ABCResearch

Arch Basic Clin Res 2022; 4(3): 106-113 • DOI: 10.5152/ABCR.2022.223149

Original Article

Can Hematological Indexes Predict Prognosis in Intensive Care COVID-19 Patients?

Yoğun Bakım COVID-19 Hastalarında Hematolojik İndeksler Prognozu Öngördürebilir Mi?

Mustafa Tosun[1], Yusuf Kemal Arslan[2]

[1]Department of Chest Diseases, Erzincan Binali Yıldırım University, Faculty of Medicine, Erzincan, Türkiye
[2]Department of Biostatistics, Çukurova University, Faculty of Medicine, Adana, Türkiye

Cite this article as: Tosun M, Arslan YK. Can hematological indexes predict prognosis in intensive care COVID-19 patients? *Arch Basic Clin Res* 2022;4(3):106-113.

ORCID IDs of the authors: M.T. 0000-0002-5204-2099, Y.K.A. 0000-0003-1308-8569.

ABSTRACT

Objective: In coronavirus disease 2019, which affects the whole world, it is difficult to predict the prognosis in advance. The timing of anti-inflammatory and anti-cytokine treatments to be given in case of a bad course of the disease is very important. In this study, we aimed to determine the predictive effect of inflammation-based markers such as neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, systemic inflammatory index, and plasma atherogenic index on the prognosis of coronavirus disease 2019.

Methods: In this retrospective study, 217 patients hospitalized in the intensive care unit with a confirmed diagnosis of coronavirus disease 2019 were included. The patients were divided into 2 groups as survivors and nonsurvivors. Indices were calculated from the laboratory results of the patients. Receiver operating characteristic curve analysis was used to determine whether the indices had a diagnostic value.

Results: Males (n = 133) made up 61.3% of the patients, and the average age of all patients was 70.5 ± 13.7 years. The patients were identified as survivors (group 1, n = 140) and nonsurvivors (group 2, n = 77). C-reactive protein, procalcitonin, ferritin, D-dimer, lactate, urea, creatine, and neutrophil values of the patients who died in group 2 were significantly higher, while high-density lipoprotein, hemoglobin, platelet, and lymphocyte count were significantly lower. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, systemic inflammatory index, and plasma atherogenic index were found to be significantly higher in the group of nonsurvivor patients than in the group of surviving patients. In addition, the plasma atherogenic index ($P = .024$, area under the curve = 0.605, cutoff = 0.504) had the highest specificity with 80.3%, and the neutrophil/lymphocyte ratio was the second with 76.1% ($P < .001$, area under the curve = 0.691, cutoff=17.5).

ÖZ

Amaç: Tüm dünyayı etkileyen Koronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19)'da prognozu önceden kestirmek zordur. Hastalığın kötü seyretmesi durumunda verilecek anti-inflamatuvar ve anti-sitokin tedavilerin zamanlaması çok önemlidir. Bu çalışmada nötrofil/lenfosit oranı (NLO), pletelet/lenfosit oranı (PLO), sistemik inflamatuar indeks (SII) ve plazma aterojenik indeks (AIP) gibi inflamasyona dayalı belirteçlerin COVID-19 prognozunu öngördürücü etkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya, COVID-19 tanısı doğrulanmış yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan 217 hasta dahil edildi. Hastalar hayatta kalan ve ölenler olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların laboratuvar sonuçlarından indeksler hesaplandı. İndekslerin tanısal değere sahip olup olmadığını belirlemek için ROC eğrisi analizi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların %61,3'ünü erkekler (n = 133) oluşturuyordu ve tüm hastaların yaş ortalamaları 70,5 ± 13,7 idi. Hastalar hayatta kalan (Grup 1, n = 140) ve ölen hastalar (Grup 2, n = 77) olarak belirlendi. C-reaktif protein, prokalsitonin, ferritin, D-dimer, laktat, üre, kreatin ve nötrofil değerleri ölen hastalardan oluşan Grup 2'de anlamlı seviyede daha yüksek bulunurken; HDL, hemoglobin, trombosit, lenfosit sayıları anlamlı olarak daha düşük bulundu. NLO, PLO, SII ve AIP ölen hasta grubunda hayatta kalan hasta grubuna göre anlamlı seviyede daha yüksek bulundu. Ayrıca Youden indeksi ile yapılan hesaplamalarda, %80,3 ile özgüllüğü en yüksek indeks AIP ($P = ,024$, EAKA:0,605, Kesim noktası:0,504), ikinci olarak %76,1 ile NLO olduğu görüldü ($P < ,001$, EAKA:0,691, Kesim noktası: 17,5).

Sonuçlar: Çalışmamızda ölçmüş olduğumuz tüm indekslerin ölen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi. Çalışma sonuçlarına göre, COVID-19'da NLO, PLO, SII ve AIP

Sorumlu Yazar/Corresponding author: Mustafa Tosun, **E-mail:** dr.mustafatosun@hotmail.com

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Geliş Tarihi/Received: August 8, 2022
Kabul Tarihi/Accepted: September 19, 2022

Conclusion: In our study, it was determined that all the indices we measured were significantly higher in nonsurvivor patients. According to the results of study, markers such as neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, systemic inflammatory index, and plasma atherogenic index could help clinicians in predicting disease prognosis and in-hospital mortality in coronavirus disease 2019.

Keywords: COVID-19, mortality, hematological indexes, NLR, PLR, acute phase reactants.

gibi belirteçlerin hastalık prognozunu ve hastane içi mortaliteyi öngörmede klinisyenlere yardımcı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, mortalite, hematolojik indeksler, NLO, PLO, akut faz reaktanları.

GİRİŞ

Aralık 2019'un sonlarında, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan kentinde etkeni bilinmeyen bir pnömoni kümelenmesi tespit edilmiş ve ardından buna neden olan yeni bir β-coronavirus türü saptanmıştır.[1] Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından koronavirus hastalığı 2019 (COVID-2019) olarak isimlendirilen hastalık hızla diğer ülkelere de yayılarak tüm dünyayı etkisi altına alan bir salgın ile sonuçlanmıştır.[1,2] COVID-19 önemli morbidite ve mortalite nedeni olan ağır solunum yetmezliğine sebep olabildiği için *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-COV-2) olarak da adlandırılmıştır.[3,4] COVID-19 enfeksiyonunda hastaneye yatış gerektiren ve ölüme yol açabilecek şiddetli pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliği gelişebilir.[5] Ancak bu hastalar tüm hastaların yaklaşık %3-5'ini oluşturur.[6] Ağır seyreden bu COVID-19 hastalarında %35'ten %50-62'ye kadar geniş bir aralıkta mortalite oranları bildirilmiştir.[7-9]

COVID-19 tanısı alan hastaların durumu radyolojik olarak ve laboratuvar parametrelerindeki değişimlerle izlenmektedir. Ancak klinik olarak iyileşen hastaların radyolojik anormalliklerinin regresyonu klinik bulguların gerisinde kalabilir.[10] Bu nedenle COVID-19 hastalarının laboratuvar değerlerinin takibi hastalığın seyri ve prognozu açısından önemlidir. İleri yaş, erkek cinsiyet, ek hastalıklar mortalite için bağımsız risk faktörleridir.[8,11] Ancak COVID-19 bazen genç sayılabilecek hastalarda da ağır seyredebilir ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip gerekebilir.

Yeni bir hastalık olması, kesin bir tedavisinin bulunmaması ve çok hızlı ilerleyebilmesi sebebi ile önceden prognozu öngördürebilecek parametrelere ihtiyaç vardır.

ANA NOKTALAR

- Çalışma yoğun bakım ünitesinde takibi gereken ağır COVID-19 hastaları üzerinde yapılmıştır.
- Hesaplanması son derece pratik ve kolay olan hematolojik indekslerin COVID-19 hastalarında prognozu öngördürebileceği sonucuna varılmıştır.
- Laboratuvar sonuçları verilirken basit bir formülle sonuçlara bu indekslerin de eklenmesinin klinisyenlere hasta takibi bakımından yardımcı olabileceği düşünülmüştür.

Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO): Nötrofil artışı sistemik inflamasyonun göstergesi ve lenfosit düşüklüğü ise hücresel immunitenin güçsüzlüğünün göstergesi olarak düşünüldüğünde, yüksek NLO'nun vücutta ciddi bir inflamasyon ve/veya immun zayıflık anlamına gelebileceği düşünülebilir. Yapılan çalışmalarda sistemik bir inflamasyon olan sepsiste arttığı görülmüştür.[12] Ayrıca COVID-19 hastalarında tanısal ve prognostik değeri olabileceği düşünülmüştür.[13]

Platelet/Lenfosit Oranı (PLO): NLO ile benzer şekilde vücuttaki inflamasyonun basit hesaplanabilir bir göstergesi olarak kabul edilir ve birçok inflamatuar hastalık ile kanser hastalarında araştırılmıştır.[14,15]

Sistemik Inflamatuar Indeks (SII = Platelet × Nötrofil/Lökosit): Nötrofil, trombosit, lenfosit sayılarını içerir ve vücudun inflamasyon durumunu yansıtır. SII kardiyovasküler hastalıklar için kötü prognozun göstergesi olarak bulunmuştur.[16] Ayrıca SII neonatal sepsisin erken tanısında biyobelirteç olarak önerilmiştir.[17] COVID-19 hastalarında da prognostik bir belirteç olabileceği bildirilmiştir.[18]

Plazma Aterojenik İndeks [AIP = Log (Trigliserid/HDL)]: Trigliseritin yüksek yoğunluklu lipoproteine (HDL-C) oranının logaritmasıdır. Kardiyovasküler mortalite riskini ölçen trigliserit ve HDL-C rutin olarak incelenen iki lipiddir. AIP'nin ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, hipertansiyon, vasküler ve endotel hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[19] Bu indeksin COVID-19'da prognozu ve mortaliteyi öngördürmeye aday olabilecek bir biyomarker olabileceği de bildirilmiştir.[20]

Yapılan çalışmaların çoğunluğunda bu indekslerin hepsi bir arada bakılmamıştır. Çalışmamızda NLO, PLO, SII, AIP gibi indekslerin hastalığın gidişatını öngörmede etkili olup olmadığını görmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada, 1 Nisan 2020-30 Haziran 2021 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi (EBYU) Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları YBÜ'de COVID-19 pnömonisi sebebi ile takip edilen ardışık tüm hastalar retrospektif olarak tarandı. Toplam 242 hastanın 21'inin COVID-19 PCR testleri negatif çıkması, 2 hastanın başka bir YBÜ'ye transfer edildiği için takibinin yapılamamış olması ve 2 hastanın da testi pozitif olsa da miyokard enfarktüsü

sebebi ile gözlem amaçlı kısa süre yoğun bakımda takip edilmiş olması sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya PCR testi ile doğrulanmış 217 SARS-COV-2 pozitif hasta dahil edildi. Hastalar hayatta kalanlar (Grup 1- n=140) ve hayatını kaybeden hastalar (Grup 2- n=77) olarak iki gruba ayrıldı. Hasta dosyaları arşivden taranarak, hastaların demografik verileri, geliş vital parametreleri, Charlson Comorbidite Indeksleri (CCI), Apache II skorları, aldıkları tedaviler, varsa invaziv mekanik ventilatördeki (IMV) takip süreleri, gelişen komplikasyonlar, YBÜ ve hastanede kalış süreleri ve mortalite durumları kayıt altına alındı. Ayrıca hastane bilgi yönetimi sisteminden (HBYS) hastaların YBÜ'ye kabülde yatışın 1. gününde bakılan laboratuvar parametreleri taranarak kayıt altına alındı. Bu parametrelerden formüller ile her iki gruptaki hastaların YBÜ'ye giriş NLO, PLO, SII ve AIP değerleri hesaplandı. Daha sonra elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak karşılaştırılarak indekslerin ve diğer laboratuvar parametrelerinin hastaların kliniğine, YBÜ ve hastane yatış sürelerine ve mortalite üzerine etkisi araştırıldı. Hesaplanan indekslerin hastaların prognozunu belirlemede öngördürücü olup olmadıklarının belirlenmesi amaçlandı. Çalışmamıza EBYU Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 27/09/2021 tarihli ve 10 sayılı toplantısında alınan 10/16 sayılı kararı ile etik onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Sciences version 22.0. (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma (SS) veya medyan (minimum-maksimum) değer olarak sunuldu. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile sınandı. Normal dağılım gösteren değişkenlerde grup karşılaştırmalarında Student's *t* testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenlerin tanısal değeri olup olmadığı test edilirken ROC eğrisi kullanıldı. ROC eğrisi altında kalan alan (EAKA), Youden indeks kullanılarak belirlenen optimum kesim noktası (cut-off), optimum kesim noktasına ait sensitivite ve spesifite değerleri sunuldu. Tüm istatistiksel testlerde $P < 0,05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya COVID-19 pnömonisine bağlı ARDS gelişen 217 hasta dahil edildi. Hastaların %38,7'sini kadınlar (n=84), %61,3'ünü ise erkekler (n=133) oluşturuyordu ve yaş ortalamaları 70,5 ± 13,7 idi. Hastalar hayatta kalan (Grup 1, n=140) ve ölen hastalar (Grup 2, n=77) olarak iki grup şeklinde analiz edildi. Hastaların cinsiyet dağılımları ve sigara içme durumları gruplar arasında benzerdi (sırasıyla $P=,356$, $P=,999$). Hastaların herhangi bir immun yetmezlik durumları yoktu ve her iki grubun aşılanma durumları benzerdi. Hastaların demografik verileri ve YBÜ'ye kabuldeki vital parametrelerinden yaş, CCI ve Apache II skorları, nabız ve solunum sayıları ölen hastalarda hayatta kalanlara göre daha yüksekti. Bununla birlikte arteriyel oksijen saturasyonu (SaO_2), parsiyel O_2 basıncı/inspire edilen O_2 fraksiyonu (P/F) oranları, sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçları (OAB) ölen hastalarda hayatta kalan hastalara göre anlamlı seviyede daha düşüktü (Tablo 1, $P < ,001$). Hastalarda en sık görülen komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon (HT, %42,3), kardiyovasküler hastalıkları (KVH, %23,0), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH, %22,0) ve diyabetes mellitus (DM, %18,0) olduğu görüldü. Ancak iki grup arasında en az bir komorbidite varlığı bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2, $P=,277$). Hastalar ARDS evreleri bakımından değerlendirildiğinde ölen hastalar daha çok orta-ağır ARDS'li ve IMV ihtiyaçları daha fazla iken, hayatta kalanlar daha çok hafif-orta ARDS'li hastalardan oluşuyordu (Tablo 2, $P < ,001$). Hastaların aldıkları tedaviler bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 2). Hastaların hastanede ve YBÜ'de kalış süreleri ile IMV'de takip süreleri karşılaştırıldığında; kaybedilen hastaların YBÜ'de kalış süreleri ve IMV'de takip süreleri hayatta kalan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekken, hastanede toplam kalış süreleri benzerdi (Sırasıyla $P=,002$, $P < ,001$, $P=,559$).

Tablo 1. Hastaların YBÜ'ye kabuldeki demografik verileri ve vital parametreleri

	Mortalite		
	Grup 1 (n=140)	**Grup 2 (n=77)**	***P***
Yaş	67,7 ± 14,4	76,4 ± 9,7	**<,001***
CCI	4 (0-8)	5 (1-7)	**<,001⁺**
APACHE II	16 (2-39)	32 (15-71)	**<,001⁺**
Sistolik KB (mmHg)	120 (65-180)	95 (60-160)	**<,001⁺**
Diastolik KB (mmHg)	70 (40-100)	60 (30-85)	**<,001⁺**
OAB (mmHg)	86,0 ± 12,0	73,4 ± 12,8	**<,001***
Geliş nabız (atım/dk)	103 (56-168)	118 (64-140)	**<,001⁺**
Geliş SaO_2%	86 (60-98)	81,5 (55-98)	**<,001⁺**
Geliş sol. sayısı (dk)	28 (16-40)	32 (14-40)	**<,001⁺**
P/F Oranı	180 (65-290)	90 (60-280)	**<,001⁺**

Sonuçlar ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değer olarak raporlanmıştır. *Bağımsız gruplarda t testi, ⁺Mann Whitney U testi uygulanmıştır.
Grup 1: Sağ kalan hastalar, Grup 2: Ölen hastalar. Apache II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CCI: Charlson Comorbidity Index, KB: Kan Basıncı, OAB: Ortalama Arter Basıncı, P/F: Parsiyel O_2 basıncı/İnspire edilen O_2 fraksiyonu, SaO_2: Arteriyel O_2 Saturasyonu, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi.

Tablo 2. Çalışma gruplarında ARDS evreleri, HFOT, IMV kullanım oranları ve verilen tedaviler

		Mortalite				
		Grup 1 (n=140)		Grup 2 (n=77)		
		n	%	n	%	*P*
Komorbidite	Var	28	20,0	12	15,5	,277
	Yok	112	80,0	65	84,5	
ARDS	Hafif-Orta	86	61,4	12	15,5	**<,001**
	Orta-Ağır	54	38,6	65	85,5	
HFOT	Hayır	54	38,6	36	46,7	,154
	Evet	86	61,4	41	53,3	
IMV	Hayır	100	71,4	6	7,7	**<,001**
	Evet	40	28,6	71	92,3	
Hidroksiklorokin	Hayır	74	52,8	45	58,4	,446
	Evet	66	47,2	32	41,6	
Favipravir	Hayır	24	17,1	9	11,6	,236
	Evet	116	82,9	68	88,4	
Tosilizumab	Hayır	72	51,4	43	55,8	,580
	Evet	68	48,6	34	44,2	
Steroid	Hayır	31	22,1	9	11,6	,053
	Evet	109	77,9	68	88,4	

Sonuçlar sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Ki-kare testi yapıldı.
Grup 1: Sağ kalan hastalar, Grup 2: Ölen hastalar. ARDS: Akut respiratuar distres sendrom, HFOT: Yüksek akımlı O_2 tedavisi, IMV: İnvaziv mekanik ventilasyon.

Laboratuvar parametrelerinden C-reaktif protein, prokalsitonin (PCT), ferritin, D-dimer, laktat, üre, kreatinin ve nötrofil değerleri ölen hastalarda anlamlı seviyede daha yüksek bulunurken; HDL, hemoglobin, platelet (PLT), lenfosit sayıları anlamlı olarak daha düşük bulundu. Tüm laboratuvar parametrelerinin karşılaştırmalı değerlendirmesi Tablo 3'te verilmiştir.

Çalışmanın temelini oluşturan indeksler laboratuvar parametreleri kullanılarak hesaplandı. Sonuç olarak NLO, PLO, SII ve AIP ölen hasta grubunda hayatta kalan gruba göre anlamlı seviyede daha yüksek bulundu (Tablo 4). Tüm indeksler ile yaş ve diğer anlamlı laboratuvar parametrelerine ait cut-off değerleri, EAKA, duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo 5'te verilmiştir. Hastalığın seyrini ve hastalık şiddetini öngörmede NLO, PLO, SII ve AIP değerleri ROC eğrisi ile analiz edildi ve PLO dışında tüm indekslerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu (NLO: EAKA=0,691, %95 GA: 0,602-0,779, $P<,001$; SII: EAKA=0,617, %95 GA: 0,525-0,710, $P=,012$; AIP: EAKA=0,617, %95 GA: 0,513-0,697, $P=,024$) (Tablo 5, Şekil 1). Ayrıca youden indeks kullanılarak hesaplanan duyarlılık ve özgüllük seviyelerinden özgüllüğü en yüksek olan indeksin AIP (%80,3), ikinci olarak ise NLO olduğu (%76,1) görüldü. Tüm indeksler ile yaş ve diğer anlamlı laboratuvar parametrelerine ait EAKA, optimum kesim noktalarına göre duyarlılık ve özgüllük seviyeleri Tablo 5'te verilmiştir. Ayrıca indekslere ait ROC eğrisi Şekil 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

COVID-19 tüm dünyayı etkisi altına almış ve halen yeni varyantlar ile etkisini devam ettiren bir salgındır. Hastalığın prognozu yaş, cinsiyet, komorbiditeler, immunute ve aşı durumu ile ilişkili olarak değişmektedir.[21,22] Ancak bazen ciddi bir risk faktörü olmadan da hastalık ilerleyebilmekte ve mortal seyredebilmektedir. Bu nedenle kolay, ucuz ve hızlı ulaşılabilen rutin laboratuvar parametrelerinin değişiminin belirlenmesi hastalığın prognozunu belirlemede önemli olabilir. Bu çalışmada basit bir yöntemle hesaplanabilen hematolojik indekslerin ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olan AIP'nin COVID-19'da prognozu ve mortaliteyi öngördürücü olup olmadığı araştırılmıştır.

COVID-19'da virusun doğrudan etkisine bağlı olarak diffüz endotel hücre iltihabına ve yaygın endotelyal inflamasyona sebep olabildiğine dair kanıtlar bulunmuştur.[21] HT, DM, KVH gibi kronik hastalıkların patofizyolojisinde de endotel disfonksiyonu olduğu düşünüldüğünde bu hastalarda COVID-19'un neden daha ağır seyrettiği açıklanabilir. Kötü prognoz ile seyreden ve artmış ölüm riski

Tablo 3. Sağ kalan ve ölen hastalarda laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Mortalite		
	Grup 1 (n=140)	Grup 2 (n=77)	*P*
CRP	94(6-363)	113,5(13-489)	**,044**
PCT	0,2(0,1-100)	0,8(0,1-100)	**<,001**
Ferritin	475(10-2000)	845(66-1765)	**<,001**
FIB	334(72-518)	352(77-501)	,445
D-dimer	1456 (236-49 300)	3049,5 (165-100 000)	**<,001**
Laktat	1,8(0,8-7,1)	2,7(1,2-11,5)	**<,001**
Glukoz	165(49-351)	150(54-293)	,139
Üre	53(13-250)	78(28-311)	**<,001**
Kreatinin	0,98(0,37-4,6)	1,23(0,10-8,5)	**<,001**
Na	139(120-160)	140,5(117-163)	,111
K	4,2 ± 0,7	4,3 ± 0,7	,118
ALT	37(6-567)	38,5(5-1047)	,890
AST	38(10-345)	45(11-657)	**,028**
CK	69(14-8410)	114(16-7006)	**,008**
LDH	424,5(164-1339)	476(200-1075)	**,029**
HDL	33(12-98)	29(11-59)	**,011**
LDL	103(8-232)	98(15-188)	,233
Kolesterol	165(49,0-351,0)	150(54,0-293,0)	,052
TG	146(36,0-499,0)	169(42,0-630,0)	,214
WBC	10,0(1,7-35,0)	10,7(2,1-29,4)	**,009**
HGB	12,3(6,3-16,4)	12,2(7,1-19)	,223
PLT	220(34-517)	185(17-443)	**,037**
Lenfosit	0,76(0,19-4,5)	0,57(0,14-2,6)	**<,001**
Lenfosit %	7,9(1,2-33)	4,6(1-36)	**<,001**
Nötrofil	11,1(1,7-79,1)	19,7(1,4-116,3)	**,007**
Nötrofil %	86(45-96)	91(36-97)	**<,001**
INR	1,2(0,9-3,26)	1,2(0,98-7,5)	**,002**
PT	14(11-36,6)	14(11-81)	**,002**

Sonuçlar ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) değer olarak raporlanmıştır.
Grup 1: Sağ kalan hastalar, Grup 2: Ölen hastalar. CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, FİB: Fibrinojen, Na: Sodyum, K: Potasyum, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CK: Kreatin kinaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, WBC: Beyaz kan hücresi, HGB: Hemoglobin, PLT: trombosit, INR: International normalized ratio, PT: Protrombin zamanı.

taşıyan COVID-19 hastalarında en sık görülen komorbiditelerin HT, DM ve obezite olduğu gösterilmiştir.[21] Bizim çalışmamızda da en sık görülen komorbiditelerin HT, KVH, KOAH ve DM olduğu görüldü. Ancak en az bir komorbid

Tablo 4. Sağ kalan ve ölen hastalarda indekslerin karşılaştırılması

	Mortalite		
İndeksler	Grup 1 (n=140)	Grup 2 (n=77)	*P*
NLO	13,8 ± 11,3 11,1 (1,7 to 79,1)	23,6 ± 19,3 19,7 (1,4 to 116,2)	**<,001**
PLO	346 ± 193 309 (42 to 1109)	423 ± 282 337 (17 to 1264)	**,020**
SII	3204 ± 2902 2226 (338 to 19298)	5224 ± 5380 3409 (23 to 29295)	**,003**
AIP	0,27 ± 0,3 0,23 (–0,6 to 1,0)	0,38 ± 0,3 0,39 (–0,2 to 1,2)	**,020**

Sonuçlar ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değer olarak raporlanmıştır.
Grup 1: Sağ kalan hastalar, Grup 2: Ölen hastalar. NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLO: Platelet/Lenfosit oranı, SII: Sistemik Inflamatuar Indeks, AIP: Plasma Aterojenik Indeks.

durum bakımından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

COVID-19'un progresyonunda anahtar rol oynayan şiddetli ve kontrolsüz inflamatuar yanıtta birçok farklı molekül rol oynamaktadır. Yapılan bir meta-analizde şiddetli COVID-19 hastalarında şiddetli olmayanlara kıyasla üre, kreatinin, CRP, sedimentasyon, PCT, laktat dehidrogenaz (LDH) ve D-dimer gibi parametrelerde önemli bir yükselme olduğu tespit edilmiş. Aynı çalışmada NLO'nun da şiddetli hastalarda arttığı görülmüş.[23] Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hayatını kaybeden hastalarda hayatta kalan hastalara göre CRP, PCT, D-dimer, ferritin, üre, kreatinin ve protrombin zamanı gibi parametrelerin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

NLO başta kanser hastaları olmak üzere, birçok inflamatuvar hastalık için araştırılmıştır ve vücuttaki inflamasyonun iyi bir göstergesi olarak kabul edilir.[24,25] Viral enfeksiyonlarda nötrofillerin tam rolü bilinmemekle birlikte, aktif nötrofiller tarafından üretilen pro-enflamatuar mediatörler konakçı için zararlı bir role sahiptir.[26] Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada NLO indeksinin COVID-19'un ilerlemesiyle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir.[27] Başka bir çalışmada ise NLO'nun kötü prognozun gösterilmesi için bağımsız bir biyobelirteç olarak düşünülebileceği belirtilmiştir.[28] 443 COVID-19 hastasının klinik parametrelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise NLO, trombosit ve CRP içerisinde NLO'nun şiddetli COVID-19 tahmininde en iyi parametre olduğu bulunmuş.[29] Çalışmamızda da benzer şekilde hayatını kaybeden hastalarda NLO ve CRP değerleri hayatta kalanlara göre anlamlı seviyede daha yüksek

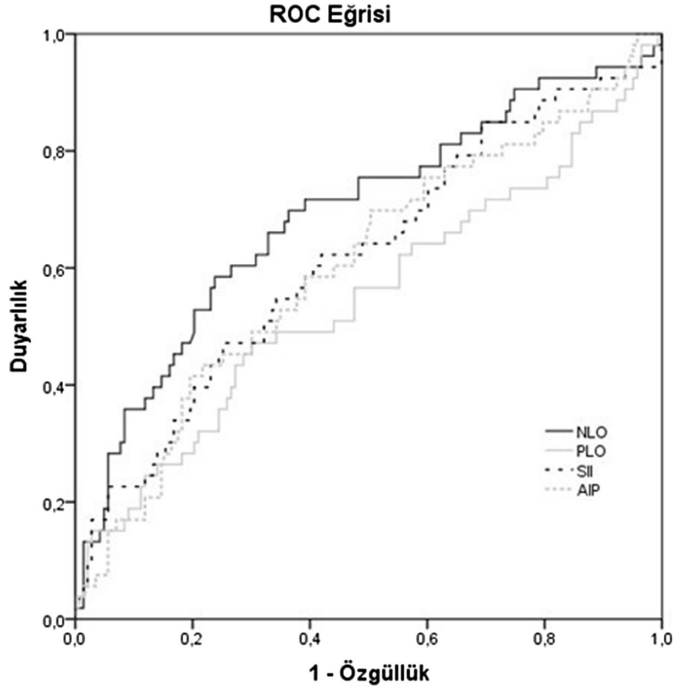
Tablo 5. Yaş, akut faz reaktanları ve indekslerin tanısal değerleri

	EAKA	*P*	EAKA için %95 GA		Cut-off değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
			Alt Sınır	Üst Sınır			
Yaş	0,690	<,001	0,617	0,762	74,5	64,2	65,5
CRP	0,587	,040	0,503	0,670	119,5	54,7	68,3
PCT	0,701	<,001	0,627	0,774	0,785	50,9	79,6
Ferritin	0,666	<,001	0,590	0,742	619	62,3	62,7
D-dimer	0,684	<,001	0,607	0,761	2402	64,2	72,5
Laktat	0,778	<,001	0,713	0,844	2,05	77,4	66,9
Üre	0,716	<,001	0,646	0,786	48,5	88,6	41,8
NLO	0,691	<,001	0,602	0,779	17,5	58,5	76,1
PLO	0,548	,304	0,450	0,646	400,4	47,2	69,9
SII	0,617	,012	0,525	0,710	3972	47,2	74,8
AIP	0,605	,024	0,513	0,697	0,504	41,5	80,3

EAKA: Eğri altında kalan alan, GA: Güven aralığı, CRP: C-reaktif protein, PCT: Prokalsitonin, NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı, PLO: Platelet/Lenfosit oranı, SII: Sistemik Inflamatuar Indeks, AIP: Plazma Aterojenik Indeks.

iken PLT değerleri anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ayrıca ROC eğrisi analizinde optimum kesim noktası ≥17,5 olarak alındığında, NLO'nun hastalık şiddetini öngörmede %58,5 duyarlılığı ve %74,8 özgüllüğü olduğu bulundu.

Platelet/Lenfosit oranı (PLO), NLO ile benzer şekilde vücuttaki inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir ve birçok inflamatuar hastalık ile kanser hastalarında araştırılmıştır.[14,15] Yapılan çalışmalar PLO'nin tümörler, diyabet, koroner kalp hastalığı ve bağ dokusu hastalıkları



Şekil 1. İndekslere ait ROC eğrisi.

ile yakından ilişkili olduğunu, başta kanser olmak üzere birçok hastalıkta potansiyel bir inflamatuar gösterge olarak kullanılabileceğini doğrulamıştır.[2] Yapılan bir çalışmada PLO'nun COVID-19 hastalarında mortaliteyi tahmin edebileceği bildirilmiştir.[30] Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalarla benzer şekilde PLO ölen hastalarda hayatta kalanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ve COVID-19 hastalarında mortalitenin öngördürücüsü olabileceği düşünüldü.

Sistemik immun inflamatuar index (SII) nötrofil, trombosit ve lökosit sayılarını içeren kolay hesaplanabilen ve vücuttaki inflamasyonu yansıtan bir hematolojik indekstir. Yapılan çalışmalarda yüksekliği kardiyovasküler hastalıklarda kötü prognozun göstergesi olarak bulunmuştur. Ayrıca sepsisin erken tanısında biyobelirteç olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır.[17] Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada SII'nın COVID-19'da YBÜ'de olmayan hastalara göre YBÜ hastalarında anlamlı ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiş, hastalık şiddetinin ve prognonozun bağımsız öngördürücüsü olabileceği ifade edilmiştir.[18] 119 hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada ise başvuru sırasındaki SII'nın COVID-19 hastalarında hastane içi mortaliteyi bağımsız olarak tahmin edebileceği ve bu grupta erken risk sınıflandırmasına yardımcı olabileceği söylenmiştir.[31] Çalışmamızda SII ölen hasta grubunda hayatta kalan hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu durum inflamasyonun habercisi olan nötrofil sayısının artışı ve lenfosit sayısının düşüşü ile ilişkilidir.

Plazma aterojenik indeks (AIP) trigliseritin HDL-C oranına logaritmik dönüşümü olarak bilinir. Yapılan çalışmalar AIP'nin ateroskleroz, KVH, DM, HT, vasküler ve endotel hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.[19] Viral enfeksiyonlar,

konakçı organizmanın lipid profilinde değişikliklere neden olabilir. Bunun sebebi virusun çoğalması için konak metabolizmasını kontrol etmesidir.[32] COVID-19'un diffüz endotel hücre iltihabına ve yaygın endotelyal inflamasyona sebep olabildiği göz önüne alındığında AIP'nin COVID-19 prognozunu etkileyebileceği düşünülebilir.[21] Yapılan bir çalışmada yüksek AIP düzeylerinin COVID-19 hastaları için prognozu ve hastane içi mortaliteyi öngörebileceği bildirilmiştir.[20] Bizim çalışmamızda da AIP'nin ölen hasta grubunda hayatta kalanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Tüm bu sonuçlara dayanarak, yüksek AIP'nin COVID-19 hastalarında artmış viral yük ve kötü prognozun habercisi olabileceği söylenebilir.

Çalışmamızın retrospektif bir çalışma olması, tek merkezde yapılmış olması ve buna bağlı olarak hasta sayısının az olması kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Bu çalışmadaki bulguları desteklemek adına fazla sayıda hasta içeren daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; COVID-19 yeni varyantlarla birlikte halen tüm dünyayı etkisi altında tutmaya ve ölümlere sebep olmaya devam etmektedir. Hastalığın nasıl seyredeceğini önceden belirlemek zor olması sebebi ile prognozu öngördürebilecek basit, kolay uygulanabilir parametrelere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda ölçmüş olduğumuz tüm indekslerin hayatını kaybeden hastalarda daha yüksek olduğu belirlendi. Bu nedenle, COVID-19'da NLO, PLO, SII ve AIP'nin hastalık prognozunu ve hastane içi mortaliteyi öngörmede yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Erzincan Binali Yildirim University (September 27, 2021, Decision No: 10/16).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patients participating in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – M.T.; Design – M.T., Y.K.A.; Supervision – M.T.; Resources – M.T.; Materials – M.T.; Data Collection and/or Processing – M.T., Y.K.A.; Analysis and/or Interpretation – M.T., Y.K.A.; Literature Search – M.T., Y.K.A.; Writing Manuscript – M.T., Y.K.A.; Critical Review – M.T., Y.K.A.

Declaration of Interests: No conflict of interest was declared by the authors.

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi'nden (27 Eylül 2021, Karar No:10/16) alınmıştır.

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.T.; Tasarım - M.T., Y.K.A.; Denetleme - M.T.; Kaynaklar - M.T.; Malzemeler - M.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.T., Y.K.A.; Analiz ve/veya Yorum - M.T., Y.K.A.; LiteratürTaraması - M.T., Y.K.A.; Yazıyı Yazan - M.T., Y.K.A.; Eleştirel İnceleme - M.T., Y.K.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. [CrossRef]
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207. [CrossRef]
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. [CrossRef]
4. 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. [CrossRef]
5. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a single arm meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):612-617. [CrossRef]
6. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324(8):782-793. [CrossRef]
7. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region-case series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012-2022. [CrossRef]
8. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481. [CrossRef]
9. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1436-1447. [CrossRef]
10. Han X, Cao Y, Jiang N, et al. Novel coronavirus pneumonia (COVID-19) progression course in 17 discharged patients: comparison of clinical and thin-section CT features during recovery. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):723-731. [CrossRef]
11. Wu J, Liu J, Zhao X, et al. Clinical characteristics of imported cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: a multicenter descriptive study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):706-712. [CrossRef]
12. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)-A useful tool for the prognosis of sepsis in the ICU. *Biomedicines*. 2021;10(1):75. [CrossRef]
13. Usul E, Şan İ, Bekgöz B, Şahin A. Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room. *Biomark Med*. 2020;14(13):1207-1215. [CrossRef]

14. Oflazoglu U, Alacacioglu A, Somali I, et al. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) in patients with colorectal carcinoma [Izmir oncology group (IZOG) study]. *Acta Oncol Tur*. 2017;50(1):1-6. [CrossRef]
15. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Ann Lab Med*. 2019;39(4):345-357. [CrossRef]
16. Dey S, Kashav R, Kohli JK, et al. Systemic immune-inflammation index predicts poor outcome After elective off-pump CABG: a retrospective, Single-Center study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(8):2397-2404. [CrossRef]
17. Aydogan S, Dilli D, Soysal C, et al. Role of systemic immune-inflammatory index in early diagnosis of sepsis in newborns with CHD. *Cardiol Young*. 2022:1-7. [CrossRef]
18. Nalbant A, Demirci T, Kaya T, Aydın A, Altındiş M, Güçlü E. Can prognostic nutritional index and systemic immune-inflammatory index predict disease severity in COVID-19? *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14544. [CrossRef]
19. Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. Atherogenic index of plasma. *J Clin Lipidol*. 2010;4(2):89-98. [CrossRef]
20. Turgay Yıldırım ÖT, Kaya Ş. The atherogenic index of plasma as a predictor of mortality in patients with COVID-19. *Heart Lung*. 2021;50(2):329-333. [CrossRef]
21. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234):1417-1418. [CrossRef]
22. Huertas A, Guignabert C, Barberà JA, et al. Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases highlights from basic research to therapy. *Eur Respir J*. 2018;51(4):1700745. [CrossRef]
23. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):30. [CrossRef]
24. Mei Z, Shi L, Wang B, et al. Prognostic role of pretreatment blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies. *Cancer Treat Rev*. 2017;58:1-13. [CrossRef]
25. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, et al. The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2019;78(5): 339-348. [CrossRef]
26. Tate MD, Brooks AG, Reading PC. The role of neutrophils in the upper and lower respiratory tract during influenza virus infection of mice. *Respir Res*. 2008;9(1):57. [CrossRef]
27. Sun S, Cai X, Wang H, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta*. 2020;507:174-180. [CrossRef]
28. 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. [CrossRef]
29. Shang W, Dong J, Ren Y, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(10):2188-2192. [CrossRef]
30. Qu R, Ling Y, Zhang YHZ, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;92(9):1533-1541. [CrossRef]
31. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules*. 2020;25(23):5725. [CrossRef]
32. Yan B, Zou Z, Chu H, et al. Lipidomic profiling reveals significant perturbations of intracellular lipid homeostasis in enterovirus-infected cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5952. [CrossRef]