

COVID-19 Hastasının Biyokimyasal Özelliklerinin Değerlendirilmesi: Retrospektif Bir Çalışma

Geliş Tarihi:24.08.2024

Kabul Tarihi:24.08.2024

Aydın BALCI¹

Ahmet DUMANLI²

Suphi AYDIN³

Muhammed Emin Düz⁴

Hatip AYDIN⁵

ÖZ

Giriş ve Amaç: Yüksek ölüm oranına sahip koronavirüs (COVID-19), dünya çapında araştırmaya konu olmuş ve sağlık sistemini zora sokmuştur. Buna göre çalışmamız, Türkiye'deki bir üniversite hastanesindeki COVID-19 hastalarının biyokimyasal parametrelerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Yöntem: Çalışmamız; 2020 Haziran ve Aralık ayları arasında 366 COVID-19 hastası üzerinde yürütülmüştür. Hastaların biyokimyasal parametreleri ve demografik verileri (yaş, cinsiyet, üre, kreatinin [Cr], laktat dehidrogenaz [LDH] ve kreatin kinaz [CK] dahil) elektriksel tıbbi kayıtlarından elde edilmiştir. COVID-19 sonucuna göre hastalar ölüm ve sağ kalım olarak iki gruba ayrılmış ve COVID-19'un biyokimyasal parametreleri ve sonuçları analiz edilmiştir.

Bulgular: 366 hastanın; 188'i erkek ve 178'i kadın, yaş ortalaması ise 57,6±11,8 idi. 366 hastadan 260'ı (%71,03) şiddetli olmayan tipteydi ve COVID-19'dan iyileşti. Hastaların 43'ü (%11,7) kritik şiddetli tipe geçerek öldü. LDH \geq 280 olan hastalarda mortalite daha çok gözlemlendi. Tek örneklem t- testi ile elde edilen veriler; COVID-19 hastalarında üre, Cr, CK ve LDH'nin ortalama değerlerinin referans aralıklarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gösterdi (hepsi için $P < 0,001$).

Sonuçlar: COVID-19 hastalarında dinamik varyasyonların değerlendirilmesinde bazı biyokimyasal parametreler etkilidir. Sonuçlardan biyokimyasal parametrelerin ve LDH'nin güçlendirilmesinin COVID-19 sonucunun değerlendirilmesinde yararlı olabileceği sonucuna varılabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Biyokimyasal Parametreler, LDH

Evaluation of Biochemical Characteristics of COVID-19 Patient: A Retrospective Study

ABSTRACT

Introduction and Objective: Coronavirus (COVID-19), which has a high mortality rate, has been the subject of worldwide research and has put a strain on the healthcare system. Accordingly, our study aimed to retrospectively evaluate the biochemical parameters of COVID-19 patients in a university hospital in Turkey.

Methods: Our study; It was conducted on 366 COVID-19 patients between June and December 2020. Biochemical parameters and demographic data of patients (including age, gender, urea, creatinine [Cr], lactate dehydrogenase [LDH] and creatine kinase [CK] were obtained from electrical medical records. According to the COVID-19 result, patient were divided into two groups as death and survival, and the biochemical parameters and consequences of COVID-19 were analyzed.

Findings: Of 366 patients; there were 188 men and 178 women and the average age was $57,6 \pm 11,8$ years. Of the 366 patients, 260 (11.7%) passed to the critical severe type and died. Mortality was observed more frequently in patients with $LDH \geq 280$. Data obtained by one-sample t-test; it showed that the mean values of urea, Cr, CK and LDH in COVID-19 patients were significantly higher compared to the reference ranges (for all $P < 0,001$).

Results: Some biochemical parameters are effective in evaluating dynamic variations in COVID-19 patients. From the results, it can be concluded that enhancing biochemical parameters and LDH may be useful in evaluating the outcome of COVID-19.

Key Words: COVID-19, Biyokimyasal Parametreler, LDH

¹ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göğüs hastalıkları AD, Afyonkarahisar, Türkiye. e-mail: draydnbal@gmail.com. ORCID NO: 0000-0002-6723-2418

² Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göğüs hastalıkları AD, Afyonkarahisar, Türkiye. e-mail: ahmet_dumanli@hotmail.com. ORCID NO: 0000-0002-5768-7830

³ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi AD, Afyonkarahisar, Türkiye. e-mail: dr_suphi@hotmail.com. ORCID NO: 0000 0003 2102 0484

⁴ Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi, Amasya, Türkiye. e-mail: cerrahemin@gmail.com. ORCID NO: 0000-0002-1837-6415

⁵ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Afyonkarahisar, Türkiye. e-mail: hatipaydm@gmail.com. ORCID NO: 0000-0001-2345-6789

1. GİRİŞ

Şiddetli akut solunum yolu sendromu hastalığına neden olan koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) , Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 30 Ocak 2020 tarihinde küresel pandemi olarak ilan edilmiştir (Lai, C.C., et al., 2020, Zhou, P., et al., 2020). Bu hastalığın insanlarda yaygın bulaş yolları, özellikle öksürme ve hapşırma sırasında oluşan solunum damlacıkları yoluyla doğrudan bulaşmayı içerir (To, K.K., et al., 2020). Bunun yanında, kontamine yüzeyler (örneğin metal, cam ve plastik) yoluyla dolaylı bulaşma, ikincil enfeksiyon kaynağı olarak düşünülebilir (Petrosino, F., et al., 2021, Choi, H., et al., 2021).

COVID-19 kuluçka döneminden sonra çoğu hasta solunum yolu hastalığı, ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığı gibi bazı klinik belirtiler göstermiştir. Tedavi için özel bir protokole gerek yoktur ve hastalar evde kalarak iyileşebilir (Guan, W. J., et al., 2020). Hipertansiyon, diyabet, obezite ve kanser gibi altta yatan hastalıkların yanı sıra kardiyovasküler, böbrek, karaciğer ve kronik solunum yolu hastalıkları olanlarda hastalık daha şiddetli görülür (Gao, Yd., et al., 2021, Zaki, N. et al., 2020).

COVID-19'un şiddeti üç aşamada tanımlanır; erken enfeksiyon, pulmoner faz ve hiperinflamasyon fazı. Bu üç aşamada biyokimyasal parametreler farklı şekillerde değişir (Yang, W., et al., 2020). İlk aşama virüsün infiltrasyonu sırasında meydana gelir. Bu aşamada lenfositopeni ve trombositopeni oluşur ve protrombin zamanı (PT), C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH) ve D-dimer'in biyokimyasal seviyeleri artar. Pulmoner faz, biyokimyasal özellikler (lenfopeni gibi) ve artmış CRP, alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri ile belirlenir. COVID-19'un hiperinflamatuar fazı en şiddetli aşamadır. Bu aşamada, CRP, prokalsitonin (PCT), LDH, D-dimer, ferritin, kardiyak troponin (cTn), B tipi natriüretik peptid (BNP)/N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) ve kreatinin (Cr) gibi biyokimyasal parametrelerin yanı sıra, birden fazla inflamatuvar biyobelirteç (sitokinler gibi) belirgin şekilde artmıştır (Ciaccio, M. and Agnello, L., 2020). Birçok biyokimyasal parametre, klinik bakımı göstermek amacıyla kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiş ve COVID-19'un şiddetli prognozu için risk kalıplarını temsil etmiştir. Bunlar arasında lenfopeni, trombositopeni, lökosi-

toz, CRP, PCT, LDH, AST, ALT, D-dimer ve cTn, COVID-19'un en şiddetli öngörücüleridir (Guan, W.J., et al., 2020).

Retrospektif çalışmada COVID-19 hastalarının hem sağ kalma hem de ölüm gruplarında biyokimyasal parametreleri analiz edilmiştir; bu da kritik faktörleri belirlemeye ve erken dönemde uygun klinik müdahaleyi sağlamaya yardımcı olabilir. Buna göre, bu amaca ulaşmak ve ilgili bilgileri elde etmek için COVID-19 hastalarıyla ilgili böbrek fonksiyon testleri (üre ve Cr), kas ve kalp hasarının biyokimyasal indeksi (kreatin kinaz [CK]) ve karaciğer hastalığının biyokimyasal indeksi (laktat dehidrogenaz [LDH]) kullanarak bazı biyokimyasal parametreler ölçülmüştür.

Bu nedenle, bu endekslerin serum düzeylerini ölçmek, COVID-19 hastalarının daha iyi yönetimini sağlamak için bu çalışmanın temelleri planlanmıştır.

2. YÖNTEM

2.1. Nüfus Çalışması

30 Haziran 2020 ile 30 Aralık 2020 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran ve tedavisi düzenlenen 366 hastadan (188 erkek ve 178 kadın; yaş ortalaması $57,6 \pm 11,8$) elde edilen veriler kullanıldı. Hastaların biyokimyasal parametreleri ve demografik verileri, hastane bilgi sisteminden elde edildi. Bu çalışma retrospektif bir çalışma olduğundan, hastalar için potansiyel bir risk ve hastalar ile araştırmacılar arasında bir bağlantı yoktu. COVID-19'un laboratuvar doğrulaması, Hastalık Kontrol ve Önleme Yönergeleri'ne uygun olarak bir nazofaringeal sürüntü örneğinin ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) analizi kullanılarak SARS-CoV-2 RNA'sının tespitine dayanıyordu.

2.2. Gözlem Endeksleri

Hastaların yaş, cinsiyet, mortalite, iyileşme ve kan biyokimyasal indeksleri retrospektif olarak analiz edildi. Vakalar ölüm ve sağ kalım grupları olarak ikiye ayrıldı. Kan biyokimyasal analizi üre, Cr, LDH ve CK'yi içeriyordu. Majör kan biyokimyasal indeksleri ile ölüm ve sağ kalım arasındaki ilişkiler ve yaş ile cinsiyet arasındaki ilişkiler, yukarıda belirtilen parametrelerin COVID-19 sonucu üzerindeki etkilerini anlamak için analiz edildi. Ayrıca,

COVID-19 hastalarındaki majör kan biyokimyasal indeksleri değerlendirildi ve bunlar referans aralıklarıyla karşılaştırıldı.

2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel tanımlama ve test verilerinin analizi için SPSS 2020 programı kullanıldı. Sürekli değişkenler uygunsa medyan veya basit aralıklar olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayım ve yüzde olarak özetlendi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normalliğini doğrulamak için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Biyokimyasal parametre düzeylerini (ortalama \pm SD) referans aralıklarıyla karşılaştırmak için tek örneklem t testi yapıldı. Anlamlı farklılıklar * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ ve **** $P < 0,0001$ olarak gösterildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmaya dahil edilen 366 hastanın demografik ve biyokimyasal özellikleri özetlenmektedir. 366 hastadan 260'ı (%71,03) şiddetli olmayan tipteydi ve COVID-19'dan iyileşti ve 43'ü (%11,7) kritik şiddetli tipe geçerek öldü. Tüm hastaların yaş ortalaması $57,6 \pm 11,8$ idi. Ayrıntılı olarak, ölüm ve sağkalım gruplarındaki deneklerin yaş ortalamaları sırasıyla $66,4 \pm 8,6$ ve $51,5 \pm 12,5$ idi. 140 hasta (%38,25) ≥ 40 – < 60 yaşındaydı, bu hastalardan 8'i (%2,2) öldü ve 132'si (%97,8) iyileşti. 80 hasta (%21,85) < 40 yaşındaydı, bu hastalardan 5'i (%6,25) öldü ve 75'i (%93,75) iyileşti.

Ancak 146 hasta (%39,9) ≥ 60 yaşındaydı, bunlardan 30 hasta (%20,54) öldü ve 116 hasta (%79,46) iyileşti. Bu veriler; mortalite oranının yaşla birlikte, özellikle 65 yaş üstü hastalarda arttığını açıkça gösterdi. Bu popülasyonda prevalans oranı erkeklerde (188 hasta; %52,2) kadınlara göre (178 hasta; %47,8) gerçekten daha yüksekti. Ayrıca mortalite oranı erkeklerde (30 ölüm) kadınlara göre (13 ölüm) daha yüksekti. Ardından sağkalım oranı erkeklerde kadınlara göre daha düşüktü.

Üre $15 <$, < 15 -45 arası ve ≥ 45 mg/dL olan hastalarda mortalite ve sağ kalım oranları sırasıyla 1(0,36), 12 (%3,27) ve 30 (%8,4) idi. $p < 0,001$

Cr düzeyi $\geq 0,5$ – $< 1,2$ ve $\geq 1,2$ mg/dL olan hastalarda mortalite ve sağ kalım oranları sırasıyla 2 (%0,5), 12 (%3,27), 29 (%7,96) olarak bulundu. $p < 0,001$

LDH düzeyi <140 , ≥ 140 – <280 ve ≥ 280 U/L olan hastalarda mortalite ve sağ kalım oranları sırasıyla 2 (%0,5), 8 (%2,18) ve 33 (%9,01) olarak bulundu. Sonuçlarımıza göre en yüksek mortalite LDH ≥ 280 olan hastalarda görüldü. Ayrıca CK düzeyi ≥ 20 – <200 ve ≥ 200 U/L olan hastalarda mortalite ve sağ kalım oranları sırasıyla 5 (%1,36), 10 (%2,73) ve 26 (%7,1) olarak bulundu. $p < 0,001$

4. TARTIŞMA

COVID-19 hastalarının klinik özellikleri ve sonuçları oldukça karmaşıktır (Bennett, S., et al., 2021). Hem semptomatik hem de asemptomatik COVID-19 hastaları, enfeksiyonun yayılmasının başlıca kaynaklarıdır. Başka bir deyişle, enfeksiyon esas olarak solunum damlacıkları ve kapalı bir ortamda uzun süreler boyunca aerosol iletimi yoluyla yakın temasla yayılır (Cortellessa, G., et al., 2021). COVID-19 hastaları hakkında net kılavuzlar ve araştırmalar bulunmamaktadır (Stamn, T.A., et al., 2021). Biyokimyasal parametreler genellikle organların metabolik durumunu ve sağlığını izlemek için erken parametreler olarak değerlendirilir. COVID-19 hastalarında bu parametrelerin ölçümü, hastalığın sonuçlarıyla ilgili değerli bilgiler elde etmek için çok önemlidir (Statsenko, Y., et al., 2021).

Çalışmamızda ülkemizdeki bir üniversite hastanesindeki COVID-19 hastalarının, salgının ortalarındaki altı ay boyunca retrospektif olarak biyokimyasal parametrelerini ve sonuçlarını tanımladık. Genel olarak, bu çalışmaya COVID-19'lu toplam 366 hasta dahil edildi. Tüm hastalarda laboratuvar değerlerinin profili izlendi. Bulgularımız, üre, CK ve LDH'nin hastalığın sonuçlarını tahmin etmede belirli avantajlara sahip olduğunu gösterdi. Gerçekten de üre, CK ve özellikle LDH düzeyleri arttıkça ölüm oranı arttı. Bu bağlamda, benzer makalelerde olduğu gibi LDH ≥ 280 U/L'nin çok kötü bir sonucu ve prognozu vardı, böylece hastaların genel durumları kötüleştiğinde, biyokimyasal parametrelerin, özellikle LDH'nin değerleri önemli ölçüde arttı. LDH düzeyi 280 U/L'den yüksek olan hastalarda ölüm oranı özellikle yüksekti (Mir, M.S., et al., 2021).

Bu nedenle, LDH değerlerinin erken tespiti büyük bir prognostik değere sahiptir. Bu bağlamda, Dang Wang ve arkadaşları, LDH gibi bazı biyokimyasal parametrelerin COVID-19 hastalarında prognostik bir belirteç olarak değerlendirilebileceğini öne sürmüşlerdir. Bu, bizim sonuçlarımızla da

tutarlıdır (Mir, M.S. et al., 2021, Wang, D., et al., 2020). Verilerimiz, toplam ölümlerin (n = 43) 20'sinde anormal CK ve 36'sında anormal LDH olduğunu göstermiştir. Bu verilerde Deng ve arkadaşlarının sistematik ve meta-analiz incelemesiyle tutarlıdır; CK düzeylerinin hastaların %13'ünde anormal olduğunu ve hastaların %52'sinde yüksek LDH düzeyine sahip olduğunu göstermişlerdir (Deng, X., et al., 2020).

Ancak, sonuçlarımız COVID-19 hastalarında Cr düzeylerinin azaldığını gösterirken, Deng ve arkadaşları COVID-19 hastalarının %8'inde Cr düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir (Deng, X., et al., 2020). Ayrıca, retrospektif bir çalışmada, 100 COVID-19 hastasının 35'inde (%35) serum üre azotu (SUN) ve Cr düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (Mahmoudi, H., et al., 2020). İlişkili sonuçlarımız çalışmamızın küçük örneklem büyüklüğünden kaynaklanıyor olabilir ve daha fazla çalışma ile doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamız, COVID-19 hastalarının çeşitli organların işlev bozukluğunu gösterebilecek farklı düzeylerde değişmiş biyokimyasal parametrelere sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, LDH gibi biyokimyasal belirteçler COVID-19 hastalarının izlenmesinde kullanılabilir ve hastalığın şiddetini ve sonucunu yansıtabilir. Dahası, verilerimiz biyokimyasal değerlerin diğer çalışmalarda da gösterilen referans değerlerden farklı olduğunu göstermiştir (Yağcı, S. et al., 2021, Huang, D., et al., 2021). Mevcut çalışma ayrıca, diğer etkileyen koşullar dikkate alınmadığında yaşın hastalık sonucunu etkilediğini göstermiştir.

Beklendiği gibi, en yüksek ölüm oranı ≥ 60 yaş hastalarda tespit edildi. Gerçekten de 60 yaş üstü ölen hastaların oranı fazlayken, genel ölüm oranı ülkeler arasında değişti (Letelier, P., et al., 2021). En düşük ölüm oranı ≥ 80 yaş hastalarda Çin'de (%3,1) gözlemlendi ve en yüksek oranlar New York Eyaleti'nde (%20,99) ve Birleşik Krallık'ta (%20,8) gözlemlendi (Letelier, P., et al., 2021). Verilerimiz, ülkemizde ≥ 60 yaş hastalarda ölüm oranının diğer ülkelerle karşılaştırıldığında benzer olduğunu ve bu hastaların önleyici tedbirler konusunda önceliklendirilmesi gerektiğini gösterdi. Çalışmamızın bazı bariz sınırlamaları vardı. Veri çıkarma süresi ve hasta sayısı sınırlıydı ayrıca hastaların klinik öyküsü ve diğer laboratuvar testleri eksikti.

5. SONUÇ

Biyokimyasal parametrelerin etkisi, COVID-19'un uygun yönetiminde sonuçları değerlendirmek için çok önemlidir. Bu biyokimyasal faktörlerdeki değişiklikler COVID-19 progresyonunu ve ölüm riskini gösterir. Üre, CK ve LDH düzeylerindeki artışlar, şiddetli COVID-19'un öngörücüleridir.

Biyokimyasal parametreler göz önüne alındığında >60 yaş hastalarda LDH >240 U/L'nin COVID-19'un mortal seyri ile alakalı olabilir. Biyokimyasal parametreler, COVID-19 hastalarındaki dinamik varyasyonların değerlendirilmesinde de etkilidir. Bu nedenle, biyokimyasal parametrelerin ve takviyeli LDH'nin COVID-19 sonucunun değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini öngörebiliriz. Bu göstergeleri değerlendirerek ve bunların demografik özelliklerle (yaş ve cinsiyet gibi) ilişkisini kullanarak COVID-19'un seyri hakkında daha net öngörülerde bulunabileceği kanaatindeyiz.

Çıkar Çatışması : Makalede hiçbir suç unsuruna veya kanuna aykırı ifadeye yer verilmemiş, araştırma yapılırken araştırma ve yayın etiğine uygun hareket edilmiştir. Çalışmamız, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından 2021/42 tarih ve sayı ile onaylandı.

KAYNAKLAR

- Bennett, S., Tafuro, J., Mayer, J., Darlington, D., Wong, C.W., Muntean, E.A., et al. (2021). Clinical features and outcomes of adults with coronavirus disease 2019: A systematic review and pooled analysis of the literature. *Int. J. Clin. Pract*, 75(3).
- Choi, H., Chatterjee, P., Coppin, J.D., Martel, J.A., Hwang, M., Jinadatha, C., et al. (2021). Current understanding of the surface contamination and contact transmission of SARS-CoV-2 in healthcare settings. *Environ. Chem. Lett*, 1–10.
- Ciaccio, M., Agnello, L. (2020). Biochemical biomarkers alterations in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis* (Berlin, Germany) 7(4), 365–372.
- Cortellessa, G., Stabile, L., Arpino, F., Faleiros, D.E., Bos, Wvd., Morawska, L., et al. (2021). Close contact risk assessment for SARS-CoV-2 infection. ArXiv preprint arXiv:210410934.
- Deng, X., Liu, B., Li, J., Zhang, J., Zhao, Y., Xu, K. (2020). Blood biochemical characteristics of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systemic review and meta-analysis, 1.
- Gao, Y.d., Ding, M., Dong, X., Ji, Zhang, Kursat, Azkur A., Azkur, D., et al. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 76(2), 428–455.
- Guan, W.J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang, W.H., Ou, C.Q., He, J.X., et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med*, 382(18), 1708–1720.
- Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W.H., Ou, C.Q., He, J.X., et al. (2020). Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv*, 382(18), 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Huang, D., Yang, H., Yu, H., Wang, T., Chen, Z., Yao, R., et al. (2021). Diagnostic value of hematological and biochemical parameters combinations for predicting coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected patients. *Am. J. Med. Sci*, 362(4), 387–395. doi: 10.1016/j.amjms.2021.04.006.

- Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J., Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 55(3).
- Letelier, P., Encina, N., Morales, P., Riffo, A., Silva, H., Riquelme, I., et al. (2021). Role of biochemical markers in the monitoring of COVID-19 patients. *J. Med. Biochem*, 40(2):115.
- Mahmoudi H., Alikhani M.Y., Taheri N.M., Behzadi A. 2020. Assessment of changes in blood urea and creatinine levels in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).
- Mir, S.M, Tahamtan, A., Nikoo, H.R, Arabi, M.S, Moradi, A.W., Ardakanian, S., Tabarraei, A. (2022). Evaluation of biochemical characteristics of 183 COVID-19 patients: A retrospective study. *Gene Rep.* 2022 Mar, 26, 101448. doi: 10.1016/j.genrep.2021.101448. Epub 2021 Nov 27. PMID: 34869941; PMCID: PMC8626347.
- Petrosino, F., Mukherjee, D., Coppola, G., Gaudio, M.T., Curcio, S., Calabro, V., et al. (2021). Transmission of SARS-Cov-2 and other enveloped viruses to the environment through protective gear: a brief review. *Euro-Mediterr. J. Environ. Integr*, 6(2),1–13.
- Stamm, T.A., Andrews, M.R., Mosor, E., Ritschl, V., Li, L.C., Ma, J.K., et al. (2021). The methodological quality is insufficient in clinical practice guidelines in the context of COVID-19: Systematic review. *J. Clin. Epidemiol*, 135, 125–135. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.005.
- Statsenko, Y., Al, Zahmi F., Habuza, T., Neidl-Van, Gorkom K., Zaki, N. (2021). Prediction of COVID-19 severity using laboratory findings on admission: Informative values, thresholds, ML model performance. *BMJ Open*. 2021, 11(2).
- To, K.K.W., Tsang, O.T.Y., Yip, C.C.Y., Chan, K. H., Wu, T.C., Chan, J.M.C., et al. (2020). Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin. Infect. Dis*, 71(15), 841–843.
- Wang, D., Li, R., Wang, J., Jiang, Q., Gao, C., Yang, J., et al. (2020). Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: A descriptive study. *BMC Infect. Dis*, 20(1), 1–9.

- Yağcı, S., Serin, E., Acicbe, Ö., Zeren, M.İ., Odabaşı, M.S. (2021). The relationship between serum erythropoietin, hepcidin, and haptoglobin levels with disease severity and other biochemical values in patients with COVID-19. *Int. J. Lab. Hematol*, 43(1),142–151. doi: 10.1111/ijlh.13479.
- Yang, W., Cao, Q., Qin, L., Wang, X., Cheng, Z., Pan, A., et al. (2020). Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J. Infect*, 80(4), 388–393.
- Zaki, N., Alashwal, H., Ibrahim, S. (2020). Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes Metab. Syndr*, 14(5), 1133–1142.
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., et al. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273.