



# COVID-19 Şiddetinin Göstergesi Olarak Hematolojik, İnflamatuvar ve Koagülasyon Biyobelirteçlerinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Hematological, Inflammatory and Coagulation Biomarkers as an Indicator of COVID-19 Severity

Nurten Nur AYDIN<sup>(iD)</sup>, Murat AYDIN<sup>(iD)</sup>, Sibel İBA YILMAZ<sup>(iD)</sup>

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Erzurum, Türkiye

**Makale atfı:** Aydın NN, Aydın M, İba Yılmaz S. COVID-19 şiddetinin göstergesi olarak hematolojik, inflamatuvar ve koagülasyon biyobelirteçlerinin değerlendirilmesi. FLORA 2023;28(2):188-197.

### ÖZ

**Giriş:** Bu çalışmanın amacı koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) şiddeti ile hematolojik, biyokimyasal ve koagülasyon parametrelerinin ilişkisinin araştırılmasıdır.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmaya 2021 yılı Ocak-Mayıs tarihleri arasında, nazofaringeal sürüntü örneğinin gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizi ile COVID-19 teşhisi konmuş olup hastanemizde yatan 277 hasta dahil edildi. Hastalar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19 şiddeti sınıflamasına bağlı olarak hafif/orta grup (ciddi seyirli olmayan) ve şiddetli/kritik grup (ciddi seyirli) diye iki gruba ayrıldı. Hastalara ait demografik veriler ve hastaneye yatış anındaki laboratuvar parametreleri retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Nötrofil sayısı ciddi seyirli grupta anlamlı düzeyde yüksek ( $p=0.021$ ) iken lenfosit ve trombosit sayısı anlamlı düzeyde düşüktü (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.031$ ). Nötrofil-lenfosit oranı, platelet-lenfosit oranı, mean platelet volume-lenfosit oranı ciddi seyirli grupta anlamlı düzeyde yüksek (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p=0.001$ ,  $p<0.001$ ) iken lenfosit-monosit oranı düşüktü ( $p=0.005$ ). C-reaktif protein (CRP), ferritin, D-dimer, fibrinojen ve protrombin zamanı ciddi seyirli grupta anlamlı düzeyde yüksek (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.004$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.033$ ), albümin düzeyi düşüktü ( $p<0.001$ ). Kan üre azotu-albümin oranı, CRP-albümin oranı, fibrinojen-albümin oranı (FAR) ciddi seyirli grupta anlamlı düzeyde yüksek, lenfosit-CRP oranı (LCR) düşüktü (her biri için  $p<0.001$ ). Her iki grup arasında yapılan ROC analizlerinde, LCR değerinin eğri altındaki alanı (AUC) 0.747 saptandı. Lenfosit-CRP oranı cut-off değeri 0.14 iken, %86.9 duyarlılık ve %52.9 özgüllük saptandı. C-reaktif proteininin 13.2 mg/L cut-off değerinde %82.0 duyarlılık ve %57.1 özgüllük ile 0.724 AUC saptandı. Fibrinojen-albümin oranı, 12.17 cut-off değerinde %59.3 duyarlılık ve %72.2 özgüllük gösterdi (AUC= 0.696). Ferritin, 189 ng/mL cut-off değerinde %72.7 duyarlılık ve %55.6 özgüllük gösterdi (AUC= 0.691). Korelasyon analizi sonucunda FAR ile CRP arasında kuvvetli bir ilişki bulundu ( $r=0.724$ ,  $p<1000$ ). Ayrıca FAR ile ferritin arasında da ilişki bulundu ( $r=0.454$ ,  $p<1000$ ).

**Sonuç:** Bu laboratuvar parametreleri COVID-19 şiddetinin belirlenmesi için uygun biyobelirteçler olarak kullanılabilir. Bunlar klinisyenlere erken evrede potansiyel ciddi seyirli vakaların tanınması konusunda yardımcı olup gerekli tıbbi yaklaşımın erkenden yapılmasını sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; Biyobelirteç; Lenfosit-CRP oranı (LCR); Fibrinojen-albümin oranı (FAR)

Geliş Tarihi/Received: 04/05/2022 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 26/08/2022

©Telif Hakkı 2023 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Creative Commons Atıf-GayriTicari-AynıLisanslaPaylaş 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

Çevrim içi Yayın Tarihi: 01.06.2023

## ABSTRACT

**Evaluation of Hematological, Inflammatory and Coagulation Biomarkers as an Indicator of COVID-19 Severity**

Nurten Nur AYDIN, Murat AYDIN, Sibel İBA YILMAZ

Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erzurum Regional Training and Research Hospital, Erzurum, Türkiye

**Introduction:** The aim of this study is to investigate the relationship between the severity of coronavirus disease-19 (COVID-19) with hematological, biochemical and coagulation parameters.

**Materials and Methods:** This study included 277 hospitalized patients who were diagnosed with COVID-19 by realtime polymerase chain reaction (PCR) analysis of nasopharyngeal swab sample between January and May 2021. According to the World Health Organization (WHO) COVID-19 severity classification, patients were divided into two groups as mild/moderate group (non-severe) and severe/critical group (severe). Demographic data of the patients and laboratory parameters at the time of hospitalization were evaluated retrospectively.

**Results:** The neutrophil count was significantly higher in the severe group ( $p= 0.021$ ), while the lymphocyte and thrombocyte counts were significantly lower ( $p< 0.001$ ,  $p= 0.031$ , respectively). Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, mean platelet volume-lymphocyte ratio were significantly higher in the severe group ( $p< 0.001$ ,  $p= 0.001$ ,  $p< 0.001$ , respectively), while lymphocyte-monocyte ratio was lower ( $p= 0.005$ ). C-reactive protein (CRP), ferritin, D-dimer, fibrinogen and prothrombin time were significantly higher in the severe group ( $p< 0.001$ ,  $p< 0.001$ ,  $p= 0.004$ ,  $p< 0.001$ ,  $p= 0.033$ , respectively), albumin levels were lower ( $p< 0.001$ ). Blood urea nitrogen-albumin ratio, CRP-albumin ratio, fibrinogen-albumin ratio (FAR) were significantly higher and lymphocyte-CRP ratio (LCR) was lower in the severe group ( $p< 0.001$  for each). The area under the curve (AUC) of the LCR value was 0.747 in ROC analyzes performed between both groups. When the LCR cut-off value was 0.14, 86.9% sensitivity and 52.9% specificity were detected. When the cut-off value of CRP was 13.2 mg/L, 0.724 AUC was detected with 82.0% sensitivity and 57.1% specificity. FAR showed 59.3% sensitivity and 72.2% specificity at a cut-off value of 12.17 (AUC= 0.696). Ferritin showed 72.7% sensitivity and 55.6% specificity at a cut-off value of 189 ng/mL (AUC= 0.691). A strong correlation was found between FAR and CRP in the correlation analysis ( $r= 0.724$ ,  $p< 1000$ ). In addition, a relationship was found between FAR and ferritin ( $r= 0.454$ ,  $p< 1000$ ).

**Conclusion:** These laboratory parameters can be used as suitable biomarkers to determine the severity of COVID-19. These can help clinicians identify potentially serious cases at an early stage and enable early medical management.

**Key Words:** COVID-19; Biomarker; Lymphocyte-CRP ratio (LCR); Fibrinogen-albumin ratio (FAR)

**GİRİŞ**

COVID-19 ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde tanımlanmıştır<sup>[1]</sup>. COVID-19 etkeni, akut solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olup coronaviridae ailesinden, segmentsiz, tek zincirli, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür<sup>[2]</sup>. SARS-CoV-2 hala dünyayı tehdit eden, endişe verici bir sağlık sorunu olan COVID-19'a neden olan, kolay yayılan bir virüsdür. Hastalığın bulaşması infekte olmuş kişilerin solunum sekresyonlarıyla direkt temasla ya da bu kişilerin öksürme, hapsirme yoluyla saçıkları solunum damlacıklarına elleriyle temas eden kişilerin sonrasında ellerini ağız, burun veya göz mukozasına temas ettirmesiyle gerçekleşebilmektedir<sup>[3]</sup>. COVID-19'un en sık görülen belirtileri ateş, öksürük, halsizlik, kas ağrıları, nefes darlığı gibi non-spesifik semptomlardır<sup>[4,5]</sup>.

Hastalığın klinik seyri, asemptomatik infeksiyondan yaşamı tehdit eden şiddetli akut solunumsal distress sendromu (ARDS) ve ölüme kadar uzanan geniş spektrumdadır<sup>[6,7]</sup>. Çoğu hastada hastalık hafif seyreder ve semptomlar hızla düzelir ancak özellikle yaşlı hastalar, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) gibi komorbid durumu olan hastalar ve immünsüprese hastalarda ağır klinik seyir görülebilmektedir<sup>[8,9]</sup>. COVID-19 hastalarının laboratuvar tetkiklerinde lenfosit sayısında azalma, CRP, ferritin ve D-dimer yüksekliği, karaciğer ve böbrek hasarını gösteren sık gözlenen laboratuvar bulgularıdır<sup>[10]</sup>. Hafif ve ciddi seyirli vakalar arasında laboratuvar bulguları farklılık göstermektedir. Hematolojik parametrelerden lenfosit ve platelet sayısında düşüklük, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve platelet-lenfosit oranında (PLR) yükseklik, COVID-19 şiddeti ile ilişkili bulunmuştur<sup>[11-13]</sup>.

Biyokimyasal ve koagülasyon parametrelerinden CRP, ferritin, D-dimer, protrombin zamanı (PT), uluslararası normalizasyon oranı (INR) yüksekliği ve albümin düşüklüğü COVID-19 şiddetiyle ilişkili bulunmuş<sup>[4,9,14]</sup>. Bunlara ek olarak fibrinojen albümin oranı (FAR), D-dimer-albümin oranı (DAR) yüksekliği ve LCR düşüklüğü COVID-19'da prognostik biyobelirteçler olarak bulunmuş<sup>[15-17]</sup>.

Literatürde bu konudaki çalışmalar, genellikle ayrı ayrı bu parametrelerden birkaçına odaklanılarak yapılmış. Bu çalışmada ise kapsayıcı şekilde hematolojik, biyokimyasal ve koagülasyon parametrelerinin her biri değerlendirilmiş, ayrıca bu parametrelerin birbirleriyle olan ilişkileri araştırılmıştır. Bu laboratuvar parametreleri erken evrede potansiyel ciddi seyirli vakaların saptanması konusunda önemli rol oynayabilir ve böylece hastaların yönetimine rehberlik ederek, mortalite ve morbiditenin azaltılmasına yardımcı olabilir. Bu çalışmada hastaların hastaneye başvurduğu andaki hematolojik, inflamatuvar ve koagülasyon parametrelerinin COVID-19 şiddeti ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

#### MATERYAL ve METOD

Bu retrospektif çalışma etik komite onayı (2021/23-289 karar nolu ve 03.01.2022 tarihli) alındıktan sonra yapıldı. Ocak 2021 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında hastanemizin acil servisine başvuran, nazofaringeal sürüntü örneğinin gerçek zamanlı PCR analiziyle COVID-19 teşhisi konulup pandemi servislerine yatırılan yetişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar DSÖ'nün COVID-19 hastalık şiddeti sınıflamasına göre gruplara ayrıldı<sup>[18]</sup>. Hafif düzeyde hastalar viral pnömoni veya hipoksi kanıtı olmayan semptomatik hastalardan oluştu. Orta düzeyde hastalar ateş, öksürük, dispne, takipne gibi pnömoni klinik belirtileri olan fakat şiddetli pnömoni bulguları olmayan hastalar olarak tanımlandı. Şiddetli düzeyde hastalar, orta düzeyde pnömoni bulgularına ek olarak oda havasında  $SpO_2 < \%90$  ve/veya solunum hızı  $>30$  nefes/dk olan hastalardan oluştu. Mekanik ventilasyon gerektiren ARDS veya diğer solunum yetmezliği veya septik şok ve/veya yoğun bakım ünitesi takibi gerektiren hastalar ise kritik düzeyde hastalar olarak tanımlandı. Hafif ve orta düzeydeki hastalar "ciddi seyirli olmayan"; şiddetli ve kritik düzeydeki hastalar ise "ciddi seyirli" olarak gruplandırıldı.

Her hastanın ayrıntılı tıbbi öyküsü, klinik bulguları, demografik verileri, laboratuvar sonuçları ve klinik sonuçları hastane veri sistemindeki kayıtlardan elde edildi. Hematolojik hastalık tanısı olan hastalar ve rutin hemodializ hastaları çalışma dışı bırakıldı. Komorbiditelerden hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve kardiyovasküler hastalık kaydedildi.

Hastaneye başvurudaki laboratuvar testlerinden tam kan sayımı parametreleri [beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, monosit sayısı, platelet sayısı, hemoglobin, eritrosit dağılım genişliği (RDW), ortalama trombosit hacmi (MPV), platelet dağılım genişliği (PDW)], koagülasyon profili [PT, parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), fibrinojen, D-dimer], serum biyokimyasal testleri [kan üre azotu (BUN), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), CRP, prokalsitonin, albümin, protein, ferritin] kaydedildi. Beyaz küre sayısı (WBC), nötrofil, lenfosit, monosit ve platelet sayısı  $10^9/L$  birimiyle kaydedildi. Nötrofil-lenfosit oranı, PLR, lenfosit-monosit oranı (LMR), LCR, Mean platelet volume (MPV)-lenfosit oranı, MPV-platelet oranı, BUN-albümin oranı (BAR), CRP-albümin oranı (CAR), DAR, FAR, D-dimer-fibrinojen oranı (DFR) verileri kaydedildi. C-reaktif protein (CRP) mg/L, MPV fL, BUN mg/dL, albümin ve protein g/L, D-dimer ng/mL, fibrinojen mg/dL birimiyle kaydedildi. Tüm hastaların yüksek çözünürlüklü göğüs bilgisayarlı tomografileri (HRCT) değerlendirildi. Tek taraflı akciğer tutulumu, bilateral tutulum ve multipl yaygın buzlu cam tutulumu şeklinde kaydedildi.

Hastalara uygulanan tedavi, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan güncel COVID-19 erişkin tedavi kılavuzlarına göre uygulanmıştır<sup>[19]</sup>. Hastalar antiviral tedavi olarak favipiravir her 12 saatte bir 1600 mg yükleme dozu ve ardından her 12 saatte bir 600 mg'lık bir idame dozu şeklinde toplam beş gün almıştı. Tedaviye rağmen refrakter ateş, oksijen desteği ihtiyacında artma, akut faz belirteçlerinde progresif yükselme, platelet ve lenfosit sayısında giderek azalma, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma gibi bulguları olan hastalar makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) açısından değerlendirilmişti. Makrofaj aktivasyon sendromu tanısı konan hastalara üç gün boyunca en az 250 mg/gün dozunda metilprednizolon uygulanmış, yanıt

alınamayanlarda ise 8 mg/kg (maks. 800 mg) tocilizumab tedavisi uygulanmıştır.

Verilerin analizinde IBM SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistiklerinde kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%); sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma (SS) değerleri verildi. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk W testi ve Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan değişkenler için Student-t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlı olarak belirlenen parametrelerin AUC, eşik değerler, duyarlılık, özgüllük değerlerinin hesaplanmasında alıcı işlem karakteristiği (ROC) analizi yapıldı. İki sayısal değişken arasındaki ilişkiler, normal dağılıma uyum gösteriyorsa Pearson's korelasyon analizi, normal dağılıma uymuyorsa Spearman's korelasyon analiziyle analiz edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Bu çalışmada 277 hasta değerlendirildi. Hastaların yaş ortalaması  $57.5 \pm 15.1$  idi. Hastaların 130'u (%46.9) erkek, 147'si (%53.1) kadındı. Hastaların demografik verileri, başvuru semptomları ve HRCT bulguları Tablo 1'de gösterildi. Ciddi seyirli grupta yaş ortalaması anlamlı derecede daha yüksekti ( $p < 0.001$ ). Komorbiditeler ciddi seyirli grupta anlamlı derecede fazlaydı. Semptom ve bulgulardan nefes darlığı, halsizlik, iştahsızlık ciddi seyirli grupta anlamlı derecede fazlaydı (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). Yüksek çözünürlüklü göğüs bilgisayarlı tomografisinde akciğer tutulumu ve multipl bilateral buzlu cam görüntüsü ciddi seyirli grupta anlamlı derecede fazlaydı (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ ).

Hastaların hastaneye başvurduğu andaki laboratuvar değerleri Tablo 2'de gösterildi. Tam kan sayımı parametrelerinden nötrofil sayısı, RDW ciddi seyirli grupta anlamlı derecede yüksek (sırasıyla  $p = 0.021$ ,  $p = 0.011$ ); lenfosit sayısı, trombosit sayısı ise anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p = 0.031$ ). Biyokimyasal ve inflamatuvar parametrelerden CRP, ferritin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT) ciddi seyirli grup-

**Tablo 1. COVID-19 hastalarının demografik ve klinik özellikleri**

	Toplam (n= 277)	Ciddi seyirli olmayan (n= 155)	Ciddi seyirli (n= 122)	p
Yaş (ortalama $\pm$ SS)	57.5 $\pm$ 15.1	54.3 $\pm$ 14.5	61.5 $\pm$ 15.0	<0.001
Erkek cinsiyet	130 (%46.9)	68 (%43.9)	62 (%50.8)	0.250
Komorbidite varlığı	142 (%51.3)	62 (%40.0)	80 (%65.6)	<0.001
• HT	77 (%27.8)	35 (%22.6)	42 (%34.4)	0.029
• DM	58 (%20.9)	20 (%12.9)	38 (%31.1)	<0.001
• KOAH	28 (%10.1)	9 (%5.8)	19 (%15.6)	0.013
• KVH	26 (%9.4)	7 (%4.5)	19 (%15.6)	0.003
Ateş	62 (%22.4)	29 (%18.7)	33 (%27.0)	0.098
Öksürük	157 (%56.7)	85 (%54.2)	73 (%59.8)	0.347
Nefes darlığı	148 (%53.4)	56 (%36.1)	92 (%75.4)	<0.001
Miyalji	84 (%30.3)	43 (%27.7)	41 (%33.6)	0.292
Halsizlik	143 (%51.6)	68 (%50.7)	75 (%71.4)	0.001
İştahsızlık	103 (%37.2)	35 (%22.6)	68 (%55.7)	<0.001
Boğaz ağrısı	28 (%10.1)	18 (%11.6)	10 (%8.2)	0.462
HRCT'de tutulum	229 (%82.7)	116 (%74.8)	113 (%92.6)	<0.001
• Tek taraflı	25 (%9.0)	17 (%11.0)	8 (%6.6)	0.289
• Bilateral	182 (%65.7)	96 (%61.9)	86 (%70.5)	0.136
• Multiple yaygın buzlu cam	23 (%8.3)	5 (%3.2)	18 (%14.8)	0.001

SS: Standart sapma, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KVH: Kardiyovasküler hastalık, HRCT: Yüksek çözünürlüklü göğüs bilgisayarlı tomografi.

**Tablo 2. Hematolojik ve inflamatuvar parametrelerin COVID-19 şiddeti ile korelasyonu**

Laboratuvar parametresi	Toplam Ortalama ± SS	Ciddi seyirli olmayan Ortalama ± SS	Ciddi seyirli Ortalama ± SS	p
WBC (10 <sup>9</sup> /L)	6.31 ± 2.85	6.01 ± 2.37	6.68 ± 3.33	0.480
Nötrofil (10 <sup>9</sup> /L)	4.33 ± 2.77	3.82 ± 2.06	4.96 ± 3.37	<b>0.021</b>
Lenfosit (10 <sup>9</sup> /L)	1.42 ± 0.64	1.56 ± 0.61	1.21 ± 0.62	<b>&lt;0.001</b>
Monosit (10 <sup>9</sup> /L)	0.50 ± 0.28	0.52 ± 0.26	0.49 ± 0.31	0.061
Hemoglobin (g/dL)	14.08 ± 1.61	14.05 ± 1.57	14.11 ± 1.65	0.755
Trombosit (10 <sup>9</sup> /L)	216.6 ± 75.0	225.4 ± 78.1	205.4 ± 69.6	<b>0.031</b>
RDW (%)	13.53 ± 1.43	13.35 ± 1.33	13.77 ± 1.51	<b>0.011</b>
MPV (fL)	10.18 ± 1.76	10.21 ± 1.49	10.14 ± 2.05	0.346
PDW (fL)	12.05 ± 2.04	11.95 ± 2.05	12.17 ± 2.03	0.460
CRP (mg/L)	36.50 ± 48.56	24.77 ± 37.45	51.51 ± 56.56	<b>&lt;0.001</b>
Prokalsitonin (ng/mL)	0.77 ± 1.66	0.63 ± 0.57	0.94 ± 2.38	0.691
Ferritin (ng/mL)	396.75 ± 439.18	269.91 ± 298.04	559.52 ± 529.84	<b>&lt;0.001</b>
D-dimer (ng/mL)	1099.66 ± 3115.24	1054.85 ± 3047.55	1155.96 ± 3210.10	<b>0.004</b>
Albümin (g/L)	42.12 ± 5.29	43.39 ± 5.05	40.51 ± 5.18	<b>&lt;0.001</b>
Protein (g/L)	65.90 ± 6.69	67.26 ± 5.57	64.17 ± 7.56	<b>0.001</b>
AST (U/L)	38.29 ± 28.74	32.90 ± 16.71	45.19 ± 38.06	<b>0.001</b>
ALT (U/L)	36.43 ± 29.78	31.85 ± 21.26	42.25 ± 37.24	<b>0.004</b>
Fibrinojen (mg/dL)	491.46 ± 136.26	458.81 ± 131.86	533.24 ± 130.76	<b>&lt;0.001</b>
PT (s)	13.74 ± 2.16	13.57 ± 2.19	13.96 ± 2.10	<b>0.033</b>
PTT (s)	29.44 ± 3.22	29.29 ± 3.07	29.64 ± 3.41	0.466
NLR	4.49 ± 7.49	2.86 ± 2.25	6.54 ± 10.66	<b>&lt;0.001</b>
PLR	185.70 ± 115.99	160.57 ± 84.10	217.42 ± 140.78	<b>0.001</b>
LMR	3.47 ± 2.33	3.67 ± 2.20	3.22 ± 2.47	<b>0.005</b>
LCR	0.49 ± 1.26	0.80 ± 1.60	0.10 ± 0.28	<b>&lt;0.001</b>
MPV-Lenfosit oranı	9.44 ± 6.30	7.64 ± 3.60	11.78 ± 8.05	<b>&lt;0.001</b>
MPV-Platelet oranı	0.06 ± 0.04	0.06 ± 0.05	0.06 ± 0.02	0.051
BAR	0.43 ± 0.27	0.37 ± 0.17	0.52 ± 0.35	<b>&lt;0.001</b>
CAR	0.91 ± 1.31	0.60 ± 0.94	1.31 ± 1.59	<b>&lt;0.001</b>
DAR	29.00 ± 94.80	26.85 ± 90.40	31.70 ± 100.35	<b>0.001</b>
FAR	11.92 ± 4.04	10.75 ± 3.49	13.42 ± 4.22	<b>&lt;0.001</b>
DFR	2.36 ± 7.50	2.39 ± 7.36	2.33 ± 7.69	0.260

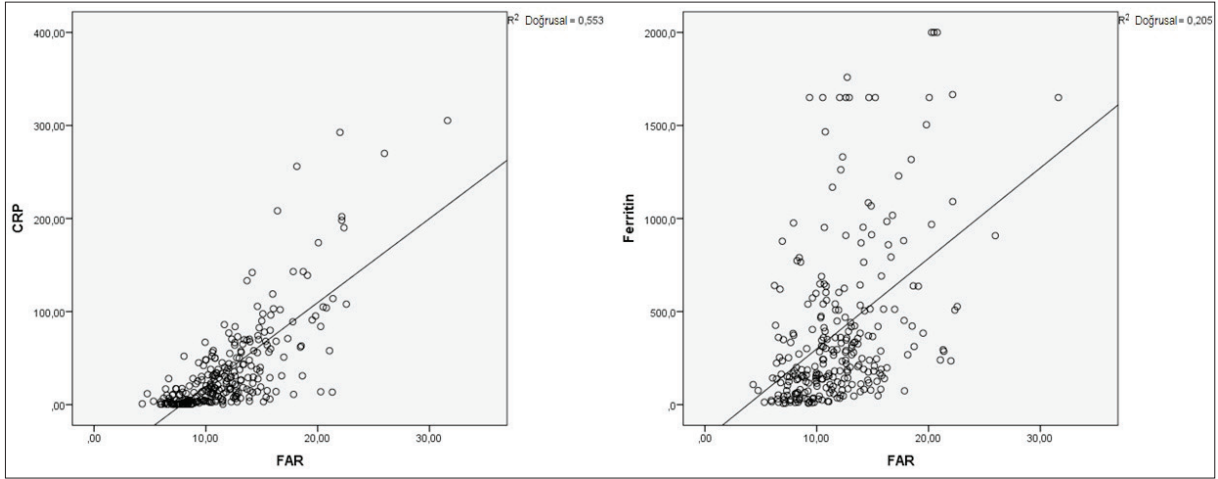
Prokalsitonin 156 hastada bakılmıştır.

SS: Standart sapma, NLR: Nötrofil-lenfosit oranı, PLR: Platelet-lenfosit oranı, LMR: Lenfosit-monosit oranı, LCR: Lenfosit-CRP oranı, BAR: BUN-albümin oranı, CAR: CRP-albümin oranı, DAR: D-dimer-albümin oranı, FAR: Fibrinojen-albümin oranı, DFR: D-dimer-fibrinojen oranı.

ta anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.004$ ). Albümin ve protein ise ciddi seyirli grupta anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla  $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ ). Koagülasyon parametrelerinden PT, fibrinojen,

D-dimer ciddi seyirli grupta anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla  $p = 0.033$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.004$ ).

Nötrofil-lenfosit oranı, PLR, MPV-lenfosit oranı, BAR, CAR, DAR, FAR ciddi seyirli grupta anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla  $p < 0.001$ ,



Şekil 1. CRP ve ferritinin FAR ile korelasyon analizi.  
FAR: Fibrinojen-albümin oranı

**Tablo 3. Ciddi seyirli olmayan hastalar ile ciddi seyirli hastaların ayırımı için LCR, CRP, FAR ve ferritin değerlerinin ROC analizi sonuçları**

Değişken	AUC (%95)	Cut-off *	p	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
LCR	0.747 (0.690-0.803)	0.14	<0.001	86.9	52.9
CRP	0.724 (0.665-0.783)	13.20	<0.001	82.0	57.1
FAR	0.696 (0.633-0.759)	12.17	<0.001	59.3	72.2
Ferritin	0.691 (0.629-0.753)	189.00	<0.001	72.7	55.6

LCR: Lenfosit-CRP oranı, FAR: Fibrinojen-albümin oranı.

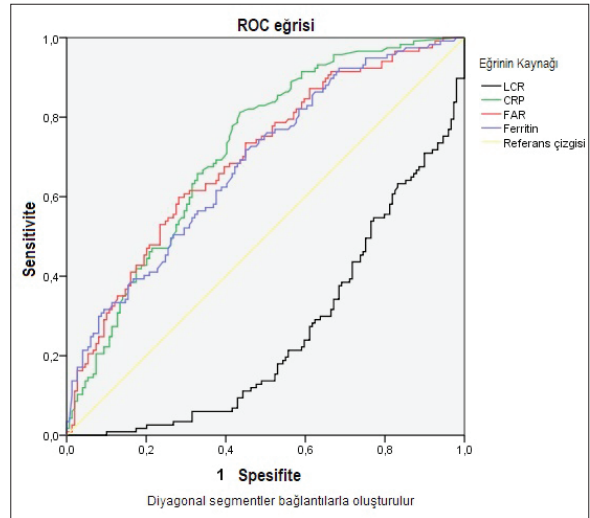
CRP birimi mg/L, ferritin birimi ng/mL'dir.

\*cut-off değerleri Youden indeksi kullanılarak belirlenmiştir.

$p = 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). Lenfosit-monosit oranı, LCR ciddi seyirli grupta anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla  $p = 0.005$ ,  $p < 0.001$ ).

Korelasyon analizinde FAR ile CRP arasında kuvvetli ve pozitif yönde korelasyon gözlemlendi ( $r = 0.724$ ,  $p < 0.001$ ). Fibrinojen albümin oranı ile ferritin arasında da pozitif yönde korelasyon gözlemlendi ( $r = 0.454$ ,  $p < 0.001$ ). Korelasyon grafikleri Şekil 1'de gösterilmiştir.

Ciddi seyirli olmayan hastalar ile ciddi seyirli hastaların ayırımı için LCR, CRP, FAR ve ferritin cut-off değerleri, duyarlılık ve özgüllük sonuçlarını içeren ROC analizi sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir. Lenfosit-CRP oranı için  $AUC = 0.747$  (0.690-0.803), CRP için  $AUC = 0.724$  (0.665-0.783) saptandı. Alıcı işlem karakteristiği (ROC) analizi grafikleri ise Şekil 2'de gösterildi.



Şekil 2. Ciddi seyirli olmayan hastalar ile ciddi seyirli hastaların ayırımında LCR, CRP, FAR ve ferritin ROC analizi grafiği.

## TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları COVID-19 hastalarının şiddetinin belirlenmesinde hematolojik, biyokimyasal ve koagülasyon parametrelerinin uygun biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini gösterdi. Fibrinojen-albümin oranı, CRP, ferritin ve LCR'nin şiddetli vakaları ayırt etmede etkin olduğu görüldü. Ayrıca FAR ile CRP arasında pozitif yönde kuvvetli bir korelasyon ilişkisi saptandı.

COVID-19 salgınında eldeki sınırlı imkanları etkili kullanmak için hangi hastaların hafif, hangi hastaların ağır seyredeceğini tahmin etmek çok önemlidir. Bu amaçla hastaların yaşı, komorbiditeleri, semptomları, fizik muayene bulguları ve radyolojik bulguları araştırıldığı gibi çeşitli hematolojik, biyokimyasal ve koagülasyon parametreleri de araştırılmıştır<sup>[11,20]</sup>. Biz bu çalışmada, COVID-19'lu yetişkin hastaların semptomları, komorbiditeleri ve radyolojik bulgularının yanı sıra kan rutini, biyokimyasal testler, koagülasyon değerleri ve enfeksiyon biyobelirteçlerinin sonuçlarını bildirdik. Ciddi seyirli grupta yaşın daha ileri olduğunu ve HT, DM, KOAH ve kardiyovasküler hastalıkların daha sık olduğunu gözledik. Gao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da DM ve KOAH'ın şiddetli grupta daha sık, HT ve kardiyovasküler hastalığın ise şiddetli ve hafif grupta aynı sıklıkta olduğu bulunmuş<sup>[20]</sup>. Diğer çalışmalarda ise ciddi seyirli hastaların daha ileri yaşlı ve daha çok komorbiditeye sahip olduğu saptanmış<sup>[4,11,12]</sup>. Çalışmamızda ciddi seyirli hastaların nefes darlığı, halsizlik ve iştahsızlık oranları ciddi seyirli olmayan hastalardan daha yüksek bulundu. Yapılan bir meta-analizde de nefes darlığı, iştahsızlık, halsizlik şikayetlerinin şiddetli vakalarda bulunma ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiş<sup>[21]</sup>. Periferik kan hücresi sayımlarındaki değişiklikler COVID-19'da iyi araştırılmıştır. Ciddi seyirli vakalarda nötrofil sayısının daha yüksek olduğu, lenfosit ve trombosit sayısının daha düşük olduğu gösterilmiştir<sup>[13,22]</sup>. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak nötrofil sayısı anlamlı derecede yüksekken, lenfosit ve trombosit sayısı ise anlamlı derecede düşük bulundu. COVID-19'da kan sayımı parametrelerinin birbirine oranı şeklinde hesaplanan yeni inflamasyon belirteçleri de çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır<sup>[12,17,23,24]</sup>. Bu belirteçler düşük maliyetli NLR, PLR, LMR ve LCR oranlarıdır. Yapılan bir çalışmada şiddetli COVID-19 hastalarında NLR ve PLR oranları şiddetli

olmayan hastalara göre daha yüksek, LCR oranı daha düşük saptanmış. Lenfosit-monosit oranında anlamlı fark saptanmamış. Çalışma sonucunda NLR, PLR ve LCR oranlarının hastaların prognozunu tahmin etmede önemli biyobelirteçler olarak kullanılabileceği belirtilmiş<sup>[12]</sup>. Yapılan bir başka çalışmada da NLR'nin hastalığın şiddetiyle korele olduğu ve ayrıca COVID-19 şiddeti için bağımsız prediktif faktör olduğu bulunmuş<sup>[24]</sup>. Lagunas-Rangel tarafından yapılan meta-analizde, artmış bir inflamatuvar süreci yansıtan artmış NLR seviyeleri ve düşük LCR seviyelerinin, COVID-19'da kötü prognozu gösterebileceği belirtilmiş<sup>[17]</sup>. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak ciddi seyirli vakalarda yüksek NLR ve PLR ile düşük LMR ve LCR değerleri saptandı. Ortalama trombosit hacmi, RDW ve PDW'nin COVID-19 prognozundaki rolü ile ilgili yapılan geniş hasta popülasyonlu bir çalışmada, hastaneye başvuru anında bakılan bu parametrelerin COVID-19 hastalarında mortaliteyi öngörmeye önemli belirteçler olduğu gösterilmiş<sup>[25]</sup>. COVID-19'da inflamatuvar belirteçler olarak MPV, RDW, PDW ve MPV-PLT oranının birçok çalışmada araştırıldığı görülmüştür ancak MPV-lenfosit oranının COVID-19'da kullanımıyla ilgili literatürde yalnızca bir çalışmaya rastlanmıştır<sup>[26-30]</sup>. Lippi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek MPV'nin şiddetli COVID-19 ile ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>[26]</sup>. Isler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPV-platelet oranındaki artışın COVID-19 hastalarında kötü prognozu ve mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır<sup>[28]</sup>. Aynı çalışmada MPV değerinin 28 günlük mortalitenin önemli bir prediktörü olduğu bulunmuştur. Bir başka çalışmada başvuru anında bakılan yüksek MPV-platelet oranının COVID-19 progresyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>[29]</sup>. Bizim çalışmamızda MPV ve MPV-platelet oranı ciddi seyirli ve ciddi seyirli olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık göstermedi. MPV-lenfosit oranı ise ciddi seyirli hastalarda anlamlı derecede yüksekti. MPV-lenfosit oranı ile ilgili literatürde yalnızca bir çalışmaya rastlandı<sup>[30]</sup>. Hammad ve arkadaşları bu çalışmada diyabeti olan şiddetli COVID-19 hastalarında cinsiyetin laboratuvar parametreleri ve mortalite üzerine olan etkisini incelemişler. Erkek hastalarda MPV-lenfosit oranını daha yüksek bulmuşlar ve bu sonucun erkeklerde inflamasyon, tromboz ve mortalite risklerinin daha yüksek olmasına işaret ettiğini belirtmişlerdir.

COVID-19 hastalarında CRP, ferritin, eritrosit sedimentasyon hızı gibi akut inflamasyon belirteçleri artmıştır<sup>[31]</sup>. Çalışmamızda da hastaların CRP değeri ortalama 36.5 mg/L, ferritin 396.75 ng/mL olup yüksek bulunmuştur. Ferritin cut-off değeri 189 ng/mL alındığında %72.7 sensitivite, %55.6 spesifite ile ciddi seyirli hastaları ayırdığı saptandı. Bu çalışmada rutin inflamatuvar belirteçler dışında yeni çalışmalarda biyobelirteçler olarak araştırılmış olan BAR, CAR, DAR ve FAR değerleri de incelenmiştir. Yüksek D-dimer ve fibrinojen seviyelerine neden olan hiperkoagülasyon durumu, hastanede yatan COVID-19 hastalarında sık görülür ve şiddetli hastalığın bir göstergesidir<sup>[16]</sup>. COVID-19'un hiperkoagülasyona neden olması mikrotrombüs oluşumu riskini artırabilir ve inflamasyona bağlı organ yetmezliği ihtimalini kötüleştirir<sup>[32]</sup>. COVID-19 iskemik inme, miyokard enfarktüsü, ekstremitte iskemisi gibi arteriyel tromboz riskinde artışa yol açan bir hastalık olup COVID-19 hastalığından ölen hastaların otopsilerinde ayrıca pulmoner intravasküler koagülasyon, vasküler oklüzyon sık bildirilen bulgulardır<sup>[33]</sup>. D-dimer, albümin, fibrinojen ve FAR'ın COVID-19'da hiperkoagülasyonu ve dolayısıyla prognozu gösterdiğine dair çalışmalar literatürde mevcuttur<sup>[15,34,35]</sup>. Fibrinojen-albümin oranı (FAR), hiperkoagülasyona ilerlemeyi göstermede fibrinojene göre daha duyarlı ve özgül bir belirleyici olarak bulunmuş<sup>[36]</sup>. Bi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada FAR'ın COVID-19 şiddetini tahmin etme oranı fibrinojene göre daha yüksek bulunmuştur<sup>[15]</sup>. D-dimer-albümin oranının COVID-19 prognozunu belirlemede rolü ile ilişkili tek bir çalışmaya rastlanmıştır<sup>[16]</sup>. Karahan ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada DAR, FAR, D-dimer, fibrinojen, albüminin COVID hastalarında hastane içi mortaliteyle ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada en değerli prediktif parametrenin DAR olduğu, FAR'ın da fibrinojene göre daha değerli bir prediktör olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda FAR, DAR, D-dimer, fibrinojen değerleri ciddi seyirli hastalarda hafif seyirli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Fibrinojen-albümin oranının cut-off değeri 12.17 alındığında %72.2 spesifite ve %59.3 sensitivite ile ciddi seyirli hastaları ayırt edebildiği görüldü. Çalışmamızda ayrıca korelasyon analizi sonucuna göre FAR ile CRP arasında olumlu yönde, anlamlı ve kuvvetli bir ilişki olduğu bulundu.

## SONUÇ

Sonuç olarak COVID-19 tanısı konan hastaların hastaneye başvuru anındaki laboratuvar parametreleri ile hastalığın erken döneminde potansiyel ciddi seyirli vakalar saptanabilir. Bu amaçla lenfosit sayısı, trombosit sayısı, CRP, D-dimer, ferritin gibi rutin laboratuvar tetkiklerine ek olarak NLR, PLR, LMR, LCR, MPV-lenfosit oranı, BAR, CAR, DAR ve FAR da kullanılabilir.

## ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı (Karar no: 2021/23-289, Tarih: 03.01.2023).

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: NNA

Analiz/Yorum: MA

Veri sağlama: NNA, SİY

Yazım: MA

Gözden Geçirme ve Düzeltme: MA

Onaylama: NNA, SİY

## KAYNAKLAR

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020;92:401-2. <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020;5:536-44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Transmission of COVID-19. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/infection> (Accessed date: 5 Ekim 2021).
4. Filiz M, Yılmaz G, Fidan G, Köşger S, Kadioğlu E, Savaşçı Ü, ve ark. COVID-19 pandemisinde üçüncü basamak bir hastane deneyimi. *Flora* 2021;26:257-66. <https://doi.org/10.5578/flora.20219805>
5. Karaşahin Ö, Tosun Taşa P, Kergel B, Binici DN, Şahin EF, Sevinç C, ve ark. Yaşlı hastalarda COVID-19 enfeksiyonu prognozuna etki eden durumlar. *Flora* 2021;26:238-48. <https://doi.org/10.5578/flora.20219804>



6. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, 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;8:475-81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
7. Alhazzani W, Møller M, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving sepsis campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854-87. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
8. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020;323:1406-7. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
9. Mistanoğlu Özatağ D, Korkmaz P, Aslan H, Perçin D. Evaluation of the clinical and laboratory characteristics and factors determining the severity of the disease in hospitalized COVID-19 patients. *Flora* 2021;26:646-54. <https://doi.org/10.5578/flora.20219609>
10. Xie Y, Wang Z, Liao H, Marley G, Wu D, Tang W. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2020;20:640. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05371-2>
11. Yang C, Ma X, Wu J, Han J, Zheng Z, Duan H, et al. Low serum calcium and phosphorus and their clinical performance in detecting COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021;93:1639-51. <https://doi.org/10.1002/jmv.26515>
12. Erdoğan A, Can FE, Gönüllü H. Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR, PLR, and LCR ratio in COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021;93:5555-9. <https://doi.org/10.1002/jmv.27097>
13. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol* 2020;92:2188-92. <https://doi.org/10.1002/jmv.26031>
14. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JJ, Lugito NPH, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2021;41:110-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.076>
15. Bi X, Su Z, Yan H, Du J, Wang J, Chen L, et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. *Platelets* 2020;31:674-9. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1760230>
16. Küçükceran K, Ayrancı MK, Girişgin AS, Koçak S. Predictive value of D-dimer/albumin ratio and fibrinogen/albumin ratio for in-hospital mortality in patients with COVID-19. *Int J Clin Pract* 2021;75:e14263. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14263>
17. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol* 2020;92:1733-4. <https://doi.org/10.1002/jmv.25819>
18. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19: Interim guidance. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196> (Accessed date: 27.05.2020).
19. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66926/eriskin-hasta-tedavisi.html> (Accessed date: 12.04.2022).
20. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* 2020;92:791-6. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
21. He X, Cheng X, Feng X, Wan H, Chen S, Xiong M. Clinical symptom differences between mild and severe COVID-19 patients in China: A meta-analysis. *Front Public Health* 2020;8:561264. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.561264>
22. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol* 2020;92:2573-81. <https://doi.org/10.1002/jmv.26061>
23. Seyit M, Avcı E, Nar R, Şenol H, Yılmaz A, Özen M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021;40:110-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.11.058>
24. Ok F, Erdoğan O, Durmuş E, Çarkçı S, Canik A. Predictive values of blood urea nitrogen/creatinine ratio and other routine blood parameters on disease severity and survival of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021;93:786-93. <https://doi.org/10.1002/jmv.26300>
25. Aydınılmaz F, Aksakal E, Pamukçu HE, Aydemir S, Doğan R, Saraç İ, ve ark. Significance of MPV, RDW and PDW with the severity and mortality of COVID-19 and effects of acetylsalicylic acid use. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021;27:1-8. <https://doi.org/10.1177/10760296211048808>
26. Lippi G, Henry BM, Favaloro EJ. Mean platelet volume predicts severe COVID-19 illness. *Semin Thromb Hemost* 2021;47:456-9. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727283>
27. Atik D, Kaya HB. Evaluation of the relationship of Mpv, Rdw And Pvi parameters with disease severity in COVID-19 patients. *Acta Clin Croat* 2021;60:103-14. <https://doi.org/10.20471/acc.2021.60.01.15>
28. İşler Y, Kaya H. Relationship of platelet counts, platelet volumes, and Curb-65 scores in the prognosis of COVID-19 patients. *Am J Emerg Med* 2022;51:257-61. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.11.010>
29. Zhong Q, Peng J. Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. *J Clin Lab Anal* 2021;35:e23607. <https://doi.org/10.1002/jcla.23607>
30. Hammad MO, Alseoudy MM. The sex-related discrepancy in laboratory parameters of severe COVID-19 patients with diabetes: A retrospective cohort study. *Prim Care Diabetes* 2021;15:713-8. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.05.002>

31. Fei F, Smith JA, Cao L. Clinical laboratory characteristics in patients with suspected COVID-19: One single-institution experience. *J Med Virol* 2021;93:1665-71. <https://doi.org/10.1002/jmv.26527>
32. So LK, Lau AC, Yam LY, Cheung TM, Poon E, Yung RW, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1615-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13265-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13265-5)
33. Gerotziapas GT, Catalano M, Colgan MP, Pecsvarady Z, Wautrecht JC, Fazeli B, et al. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: Position paper from VAS-European independent foundation in angiology/vascular medicine. *Thrombosis and haemostasis* 2020;120:1597-628. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715798>
34. Shah S, Shah K, Patel SB, Patel FS, Osman M, Velagapudi P, et al. Elevated D-Dimer levels are associated with increased risk of mortality in Coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Cardiol Rev* 2020;28:295-302. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000330>
35. Violi F, Cangemi R, Romiti GF, Ceccarelli G, Oliva A, Alessandri F, et al. Is albumin predictor of mortality in COVID-19? *Antioxid Redox Signal* 2021;35:139-42. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8142>
36. Karahan O, Yavuz C, Kankılıç N, Demirtaş S, Tezcan O, Çalışkan A, et al. Simple blood tests as predictive markers of disease severity and clinical condition in patients with venous insufficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27:684-90. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000478>

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Nurten Nur AYDIN

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Erzurum-Türkiye

E-posta: nurtennurkenc@hotmail.com