

COVID-19 HASTALARINDA NÖTROFİL / LENFOSİT ORANI VE VİTAMİN D DÜZEYLERİ İLE MORTALİTENİN İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROPHIL / LYMPHOCYTE RATIO AND VİTAMİN D LEVELS AND MORTALITY IN COVID-19 PATIENTS

Şenol ARSLAN¹, İrem AKIN ŞEN²

¹Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis Kliniği

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Yoğun Bakım Kliniği

ÖZET

AMAÇ: Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) akut solunum yetmezliğinin eşlik ettiği ve ölümlü sonuçlanabilen bir klinik tabloya yol açabilir. Her ne kadar Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) testi COVID-19'un teşhisinde altın standart olsa da, hastalığın teşhisini koymak için daha hızlı ve düşük maliyetli teknikler araştırılmaktadır. Tedavi açısından ise hastaların immün sistemlerini güçlendirmeyi amaçlayan tedavi yöntemlerinin, COVID-19'un klinik seyrini hafifletmede etkili olabileceği ileri sürülmektedir. Çalışmadaki ana amacımız COVID-19 hastalarında vitamin D düzeyleri ile nötrofil/lenfosit oranı(NLR) oranlarını araştırmak ve karşılaştırmaktır. Ayrıca çalışmada COVID-19 hastalarında vitamin D ve NLR'nin mortalite için öngörücü olup olamayacağını da araştırmayı hedefliyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEM: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya acil servise başvuran, daha sonrasında yoğun bakım yatış kararı verilen 317 COVID-19 hastası alındı. Her hasta için hastadan sorumlu hekim tarafından kaydedilen bir demografik bilgi formu oluşturuldu. Hastalara ait kaydedilen verilerin hepsi vitamin D ve NLR oranları ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmada vitamin D düzeyleri ile COVID-19 hastalarının hastanede kalış süreleri, bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları ve mortalitesi arasındaki ilişki incelendi. Analiz sonucunda vitamin D düzeyleri ve yukarıda bahsedilen parametreler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde NLR ile hastalarının hastanede kalış süreleri, BT bulguları ve mortalitesi arasındaki ilişki incelenmiş olup, anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

SONUÇ: Bu çalışmanın sonuçlarına baktığımızda vitamin D ve NLR düzeylerinin COVID-19 tanısı alan hastaların hastanede yatış süresini veya hastane içi mortalitesini öngörmeye yardımcı olmadığı söylenebilir. Ancak hem vitamin D hem de NLR düzeylerinin hastanede yatış süresi ve hastane içi mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda vardır. Bu nedenle bu hipotezleri test etmek için daha fazla randomize kontrollü çalışmalar ve büyük ölçekli kohort çalışmalarının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELEER: Nötrofil/lenfosit oranı, Vitamin D, COVID-19

ABSTRACT

OBJECTIVE: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) may also lead to a clinical picture accompanied by acute respiratory failure and may result in death. Although the Polymerase Chain Reaction (PCR) test is the gold standard for diagnosing COVID-19, faster and less costly techniques are being sought to diagnose the disease. In terms of treatment, it is suggested that treatment methods aimed at strengthening the immune systems of patients may be effective in alleviating the clinical course of COVID-19. Our main aim in the study is to research and compare vitamin D levels and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) ratios in COVID-19 patients. In addition, we aim to research whether vitamin D and NLR can be predictive for mortality in COVID-19 patients.

MATERIAL AND METHODS: In this retrospective study, 317 COVID-19 patients who applied to the emergency department and were later admitted to the intensive care unit were included. A demographic information form was created for each patient, which was recorded by the physician responsible for the patient. All recorded data of the patients were compared with vitamin D and NLR ratios.

RESULTS: In the study, the relationship between vitamin D levels and the length of hospital stay, computed tomography (CT) findings and mortality of COVID-19 patients was examined. As a result of the analysis, no relationship was found between vitamin D levels and the above-mentioned parameters. Similarly, the relationship between NLR and patients' length of stay in hospital, CT findings and mortality was examined, and no significant relationship was found.

CONCLUSIONS: When we look at the results of this study, it can be said that vitamin D and NLR levels are not helpful in predicting the length of hospital stay or in-hospital mortality of patients diagnosed with COVID-19. However, there are studies showing that both vitamin D and NLR levels are associated with length of hospital stay and in-hospital mortality. Therefore, we think that more randomized controlled studies and large-scale cohort studies are necessary to test these hypotheses.

KEYWORDS: Neutrophil/lymphocyte ratio, Vitamin D, COVID-19

Geliş Tarihi / Received: 13.01.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 04.08.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Şenol ARSLAN

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Servis Kliniği

E-mail: drsenolarslan@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-6636-5307, 0000-0002-5402-4636

Etik Kurul / Ethical Committee: Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu (21.06.2021/12-194).

GİRİŞ

Pandemi kapsamında değerlendirilen Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19), RNA virüslerinden SARS-CoV-2 'nin neden olduğu viral bir enfeksiyondur. COVID-19 hafif klinik seyirli üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde seyredebileceği gibi, akut solunum yetmezliğinin eşlik ettiği ve ölüme sonuçlanabilen bir klinik tabloya da yol açabilir (1). Sağlık hizmetlerine erişim, eşlik eden hastalıklar, genetik faktörler, ırk ve konağın immün sisteminin durumu klinik seyri etkileyen bazı faktörler olarak göze çarpmaktadır. Şu an için COVID-19'un standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu nedenle hastaların immün sistemlerini güçlendirmeyi amaçlayan tedavi yöntemlerinin, COVID-19'un klinik seyrini hafifletmede etkili olabileceği ileri sürülmektedir (2).

Yirmi yedi çalışmanın incelendiği bir meta-analizde COVID-19 hastalarındaki vitamin D eksikliğiyle hastaneye yatış, hastalık şiddeti ve mortalite oranları arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (3). Bu kapsamda hücrel immün yanıtı artıran, adaptif immüniteyi düzenleyen ve antioksidan etkileri olan vitamin D'nin COVID-19 hastalığını önlemek veya klinik seyrini hafifletmek için kullanılabileceği çalışmalarca gösterilmiştir (4, 5).

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi COVID-19'un teşhisinde altın standart olmasına rağmen, hastalığın teşhisini koymak için daha hızlı, ölçümü kolay, rutin ve düşük maliyetli teknikler araştırılmıştır. Örnek olarak serum hemogram ve biyokimyasal parametrelerinden elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi parametrelerin hastalığın tanı veya prognozunda kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmıştır. Sonuçta bu parametrelerin hastalığın teşhisini koymada başarısız oldukları, ancak hastalığın prognozu hakkında bazı fikirler verebileceği görülmüştür (6, 7). Bu parametrelerden NLR'nin bir hastanın genel inflamatuvar yanıtını göstermede etkin olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yapılan bir çalışmada daha yüksek NLR'ye sahip olan COVID-19 vakalarının daha ciddi seyrettiği de gösterilmiştir (7, 8).

Çalışmadaki ana amacımız COVID-19 hastalarında vitamin D düzeyleri ile NLR oranlarını araştırmak ve karşılaştırmaktır. Ayrıca çalışmada COVID-19 hastalarında vitamin D ve NLR'nin mortalite için öngörücü olup olamayacağını da araştırmayı hedefliyoruz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Örneklem ve Uygulama

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya 20 Nisan 2020 - 10 Mayıs 2021 tarihleri arasında acil servise başvuran, daha sonrasında yoğun bakım yatış kararı verilen 317 hasta alındı. Çalışmaya dahil olma kriterleri COVID-19 şüphesiyle yapılan RT-PCR test pozitifliği, sistemde toraks BT görüntülemesi olması ve 18 yaşından büyük olmaktı. Gebeler, pre-arrest vakalar, 18 yaşından küçükler, toraks BT görüntülemesi ve başlangıç verileri (demografik verileri, ek hastalıkları ve laboratuvar tetkikleri) eksik olanlar çalışma dışı bırakıldı. Her hasta için hastadan sorumlu hekim tarafından kaydedilen bir demografik bilgi formu oluşturuldu. Hastalar vitamin D düzeylerine göre 4 gruba ayrıldı. Bu dört grup NLR başta olmak üzere, diğer laboratuvar verileri, radyolojik görüntülemeler ve mortalite açısından karşılaştırıldı. COVID-19'un radyolojik şiddeti çalışmaya kör olan radyoloji kliniği tarafından corads 1 den 5'e kadar sınıflandırılmıştı.

Veri Toplama

Hastaların demografik verileri, radyolojik görüntülemeleri (hastanın gelişinde çekilen toraks bilgisayar tomografisi sonuç raporları), ek hastalıkları ve laboratuvar tetkikleri sistem verileri taranarak kayıt altına alındı. Hastalara ait kaydedilen verilerin hepsi, hastaların yoğun bakıma yattığı gün ile ertesi gün yapılan tetkiklere aittir. Veriler farklı gözlemciler tarafından kontrol edildi. Verilerin analiz etmeden önce tüm hastalar hakkında kesin bir sonuca (taburcu edildi, tedaviye devam edildi ya da öldü) varıldı.

Demografik Bilgi Formu

Demografik Bilgi Formu, çalışmaya katılan bireyler hakkında çeşitli bilgileri içermektedir. Bu formlarda, katılımcılara ait yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar (hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp yetmezliği, pulmoner hastalık, dislipidemi

ve koroner arter hastalığı), kan parametreleri (vitamin D, WBC, Nötrofil/Lenfosit Oranı, ALT, AST, CRP, Prokalsitonin, Laktat, D-Dimer, Bun, Kreatinin, Albumin), toraks bilgisayar tomografi (BT) rapor sonuçları ve 28 gün içinde ölüm gibi parametrelere yer verildi.

Etik Kurul

Çalışma için Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesinden, 21.06.2021 tarihli, Yerel Etik Kurul onayı (Karar No 2021/12-194) alınmıştır ve 1964 Helsinki Bildirgesi'nde ve daha sonraki değişikliklerinde belirtilen etik standartlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada kullanılan veriler isimsiz olduğundan bilgilendirilmiş onam gerekliliğinden feragat edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı ve yorumlayıcı istatistiklerini uygulamak için SPSS 20.0 paket programı kullanılmıştır. Analizlerden önce, verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Skewness-Kurtosis, Histograms, ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanılmıştır. Normallik testleri sonucunda, sürekli değişkenler için normal dağılım veriler ortalama ve standart sapma ile normal dağılım göstermeyen verileri ise ortanca ve Interquartile Range ile raporlanmıştır. Bununla birlikte kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Gruplar arasında farkları belirlemek için Mann-Whitney U testi ve Oneway ANOVA kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup içi karşılaştırması ise ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. Ayrıca, sürekli iki değişken arasındaki ilişki ise Pearson korelasyon analizi ile belirlenmiştir. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 128'i kadın, 189'u erkek olmak üzere toplam 317 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş, ek hastalıklar, laboratuvar bulguları, hastanede kalış süresi, vitamin D düzeyleri ve hastanede ölüm gibi demografik verileri Tablo 1 de gösterilmiştir (Tablo 1).

Çalışma grubunda vitamin D düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki incelendi. Bu analizi yürütmek için ki-kare testi yürütülmüştür. Analiz sonucunda vitamin D düzeyleri ile mortalite arasında bir ilişki bulunamamıştır ($X^2(3,317)=3,80$; $p>0,05$). Buna göre, vitamin D'nin mortalite üze-

rinde bir belirleyici olmadığı görülmüştür (Tablo 2). Başka bir parametre olan NLR ile mortalitenin ilişkisini incelemek için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Analiz sonucunda hastanede ölen grup ile hayatta kalan grup arasında NLR sonuçlarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 3).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Toplam Hasta (n = 317)
Cinsiyet	
Kadın, n(%)	128 (40,4)
Erkek, n(%)	189 (59,6)
Yaş, x (ss)	71,23 (12,13)
Ek Hastalıklar	
DM, n(%)	131 (41,3)
HT, n(%)	191 (60,3)
KBY, n(%)	36 (11,4)
Astım, n(%)	53 (16,7)
KAH, n(%)	83 (26,2)
PCR, n(%)	257 (81,1)
Diğer, n(%)	67 (21,1)
Laboratuvar Bulguları*	
AST, ortanca, (IQR)	48 (43)
ALT, ortanca, (IQR)	29 (30)
BUN, ortanca, (IQR)	31 (28)
Kreatinin, ortanca, (IQR)	1,25 (0,97)
WBC, ortanca, (IQR)	8,17 (7,63)
Lenfosit, ortanca, (IQR)	0,89 (0,72)
Nötrofil, ortanca, (IQR)	6,35 (6,97)
Laktat, ortanca, (IQR)	2,40 (1,50)
CRP, ortanca, (IQR)	80,50 (115,25)
PCT, ortanca, (IQR)	0,40 (0,54)
Ferritin, ortanca, (IQR)	515 (672)
D-Dimer, ortanca, (IQR)	1100 (2264)
Albumin, ortanca, (IQR)	38 (8)
INR, ortanca, (IQR)	1,10 (0,25)
PT, ortanca, (IQR)	14,80 (3,20)
PTT, ortanca, (IQR)	31,50 (6,20)
Fibrinojen, ortanca, (IQR)	514 (221)
Hastanede Kalış Süresi	17,79 (10,68)
Vitamin D	
>30	124 (39,1)
>20 ve <30	136 (42,9)
>10 ve <20	36 (11,4)
<10	21 (6,6)
Hastanede Ölüm	
Ölen	202 (63,7)
Hayatta Kalan	115 (36,3)

* Veriler normal dağılımından ortanca ve interquartile range raporlanmıştır.

Note: DM, diabetes mellitus; HT, hipertansiyon; KBY, kronik böbrek yetmezliği; KAH, koroner arter hastalığı; PCR, polimeraz zincir reaksiyonu; AST, aspartat aminotransferaz; ALT, alanin aminotransferaz; BUN, blood urea nitrogen; WBC, white blood cell; CRP, c-reaktif protein; PCT, prokalsitonin; INR, uluslararası düzeltme oranı; PT, Protrombin Time; PTT, Parsiyel Tromboplastin Zamanı; IQR, interquartile range; x, ortalama; ss, standart sapma

Tablo 2: Vitamin D ile mortalite ilişkisi

Gruplar	Vitamin D				Toplam	X ²	df	p
	10 Altı	10 ile 20	20 ile 30	30 üzeri				
	Siddetli Eksiklik	arası Eksiklik	arası Yetersizlik	Normal				
Mortalite	Ölüm 73	87	26	16	202	3,80	3	0,28
	Hayatta Kalan 51	49	10	5	115			
Toplam	124	136	36	21				

Note: X², ki-kare; p, p değeri.

Tablo 3: NLR ile mortalite ilişkisi

	Ölen (202)	Hayatta Kalan (115)	p
NLR, median (IQR)	8,30 (11,02)	7,29 (8,68)	0,17

Note: NLR, nötrofil/lenfosit oranı; IQR, interquartile range.

Çalışmada hastanede kalış süresi ile vitamin D ve NLR'nin ilişkisi de incelenmiştir. Vitamin D düzeylerine göre hastanede kalış süresi farklılıkları Oneway ANOVA ile test edilmiştir. Analiz sonucunda vitamin D düzeylerinin hastanede kalış sürelerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığı söylenebilir ($p=0,54$). NLR ile hastanede kalış süresi arasındaki ilişkiyi belirlemek için de Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Analiz sonucunda iki değişken arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,08$).

Son olarak hastaların vitamin D düzeyleri ile BT bulgularıyla karşılaştırıldı. Bu ilişkiyi belirlemek için ki-kare testi yürütülmüştür. Analiz sonucunda vitamin D düzeyleri ile BT bulguları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($X^2(12,317)=11,30; p>,05$) (**Tablo 4**).

Tablo 4: Vitamin D ile BT bulguları arasındaki ilişki

Gruplar	Vitamin D				Toplam	X ²	p
	10 Altı Şiddetli Eksiklik	10 ile 20 arası Eksiklik	20 ile 30 arası Yetersizlik	30 üzeri Normal			
BT							
Corads 1	4	4	0	0	8		
Corads 2	20	13	3	2	38		
Corads 3	12	21	8	2	43		
Corads 4	42	51	11	11	115	11,30	0,50
Corads 5	46	47	14	6	113		
Toplam	124	136	36	11			

Note: BT, bilgisayar tomografi; X², ki-kare.

TARTIŞMA

Retrospektif olarak yapılan çalışmamıza yoğun bakımda yatan 317 COVID-19 vakası dahil edilmiştir. Toplam hastane içi mortalite oranı % 63,7 idi. Hastane içi mortalite ile çeşitli parametrelerin ilişkisi incelenmiştir. Bunlardan ikisi vitamin D ve NLR dir. Vit D antioksidasyon ile ilgili genlerin ifadesini artırır, soğuk algınlığı riskini azaltır, hücrel ve adaptif bağışıklığı artırır (4, 9, 10). Normalin altında vitamin D seviyeleri ile yüksek ölüm oranlarının ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (3, 11, 12).Yapılan bir çalışmada bazal vitamin D düzeylerinden bağımsız olarak yüksek doz kolekalsiferol tedavisinin COVID-19 hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (13). Ancak Brezilya'da yapılan bir başka çalışma ise yüksek doz vitamin D verilmesinin hastanede yatış süresi, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite üzerine etkisiz olduğu tespit edilmiştir (14). Bizim çalışmamızda vitamin D düzeyleri ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Ayrıca çalışmamızda vitamin D'nin hastanede kalış süresi ve BT bulgularıyla ile ilişkisine de bakıldı. Analiz sonucunda vitamin D düzeylerinin bu iki parametreyle de anlamlı bir farklılık oluşturmadığı söylenebilir. Sonuçta vitamin D takviyesinin COVID-19 hastalarında yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar olduğu gibi etkisiz olduğunu bildiren çalışmalarda vardır. Ancak konuyla alakalı kanıt düzeyi yüksek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son yıllarda araştırmacılar birçok inflamatuvar durumun tanı ve prognozunda, nötrofil/lenfosit, trombosit/lenfosit ve monosit/lenfosit oranı gibi bazı parametrelerden yararlanmışlardır

(15, 16). Bu çalışmada ise nötrofil/lenfosit oranının SARS CoV-2 pozitif hastalardaki mortalite ile ilişkisine bakıldı. Yüksek NLR değeri, azalmış lenfosit sayısı ve/ veya artmış nötrofil sayısı ile ilişkilidir. Nötrofil sayısındaki artış inflamasyona sekonder olarak ortaya çıkar. İmmun nedenli lenfosit yıkımı, kemik iliğinin baskılanması ve akciğerdeki lenfosit sekestrasyonu ise lenfosit sayısındaki azalma ile ilişkilidir (17). Daha önce yapılan çalışmalarda yüksek NLR değerinin hastalığın şiddeti ve hastane içi mortalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7, 18, 19). Çalışmalar NLR'nin, klinisyenlerin potansiyel olarak ciddi vakaları erken tespit etmesine, erken triyaj yapmasına ve zamanında etkili yönetimi başlatmasına yardımcı olabileceğini, böylelikle COVID-19'un genel mortalitesini azaltılabileceğini göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda NLR değerleri ile hastane içi mortalite arasında ya da hastanede kalış süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bunun nedeni çalışmadaki tüm deneklerin yoğun bakımda tedavi gören ağır COVID-19 vakaları olması olabilir. Eğer ağır COVID-19 vakaları ile daha hafif COVID-19 vakalarının NLR değerlerini kıyaslasaydık, literatüre benzer sonuçlar elde edilebilirdi.

Bu çalışmanın sonuçlarına baktığımızda vitamin D ve NLR düzeylerinin COVID-19 tanısı alan hastaların hastanede yatış süresini veya hastane içi mortalitesini öngörmede yardımcı olmadığı söylenebilir. Ancak hem vitamin D hem de NLR düzeylerinin hastanede yatış süresi ve hastane içi mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda vardır. Bu nedenle bu hipotezleri test etmek için daha fazla randomize kontrollü çalışmalar ve büyük ölçekli kohort çalışmalarının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?. *Maritimas*. 2021;143: 1-9.
2. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(6):568-576.
3. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food Science and Nutrition*. 2020;1-9.

- 4.** Sharifi A, Vahedi H, Nedjat S, et al. Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: a randomized placebo-controlled trial. *Apmis*. 2019;127(10):681-687.
- 5.** Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988.
- 6.** Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, et al. Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS nano*. 2020;14(4):3822-3835.
- 7.** Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
- 8.** Faria SS, Fernandes JrPC, Silva MJB, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *E-cancer medical science*. 2016;10:702.
- 9.** Kim H, Baek S, Hong SM, et al. 1,25-Dihydroxy vitamin D3 and interleukin-6 blockade synergistically regulate rheumatoid arthritis by suppressing interleukin-17 production and osteoclastogenesis. *J Korean Med Sci*. 2020;35(6):40.
- 10.** Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, et al. Self-care for common colds: the pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc and Echinacea in three main immune interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds- Practical advice on dosages and on the time to take the nutrients/botanicals in order to prevent or treat common colds. *Evid-Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:5813095.
- 11.** Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, et al. Low serum 25 hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(4):508-11.
- 12.** Raharusun P, Priambada S, Budiarti C, Agung E, Budi C. Patterns of COVID-19 mortality and vitamin D: an Indonesian study 2020.
- 13.** Ling SF, Broad E, Murphy R, et al. High Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. *Nutrients*. 2020;12(12):3799.
- 14.** Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(11):1053-60.
- 15.** Seyit M, Avci E, Nar R, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021;40:110-114.
- 16.** Shang W, Dong J, Ren Y, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2020;92:2188-2192.
- 17.** Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin in Immunopathology*. 2017;39:529-539.
- 18.** 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.
- 19.** 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.