

COVID-19 HASTALARINDA NLR, d-NLR VE PLR'İN HASTALIK CİDDİYETİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ*

Muhammed BEKÇİBAŞI¹, Eyüp ARSLAN², Ömer Faruk ÖNDER³

M. Bekçibaşı: 0000-0003-0230-9127, E. Arslan: 0000-0002-5490-465X, Ö. F. Önder: 0000-0002-5978-3287

¹Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, DİYARBAKIR

²Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

³Bismil Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, DİYARBAKIR

ÖZ

İnflamasyonu ve bağışıklık durumunu temsil edebilen dolaşımdaki bazı biyobelirteçler, COVID-19 hastalarının prognozu için potansiyel öngörücü olabilmektedir. Periferik beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), türetilmiş NLR oranı [d-NLR, nötrofil sayısı/ (WBC sayısı- nötrofil sayısı)] ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) viral pnömonili hastaların prognozu için yararlı prediktör olarak sistematik inflamatuvar cevabın göstergeleridir. Bu çalışmada COVID-19 hastalarında NLR, d-NLR ve PLR biyobelirteçleri kullanılarak hastalık ciddiyetinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

COVID-19 tanısıyla 2020 yılı Nisan ayından itibaren bir yıllık süreçte takip ve tedavileri yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır. SARS-COV-2 PCR testi pozitif olan veya PCR sonuçları negatif olan ancak periferik, bilateral veya multifokal yuvarlak buzlu cam opasitesi gibi tipik Akciğer BT bulguları olan hastalar, klinik tablo başka bir nedenle açıklanamıyorsa çalışmaya dahil edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 tanı ve tedavi kılavuzları rehberliğine göre hastalar ciddi ve ciddi olmayan COVID-19 olarak gruplanmıştır.

Çalışmaya alınan 395 hastanın ortalama yaşı 66.5 idi ve %52.7'si kadındı. İleri yaş (<.001), yüksek d-NLR (0.027) ve CRP (<0.001) düzeyleri COVID-19 hastalık ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkiliydi. Komorbidite, diyabet, kalp hastalığı ve KOAH ciddi hastalık tablosu olan COVID-19 hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda izlendi (Sırasıyla <0.001, 0.022, 0.004 ve 0.027).

Ciddi COVID-19 hastalarında, ciddi olmayan hasta grubuna göre NLR, d-NLR ve PLR değerleri daha yüksek seyretmiştir. Bulgularımız klinik pratikte d-NLR düzeylerinin kullanımını desteklemekle birlikte, kesin bir konsensüs eşik değeri elde etmek için daha ileri çalışmalar geliştirilmelidir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, SARS-COV-2, NLR, d-NLR ve PLR

ABSTRACT

Evaluation of NLR, d-NLR, and PLR in terms of disease severity in COVID-19 patients

Some circulating biomarkers that may represent inflammation and immune status may be potential predictors for the prognosis of COVID-19 patients. Peripheral white blood cell (WBC) count, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), derived NLR ratio [d-NLR, neutrophil count/(WBC count - neutrophil count)], and platelet-lymphocyte ratio (PLR) are useful biomarkers for the prognosis of patients with viral pneumonia. In this study, we aimed to evaluate the severity of the disease in COVID-19 patients using NLR, d-NLR, and PLR biomarkers.

Patients who were followed up and treated with the diagnosis of COVID-19 for one year starting from April 2020 were included in the study. Patients with positive SARS-COV-2 PCR test or negative PCR results but with typical lung CT findings such as peripheral, bilateral, or multifocal round ground-glass opacity were included in the study if the clinical picture could not be explained by any other reason. According to the guidance of the World Health Organization (WHO) and the Ministry of Health of the Republic of Turkey, COVID-19 diagnosis and treatment guidelines, patients were grouped as severe and non-severe COVID-19.

İletişim adresi: Muhammed Bekçibaşı, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, DİYARBAKIR

GSM: (0537) 027 12 32

e-posta: m_bekcibas@hotmail.com

Received/Geliş: 28.07.2022 Accepted/Kabul: 13.01.2023 Published Online/Online Yayın: 28.04.2023

* III. Güney Anadolu Kış Sempozyumu'nda sunulmuştur. SS-06 (24-27 Şubat 2022, Gaziantep)

Atıf/Cite as: Bekçibaşı M, Arslan E, Önder ÖF. COVID-19 hastalarında NLR, d-NLR ve PLR'nin hastalık ciddiyeti açısından değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2023;37(1):1-6.

Of the 395 patients included, median age was 66.5% and 52.7% of the patients were female. Advanced age (<0.001), high d-NLR (0.027), and CRP (<0.001) levels were significantly associated with COVID-19 disease severity. Comorbidity, diabetes, heart disease, and COPD rates were statistically significantly higher in COVID-19 patients with severe disease (<0.001, 0.022, 0.004, and 0.027, respectively).

NLR, d-NLR, and PLR values were higher in severe COVID-19 patients than in non-serious patients. Although our findings support the use of d-NLR levels in clinical practice, further studies should be developed to obtain a definitive consensus threshold.

Keywords: COVID-19, SARS-COV-2, NLR, d-NLR ve PLR

GİRİŞ

Aralık 2019 tarihinde Çin’de başlayan “ağır akut solunum sendromu koronavirüs 2”nin (SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) salgını, kısa sürede tüm dünyaya yayılmıştır. SARS-CoV-2 ile enfekte hastalarda ciddi klinik tablolara yol açmakta ve ölümlere neden olmaktadır⁽¹³⁾.

COVID-19 hastalarının bir kısmında gelişen şiddetli inflamasyon, zayıf adaptif immün yanıtla karşılaşınca immün yanıtta dengesizliğe yol açabilmektedir⁽¹⁸⁾. İnflamasyonu ve bağışıklık durumunu temsil edebilen dolaşımdaki bazı biyobelirteçler, COVID-19 hastalarının prognozu için potansiyel öngörücü olabilmektedir. Periferik beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), türetilmiş NLR oranı (d-NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) viral pnömonili hastaların prognozu için yararlı biyobelirteçler olarak bulunmuştur^(9,15). Yapılan çalışmalarda, NLR düzeylerinin ciddi COVID-19 hastalarında daha yüksek olduğu ve prognostik bir değer olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir^(10,11). Hastaneye başvuru sırasında hastadaki NLR ve benzeri biyobelirteç düzeylerinin değerlendirilmesi, öncelik verilmesi gereken hastaları belirlenmesine ve erken risk sınıflandırması yapılabilmesine olanak tanıyabilir.

Bu çalışmada COVID-19 hastalarında başvuru anında NLR, d-NLR ve PLR biyobelirteçleri kullanılarak hastalık ciddiyetinin erken dönemde öngörülebilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2020 yılı Nisan ayından itibaren bir yıllık süreçte COVID-19 tanısıyla takip ve tedavileri yapılan hastalar çalışmaya alındı. Geriye dönük olarak hasta takip dosyaları ve elektronik kayıtları incelendi. SARS-COV-2 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif olan veya PCR sonuçları negatif olan ancak periferik, bilateral veya multifokal yuvarlak buzlu cam opasitesi gibi tipik akciğer bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları olan hastalar, klinik tablo başka bir nedenle açıklanamıyorsa çalışmaya dahil edildi. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı COVID-19 tanı ve tedavi kılavuzları rehberliğine göre hastalar ciddi ve ciddi olmayan COVID-19 olarak gruplandı.

Sistemik inflamasyon indeksleri, aşağıdaki formüller kullanılarak hastaneye ilk başvuru anındaki kan parametrelerinden oluşturuldu: NLR= mutlak nötrofil sayısı/mutlak lenfosit sayısı; PLR= mutlak trombosit sayısı/mutlak lenfosit sayısı; d-NLR= mutlak nötrofil sayısı/(beyaz küre sayısı (WBC) - mutlak nötrofil sayısı).

Sürekli değişkenler için Student’s t testi, kategorik değişkenler için ki-kare ve “Fisher’s exact” testleri kullanıldı. COVID-19 hastaları için türetilmiş kan lenfosit parametrelerinin (NLR, PLR ve d-NLR) tanı potansiyeli ROC analizi ile belirlendi. NLR, PLR ve d-NLR’nin eğri altındaki alan (AUC) değerleri z testi kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

Çalışma için öncelikle T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformuna (Onay No: 2021-04-29T12_59_26) başvuru yapıldı ve onay alındı. Daha sonra çalışma protokolümüz Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından gözden geçirildi ve onaylandı. (Tarih: 03/09/2021, Sayı no: 888).

BULGULAR

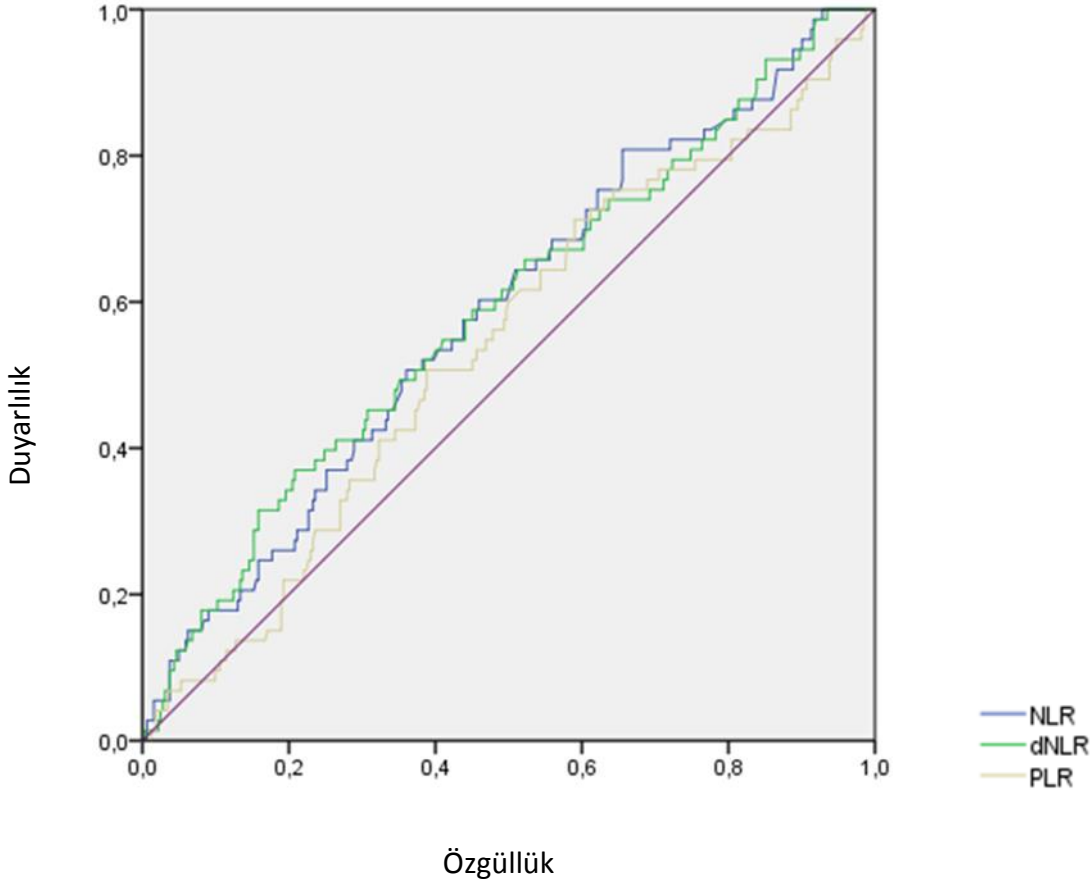
Çalışmaya dahil edilen 395 hastanın ortanca yaşı 66.5 ve %52.7'si kadındı. İleri yaş (<.001), yüksek d-NLR (0.027) ve CRP (<0.001) düzeyleri, komorbidite (<0.001), diyabet (0.022), kalp hastalığı (0.004) ve KOAH (0.027) ciddi hastalık tablosu olan COVID-19 hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek izlendi. Ciddi COVID-19 hastalarında, ciddi olmayan hasta grubuna göre NLR, d-NLR ve PLR değerleri daha yüksekti. (Tablo 1) ROC analizi, COVID-19 hastalarında hastalık ciddiyetini ayırt edebilmek için d-NLR'nin optimal eşik değerinin 2.31 olduğunu ve d-NLR için eğri altındaki alanın (EAA) 0.589 olduğunu (duyarlılık= %58.9 ve özgüllük= %55.0) ortaya çıkardı (Tablo 2).

Tablo 1. COVID-19 pnömonisi hastalarının demografik özellikleri ve laboratuvar sonuçları.

| | Ciddi Hastalık (n=73) | Ciddi olmayan hastalık (n=322) | P değeri |
|--------------------------------|----------------------------------|---|------------------|
| Yaş, yıl | 71.7 ± 13.6 | 63.4 ± 15.2 | <.001 |
| Cinsiyet, erkek (%) | 40 (54.8) | 147 (45.7) | 0.158 |
| WBC (×10 ⁹ /L) | 7.41 ± 4.73 | 6.88 ± 3.16 | 0.361 |
| Nötrofil (×10 ⁹ /L) | 5.64 ± 4.38 | 4.84 ± 2.73 | 0.137 |
| Lenfosit (×10 ⁹ /L) | 1.25 ± 0.50 | 1.49 ± 1.07 | 0.067 |
| NLR | 5.03 ± 4.12 | 4.03 ± 3.36 | 0.055 |
| d-NLR | 3.45 ± 2.58 | 2.80 ± 2.20 | 0.027 |
| PLR | 167.3 ± 84.4 | 161.5 ± 90.4 | 0.619 |
| PLT (×10 ⁹ /L) | 186 ± 72 | 201 ± 73 | 0.111 |
| CRP (mg/L) | 113.7 ± 83.0 | 73.8 ± 59.7 | <0.001 |
| Komorbidite, n (%) | 63 (86.3) | 237 (73.6) | 0.022 |
| Diyabetes mellitus, n (%) | 30 (41.1) | 81 (25.2) | 0.006 |
| Hipertansiyon, n (%) | 38 (52.1) | 176 (54.7) | 0.687 |
| Kalp Hastalığı, n (%) | 24 (32.9) | 57 (17.7) | 0.004 |
| KOAH, n (%) | 17 (23.3) | 42 (13.0) | 0.027 |
| Renal disfonksiyon, n (%) | 2 (2.7) | 5 (1.6) | 0.618 |

Tablo 2. Kan lenfosit parametrelerinin ROC analiz sonuçları.

| | AUC (95% CI) | "Cut-off" değeri | Sensitivite (%) | Spesifite (%) | P değeri |
|-------|---------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-----------------|
| NLR | 0.585 (0.513-0.657) | 3.17 | 60.3 | 54.0 | .024 |
| d-NLR | 0.589 (0.515-0.662) | 2.31 | 58.9 | 55.0 | .018 |
| PLR | 0.539 (0.465-0.612) | 142.1 | 56.2 | 52.2 | .303 |

Şekil 1. COVID-19 ciddiyetini tahmin etmek için türetilmiş kan lenfosit parametrelerinin ROC eğrileri.**TARTIŞMA**

İnsandan insana hızla yayılabilme özelliği olan SARS-COV-2'nin neden olduğu COVID-19'un klinik belirtileri hastanın immün yanıtına göre değişebilmektedir⁽⁶⁾. COVID-19 hastalarının bağışıklık profilindeki değişiklikleri belirlemek ve enfeksiyonun sonucunu tahmin etmek için yararlı immünolojik biyobelirteçlerin bulunması hastalık takibinde son derece önemlidir⁽³⁾. Çalışmamızda ciddi COVID-19 hastalarında, ciddi olmayan hasta grubuna göre NLR, d-NLR ve PLR değerlerinin daha yüksek seyrettiğini gözlemledik. ROC analizinde ise COVID-19 hastalarında hastalık ciddiyetini ayırt edebilmek için d-NLR'nin öngörücü kapasitesinin diğer parametrelere göre daha yüksek olduğunu saptadık.

Pandeminin ilk dönemlerinde yüksek CRP ve kreatinin kinaz seviyeleri ile düşük beyaz kan hücreleri, lenfosit ve nötrofil sayıları kritik COVID-19 hastalarının erken tanımlanmasında kullanılmıştır⁽¹⁹⁾. Artan ciddi hasta ve mortalite oranları sonrası kritik hastaların erken tanınması amacıyla alternatif biyobelirteçlere ihtiyaç doğmuştur.

NLR birçok hastalık sürecinde incelenmiş, ucuz ve basit bir inflamatuvar belirteçtir^(7,8). Yapılan çalışmalarda NLR düzeyinin COVID-19 hastalarının ilk başvuru anında ve hastaneye yatışta yüksek saptanması kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiş, hastalık ciddiyeti ve mortaliteyi öngörmeye standart kan parametrelerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir^(4,17,18). Yüksek NLR düzeylerinin, D-dimer, IL-6 ve CRP gibi diğer biyobelirteçlerden farklı olarak herhangi bir özel test gereksinimi olmaksızın, göreceli nötrofil ve lenfopeninin bir kombinasyonunu neredeyse gerçek zamanlı olarak gösterdiğinden, hastalık şiddetini tahmin etmek için potansiyel olarak uygun maliyetli bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda NLR düzeyi ciddi COVID-19 hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, yüksek saptanmıştır.

NLR'den farklı olarak d-NLR, nötrofil sayısı ile beyaz küre sayısından çıkarılan nötrofil sayısının oranlanmasıyla hesaplanmaktadır. Yapılan çalışmalarda yüksek d-NLR seviyelerinin COVID-19 mortalitesini öngörmeye anlamlı prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir^(2,4). Çalışmamızla uyumlu olarak hastaneye

başvurudaki yüksek d-NLR'nin, ciddi COVID-19 hastalarının erken teşhisi için önemli bir belirteç olarak kabul edilebileceğini gösteren literatür verileri de mevcuttur^(14,18). d-NLR hesaplaması tüm farklı lökosit türlerini hesaba kattığından, bu oran hem konağın bağışıklık durumunu hem de konak içindeki sistemik inflamasyonun derecesini yansıtabilir ve bu da muhtemelen COVID-19 hastalarında olumsuz hastalık sonuçlarıyla güçlü ilişkisini açıklar.

PLR yüksekliğinin COVID-19 hastalarında ciddi hastalık ve ölümü öngörmede kullanılabileceğine dair sınırlı sayıda çalışma mevcuttur^(1,5). Bununla birlikte yakın zamanda yapılan çalışmalar COVID-19 hastalarında kötü prognozu tahmin etmede PLR'nin diğer incelenen biyobelirteçlerden daha düşük performansa sahip olduğu ve klinik ortamda kullanımının sınırlı olabileceğini göstermektedir^(12,14). Çalışmamızda son literatür verileriyle uyumlu olarak PLR değerleri ciddi COVID-19 hastalarında daha yüksek olsa da, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda çeşitli sınırlamalar bulunmaktadır. Öncelikle tek merkezli olması hasta sayısını sınırlamıştır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle bazı hasta verilerine ulaşılamamıştır. Eksik verileri olan hastaların dışlanması istatistiksel farklılıklara neden olabilir. Ayrıca, çalışmamızda hemogramdan elde edilen kan parametreleri kullanıldığından, sonuçlarımız kronik hastalık veya sigara kullanımı gibi bir kısım koşullardan etkilenmiş olabilir.

Sonuç olarak bulgularımız COVID-19 erken risk sınıflandırması gerçekleştirmek için d-NLR düzeylerinin kullanımını desteklemekle birlikte, klinik kullanımdan önce duyarlılık ve özgüllüğün ortaya çıkarılması ve eşik değerinin optimizasyonu için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 03/09/2021, Sayı no: 888).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Health Sciences University Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (Date: 03/09/2021, Issue no: 888).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. 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;75(7):e14256. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14256>
2. Asaduzzaman MD, Romel Bhuia M, Nazmul Alam Z, Zabeed Jillul Bari M, Ferdousi T. Significance of hemogram-derived ratios for predicting in-hospital mortality in COVID-19: A multicenter study. *Health Sci Rep.* 2022;5(4):e663. <https://doi.org/10.1002/hsr2.663>
3. Ben Jemaa A, Salhi N, Ben Othmen M, et al. Evaluation of individual and combined NLR, LMR and CLR ratio for prognosis disease severity and outcomes in patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2022;109:108781. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108781>
4. Citu C, Gorun F, Motoc A, et al. The predictive role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 mortality. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(1):122. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010122>.
5. Damar Çakırca T, Torun A, Çakırca G, Portakal RD. Role of NLR, PLR, ELR and CLR in differentiating COVID-19 patients with and without pneumonia. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14781. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14781>
6. Feng X, Li S, Sun Q, et al. Immune-inflammatory parameters in COVID-19 cases: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:301. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00301>

7. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2007;154(5): 995-1002. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.06.043>
8. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;88(1):218-30. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.03.010>
9. Han Q, Wen X, Wang L, et al. Role of hematological parameters in the diagnosis of influenza virus infection in patients with respiratory tract infection symptoms. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(5):e23191. <https://doi.org/10.1002/jcla.23191>
10. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1733-4. <https://doi.org/10.1002/jmv.25819>
11. Liu Y, Du X, Chen J, 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. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
12. Olivieri F, Sabbatinelli J, Bonfigli AR, et al. Routine laboratory parameters, including complete blood count, predict COVID-19 in-hospital mortality in geriatric patients. *Mech Ageing Dev.* 2022;204(SI):111674. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111674>
13. Polat C. Covid-19 Pandemisi: Genel Bir Bakış. *ANKEM Derg.* 2020;34(1):25-31. <https://doi.org/10.5222/ankem.2020.025>
14. Prasetya IB, Cucunawangsih, Lorens JO, Sungono V, El-Khobar KE, Wijaya RS. Prognostic value of inflammatory markers in patients with COVID-19 in Indonesia. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2021;11:100803. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100803>
15. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2019;78(5):339-48. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.02.006>
16. Sarkar S, Khanna P, Singh AK. The impact of neutrophil-lymphocyte count ratio in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med.* 2021;37(7):857-9. <https://doi.org/10.1177/08850666211045626>
17. 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;42:60-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.01.006>
18. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020;84:106504. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
19. Zheng Y, Xu H, Yang M, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. *J Clin Virol.* 2020;127:104366. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104366>