




ARAŞTIRMA MAKALESİ

Pandemi servisinde yatan COVID-19 hastalarının yatış kan değerleri ile prognozlarının öngörülebilirliğinin değerlendirilmesi: Retrospektif bir çalışma

Muhammet KIZMAZ¹  , Funda GÖKGÖZ DURMAZ²  

¹Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Kayseri,

²Konya Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Konya.

ÖZET

Amaç: Prognostik öngörücüler, devam eden COVID-19 pandemisi sırasında sağlık sisteminin hızlı tepki vermesi ve optimal kullanımı için önemlidir. COVID-19 hastalarında erken evrelerden başlayarak birçok hematolojik parametrenin bozulabileceği bildirilmiştir. Mevcut çalışma ile serviste takip edilen hastaların hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin, yoğun bakım yatışı ve mortalite ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Bu çalışma geriye dönük dosya tarama çalışmasıdır. Hasta grubu 1.09.2021-15.12.2021 tarihleri arasında pandemi servisine yatan hastalardan oluşmaktadır. İlgili tarih aralığında yatan 366 hastanın tamamı değerlendirildi, dışlama kriterleri sonrası 242 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tamamının polimeraz zincir reaksiyon testleri pozitif. Hastaların servise yatışlarının ilk günündeki kan parametreleri, yaş, boy, kilo, cinsiyet, kronik hastalıkları ve steroid tedavisi dosyalarından kaydedilerek incelendi. Servis çıkışlarına göre hastalar, yoğun bakıma devir (yoğun bakım tedavisinden sonra taburcu olanlar), ölüm ile sonuçlanan (servisten yoğun bakıma devredilen ve taburcu olmadan ölenler) ve eve taburcu (hiç yoğun bakım yatışı olmadan servisten eve taburcu olanlar) olarak üç gruba kategorize edildi. **Bulgular:** Çalışmaya alınan 242 hastanın 135'i (%55.8) kadın, 107'si (44.2%) erkektir. Hastaların 213'ü (%88) servisten eve taburcu edildi, 8'i (%3.3) yoğun bakıma devir edildi ve 21'i (%8.7) ölümlü sonuçlandı. Ölümlü sonuçlanan hastaların yaş ortalaması (69.6±13.14 yıl), yoğun bakıma devir edilenlerin yaş ortalamasından (61.25±15.75) ve servisten eve taburcu edilen hastaların yaş ortalamasından (68.91±12.97) anlamlı olarak daha büyüktür. Hastalar yaşayan ve ölümlü sonuçlanan olarak iki gruba ayrılıp incelenince; yaş, lenfosit, kan üre azotu, glomerüler filtrasyon hızı, aspartat aminotransferaz, albumin, C reaktif protein, prokalsitonin, D-dimer, trombosit lenfosit oranı (TLO) ve nötrofil lenfosit oranı (NLO) değerlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık vardı. Anlamlı değerlerle oluşturulan regresyon modeline göre yaş, NLO, D-dimer yüksekliği ve TLO düşüklüğü mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. **Sonuç:** Sunulan çalışmada yaş, yatış günü alınan kandan ölçülen D-dimer, TLO ve NLO COVID-19 hastalarında mortalite için bağımsız prognostik belirteçler olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: COVID-19, trombosit-lenfosit oranı, nötrofil-lenfosit oranı, hemogramdan türetilen oranlar, biyobelirteçler, hastalık şiddeti

ABSTRACT

Evaluation of the predictability of prognoses of COVID-19 patients hospitalized in the pandemic service by hospitalization blood values: A retrospective study

Objectives: Prognostic predictors are important for the rapid response and optimal use of the health system during the ongoing COVID-19 pandemic. It has been reported that many hematological parameters may deteriorate starting from the early stages in COVID-19 patients. The aim of the present study was to determine the relationship between hematological and biochemical parameters of patients followed in the service, intensive care hospitalization, and mortality. **Methods:** The present study is a retrospective study. Participants consist of patients hospitalized in the pandemic service between 1.09.2021 and 15.12.2021. All 366 patients hospitalized in the relevant date range were evaluated, and after exclusion criteria, the study was conducted on 242 patients. Polymerase chain reaction tests of all patients were positive. The hematological and biochemical parameters of the patients on the first day of hospitalization, their age, height, weight, gender, chronic diseases, and steroid treatments were recorded. According to service exits, patients were categorized into three groups: transfer to intensive care (discharged after intensive care treatment), resulting in death (transferred from the ward to intensive care unit and died without discharge), and discharged home (discharged home from the ward without intensive care admission). **Results:** Of the 242 patients included in the study, 135 (55.8%) were female and 107 (44.2%) were male. Of the patients, 213 (88%) were discharged home from the ward, 8 (3.3%) were transferred to the intensive care unit, and 21 (8.7%) died. The mean age of the patients who died (69.6±13.14 years) was significantly higher than of those transferred to the intensive care unit (61.25±15.75) and discharged home from the service (68.91±12.97). When the patients were divided into two groups as survived and dead; age, lymphocyte, blood urea nitrogen, glomerular filtration rate, aspartate aminotransferase, albumin, C reactive protein, procalcitonin, D-dimer, platelet lymphocyte ratio (TLO) and neutrophil lymphocyte Ratio (NLO) values were significantly different between the two groups. According to the regression model created with significant values, age, high NLO and D-dimer, and low TLO were found to be independent risk factors for mortality. **Conclusion:** In the present study, age, D-dimer, TLO and NLO measured on the day of hospitalization were found to be independent prognostic markers for mortality in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, platelet-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio, hemogram-derived-ratios, biomarkers, disease severity, mortality

GİRİŞ

2019 yılı Aralık ayında Çin’de başlayan ve 2020 yılında pandemiye sebep olan COVID-19 tüm dünyada büyük sayılarda can kaybına sebep olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) iki yıllık sürede COVID-19 ile direkt veya indirekt ilişkili 13.3 ile 16.6 milyon arasında kişinin yaşamını yitirdiği tahmininde bulunmuştur [1]. Koronavirüsün birincil hedefi solunum yolu olmasına rağmen, özellikle yaşlılar ve ek hastalığı olanlarda, çeşitli sistemlerde laboratuvar ve klinik işlev bozukluğu ile kendini gösteren çoklu organ yetmezliğine sebep olarak, mortalite ve morbidite nedeni olmuştur [2].

COVID-19 hastalarında hastalığın erken evrelerinden başlayarak birçok hematolojik parametrenin bozulduğu bildirilmiştir [3,4]. Prognostik öngörücüler, devam eden COVID-19 pandemisi sürecinde sağlık sisteminin hızlı müdahalesi ve en uygun kullanımı için büyük önem taşımaktadır.

Pandemi nedeni ile sağlık sistemine yoğun yüklenmeden dolayı sınırlı sayıdaki sağlık imkânlarını planlı ve doğru kullanmak daha önemli hale gelmiştir [1]. Öngörülebilirlik, hastaların prognozunu, yoğun bakım yatış ihtiyacı gelişme ihtimalini tahmin edebilmek ve bunun için objektif verilerin olmasının önemi pandemi döneminde daha da artmıştır. COVID-19 hastalarına ayrılan hastane servisleri sebebi ile diğer hastalıkların tedavi ve takiplerinde aksamalar olabilmektedir. COVID-19 hastalarının prognozunu öngörülebilirliği ile bir yandan hastaneye gereksiz yatışların önlenebileceği gibi, bir yandan da yoğun bakım ihtiyacı gelişme ihtimali yüksek hastaları önceden tespit edip, erken müdahale ile yoğun bakım yatış oranlarının düşürülebileceği tahmin edilmektedir. Pandemi ile mücadelede hastalıktan korunma ve yayılımını engelleme birincil amaç olsa da hastalığa yakalananların doğru yönetimi ve prognozunu öngörülebilirliği konusunda yapılan çalışmalar da önemlidir.

Yapılan çalışmalarda COVID -19 tanısının ve ciddiyetinin tahmini için ucuz ve rutin olarak çalışılan tam kan sayımı parametrelerinin yanı sıra C reaktif protein (CRP), nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO) ve CRP/lenfosit oranı, D-dimer, trombosit kitle indeksi gibi değerlerin kullanılabileceği belirtilmiştir [5-7].

Bu çalışmada serviste takip edilen hastaların hematolojik ve biyokimyasal değerlerinin, yoğun bakım yatışı ve mortalite ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Pulse steroid tedavisi almanın laboratuvar değerleri ile ilişkisinin tanımlanması ve mortalite için bağımsız risk faktörü olan parametrelerin eşik değerlerinin belirlenmesi bir diğer amaçtır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mevcut çalışma geriye dönük dosya tarama çalışmasıdır. Çalışma için T.C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformuna başvuru yapılmış ve çalışmanın yapılması uygun olarak değerlendirilmiştir. Çalışma için Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Ku-

Atf için: Kızmaz M, Gökgez Durmaz F. Pandemi servisinde yatan COVID-19 hastalarının yatış kan değerleri ile prognozlarının öngörülebilirliğinin değerlendirilmesi: Retrospektif bir çalışma. Troia Med J 2022;3(3):88-95. DOI: 10.55665/troia-medj.1120090.

Sorumlu yazar: Muhammet KIZMAZ, Adres: Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Kayseri, Türkiye, E-posta: muhammet-kizmaz@hotmail.com, Telefon: +0905558493537.

Geliş tarihi: 23.05.2022, Kabul tarihi: 18.07.2022



Bu eser Creative Commons Atıntı-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi 2022

rulundan (10.03.2022 tarih ve 595 numaralı) onay alınmıştır.

Hasta grubu

Hasta grubu 1.09.2021-15.12.2021 tarihleri arasında pandemi servisine yatan hastalardan oluşmaktadır. İlgili tarih aralığında yatan 366 hastanın tamamı değerlendirilip, dışlama kriterleri (yoğun bakımdan servise devir olanlar (63 hasta), malignite (6 hasta), romatolojik hastalık tanıları olanlar (12 hasta), organ nakli (3 hasta), düzenli diyaliz ihtiyacı olan kronik böbrek yetmezlik hastaları (11 hasta), tomografide buzlu cam görünümü sebebi ile pandemi servisine yatan ancak polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi negatif olan hastalar (22 hasta), herhangi bir hastalık nedeni ile daha önceden, steroid, interlökin-1, interlökin-6 veya tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) blokeri gibi immünmodülatör ilaçlardan herhangi birini kullanıyor olmak (7 hasta) sonrası 242 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tamamının PCR testleri pozitif.

Çalışma dizaynı

Servis çıkışlarına göre hastalar, yoğun bakıma devir (yoğun bakım tedavisinden sonra taburcu olanlar), ölüm ile sonuçlanan (servisten yoğun bakıma devredilen ve taburcu olmadan ölenler) ve eve taburcu (hiç yoğun bakım yatışı olmadan servisten eve taburcu olanlar) olarak üç gruba kategorize edildi. Servis yatış gün sayısı, eve taburcu olanlar için hastane yatışlarının tamamını kapsasa da diğer iki grupta yoğun bakıma devir gününe kadar geçen süredir. Bu sebepten hastane kalışı ile değerlendirmeler sadece servis yatışı sonrası eve taburcu olan grup için yapılmıştır.

Hastaların servise yatışlarının ilk günündeki kan parametreleri, yaş, boy, kilo, cinsiyet, kronik hastalıkları ve steroid tedavisi dosyalarından kaydedilerek incelendi.

Değişkenler

Beyaz kan hücresi ($10^3/\mu\text{L}$), lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$), nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$), trombosit ($10^3/\mu\text{L}$), hemoglobin (g/dL), ortalama trombosit hacmi (fL), kan üre azotu (BUN, mg/dL), kreatinin (mg/dL), aspartat aminotransferaz (AST, U/L), alanin aminotransferaz (ALT, U/L), kalsiyum (mg/dL), albümin (mg/dL), fosfor (mg/dL), potasyum (mmol/L), sodyum (mmol/L), klorür (mmol/L), CRP (mg/L), prokalsitonin ($\mu\text{g/L}$), laktat, protrombin

zamanı (sn), parsiyel tromboplastin zamanı (sn), uluslararası normalizasyon oranı, fibrinojen (mg/L), D-dimer ($\mu\text{g/L}$) değerleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır.

Düzeltilmiş kalsiyum=Total kalsiyum+[0.8×(4.0-Albamin)] formülü ile hesaplandı. Düzeltilmiş kalsiyum değeri 8.5 mg/dL altında olanlar hipokalsemik olarak değerlendirildi. Vücut kitle indeksi (VKİ)=Ağırlık (kg)/boy² (m²) formülü ile hesaplandı. TLO trombosit sayısının, NLO nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı.

Yoğun bakım ihtiyacı kriterleri

Dispne ve solunum güclüğü (solunum sayısının >30/dk, >5L/dk oksijen desteğine rağmen periferik oksijen saturasyonu <90, parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) <70mmHg, PaO₂/inspire edilen oksijen fraksiyonu <300 olması), hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg ve olağan sistolik kan basıncından 40 mmHg'den fazla düşüş ve ortalama arter basıncının 65 mmHg'den düşük olması), multiorgan yetmezliği (akut böbrek hasarı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, miyokardit, aritmi, kardiyojenik şok, konfüzyon, akut kanama diyatezi gibi akut organ disfonksiyonu gelişimi), laktat >4 mmol, uzamış kapiller geri dolum ve cilt perfüzyon bozukluğu varlığı, yüksek akımlı nazal oksijen, noninvaziv mekanik ventilasyon veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlar yoğun bakım ihtiyacı olan hasta olarak değerlendirilmiştir.

Tedavi protokolü

Servise yatan ve çalışmaya alınan tüm hastaların akciğer tutulumu olduğu toraks tomografisi ile gösterilmiştir. Akciğer tutulumu steroid tedavisi endikasyonu olarak değerlendirilmiştir. Servise yatan ve çalışmaya alınan tüm hastalara steroid başlanmıştır. Sağlık Bakanlığının kılavuzunda "Solunum sıkıntısı nedeniyle oksijen tedavisi desteği ihtiyacı olan hastalarda 6 mg/gün deksametazon veya 0.5-1 mg/kg prednisolon veya eşdeğeri metilprednisolon 10 güne kadar kullanılabilir. Bu tedaviye rağmen 24 saat içinde oksijen ihtiyacı artan veya akut faz yanıtı artan hastalarda, hastanın risk faktörleri göz önüne alınarak, daha yüksek dozda glukokortikoid verilmesine karar verilebilir" [8] şeklinde tanımlanmıştır. Tedavi protokolümüzde Sağlık Bakanlığının protokolüne uyulmuştur.

Pulse steroid tedavi, günlük en az 1.5 mg/kg/24 saat metilprednisolon veya deksametazon eşdeğeri (4 mg metilprednisolon=0.75 mg deksametazon) dozunda, en az üç gün tedavi olarak tanımlandı. Hastaların serviste yattıkları süre boyunca her gün aldıkları steroid dozları toplamı servis yatış gün sayısına ve hasta ağırlığına bölünerek (servis yatışı boyunca aldığı toplam steroid dozu/hasta ağırlığı/serviste yatılan gün sayısı) yatışları boyunca aldıkları günlük ortalama steroid doz miktarı mg/kg/24 saat cinsinden hesaplandı.

Antibiyotik, proton pompa inhibitörü, enoksaparin, parasetamol, intravenöz steroid tüm hastalara tedavi

Tablo 1. Taburculuk durumlarına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

	Taburcu olanlar*	YB'a devredilenler*	Ölenler*	p
WBC (10 ³ / μL)	6.7 (1.4-19.8)	3.95 (2.43-12.69)	8.60 (2.70-25)	0.109
Lenfosit (10 ³ / μL)	1.09 (0.19-3.7)	0.67 (0.29-1.56)	0.65 (0.21-2.15)	0.001
Nötrofil (10 ³ / μL)	5.07 (1.1-16.2)	3.35 (2.03-11.74)	6.80 (2.25-23.00)	0.104
Trombosit (10 ³ / μL)	194 (75-557)	163.5 (83-299)	175 (77-358)	0.102
Hemoglobin (g/dL)	13.1 (8.1-18)	13.1 (9.8-17.7)	13 (10-18.5)	0.937
MPV (fL)	10.4 (8.5-12.8)	10.8 (8.6-11.3)	10.4 (8.9-11.8)	0.68
BUN (mg/dL)	18 (5-101)	24.5 (10-50)	26 (9-81)	0.039
Kreatinin (mg/dL)	0.93 (0.3-2.5)	0.86 (0.53-1.76)	1.09 (0.40-2.50)	0.135
GFR	72 (16-131)	85 (27-122)	54 (23-99)	0.071
AST (U/L)	27 (8-209)	38 (19-310)	39 (9-130)	0.01
ALT (U/L)	19 (5-225)	27.5 (11-277)	22 (7-140)	0.180
Ca (mg/dL)	8.6 (6.8-10.1)	8.3 (7.3-8.7)	8.6 (7-10.5)	0.087
Albumin (mg/dL)	3.8 (2.5-4.8)	3.8 (3.1-4.2)	3.5 (2.5-4)	0.011
Fosfor (mg/dL)	2.9 (1.8-4.6)	3.9 (2.2-4.2)	3.25 (2.2-3.5)	0.451
Potasyum (mmol/L)	4.3 (3.2-5.9)	4.3 (3.8-5.5)	4.4 (3.2-5.3)	0.933
Sodyum (mmol/L)	136 (122-146)	138.5 (127-144)	137 (130-145)	0.285
Klorür (mmol/L)	99 (85-109)	103.5 (95-110)	99 (89-114)	0.198
CRP (mg/L)	67 (3-388)	78.5 (23-213)	141 (7-295)	0.041
Prokalsitonin ($\mu\text{g/L}$)	0.12 (0.01-2.5)	0.11 (0.04-2.20)	0.40 (0.06-2.60)	0.001
Laktat (mmol/L)	1.6 (0.2-3.8)	1.2 (0.9-2.3)	1.7 (1-5.3)	0.297
PT (sn)	14.3 (11-19.1)	14.1 (13.1-15.1)	14.4 (12.2-19)	0.672
PTT (sn)	30.7 (16.6-45.7)	30.2 (20.7-36.3)	30.9 (20.4-37.6)	0.806
INR	1.08 (0.90-1.48)	1.03 (0.98-1.16)	1.08 (0.91-1.4)	0.539
Fibrinojen (mg/L)	5310 (2430-10920)	4410 (4030-7770)	5755 (3020-8830)	0.545
D-dimer ($\mu\text{g/L}$)	539 (300-7757)	328 (300-394)	1501 (308-7800)	<0.001
TLO	178.7 (44-1742.8)	222.9 (75.5-1031)	256.9 (100.7-605.9)	0.037
NLO	4.92 (0.64-76.19)	6.85 (1.9-22.15)	8.17 (2.94-67.65)	0.002

*Median (minimum-maksimum).

WBC: Beyaz kan hücreleri, MPV: Ortalama trombosit hacmi, BUN: Kan üre azotu, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Ca: Kalsiyum, CRP: C reaktif protein, PT: Protrombin zamanı, PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı, INR: Uluslararası normalizasyon oranı, TLO: Trombosit-lenfosit oranı, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, YB: Yoğun bakım.

Tablo 2. Mortalite durumlarına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

	Hayatta kalanlar*	Ölenler*	p
Yaş (yıl)	71 (25-95)	80 (64-93)	<0.001
WBC (10 ³ /µL)	6.7 (1.4-19.8)	8.6 (2.7-25)	0.22
Lenfosit (10 ³ /µL)	1.08 (0.19-3.7)	0.65 (0.21-2.15)	0.001
Nötrofil (10 ³ /µL)	5.03 (1.11-16.2)	6.8 (2.25-23)	0.064
Trombosit (10 ³ /µL)	194 (75-557)	175 (77-358)	0.097
Hemoglobin (g/dL)	13.1 (8.1-18)	13 (10-18.5)	0.903
MPV (fL)	10.4 (8.5-12.8)	10.4 (8.9-11.8)	0.516
BUN (mg/dL)	18 (5-101)	26 (9-81)	0.012
Kreatinin (mg/dL)	0.93 (0.3-2.5)	1.09 (0.4-2.5)	0.059
GFR (%)	73 (16-131)	54 (23-99)	0.042
AST (U/L)	27 (8-310)	39 (9-130)	0.04
ALT (U/L)	19 (5-277)	22 (7-140)	0.302
Ca (mg/dL)	8.6 (6.8-10.1)	8.6 (7-10.5)	0.866
Albumin (mg/dL)	3.8 (2.5-4.8)	3.5 (2.5-4)	0.003
Fosfor (mg/dL)	2.9 (1.8-4.6)	3.25 (2.2-3.5)	0.956
Potasyum (mmol/L)	4.3 (3.2-5.9)	4.4 (3.2-5.3)	0.949
Sodyum (mmol/L)	136 (122-146)	137 (130-145)	0.708
Klorür (mmol/L)	99 (85-111)	99 (89-114)	0.79
CRP (mg/L)	67 (3-388)	141 (7-295)	0.012
Prokalsitonin (µg/L)	0.12 (0.01-2.5)	0.4 (0.06-2.6)	<0.001
Laktat (mmol/L)	1.5 (0.17-3.8)	1.7 (1-5.3)	0.256
PT (sn)	14.3 (11-19.1)	14.45 (12.2-19)	0.51
PTT (sn)	30.7 (16.6-45.7)	30.95 (20.4-37.6)	0.763
INR	1.08 (0.9-1.48)	1.08 (0.91-1.4)	0.5
Fibrinojen (mg/L)	5290 (2430-10920)	5755 (3020-8830)	0.461
D-dimer (µg/L)	507 (300-1501)	1501 (308-7800)	0.005
TLO	179.73 (44.05-1742.86)	256.92 (100.72-605.88)	0.02
NLO	4.94 (0.64-76.19)	8.17 (2.94-67.65)	0.001

*Median (minimum-maksimum).

WBC: Beyaz kan hücresi, MPV: Ortalama trombosit hacmi, BUN: Kan üre azotu, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Ca: Kalsiyum, CRP: C reaktif protein, PT: Protrombin zamanı, PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı, INR: Uluslararası normalizasyon oranı, TLO: Trombosit-lenfosit oranı, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı.

olarak uygulanmıştır. Hastaların kendi ilaçları tedaviye eklenmiştir.

İstatistik

Tüm veriler SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. Kategorik verilerin sıklık dağılımları verilerek gruplar arasında Ki kare testi kullanıldı. İki ayrı grubun belli bir değişkene ait ölçümlerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi, çoklu grupların belli bir değişkene ait ölçümlerini değerlendirmek için Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Korelasyon katsayısı (r); 0-0.249 arası zayıf; 0.25-0.499 arası orta; 0.5-0.749 arası güçlü; 0.75-1 arası çok güçlü ilişki olarak sınıflandırıldı. Mortalite bağımlı değişkenini etkileyen faktörlerin analizi için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Yatış gün sayısı ile anlamlı korelasyonu olan AST, kalsiyum ve CRP bağımsız değişkenleri ile doğrusal regresyon modeli ile yatış gün sayısı bağımlı değişkenini etkileyip etkilemedikleri değerlendirildi. Eğri altındaki alan (AUC) ile ilişkili receiver operating characteristic (ROC) eğrisinin analizi, çalışma grubundaki mortalite gelişimini tahmin etmek için laboratuvar parametrelerinin en uygun eşik değerlerini belirlemek için kullanıldı. AUC 0.9-1 ise mükemmel, 0.8-0.9 ise iyi, 0.7-0.8 ise orta, 0.6-0.7 ise kötü ve

0.5-0.6 ise başarısız olarak yorumlandı. Önemlilik düzeyi olarak p<0.05 alındı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 242 hastanın 135'i (%55.8) kadın, 107'si (44.2%) erkektir. Katılımcıların yaş ortalaması 69.6±13.14 yıl, VKİ ortalamaları 29.23±2.99 kg/m²'dir. Hastaların 77'si (%31.8) 65 yaş altı, 70'i (%28.9) 65-74 yaş aralığında, 95'i (%39.3) 75 yaş ve üzerindedir. Hastaların 77'si (%31.8) diyabetes mellitus (DM), 132'si (%54.5) hipertansiyon (HT), 42 (%17.4) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 63'ü (%26) koroner arter hastalığı (KAH) tanısı vardı. Hastaların 213'ü (%88) servisten eve taburcu edildi, 8'i (%3.3) yoğun bakıma devredildi ve 21'i (%8.7) ölümlü sonuçlandı. Hastaların 7'si (%2.9) oksijen konsantrasyonu ile eve taburcu edildi. Hastaların 81'i (%33.5) pulse steroid tedavi aldı. Ölümle sonuçlanan hastaların yaş ortalaması (69.6±13.14 yıl), yoğun bakıma devredilenlerin yaş ortalamasından (61.25±15.75 yıl) ve servisten eve taburcu edilen hastaların yaş ortalamasından (68.91±12.97 yıl) anlamlı olarak daha büyüktür (sırasıyla t=-2,898 p=0.002, t=-3.791 p=0.001). Yoğun bakıma devredilen ve eve taburcu olan hastaların yaşları arasında anlamlı bir fark yoktu (t=1.22, p=0.219). Taburculuk durumlarına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Mortalite ile ilişkili değerlerin lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

	B	t	P	%95 Güven aralığı	
Yaş	0.082	4.704	0.03	1.008	1.168
Lenfosit	-1.61	3.631	0.057	0.038	1.047
BUN	0.023	1.309	0.252	0.983	1.066
GFR	0.008	0.225	0.635	0.976	1.041
AST	0.01	2.254	0.133	0.997	1.023
CRP	0.003	0.7	0.403	0.996	1.01
Prokalsitonin	0.051	0.012	0.914	0.414	2.677
D-dimer	0	4.58	0.032	1	1.001
TLO	-0.005	4.776	0.029	0.99	0.999
NLO	0.079	4.075	0.044	1.002	1.169
Sabit	-8.55	4.956	0.026		

BUN: Kan üre azotu, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C reaktif protein, TLO: Trombosit-lenfosit oranı, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı.

Hastalar yaşayan ve ölümlü sonuçlanan olarak iki gruba ayrılıp incelenince; yaş ($Z=-4.045$, $p<0.001$), lenfosit ($Z=-3.236$, $p=0.001$), BUN ($Z=-2.51$, $p=0.012$), glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ($Z=-2.037$, $p=0.042$), AST ($Z=-2.037$, $p=0.04$), albümin ($Z=-2.99$, $p=0.003$), CRP ($Z=-2.527$, $p=0.012$), prokalsitonin ($Z=-3.753$, $p<0.001$), D-dimer ($Z=-2.782$, $p=0.005$), TLO ($Z=-2.318$, $p=0.02$) ve NLO ($Z=-3.469$, $p=0.001$) değerlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık vardı (Tablo 2). Anlamlı değerlerle oluşturulan lojistik regresyon modeline göre yaş, NLO ve D-dimer yüksekliği, TLO düşüklüğü mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu (Tablo 3). 71.5 yaş üzerinde olmak mortalite için %95 duyarlılık ve %50 özgüllüğe sahipti ($AUC=0.758$, $p<0.001$). D-dimer değerleri için mortalite tahmininde kesme değeri %52.4 duyarlılık ve %88.4 özgüllük ile kesme değeri 1498.5 idi ($AUC=0.695$, $p=0.004$). NLO değerleri için mortalite tahmininde kesme değeri %81 duyarlılık ve %58 özgüllük ile 5.6 ($AUC=0.725$, $p=0.001$) ve TLO değerleri için mortalite tahmininde kesme değeri %71.4 duyarlılık ve %63.5 özgüllük ile 219.72 ($AUC=0.647$, $p=0.027$) idi. Hastaneden taburcu olanlar arasında yatış AST, CRP ve kalsiyum değerleri ile yatış gün sayısı arasında anlamlı korelasyon vardı (Sırasıyla $r=0.138$, $p=0.044$; $r=-0.204$, $p=0.004$; $r=0.261$, $p<0.001$). Hastaneden taburcu olanlar arasında, hastane yatış gün sayısı bağımlı değişkenini etkileyen bağımsız değişkenler

doğrusal regresyon modelinde değerlendirilince sadece kalsiyum anlamlılığını korudu ($p=0.016$). Servisten taburcu olanların %34.5'i hipokalsemik (<8.5 mg/dl) idi. Hipokalsemik grup yatış gün sayısı ortalama 11.64 ± 5.15 gün, normokalsemik grup ise 10.18 ± 4.53 gün idi ($t=2.073$, $p=0.039$).

Mevcut çalışmada sorgulanan kronik hastalıklarla hastaların taburculukları arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4).

Hastaneden taburcu olan hastalar steroid alan ve almayan olarak karşılaştırıldı ve sonuçları Tablo 5'de gösterildi.

TARTIŞMA

Mevcut çalışmada COVID-19 tanısı PCR sonucu ile kesinleşmiş, hastane servisi yatışı olan hastaların, servise yatışı yapılan günlük kan değerleri retrospektif olarak incelendi. Mortalite ile yatış kan değerlerinin ilişkisini incelemek için hastalar yaşayan ve ölen olarak iki grup olarak incelendi. Yaş, lenfosit sayısı, BUN, GFR, AST, albumin, CRP, prokalsitonin, D-dimer, TLO ve NLO ölen ve yaşayan grup arasında anlamlı olarak farklı bulundu. Ancak lojistik regresyon modeli ile değerlendirince, yaş, D-dimer, TLO ve NLO mortalite için bağımsız prognostik belirteçler olarak bulundu. Mevcut çalışmada mortalite oranı %8.7 olarak bulundu. Bu oran, servise acilden veya pandemi polikliniğinden yatanların, ilk yatışında yoğun bakım ihtiyacı olmayan

Tablo 4. Hastaların kronik hastalıklarına, cinsiyetlerine ve pulse steroid tedavi alma durumlarına göre taburculuk durumları.

		Taburcu olanlar	YB'a devredilenler	Ölenler	p
DM	Evet	67 (%31.5)	2 (%25)	8 (%38.1)	0.754
	Hayır	146 (%68.5)	6 (%75)	13 (%61.9)	
HT	Evet	111 (%52.1)	6 (%75)	15 (%71.4)	0.118
	Hayır	102 (%47.9)	2 (%25)	6 (%28.6)	
KOAHA	Evet	36 (%16.9)	3 (%37.5)	3 (%14.3)	0.296
	Hayır	177 (%83.1)	5 (%62.5)	18 (%85.7)	
KAHA	Evet	55 (%25.8)	1 (%12.5)	7 (%33.3)	0.51
	Hayır	158 (%74.2)	7 (%87.5)	14 (%66.7)	
Cinsiyet	Kadın	120 (%56.3)	5 (%62.5)	10 (%47.6)	0.691
	Erkek	93 (%43.7)	3 (%37.5)	11 (%52.4)	
Pulse steroid	Evet	62 (%29.1)	3 (%37.5)	16 (%76.2)	<0.001
	Hayır	151 (%70.9)	5 (%62.5)	5 (%23.8)	

DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KOAHA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Tablo 5. Servisten eve taburcu edilen hastalar arasında pulse steroid alma durumuna göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

	PST alanlar*	PST Almayanlar*	p
Yaş (yıl)	66 (40-92)	72 (25-95)	0.016
WBC (10 ³ /µL)	7.55 (3.98-19.8)	6.34 (1.4-16.4)	0.007
Lenfosit (10 ³ /µL)	0.88 (0.19-2.53)	1.14 (0.21-3.7)	0.025
Nötrofil (10 ³ /µL)	5.95 (2.36-16.2)	4.55 (1.11-16)	0.001
Trombosit (10 ³ /µL)	202.5 (113-543)	193 (75-557)	0.135
Hemoglobin (g/dL)	13.4 (8.1-16.7)	13.1 (8.2-18)	0.076
MPV (fL)	10.4 (8.7-12)	10.4 (8.5-12.8)	0.775
BUN (mg/dL)	19.5 (6-68)	18 (5-101)	0.591
Kreatinin (mg/dL)	0.91 (0.6-2.5)	0.94 (0.3-2.4)	0.911
GFR (%)	80 (20-110)	69 (16-131)	0.247
AST (U/L)	30.5 (9-209)	25 (8-123)	0.037
ALT (U/L)	21.5 (5-225)	18 (5-114)	0.138
Ca (mg/dL)	8.6 (7-10.1)	8.7 (6.8-10.1)	0.542
Albumin (mg/dL)	3.8 (2.5-4.5)	3.9 (2.8-4.8)	0.187
Fosfor (mg/dL)	2.75 (1.8-4.3)	3.15 (2.2-4.6)	0.172
Potasyum (mmol/L)	4.25 (3.2-5.3)	4.3 (3.2-5.9)	0.371
Sodyum (mmol/L)	136 (127-145)	136 (127-145)	0.928
Klorür (mmol/L)	98.5 (88-108)	99 (85-109)	0.382
CRP (mg/L)	102.5 (4-329)	46 (3-388)	<0.001
Prokalsitonin (µg/L)	0.16 (0.001-2.5)	0.1 (0.02-2.3)	0.014
Laktat (mmol/L)	1.5 (0.7-3.8)	1.6 (0.17-3.7)	0.941
PT (sn)	14.3 (11-19.1)	14.05 (12-19)	0.558
PTT (sn)	32.1 (23.4-42)	30.4 (16.6-45.7)	0.024
INR	1.08 (0.91-1.48)	1.05 (0.9-1.45)	0.582
Fibrinojen (mg/L)	5870 (3660-8650)	5140 (2430-10920)	0.001
D-dimer (µg/L)	671 (303-7757)	507 (300-6900)	0.501
TLO	241.4 (45.2-1136.84)	166.03 (44.05-1742.86)	0.001
NLO	6.51 (1.29-37.42)	3.97 (0.64-76.19)	<0.001

*Median (minimum-maksimum).

WBC: Beyaz kan hücresi, MPV: Ortalama trombosit hacmi, BUN: Kan üre azotu, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, Ca: Kalsiyum, CRP: C reaktif protein, PT: Protrombin zamanı, PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı, INR: Uluslararası normalizasyon oranı, TLO: Trombosit-lenfosit oranı, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, PST: Pulse steroid tedavisi.

hastaların mortalite oranıdır. Acilden direkt yoğun bakım yatışı olan veya dışlama kriterlerimizdeki malignite, düzenli diyalize giren kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi mortaliteyi artıracak hastalar çalışmaya alınmadığı için, COVID-19 sebebi ile hastaneye yatan tüm hastaların mortalitesinin daha yüksek olacağı tahmin edilebilir. 16 çalışmanın incelendiği bir meta analizde 1832 hastadan 251'inin öldüğü ve kaba mortalitenin %13.7 olduğu bildirilmiştir [9]. Bireysel çalışmalarda COVID-19'a bağlı ölüm oranının %37'ye kadar çıktığı bildirilmiştir [9]. 2022 Mayıs ayı itibarı ile DSÖ verilerine göre COVID-19'a bağlı tüm vakalardaki ölüm oranı %1.21'dir [10].

Mevcut çalışmada ölümlerle sonuçlanan hastaların yaş ortalamaları daha yüksekti. 71.5 yaş üzerinde olmak mortalite için %95 duyarlılık ve %50 özgüllüğe sahipti. Daha önce bildirilen mortalite tahmin edicileri arasında artan yaş önemli bir faktördü ve kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [11].

Mevcut çalışmada NLO hem yoğun bakım ihtiyacı hem de mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Kolaylıkla hesaplanabilen ve hastalığın ilerlemesinde yer alan mekanizmaları açıklayan hematolojik bir parametredir. Literatürde inflamatuvar durum ile NLO arasında bir ilişki olduğu sonucuna varan birçok rapor bulunmaktadır [12]. Nötrofiller reaktif oksijen türleri üretmek için degranüle olurlar ve vasküler endotelial büyüme faktörü ve

diğer sitokinleri salgılamak için diğer hücrelerle etkileşime girerler, COVID-19 hastalarında sitokin fırtınasına katkıları bulunmaktadır [13]. Normal bireylerde NLO'nun üçün altında olması gerekir ancak bu oranın üçün üzerinde olması akut enfeksiyonu, dokuzun üzerindeki oran ise sepsisi gösterir. Ancak, sınır değer sözkonusu olduğunda, popülasyonlarda çok fazla NLO çeşitliliği vardır ve bazı çalışmalar 4'lük bir kesme değeri önermektedir [14]. Mevcut çalışmamızda NLO için mortalite tahmininde kesme değeri %81 duyarlılık ve %58 özgüllük ile 5.6 olarak bulunmuştur.

Son zamanlarda, inflamasyonun iyi bir göstergesi olarak TLO önerilmiştir. Otoimmün hastalıklar, romatizmal bozukluklar, kanserler ve et gibi kronik inflamatuvar durumları olan hastalarda artmış TLO gözlenmiştir [15]. TLO, kritik COVID-19 hastalarında mortalite ve prognozu öngören bağımsız araçlardan biri olarak bildirilmiştir [16]. Mortalite için 100 ile 240 arasında farklı kesme değerleri bildirilse de kesinleşmiş bir kesme değeri yoktur [15]. Mousavi ve ark. [17], COVID-19 hastalarında yüksek TLO (>233) ile mortalite arasında güçlü bir korelasyon, Zhao ve ark. [18], 274'lük bir kesme değeri ile TLO'nin %79 özgüllük ve %57 duyarlılıkla mortalite tahmininde kullanılabileceğini bildirmiştir. Benzer şekilde, hastanede yatan 233 COVID-19 hastasıyla yapılan başka bir çalışmada 102.8 kesme değeri ile TLO'nun %70 duyarlılık ve %50 özgüllük ile

mortalite tahmininde kullanılabileceği bildirilmiştir [19]. Mevcut çalışmada literatüre benzer şekilde yüksek TLO değerleri mortalite ile ilişkili ve %71.4 duyarlılık ve %63.5 özgüllük ile kesme değeri 219.72 olarak bulundu.

Mevcut çalışmada hastaneye yatarken alınan kan değerlerinde D-dimer yüksekliği hastane içi mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Guan ve ark. yüksek D-dimer seviyeleri ile COVID-19 hastalık şiddeti arasındaki korelasyonu geniş bir retrospektif çalışma ile ilk kez 2020 yılında bildirmişlerdir [20]. D-dimer seviyesi ile COVID-19 hastalık şiddeti ve mortalitesi ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur [21]. Mevcut çalışmanın ve literatürdeki çalışmaların sonucuna göre, COVID-19 hastalarında prognoz ve mortalite tahmininde D-dimer kullanılabilecek bir göstergedir. Bizim görüşümüze göre yüksek D-dimer seviyeleri dikkate alınmalı ve bu hastaların tedavisi bu doğrultuda kişiselleştirilmelidir.

Hipoalbuminemi COVID-19 hastalarında kötü prognoz için başka bir parametre olarak bildirilmiştir [22]. Mevcut çalışmada hipalbuminemi mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Ancak yoğun bakım yatışı olup taburcu olan hastalar ile sadece servis yatışı olan hastalar arasında fark yoktu. Yoğun bakım yatışı olup taburcu olan hasta sayısı çalışmamızda az olduğu için bu konuda fikir yürütmek için yeterli olmadığı kanısındayız. Mevcut çalışmanın sonucuna göre hipalbuminemi mortalite için bağımsız bir prognostik belirteç olmasa da mortalite ile ilişkisi olduğunu söyleyebiliriz.

Ölümlerle sonuçlanan grupta BUN değerleri daha yüksek, GFR ise daha düşük bulunmuştur. KBY ile mortalite ilişkisi gösterilmiştir. Ancak çalışmamızda KBY tanısı olan hastaları dışladık. KBY tanısı olmayan bu hasta grubunda yüksek BUN ve düşük GFR sistemik organların etkilenmeye başladığının göstergesi olabileceği gibi hastane başvurusu öncesi oral alımı azalmış hastaların dehidrate kalmış olmaları da ihtimaldir. Bağımsız birer risk faktörü olmasalar da daha öncesinde normal değerlere sahip hastalarda yükselmiş BUN ve düşmüş GFR değerlerinin mortalite ile ilişkili olabileceği akıld tutulmalıdır.

Prokalsitonin, artan TNF-alfa ve interlökin-6 konsantrasyonları aracılığı ile ekstratiroid dokularda sentezlenebilir [23]. Son zamanlarda, birkaç çalışma, yüksek

prokalsitonin değerlerinin COVID-19'un şiddeti ile pozitif olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir [23]. Bir meta-analiz yaklaşık 5 kat artan prokalsitonin değerlerinin daha şiddetli COVID-19 hastalığı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir [24]. Mevcut çalışmada da ölümlerle sonuçlanan grupta yaklaşık 4 kat daha yüksek bulunmuştur.

Lenfositler, viral enfeksiyonlara karşı immün yanıtta önemli bir rol oynar [25]. Koronavirüs ile enfekte hastalarda, periferik kanda düşük lenfosit sayısı, özellikle şiddetli COVID-19 hastalarında yaygın bir klinik özelliktir [26]. Mevcut çalışmada ölümlerle sonuçlanan grupta lenfosit sayısı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Enfeksiyon ve inflamasyonda, karaciğer tarafından üretilen bir protein olan CRP, dikkate değer bir biyobelirteçtir. Kandaki ortalama CRP seviyesi <10 mg/L'dir; bununla birlikte, ilk aşamada 6-8 saat içinde hızla yükselir ve en önemli zirvesine, hastalıkların başlangıcından sonraki 48 saat içinde ulaşır [27]. Mevcut çalışmada ölümlerle sonuçlanan grupta CRP daha yüksek idi. AST ve ALT en önemli klinik aminotransferazlardır ve karaciğer zengin bir kaynaktır. Bu nedenle karaciğer hücrelerinde herhangi bir hasar olduğunda bu enzimler kan dolaşımına karışır ve serumdaki konsantrasyonlarını artırır. COVID-19 hastalarında serum ALT normal aralık içinde iken AST düzeyi yüksek bulunmuştur [11]. Mevcut çalışmada ALT normal sınırdaki iken AST normal sınırın üzerinde ve yüksekliği mortalite ile ilişkilidir. Ayrıca, havuzlanmış araçlardan COVID-19'un karaciğer fonksiyonunda küçük değişikliklere neden olduğu, ancak karaciğer yetmezliğinin kendisinin zorunlu olmadığı sonucuna varılabilir.

DM, HT, KAH, KOAH'ın ölenler arasında hayatta kalanlara göre anlamlı derecede daha yaygın olduğu bildirilmiştir [28]. Ancak mevcut çalışmada bu hastalıklar ile mortalite arasında ilişki bulunmamıştır.

Sonuç olarak; sunulan çalışmada yaş, yatış günü alınan kandan ölçülen D-dimer, TLO ve NLO COVID-19 hastalarında mortalite için bağımsız prognostik belirteçler olarak bulunmuştur.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

KAYNAKLAR

1. WHO. 14.9 million excess deaths associated with the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021. <https://www.who.int/news/item/05-05-2022-14.9-million-excess-deaths-were-associated-with-the-covid-19-pandemic-in-2020-and-2021>. Accessed on May 13, 2022.
2. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020;55(5).
3. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7(6):438-40.
4. Sriram K, Insel PA. Inflammation and thrombosis in COVID-19 pathophysiology: Proteinase-activated and

purinergic receptors as drivers and candidate therapeutic targets. *Physiol Rev* 2021;101(2):545-67.

5. Ünver Ulusoy T, Demirköse M, Bilek H. C. COVID-19'da temel laboratuvar parametrelerinin tanısal faydası ve prognostik değeri. *Klinik Dergisi* 2021;34(3):174-81.

6. Algin A, Özdemir S. Evaluation of the predictability of platelet mass index for short-term mortality in patients with COVID 19: A retrospective cohort study. *J Contemp Med* 2021;11(5):728-33.

7. Yaşar C. Türkiye'nin Muş ilindeki COVID-19 pnömonisi nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların özellikleri ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesi: ikinci basamak hastane deneyimi. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2021;84(2):149-57.

8. T.C. Sağlık Bakanlığı. Antisitokin-antiinflamatuvar tedaviler, koagüloloji yönetimi. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39296/0/covid-19rehberiantisitokin-antiinflamatuvar-tedavilerkoagulopatiyonetimipdf.pdf>. Accessed on May 13, 2022.
9. Miller LE, Bhattacharyya R, Miller AL. Diabetes mellitus increases the risk of hospital mortality in patients with COVID-19: systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(40):e22439.
10. WHO. COVID-19 dashboard with vaccination data. <https://covid19.who.int/>. Accessed on May 15, 2022.
11. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62.
12. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* 2020;18(1):1-12.
13. Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M. The diagnostic and predictive role of NLO, d-NLO and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* 2020;84:106504.
14. 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;58(7):1021-8.
15. 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):211-21.
16. Simadibrata DM, Pandhita BAW, Ananta ME, Tango T. Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the Intensive Care Society* 2022;20:20-6.
17. Mousavi SA, Rad S, Rostami T, et al. Hematologic predictors of mortality in hospitalized patients with COVID-19: a comparative study. *Hematology* 2020;25(1):383-8.
18. Zhao Y, Yu C, Ni W, Shen H, Qiu M, Zhao Y. Peripheral blood inflammatory markers in predicting prognosis in patients with COVID-19; some differences with influenza A. *J Clin Lab Anal* 2021;35(1):e23657.
19. Seyit M, Avci E, Nar R, 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* 2021;40:110-4.
20. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-20.
21. Kwaan HC, Mazar AP. More on the Source of D-Dimer in COVID-19. *Thrombosis and haemostasis* 2022;122:158-9.
22. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Critical care* 2020;24:255.
23. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
24. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinicchimicaacta; international journal of clinical chemistry* 2020;505:190-1.
25. Koyasu S, Moro K. Role of innate lymphocytes in infection and inflammation. *Front Immunol* 2012;3.
26. Niu J, Sareli C, Mayer D, Visbal A, Sareli A. Lymphopenia as a predictor for adverse clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a single center retrospective study of 4485 Cases. *J Clin Med* 2022;11(3).
27. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991;23(2):118-24.
28. Keski H. Hematological and inflammatory parameters to predict the prognosis in COVID-19. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2021;37(4):534-42.