

COVID-19 Hastalarında Yoğun Bakım Ünitesine Kabul ve Mortaliteyi Öngörmeye Biyokimyasal Belirteçlerin Önemi Var mı?

Are Biochemical Markers Important in Predicting Intensive Care Unit Admission and Mortality in COVID-19 Patients?

İhsan Solmaz*, Songül Araç, Burhan Sami Kalın, Ömer Faruk Alakuş, Süleyman Özçaylak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Özet

Amaç: COVID-19 hastalığının klinik şiddetini belirlemede birçok biyokimyasal parametre çalışma konusu yapılmıştır. Bu çalışmada COVID-19 tanılı hastalarda, nötrofil-lenfosit oranı(NLO), trombosit-lenfosit oranı(TLO) ve lenfosit-C Reaktif protein oranının hastalığın şiddeti, yoğun bakıma yatış gereksinimi ve mortalite üzerine etkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde 1 Ağustos 2020-1 Aralık 2020 tarihleri arasında servis ve yoğun bakım ünitelerinde takip edilmiş ve laboratuvar ile tanısı onaylanmış COVID-19 hastaları retrospektif olarak tarandı. Elektronik medikal kayıtlardan hastaların demografik verileri ve laboratuvar değerleri kayıt edildi. Mortalite ve yoğun bakım ünitesi yatış gereksinimi açısından çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 1750 hasta dahil edildi. 151 (%8.62) hastada yoğun bakım ünitesinde takip ihtiyacı oldu. Sağ kalan ve vefat eden hastalar arasında yaş, nötrofil, lenfosit, C-Reaktif proteini(CRP), NLO, lenfosit CRP oranı, TLO, komorbidite ve hastane yatış gün sayısı değişkenleri açısından anlamlı olarak fark bulundu (hepsi için $p<0.05$). Yoğun bakım ünitesi yatış ihtiyacı olan ve olmayan hasta grupları arasında yaş, radyolojik tutulum, nötrofil, lenfosit, CRP, NLO, lenfosit CRP oranı, TLO, komorbidite ve hastaneye yatış gün sayısı açısından anlamlı fark gözlemlendi (hepsi için $p<0.05$).

Sonuç: Mortalite için risk faktörlerini belirlemede çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. Çoklu lojistik regresyon analizinde yaş, C-Reaktif proteini ve hasta yatış süresi mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, lenfosit C-Reaktif proteini oranı, nötrofil lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, yaş

Abstract

Objective: Many biochemical parameters have been studied in determining the clinical severity of COVID-19 disease. In this study, the effects of NLR, TLR and lymphocyte-CRP ratio on the severity of the disease, the need for intensive care and mortality were investigated in patients diagnosed with COVID-19.

Materials and Methods: COVID-19 patients who were followed up in service and intensive care units and whose diagnosis was confirmed by the laboratory at our hospital between August 1st 2020-December 1st 2020 were retrospectively screened. Demographic data and laboratory values of the patients were recorded from electronic medical records. multiple logistic regression analysis was performed in terms of mortality and need for intensive care unit treatment.

Results: A thousand seven hundred fifty patients were included in the study. 151 (8.62%) patients needed follow-up in the intensive care unit. While there was a significant difference between the survivor and non-survivor patients in terms of age, neutrophil, lymphocyte, CRP, NLR, lymphocyte CRP ratio, TLR, comorbidity and hospitalization days (for all $p < 0.05$). While there was a significant difference among the patient groups who need and do not need intensive care unit hospitalization in terms of in terms of age, radiological involvement, neutrophil, lymphocyte, CRP, NLR, lymphocyte CRP ratio, TLO, comorbidity and hospitalization days ($p < 0.05$ for all).

Conclusion: Multiple logistic regression analysis was performed to determine risk factors for mortality. In the multiple logistic regression analysis, age, C-Reactive protein, and length of stay hospital were determined as independent risk factors for mortality.

Key Words: COVID-19, lymphocyte C-Reactive protein ratio, neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, age

Giriş

Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkan ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)

tarafından mart ayında pandemi olarak kabul edilen SARS-CoV-2 (COVID-19) vakalarının sayısı dünya genelinde hızla artmaya devam etmektedir (1). 11 Aralık 2020 itibari ile DSÖ

*Sorumlu Yazar: İhsan Solmaz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi İç Hastalıkları Kliniği Kayapınar, Diyarbakır, Türkiye. E-mail: ihsan2157@gmail.com Tel: 533 654 2132 Orcid: İhsan Solmaz 0000-0002-6624-8063, Songül Araç 0000-0001-6830-3639, Burhan Sami Kalın 0000-0003-2624-6175, Ömer Faruk Alakuş 0000-0003-4039-1256, Süleyman Özçaylak 0000-0002-9231-3412

tarafından bildirilen enfekte olmuş COVID-19 hasta sayısı 68 milyonu ve ölüm sayısı ise bir milyon 570 bini geçmiştir (1). Klinik olarak COVID-19 vakalarının çoğu (%80) ya asemptomatik seyretmekte ya da hafif klinik seyir olarak izlenmektedir. Vakaların yaklaşık %13.8'inin hastanede ve %6.1'inin ise yoğun bakım ünitelerinde takibi gerekmektedir (2, 3). COVID-19, primer tutulum olarak akciğerleri hedef alırken

multi organ yetersizliğine de yol açabilir ve bu vakalarda ölümcül seyredebilir (4). Yapılan çalışmalarda, COVID-19 hastalarında yoğun bakım takibi gereksinimine ve mortaliteye neden olan sebepler gözlenmiştir (5). Hipertansiyon ve diyabetes mellitus gibi kronik hastalıklar, yaş, hastalığın şiddetini ve mortaliteyi arttıran komorbidit sebeplere dahil edilebilir (5).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Total n=1750 median (IQR)	Ex n=80 median (IQR)	Sağkalan n=1670 median (IQR)	p
Yaş, (y)	47 (34-60)	72 (64-80)	46 (34-59)	0.001
Erkek, n(%)	870 (49.7)	43 (53.8)	827 (49.5)	0.460
BT tutulumu	1399 (79.9)	70 (87.5)	1329 (79.6)	0.084
Nötrofil	4 (2.9-5.8)	6.9 (4-11)	4 (2.8-5.7)	0.001
Lenfosit	1.4 (1.1-2)	0.8 (0.7-1.4)	1.45 (1.07-1.9)	0.001
Trombosit	210 (170-258)	203 (172-282)	210 (170-257)	0.891
CRP	16 (3-51)	131 (67-193)	14 (3-45)	0.001
MPV	10 (9.4-10.8)	10.3 (9.4-11.3)	10.1 (9.4-10.8)	0.105
NLO	2.8 (1.9-4.5)	7.4 (4.1-12.8)	2.7 (1.8-4.2)	0.001
LCO	0.08 (0.02-0.42)	0.006 (0.003-0.02)	0.1 (0.03-0.5)	0.001
TLO	142 (109-197)	230 (145-357)	141 (108-191)	0.001
Komorbidite, n(%)	694 (39.7)	62 (77.5)	632 (37.8)	0.001
Hastane yatış süresi, (gün)	5 (3-8)	8 (5-13)	5 (3-7)	0.001

Kısaltmalar p: olasılık, IQR: çeyrekler arası aralık, BT: bilgisayarlı tomografi, CRP: C-Reaktif protein, MPV: ortalama trombosit volümü, NLO: nötrofil lenfosit oranı, LCO: lenfosit CRP oranı, TLO: trombosit lenfosit oranı.

Tablo 2: Yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı açısından hastaların özellikleri

Değişkenler	Total n=1750 median (IQR)	YBÜ ihtiyaç (+) n=151 median (IQR)	YBÜ ihtiyaç (-) n=1669 median (IQR)	p
Yaş, (y)	47 (34-60)	69 (57-77)	45 (33-58)	0.001
Erkek, n(%)	870 (49.7)	78 (51.7)	792(49.5)	0.618
BT tutulumu	1399 (79.9)	131 (86.8)	1268 (79.3)	0.029
Nötrofil	4 (2.9-5.8)	6 (3.9-10)	3.9 (2.8-5.6)	0.001
Lenfosit	1.4 (1.1-2)	0.96 (0.7-1.4)	1.46 (1.07-1.96)	0.001
Trombosit	210 (170-258)	204 (169-275)	210 (171-257)	0.779
CRP	16 (3-51)	101 (48-168)	13 (3-41)	0.001
MPV	10 (9.4-10.8)	10.2 (9.4-11)	10.1 (9.4-10.8)	0.395
NLO	2.8 (1.9-4.5)	5.8 (3.7-11.6)	2.6 (1.8-4.1)	0.001
LCO	0.08 (0.02-0.42)	0.01 (0.005-0.02)	0.1 (0.03-0.5)	0.001
TLO	142 (109-197)	230 (145-357)	140 (108-188)	0.001
Komorbidite, n(%)	694 (39.7)	111 (73.5)	583 (36.5)	0.001
Hastane yatış süresi, (gün)	5 (3-8)	10 (7-17)	5 (3-7)	0.001

Kısaltmalar p: olasılık, IQR: çeyrekler arası aralık, BT: bilgisayarlı tomografi, CRP: C-Reaktif protein, MPV: ortalama trombosit volümü, NLO: nötrofil Lenfosit oranı, LCO: lenfosit CRP oranı, TLO: trombosit lenfosit oranı.

COVID-19 hastalığının klinik şiddetini belirlemede birçok biyokimyasal parametre çalışma konusu yapılmıştır. C-Reaktif proteini (CRP), ferritin, laktat dehidrogenaz (LDH), nötrofil lenfosit oranı (NLO), lenfosit CRP oranı ve trombosit lenfosit oranı bu hasta grubu üzerinde klinik çalışmalar yapılmış parametrelerdendir (6-8). Literatürde farklı hastalıklar için bu biyokimyasal parametreler çalışılmıştır (9-11) ancak COVID-19 hastalığı için yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda, COVID-19 hastalığının seyrinde nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı (TLO) ve lenfosit-CRP oranının (LCO) hastalığın şiddeti, yoğun bakıma yatış gereksinimi ve mortalite üzerine etkileri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma retrospektif olarak 1 Ağustos 2020 ve 1 Aralık 2020 tarihleri arasında Hastanemizde COVID-19 nedeni ile servis ve yoğun bakımda tedavi altına alınmış olan hastaların Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden elde edilmiş verileri kullanılarak yapıldı. PCR (Polymerase Chain Reaction- Polimeraz Zincir Reaksiyonu) testi pozitif ve hastaneye yatırılmış hastaların demografik verileri ve laboratuvar değerleri kayıt edildi. Sağlık bakanlığının Covid-19 hasta yönetim rehberindeki; Ateş ve solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan hastalardan; • Solunum sayısı ≥ 30 /dk ve/veya • Ağır solunum sıkıntısı (dispne, ekstra solunum kaslarının kullanımı) ve/veya • Oda havasında oksijen saturasyonu < 90 (oksijen alan hastada $PaO_2/FiO_2 \leq 300$) ve invaziv ve non-invaziv solunum cihaz ihtiyacı olan hastalar yoğun bakıma alındı. Bu kriterlerin dışında kalan hastalar klinik servislere yatırıldı. Hastaların öz geçmişi sorgusunda tesbit edilen hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, astım ve koah (kronik obstruktif akciğer hastalığı) benzeri kronik hastalıklar komorbidite durum olarak kayıt edildi. Hastaların hemogram ve biyokimyasal parametreleri, CRP, ferritin ve d-dimeri içeren prognostik faktörleri, yoğun bakım ünitesinde takip gereksinimi, çekilen bilgisayarlı göğüs tomografi ve akciğer grafisinde COVID-19 hastalığına yönelik tutulumunun olup olmadığı ve prognozu değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel değerlendirme, Windows için SPSS 22 (IBM SPSS Inc., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. İki grubun karşılaştırılmasında verilerin normal dağılım analizi

Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Sayısal değişkenler arasında normal dağılım göstermeyenler Mann Whitney U testi ve kategorik verilerin karşılaştırılması pearson ki-kare testi ile analiz edildi. Mortalite açısından bağımsız risk faktörlerinin incelenmesinde çoklu lojistik regresyon analiz testi yapıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Etik Onay: Bu çalışmanın etik kurul onamı, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulundan 632 sayı ve 15.01.2021 tarihi ile alınmıştır. Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi tarafından belirtilen etik kurallara uyulmuştur.

Bulgular

Çalışmaya 1750 hasta dahil edildi. Hastaların 870' i (%49.7) erkekti. Yaş ortalaması 47(34-60) idi. Hastaların 694' ünde (%39.7) komorbidite durum tesbit edildi. 1399 (%79.9) hastada radyolojik olarak COVID-19 ile uyumlu akciğer tutulum bulguları var idi. 151 (%8.62) hastada yoğun bakım ünitesi takip ihtiyacı oldu. Yoğun bakım ünitesine alınan hastalardan 80 'i (%4.57) vefat etti. Hastanede medyan yatış süresi, yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda 8 (5-13) gün iken klinik servislerde takip edilen hastalarda ise 5 (3-7) gün idi. Sağ kalan ve vefat eden hastalar arasında bakılan yaş, nötrofil, lenfosit, CRP, NLO, LCO, TLO, komorbidite ve hastane yatış gün sayısı değişkenleri açısından anlamlı olarak fark bulunur iken (hepsi için $p < 0.05$), BT tutulumu, trombosit ve MPV değişkenleri için anlamlı fark tespit edilemedi (hepsi için $p > 0.05$) (Tablo-1). Hastaların 151(%8.62) 'inde yoğun bakım ünitesi takip ihtiyacı oldu. Yoğun bakım ünitesi hastalarının medyan yaş değeri 69 (57-77) idi. Hastaların 78 (51.7)' i erkek idi. Hastaların 111 (%73.5)' inde komorbidite tesbit edildi. Yoğun bakım ünitesi yatış ihtiyacı olan ve olmayan hasta grupları arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada yaş, radyolojik tutulum, nötrofil, lenfosit, CRP, NLO, LCO, TLO, komorbidite ve hastaneye yatış gün sayısı açısından anlamlı fark gözlenir iken (hepsi için $p < 0.05$), trombosit ve MPV açısından anlamlı fark tespit edilemedi (hepsi için $p > 0.05$) (Tablo-2). Mortalite için risk faktörlerini belirlemede çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. Yapılan analizde yaş ($p=0,001$, OR: 0,928(0.909-0.948)), CRP ($p=0,001$, OR: 0,985(0.982-0.989)) ve hasta yatış süresi ($p=0,008$,

OR: 0,953(0.920-0.988)) bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi (Tablo-3). Yoğun bakım ünitesi yatış ihtiyacı açısından risk faktörlerini belirlemede çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı. Yapılan

analizde yaş ($p=0,001$, OR: 1,045(1.030-1.060)), CRP ($p=0,001$, OR: 1,011(1.007-1.014)), NLO ($p=0,049$, OR: 1,085(1.000-1.176)) ve hasta yatış

Tablo 3: Mortalite için risk faktörlerini belirlemede çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Beta	Standart hata	p	Odds oranı	%95 Güven aralığı
Yaş	-0.075	0.011	0.001	0.928	0.909-0.948
Nötrofil	-0.013	0.036	0.713	0.987	0.919-1.059
Lenfosit	-0.032	0.029	0.273	0.969	0.915-1.025
CRP	-0.015	0.002	0.001	0.985	0.982-0.989
NLO	-0.005	0.036	0.878	0.995	0.928-1.066
LCO	0.101	0.203	0.619	1.106	0.743-1.648
TLO	-0.001	0.001	0.179	0.999	0.997-1.001
Komorbidite	-0.161	0.339	0.635	0.851	0.438-1.655
Hastane yatış süresi	-0.048	0.018	0.008	0.953	0.920-0.988

Kısaltmalar p: olasılık, CRP: C-Reaktif protein, NLO: nötrofil lenfosit oranı, LCO: lenfosit CRP oranı, TLO: trombosit lenfosit oranı.

Tablo 4: Yoğun bakım ünitesi yatışı için risk faktörlerini belirlemede çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Beta	Standart hata	p	Odds oranı	%95 Güven aralığı
Yaş	0.044	0.007	0.001	1.045	1.030-1.060
BT tutulumu	0.444	0.336	0.187	1.559	0.807-3.014
Nötrofil	0.009	0.04	0.827	0.991	0.918-1.071
Lenfosit	0.024	0.028	0.387	1.025	0.97-1.083
CRP	0.01	0.002	0.001	1.011	1.007-1.014
NLO	0.081	0.041	0.049	1.085	1.000-1.176
LCO	0.15	0.337	0.656	0.861	0.445-1.666
TLO	0.001	0.001	0.790	1.000	0.998-1.002
Komorbidite	0.290	0.242	0.231	1.337	0.831-2.150
Hastane yatış süresi	0.147	0.019	0.001	1.159	1.116-1.204

Kısaltmalar p: olasılık, BT: bilgisayarlı tomografi, CRP: C-Reaktif protein, NLO: nötrofil lenfosit oranı, LCO: lenfosit CRP oranı, TLO: trombosit lenfosit oranı.

süresi ($p=0,001$, OR: 1,159(1.116-1.204)) bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi (Tablo-4).

Tartışma

Çalışmamızda COVID-19 tanısı ile yatarak tedavi gören hastaların yoğun bakım ünitesinde tedavi ihtiyacı ve mortalite üzerinde etkili olabilecek biyokimyasal parametrelerin belirleyiciliğini ortaya çıkarmak istedik. Yapılan literatür taramasında benzer çalışmalar arasında en geniş olgu serilerinden biri olması nedeni ile sonuçların önemli olduğunu düşünmekteyiz. COVID-19

hastaları üzerinde yapılan bu çalışmada, yoğun bakım ünitesinde tedavi gören ve ayrıca vefat ile sonuçlanan hastalarda yaş, komorbidite varlığı, nötrofil, lenfosit, CRP, NLO, LCO, TLO ve hastane yatış süresi açısından serviste yatarak takip edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tesbit edildi. Çin’de 828 hasta üzerinde yapılmış bir meta-analizde artmış bir enflamatuvar süreci yansıtan NLO ve CRP yüksekliği ve LCO düşüklüğünün kötü prognoz ile sonuçlanabildiği gösterilmiştir (6). Yapılmış başka bir çalışmada 245 COVID-19 hastasında NLO özellikle erkek hastalarda, hastane içi mortalite açısından bağımsız

bir risk faktörü olarak tesbit edilmiştir (8). Biz de çalışmamızda yaş, NLO ve CRP yüksekliğinin, TLO ve LCO düşüklüğünün hem yoğun bakım ünitesinde tedavi ihtiyacını hem de mortaliteyi belirleme açısından önemli parametreler olduklarını tespit ettik. Birçok çalışma, COVID-19 hastalarında hastalığın başlangıç aşamasında lökosit sayılarının farkına değinmiştir. Qin C ve ark. klinik olarak ağır seyreden COVID-19 vakalarının daha hafif seyirli hastalara kıyasla daha yüksek nötrofil sayısı ve daha düşük lenfosit sayısına sahip olduğunu ve NLO' nun da daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (12). Mo P ve ark. tarafından 155 COVID-19 hastası incelenmiş ve refrakter hastaların daha hastalara göre daha yüksek nötrofil ve CRP düzeyine sahip oldukları tesbit edilmiştir (13). Bizim yaptığımız çalışmada nötrofil yüksekliği ve lenfosit düşüklüğünün yoğun bakım ünitesinde tedavi ihtiyacı olan ve vefat ile sonuçlanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oldukları gözlenmiştir. Yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde literatüre benzer olarak vefat eden hasta grubunda yaş, CRP ve hastanede yatış süresinin, yoğun bakım ünitesi takip gereksinimi olan hasta grubunda ise yaş, CRP, NLO ve hastanede yatış süresinin bağımsız risk faktörleri olduklarını tespit ettik. Bu alandaki ilk çalışmalardan biri olan Yufei Y. ve ark. yaptığı 191 olgu serili çalışmada NLO ve CRP' nin prognozu belirlemede bağımsız risk faktörleri oldukları belirtilmiştir (14). Bizim çalışmamızda daha fazla hasta sayısının varlığının yanında NLO, CRP, yaş ve hastane yatış süresinin bağımsız bir risk faktörleri olduklarını tespit ederek bu alana genişlik kattığımızı düşünüyoruz. Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardı. Yeterli sayıda hasta çalışmaya dahil edilmesine rağmen retrospektif bir çalışma olması, verilerin tek merkezden toplanması ve hastaların ayrıntılı olarak komorbid hastalıklarının detaylandırılmaması araştırmanın sınırlılıklarını oluşturdu. Kontrol grup olarak COVID-19 tanısı olmayan hasta grubunun dahil edileceği prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Sonuç olarak COVID-19 etkinliği hala çok yüksek olan ve hızla yayılmaya devam eden bir hastalıktır. Bilim adamları bu hastalığın erken tespit ve prognozu belirlemede yardımcı olabilecek belirteçleri aramaya devam etmektedirler. Biz bu çalışmamızda bahsi geçen biyokimyasal parametrelerin hastalığın prognozunu belirlemede önemli olduğunu ve hastaların acil servis ünitesinde ilk değerlendirilmeden sonra yoğun bakım ünitesine nakil gereksinimi açısından faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Etik Hususlar: Etik konular (intihal, veri üretimi, çift yayın dahil) yazarlar tarafından kontrol edilmiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. WHO. Coronavirus disease (COVID 19) Situation Report 202 Situation in numbers (by WHO Region). Google Scholar
2. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. N Engl J Med 2020;383(18):1757-1766.
3. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Available from: [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)).
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(10223):497-506.
5. Budak F, Korkmaz Ş. COVID-19 Pandemi Sürecine Yönelik Genel Bir Değerlendirme: Türkiye Örneği. Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi 2020; (1):62-79.
6. 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):1733-1734.
7. 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):1021-1028.
8. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. J Infect 2020;81(1):6-12.
9. Yelgeç N, Karataş M, Karabay C, Çanga Y, Çalık A, Şimşek B, et al. The

- Relationship Between Acute Renal Failure After Transcatheter Aortic Valve Replacement And Preprocedural Neutrophil To Lymphocyte Ratio. *Dicle Tıp Dergisi* 2020;47(1):1-9.
10. Kılıç E, Rezvani A, Erek Toprak A, Erman H, Kesgin Ayhan S, Poyraz E, et al. Romatoid Artrit Nötrofil/ Lenfosit ve Platelet/ Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2016;43(2): 241-247.
 11. Akkurt Z , Türkçü F , Uçmak D , Yıldırım A , Yüksel H , Yüksel H , et al. Behçet Hastalığında Artmış Nötrofil / Lenfosit Oranı. *Kirikkale Univ Tıp Fak Derg* 2016;16(3):4-11.
 12. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):762-768.
 13. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa270.
 14. Yufei Y, Mingli L, Xuejiao L, Xuemai D, Yiming J, Qin Q, et al. Utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and C-reactive protein level for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Scand J Clin Lab Invest* 2020;80(7):536-540.