

Covid-19 tanısı alan hastalarda yatarak tedavi görmeyi öngörmede 3 prediktör: yaş, laktat dehidrogenaz ve nötrofil/lenfosit oranı

3 predictors of hospitalization patients with coronavirus (Covid-19): old age, lactate dehydrogenase and neutrophil/lymphocyte ratio

Hazar Harbalioglu, Ömer Genç, Abdullah Yıldırım

Gönderilme tarihi:11.06.2020

Kabul tarihi:17.07.2020

Özet

Amaç: Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti Wuhan'da nedeni bilinmeyen pnömoni salgını yaşandı ve bu hastalık Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından koronavirüs hastalığı (Covid-19) olarak adlandırıldı. Covid-19 hızlıca dünyaya yayıldı. Bu hastalık hastalarda farklı şiddette seyretmektedir. Bu nedenle hastalar yatarak tedavi veya ayaktan tedavi gibi farklı alternatifler ile tedavi edilmektedir. Bu çalışmada bizim amacımız biyokimyasal parametreler ile hastaların ayakta tedavi veya yatarak tedavi almasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Çok merkezli retrospektif kohort çalışmamızda hastalar iki gruba ayrıldı; yatan hastalar ve ayaktan tedavi alan hastalar. Yatarak tedavi alan 60 hasta olmak üzere 102 hasta çalışmaya alındı. Koronavirüs; WHO'nun kılavuzuna göre gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle SARS-CoV-2 RNA saptanmasıyla belirlenmiştir. Kan parametrelerinde nötrofil/lenfosit oranı (NLR) hesaplanmıştır.

Bulgular: Yatan hasta grubunda daha ileri yaş (32,0 (26,0-39,3); 54,0 (38,3-59,3), $p<0,001$), kan değerlerinde daha yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) (195,0 (156,5-225,3); 248,5 (200,3-334,5), $p<0,001$) ve daha yüksek NLR (1,56 (1,08-2,62); 2,60 (1,65-4,90), $p<0,001$) görüldü. Sonraki adımda lojistik regresyon analizinde; ileri yaş (OR:1,072 %95 CI:1,031-1,115, $p=0,001$), yüksek LDH (OR:1,021 %95 CI:1,009-1,034, $p=0,001$) yüksek NLR (OR:1,402 %95 CI:1,049-1,874, $p=0,023$) yatarak tedavi almayı bağımsız olarak predikte etti.

Sonuç: Covid-19 hastalarında ileri yaş, yüksek LDH ve yüksek NLR değerleri hastanede yatarak tedavi almayı ön gördürmüştür.

Anahtar kelimeler: Koronavirüs, laktat dehidrogenaz, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), yaş.

Harbalioglu H, Genç Ö, Yıldırım A. COVID-19 tanısı alan hastalarda yatarak tedavi görmeyi öngörmede 3 prediktör: Yaş, laktat dehidrogenaz ve nötrofil/lenfosit oranı. Pam Tıp Derg 2021;14:57-62.

Abstract

Purpose: In December 2019, an unknown pneumonia epidemic was detected in Wuhan, Hubei province, China which was subsequently designated coronavirus disease 2019 (COVID 2019) by WHO in February 2020. COVID- 19 continues to spread rapidly all over the world. Patients may experience the disease at different severity. Therefore, they can be treated by choosing alternative approaches including outpatient treatment or hospitalization. Our aim in the present study is to investigate the relationship between some biochemical parameters on admission and treatment location preference (inpatient or outpatient)

Materials and methods: At our multi-center retrospective cohort study, we divided the study into 2 groups as inpatients and outpatients. A total of 102 patients, 60 of whom received inpatient treatment, were enrolled. Coronavirus was determined by detecting SARS-CoV-2 RNA with a real-time PCR method in accordance with the WHO guide. Blood parameters were recorded and NLR was calculated.

Results: Inpatient group was older (32.0 (26.0-39.3) vs 54.0 (38.3-59.3), $p<0.001$) and had significantly higher level of LDH (195.0 (156.5-225.3) vs 248.5 (200.3-334.5), $p<0.001$) and NLR (1.56 (1.08-2.62) vs 2.60 (1.65-4.90), $p<0.001$) in blood samples. In forward stepwise logistic regression analysis; advanced age (OR:1.072 95% CI:1.031-1.115, $p=0.001$), high LDH (OR:1.021 95%CI:1.009-1.034, $p=0.001$) and NLR (OR:1.402 95% CI:1.049-1.874, $p=0.023$) were shown as independent predictors of hospitalization

Conclusion: Advanced age, high LDH, and NLR level predicted hospitalization in patients with COVID-19.

Key words: Coronavirus, lactate dehydrogenase, neutrophil/lymphocyteratio (NLR), age.

Harbalioglu H, Genc O, Yıldırım A. 3 predictors of hospitalization patients with coronavirus (Covid-19): old age, lactate dehydrogenase and neutrophil/lymphocyte ratio. Pam Med J 2021;14:57-62.

Hazar Harbalioglu, Uzm. Dr. Düzce Atatürk Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Düzce, Türkiye, e-posta: hazarhmail@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-6694-814X) (Sorumlu Yazar)

Ömer Genç, Uzm. Dr. Ağrı Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ağrı, Türkiye, e-posta: dr.genc@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-9097-5391)

Abdullah Yıldırım, Uzm. Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Adana, Türkiye, e-posta: dr.yildirimabdullah@gmail.com (orcid.org/0000-0002-7071-8099)

Giriş

Çin'in Wuhan eyaletinde 31 Aralık 2019 tarihinde etyolojisi bilinmeyen 27 pnömoni vakası tespit edildi [1]. Sonrasında vaka sayısı artarak Çin'den dünyaya yayıldı. Hastalığa yeni tip koronavirüsün neden olduğu tespit edildi. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu hastalığı Covid-19 olarak adlandırdı [2]. Koronavirüs, bilinen tüm RNA virüslerinin en büyük genomuna sahip Coronaviridae ailesine ait bir virüstür [3]. Covid-19, Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu-Coronavirüs (SARS-CoV) ve Orta Doğu Solunum Yolu Sendromu-Coronavirüs (MERS-CoV) ile genetik olarak ilişkilidir [4].

Covid-19 hastalığı hafif öksürük, ateş, boğaz ağrısı gibi hafif semptomlarla seyrettiği gibi organ yetmezliği, pulmoner ödem, septik şok, şiddetli pnömoni ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) gibi ağır şekilde de seyredabilmektedir [5]. 6 Haziran 2020 WHO verilerine göre 6,663,304 kişi Covid-19 tanısı almış ve 392,802 kişi Covid-19 nedeniyle hayatını kaybetmiştir, Türkiye'de ise 168,340 kişi tanı almış ve 4648 kişi hayatını kaybetmiştir [6]. Covid-19 hastalarında bazı laboratuvar parametrelerinde değişiklikler meydana gelir; artmış C-reaktif protein ve laktat dehidrogenaz (LDH) değerleri gibi [4-7].

Covid-19 hastalarda asemptomatik veya semptomatik seyretmektedir. Buna bağlı olarak hastalar ayaktan tedavi edilebildiği gibi hastaneye yatırılarak da tedavi görmektedir. Bizim amacımız bu çalışmada hangi hastanın yatarak tedavi alacağı ve hangi hastanın ayaktan tedavi alacağını öngörmeye düşük maliyetli testlerle hekimlere yardımcı olabilecek parametreleri araştırmaktır.

Gereç ve yöntem

Çalışma popülasyonu

Çok merkezli retrospektif kohort çalışmamıza 102 hasta dahil edildi. WHO örgütünün kılavuzu da göz önünde bulundurularak polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi ile SARS-CoV-2 RNA tespiti yapılan hastalar semptomu olup olmadığına bakılmaksızın Covid-19 tanısıyla çalışmaya alındı [8]. 28 Mart-30 Nisan 2020 tarihleri arasında Covid-19 tanısı alan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya alındı. Çalışma Helsinki Deklerasyonuna uygun şekilde yapılmıştır. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Hastalar hastanede yatarak tedavi gören ve ayaktan tedavi alan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Covid-19 tanısı alan asemptomatik ve akciğer direkt grafi veya akciğer tomografi bulgusu vermeyen ve pnömonisi olmayan hastalar ayakta tedavi verilerek takip edildi. Diğer hastalar hastanede yatırılarak tedavi altına alındı.

Veri toplama

Hastaların demografik verileri, ek hastalıkları ve laboratuvar verileri sistem verileri taranarak kayıt altına alındı. Veriler farklı gözlemler tarafından kontrol edildi.

Laboratuvar verileri

Hastaların kan tetkiklerinde; tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler ve kardiyak enzim değerlerine bakıldı. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) hesaplandı. Her hastanın akciğer grafisi veya akciğer tomografisi çekildi. SARS-CoV-2 RNA tespiti nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü örneklerinde real-time PZR yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel analiz

Veri analizleri SPSS sürüm 22.0 istatistiksel yazılım paketi (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) test edildi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılım değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan değişkenler içinse ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. Gruplar arasında kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Ki-kare veya Fischer Exact testleri kullanıldı. Bağımsız gruplar arasında sürekli değişkenlerin analizinde dağılıma göre bağımsız t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çoklu değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler ($p < 0,25$ olanlar) kullanılarak hastaneden yatışı öngörmedeki bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. P değeri $< 0,05$ olduğu durumlar istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular

Retrospektif kohort çalışmamıza Covid-19 tanısı almış ayakta tedavi edilen 42, yatarak tedavi edilen 60 hasta olmak üzere 102 hasta

alındı. Çalışmaya alınan hastaların 47'si (%46,07) erkek hastalardı. Hastaların yaş ortalaması ayakta tedavi edilen hastalarda 32,0 (26,0-39,25), yatarak tedavi edilen hastalarda 54,0 (38,25-59,25) idi ($p<0,001$). En çok görülen komorbidite hipertansiyon%19,60 iken diyabetes mellitus %14,70, koroner arter hastalığı %4,90 olarak görüldü. İleri yaş, hipertansiyon ve diyabetes mellitus anlamlı olarak yatarak tedavi gören hasta grubunda daha fazlaydı.

Laboratuvar parametrelerine baktığımızda glukoz, nötrofil sayısı, ferritin, Troponin, CRP, LDH ve NLR anlamlı olarak yatarak tedavi gören hasta grubunda daha yüksek olarak görüldü ($p=0,006$; 0,005; $<0,001$; 0,025; $<0,001$; $<0,001$; $<0,001$). Eozinofil sayısı ise ayakta tedavi gören hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,003$). Hastaların detaylı demografik özellikleri, komorbiditeleri ve laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması

Değişken	Ayaktan tedavi (n=42)	Yatarak tedavi (n=60)	p değeri
Demografik özellikler			
Yaş (yıl)	32,0 (26,0-39,25)	54,0 (38,25-59,25)	<0,001
Cinsiyet (erkek) n (%)	21 (50,00)	26 (43,33)	0,296
Komorbiditeler			
Diabetes Mellitus, n (%)	2 (4,76)	13 (21,66)	0,026
Hipertansiyon, n (%)	3 (7,14)	17 (28,33)	0,013
Koroner Arter Hastalığı, n (%)	0 (0,0)	5 (8,33)	0,154
Kalp Yetmezliği, n (%)	0 (0,0)	1(1,66)	1,00
KOAH, n (%)	0 (0,0)	2 (3,33)	0,519
Laboratuvar Bulguları			
Hemoglobin (g/dL)	14,11±1,85	13,43±1,83	0,072
Lökosit sayısı, x10 ³ /uL	5,03±(3,88-6,64)	5,41±(4,27-6,62)	0,427
Platelet sayısı, x10 ³ /uL	226,85 (184,35-281,70)	225,00 (187,90-283,47)	0,842
Nötrofil sayısı, x10 ³ /uL	2,48±(2,09-3,71)	3,49±(2,58-4,36)	0,005
Lenfosit sayısı, x10 ³ /uL	1,24±(1,05-1,51)	1,17±(0,79-1,65)	0,489
Eozinofil sayısı, x10 ³ /uL	0,13 (0,07-0,19)	0,07 (0,04-0,12)	0,003
MPV (fL)	8,84±1,05	8,88±0,90	0,872
RDW (%)	12,90±(11,90-13,87)	12,85±(12,00-13,90)	0,704
MCV (fL)	85,81±5,01	86,91±6,59	0,372
Nötrofil/lenfosit oranı (NLR)	1,56 (1,08-2,62)	2,60 (1,65-4,89)	<0,001
Glukoz (mmol/L)	99,50 (88,50-103,75)	108,00 (95,75-142,25)	0,006
Kreatinin (mg/dL)	0,77 (0,72-0,90)	0,80 (0,71-0,93)	0,781
Troponin (ng/L)	0,80 (0,30-2,55)	1,70 (0,87-4,50)	0,025
CRP (mg/L)	0,30 (0,10-0,60)	1,50 (0,60-5,57)	<0,001
Ferritin (ng/mL)	35,62 (20,26-66,94)	117,45 (52,47-291,17)	<0,001
LDH (U/L)	195,00 (156,50-225,25)	248,50 (200,25-334,50)	<0,001
ALT (U/L)	19,00 (14,25-25,75)	19,50 (16,00-27,00)	0,675
AST (U/L)	20,00 (17,00-27,75)	23,50 (18,75-32,25)	0,073

Veriler rakam (%), ortalama±standart deviasyon veya ortanca (%25 persentil ve %75 persentil) olarak düzenlendi. p değeri devamlı değişkenler için Independent T-test veya Mann-Whitney U-testi ve kategorik değişkenler için Ki-kare testi veya Fisher's exact testi kullanılarak hesaplandı.

p değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı, CRP: C-reaktif protein, LDH: Laktat Dehidrogenaz, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, MPV: Ortalama platelet volümü, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği

Covid-19 tanısı almış hastaların hastaneye yatarak tedavi almaları için olası prediktörleri ön görmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Analiz sonuçlarına göre yaş (OR=1,072, %95 CI: 1,031-1,115, $p=0,001$), LDH (OR=1,021,

%95 CI: 1,009-1,034, $p=0,001$) ve NLR (OR=1,402, %95 CI: 1,049-1,874, $p=0,023$) bağımsız olarak hastaneye yatarak tedavi almayı ön gördürüyordu (Tablo 2).

Tablo 2. Covid-19 hastalarında hastaneye yatarak tedaviyi öngördüren parametreler

Değişken	Tek değişkenli analiz			
	OR (%95, CI)	p değeri	OR (%95, CI)	p değeri
Yaş (yıl)	1,077 (1,041-1,114)	<0,001	1,072 (1,031-1,115)	0,001
Diabetes Mellitus	0,198 (0,042-0,933)	0,041	-	-
Hipertansiyon	0,215 (0,058-0,789)	0,021	-	-
Hemoglobin (g/dL)	0,816 (0,652-1,021)	0,075	-	-
NLR	1,442 (1,109-1,876)	0,006	1,402 (1,049-1,874)	0,023
Eozinofil sayısı, $\times 10^3/$ uL	0,002 (0,000-0,294)	0,015	-	-
Troponin (ng/L)	1,218 (1,007-1,415)	0,043	-	-
Ferritin (ng/mL)	1,013 (1,005-1,021)	0,001	-	-
LDH (U/L)	1,020 (1,010-1,030)	<0,001	1,021 (1,009-1,034)	0,001
AST(U/L)	1,048 (1,000-1,099)	0,052	-	-

p değeri <0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

LDH: Laktat Dehidrogenaz, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, AST: Aspartat Transaminaz

Tartışma

Beijing’te yapılan çalışmaya 216 hasta alınmış ve ciddi semptomu olan hastalarda yaşın anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır [9]. Kore’de Covid-19 tanılı 4212 hastada yapılan çalışmada 50 yaş üstünde mortalitenin 50 yaş altı hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir [10]. Amerika’da Covid-19 tanısı almış 4226 hastada yaş arttıkça hastalığın daha ağır seyrettiği gösterilmiştir. Yoğun bakımda tedavi gören hastaların oranı ve mortalite ileri yaşta daha fazla olarak görüldü [11]. ShaoboShi ve ark.’nın [12] yaptığı çalışmada beklendiği gibi yaşla beraber komorbidite artmış olarak gösterildi. Bu çalışmada Covid-19’un neden olduğu kardiyak hasar ileri yaş ile ilişkili bulundu. Aynı zamanda yaşlı hastalarda mortal seyretmesinin nedeni de ek hastalıklara bağlı olabileceği düşünülebilir [13]. Yaşa bağlı olarak immün sistemin zayıflaması da yaşlı hastaların enfeksiyona eğilimin arttırmaktadır ki bu da bize Covid-19’un neden yaşlı hastalarda daha ağır seyrettiğini açıklamaktadır [14]. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Covid-19 tedavi

rehberinde de yaş hastaneye yatış kriterlerinden biri olarak görülmüştür [15]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer olarak yaşlı hastalarda Covid-19 daha semptomatik seyretmektedir. Ve bu nedendir ki yaş hastaneye yatış prediktörlerinden biri olarak gösterilebilir.

Tao Chen ve ark.’nın [16] yaptığı retrospektif çalışmaya alınan 274 hastanın 113’ünde mortalite gelişmiş olup diğer hastalar iyileşmiştir. Mortal seyreden hasta grubunda LDH anlamlı olarak daha yüksekti. Bir başka çalışmada; hastalar, hastalığı hafif seyreden (görüntüleme bulgusu ve pnömonisi olmayan) ve ciddi seyreden iki gruba ayrılmış ve LDH seviyesi ciddi seyreden grupta anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür [17]. Chaomin-Wu ve ark.’nın [18] Covid-19 tanısı almış 201 hastada yaptığı çalışmada ARDS gelişen grupta gelişmeyen gruba göre LDH anlamlı şekilde daha yüksek görülmüştür. Aynı zamanda ARDS gelişmiş grupta mortal seyreden hastalarda da LDH değeri daha yüksek olarak görüldü. Başka bir çalışmada akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi normal hastalar ile anormal olan hastalar karşılaştırılmış ve LDH

değeri anormal olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olarak görülmüştür [19]. LDH sitoplazmik bir enzim olup hücre dışında bulunması hücre hasarı ve ölümü göstermektedir [20]. LDH iskemisi, aşırı sıcak, soğuk, dehidratasyon, kimyasal zehirlenme ve enfeksiyöz toksinlere bağlı olarak periferik kanda yükselir [21, 22]. Bizim de çalışmamızda yüksek LDH değerleri hastaneye yatışı öngördüren bir parametre olarak görülmektedir. Hastaların yatarak tedavi almasındaki amacımız çalışmalarla da ilişkili olarak hastalığın ciddi seyredebileceğini öngörmemizden kaynaklanmaktadır.

Yüksek NLR değeri, artmış nötrofil sayısı ve/veya azalmış lenfosit sayısına bağlıdır. Nötrofil sayındaki artış inflamasyona bağlı gelişmiş olup azalmış lenfosit sayısı akciğerdeki lenfosit sekestrasyonuna, immün nedenli lenfosit yıkımına, timus ve kemik iliği süpresyonuna veya apoptozise bağlı olabilir [23]. Önceki çalışmalarda lenfopeninin rol oynadığı SARS-CoV enfeksiyonunda lenfosit sayısının hastalığın ciddiyetiyle bağlantılı olduğu görülmüştür [24]. Yine MERS-CoV enfeksiyonunda da lenfopeninin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir [25]. Covid-19 tanısı alan 32'si ağır olan 63 vakada yapılan çalışmada yüksek NLR değeri hastalığın ciddi seyredeceğinin erken sinyali olarak gösterilmektedir [26]. YuweiLiu ve ark.'nın [27] yaptığı çalışmada Covid-19 tanısı almış hastalarda yüksek NLR değerlerinin hastane içi mortalite prediktörü olduğu aynı zamanda yüksek riskli hastaları belirlediği görülmüştür. Benzer çalışmada da Covid-19 hastalarında artmış sitokin, kemokin düzeyi ile azalmış lenfosit sayısının hastalığı şiddeti ile orantılı olduğu gösterilmiştir [28]. Yüksek NLR değerleri hastalığı ağır geçeceğinin habercisi olarak görülmektedir ki bizim çalışmamızda da benzer olarak hastaneye yatışı öngörmektedir.

Çalışmamızda artmış olan yaş, LDH ve NLR düzeyi hastaneye yatarak tedavi görmeyi güçlü şekilde predikte etmiştir. Düşük maliyetli olması, kısa sürede ve kolay çalışılması nedeniyle bu parametrelerin hekimlere hastaların yatarak veya ayaktan tedavi görmesinde karar vermede yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları öncelikle çalışmamızın retrospektif olması seçim

yanlılığına neden olmuş olabilir. Hasta sayısının az olması daha büyük çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarına baktığımızda yaş, LDH ve NLR düzeyi parametreleri Covid-19 tanısı alan hastaların yatarak tedavi görmesini öngörmeye yardımcı olabilir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Lu H, Stratton CW, Tang Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. J Med Virol 2020;92:401-402. <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virüs origins and receptor binding. Lancet 2020;395:565-574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
3. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol 2016;24:490-502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
5. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
6. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/>. Accessed June 6, 2020
7. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
8. Laboratory testing of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance. Available at: [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-testing-of-2019-novel-coronavirus-(2019-ncov)-in-suspected-human-cases-interim-guidance-17-january-2020). Accessed May 6, 2020
9. Tian S, Hu N, Lou J, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. J Infect 2020;80:401-406. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.018>

10. Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society of Pediatric Infectious Diseases, Korean Society of Epidemiology, Korean Society for Antimicrobial Therapy, Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci* 2020;35:112. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e112>
11. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:343-346. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>
12. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;e200950. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
13. Zhang JJ, Dong X, Cao Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;75:1730-1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
14. Márquez EJ, Trowbridge J, Kuchel GA, Banchereau J, Ucar D. The lethal sex gap: COVID-19. *Immun Ageing* 2020;17:13. <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00183-z>
15. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Covid-19 erişkin hasta tedavisi. Available at: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_ERISKIN_HASTA_TEDAVISI.pdf. Accessed July 16, 2020
16. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
17. Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 2020;92:797-806. <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>
18. Wu C, Chen X, Cai Y, 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;e200994. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
19. Zhang X, Cai H, Hu J, et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis* 2020;94:81-87. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.040>
20. Drent M, Cobben NA, Henderson RF, Wouters EF, Dieijen Visser MV. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur Respir J* 1996;9:1736-1742. <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09081736>
21. Lott JA, Nemensanszky E. Lactate dehydrogenase. In: Lott JA, Wolf PL, editors. *Clinical enzymology, case oriented approach*. New York, Year Book Medical 1987:213-244.
22. Moss DW, Henderson AR. Enzymes. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 2nd edition. Philadelphia, Saunders Company, 1986;735-896.
23. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39:529-539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
24. He Z, Zhao C, Dong Q, et al. Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets. *Int J Infect Dis* 2005;9:323-330. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2004.07.014>
25. Al Tawfiq JA, Hinedi K, Abbasi S, Babiker M, Sunji A, Eltigani M. Hematologic, hepatic, and renal function changes in hospitalized patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Int J Lab Hematol* 2017;39:272-278. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12620>
26. Xia X, Wen M, Zhan S, He J, Chen W. An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2020;40:333-336. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.06>
27. Liu Y, Du X, Chen J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect* 2020;81:6-12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
28. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;248. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

Etik kurul onayı: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15/05/2020 tarih ve 99 sayılı karar ile onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

H.H. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamıştır. H.H. ve A.Y. teoriyi geliştirmiş ve materyal, metod bölümünü düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini Ö.G. yapmıştır. Makalenin tartışma bölümü H.H. tarafından yazılmış, Ö.G. tarafından gözden geçirilip gerekli düzenlemeler yapılmış ve onaylanmıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.