

COVID-19 Hastalarında İnflamasyon Belirteçleri ve Hastalık Şiddeti Arasındaki İlişki

Geliş Tarihi:02.01.2025

Kabul Tarihi:14.01.2025

Suphi AYDIN¹

Aydın BALCI²

Ahmet DUMANLI³

ÖZ

Giriş ve Amaç: Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), lenfosit-monosit oranı (LMR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR), inflamatuvar, kardiyovasküler ve malign hastalıkların çoğunda inflamasyon belirteci olarak kullanılmakta olup bu hastalıkların prognozunu öngörmeye önemli markerlerdir. Bu çalışmada, hastanemizde göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi servislerinde yatış yapılan ve Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) tespit edilen hastaların hemogramlarında hesaplanan NLR, LMR ve PLR ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Yöntem: COVID-19 klinik semptomları ile hastaneye başvuran ve kantitatif ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi pozitif olan toplam 614 hasta, 92 şiddetli ve 522 şiddetli olmayan hasta olarak iki gruba ayrıldı. İnflamasyon belirteçleri NLR, LMR, PLR, c-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: 614 hastanın yaş ortalaması $48,9 \pm 19,4$ yıl olup, tüm hastaların %45'i kadındı. Şiddetli hasta grubunda NLR $8,84 \pm 13,20$, LMR $2,22 \pm 1,54$, PLR ise 244 ± 26 olarak belirlendi. NLR, eğri altında kalan alanı (AUC) 0,69 ile en büyük özgüllük (%67) ve duyarlılık (%67,3) değerine sahipti. Şiddetli COVID-19 hastalarında NLR, PLR, CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin artarken, LMR'nin azaldığı gözlemlendi.

Sonuçlar: COVID-19 hastalığının tanısı ve takibi için basit, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir hemogram testi ile hesaplanan NLR, PLR ve LMR değerlerinin hastalık şiddetini öngörebileceği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, Nötrofil-Lenfosit Oranı, Trombosit-Lenfosit Oranı, Lenfosit-Monosit Oranı

1 Doç. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi AD,Afyonkarahisar, Türkiye. e-mail adresi: dr_suphi@hotmail.com. Orcid: 0000-0003-2102-0484

2 Doç. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi AD,Afyonkarahisar, Türkiye. e-mail adresi: draydnbalci@gmail.com. Orcid: 0000-0002-6723-2418

3 Doç. Dr., Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi AD,Afyonkarahisar, Türkiye. e-mail adresi: ahmet_dumanli@hotmail.com. Orcid: 0000-0002-5768-7830

The Relationship Between Inflammatory Markers and Disease Severity in COVID-19 Patients

ABSTRACT

Introduction and Objective: The Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), Lymphocyte-Monocyte Ratio (LMR), and Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) are used as inflammatory markers in many inflammatory, cardiovascular, and malignant diseases, and are important for predicting the prognosis of these diseases. In this study, we aimed to investigate the relationship between NLR, LMR, and PLR, calculated from the hemograms of patients diagnosed with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the Chest Diseases and Chest Surgery departments of our hospital, and the severity of the disease.

Method: A total of 614 patients who presented to the hospital with clinical symptoms of COVID-19 and had positive quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) test results were divided into two groups: 92 severe cases and 522 non-severe cases. Inflammatory markers including NLR, LMR, PLR, C-reactive protein (CRP), and sedimentation levels were evaluated.

Results: The mean age of the 614 patients was 48.9 ± 19.4 years, and 45% of the patients were female. In the severe patient group, NLR was 8.84 ± 13.20 , LMR was 2.22 ± 1.54 , and PLR was 244 ± 26 . NLR had the highest specificity (67%) and sensitivity (67.3%) with an area under the curve (AUC) of 0.69. In severe COVID-19 patients, it was observed that while markers such as NLR, PLR, and CRP increased, LMR decreased.

Conclusion: It was concluded that the values of NLR, PLR, and LMR, calculated from a simple, inexpensive, and easily accessible hemogram test, could predict the severity of COVID-19.

Key Words: COVID-19, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio, Lymphocyte-Monocyte Ratio

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Mart 2020'de Koronavirüs hastalığı (COVID-19)'u şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) pandemisi olarak tanımlamıştır (Jin, Y., et al. 2020). Kesin bir tedavisi olmayan COVID-19, asemptomatik ve hafif semptomatik hastalıktan ölüme kadar ilerleyen farklı formlara sahiptir ve genel ölüm oranı %2-5 arasında değişmektedir (Wu, Z., and McGoogan, J. M. 2020). Hastalığın hızlı tanısı, hastaların izolasyonu ve sosyal mesafe kurallarına uyulması ile yayılması önlenir (Adalja et al. 2020).

Enflamasyonu ve bağışıklık tepkisini yansıtan biyobelirteçler, COVID-19'un prognozunu öngörmeye kritik öneme sahiptir (Yang et al. 2020). C-reaktif protein (CRP), inflamasyonu yansıtan temel bileşenlerden biri olup, inflamatuvar reaksiyonlar, enfeksiyon ve doku hasarı ile artış gösterir. COVID-19 hastalarında görülen akut akciğer hasarı, CRP düzeylerinde belirgin bir artışa neden olmaktadır (Liu et al. 2020).

NLR, PLR ve LMR değerleri; inflamatuvar, kardiyovasküler ve malignite gibi durumlarda biyobelirteç olarak önemlidir (Prajapati et al. 2014, Kaplan et al. 2018). Özellikle NLR'nin, COVID-19'a bağlı ölüm oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wang et al. 2020).

PLR, konakçı immün tepkisi tarafından oluşturulan sistemik inflamasyonla ilişkilidir (Cho et al. 2018). NLR ve PLR değerleri malign hastalıkların, kardiyovasküler hastalıkların, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar Ailesel Akdeniz Ateşi gibi hastalıklar ve akut pankreatit gibi hastalıkların prognozu açısından klinik olarak anlamlıdır (Kaplan, M., et al. 2018).

Düşük lenfosit düzeyleri, COVID-19 prognozunu belirlemede daha duyarlı kabul edilmektedir (Li et al. 2020). NLR, PLR ve LMR seviyeleri inflamatuvar sürecin prognozunu tahmin etmek için aktif inflamatuvar hastalıklarda basit bir kan sayımından elde edilebilen ve kullanılabilen hızlı ölçüm yöntemleridir (Shi et al. 2017, Simpson, 2019). Çalışmanın amacı, basit ve erken bir belirteç

olarak NLR, PLR, LMR ve diğer inflamasyon belirteçlerinin COVID-19 hastalarında hastalığın prognozunu belirlemedeki önemini göstermektedir.

2. YÖNTEM

Çalışma, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi (AFSÜ) Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, AFSÜ Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18 yaş ve üzeri, hamile olmayan hastalar dahil edilmiştir. Mart-Eylül 2022 tarihleri arasında COVID-19 şüphesi ile geriye dönük tarama yapılmıştır. Çalışmaya, klinik bulguları (ateş, öksürük, nefes darlığı, titreme), COVID-19 ile uyumlu kas ağrısı, boğaz ağrısı, ishal, tat kaybı ve koku kaybı bulunan ve RT-PCR testiyle COVID-19 pozitif olan 614 hasta dahil edilmiştir.

Tüm hastalara, akciğer tutulumu değerlendirilmek amacıyla akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmiştir. Hastalar, şiddetli ve şiddetli olmayan hastalık olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Aşağıdaki üç klinik belirti, şiddetli hasta grubunda sınıflandırılmıştır:

- Dinlenme durumunda ortalama arteriyel oksijen doygunluğu \leq %93,
- Nefes darlığı ve solunum hızı (RR) $>$ 30 kez/dakika,
- Kısmi arteriyel oksijen basıncı (PaO₂)/oksijen konsantrasyonu (FiO₂) \leq 300 mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan, orofaringeal ve burun sürüntüsü örnekleri alınarak COVID-19 için RT-PCR testi yapılmıştır. Ayrıca, tam kan sayımı ve C-reactive protein (CRP) testleri için kan örnekleri alınmıştır. Kan sayımı sonuçlarına göre Nötrofil/Lökosit oranı (NLR), Lenfosit/Lökosit oranı (LMR) ve Platelet/Lökosit oranı (PLR) hesaplanmıştır.

Hastanın yaşı, cinsiyeti, semptomları, fizik muayene bulguları, hastalığın başlangıcı, kullanılan tedavi, tedavi süresi, hastaneye yatış durumu, yoğun bakım gereksinimleri ve ölüm durumu kaydedilmiştir. COVID-19 pnömonisi ile uyumlu BT bulguları (periferik, iki taraflı buzlu cam görünümü, çok odaklı yuvarlak buzlu cam alanları, ters halo) ve viral pnömoni ile uyumlu olarak değerlendirilen BT bulguları (periferik ve yuvarlak olmayan multifokal,

yaygın, perihiler veya tek taraflı buzlu cam opaklığı, düşük sayılarda ve çok küçük çevresel ve yuvarlak olmayan buzlu cam alanları) değerlendirilmiştir.

2.1. Verilerin Analizi

Bu retrospektif kesitsel çalışmanın verileri SPSS 20.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Normal dağılım Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş; kategorik değişkenler yüzde, sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için t-testi kullanılmıştır. Sayısal veriler için Pearson korelasyonu kullanılmıştır. Tüm veriler SPSS 20.0 (IBM SPSS İstatistikleri for Windows; IBM Corp, Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak test edilmiş ve $p < 0,05$ olan veriler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

614 hasta, 92 şiddetli ve 522 şiddetli olmayan hasta olarak iki gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı fark göstermemiştir. Şiddetli hastaların en yaygın semptomları ateş, öksürük ve halsizlik olmuştur. Tablo 1'de inflamasyon belirteçleri ve semptomlar sunulmuştur. NLR, PLR ve CRP değerleri şiddetli grupta daha yüksek bulunmuş, LMR ise daha düşük olarak saptanmıştır. Lökosit ve nötrofil düzeyleri şiddetli hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Lenfosit ve eozinofil sayıları her iki grupta da düşüktü, lenfosit ve eozinofil sayılarına göre gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Şiddetli hasta grubunda hastanede kalış süresi, yoğun bakım gerekliliği ve ölüm oranı önemli ölçüde daha yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo 2).

Tablo 1: COVID-19 Hastalarında Demografik ve Klinik Özellikler

Özellikler	Şiddetli Olmayan (N=522)	Şiddetli (N=92)	p Değeri
Yaş (ortalama \pm SS)	45.4 \pm 15.8	61.8 \pm 16.2	<0.001
Cinsiyet (% erkek)	248 (%49)	46 (%50)	0.624
Hipertansiyon	81	50	<0.001
Diyabet	55	48	<0.001
KOAH/Astım	35	38	<0.001
Koroner Arter Hastalığı	38	32	<0.001
Hiperlipidemi	35	30	<0.001
Atriyal Fibrilasyon	8	9	<0.001
Kronik Böbrek Yetmezliği	2	8	<0.001

Malignite	8	7	<0.001
Ateş	261	45	0.51
Öksürük	308	40	0.47
Yorgunluk	408	62	0.27
Nefes Darlığı	80	49	<0.001
Koku Kaybı	11	21	<0.001
İshal	16	4	<0.001
Göğüs Ağrısı	98	58	<0.001

Tablo 2: Laboratuvar ve Klinik Bulgular

Laboratuvar Bulguları	Şiddetli Olmayan (N=522)	Şiddetli (N=92)	p Değeri
Lökosit (10 ³ /mL)	5.87 ± 2.62	9.73 ± 6.45	<0.001
Nötrofil (10 ³ /mL)	4.53 ± 1.94	7.69 ± 5.16	<0.001
Lenfosit (10 ³ /mL)	1.49 ± 0.79	1.37 ± 1.07	0.078
Monosit (10 ³ /mL)	0.64 ± 0.25	0.68 ± 0.42	0.301
Eozinofil (10 ³ /mL)	1.14 ± 1.28	0.87 ± 0.95	0.089
Hemoglobin (g/dL)	14.30 ± 1.75	13.28 ± 2.26	0.234
Hematokrit (%)	41.76 ± 4.67	39.34 ± 5.60	0.113
Trombosit (10 ³ /mL)	236 ± 74	232 ± 19	0.926
NLR	3.92 ± 4.18	8.95 ± 14.28	0.008
LMR	2.68 ± 1.56	2.28 ± 1.54	0.043
PLR	175 ± 93	245 ± 256	<0.001
CRP (mg/L)	28.6 ± 44.5	91.6 ± 87.2	<0.001
Kalp Hızı (/dk)	80.7 ± 11.6	93.7 ± 15.1	<0.001
Oksijen Saturasyonu (%)	96.4 ± 5.2	90.3 ± 8.7	<0.001
Solunum Hızı (/dk)	16.1 ± 2.8	20.5 ± 4.6	<0.001
BT Pozitifliği (sayı)	261	62	<0.001
Hastanede Kalış Süresi (gün)	2.3 ± 2.8	11.4 ± 4.8	<0.001
Yoğun Bakım Gereksinimi (sayı)	8 (2%)	42	<0.001
Mortalite (sayı)	3	21	<0.001

NLR: Nötrofil-Lenfosit oranı, LMR: Lenfosit-Monosit oranı, PLR: Trombosit-Lenfosit oranı,

BT: Bilgisayarlı Tomografi

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda COVID-19 hastalarında LMR azalırken, NLR ve PLR'nin arttığı gözlemlendi. Bu bulgu, literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur (Balcı et al. 2021, Islamoglu, M. S., 2021). Beklendiği gibi, hastane ve yoğun

bakım yatış oranları ile mortalite şiddetli hasta grubunda daha yüksekti. Ayrıca, NLR, LMR ve PLR değerlerinin akciğer tutulumu ile korele olduğu ve hastanede kalış süresi ile COVID-19 şiddetini öngördüğü belirlendi (Islamoglu, 2021). Enfeksiyonlarda olduğu gibi inflamasyon ve sitokin fırtınası, COVID-19'un patofizyolojisinde temel rol oynar. Enflamatuvar sürecin ve ciddi vakaların erken dönemde belirlenmesi, daha agresif tedavilerin başlatılmasını sağlayabilir ve mortalite oranlarını azaltabilir. COVID-19 hastalarında lökosit düzeylerinin genellikle normal veya azalmış olduğu, lenfosit ve eozinofil düzeylerinde ise belirgin bir azalma görüldüğü bildirilmiştir. Henry ve arkadaşlarının çalışmasında, şiddetli vakalarda lenfopeni ve trombositopeni saptanmıştır (Henry et al. 2020). Sitokin fırtınasına bağlı olarak lenfosit sayılarında ciddi azalma görülebilir ve bu durum hastalığın ilerlemesini tetikleyebilir (Li et al. 2020).

Monosit ve eozinofil seviyelerinde şiddetli düşüşler yaşanırken, hastalığın erken dönemlerinde eozinofiller başlangıçta artabilir ve sonrasında düşüş gösterebilir. Lenfositlerin bağışıklık yanıtındaki düzenleyici rolü daha sonra ortaya çıkar (Lachmann, G., et al. 2020). Bizim çalışmamızda lökositöz ve nötrofil gözlenirken, lenfosit ve eozinofil seviyelerinde anlamlı bir azalma tespit edilmedi. Bu bulgu, Zhang ve arkadaşlarının çalışmasındaki sonuçlarla da uyumludur (Wang et al. 2020).

NLR, PLR ve LMR'nin inflamatuvar, kardiyovasküler ve malign hastalıklardaki önemi bilinmektedir ve bu markerler hemogram testiyle kolaylıkla elde edilebilir (Prajapati et al. 2014, Islamoglu et al. 2021). Çalışmamızda bu belirteçlerin COVID-19 hastalığının prognozu açısından önemli bir klinik değeri olduğu görülmüştür. Russel ve diğerlerinin bir meta-analizinde, pnömoni ve diğer enfeksiyonlarda düşük LMR ve NLR değerlerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Russell et al. 2019). Wuhan'da yapılan bir çalışmada ise NLR'nin yüksek değerlerinin mortaliteyi öngörmeye yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu tespit edilmiştir (Wang, et al. 2020). Yang ve arkadaşları, şiddetli vakalarda NLR ve PLR'nin arttığını, LMR'nin ise azaldığını ve bu durumun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (Liu et al. 2020).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, NLR ve PLR'nin anlamlı düzeyde arttığı, LMR'nin ise azaldığı gözlemlenmiştir. Bu markerlerin hastanede kalış süresi ve akciğer tutulumu gibi hastalık ilerlemesiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, bir meta-analizde şiddetli COVID-19 vakalarında lökositlerde artış, lenfositlerde ve trombositlerde azalma, monositlerde ise fark olmadığı bildirilmiştir (Feng et al. 2020).

Lenfosit azalmasının lenfosit apoptozu ve lenfoid organların atrofisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastalığa bağlı laktik asidoz, lenfosit çoğalmasını önleyebilir ve bu da bağışıklık yanıtının baskılanmasına yol açabilir (Chan et al. 2019). Bu süreç inflamasyonu tetikleyerek NLR'yi artırır ve COVID-19'un klinik semptomlarını ağırlaştırabilir.

Mevcut çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, sonuçlar tüm topluma genellenemez, çünkü çalışma tek merkezde yürütülmüş ve sadece 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. İkinci olarak, deneysel veriler sınırlıdır. Son olarak, NLR, LMR ve PLR'nin diğer inflamasyon markerleri ile karşılaştırılması gereklidir.

5. SONUÇ

COVID-19 hastalarında inflamatuvar markerlerinin hastalık şiddeti ile ilişkisi, bu markerlerin erken tanı ve tedavi yönetimindeki potansiyel faydasını göstermektedir. NLR ve PLR, uygun maliyetli ve kolay uygulanabilir bir çözüm sunarak, hastaların risk sınıflandırmasında önemli bir rol oynayabilir.

Çıkar Çatışması: Makalede hiçbir suç unsuruna veya kanuna aykırı ifadeye yer verilmemiş, araştırma yapılırken araştırma ve yayın etiğine uygun hareket edilmiştir. Çalışmamız, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 2021/29 tarih ve sayı ile onaylandı.

KAYNAKLAR

- Adalja, A. A., Toner, E., Inglesby, T. V. (2020). Priorities for the US health community responding to COVID-19. *JAMA*, 323(14):1343-1344. doi:10.1001/jama.2020.3413.
- Balcı, A., Yıldız, E., Selendili, O. (2021). New markers in the differentiation of Covid 19 disease and pneumonia: Neutrophil and platelet lymphocyte ratio. *J Contemp Med*, 11(4), 478-482. doi:10.16899/jcm.892114.
- Chan, J. F., Zhang, A. J., Yuan, S., et al. (2019). Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: Implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clinical Infectious Diseases*, 71(9), 2428-46. doi:10.1093/cid/ciaa325 (PMID: 32215622).
- Cho, U., Par H. S., Im, S. Y., et al. (2018). Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer. *PLoS One*, 13(7):e0200936. doi:10.1371/journal.pone.0200936.
- Feng, F., Li, L., Zeng, J., et al. (2020). Can we predict the severity of coronavirus disease 2019 with a routine blood test? *Pol Arch Intern Med*, 130(5), 400-406. doi:10.20452/pamw.15331.
- Henry, B. M., de Oliveira, M.H.S., Benoit, S., et al. (2020). 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*, 58(7), 1021-1028. doi:10.1515/cclm-2020-0369.
- Islamoglu, M. S., Borku-Uysal, B., Yavuzer, S., et al. (2021). The diagnostic and predictive roles of neutrophil-lymphocyte ratio for severity of disease in COVID-19 patients. *Clin Lab*, 67(12), doi:10.7754/Clin.Lab.2021.210449.
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., et al. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*, 12(4):372. doi:10.3390/v12040372.
- Kaplan, M., Ates, I., Oztas, E., et al. (2018). A new marker to determine prognosis of acute pancreatitis: PLR and NLR combination. *J Med Biochem*, 37(1), 21-30. doi:10.1515/jomb-2017-0027.
- Lachmann, G., von Haefen, C., Kurth, J., et al. (2018). Innate immunity recovers earlier than acquired immunity during severe postoperative immunosuppression. *Int J Med Sci*, 15(1), 1-9. doi:10.7150/ijms.22099.
- Li, Q., Ding, X., Xia, G., et al. (2020). A simple laboratory parameter facilitates early identification of COVID-19 patients. (2020). medRxiv, doi:10.1101/2020.02.13.20022830.

- Li, T., Lu, H., Zhang, W. (2020). Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*, 9(1), 687-690. doi:10.1080/22221751.2020.1741327.
- Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., et al. (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*, 63(3), 364-374. doi:10.1007/s11427-020-1643-8.
- Prajapati, J. H., Sahoo, S., Nikam, T., et al. (2014). Association of high-density lipoprotein with platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios in coronary artery disease patients. *J Lipids*, 686791. doi:10.1155/2014/686791.
- Russell, C. D., Parajuli, A., Gale, H. J., et al. (2019). The utility of peripheral blood leucocyte ratios as biomarkers in infectious diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*, 78(5), 339-348. doi:10.1016/j.jinf.2019.02.006.
- Shi, L., Qin, X., Wang, H., et al. (2017). Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma. *Oncotarget*, 8, 18792-18801. doi:10.18632/oncotarget.15155.
- Simpson, S., Kay, F. U., Abbara, S., et al. (2020). Radiological society of north america expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. *J Thorac Imaging*, 35(4), 219-227. doi:10.1097/RTI.0000000000000524.
- Wang, X., Li, X., Shang, Y., et al. (2020). Ratios of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte predict all-cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A retrospective cohort study in a single medical centre. *Epidemiol Infect*, 148:e211. doi:10.1017/S0950268820002154.
- Wu, Z., McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72,314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Yang, A. P., Liu, J. P., Tao, W. Q., Li, H. M. (2020). The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*, 84:106504. doi:10.1016/j.intimp.2020.106504.