

COVID-19 Hastalarında Mortaliteyi Öngörmeye İlişkin İnflamatuvar Belirteçlerin Önemi

The Importance of Inflammatory Markers In Prediction of Mortality in COVID-19 Patients

Hacer KANDİLCİK¹, Selçuk NAZİK¹, Fatma GÜMÜŞER¹, Selma ATEŞ¹

¹ Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

Özet

Amaç: Çin'de 2019 Aralık ayı sonunda ortaya çıkan COVID-19 kısa sürede tüm dünyaya yayılarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak kabul edilmiştir. Pandemi hala değişen varyantlarıyla ve vaka sayılarıyla güncelliğini korumaktadır. Bu çalışmada COVID-19 tanılı yatan hastalarda 1. ve 5. gün bakılan hematolojik, inflamatuvar ve biyokimyasal belirteçlerin mortaliteyi öngörmeye önemini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Araştırma retrospektif ve kesitsel çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya 1 Kasım 2020-30 Nisan 2021 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Hastanesi'ne COVID-19 şüpheli semptomları ile başvuran COVID-19 RT-PCR testi ile tanısı doğrulanarak yatışı yapılan 18 yaş üstü 200 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden komorbid hastalıkları, 1. ve 5. gün laboratuvar parametreleri ve sonlanım durumları kaydedildi. Hastalar taburcu ve ölen şeklinde iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 200 hastanın %75'i (n=150) taburcu olan, %25'i ise (n=50) 28 gün içinde ölen hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların %63.5'i (n=127) erkek, %36.5'i (n=73) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 63±17.2 yıldı. Hastaların %50.5'i hafif, %31'i orta, %18.5'i ise ağır klinik tabloya sahipti. COVID-19 hastalarının prognozunu etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Prognoz ile ilişkili faktörler erkek cinsiyet, diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansiyon varlığı, ateş, nefes darlığı ve öksürük olarak bulundu. Hastaların 1. ve 5.gün bakılan lenfosit (lenfopeni), C-Reaktif Protein (CRP), Prokalsitonin (PCT), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet /lenfosit oranı (PLO), D-Dimer değerleri tanısında ve takiplerde mortalite öngörücüsü olarak tespit edildi (p<0.05).

Sonuç: Çalışmamızda COVID-19 hastalarında bakılan lökosit, lenfosit, NLO, PLO, CRP, PCT, ferritin, D-Dimer ve LDH değerlerinin başvuru sırasında ve yatış takiplerinde mortaliteyi öngörmeye önemli parametreler olduğu saptandı. Bu parametrelerin COVID-19 hasta takibinde klinisyene yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: COVID-19, prognoz, CRP, PCT, hematolojik parametreler

Abstract

Objective: COVID-19, which emerged in China at the end of December 2019, spread all over the world in a short time and was accepted as a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020. The pandemic is still up-to-date with its changing variants and number of cases. In this study, we aimed to determine the importance of hematological, inflammatory, and bio-chemical markers measured on the 1st and 5th days in inpatients with a diagnosis of COVID-19 in predicting mortality.

Material and Methods: The research was designed as a retrospective and cross-sectional study. The study included 200 patients over the age of 18 who were admitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Hospital between 1 November 2020 and 30 April 2021 with suspected symptoms of COVID-19, and the diagnosis was confirmed by the RT-PCR test. The patient's age, gender, comorbid diseases, 1st and 5th-day laboratory parameters, and out-come were recorded. The patients were divided into two groups discharged and deceased.

Results: Of the 200 patients included in the study, 75% (n=150) were discharged and 25% (n=50) died within 28 days. 63.5% (n=127) of the patients were male and 36.5% (n=73) were female. The mean age of the patients was 63±17.2 years. Of the patients, 50.5% had mild, 31% moderate, and 18.5% severe clinical. Logistic regression analysis was performed to determine the factors affecting the prognosis of COVID-19 patients. Factors associated with prognosis were found to be male gender, presence of DM, presence of chronic obstructive pulmonary disease, presence of hypertension, fever, shortness of breath, and cough. Lymphocyte (lymphopenia), CRP (C-Reactive Protein), PCT (Procalcitonin), NLR (Neutrophil lymphocyte ratio), PLR (Procalcitonin lymphocyte ratio), D-Dimer values measured on the 1st and 5th days of the patients were found to be a predictor of mortality at the time of diagnosis and during follow-ups (p<0.005).

Conclusion: In our study, it was determined that leukocyte, lymphocyte, NLR, PLR, CRP, PCT, ferritin, D-Dimer, and LDH values measured in COVID-19 patients were important parameters in predicting mortality at admission and during hospitalization. We think that these parameters will help the clinician in the follow-up of patients with COVID-19.

Key words: COVID-19, prognosis, CRP, PCT, hematological parameters

Yazışma Adresi: Hacer KANDİLCİK, Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aşşar Kampüsü, Onikişubat/Kahramanmaraş, Türkiye

Telefon: +905535467652 **e-mail:** haker.kandilcik@gmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-5708-3447, 0000-0003-0587-0104, 0000-0003-1103-4962, 0000-0002-2515-8758

Geliş tarihi: 14.09.2022

Kabul tarihi: 01.11.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1174740

GİRİŞ

Koronavirüs, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Soğuk algınlığı semptomları gibi kendini sınırlayan hafif enfeksiyöz tablolardan Orta-doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, (MERS) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) gibi daha ciddi enfeksiyon tablolarına neden olabilen önemli bir ailedir (1). Koronavirüsün bazı alt tipleri (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) sadece insandan insana bulaşarak soğuk algınlığı gibi semptomlara neden olurken, çoğunluğu ise özellikle yarasa gibi canlılar başta olmak üzere sadece hayvanlarda enfeksiyon yapmaktadır. 2019 Aralık ayı sonunda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmiştir. 7 Ocak 2020'de hastaların solunum yolu örneklerinden bazı sekanslama yöntemleriyle daha önce insanlarda tespit edilmemiş yeni bir koronavirüs (2019-nCoV) tespit edilmiş, tespit edilen virüsün Koronavirüs ailesinden Betacoronavirus 2b soyundan SARS benzeri Coronavirus izolatı Bat-SL-CoVZC45 ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha sonra 2019-nCoV hastalığının adı COVID-19 olarak kabul edilmiş, virüs SARS-CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir (3,4). Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 salgınına 30 Ocak'ta uluslararası boyutta acil durum olarak sınıflandırmıştır. Salgının ilk başladığı Çin'in dışında 113 ülkede COVID-19 vakalarının görülmesi, virüsün yayılımı ve şiddeti nedeniyle 11 Mart 2020'de DSÖ bu durumu küresel salgın (pandemi) olarak kabul etmiştir (5).

COVID-19 hastalığı, asemptomatik klinikten ağır solunum yetmezliği kliniğine kadar oldukça geniş ve çeşitli klinik yelpazede karşımıza çıkmaktadır. Vakaların %80'i hafif, %15'i şiddetli %5'i ise yoğun bakım ihtiyacı gerektirmektedir (6). COVID-19 hastalığı bildiğimiz üzere insana damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Bununla birlikte, enfekte hastaların öksürme, hapşırma yoluyla saçtıkları damlacıkların dolaylı bir şekilde ağız, burun veya göz mukozasına temas etmesi ile de bulaşabilmektedir. Hastalığın inkübasyon dönemi değişkenlik göstermekle birlikte genellikle 2-14 gündür. Hücresel düzeyde ise anjiyotensin converting enzim tip-2 (ACE-2) reseptörlerine kendi spike proteinleri ile bağlanarak giriş yapmaktadır (7).

COVID-19 sistemik etkisini IL-1, IL-6 and TNF-alfa gibi temel, inflamatuvar medyatörler aracılığı ile yapmaktadır. Sistemik olarak; solunum (öksürük, dispne, pnömoni vb.), kardiyovasküler (akut koroner sendrom, akut kalp krizi, myokardit vb.), nörolojik (baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, ensefalit vb.), gastrointestinal (ishal, kusma, karın ağrısı vb.) sistem olmak üzere birçok sistemi olumsuz etkilemektedir. COVID-19 klinik ola-

rak karşımıza en sık tipik pnömonik semptomlar olan ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı şeklinde çıkmaktadır. Pnömoni tablosu, bazı durumlarda Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), sepsis, çoklu organ yetmezliği ve ölüme neden olarak mortalitenin en sık nedenidir (8). COVID-19 için halihazırda kesinleşmiş bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Daha çok semptomatik tedavi yapılmaktadır. Hastalarda viral baskılanma için antiviral tedaviler, kontrolsüz inflamatuvar yanıtı engellemek için interlökin antagonistleri, düşük ve yüksek doz (pulse) steroid kullanılmaktadır (9). Tedavi ve hastalık yönetimi ile ilgili tavsiyeler akut solunum sıkıntısı sendromlu hastaların yönetiminden elde edilen verilere, COVID-19 hastalarında ortaya çıkan retrospektif verilere, uzman görüşüne, SARS-CoV-1 ve MERS-CoV ile kazanılan deneyimlere dayanarak önerilmiştir (9). COVID-19 hastalığı nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda çeşitli laboratuvar değerleri ve hasta özellikleri mortalite tahmini için kullanılmaktadır. İleri yaş (>65), komorbiditeler (Hipertansiyon, diyabet, vb.), yüksek ateş ($\geq 39^{\circ}\text{C}$), nötrofili, lenfopeni, C-reaktif protein (CRP), serum ferritin düzeyi, protrombin zamanı ve D-dimer değerlerindeki artışın ARDS riskini artırdığı saptanmıştır (10). Yapılan çalışmalarda hastalık ciddiyetini gösteren ileri yaş ve komorbid hastalar dışında herhangi bir komorbid durumu olmayan genç hastalarda da artmış CRP, prokalsitonin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), D-dimer, serum ferritin düzeyi ve azalmış nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ağır hastalık ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (11).

Çalışmamızda hızlı, güvenilir ve klinisyene yol gösterici olan; CRP, NLO, Platelet/lenfosit oranı (PLO), prokalsitonin, D-dimer, ortalama platelet volümü (MPV) ve serum ferritin düzeyi gibi biyobelirteçlerin hastanın yatışında ve beşinci günde bakılan değerlerinin mortalite üzerine etkisini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma retrospektif gözlemsel, kesitsel çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışma 1 Kasım 2020-30 Nisan 2021 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne COVID-19 şüpheli semptomları ile başvuran, T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı ve Tedavi Rehberinde belirtilen olası ve kesin vaka kriterlerine uyan hastaların tanısı moleküler yöntemlerle (RT-PCR testi) kesinleştirilip en az beş gün yatarak tedavi alan taburcu veya ölen hastaların inflamatuvar belirteçlerinin karşılaştırılması planlanarak tasarlandı. Tekrarlayan hastane yatışları olan hastalarda sadece ilk yatış değerlendirilmeye alındı. Çalışma protokolü Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2021/26 oturum no ve 08 nolu kararla 17 Ağustos 2021 tarihinde onaylandı.

Hasta verilerine hastane bilgi yönetim sistemi Mi-a-Med üzerinden yapılan retrospektif taramalar sonucunda ulaşıldı. Bu vakaların yaş, cinsiyet ve diğer demografik verileri; eşlik eden komorbid hastalıkları, 1. ve 5. gün laboratuvar parametreleri ve sonlanım durumları vaka veri formuna kaydedildi.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- On sekiz yaş ve üstü,
- Hastaneye yatırılarak tedavi edilen hastalar,
- T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre olası COVID-19 semptomları ile acil servise veya COVID-19 polikliniğine başvuran PCR testi ile COVID-19 tanısı kesinleştirilen hastalar,
- En az 5 gün hastane yatışı devam edenler,
- Yatış sırasında ve 5. gün CBC, CRP, prokalsitonin, D-dimer ve Ferritin gibi inflamatuvar belirteçleri kayıtlı olan hastalar.

Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- On sekiz yaş altı hastalar,
- Ayaktan takipli hastalar,
- COVID PCR (-) olup Toraks BT'de COVID-19 uyumlu hastalar,
- COVID PCR (-) hastalar,
- 28. günden sonra ölen hastalar,
- Ayrıca terminal dönem kanser hastaları, masif kan transfüzyonu yapılmış olanlar ve gebeliği devam eden hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

COVID 19 PCR pozitifliği ile gelen hastaların 1. gün ve 5. gün CRP, WBC, nötrofil, platelet, NLO, PLO, PCT, LDH, D-dimer, MPV (Mean Platelet Volüm) ve ferritin gibi inflamatuvar belirteçleri kaydedildi. Elde edilen veriler sonucunda ölen hastalar ile hayatta kalan hastaların değerleri karşılaştırıldı.

Hemogram parametreleri sysmex XN⁹-3000 cihazı Floresans Akış Sitometrisi ile ölçüldü. CRP nefolometri yöntemi Bechman Coulter cihazı ile, LDH spektrofotometrik yöntem ile Roche HITACHI cobas 8000 cihazı ile, PCT Elektrokemiluminesans Immunolojik Testi (ECLIA) yöntemi ile Roche HITACHI cobas 8000 cihazı kullanılarak, ferritin Elektrokemiluminesans Immunolojik Testi (ECLIA) yöntemi ile sysmex CS-2500 cihazı kullanılarak, D-dimer immunitürbidimetrik yöntem ile sysmex CS-2500 cihazı ile ölçüldü. Laboratuvar referans değerleri lökosit $3.39-8.86 \times 10^9/L$, nötrofil $1.5-5 \times 10^9/L$, lenfosit $1.05-3.17 \times 10^9/L$, platelet $150-400 \times 10^9/L$, MPV $9.2-12.2 \text{ fL}$, CRP $<5 \text{ mg/L}$, PCT $<0.05 \text{ ug/L}$, LDH $135-214 \text{ U/L}$ ve ferritin $13-150 \text{ ug/L}$, D-dimer $0.0-0.55 \text{ mg/L}$ idi.

SARS-CoV-2 PCR testi için KSÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen kombine burun-boğaz sürüntü örneklerine Bio-Speedy® SARS-CoV-2 RT-qPCR Tespit Kiti (Katalog No: BS-SY-WCOR-304-100, Türkiye) ile Real-Time PCR testi uygulandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS 25 paket programı kullanıldı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Sürekli veriler ortalama, standart sapma şeklinde özetlenirken, kategorik veriler sayı ve yüzde cinsinden özetlendi. Gruplar arası karşılaştırmalar için; kategorik iki bağımsız grubun değerlendirilmesinde ki-kare (χ^2) testi, nonkategorik iki bağımsız grubun değerlendirilmesinde Student-t testi ve regresyon analizi kullanıldı. İnflamatuvar belirteçlerin mortaliteyi ölçmedeki doğruluğunun araştırılmasında receiver operating characteristic (ROC) eğrisi kullanıldı. Bu metoda göre en iyi test tanımı için sensitivitesi %100, yanlış pozitiflik sıfır (1-Spesifite=0), eğri altında kalan alanın (area under the curve (AUC)) 1 olması ve AUC değerinin diagnostik değerinin $p<0,05$ olması temel kriter olarak kabul edildi. Cut-off değerinin belirlenmesinde ROC eğrisindeki en yüksek sensitivite ve spesifite noktasının alındığı Youden indeksi kullanıldı. Tanı testinin doğruluğunun araştırılmasında sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer parametreleri %95 güven aralığı ile hesaplanarak tablo olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ değeri alındı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 200 hastanın %75'i (n=150) taburcu olan, %25'i ise (n=50) 28 gün içinde ölen hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların %63.5 (n=127) erkek, %36.5'i (n=73) kadın cinsiyetti. Çalışmamızda COVID-19'un erkek cinsiyette daha fazla olduğu görülmekteydi. Tüm hastalar içerisinde taburcu olanların %62.7'si (n=94) erkek, %37.3'ü (n=56) kadın cinsiyetti. Tüm hastalar içerisinde kadınların %23.3'ü (n=17) ölürken, erkeklerin %26'sının (n=33) öldüğü tespit edilmiştir. İki grup cinsiyet açısından kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0.672$).

Çalışmaya katılanların yaş ortalaması 63 ± 17.2 yıldır. Katılımcılar arasında taburcu olanların yaş ortalaması 60.0 ± 17.5 (min-max:18-91) yıldır. Ölenlerin yaş ortalaması 71.9 ± 12.5 (min-max:30-92) yıldır. İki grup yaş açısından kıyaslandığında ölen grubun taburcu olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha ileri yaşta olduğu tespit edildi ($p<0.001$).

Hastaların %50.5'i (n=101) hafif klinik seyir, %31 (n=62) orta klinik seyir, %18.5'i (n=37) ağır klinik seyire sahipti.

Hastalarda en sık görülen üç semptom %51.5 (n=103) nefes darlığı, %31 (n=62) öksürük ve %28.5 (n=57) ateşti. En az görülen semptom ise bir hastada görülen makülopapüler karakterde cilt bulgusuydu. Hastalarda görülen semptomlar **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Nefes darlığı taburcu olanların %70.9'unda (n=73) görülürken ölenlerin %29.1'inde (n=30) görülmüştür (p=0.165). Ateş taburcu olanların %78.9'unda (n=45), ölenlerin %21.1'inde (n=12) tespit edilmiştir (p=0.416) Öksürük taburcu olanların %82.9'unda (n=63), ölenlerin %17.1'inde (n=13) görülmüştür (p=0.04). İki grup öksürük semptomu açısından kıyaslandığında taburcu olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

En sık görülen dört komorbidite durumu sırasıyla diyabetes mellitus %35 (n=70), hipertansiyon %34 (n=68), Koroner Arter Hastalığı (KAH) %17 (n=34), Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA) %12 (n=24) şeklindedir. Buna karşın hastaların %22'sinde (n=44) ise ek hastalık olmadığı görüldü. Hastalarda görülen komorbidite durumları **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Hipertansiyon ölen hastalarda anlamlı derecede daha fazla görülmekteydi. Ölenlerin %54'ünün (n=27) hipertansiyonunun olduğu, %46'sının (n=23) ise hiper-

tansiyonunun olmadığı ve bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p=0.001). Gruplar diyabetes mellitus varlığı açısından değerlendirildiğinde taburcu olanların %34'ünün (n=51) diyabetes mellitusunun olduğu, ölen hastaların %38'inin (n=19) diyabetes mellitusunun olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır (p=0.678). Gruplar KAH varlığı açısından kıyaslandığında taburcu olanların %16'sında (n=24), ölenlerin %20'sinde (n=10) KAH olduğu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0.514). Gruplar KOA varlığı açısından kıyaslandığında taburcu olanların %12'sinde (n=19), ölenlerin %10'unda (n=5) KOA olduğu ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0.615).

Çalışmamızda taburcu olan ve ölen hastaların 1. ve 5. gün bakılan inflamatuvar belirteç değerleri ve p değeri **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Çalışmamızda mortaliteyi ön görme açısından 1. gün bakılan lenfosit (lenfopeni), CRP, D-dimer, prokalsitonin, NLO ve PLO istatistiksel açıdan yüksek düzeyde anlamlı bulunmuştur. Bu değerlerin Cut-Off, sensitivite, spesifite, AUC, güven aralığı ve p değerleri **Tablo 4**'te gösterilmiştir.

Tablo 1. COVID-19 hastalarında görülen semptomlar

Semptom	Taburcu % (n)	Ölen % (n)	Toplam % (n)
Nefes darlığı	70.9 (73)	29.1 (30)	100 (103)
Öksürük	79.0 (49)	21.0 (13)	100 (62)
Ateş	78.9 (45)	21.1 (12)	100 (57)
Miyalji	78.9 (15)	21.1 (4)	100 (19)
Boğaz ağrısı+ baş ağrısı	90.9 (10)	9.1 (1)	100 (11)
Göğüs ağrısı	100 (3)	0.0 (0)	100 (3)
GİS semptomları	100 (7)	0.0 (0)	100 (7)
Cilt bulgusu	100 (1)	0.0 (0)	100 (1)
Genel durum düşüklüğü	42.8 (3)	57.2 (4)	100 (7)
Bilinç bulanıklığı	0.0 (0)	100 (1)	100 (1)

*Bir hastada birden fazla semptom görüldüğü için toplam sayı 200'den fazladır

GİS (Gastrointestinal) semptomlar: bulantı /kusma,ishal, **Cilt bulgusu:** makülopapüler lezyon, livedo retikularis

Tablo 2. COVID-19 nedeni ile ölen ve taburcu olanların komorbidite durumları

Komorbid hastalık	Taburcu % (n)	Ölen % (n)	Toplam % (n)	p
Hipertansiyon	60.2 (41)	39.8 (27)	100 (68)	0.001
Diyabetes mellitus	72.8 (51)	27.2 (19)	100 (70)	0.678
Koroner arter hastalığı	70.5 (24)	29.5 (10)	100 (34)	0.514
KOA	79.1 (19)	20.9 (5)	100 (24)	0.615

KOA: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

Mortaliteyi ön görmede 5. gün bakılan lenfosit, CRP, D-dimer, prokalsitonin, NLO, PLO, MPV, LDH, ferritin ve WBC değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bu değerlerin Cut-Off, sensitivite, spesifisite, AUC, güven aralığı ve p değerleri **Tablo 5**'te gösterilmiştir (**Grafik 1-3**).

COVID-19 hastalarının prognozunu etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Prognoz ile ilişkili faktörler erkek cinsiyet, DM varlığı, KOAH varlığı, HT varlığı, ateş, nefes darlığı ve öksürük olarak bulundu. COVID-19 hastalarının mortalitesini etkileyen faktörler **Tablo 6**'da sunulmuştur.

TARTIŞMA

Aralık 2019'da Çin'de başlayıp Mart 2020 itibariyle dünyanın en önemli sağlık problemlerinden biri ha-

line gelen COVID-19'da erken tanı ve kötü prognozu ön görme açısından hızlı ve güvenilir biyobelirteçlerin tespiti önem arz etmektedir. Çalışmamızda yatırılarak takip edilen 200 hastanın, COVID-19 takibinde yol gösterici olması amacıyla hastanın 1. ve 5. gün bakılan hematolojik, inflamatuvar ve biyokimyasal parametrelerin önemine değinilmiştir.

COVID-19 hastalarının prognostik faktörleri arasında yaş, cinsiyet ve komorbidite durumlarında önemli olduğu DSÖ tarafından doğrulanmıştır (12). COVID-19 hastalığında artan klinik deneyime ve gelişen literatüre rağmen risk faktörleri ve ölüm oranı arasındaki ilişki tam anlamıyla anlaşılammıştır. Yapılan birçok çalışma erkek cinsiyet ve ileri yaş gibi demografik özellikleri ayrıca hipertansiyon, obezite ve diyabet gibi metabolik komorbiditeleri COVID-19 hastalarında kötü sonuçlar ve mortalite için risk faktörleri olarak tanımlamıştır (13,14).

Tablo 3. Taburcu olan ve ölen hastaların inflamatuvar belirteç değerleri

İnflamatuvar Belirteçler	Taburcu(n=150) Ortalama±SD	Ölen (n=50) Ortalama±SD	p
CRP 1. gün	95.8±76.1	142.2±102.2	0.001
D-Dimer 1. gün	2.6±6.2	2.8±4.3	0.8
Prokalsitonin 1. gün	1.2±8.2	2.3±7.4	0.3
NLO 1. gün	10.6±11.3	16.8±14.4	0.002
PLO 1. gün	303.3±242	353.7±213.1	0.2
WBC 5.gün	9.4±4.1	13.9±7.8	<0.001
Prokalsitonin 5. gün	1.4±8.6	6.8±18.3	0.005
MPV 5. gün	10.4±1	11.1±1.1	<0.001
Ferritin 5. gün	609.9±627.8	2253.2±6098	0.001
CRP 5. gün	40.4±42.8	105.6±75.1	<0.001
D-Dimer 5. gün	1.9±3.4	7.7±15.3	<0.001
LDH 5. gün	396.2±200.3	630.2±269.1	<0.001
NLO 5. gün	12±12.7	30.7±27.1	<0.001
PLO 5. gün	432±371	541.6±344.8	0.06

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, PLO: Platelet Lenfosit Oranı, CRP: C-Reaktif Protein, MPV: Mean Platelet Volume, LDH:Laktat Dehidrogenaz, WBC: Beyaz küre sayısı

Tablo 4. COVID-19 hastalarında birinci günde bakılan ve istatistiksel açıdan anlamlı olan inflamatuvar belirteçlerin mortaliteyi göstermedeki Cut-Off, Sensitivite ve Spesifisite, AUC, değerleri.

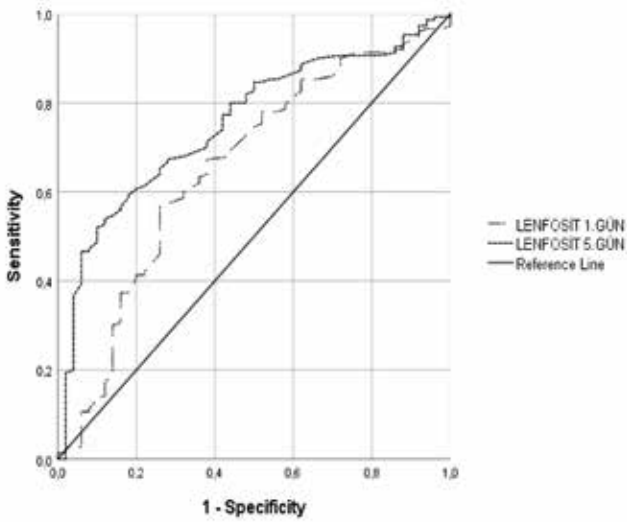
	Cut-off	Sens	Spes.	AUC	%95 CI	p
Lenfosit 1. gün	0.685	64	63.3	0.656	74.6 – 56.5	0.001
CRP 1. gün	87.5	66	55.3	0.646	55.8 – 73.4	0.002
D-Dimer 1. gün	1.16	60	62.3	0.600	51.4 – 68.7	0.034
Prokalsitonin 1. gün	0.23	62	68.7	0.671	58.5 – 75.6	0.000
NLO 1. gün	9.8	62	62.7	0.643	55 – 73.6	0.003
PLO 1. gün	251.7	66	54.7	0.603	50.8 – 69.8	0.030

NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı PLO: Platelet Lenfosit Oranı CRP: C-Reaktif Protein CI: Güven Aralığı AUC: Eğri Altındaki Alan

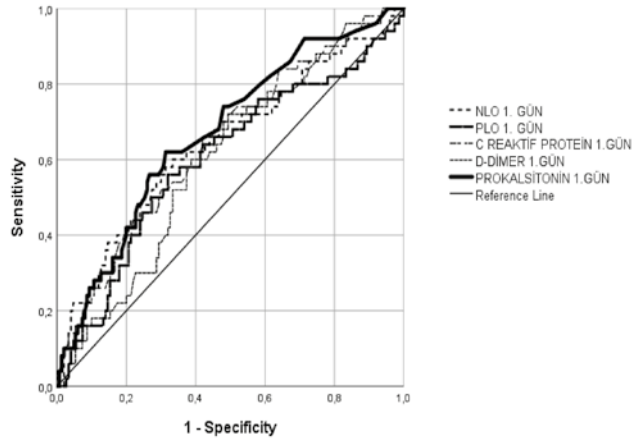
Tablo 5. COVID-19 hastalarında beşinci günde bakılan inflamtuvar belirteçlerin mortaliteyi göstermedeki Cut-Off, Sensitivite ve Spesifite, AUC, değerleri.

	Cut-off	Sens.	Spes.	AUC	%95 CI	p
Lenfosit 5. gün	0.250	88	7.3	0.754	17.3-31.9	<0.001
WBC 5.gün	10.4	70	64.7	0.707	62.0-79.3	<0.001
Prokalsitonin 5. gün	0.16	78	73.3	0.811	74.3-87.9	<0.001
MPV 5. gün	10.4	64	57.3	0.666	58.0-75.2	<0.001
Ferritin 5. gün	554	72	58	0.721	63.8-80.5	<0.001
CRP 5. gün	51.5	72	73.3	0.775	69.2-85.8	<0.001
D-Dimer 5. gün	1.06	64	63.3	0.699	61.7-8.2	<0.001
LDH 5. gün	411.5	80	64.7	0.787	71.4-86.0	<0.001
NLO 5. gün	12.7	80	69.3	0.825	76.3 – 72.8	<0.001
PLO 5. gün	370.3	66	59.3	0.640	55.2 – 72.8	0.003

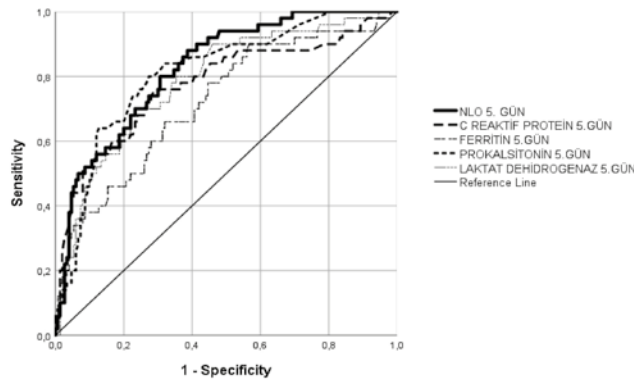
NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, **PLO:** Platelet Lenfosit Oranı, **CRP:** C-Reaktif Protein, **MPV:** Mean Platelet Volume, **LDH:**Laktat Dehidrogenaz, **WBC:** Beyaz küre sayısı **CI:** Güven Aralığı **AUC:**Eğri Altındaki Alan



Grafik 1. Birinci ve beşinci gün lenfosit sayıları (lenfopeni) ROC eğrisi analizi



Grafik 2. Birinci gün CRP, Prokalsitonin, D-Dimer, NLO ve PLO'ya ait ROC eğrileri



Grafik 3. NLO, CRP, Ferritin, Prokalsitonin ve LDH'ye ait 5. Gün ROC eğriler

Tablo 6. COVID-19 hastalarının prognozunu etkileyen faktörler

Faktörler	95% CI. for EXP(B)				
	B	Sig.*	Exp(B)	Lower	Upper
Erkek cinsiyet	-0.010	0.978	0.990	0.485	2.023
Diyabetis Mellitus	0.535	0.200	1.707	0.753	3.871
KOAH	-0.376	0.521	0.687	0.218	2.166
Hipertansiyon	-1.456	0.000	0.233	0.103	0.529
Nefes darlığı	-0.515	0.153	0.597	0.295	1.211
Ateş	0.019	0.965	1.019	0.442	2.347
Öksürük	0.761	0.059	2.141	0.971	4.719
Constant	-0.521	0.490	0.594		

* COVID-19 hastalarının prognozunu etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. **CI:** Güven aralığı, **KOAH:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Jaillon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğuştan ve edinilmiş bağışıklık sisteminde rol oynadığı bilinen cinsiyet hormonları ve X kromozomu nedeniyle kadınlarda ölüm oranının daha düşük olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada dünya genelinde sigara içiciliğinin erkekler arasında daha yaygın olması sebebi ve sigara içenlerde ACE-2 ekspresyonunun daha baskın olabileceğinden COVID-19'un erkeklerde daha ölümcül seyredebileceği belirtilmiştir (15). Literatürde yapılan çalışmaların birçoğunda erkek cinsiyetin mortalite açısından risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (16). Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde taburcu olan ve ölen hasta grubunun her ikisinde erkeklerin kadınlara oranı daha fazlaydı. Fakat erkek hasta sayısının fazla olmasının mortalite açısından istatistiksel anlamı yoktu.

COVID-19 hastalarında yaş faktörünün prognozda önemli olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda her iki cinsiyette 70 yaşın üzerinde mortalitenin arttığı ve literatürde birçok çalışmayla benzer olduğu görüldü. Biswas M. ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde ≥ 50 yaşındaki hastalar, < 50 yaşındaki hastalarla karşılaştırıldığında 15.4 kat daha yüksek mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (17). Dong ve arkadaşları, vakaları ciddi ve hafif olarak iki gruba ayırdıktan sonra, ciddi vakalarda ortalama yaşın 60 olduğunu tespit etmiştir (18). Yapılan başka bir çalışmada 70-79 yaş arasında vaka ölüm oranı %8 iken 80 yaş ve üzeri hastalarda ölüm oranı %14.8 olarak belirtilmiştir (19). İtalya Sağlık Enstitüsünün yaptığı bir çalışmada ise vaka ölüm oranı 50 yaş altında %1, 70-79 yaş grubunda %16.9, ≥ 80 yaş grubunda %24.4 olarak tespit edilmiştir (20). Laura Semenzato ve arkadaşlarının Fransa'da salgının ilk dalgası sırasında yaptığı 66 milyon hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında demografik özellikler, kronik hastalıklar ve sosyoekonomik durumun hastaneye yatış ve hastane içi mortaliteye etki-

si araştırılmış. 85 yaş ve üzerindeki kişilerde COVID-19 için hastaneye yatış riski 40 ile 44 yaş arasındaki kişilere kıyasla beş kattan fazla ve COVID-19 ile ilişkili hastane içi ölüm riskini 100 kattan fazla arttığı gözlenmiştir (18). Başka bir çalışmada yaşlı hastalarda ölüm oranı 1.1 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (21). Çalışmamızda elde edilen verilerin literatür ile uyumlu olduğu ve ileri yaşın COVID-19 hastalarının mortalitesi ile yakından ilişkili olduğu görülmüştür.

COVID-19 hastalarının kronik hastalıkların mortalite üzerine etkisinin araştırıldığı Abbas Al Mutair ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ölen hastalarda hipertansiyon oranı yaşayanlara göre göre 3.56 kat daha fazla, ölen hastalarda diyabet öyküsü olanlar yaşayan hastalara göre 5.17 kat daha fazla izlenmiş. Ölen hastalarda hipertansiyon ve diyabet birlikteliği, yaşayan hastalara göre 2.77 kat daha fazla bildirilmiştir. İki grup arasında hipertansiyon veya diyabetes mellitus varlığı mortalite açısından anlamlı bulunmuştur (21). Hipertansiyonun COVID-19 ile ilişkili mortalite ile ilişkisini içeren bir meta-analizde (n=15302) hipertansiyonun tamamen bağımsız bir risk faktörü olduğu ve ölüme yol açtığı kanıtlanmıştır (p<0.001) (22). Fransa'da yapılan ve 66 milyon hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında, dislipidemi dışında neredeyse tüm kronik hastalıklarda COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatış ve hastane içi ölüm riskinin artmasıyla pozitif korelasyon görülmüş (18). Literatür taramasında birçok çalışmada hipertansiyonun ve ileri yaşın mortaliteyi arttıran risk faktörü olduğu gösterilmiştir (17,23). Çalışmamızda en sık görülen komorbidite diyabetes mellitus ve hipertansiyon idi. Çalışmamızda elde edilen verilerin literatür ile benzer şekilde HT ve DM'nin mortalite açısından risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun bölgemizde yeme içme alışkanlıklarına bağlı olarak DM ve

HT görülme sıklığının fazla olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda en sık görülen üç semptom nefes darlığı, öksürük ve ateş idi. Literatüre bakıldığında Eleftheria Atalla ve arkadaşlarının yaptığı Amerika merkezli çalışmada COVID-19 hastalarında en sık semptomun ateş, öksürük ve nefes darlığı olduğu belirtilmiştir (24). Struyf ve ark. hazırladığı sistematik derlemede ateş, öksürük, nefes darlığı sık rastlanan semptomlar olarak belirtilmiştir (25). Başka bir sistematik derlemede 45 çalışma ve 9751 katılımcı dahil edilmiş. Hastalarda en sık rastlanan COVID-19 semptomları hafif vakalarda ateş, öksürük, halsizlik, yorgunluk, uyku düzensizliği görülürken ciddi kliniği olanlarda ise nefes darlığı sık görülen semptom olarak bildirilmiştir (26).

Çalışmamızda 1.gün bakılan artmış WBC sayısı, artmış CRP seviyesi, NLO ve PLO yüksekliği ve lenfopeni literatürle uyumlu olarak mortalite ön görücüsü olarak tespit edildi. Çalışmamızda ölen hastalarda CRP yüksekliği, lenfopeni, trombositopeni daha sık rastlanan laboratuvar bulgusu olarak tespit edilmiştir.

Hem lenfopeni hem de trombositopeninin SARS-CoV-2 enfeksiyonunda kötü sonuçlarla ilişkili olduğu yaygın olarak kabul edilmesine rağmen, yükselmiş PLO'nun kesin mekanizması hala net değildir. Trombositler inflamasyon durumunda endotel hasarını arttıran bir kan elemanıdır. Artan endotel hasarı sonucunda lenfositler inflamasyon bölgesine göç ederek dolaşımdaki lenfosit sayısının azalmasına neden olur. Ayrıca kemik iliğinin doğrudan viral invazyonu sonucu da lenfosit, trombosit ve hemoglobin gibi kemik iliği hücrelerinin üretimi de azalır. Yani lenfopeni oluşmasında en az iki faktör varken trombositopeni daha nadir oluşmaktadır. Muhtemelen, trombositopeniden daha şiddetli bir lenfopeni, PLO'nun yükselmesine neden olmaktadır (27). Acar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yaşayanlar ve ölen hastalar arasında mortaliteyi ön görmede çeşitli inflamatuvar biyobelirteçler değerlendirilmiştir. Bunlardan CRP, NLO ve PLO için; CRP artışı, artmış NLO ve artmış PLO ölen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı izlenmiş (16). Yapılan başka bir çalışmada kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında trombosit sayısının daha düşük seyrettiği ve kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (28). Simadibrata ve arkadaşlarının yaptığı meta analiz çalışmasında 11732 hasta ve 38 makale incelenmiş. Analiz sonuçlarında hastaların ilk yatışında bakılan NLO'nun şiddetli COVID-19 hastalarında ve ölen hastalarda daha yüksek seyrettiği tespit edilmiş (29). Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO'nun yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak mortaliteyi ön görmede önemli bir belirteç olabileceğini saptamıştır (30). Sarkar ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasında COVID-19 hastalarında başvuru sırasında daha

yüksek PLO seviyesi, artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (31). Fois ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı çalışmada ölenlerin, hayatta kalan COVID-19 hastalarına kıyasla daha yüksek bir PLO'ya sahip olduğu bu sebeple mortaliteyi öngören bir parametre olarak kullanılabilmesi gerektiği savunulmuştur (32). Yine Çin'de yapılan retrospektif bir çalışmada COVID-19'un ölüm oranı, hayatta kalanlara kıyasla daha yüksek NLO ve PLO ile pozitif korelasyon göstermiştir (33). Ülkemizde yapılan bir çalışmada takip sırasında yükselmiş PLO'nun, hastalık şiddetini tahmin etmede NLO'ya kıyasla daha faydalı olabileceğini öne sürülmüştür (34). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada NLO ve PLO'nun hastalık şiddetini ve taburculuğu ön görmede istatistiksel olarak anlamlı hematolojik belirteçler olduğu tespit edilmiştir (35). Seyit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-19 hastalarında yüksek PLO ile mortalite arasında güçlü bir korelasyon bildirmiştir. (36) Mousavi ve ark. COVID-19 hastalarında yüksek PLO ile mortalite arasında güçlü bir korelasyon bildirmiştir (37). Çalışmamızda 1.gün bakılan artmış CRP seviyesi, NLO ve PLO yüksekliğinin literatürle uyumlu olarak mortalite ön görücüsü olarak tespit edilmiştir.

Henry ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde 3377 hasta ve 33 laboratuvar parametresi olmak üzere toplam 21 çalışma analiz edilmiş. Şiddetli ve şiddetli olmayan COVID-19 hastaları arasındaki laboratuvar bulgularını karşılaştırırken, şiddetli kliniği olan veya ölen hastalarda, hafif klinik seyre sahip olanlara göre WBC sayısının önemli ölçüde arttığı, lenfosit ve trombosit sayılarının azaldığı tespit edilmiştir (38). Zeng ve arkadaşlarının meta-analizinde ve Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şiddetli COVID-19 hastalarında hafif hastalığı olanlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük lenfosit ve daha yüksek nötrofil sayıları bildirilmiştir (39,40). Aynı çalışmalarda ferritin düzeylerinin şiddetli kliniği olanlarda daha yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda 1. gün bakılan MPV ölen ve taburcu olan hastalarda mortaliteyi ön görmede istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Beyan ve arkadaşlarının hazırladığı COVID-19 hastalarının değerlendirildiği derlemede MPV'nin hemogram tüplerinde kullanılan antikoagülanlara bağlı olarak değişiklik gösterebileceği bu sebeple edinsel hastalıklarda inflamatuvar belirteç olarak kullanılmayacağı öne sürülmüştür (41). Beşinci gün MPV'nin, COVID-19'lu hastalarda mortaliteyi tahmin etmede rolü olabileceği görülmüştür ($p<0.0001$) (42). İşler ve Kaya'nın PLT'deki azalmanın MPV'yi artırdığını COVID-19'a bağlı olarak hastaneye yatışın birinci ve üçüncü günleri arasında MPV'de 1 birimlik bir artışın mortaliteyi 1.76 kat artırdığını bulmuştur. MPV değerinin, COVID-19 hastalarında mortaliteyi öngörmek

için yardımcı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (43).

Çalışmamızda 1.ve 5. gün bakılan prokalsitonin seviyesi mortaliteyi öngören biyobelirteç olarak tespit edilmiştir. Viral enfeksiyonlar sırasında prokalsitonin seviyesi konsantrasyonu artan interferon (INF)- γ tarafından inhibe edilir. Bu nedenle, komplike olmayan SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda prokalsitonin değerinin referans aralık içinde kalabilmektedir (44). Pandemi sonrasında yapılan ilk çalışmalar, şiddetli COVID-19 vakalarında daha yüksek PCT seviyeleri göstermiştir (45). Yapılan bir çalışmada yüksek PCT'si olan hastalarda ciddi COVID-19 enfeksiyonu için yaklaşık 5 kat daha yüksek risk gözlenmiş (46).

Yaptığımız çalışmada 1. ve 5. gün bakılan D-dimer seviyeleri, CRP, ferritin ve LDH düzeyleri ölen grupta daha yüksek seyretmiş ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmuştur. COVID-19 hastalarında tromboinflamatuvar beliteçlerin araştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında 17052 hasta ve 75 çalışma irdelenmiş. COVID-19'da 18 yaş üstü kritik hastalık veya ölen grup ile yaşayan gruplarda tromboinflamatuvar biyobelirteçleri kıyaslayan çalışmalar taranmış. Kritik/ölen COVID-19 grubunda trombosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Kritik/ölen grupta, artmış D-dimer seviyeleri, artmış CRP, artmış ferritin ve artmış LDH düzeyi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (47). Literatür değerlendirilmesinde birçok çalışmada tromboinflamatuvar biyobelirteçlerin D-dimer, CRP ve LDH'nin COVID-19 enfeksiyonunun kötü prognozunu ve ciddiyetini tahmin etmedeki önemini korumaya devam ettiği gösterilmiştir (48-50). Çalışmamızda da ölen hastalarda CRP, ferritin, D-dimer gibi inflamatuvar belirteçlerin literatür ile uyumlu şekilde daha yüksek seyrettiği tespit edildi.

Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif yapılması, Toraks BT'de tipik tutulumu olup COVID-19 RT-PCR testi negatif hastaları içermemesi, kesinleşmiş tedavi modelinin olmaması, çalışmanın yürütüldüğü süreçte aşılamanın başlamamış olması, sadece hastaneye yatışı yapılanlarda çalışmanın yürütülmesi çalışmanın kısıtlılıkları olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda COVID-19 hastalarında bakılan lökosit, lenfosit, NLO, PLO, CRP, PCT, ferritin ve D-Dimer değerlerinin başvuru sırasında ve yatış takiplerinde mortaliteyi öngörmeye önemli parametreler olduğu saptandı. Bu parametrelerin COVID-19 hasta takibinde klinisyene yardımcı olacağını düşünmekteyiz. Çalışma literatür ile uyumlu olarak COVID-19 yaşlı ve komorbiditesi olan hastalarda daha mortal seyretmiştir. Bu sebeple yaşlı ve komorbiditesi olan hastalar daha yakından izlenmelidir.

Etik kurul onayı: Çalışma protokolü Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2021/26 oturum no ve 08 nolu kararla 17 Ağustos 2021 tarihinde onaylandı.Çalışma Helsinki deklarasyon prensipleri doğrultusunda düzenlendi. Verilerin kullanımı için katılımcılardan onam formu alındı.

Çıkar çatışması ve Finansman Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Bu makale için hiçbir yazar tarafından finansal destek alınmamıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Yazarlar çalışmaya eşit katkı sunduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS CoV2: a systematic review and meta analysis. *Journal of medical virology*. 2020;92(9):1449-1459.
2. Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. Bat Coronaviruses in China. *Viruses*. 2019 2;11(3):210.
3. Ciotti Marco. "COVID-19 outbreak: an overview." *Chemotherapy*. 2019;64:5-6. 215-223.
4. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niu P, Xu W, Gao GF, Wu G. A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases - Wuhan, China 2019-2020. *China CDC Wkly*. 2020;2(4):61-62.
5. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation dashboard. 2020 April; 2.
6. Doruk ÖG, Örmən M, Tuncel P. COVID-19'da biyokimyasal ve hematolojik parametreler. *DEU Tıp Derg* 2021; 35(Özel Sayı 1): 71-80.
7. DO W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
8. Temgoua MN, Endomba FT, Nkeck JR, Kenfack GU, Tochie JN, Essouma M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) as a Multi-Systemic Disease and its Impact in Low and Middle-Income Countries (LMICs). *SN Compr Clin Med*. July 2020:1-11.
9. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. 2022 April;48-70
10. Wu C, Chen X, Cai Y, 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):934-943.
11. Arslan B, Dinçel AS. Biyokimya laboratuvarında COVID-19: Klinik araştırmadan rutine inflamatuvar belirteçler. COVID-19 Pandemisinde Tıbbi Biyokimyanın Artan Rolü. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021;p.13-8.
12. Mi J, Zhong W, Huang C, Zhang W, Tan L, Ding L. Gender, age and comorbidities as the main prognostic factors in patients with COVID-19 pneumonia. *Am J Transl Res*. 2020 Oct 15;12(10):6537-6548.
13. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449-1458.
14. Albitar O, Ballouze R, Ooi JP, Sheikh Ghadzi SM. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Aug;166:108293.
15. Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual Dimorphism in Innate Immunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Jun;56(3):308-321.

16. Acar E, Demir A, Yıldırım B, Kaya MG, Gökçek K. The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. *Int J Clin Pract.* 2021 Jul;75(7):e14256.
17. Du Y, Zhou N, Zha W, Lv Y. Hypertension is a clinically important risk factor for critical illness and mortality in COVID-19: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(3):745-755.
18. Semenzato L, Botton J, Drouin J, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, et al. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Sep; 8:100158.
19. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2020 Feb 10;41(2):145-151.
20. Della Salute. Covid-19-Situazione in Italia. Roma, I: Governo-Repubblica Italiana. 2020;3(11).
21. Al Mutair A, Al Mutairi A, Alhumaid S, Maaz Abdullah S, Zia Zaidi AR, Rabaan AA, et al. Examining and investigating the impact of demographic characteristics and chronic diseases on mortality of COVID-19: Retrospective study. *PLoS One.* 2021 Sep 10; 16(9):e0257131.
22. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, Zhang HY, Sun W, Wang Y. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):577-583.
23. Goodman KE, Magder LS, Baghdadi JD, Pineles L, Levine AR, Perencevich EN, Harris AD. Impact of Sex and Metabolic Comorbidities on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Mortality Risk Across Age Groups: 66 646 Inpatients Across 613 U.S. Hospitals. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4113-e4123.
24. Atalla E, Zhang R, Shehadeh F, Mylona EK, Tsikala-Vafea M, Kalagara S, et al. Clinical Presentation, Course, and Risk Factors Associated with Mortality in a Severe Outbreak of COVID-19 in Rhode Island, USA, April-June 2020. *Pathogens.* 2020 Dec 24;10(1):8.
25. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 7;7(7):CD013665.
26. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021 May 3;4(5):e2111417.
27. Yang, M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. *SSRN.* 2020 January; 3527420.
28. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei LY, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020 Sep; 92(9):1533-1541.
29. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021 Apr;42:60-69.
30. Wu L, Zou S, Wang C, Tan X, Yu M. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 May 27;19(1):125.
31. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022; 94(1):211-221.
32. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Molecules.* 2020;25(23):5725.
33. Wang R, He M, Yin W, Liao X, Wang B, Jin X, et al. The Prognostic Nutritional Index is associated with mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Clin Lab Anal.* 2020 Oct;34(10):e23566.
34. Kazancioglu S, Bastug A, Ozbay BO, Kemirtlek N, Bodur H. The role of haematological parameters in patients with COVID-19 and influenza virus infection. *Epidemiol Infect.* 2020 Nov 5;148:e272.
35. Korkmaz C, Demirbaş S, Vatansev H, Yosunkaya S, Teke T, Zamani A, et al. The Association of Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Lymphocyte/Monocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio and Hematological Parameters with Severity and Prognosis in Hospitalized Patients with COVID-19. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2021; 6(2), 251-261.
36. Seyit M, Avci E, Nar R, Senol H, Yilmaz A, Ozen M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021Feb;40:110-114.
37. Mousavi SA, Rad S, Rostami T, Rostami M, Mousavi SA, Mirhoseini SA, et al. Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study. *Hematology.* 2020 Dec;25(1):383-388.
38. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1021-1028.
39. Zeng F, Li L, Zeng J, Deng Y, Huang H, Chen B, et al. Can we predict the severity of coronavirus disease 2019 with a routine blood test? *Pol Arch Intern Med.* 2020 May 29;130(5):400-406.
40. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-513.
41. Beyan C, Beyan E. Mean platelet volume may not be a mortality marker in patients with COVID-19 pneumonia. *Am J Emerg Med.* 2022 Jul;57:199-200.
42. Asan A, Üstündağ Y, Koca N, Şimşek A, Sayan HE, Parildar H, et al. Do initial hematologic indices predict the severity of COVID-19 patients? *Turk J Med Sci.* 2021 Feb 26;51(1):39-44.
43. İşler Y, Kaya H. The author responds: MPV, cardiovascular risk, and COVID prognosis. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2022 Jul;57:198.
44. Kotula JJ, Moore WS, Chopra A, Cies JJ. Association of Procalcitonin Value and Bacterial Coinfections in Pediatric Patients With Viral Lower Respiratory Tract Infections Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018 Nov-Dec;23(6):466-472.
45. Ke C, Wang Y, Zeng X, Yang C, Hu Z. 2019 Novel coronavirus disease (COVID-19) in hemodialysis patients: A report of two cases. *Clin Biochem.* 2020 Jul; 81:9-12.
46. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020 Jun;505:190-191.
47. Chaudhary R, Garg J, Houghton DE, Murad MH, Kondur A, Chaudhary R, et al. Thromboinflammatory Biomarkers in COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis of 17,052 Patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021 Apr;5(2):388-402.
48. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.
49. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020 Oct;80(6):441-447.
50. Orioli L, Servais T, Belkhir L, Laterre PF, Thissen JP, Vandeleene B, et al. Clinical characteristics and short-term prognosis of in-patients with diabetes and COVID-19: A retrospective study from an academic center in Belgium. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Jan-Feb;15(1):149-157.