

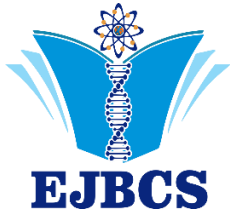
PAPER DETAILS

TITLE: SARS-COV-2 enfeksiyonu olan hastalarda laboratuvar parametrelerin prognoz degeri

AUTHORS: Adem KESKIN

PAGES: 100-104

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1999522>



Eurasian Journal of Biological and Chemical Sciences

Journal homepage: www.dergipark.org.tr/ejbcsc



SARS-COV-2 enfeksiyonu olan hastalarda laboratuvar parametrelerinin prognoz değeri

Adem Keskin^{1*} 

^{*1} Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences, Department of Biochemistry (Medicine), Aydın, Turkey

*Corresponding author : ademkeskin78@gmail.com
Orcid No: <https://orcid.org/0000-0003-1921-2583>

Received : 01/10/2021
Accepted : 14/01/2022

Özet: Bu çalışmada, insanlık için en son küresel biyolojik tehlike olduğu varsayılan koranavirüs-19 (COVID-19) hastalığının prognoz sürecinde önem arz eden laboratuvar parametrelerini değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, COVID-19 hastalığı ve laboratuvar parametrelerinin esas alındığı literatür taraması yapılmıştır. Bu literatür taraması sonucunda 25 adet makalenin değerlendirilmesi ile çalışma oluşturulmuştur. Laboratuvar parametreleri, üç ana başlık altında kategorize edilmiştir. Bu başlıklar, hematolojik parametreler, koagülasyon parametreleri ve inflamatuvar parametrelerdir. Hematolojik parametrelerde lenfosit sayısının düşük çıkması, hastalığın her aşamasında görülen bir durum olduğu saptanmıştır. Prognozun kötüye gidişatında nötrofil sayısının yüksekliği ön plana çıkmaktadır. Hastalığın şiddetinin artması ile birlikte nötrofil/lenfosit oranında yükseklik belirtilmiştir. Buna ek olarak trombosit düşüklüğü de gözlenebilmektedir. Koagülasyon parametrelerinde ise, COVID-19 hastalığını ağır geçirenlerde artan protrombin zamanı ve D-dimer düzeylerinin yüksekliği ön plana çıkmaktadır. İnflamatuvar parametrelerden C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin yüksekliği, hastalığın her aşamasında gözlenebilen bir durumdur. Buna ek olarak, hastalığın seyri kötüye gittikçe C-reaktif protein düzeyleri de daha çok yükselmektedir. Ayrıca, prokalsitonin ve ferritin yüksekliği de hastalığın durumu ağırlaştıkça gözlenmektedir. Sonuç olarak, hastalığın seyri boyunca, lenfositopeni ve CRP düzeylerinin yüksekliği ön plana çıkarken, hastalığın daha agresif bir hale dönmesiyle birlikte, artan protrombin zamanı, nötrofil/lenfosit oranı, nötrofil sayısı, D-dimer, prokalsitonin ve ferritin düzeyleri yüksekliği ortaya çıkmıştır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, Koronavirüs, COVID-19, Laboratuvar parametreleri, Prognoz

Prognostic value of laboratory parameters in patients with SARS-COV-2 infection

Abstract: In this study, it was aimed to evaluate the laboratory parameters that are important in the prognosis process of coronavirus-19 (COVID-19), which is assumed to be the latest global biohazard for humanity. For this purpose, a literature review was conducted based on COVID-19 disease and laboratory parameters. As a result of this literature review, the study was created by evaluating 25 articles. Laboratory parameters are categorized under three main headings. These headings are hematological parameters, coagulation parameters and inflammatory parameters. It has been determined that low lymphocyte count in hematological parameters is a condition seen at every stage of the disease. High neutrophil count is a sign of worsening prognosis. With the increase in the severity of the disease, an increase in the neutrophil/lymphocyte ratio was noted. In addition, low thrombocyte levels may also be observed. In coagulation parameters, increased prothrombin time and high D-dimer levels are prominent in patients with severe COVID-19 disease. High levels of C-reactive protein (CRP), one of the inflammatory parameters, can be observed at every stage of the disease. In addition, as the course of the disease worsens, C-reactive protein levels rise more and more. In addition, an increase in procalcitonin and ferritin levels is observed as the condition of the disease worsens. As a result, while lymphocytopenia and high CRP levels were prominent throughout the course of the disease, increased prothrombin time, neutrophil/lymphocyte ratio, neutrophil count, D-dimer, procalcitonin and ferritin levels emerged with the disease becoming more aggressive.

Keywords: SARS-CoV-2, Coronavirus, COVID-19, Laboratory parameters, Prognosis

1. Giriş

Son yirmi yılda ortaya çıkan şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS) salgınları yüzünden sırasıyla 2002 ve 2012'de koronavirüslere karşı Dünya Sağlık Örgütü acil durumla toplandı. 2019'un sonunda, Çin'in en kalabalık şehirlerinden biri olan Wuhan'da etiyojisi bilinmeyen bir pnömoni salgını rapor edildi (Lu ve ark. 2020). Bu pnömoni salgınına yol açan virüs, muhtemelen yarasalarda bulunabilen SARS benzeri bir koronavirüsten türetilen ve spike glikoproteininde (protein S) ve nükleokapsid N proteini mutasyonların ortaya çıkmasından sonra insanlara bulaşan Coronaviridae ailesine ait yeni ortaya çıkan bir virüstür (Benvenuto ve ark. 2020). Dünya Sağlık Örgütü tarafından koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılan bu zoonotik patojenin, insanlar için en son küresel biyolojik tehlike olduğu varsayılmaktadır. Mortalite oranı, SARS ve MERS'den daha düşük olmasına rağmen, uzun kuluçka süresi (2 haftaya kadar) ile birlikte SARS-CoV-2 bulaşma riskini artırmakta ve yayılmasını kolaylaştırmaktadır (Wu ve McGoogan 2020). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, 20 Eylül 2021 tarihi itibarıyla COVID-19 kaynaklı 228394572 teyit edilmiş vaka ve 4690186 ölüm bildirilmiştir (<https://covid19.who.int/>).

COVID-19, klinik olarak kuru öksürük, nefes darlığı ve ateş gibi klinik semptomlar gösteren gizemli bir solunum ve sistemik sendromdur (Xu ve ark. 2020). COVID-19 hastalığı tanısı ve SARS-CoV-2'den genetik materyali tanımlamak için en yaygın kullanılan yöntem, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonudur (RT-PCR). Bu yöntem, virüsün RNA genetik materyalinin tamamlayıcı DNA'ya (cDNA) ters transkripsiyonunu ve ardından cDNA'nın bazı bölgelerinin amplifikasyonunu içerir (Goudouris 2021). Klinik verilere dayanarak, onaylanmış vakalar hafif, orta, şiddetli ve kritik vakalar olarak sınıflandırılabilir. Vakaların yaklaşık %5'i kritik vaka olarak kabul edilirken, %14'ü şiddetli vaka olduğu kabul edilmektedir (Abbasi-Oshaghi ve ark. 2020). COVID-19 hastalarının klinik durumu, özellikle periferik oksijen saturasyonu seviyeleri ve eşzamanlı komorbiditeleri, yoğun bakım ünitelerine kabul edilme ihtiyacını büyük ölçüde belirlemektedir (Velavan ve Meyer 2020).

COVID-19 hastalarının bir kısmı, yoğun bakım ünitesinde, ventilasyon ve Ekstrakorporal Membran Oksijenizasyonu tedavisi gerektiren çok şiddetli bir hastalık dönemi geçirir (Skevakı ve ark. 2020). Virüsü bulaştırma ve hastalığı yayma riski yüksek olan COVID-19 hastaları, yoğun bakım ünitelerinde doluluk oranlarını artırmaktadır. Bu durum, hastaların yoğun bakım ünitelerine yatışları ve tedavilerinde büyük bir zorluk oluşturmaktadır (Velavan ve Meyer 2020). Bundan dolayı, ciddi vakaların erken tanınması, hastaların zamanında triyajı için kesinlikle gereklidir. Her ne kadar periferik oksijen saturasyonu seviyeleri ve eşzamanlı komorbiditeleri, yoğun bakım ünitelerine kabul edilmeyi büyük ölçüde belirlese de, çeşitli laboratuvar parametreleri hastalık şiddetinin değerlendirilmesini kolaylaştırabilir. Bu durum göz önünde bulundurularak çalışmamızın amacı, COVID-19

hastalarında gözlenen anormal laboratuvar parametrelerinin, hastalığın seyrinde ki önemini incelemektir.

2. Veri kaynakları

COVID-19 hastalığının prognozunda anormal laboratuvar parametrelerinin öneminin daha iyi anlaşılmasını sağlamak amacıyla Google Scholar, Web of Science ve PubMed tıbbi veritabanlarını kullanarak literatür taraması yapıldı. Anahtar kelime olarak, SARS-CoV-2, Coronavirus, COVID-19, Laboratory parameters ve Prognosis kelimeleri kullanıldı. Alıntılama sayıları dikkate alınarak 25 makale seçildi. Ayrıca bu seçim, hastalığın prognozu esasına dayalı yapıldı. Buna ek olarak, seçilen makalelerde örneklem büyüklüğü de göz önünde bulunduruldu.

Laboratuvar parametreleri 3 ana başlık altında kategorize edildi. Bu başlıklar sırasıyla, hematolojik parametreler, koagülasyon parametreleri ve inflamatuvar parametrelerdir. Kaynak gösterilen çalışmalar dikkate alınarak, hematolojik parametrelerde, tam kan sayımı, lenfosit sayımı, nötrofil sayımı, trombosit sayımı ve nötrofil/lenfosit oranına odaklanıldı. Aynı şekilde, koagülasyon parametrelerinde de protrombin zamanı ve D-dimer parametrelerine odaklanıldı. İnflamatuvar parametrelerde ise, C-reaktif protein, prokalsitonin ve ferritin parametrelerine odaklanıldı.

3. Laboratuvar parametrelerinin önemi

Tüm klinik kararların alınmasında laboratuvar parametrelerinin etkinliğinin yaklaşık %70 olduğu tahmin edilmektedir. Bu laboratuvar parametreleri, tüm objektif sağlık kaydı verilerinin de yaklaşık %40 ila %94'ünü oluşturmaktadır. Şüphesiz ki bir hastalığın tanımlanması, sınıflandırılması, tedavisi ve izlenmesi için laboratuvar sonuçlarının doğruluğu esastır (Dasgupta ve Sepulveda 2013). COVID-19 hastaların tanısında altın standart olarak kabul edilen RT-PCR testinin, duyarlılığı yaklaşık %70 ve özgüllüğü ise %95 olduğu tahmin edilmektedir (Goudouris 2021). Laboratuvar parametreleri açısından COVID-19 hastalarının, hastalığın şiddetine göre sınıflandırılması, tedavisi ve izlenmesi için ise hematolojik, koagülasyon, inflamatuvar bazı parametrelerden yararlanılmaktadır.

3.1. Hematolojik parametreler

COVID-19, hematopoietik sistem ve hemostaz üzerinde önemli etkileri olan sistemik bir enfeksiyondur. Lenfopeni, önemli bir laboratuvar işareti olarak kabul edilebilir ve potansiyel olarak prognostiktir. Nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranları vakaların ciddiyetini değerlendirmeye yardımcı olabilir (Vieira ve ark. 2020). Pourbagheri-Sigaroodi ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada, Şiddetli ve hafif vakalardan oluşan COVID-19 hastaların hematolojik parametrelerinin değerlendirildiği 15 yayınlanmış makaleden elde edilen veriler şu şekilde özetlenmiştir. Lenfopeni çoğu hastada belirgin bir bulgu iken, bazı çalışmalarda nötrofil sayısında artış bildirilmiştir. Özellikle, toplam lökosit sayısı hastalar arasında farklılık gösterir ve bu da lenfopeni veya nötrofilinin baskınlığını yansıtabilir. Birlikte ele alındığında, hafif trombositopeninin eşlik ettiği azalmış lenfositler, COVID-19 hastalarının tam kan sayımında

dikkat çeken en yaygın anormal bulgular arasındadır (Pourbagheri-Sigaroodi ve ark. 2020). Lenfosit sayısı, ciddi hastalığı olan ve olmayan COVID-19 hastalarını doğrudan ayırt etmek için önemli bir parametredir (Wang ve ark. 2020; Ruan ve ark. 2020). Çoğu COVID-19 ölümünün daha fazla lenfopeni yaşadığı göz önüne alındığında, lenfosit sayısının COVID-19'da hastalık şiddetini öngörebilen hızlı ve yaygın olarak bulunan bir laboratuvar parametresi olduğunu varsaymak mantıklıdır (Ruan ve ark. 2020; Tan ve ark. 2020). Yang ve arkadaşlarının (2020) 94 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, lökositler ve nötrofiller de şiddetli bir grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Bu çalışmalarla uyumlu olarak, Huang ve arkadaşlarının (2020) yoğun bakım ünitesinde bulunan hastaların, yoğun bakım ünitesi olmayan hastalara göre daha sık lökositoz, nötrofil ve lenfopeni yaşadığına dikkat çekerek benzer bulgular bildirmiştir Wang ve arkadaşlarının (2020) yaptığı çalışmada da yoğun bakım hastalarının, yoğun bakım ünitesinde olmayan hastalara göre daha az lenfosit ve daha fazla lökosit ve nötrofile sahip olduğunu bildirmiştir. Trombositopeni, daha yüksek bir miyokardiyal hasar riski ve daha kötü bir prognoz ile ilişkilidir. Lenfopeni, virüsün sitopatik etkisini, apoptoz indüksiyonunu, interlökin 1 aracılı piroptoz ve inflammatuar sitokinler tarafından kemik iliği baskılanmasını içeren çok faktörlü bir mekanizmadan kaynaklanır (Goudouris 2021).

Liu ve arkadaşları (2020) yaptıkları çalışmada, COVID-19 hastalığını ağır geçirenlerin daha yüksek nötrofil/lenfosit oranına sahip olma eğiliminde olduğunu gösterdiğini belirtmişlerdir. Yang ve arkadaşları (2020) yüksek nötrofil/lenfosit oranının COVID-19 prognozunu öngörebileceğini bildirmiştir. Altı çalışmanın meta-analizi sonuçları, artan nötrofil/lenfosit oranının, SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda kötü bir prognoz önerebileceğini göstermiştir (Lagunas-Rangel ve ark. 2020). Ayrıca, 50 yaşından büyük COVID-19 hastalarında kritik hastalık insidansının, nötrofil/lenfosit oranının 3,13'den düşük olan hastalar için % 9,1 sonucunu bulmuşlar iken, nötrofil/lenfosit oranının 3,13'den yüksek olan hastalar için %50 sonucunu saptamışlardır (Liu ve ark. 2020).

3.2. Koagülasyon parametreleri

Laboratuvar testlerinin prognostik önemi basit tam kan sayımı incelemeleriyle temsil edilen değerli verilerle sınırlı değildir. Artan protrombin zamanı ve D-dimer değerleri daha kötü bir prognoz göstergesi olabilmektedir (Tang ve ark. 2020; Huang ve ark. 2020). Tang ve arkadaşları (2020), hastalıktan ölen COVID-19 hastaları arasında hayatta kalanlara kıyasla yaygın damar içi pıhtılaşma açısından koagülopatinin ortaya çıkma oranında önemli bir fark olduğunu bildirmişlerdir. Hiperkoagülabilité, COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda yaygındır. Yüksek D-dimer seviyeleri, seviyelerindeki ilerleyici artışa vurgu yapılarak, durumun kötüleştiğini gösteren tutarlı bir şekilde rapor edilmiştir. Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzaması ve şiddetli trombositopeni gibi pıhtılaşma testlerinin diğer anormallikleri, yaygınlaştırılması gereken yaygın damar içi pıhtılaşma oluşma olasılığını gösterir (Vieira ve ark.

2020). Şiddetli hastalarda D-dimerlerin ortalama değeri, şiddetli olmayan vakalardan önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. D-dimer düzeyinin yükselmesinin, hastalığın olumsuz bir klinik tabloya doğru ilerlemesini yansıtmaya etkili bir şekilde katkıda bulunabileceğini vurgulanmıştır (Bashash ve ark. 2020). Huang ve arkadaşları (2020), COVID-19 hastalarda kötü prognozu tahmin etmek için D-dimer için bir eşik seviyesi olarak 0,4 µg/mL önermektedirler. COVID-19 hastalığını ağır geçiren ve hafif geçiren iki hasta grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, ağır geçiren grup hafif geçiren gruba göre önemli ölçüde anormal pıhtılaşma parametrelerine sahip olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, ağır geçiren grubun protrombin zamanı, INR ve D-dimer düzeylerinin daha yüksek saptandığı belirtilmiştir (Bao ve ark. 2020).

3.3. İnflammatuar parametreler

COVID-19 hastaları için istenen ana rutin testler arasında tam kan sayımı, pıhtılaşma ve fibrinoliz basamaklarını araştırarak testler ve inflamasyonla ilgili parametreler yer alır (Pourbagheri-Sigaroodi ve ark. 2020). Enfamasyonla ilgili parametrelerin akut fazlarda oldukça yükseldiği daha önce tespit edilmişti. COVID-19, bu kuralın bir istisnası değildir. Çünkü, bu hastaların serumlarında eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein ve prokalsitonin farklı değerlerde de olsa yükselmektedir (Pourbagheri-Sigaroodi ve ark. 2020). COVID-19 hastalarda C-reaktif protein (CRP) düzeyinde ki değişikliklerin bilgisayarlı tomografi bulgularından daha önce ortaya çıktığı belirtilmiştir. Daha da önemlisi, CRP düzeyleri hastalık gelişimi ile ilişkilendirilmiş ve COVID-19'un erken bir aşamasında hastalığın ciddiyetini tahmin etmede iyi bir performans gösterdiği belirtilmiştir (Tan ve ark. 2020). CRP' nin tanısal değeri prokalsitoninden daha üstün olmakla birlikte, prokalsitonin, hastalığın ilerlemesini tahmin etmek için potansiyel olarak CRP' den daha büyük bir değere sahip olabilir (Pourbagheri-Sigaroodi ve ark. 2020). SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastaların, hastalık şiddetine göre gruplandırılması ile yapılan bir çalışmada, serum prokalsitonin düzeyleri ortalamalarının, şiddetli hastalarda orta düzey hastalara göre dört katın üzerinde olduğu ve kritik hastalarda ise orta düzey hastalara göre sekiz katın üzerinde olduğu saptanmıştır (Hu ve ark. 2020). COVID-19 mortalitesinin klinik belirleyicilerini araştırarak Ruan ve arkadaşları (2020), COVID-19 mortalitesinin virüsle aktive olan sitokin fırtına sendromundan kaynaklanabileceğini öne sürdü. Ölümcül vakalarda C-reaktif protein seviyeleri 126,6 mg/L'ye karşı taburcu edilen vakalarda C-reaktif protein seviyeleri 34,1 mg/L olarak saptamıştır. Aynı çalışmada ölümcül vakalarda serum ferritin seviyeleri 1297 ng/mL 'ye karşı taburcu edilen vakalarda serum ferritin seviyeleri 614 ng/mL olarak saptamıştır (Ruan ve ark. 2020). Zhou ve arkadaşları (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, serum ferritin seviyeleri, klinik seyir boyunca hastalık kötüleştikçe yükselmiştir. Özellikle, hiperferritineminin proinflammatuar sitokinlerin salgılanmasını artıran makrofajları aktive edebildiği ve müteakip inflamasyonun esas olarak organ hasarından sorumlu olduğu bildirilmiştir (Kernan ve Carcillo 2017). Ferritin pozitif bir akut faz reaktanı olmasına ve bu hücre içi proteinin serum seviyesi

inflamasyon sırasında artmasına rağmen, ölmekte olan hücreler de ferritin salgılayabilir. Bu nedenle, ciddi şekilde etkilenen COVID-19 hastalarında daha yüksek serum ferritin düzeylerinin daha büyük ölçüde organ hasarına işaret edebileceğini varsaymak mantıklıdır (Pourbagheri-Sigaroodi ve ark. 2020).

Table 1. Seçilen çalışmaların temel özellikleri

Çalışma	Örneklem büyüklüğü	Ön plana çıkan parametre
Hematolojik parametreler		
Vieira ve ark. 2020	150	Lenfopeni, N/L, T/L yüksekliği
Pourbagheri-Sigaroodi ve ark. 2020	Meta analiz (15 yayın)	Lenfopeni, Nötrofil yüksekliği, Lökositoz
Wang ve ark. 2020	138	Lenfopeni
Ruan ve ark. 2020	150	Lenfopeni, N/L yüksekliği
Tan ve ark. 2020	35	Lenfopeni
Yang ve ark. 2020	94	Nötrofil yüksekliği, Lökositoz
Huang ve ark. 2020	41	Lenfopeni, Nötrofil yüksekliği, Lökositoz
Wang ve ark. 2020	60	Lenfopeni, Nötrofil yüksekliği, Lökositoz
Goudouris 2021	Derleme	Trombositopeni, Lenfopeni
Liu ve ark. 2020	61	N/L yüksekliği
Yang ve ark. 2020	93	N/L, T/L yüksekliği
Lagunas-Rangel ve ark. 2020	Meta analiz (6 yayın)	N/L yüksekliği
Liu ve ark. 2019	270	N/L yüksekliği
Koagülasyon parametreleri		
Tang ve ark. 2020	183	Artan protrombin zamanı ve D-dimer yüksekliği
Huang ve ark. 2020	41	Artan protrombin zamanı ve D-dimer yüksekliği
Vieira ve ark. 2020	150	Artan protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı
Bashash ve ark. 2020	Meta analiz (21 yayın)	D-dimer yüksekliği
Bao ve ark. 2020	178	Protrombin zamanı, INR D-dimer yüksekliği
İnflamatuvar parametreler		
Pourbagheri-Sigaroodi ve ark. 2020	Meta analiz (15 yayın)	C-reaktif protein, prokalsitonin yüksekliği
Tan ve ark. 2020	102	C-reaktif protein yüksekliği
Hu ve ark. 2020	Derleme	Prokalsitonin yüksekliği
Ruan ve ark. 2020	150	C-reaktif protein yüksekliği
Zhou ve ark. 2020	191	Ferritin yüksekliği
Kısaltmalar:	N/L=	Nötrofil/Lenfosit, T/L= Trombosit/Lenfosit

4. Sonuç

COVID-19 hastalarında laboratuvar parametreleri, pıhtılaşma ve bağışıklık sisteminin hiper aktivasyonu, hiper inflamasyon,ve sitokin fırtınası gelişimi sonucu ortaya çıkan değişiklikleri göstermektedir. Hastalığın seyri boyunca, lenfosit sayımlarının ve CRP düzeyleri takibinin yapılması, hastalığı değerlendirmeye yardımcı olabilir. Hastalığın daha agresif bir hale dönmesinde, nötrofil/lenfosit oranı, nötrofil sayımları, protrombin zamanı, D-dimer, prokalsitonin ve ferritin düzeyleri, daha kötü prognozu gösteren önemli faktörler olarak kabul edilmektedir.

Kaynaklar

- Abbasi-Oshaghi E, Mirzaei F, Farahani F, Khodadadi I, Tayebini H. 2020. Diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Laboratory, PCR, and chest CT imaging findings. *Int J Surg.* 79:143-153.
- Bao C, Tao X, Cui W, et al. 2020. SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients. *Experimental Hematology & Oncology* volume 9, Article number: 16.
- Bashash D, Abolghasemi H, Salari S, Olfatfar M, Eshghi P, Akbari ME. 2020. Elevation of D-Dimer, But Not PT and aPTT, Reflects the Progression of COVID-19 Toward an Unfavorable Outcome: A Meta-Analysis. *IJBC.* 12(2):47-53.
- Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. 2020. The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution, *J Med Virol.* 92(4):455-459.
- Dasgupta A, Sepulveda JL. 2013. Accurate Results in the Clinical Laboratory A Guide to Error Detection and Correction. In: Sepulveda JL (ed) Chapter 1- Variation, Errors, and Quality in the Clinical Laboratory. 1st Edition Elsevier, Amsterdam.
- Goudouris ES. 2021. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr (Rio J).* 97:7-12.
- Hu R, Hanc C, Pei S, Yin M, Chen X. 2020. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents.* 56(2):106051
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 395(10223):497-506.
- Kernan KF, Carcillo JA. 2017. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* 29(9):401-409.
- Lagunas-Rangel FA. 2020. 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.* 92(10):1733-1734.
- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, Zhang M, Tan J, Xu Y, Song R. 2020. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 18(2020):1-12.
- Liu Y, Du J, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, Luo M, Chen L, Zhao Y. 2020. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 81(1):6-12.

- Lu H, Stratton CV, Tang YW. The Wuhan SARS-CoV-2-What's Next for China, *J. Med. Virol.* 92(6):546-547.
- Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. 2020. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta.* 510:475-482.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. 2020. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 46(5):846-848.
- Skevaki C, Fragkou PC, Cheng C, Xie M, Renza H. 2020. Laboratory characteristics of patients infected with the novel SARS-CoV-2 virus. *J Infect.* 81(2):205-212.
- Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, Jiang X, Li X. 2020. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* 92:856-862.
- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, Wang Q, Miao H. 2020. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 5(1):1-3.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. 2020. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 18(4):844-847.
- Velavan TP, Meyer CG. 2020. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *IJID.* 95:304-307.
- Vieira LMF, Emery E, Andriolo A. 2020. COVID-19: laboratory diagnosis for clinicians. An updating article. *Sao Paulo Med J.* 138(03):259-266.
- Wang B, Hu C, Hu F, Zhu X, Liu J, Zhang B, Wang H, Xiang Z, Cheng Y. 2020. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 323(11):1061-1069.
- Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, Jiang B. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *The Lancet.* 395(10228):E52.
- Wu Z, McGoogan ZM. 2020. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention, *JAMA.* 323(13):1239-1242.
- Xu Z., Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, Zhao P, Liu H, Zhu L. 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respiratory Med.* 8(4):420-422.
- Yang AP, Liu J, Tao W, Li HM. 2020. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 84:106504.
- Yuan J, Zou R, Zeng L, Kou S, Lan J, Li X, Liang Y, Ding X, Tan G, Tang S. 2020. The correlation between viral clearance and biochemical outcomes of 94 COVID-19 infected discharged patients. *Inflamm Res.* 69(6):599-606.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X. 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 395(10229):1054-1062.