jmv.25871.
 25. Deng X, Liu B, Li J, Zhang J, Zhao Y, Xu K et al. Blood biochemical characteristics of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systemic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(8): 1172-81. doi: 10.1515/cclm-2020-0338.