







Nötrofil/Lenfosit Oranının COVID-19’da Mortaliteyi Belirlemedeki Rolü

The role of Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Determining COVID-19 Mortality

 ¹Murat YILDIZ
 ¹Melahat UZEL ŞENER
 ¹Suna KAVURGACI
 ¹Ayperi ÖZTÜRK
 ¹Figen Ergür ÖZTÜRK
 ²Tuğba ÇİÇEK

¹Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Pulmonology, Ankara Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

²Konya Numune Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Department of Pulmonology, Konya Numune Hospital, Konya, Turkey

ORCID ID

MY : 0000-0002-9625-9994
MUŞ : 0000-0001-8309-9517
SK : 0000-0002-5856-4891
AÖ : 0000-0003-0692-4784
FEÖ : 0000-0003-1915-714X
TÇ : 0000-0002-1049-6877



ÖZ

Amaç: Koronavirüs hastalığı (COVID-19)’nda tanısal hematolojik parametreler belirlendi. Yapılan çalışmalarda, COVID-19 hastalarında nötrofil/lenfosit oranı (NLR)’nin hastalığın şiddetini ve mortalitesini göstermede önemli bir belirteç olduğu belirtildi. Bu çalışmanın amacı, ucuz, kolay ölçülebilir ve tekrarlanabilir bir test olan NLR’nin kritik hastaların ayırımında kullanılabilirliğini tespit etmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde yapıldı. Çalışmaya, 01 Eylül 2020–01 Ekim 2020 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve COVID-19 tanısı alarak servis yatışı gerektiren hastalar dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların (n=360) yaş ortalaması 62,27±14,09 yıl, hastane takiplerinde vefat eden hastaların (n=42) yaş ortalaması 69,95±12,48 yıl, taburcu edilen hastaların (n=318) yaş ortalaması 61,25±13,99 yıl idi. Bu sonuçlara göre, vefat eden hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,001). Çok değişkenli regresyon analizinde yaş, başvuru oksijen satürasyonu ve hemoglobin düzeyi mortalitenin bağımsız öngörücüleri olarak saptandı. ROC analizinde, NLR için işlem karakteristik eğrisi altında kalan alan 0,739 (%95 CI: 0,665–0,813) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). NLR için cut-off değeri 5,688 sınır değer kabul edildiğinde, %66,7 duyarlılık, %66,4 özgüllük ile mortaliteyi öngördü. NLR için cut-off değeri 5,688 sınır değer kabul edildiğinde, > 5,688 olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek C-reaktif protein, D-dimer, ferritin ve troponin değerleri mevcutken, ileri oksijen tedavi ihtiyacı ve mortalite oranı da yine bu grupta daha fazla idi.

Sonuç: NLR’nin COVID-19 hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde tam kan sayımı parametrelerinden kolaylıkla hesaplanabilmesi gibi önemli avantajı vardır, tüm hastanelerde bulunabilir ve kısa sürede sonuç verebilir. Bu avantajlar, klinisyenlerin COVID-19 hastalarının yönetiminde farkındalıklarının artmasına ve karar vermelerine yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, mortalite, nötrofil/lenfosit oranı.

Cite this article as: Yıldız M, Uzel Şener M, Kavurgacı S, Öztürk A, Öztürk FE, Çiçek T. Nötrofil/Lenfosit Oranının COVID-19’da Mortaliteyi Belirlemedeki Rolü. Journal of Izmir Chest Hospital 2021;36(1):7–13.

Geliş (Received): September 06, 2021 **Kabul (Accepted):** February 16, 2022 **Çevrimiçi (Online):** April 25, 2022

Sorumlu yazar (Correspondence author): Murat YILDIZ, MD. Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Turkey.

Tel: +90 554 844 13 05 **e-mail:** drmuratyildiz85@gmail.com

© Copyright 2022 by Journal of Izmir Chest Hospital - Available online at www.ighdergisi.org

ABSTRACT

Objective: A few diagnostic hematological parameters have been determined in COVID-19 disease. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) was shown as a significant marker in indicating the severity of the disease and mortality in COVID-19 in several studies. We were aimed to determine the use of NLR to distinguish critically ill patients in this study.

Material and Methods: A total of 360 patients who were diagnosed COVID-19 and required hospitalization through September 1, 2020–October 1, 2020, in the Ankara Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital were included in the study.

Results: The mean age of all (n=360), dead (n=42), and alive (n=318) patients included in the study was 62.27±14.09, 69.95±12.48, and 61.25±13.99 years, respectively. The mean age of died patients was higher statistically (p<0.001). In multivariate regression analysis, age, admission oxygen saturation, and hemoglobin levels were found to be independent predictors of mortality. In receiver operating characteristic analysis, the area under the operating characteristic curve for NLR was calculated as 0.739 (95%CI: 0.665–0.813). The cutoff value for NLR was detected as 5688 with 66.7% sensitivity and 66.4% specificity. Patients in higher NLR (>5.688) group had statistically significantly higher C-reactive protein, D-dimer, ferritin, and troponin values, while the need for advanced oxygen therapy and the mortality rate were also higher in this group.

Conclusion: NLR has important advantages of being easily calculated from the complete blood count, can be found in all hospitals and resulted shortly. These advantages can help clinicians increase their awareness in the management of their COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, mortality, neutrophil-lymphocyte ratio.

GİRİŞ

Koronavirüs hastalığı (COVID-19), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu küresel bir pandemi-dir. Hastalık olguların %80'inde hafif/orta klinik tabloyla seyretmesine rağmen, %20 olguda ağır ve yoğun bakım gerektiren kritik hastalık tablosuna neden olmaktadır.^[1] COVID-19 hastalığında tanısal hematolojik parametreler belirlenmiştir. Tanımlanan parametreler arasında lenfopeni, lökositoz, nötrofil, trombositopeni, D-dimer yüksekliği, C-reaktif protein (CRP) yüksekliği, protrombin zamanı/uluslararası düzeltme oranı (PT/INR) yüksekliği, troponin artışı, laktat dehidrojenaz (LDH) yüksekliği ve ferritin yüksekliği vardır.^[2,3] Laboratuvar bulgularının en önemli katkılarından biri de COVID-19'un evrenmesini, prognozunu ve terapötik izlenmesini kapsar. Tanıda en sık lenfopeni, trombositopeni ve lökopeni görülür. Yapılan çalışmalarda, COVID-19 hastalarında nötrofil/lenfosit oranı (NLR)'nin hastalığın şiddetini ve mortalitesini göstermede önemli bir belirteç olduğu belirtildi.^[4,5]

Nötrofil ve lenfosit sayımları, hastanede rutin olarak yapılan tam kan sayımı incelemesi ile elde edilir. Semptomların başlamasından yaklaşık 7–14 gün sonra, sitokin fırtınası olarak bilinen inflamatuvar mediyatörlerin ve sitokinlerin salınımı ile sistemik inflamasyon meydana gelir.^[6] Mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle rutin olarak yapılan bir kan testinden kolayca hesaplanan NLR, hücrel immün ve sistemik inflamatuvar yanıt hakkında fikir

veren, kolay elde edilebilen, ucuz bir parametredir. Ayrıca inflamatuvar yanıt, nötrofilleri ve lenfosit apoptozunu da uyarabilir. Bu bağışıklık sistemi dzensizliği virüsün neden olduğu hastalık şiddetinin bir belirteci olarak kullanılabilir.^[7,8] Özellikle ağır pnömoni olgularında NLR takibinin aşırı tetiklenmiş immün sistemin neden olduğu "sitokin fırtınası" ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'na gidiş konusunda yararlı olduğu gösterildi.^[9]

Bu çalışmada, ucuz, kolay ölçülebilir ve tekrarlanabilir bir test olan NLR'nin kritik hastaların ayırımında kullanılabilirliğini tespit etmek amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. Çalışmaya 01 Eylül 2020–01 Ekim 2020 tarihleri arasında hastanemize başvuran ve COVID-19 tanısı alarak servis yatışı gerektiren hastalar dahil edildi. COVID-19 tanısı gerçek zamanlı revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testiyle konuldu. COVID-19 şüphesiyle yapılan RT-PCR testi pozitif saptanan, sistemde toraks bilgisayarlı tomografi ve/veya PA akciğer grafilerine ulaşılan, 18 yaş üstü, araştırılan kriterlere dosya veya bilgisayar ortamında eksiksiz ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. On sekiz yaşından küçük, sistemde PA akciğer grafisi ve/veya toraks bilgisayarlı tomografi gö-

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve mortalite durumuna göre karşılaştırılmaları

Değişkenler	Tüm hastalar (n=360)	Hastanede vefat eden hastalar (n=42)	Hastaneden taburcu edilen hastalar (n=318)	p
Yaş (yıl)	62,27±14,09	69,95±12,48	61,25±13,99	<0,001
Cinsiyet (erkek), n (%)	228 (63,3)	32 (76,2)	196 (61,6)	0,095
BKİ (kg/m ²)	28,60 (26,20–31,59)	27,85 (23,70–31,06)	28,60 (26,30–31,60)	0,084
Hipertansiyon, n (%)	150 (41,7)	21 (50)	129 (40,6)	0,318
Diabetes mellitus, n (%)	104 (28,9)	12 (28,6)	92 (28,9)	AD
KAH, n (%)	61 (16,9)	7 (16,7)	54 (17)	AD
KOAH, n (%)	51 (14,2)	15 (35,7)	36 (11,3)	<0,001
Astım, n (%)	25 (6,9)	4 (9,5)	21 (6,6)	0,514
Böbrek yetmezliği (kreatinin≥2 mg/dL), n (%)	16 (4,4)	6 (14,3)	10 (3,1)	0,006
SpO ₂ (%)	90 (83–94)	80 (74,50–84,25)	90 (85–94)	<0,001
Hemoglobin (g/dL)	13,60±1,93	12,78±2,41	13,71±1,83	0,019
Toplam beyaz küre hücre sayısı (×10 ⁹ /L)	6,80 (5,04–9,07)	7,61 (5,40–11,14)	6,74 (4,95–8,81)	0,05
Nötrofil sayısı (×10 ⁹ /L)	5,08 (3,39–7,05)	6,08 (4,29–8,94)	4,85 (3,35–6,78)	0,007
Lenfosit sayısı (×10 ⁹ /L)	1,05 (0,74–1,53)	0,74 (0,53–1,08)	1,1 (0,8–1,61)	<0,001
NLR	4,59 (2,70–7,71)	7,51 (5,23–15,31)	4,45 (2,56–6,93)	<0,001
NLR≥5,688, n (%)	135 (37,5)	28 (66,7)	107 (33,6)	<0,001
Platelet sayısı (×10 ⁹ /L)	208 (162,75–285,75)	194,50 (135,50–261,75)	209 (166–288)	0,176
Kreatinin	0,99 (0,82–1,19)	1,18 (0,79–1,56)	0,98 (0,82–1,16)	0,017
AST (IU/L)	34 (23,25–50,75)	45 (30,5–56)	33 (23–49)	0,003
ALT (IU/L)	27 (18–41)	30 (19,75–46)	26 (17–40)	0,27
CRP	86 (29,51–138,52)	131,29 (50,5–177,5)	81,24 (29–132)	0,005
D-dimer	800 (460–1615)	1480 (640–2162,5)	750 (450–1580)	0,008
Ferritin	336,60 (163,48–652,43)	443,55 (277,43–831,80)	312,75 (147,10–614,25)	0,068
Troponin	7,62 (3,81–18,33)	20,04 (10,18–50,12)	7,06 (3,50–15,13)	<0,001

P<0,05 anlamlı kabul edilmiş olup koyu renkli olarak belirtilmiştir. Normal dağılan veriler: Ortalama±standart sapma ve normal olmayan dağılanlar ise Median (Q1-Q3) olarak verilmiştir. BKİ: Beden kitle indeksi, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SpO₂: Kandaki oksijen saturasyonu, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, AD: Anlamlı değil.

rüntülerine ulaşamayan, araştırılan kriterlere dosya veya bilgisayar ortamında ulaşamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların yaş, cinsiyet, ek hastalık ve laboratuvar bulguları kaydedildi. 01 Eylül 2020–01 Ekim 2020 tarihleri arasında COVID-19 tanısıyla yatan hastalarda yaş grupları, ek hastalık ve yatış laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Yatış süresi boyunca mortalite açısından fark değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Windows için SPSS sürüm 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) programıyla yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogrov-Smirnov testiyle incelendi. Sürekli değişkenler eğer normal dağılıyorsa ortalama±standart sapma, normal dağılmıyorsa ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak, kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin kıyaslanması ki-kare testiyle, sürekli değişkenlerin karşılaştırılması ise

Student-t testi ve Mann-Whitney U testiyle yapıldı. NLR'nin, COVID-19 hastalarında mortaliteyi tahmin etmede en uygun eşik değerinin (cut-off) belirlenmesi için "Receiver Operating Characteristic (ROC)" eğrisi kullanıldı. COVID-19 hastalarındaki mortalitenin bağımsız öngördürücülerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 360 hastanın demografik özellikleri sağkalm durumlarına göre karşılaştırılarak Tablo 1'de özetlendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 62,27±14,09 yıl, hastane takiplerinde vefat eden hastaların (n=42) yaş ortalaması 69,95±12,48 yıl, taburcu edilen hastaların (n=318) yaş ortalaması 61,25±13,99 yıl idi. Bu sonuçlara göre, vefat eden hastaların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0,001).

Tablo 2: Tek değişkenli ve çok değişkenli analizde bağımsız mortalite öngörücüleri

Değişkenler	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	HR	%95 CI	p	HR	%95 CI	p
Yaş	1,05	1,023–1,077	<0,001	1,046	1,004–1,089	0,032
KOAH	4,352	2,118–8,942	<0,001	2,535	0,932–6,899	0,069
Böbrek yetmezliği (kreatinin \geq 2 mg/dL)	5,133	1,762–14,956	0,003	4,261	0,422–43,001	0,219
SpO ₂ (%)	0,88	0,845–0,916	<0,001	0,885	0,844–0,928	<0,001
Hemoglobin	0,78	0,656–0,92	0,003	0,724	0,580–0,903	0,004
Nötrofil sayısı ($\times 10^9/L$)	1	1–1	<0,001	–	–	–
Lenfosit sayısı ($\times 10^9/L$)	0,999	0,998–0,999	0,001	–	–	–
NLR	1,078	1,038–1,119	<0,001	1,007	0,959–1,057	0,772
NLR \geq 5,688	3,944	1,993–7,804	<0,001	1,691	0,757–4,975	0,34
Kreatinin	1,869	1,125–3,103	0,016	0,895	0,322–2,485	0,831
AST	1,011	1,003–1,019	0,007	1,01	0,998–1,023	0,095
CRP	1,005	1,002–1,009	0,003	1,002	0,997–1,008	0,464
D-dimer	1	1–1	0,028	–	–	–
Troponin	1,007	1–1,014	0,041	1,003	0,997–1,01	0,312

P<0,05 anlamlı kabul edilmiş olup koyu renkli olarak belirtilmiştir. HR: Hazard oranı, CI: Güven aralığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SpO₂: Kandaki oksijen satürasyonu, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein.

Çalışmaya alınan hastaların 228'i (%63,3), vefat eden hastaların 32'si (%76,2) erkekti. Hastalarda en sık hipertansiyon (%41,7), diabetes mellitus (%28,9), koroner arter hastalığı (%16,9) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) (%14,2) mevcuttu. Taburcu edilen ve hastane takiplerinde vefat eden hastaların komorbiditelerine göre karşılaştırıldığında KOAH'ı olan hastalarda mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (p<0,001). Ayrıca Tablo 1'de vefat eden ve taburcu edilen hastaların laboratuvar sonuçları da karşılaştırıldı. Buna göre vefat eden hasta grubunda kreatinin, nötrofil sayısı, NLR, aspartat aminotransferaz, CRP, D-dimer ve troponin düzeyi taburcu edilen hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek iken (p=0,017, p=0,007, p<0,001, p=0,003, p=0,005, p=0,008, p<0,001), yatış oksijen satürasyonu, hemoglobin ve lenfosit sayısı ise istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü (p<0,001, p=0,019, p<0,001).

Çok değişkenli regresyon analizinde yaş, başvuru oksijen satürasyonu ve hemoglobin düzeyi mortalitenin bağımsız öngörücüleri olarak saptandı (Tablo 2). Bu analize göre, ileri yaştaki hastaların mortalite oranı önemli ölçüde daha yüksekti (p=0,032). Daha düşük oksijen satürasyonuna ve daha düşük hemoglobin değerine sahip olan hastalarda mortalite oranı belirgin olarak daha yüksek tespit edildi (p<0,001, p=0,004). Her ne kadar Tablo 1'de tek değişkenli analizde mortalite olan ve olmayan gruplar arasında "kategorik NLR" açısından anlamlı fark olsa da çok değişkenli analiz sonucunda anlamlı fark bulunmadı.

Çok değişkenli analiz sonucunda;

- İleri yaş
- Hipoksi
- Anemi

Mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak öne çıktı.

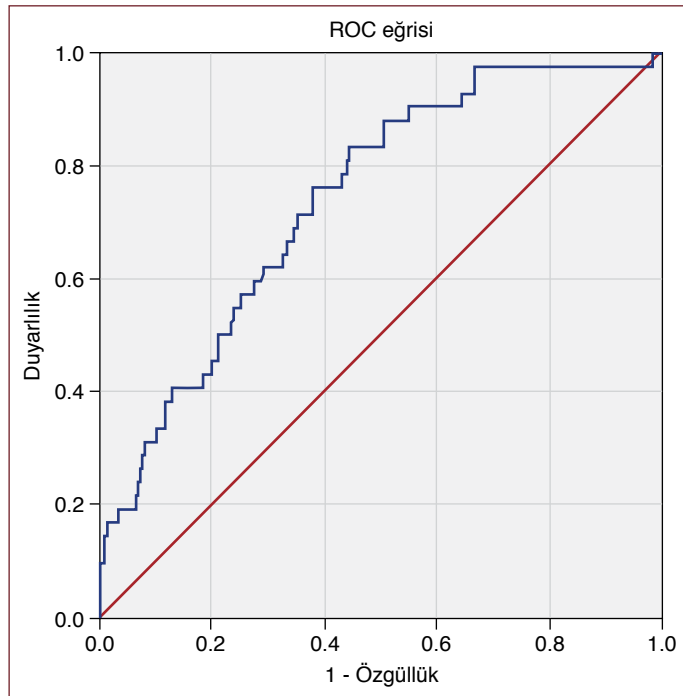
ROC analizinde, NLR için işlem karakteristik eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,739 (%95 CI: 0,665–0,813) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). "Bu test için cut-off değeri olarak hangi değer alınmalı?" sorusunun yanıtını vermek için, analiz sonucunda verilen her bir duyarlılık ve özgüllük değerleri incelendi ve optimum noktalar seçildi. NLR için cut-off değeri 5,688 sınır değer kabul edildiğinde, %66,7 duyarlılık, %66,4 özgüllük ile mortaliteyi öngördü (Şekil 1).

NLR için cut-off değeri 5,688 sınır değer kabul edildiğinde, >5,688 olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek CRP, D-dimer, ferritin ve troponin değerleri mevcutken ileri oksijen tedavisi ihtiyacı ve mortalite oranı da yine bu grupta daha fazla idi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışma ile NLR gibi basit, tekrar edilebilir, ucuz ve pratik bir testin COVID-19 hastalığının prognoz takibinde kolaylıkla ve güvenilir olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Aralık 2019 tarihinden bu yana COVID-19'un takibinde duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir laboratuvar testi hala mevcut değildir. Ancak bazı testlerin COVID-19 tanısı ve takibinde prognoz ve tedaviye yardımcı olabileceği gösterilmiştir. Bu doğrultuda bazı hematolojik parametreler öne çıkmıştır. Bu hastalarda en sık görülen laboratuvar bulgusu lenfopenidir.^[10] Virüse karşı bağışıklık tepkisi, lenfosit fonksiyonuna bağlıdır. Sistemik inflamasyonda azalan CD4+ lenfosit sayısı sonucu hücresel bağışıklık baskılanabilir.^[11] Birçok çalışmada lenfopeni oranları %35–75 arasında tanımlanmıştır. Çin'de 1099 doğru-



Şekil 1: ROC analizinde NLR için elde edilen eğrinin altında kalan alan izlenmekte olup istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir.

ROC: Alıcı işletim karakteristiği, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı.

lanmış COVID-19 hastası ile yapılan bir araştırma, lenfopeninin hafif seyirli olgulara kıyasla ciddi olgularda daha belirgin olduğunu göstermiştir.^[1] Düşük lenfosit sayıları bağışıklık sisteminin bozulmasına neden olarak ağır COVID-19 hastalarında bakteriyel enfeksiyonların daha kolay ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.^[12] Nötrofiller, doku hasarına neden olabilen sitokinler üretmek için diğer hücrelerle etkileşime girebilir.^[13] Nötrofiller, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) ve lenfositler tarafından üretilen interlökin-6 gibi inflamatuvar faktörler tarafından indüklenebilir.^[14] Yüz elli beş COVID-19 hastası üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise ağır olgularda daha yüksek nötrofil seviyeleri olduğu tespit edilmiştir.^[15] Çoğu çalışmada, lenfosit sayısı $<1,0 \times 10^9/L$ 'nin altında tanımlanmıştır.^[16] Bu, doku hasarına ne-

den olabilen bir sitokin fırtınasını tetikleyen sistemik bir inflamatuvar reaksiyonun ortaya çıktığını gösterir.^[17]

NLR, tam kan sayımı değerlerine dayanan sistemik inflamasyonun bir göstergesidir. Genel olarak, kan nötrofil sayısı, inflamatuvar hastalığın ilerlemesiyle artar; ancak kaşeksi gibi belirli durumlarda, nötrofil sayısı artmaz ve hastalığın ilerlemesi değerlendirilirken “yanlış negatif” duruma neden olur. Lenfosit sayısı, bir hastanın bağışıklık durumunu yansıtır ve genellikle inflamatuvar hastalık ilerledikçe azalır; bununla birlikte bu azalma nispeten gecikir ve hastalığın ilerlemesini iyi yansıtmayabilir.^[18] Son zamanlarda, çalışmalar NLR'nin hasta sağkalımını tahmin etmede tek başına nötrofil sayısı veya lenfosit sayısından daha güvenilir olduğunu bildirmiştir.^[19] Forget ve ark.^[20] tarafından yapılan çalışmaya göre, geriatric olmayan ve sağlık problemi olmayan Belçikalı yetişkinlerde ortalama NLR'nin 1,65 olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, sağlıklı bir Güney Kore popülasyonundan (n=12.160) elde edilen veriler, tüm yaşlarda ortalama NLR'nin 1,65 olduğunu göstermiştir (erkek: 1,63, kadın: 1,66).^[21] Bu sonuçlar, NLR'nin farklı etnik kökenler arasında benzer olabileceğini ve sağlıklı hastalar için NLR'nin referans değerini 1,65 olarak önerilebileceğini göstermektedir. NLR bazı maligniteler için de prognostik skorlara dahil edilmiş ve yüksek NLR oranı çeşitli kanserlerde kötü prognostik gösterge olarak kabul edilmiştir.^[22,23]

Suastika ve ark.^[4] tarafından 411 COVID-19 hastasıyla yapılan çalışmada, ağır hastalarda NLR, ağır olmayan hastalara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada lökosit, mutlak nötrofil sayısı ve NLR'nin optimal cut-off değerleri sırasıyla $7,0 \times 10^3 \mu L$, $4,2 \times 10^3 \mu L$ ve $3,0 \times 10^3 \mu L$ olarak bulunmuştur. Bu değerlerin duyarlılık ve özgüllük sonuçları benzer şekilde Yang ve ark.^[24] tarafından yapılan çalışmada sırasıyla %88 ve %63,6 bulunmuştur. Sun ve ark.^[25] ile Yang ve ark.^[24] sırasıyla 3,3 ve 4,5'lik NLR için optimal cut-off değerlerini bulmuşlardır. Yang ve ark.^[24] tarafından yapılan çalışmada, NLR değeri 3,3 ve $>49,5$ yaşında hafif klinik semptomları olan hastaların %46,1 kadarının takiplerinde klinik durumlarının kötüleştiği gösterilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada; 61 COVID-19'lu hasta prospektif olarak değerlendirilmiş, ileri yaş ve NLR $\geq 3,13$ olan grupta ciddi hastalık ve yoğun bakıma yatışın anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış ve NLR'nin hastalıkla ilgili bağımsız risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür.^[4] Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak hastanede

Tablo 3: NLR $\geq 5,688$ ve $<5,688$ olan grupların klinik özellikleri ve laboratuvar bulgularına göre karşılaştırılması

Değişkenler	NLR $<5,688$ (n=225)	NLR $\geq 5,688$ (n=135)	p
CRP	56,90 (20,29–111,58)	130,03 (78–177)	<0,001
D-dimer	700 (430–1477,5)	1060 (510–1890)	0,011
Ferritin	272,75 (135,50–549,75)	465,25 (183,50–800,83)	0,003
Troponin	6,605 (3,567–13,892)	10,255 (4,562–25,092)	0,003
Hastanede yatış süresi, n (%)	6 (4–10)	7 (5–9)	0,27
İleri oksijen tedavisi ihtiyacı, n (%)	17 (7,6)	24 (17,8)	0,005
İleri medikal tedavi ihtiyacı, n (%)	31 (13,8)	24 (17,8)	0,384
Yoğun bakıma nakil, n (%)	11 (4,9)	12 (8,9)	0,201
Mortalite, n (%)	14 (6,2)	28 (20,7)	<0,001

P $<0,05$ anlamlı kabul edilmiş olup koyu renkli olarak belirtilmiştir. NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, CRP: C-reaktif protein.

takipleri sırasında vefat eden hastaların iyileşen hastalara göre lenfosit sayıları anlamlı derecede düşük iken, nötrofil sayıları ise yüksek bulunmuştur. Bununla beraber ölen hasta grubunda NLR değeri ortalama 7,51 iken, iyileşen grupta ise 4,45 idi. Çalışmamızda COVID-19 hastalarında tespit edilen 5,688'lik cut-off değerinin %66,7 duyarlılık ve %66,4 özgüllük oranlarıyla mortaliteyi öngördüğü gösterilmiştir. Sonuç olarak, bakteriyel enfeksiyonların şiddetini değerlendirmek için bir biyobelirteç olarak kullanılan NLR, COVID-19 hastalarında hastalık şiddetini değerlendirmek için de bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.^[26]

Çalışmanın tek merkezde, retrospektif ve nispeten küçük bir grupta yapılmış olması kısıtlılıkları olarak öne çıkmaktadır.

SONUÇ

NLR oranının COVID-19 hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde tam kan sayımı parametrelerinden kolaylıkla hesaplanabilmesi gibi önemli avantajı vardır, tüm hastanelerde bulunabilir ve kısa sürede sonuç verebilir. Bu avantajlar, klinisyenlerin COVID-19 hastalarının yönetiminde farkındalıklarının artmasına ve karar vermelerine yardımcı olabilir.

Disclosures

Ethics Committee Approval: The study was approved by The University of Health Sciences Ankara Atatürk Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital Medical Specialization Education Board granted approval for this study (date: 15/10/2020, number: 697).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – M.Y., M.U.Ş., S.K.; Design – M.Y., A.Ö., F.E.Ö., T.Ç.; Supervision – M.Y., M.U.Ş., A.Ö., T.Ç.; Fundings – M.Y., A.Ö., S.K., F.E.Ö.; Materials – M.Y., M.U.Ş., A.Ö.; Data Collection and/or Processing – M.Y., S.K., T.Ç., A.Ö.; Analysis and/or Interpretation – M.Y., S.K., T.Ç., A.Ö.; Literature Search – M.Y., M.U.Ş., F.E.Ö., A.Ö.; Writing – M.Y., A.Ö., S.K., T.Ç.; Critical Reviews – M.Y., A.Ö., M.U.Ş., T.Ç., S.K.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Kurul Onayı: Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu tarafından onaylandı (tarih: 15/10/2020, numara: 697).

Hakem değerlendirmesi: Dışarıdan hakemli.

Yazarlık Katkıları: Fikir – M.Y., M.U.Ş., S.K.; Tasarım – M.Y., A.Ö., F.E.Ö., T.Ç.; Denetmeler – M.Y., M.U.Ş., A.Ö., T.Ç.; Kaynaklar – M.Y., A.Ö., S.K., F.E.Ö.; Malzemeler – M.Y., M.U.Ş., A.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – M.Y., S.K., T.Ç., A.Ö.; Analiz ve/veya Yorum – M.Y., S.K., T.Ç., A.Ö.; Literatür Taraması – M.Y., M.U.Ş., F.E.Ö., A.Ö.; Yazıyı Yazan – M.Y., A.Ö., S.K., T.Ç.; Eleştirel İnceleme – M.Y., A.Ö., M.U.Ş., T.Ç., S.K.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.
- Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020;95:E131–4.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
- Suastika NKW, Suega K. Diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for assessing the disease severity in Covid-19 patients. *East J Med* 2021;26:199–203.
- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* 2020;18:206.
- Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:687–90.
- Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J Immunol* 2002;169:4288–97.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529–39.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, 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;180:934–43.
- Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020;95:E131–4.
- Menges T, Engel J, Welters I, Wagner RM, Little S, Ruwoldt R, et al. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: Association with posttraumatic complications. *Crit Care Med* 1999;27:733–40.
- 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;395:507–13.
- Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2003;6:283–7.
- Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park)* 2002;16:217–232.
- Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2021;73:e4208–13.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506.
- Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta* 2020;507:174–80.
- Vidal AC, Howard LE, de Hoedt A, Cooperberg MR, Kane CJ, Aronson WJ, et al. Neutrophil, lymphocyte and platelet counts, and risk of prostate cancer outcomes in white and black men: Results from the SEARCH database. *Cancer Causes Control* 2018;29:581–8.
- Kumarasamy C, Sabarimurugan S, Madurantakam RM, Lakhotiya K, Samiappan S, Baxi S, et al. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer-A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14834.
- Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What

- is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* 2017;10:12.
21. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e111138.
 22. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2013;39:534–40.
 23. 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;88:218–30.
 24. 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.
 25. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta* 2020;507:174–80.
 26. Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjørusen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection* 2017;45:299–307.