

## Investigation of Hematological and Inflammatory Parameters in COVID-19 Infection

Yasemin ATICI<sup>1,a</sup>, Demet KAÇAROĞLU<sup>2,b</sup>, Ayşegül YILMAZ<sup>3,c</sup>, Fatih BAKIR<sup>1,d</sup>, Bülent Ahmet BEŞİRBELLİOĞLU<sup>4,e</sup>,  
Doğan YÜCEL<sup>1,f</sup>, Metin YILDIRIMKAYA<sup>1,g</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Lokman Hekim University, Ankara, TURKEY

<sup>2</sup>Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Lokman Hekim University, Ankara, TURKEY

<sup>3</sup>Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Lokman Hekim University, Ankara, TURKEY

<sup>4</sup>Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Lokman Hekim University, Ankara, TURKEY

ORCIDS: <sup>a</sup>0000-0003-1833-7595, <sup>b</sup>0000-0003-4920-0516, <sup>c</sup>0000-0002-9541-9853, <sup>d</sup>0000-0002-2281-1694, <sup>e</sup>0000-0003-2172-0616,  
<sup>f</sup>0000-0001-5487-2857, <sup>g</sup>0000-0002-4588-3797

### ABSTRACT

**Objective:** In individuals with COVID-19 infection, hematological and inflammatory parameters are crucial in terms of determining the severity of the disease, to evaluate the risk factors and to designate the prognosis of the disease. These parameters may vary depending on age and sex. In this study, we aimed to examine the changes in the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP), ferritin, lactate dehydrogenase (LDH), D-Dimer and the systemic immune inflammation index (SII) parameters in patients with COVID-19 infection according to age and sex. **Method:** A total of 322 COVID-19 PCR positive patients (Female: 180, Male: 142) who were admitted to Lokman Hekim University, Ankara Hospital between March 2019 and August 2021 were included in the study. The patients were divided into five age groups (1st group: 1-17 years; 2nd group: 18-30 years; 3rd group: 31-45 years; 4th group: 46-60 years; 5th group: 61-92 years). Laboratory results and demographic findings of PCR-positive patients were reviewed retrospectively. Leukocyte, NLR, CRP, ferritin, LDH, D-Dimer, SII values of the patients who participated in the study were examined. **Results:** When NLR, CRP, ferritin, LDH, D-Dimer parameters were evaluated according to age groups, a significant difference was found ( $p<0.05$ ). When the 1st and 2nd groups were compared, there was a significant difference in the D-Dimer level. When the first and 3rd groups were compared, there was a significant difference in LDH, leukocyte and CRP levels. When the 1st and 4th groups were compared, there was a significant difference in the CRP levels. When the 1st and 5th groups were evaluated, a significant difference was observed in the levels of ferritin, NLR, and CRP ( $p<0.05$ ). When the correlations of NLR, CRP, ferritin, LDH and D-Dimer values with respect to age were examined, CRP, LDH and ferritin levels showed a moderate correlation ( $r=0.557$ ,  $r=0.408$ ,  $r=0.400$ , respectively); No correlation was observed in NLR, D-Dimer and leukocyte values. When evaluated according to sex, infection-related parameters (CRP, NLR, leukocyte and ferritin) were found to be higher in males ( $p<0.05$ ). When SII values were evaluated according to age and sex, no significant difference was observed ( $p>0.05$ ). **Conclusion:** Since inflammatory and prognostic markers vary in patients who are infected with COVID-19, we think that it would be useful to evaluate leukocyte, NLR, CRP, ferritin, LDH, D-Dimer parameters and the demographic data in a holistic manner for the follow-up of the infection.

**Key words:** COVID-19, C-reactive protein, D-Dimer, Ferritin. Systemic immune inflammation index.

## Covid-19 Enfeksiyonunda Hematolojik ve Enflamatuvar Parametrelerin Değerlendirilmesi

### ÖZ

**Amaç:** COVID-19 enfeksiyonu olan bireylerde, hastalığın şiddetini belirlemek, risk faktörlerini analiz etmek ve hastalığın prognozunu takip etmek için hematolojik ve enflamatuvar parametreler önemlidir. Bu parametreler yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişim gösterebilir. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu olan hastaların nötrofil/lenfosit oranı (NLO), C-reaktif protein (CRP), ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH), D-Dimer ve sistemik immün enflamasyon indeksi (SII) parametrelerinin yaş ve cinsiyete göre değişimini incelemeyi amaçladık. **Yöntem:** Mart 2019 ve Ağustos 2021 tarihleri arasında Lokman Hekim Üniversitesi Ankara Hastanesi'ne başvuran ve COVID-19 PCR testi pozitif olan toplam 322 servis hastası (Kadın: 180, Erkek: 142) çalışmaya dâhil edildi. Hastalar yaşlarına göre beş gruba ayrıldı (1. grup: 1-17 yaş; 2. grup: 18-30 yaş; 3. grup: 31-45 yaş; 4. grup: 46-60 yaş; 5. grup: 61-92 yaş). Hastaların laboratuvar sonuçları ve demografik bulguları retrospektif olarak incelendi. Gruplarda lökosit, NLO, CRP, ferritin, LDH, D-Dimer, SII değerleri incelendi. **Bulgular:** Yaş grupları arasında NLO, CRP, ferritin, LDH, D-Dimer parametreleri değerlendirildiğinde; 1. ve 2. grup karşılaştırıldığında D-Dimer seviyesinde, 1. ve 3. grup karşılaştırıldığında LDH, Lökosit, CRP seviyelerinde, 1. ve 4. grup karşılaştırıldığında CRP seviyesinde, 1. ve 5. grup değerlendirildiğinde ferritin, NLO, CRP seviyelerinde anlamlı fark görüldü ( $p<0.05$ ). NLO, CRP, ferritin, LDH, D-Dimer değerlerinin yaş ile korelasyonları incelendiğinde CRP, LDH ve ferritin düzeyleri orta düzeyde korelasyon gösterirken (sırasıyla  $r=0.557$ ,  $r=0.408$ ,  $r=0.400$ ); NLO, D-Dimer ve lökosit değerlerinde korelasyon görülmedi. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde enfeksiyonla ilişkili parametrelerin (CRP, NLO, lökosit ve ferritin) erkek hastalarda daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). SII değerleri yaşa ve cinsiyete göre değerlendirildiğinde anlamlı fark görülmedi ( $p>0.05$ ). **Sonuç:** Enflamatuvar ve hematolojik belirteçler COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda değişiklik gösterdiğinden enfeksiyonun takibinde lökosit, NLO, CRP, ferritin, LDH, D-Dimer parametreleri ile demografik verilerin birlikte değerlendirilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, C-reaktif protein, D-Dimer, Ferritin, Sistemik immün enflamasyon indeksi.

## GİRİŞ

COVID-19, Çin'in Wuhan kentinde 2019 Aralık ayında ortaya çıkmış olup, Ağır Akut Solunum Sendromu Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüsünün neden olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır (Ding ve ark. 2020). 16 Kasım 2021 itibarıyla dünyada yaklaşık 253 milyon kişinin enfekte olduğu, 5 milyon kişinin ise öldüğü belirtilmiştir. Türkiye'de ise 8 milyon kişinin enfekte olduğu, 73.000 kişinin öldüğü bildirilmiştir (www.covid19.who.int). Yapılan çalışmalarda, COVID-19 enfeksiyonunun en yaygın belirtileri arasında ateş, yorgunluk, miyalji, tat ve koku kaybı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, bulantı, kusma, ishal ve kuru öksürük olduğu bildirilmiştir (Dong ve ark. 2020; Çelik ve Köse 2020). COVID-19 enfeksiyonu bazı hastalarda asemptomatik ya da hafif halsizlik şeklinde ortaya çıkarken, bazılarında ise mortaliteyle sonuçlanabilen geniş bir klinik spektrumda seyredebilir (Zhou ve ark. 2020). Semptomlarla ve hastalık şiddetiyle ilişkili olarak bu süreçte; başta solunum sistemi olmak üzere immün sistem, hematopoietik sistem, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, sinir ve kas-iskelet sistemi gibi birçok sistem etkilenmektedir. Etkilenen sisteme özgü bulgular ise laboratuvar parametrelerine yansımaktadır (Temgoua ve ark. 2020). COVID-19 enfeksiyonu olan bireylerde hastalığın şiddetini belirlemek, risk faktörlerini analiz etmek ve hastalığın prognozunu takip etmek için hematolojik ve enflamatuvar parametrelerin önemli olduğu belirtilmiştir (Pourbagheri-Sigaroodi ve ark. 2020). Yapılan çalışmalarda, enfeksiyonu geçiren farklı yaşlardaki kadın ve erkek hastalarda hematolojik ve enflamatuvar bulgular farklılıklar göstermektedir (Temgoua ve ark. 2020; Pourbagheri-Sigaroodi ve ark. 2020; Khandait ve ark. 2020). Birçok çalışmada yaş ve cinsiyet değişkenlerinin prognozu önemli derecede etkilediği belirtilmesine rağmen, spesifik parametrelerin yaş ve cinsiyete göre seyrinin belirlenmesi klinik açıdan önemlidir (Vafadar Moradi ve ark. 2020; Elshazli ve ark. 2020). COVID-19'un şiddeti; yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon veya solunum yolu hastalıkları gibi mevcut komorbiditelerin varlığı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Ancak, hastaların hastaneye kabulü sırasında COVID-19 enfeksiyonunun seyrini ve şiddetini tahmin etmek zordur (Szkłanna ve ark. 2021). Hastalığın erken evrelerinde hastalığın şiddeti ve kritik bakım gereksiniminin hızlı bir şekilde tahmin edilmesi hastalığın seyri açısından önemlidir (Szkłanna ve

ark. 2021). Bu çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu olan servis hastalarının lökosit, nötrofil/lenfosit oranı (NLO), C-reaktif protein (CRP), ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH), D-Dimer ve sistemik immün enflamasyon indeksi (Sii) (nötrofil x trombosit/lenfosit) parametrelerinin yaş ve cinsiyete göre değişimini ve prediktif parametreleri belirlemeyi amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Mart 2019 ve Ağustos 2021 tarihleri arasında Lokman Hekim Üniversitesi Ankara Hastanesi'ne başvuran ve COVID-19 semptomları olan hastalardan alınan orofaringeal-nazofaringeal sürüntü örnekleri, Real-Time PCR cihazı (HiMedia Insta Q96 Plus Real Time PCR) ile incelendi. PCR testi pozitif olan toplam 322 servis hastası (Kadın: 180, Erkek: 142) çalışmaya dâhil edildi. Hastalar yaşlarına göre beş gruba ayrıldı (1. grup: 1-17 yaş (n=21); 2. grup: 18-30 yaş (n=49); 3. grup: 31-45 yaş (n=93); 4. grup: 46-60 yaş (n=82); 5. grup: 61-92 yaş (n=77). Sii değeri; nötrofil x trombosit / lenfosit formülüne göre hesaplandı.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri: PCR testi (+) olan hastalar, 18-80 yaş arası hastalar, BMI<30 olan hastaları çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri: Otoimmün hastalığı olan hastalar, hematolojik hastalığı olan hastalar, gebe olan hastalar, malignite tanısı olan hastalar, yoğun bakım hastaları çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların laboratuvar sonuçları ve demografik bulguları retrospektif olarak incelendi. Yaşa ve cinsiyete göre ayrılan gruplarda lökosit ( $10^3$  /UI), NLO, CRP (mg/L), ferritin (ug/L), LDH (U/L), D-Dimer (ng/mL), Sii sonuçları incelendi. EDTA'lı tüplere (Vacuette® Tube 3 ml K2 EDTA) alınan tam kan örneklerinde lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit ölçümleri Sysmex XN 1000 cihazında (Sysmex Corp., Kobe, Japan) yapıldı. NLO ve Sii değerleri hesaplandı. Diğer parametreler jelli tüp kullanılarak (Vacuette® Tube 5 ml Jelli) alınan serum ile analiz edildi. Ferritin düzeyleri Roche Cobas e601 cihazında (Roche Diagnostics Corp., Basel, Switzerland) Elektrokemilüminesans İmmünoassay (ECLIA) yöntemine göre ölçüldü. Serum D-Dimer ve LDH değerleri Roche Cobas c501 cihazında (Roche Diagnostics Corp., Basel, Switzerland) fotometrik olarak ölçüldü. Serum CRP değerleri, Roche Cobas

c501 cihazında türbidimetrik olarak ölçüldü.

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığının Bilimsel Araştırma Platformu'na yapılan online başvuru ile gerekli çalışma izni alınarak yapıldı (2021-07-26T14\_22\_42). Aynı zamanda bu çalışma, Lokman Hekim Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar etik kurulu onayı ile gerçekleştirildi (2021/075).

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics® Version 27.0. ve MS-Excel® 2021 kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik değişkenler için Pearson'ın ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler, normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildikten sonra, bağımlı ve bağımsız örneklem için uygun olan (Wilcoxon testi, Kruskal-Wallis H testi veya Mann-Whitney U testi) testlerle karşılaştırıldı. Sonuçlar ortanca (çeyrekler arası genişlik) olarak verildi. İki taraflı p değerleri <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kruskal-Wallis H ve ki-kare testlerinden sonra gerekli olan durumlarda post-hoc analiz için p değerinde Bonferonni düzeltmesi yapıldı.

### BULGULAR

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Kolmogorov-Smirnov testinde veriler normal dağılım göstermediğinden nonparametrik testler (Kruskal-Wallis H testi veya Mann-Whitney U testi) kullanılarak istatistiksel analizler

gerçekleştirildi. Sonuçlar ortanca (çeyrekler arası genişlik) olarak verildi.

Yaş grupları ile lökosit, NLO, CRP, ferritin, LDH, D-Dimer parametreleri değerlendirildi (Tablo 1). 1. ve 2. grup karşılaştırıldığında D-Dimer seviyesinde, 1. ve 3. grup karşılaştırıldığında LDH, lökosit, CRP seviyelerinde, 1. ve 4. grup karşılaştırıldığında CRP seviyesinde, 1. ve 5. grup değerlendirildiğinde ferritin, NLO, CRP seviyelerinde anlamlı fark görüldü (p<0.05).

Tüm gruplarda lökosit değerleri karşılaştırıldığında 3. ve 5. gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü. NLO değerleri karşılaştırıldığında 3. ve 5. gruplar; 4. ve 5. gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü. CRP değerleri karşılaştırıldığında; 1. ve 4. gruplar; 1. ve 5. gruplar; 2. ve 3. gruplar; 2. ve 4. gruplar; 2. ve 5. gruplar; 3. ve 4. gruplar; 3. ve 5. gruplar; 4. ve 5. gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü. Ferritin değerleri karşılaştırıldığında 1. ve 4. gruplar; 1. ve 5. gruplar; 2. ve 4. gruplar; 2. ve 5. gruplar; 3. ve 4. gruplar; 3. ve 5. gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü. LDH değerleri karşılaştırıldığında 1. ve 2. gruplar; 2. ve 4. gruplar; 2. ve 5. gruplar; 1. ve 3. gruplar; 3. ve 4. gruplar; 3. ve 5. gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü. D-Dimer değerleri karşılaştırıldığında 1. ve 2. gruplar; 2. ve 4. gruplar; 2. ve 5. gruplar; 3. ve 4. gruplar; 3. ve 5. gruplar; 4. ve 5. gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü.

Cinsiyete göre enfeksiyonla ilişkili parametreler değerlendirildiğinde; erkek hastalarda CRP, NLO, lökosit ve

**Tablo 1.** Yaş grupları ile lökosit ( $10^3/uL$ ), NLO, CRP (mg/L), ferritin (ug/L), LDH (U/L), D-Dimer (ng/mL) ve Sii parametrelerinin karşılaştırılması

	1.grup (1-17 yaş)	2.grup (18-30 yaş)	3.grup (31-45 yaş)	4.grup (46-60 yaş)	5.grup (61-92 yaş)
Lökosit ( $10^3/uL$ )	6.6 (5.1-8.0)	6.0 (5.2-7.3)	5.1 (4.2-6.5)**	5.7 (4.7-7.2)	6.1 (4.9-8.0)
NLO	1.8 (1.1-3.0)	2.5 (1.58-4.71)	2.3 (1.5-3.6)	2.2 (1.4-4.1)	3 (2.4-5.3)****
CRP (mg/L)	1.9 (1.2-11.2)	4.2 (1.8-9.1)	7.0 (2.9-14.9)**	15.0 (7.9-43.2)***	34.3 (17.5-81.93)****
Ferritin (ug/L)	52.24 (37-58)	61.37 (34-141)	73 (27-164)	148 (58-301)	211 (91-455)****
LDH (U/L)	195 (188-267)	156 (152-163)	164 (151-194)**	209 (180-253)	223 (173-324)
D-Dimer (ng/mL)	334 (242-524)	181 (123-309)*	259 (178-342)	329 (196-556)	581 (288-1004)
Sii	438 (251-770)	495 (347-1050)	528 (309-748)	473 (302-862)	587 (430-928)

ferritin parametrelerinin kadın hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Siİ değerleri, yaş ve cinsiyete göre değerlendirildiğinde anlamlı fark görülmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 1), (Tablo 3).

**Tablo 2.** Cinsiyet ile lökosit ( $10^3$  /uL), NLO, CRP (mg/L), ferritin (ug/L), LDH (U/L), D-Dimer (ng/mL) ve Siİ parametrelerinin karşılaştırılması

	Kadın (n=180)	Erkek (n=142)
Lökosit ( $10^3$ /uL)	5.57(4.41-4.97)	6.27(4.92-7.99)
NLO	2,30(1.51-3.50)	2.84(1.72-5.35)
CRP (mg/L)	7.12(2.68-17.74)	13.82(7.90-48.37)
Ferritin (ug/L)	56.05(24.14-136.30)	179.45(91.21-319.5)
LDH (U/L)	184(154.5-207.5)	181(165-244)
D-Dimer (ng/mL)	308(196-579)	288(187-585)
Siİ	484.41(318-783)	567.74(315.43-1049.86)

Sonuçlar ortanca (çeyrekler arası genişlik) olarak verildi.

NLO, CRP, ferritin, LDH, D-Dimer, Siİ parametrelerinin yaş ile korelasyonları incelendiğinde CRP, LDH ve ferritin düzeyleri orta düzeyde korelasyon gösterirken (sırasıyla  $r=0.577$ ,  $p<0.001$ ;  $r=0.408$ ,  $p<0.001$ ;  $r=0.400$   $p<0.001$ ); NLO, Siİ ve lökosit değerlerinde zayıf korelasyon görüldü. Siİ, NLO ile yüksek korelasyon ( $r=0.912$ ) gösterirken; lökosit ile orta dereceli korelasyon ( $r=0.503$ ) gösterdi. CRP ile ferritin ve LDH orta dereceli korelasyon ( $r=0.507$ ,  $r=0,488$ ) gösterdi (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Bu çalışma COVID-19 servis hastalarının hematolojik ve enflamatuvar parametrelerinin (lökosit, NLO, CRP, ferritin, LDH, D-Dimer, Siİ) yaşa ve cinsiyete göre değişimi incelendi. Yaş grupları ve cinsiyete göre değerlendirilen parametrelerin referans aralıkları değişiklik gösterdiğinden, bu durum gözetilerek değerlendirme yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda; hematolojik ve enflamatuvar parametreler bakımından hastalığın ileri yaşta ve erkeklerde daha kötü olarak seyrettiği görüldü.

COVID-19 enfeksiyonunda, mikrobiyolojik ve radyolojik incelemelere ek olarak biyokimyasal ve hematolojik testlerin

de kullanılması birçok yönden önem taşımaktadır (Gürsoy Doruk ve ark. 2021). Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu COVID-19 Çalışma Grubu, enfeksiyon ile ilişkili doku-organ hasarının belirlenmesinde, hafif ve şiddetli geçiren hastayı tanımlamada, prognozu kötü olan hastayı belirlemede ve hastalık seyrinin izlenmesinde biyokimyasal ve hematolojik testlerin rehber olarak kullanılmasını önermiştir (Thompson ve ark. 2020).

Yapılan bir çalışmada, yaş, cinsiyet, CRP, ferritin, LDH, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı ve akciğer grafisi sonuçlarını içeren "corona score" ile bir skala oluşturularak, bunun SARS-CoV-2 pozitif ve negatif hastaların ayırımında kullanılabileceği belirtilmiştir (Vafadar Moradi ve ark. 2020). Fu ve ark.'larının COVID-19 hastalarında yaptıkları çalışmada, benzer şekilde NLO, lökosit, D-Dimer ve ferritin parametrelerinin normal hematolojik değerlerden yüksek olduğu bildirilmiştir (Fu ve ark. 2020).

Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada, ağırlıklı olarak erkek olan komorbiditeli 60 yaş üstü bireylerde; komorbidite ile hastalığın şiddeti, prognozu ve mortalite oranları arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve yüksek vücut kitle indeksi en sık bildirilen risk faktörleri arasında gösterilmiştir (Zhang ve ark. 2020).

SARS-CoV-2 hastalarıyla ilgili yapılan diğer çalışmalarda; yüksek nötrofil sayısı, lenfopeni, yüksek CRP ve yükselmiş LDH değerlerinin mortalitenin en önemli belirleyicileri olduğu gösterilmiştir. COVID-19 hastalarında, özellikle ağır hastalarda çeşitli laboratuvar anormallikleri bildirilmiştir. Fois ve ark. çalışmalarında lökositoz, lenfopeni ve artmış nötrofil sayısını hastalık şiddeti ile ilişkili bulmuşlardır (Tjendra ve ark. 2020; Fois ve ark. 2020).

Shang ve ark., 443 COVID-19 hastasından alınan klinik verilerin retrospektif analizine dayanarak, NLO, CRP ve trombositlerin hastalığın şiddetini belirlemeye yardımcı olabileceğini ve klinikte tüm bu parametrelerin dikkate alınması gerektiğini, ancak bunların en iyi belirleyicisinin NLO olduğunu savunmuştur (Shang ve ark. 2020). Yamada ve ark. yaptıkları meta analiz çalışmasında COVID-19 hastalarının ateş, lökositoz ve yüksek CRP değerlerini hastalığın kritik seyriyle anlamlı olarak ilişkilendirmiştir. Lökopeni görülen hastaların

**Tablo 3.** Yaş ile NLO, lökosit (10<sup>3</sup>/uL), CRP (mg/L), ferritin (ug/L), LDH (U/L), D-Dimer (ng/mL) ve Sii parametrelerinin korelasyonları

	NLO		Ferritin (ug/L)		D-Dimer (ng/mL)		LDH (U/L)		Sii		CRP (mg/L)		Lökosit (10 <sup>3</sup> /uL)		Yaş	
	r	p-değeri	r	p-değeri	r	p-değeri	r	p-değeri	r	p-değeri	r	p-değeri	r	p-değeri	r	p-değeri
NLO	-	-	0.089	0.237	0.256	<0.001	0.158	0.100	<b>0.912</b>	<0.001	0.362	<0.001	0.382	<0.001	0.173	0.02
Lökosi (10 <sup>3</sup> /uL)	0.382	<0.001	0.103	0.173	0.095	0.139	0.082	0.398	<b>0.503</b>	<0.001	0.214	<0.001	-	-	0.089	0.109
CRP (mg/L)	0.362	<0.001	<b>0.507</b>	<0.001	0.366	<0.001	<b>0.488</b>	<0.001	0.271	<0.001	-	-	0.214	<0.001	<b>0.577</b>	<0.001
Ferritin (ug/L)	0.372	0.089	-	-	0.127	0.159	0.411	<0.001	-0.034	0.654	<b>0.507</b>	<0.001	0.103	0.173	<b>0.400</b>	<0.001
LDH (U/L)	0.158	0.100	0.411	<0.001	0.389	<0.001	-	-	0.071	0.461	<b>0.488</b>	<0.001	0.082	0.398	<b>0.408</b>	<0.001
D-Dimer (ng/mL)	0.256	<0.001	0.127	0.159	-	-	0.389	<0.001	0.206	<0.001	0.366	<0.001	0.095	0.139	0.313	<0.001
Sii	<b>0.912</b>	<0.001	0.034	0.654	0.206	<0.001	0.071	0.461	-	-	0.271	<0.001	<b>0.503</b>	<0.001	0.084	0.134

r<0.2 ise çok zayıf ilişki yada korelasyon yok; 0.2-0.4 arasında ise zayıf korelasyon; 0.4-0.6 arasında ise orta şiddette korelasyon; 0.6-0.8 arasında ise yüksek korelasyon; 0.8-1.0 ise çok yüksek korelasyon olduğunu gösterir.

\*1. Grup ve 2. Grup arasındaki fark için p <0.05 \*\*1. Grup ve 3. Grup arasındaki fark için p <0.05 \*\*\*1. Grup ve 4. Grup arasındaki fark için p <0.05 \*\*\*\*1. Grup ve 5. Grup arasındaki fark için p <0.05 Sonuçlar ortanca (çeyrekler arası genişlik) olarak verildi.

daha iyi prognoz gösterdiği belirtilmiştir (Yamada ve ark. 2020). Tan ve ark. yapmış oldukları çalışmada ise, CRP'deki anlamlı artışın akciğer hasarında ilerlemenin bir işareti olduğu gösterilmiştir. COVID-19'da CRP artışının hastalık gelişimi ile ilişkili olduğu vurgulanarak, COVID-19'un erken bir aşamasında hastalık ciddiyetini belirlemede etkili olduğu ifade edilmiştir (Tan ve ark., 2020). Yaş ve cinsiyet dikkate alınarak yapılan bir çalışmada, CRP ve NLO değerlerinin COVID-19'a bağlı ölümlerin bu parametrelerdeki artışa bağlı olabileceği bildirilmiştir (Ergenç ve ark. 2020). Bu çalışmada da yaşa göre belirlenen gruplarda, yaşın ilerlemesi ile CRP ve NLO düzeylerinin anlamlı olarak arttığı görüldü.

Seyit ve ark., 233 COVID-19 hastasını dahil ettikleri bir çalışmada; yaş ile COVID-19 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (Seyit ve ark. 2021). İbrahim ve ark., LDH ve D-Dimer değerlerini yaşlı hastalarda yüksek bulmuştur ve ileri yaş grubunda bu yüksekliğin ölüm oranlarıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (İbrahim ve ark. 2019). Bu çalışmada, LDH seviyelerinin erkeklerde ve ileri yaş grubunda yüksek bulunması bu bulguları desteklemektedir. 4848 hasta ile yapılan bir meta analizde yüksek CRP, D-Dimer ve LDH seviyesine sahip hastalarda, COVID-19 enfeksiyonunun daha ciddi seyredebileceği için daha dikkatli izlem yapılması önerilmiştir (Hariyanto ve ark. 2021). Stringer ve ark., CRP için  $\geq 40$   $\mu\text{mg/L}$  değerinin mortaliteye yakınlıkla ilişkili olabileceğini ve bu değere göre tedavi şeklinin belirlenmesini önermişlerdir (Stringer ve ark. 2021). Ayrıca bu çalışmada, karar sınırı olarak belirlenen değere erkek hastaların CRP düzeylerinin, kadın hastalara göre daha yakın olduğu görüldü.

Sanyaolu ve ark. yaş, cinsiyet ve kronik hastalıkların (kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi) enfeksiyonun seyrini etkilediği ve komplikasyon gelişme riskini arttırdığını belirtmişlerdir (Sanyaolu ve ark. 2020).

İtalya'da yapılan bir çalışmada, Sİİ ve NLO gibi birçok indeksin sağ kalımı tahmin etmede önemli olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada, yüksek Sİİ değerine sahip hastaların lökosit, nötrofil ve trombosit değerlerinin anlamlı olarak arttığı, lenfosit değerinin ise anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (Fois ve ark. 2020).

İspanya'da yapılan bir çalışmada, 70 yaş üstündeki ve altındaki

hastalarda cinsiyet, LDH ve CRP değerleri incelenmiştir. Çalışmada 70 yaş üstünde ve erkek hastalarda, yüksek LDH ve CRP değerlerinde anlamlı fark görülmüştür (Velazquez ve ark. 2021).

Yang ve ark. COVID-19 hastalarında yaptıkları çalışmada, hastalığın ağır seyrettiği hastalarda, lökosit, NLO, CRP parametreleri, durumu hafif olan hastalardan anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Ancak, cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Yang ve ark. 2020). Bu bulgulardan farklı olarak bizim çalışmamızda, kadın ve erkek hastalarda CRP, NLO ve lökosit parametreleri anlamlı bir farklılık göstermiştir.

Yeni bir sistemik enflamasyon göstergesi olarak lenfosit, nötrofil ve trombosit sayılarına dayalı Sİİ, lokal immün yanıtı ve sistemik enflamasyonu yansıtmak için COVID-19'da prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (Li ve ark. 2020). Özdemir ve ark. yapmış oldukları çalışmada, hastanede yatan COVID-19 hastalarının mortalite riskini tahmin etmede Sİİ'nin güvenilirliği doğrulanmıştır (Özdemir ve ark. 2021). Turan ve ark. çalışmalarında, yüksek Sİİ'nin hastalığın şiddeti ve yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ancak mortalite ile Sİİ değeri arasında ilişki bulunmamıştır (Turan ve ark. 2021). Bu çalışmada ise cinsiyet ve yaş faktörleri ile Sİİ arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bunun nedeni, yoğun bakım hastalarının çalışmaya dâhil edilmemesinden kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışmada, COVID-19 servis hastalarının hematolojik ve enflamatuvar parametrelerinin (lökosit, NLO, CRP, ferritin, LDH, D-Dimer) ileri yaşta ve erkek hastalarda, normal değerlerin dışında seyrettiği görüldü. Kadın ve erkeklerde COVID-19'un farklı seyretmesi, cinsiyet hormonlarının da bu duruma etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (Yılmaz ve ark. 2021). Kadın ve erkeklerde yaşla birlikte değişen cinsiyet hormon seviyeleri, immün yanıtları önemli derecede etkilemektedir.

Çalışmamıza dâhil edilen servis hastaları ile sağlıklı bireyler ve yoğun bakım hastalarının sonuçlarının karşılaştırılmamış, kısa ve uzun dönem takiplerinin yapılmamış olması, çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Daha geniş kapsamlı yapılacak araştırmalarda, yaş ve cinsiyete ek olarak kronik hastalıkların da araştırmaya dâhil edilmesi, klinik durumu doğrudan etkileyen hastalıkların belirlenmesi açısından faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, enflamatuvar ve hematolojik belirteçler COVID-19 enfeksiyonlu hastalarda yaşa ve cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Özellikle erkek hastalarda, enflamatuvar ve hematolojik belirteçlerin daha yüksek seyrettiği görüldü. Ayrıca, yaşla birlikte bu parametrelerin değişiklik gösterdiği görüldü. COVID 19 enfeksiyonunun takibinde lökosit, NLO, CRP, ferritin, LDH, D-Dimer parametreleri ile demografik verilerin birlikte değerlendirilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

### TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın verilerini sağlayarak katkıda bulunan Lokman Hekim Üniversitesi Ankara Hastanesi'ne teşekkür ederiz.

### YAZARLIK KATKISI

Fikir/Kavram: FB, YA; Tasarım ve Dizayn: MY, FB, YA, BAB; Denetleme ve Danışmanlık: MY, DY; Veri Toplama ve/veya İşleme: YA, AY, DK; Analiz ve/veya Yorum: DY, YA; Kaynak Tarama: YA, AY, DK; Makalenin Yazımı: YA, AY, DK; Eleştirel İnceleme: MY, DY, FB, BAB.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

### FİNANSAL DESTEK

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### KAYNAKLAR

Çelik D. and Köse Ş. (2020). COVID-19 in Adults: Clinical Findings, The journal of Tepecik Education and Research Hospital, 30, 43-48.

Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. (2020). The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol*, 92: 1549-1555.

Stringer D, Braude P, Myint PK, Evans L, Collins JT, Verduri A, Quinn TJ, Vilches-Moraga A, Stechman MJ, Pearce L, Moug S, McCarthy K, Hewitt J, Carter B, COPE Study Collaborators, The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. (2021). *International Journal of Epidemiology*, 50: (2), 420-429.

Dong X, Cao YY, Lu XX, Zhang JJ, Du H, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. (2020). Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy*, 75(7): 1699-1709.

Elshazli RM, Toraih EA, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M,

Amin MN, Hussein MH, Killackey MT, Fawzy MS, Kandil E. (2020). Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One*. 21; 15(8): e0238160.

Ergenç H, Ergenç Z, Dog An M, Usanmaz M, Gozdas HT. C-reactive protein and neutrophil-lymphocyte ratio as predictors of mortality in coronavirus disease 2019. (2021). *Rev Assoc Med Bras Oct*; 67(10): 1498-1502.

Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, Ruzzittu G, Zinellu E, Pirina P, Carru C, Arru LB, Fancellu A, Mondoni M, Mangoni AA, Zinellu A. (2020). The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Molecules*. 25(23): 5725.

Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, Jin J, Wu D, Yu X. (2020). The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res*.192: 3-8.

Gürsoy Doruk Ö, Örmən M, and Tuncel P. (2021) Biochemical and Hematological Parameters in COVID-19, *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 35(50): 71-80.

Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Lugito NPH, Tjiang MM, Kurniawan A. (2021). Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 41: 110-119.

Ibrahim ME, AL-Aklobi OS, Abomughaid MM, Al-Ghamdi MA. (2021). Epidemiological, clinical, and laboratory findings for patients of different age groups with confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a hospital in Saudi Arabia. *PLoS ONE* 16(4): e0250955.

Khandait H, Gandotra G, Sachdeva S, Kramer CA, Nye D, Golamari R, Jain R. (2020). COVID-19 and Hematology—What Do We Know So Far? *SN Compr. Clin. Med*. 2, 2631-2636.

Li H, Huang J, Pan W, Zhang C, Chang X, Yang B. (2020). Systemic Immune-Inflammatory Index predicts prognosis of patients with COVID-19: a retrospective study. *Research Square*.

Ozdemir A, Kocak SY, Karabela SN, Yılmaz M. (2021). Can systemic immune inflammation index at admission predict in-hospital mortality in chronic kidney disease patients with SARS-CoV-2 infection. *Nefrologia (Engl Ed)*. 15.

Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. (2020). Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 510: 475-4.

Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, Hosein Z, Padda I, Mangat J, Altam M. (2020). Comorbidity

- and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 25: 1-8.
- Seyit M, Avci E, Nar R, Senol H, Yılmaz A, Ozen M, Oskay A, Aybek H. (2021). Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 40: 110-114.
- Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, Li Y. (2020). The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol.* 92(10): 2188-2192.
- Szklanna PB, Altaie H, Comer SP, Cullivan S, Kelliher S, Weiss L, Curran J, Dowling E, O'Reilly KMA, Cotter AG, Marsh B, Gaine S, Power N, Lennon Á, McCullagh B, Ní Áinle F, Kevane B, Maguire PB. (2021). Routine Hematological Parameters May Be Predictors of COVID-19 Severity. *Front Med (Lausanne).* 8: 682843.
- Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, Jiang X, Li X (2020). C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* Jul; 92(7): 856-862.
- Temgoua MN, Endomba FT, Nkeck JR, Kenfack GU, Tochie JN, Essouma, M. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) as a Multi-Systemic Disease and its Impact in Low- and Middle-Income Countries (LMICs). *SN comprehensive clinical medicine*, 1-11.
- Thompson S, Bohn MK, Mancini N, Loh TP, Wang CB, Grimmier M, Yuen KY, Mueller R, Koch D, Sethi S, Rawlinson WD, Clementi M, Erasmus R, Leportier M, Kwon GC, Menezes ME, Patru MM, Gramegna M, Singh K, Najjar O, Ferrari M, Lippi G, Adeli K, Horvath AR. (2020). IFCC Interim Guidelines on Biochemical/Hematological Monitoring of COVID-19 Patients. *Clin Chem Lab Med*, 58(12): 2009-16.
- Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, Cray C. (2020). Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med.* 1; 144(12): 1465-1474.
- Turan D, Çınarka H, Çörtük M, Tanrıverdi E, Uğur Chousein EG, Yıldırım BZ, Akay Arslan M, Sezen CB, Çetinkaya E. (2021). The Relationship Between SII, PLR, LCR, MPV/PLT Values and COVID-19 Prognosis. *South Clin Ist Euras.* 32(2): 109-115
- Vafadar Moradi E, Teimouri A, Rezaee R, Morovatdar N, Foroughian M, Layegh P, Rezvani Kakhki B, Koupaei SRA, Ghorani V. (2021). Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality. *Am. J. Emerg. Med.* 40, 11-14.
- Velazquez S, Madurga R, Castellano JM, Rodriguez-Pascual J, de Aguiar Diaz Obregon SR, Jimeno S, Montero JI, Wichner PSV, López-Escobar A. (2021). Hemogram-derived ratios as prognostic markers of ICU admission in COVID-19. *BMC Emerg Med.* 27; 21(1): 89.
- www.covid19.who.int Erişim tarihi: 16 Kasım 2021.
- Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji, T., Chopra, N., Mikami, T., Miyashita, H., & Miyashita, S. (2020). Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 509, 235-243
- Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. (2020). The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 84: 106504.
- Yılmaz A, Kaçaroğlu D, Atıcı Y, Şamandar Aydaş H. (2021). Covid-19'da Cinsiyet Hormonlarının İmmün Yanıt Üzerine Etkileri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 47(3)
- Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, Song Q, Jia Q, Wang J. (2020). Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One.* 9; 15(7): e0235458.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 28; 395(10229): 1054-1062.