

SARS-COV-2 Tanısında Hemogram ve İnflamatuvar Belirteçlerin Yeri

THE Role of Hemogram and Inflammatory Markers in The Diagnosis of SARS-COV-2

İhsan Boyacı¹

ÖZET

Amaç: 2019 yılının son aylarında, Çin'in Wuhan şehrinde bir dizi pnömöni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi. Hızla yayıldı ve küresel bir salgına neden oldu. Hastalık, zaman içinde şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırıldı. Bu çalışma, poliklinikte SARS-CoV-2 ön tanısı ile görülen hastaların hemogram(CBC) parametreleri, C-reaktif proteini (CRP) düzeyleri ve Nötrofil/Lenfosit (NLO), Trombosit/Lenfosit (TLO) gibi inflamatuvar belirteç oranlarının, PCR testi sonuçları ile karşılaştırarak tanı amaçlı kullanmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine SARS-CoV-2 benzeri semptomları ile başvuran 1329 hastaya PCR testi yapılmıştır, eş zamanlı CBC ve CRP istenmiştir. Test sonucu pozitif çıkan 515 birey ile negatif çıkan 814 birey iki grup halinde CBC, CRP, NLO, TLO, Trombosit/Nötrofil (TNO) ve CRP/Lenfosit (CLO) oranları açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: PCR testi pozitif olan grupta yaş, CRP, TNO, TLO, CRP/Nötrofil (CNO), CLO, CRP/Trombosit (CTO) ve CRP/Monosit (CMO) anlamlı düzeyde daha yüksek, buna karşın lökosit, trombosit, nötrofil, lenfosit, eosinofil, bazofil ve Trombosit/CRP (TCO) ise anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Hemogloblin, monosit ve NLO açısından iki grup arasında anlamlı farka rastlanmadı ($p<0.05$). Multiple binary logistic regresyon modeli uygulandığında lökosit, trombosit, eozinofil, bazofil, CMO ve TCO PCR pozitif durumda anlamlı düşme gösterirken, hemogloblin, monosit ve TLO'nun arttığı görülmektedir (modelin genel doğruluk oranı ise %78.3).

Sonuçlar: SARS-CoV-2 enfeksiyonunda tanı amaçlı toplam dokuz parametrenin kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: SARS-CoV-2; hemogram; C-reactive protein; neutrophil/lymphocyte ratio; thrombocyte / lymphocyte ratio.

ABSTRACT

Objective: In the last months of 2019, a new coronavirus was identified as the cause of a series of pneumonia cases in the city of Wuhan, China. It spread rapidly and caused a global epidemic. The disease has been termed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) over time. This study aims to use it for diagnostic purposes by comparing hemogram (CBC) parameters, C-reactive protein (CRP) levels and inflammatory marker ratios such as Neutrophil/Lymphocyte (NLR), Thrombocyte/Lymphocyte (TLO) with the PCR test results of patients with a pre-diagnosis of SARS-CoV-2 in the outpatient clinic.

Materials and Methods: PCR test was performed on 1329 patients who applied to the Internal Medicine outpatient clinic of Istanbul Medipol University Faculty of Medicine with symptoms similar to SARS-CoV-2, and simultaneous CBC and CRP were requested. 515 individuals with positive test results and 814 individuals with negative results were divided into two groups. CBC, CRP, NLR, TLR, Thrombocyte/Neutrophil (TNO) and CRP/Lymphocyte (CLO) ratios were evaluated retrospectively.

Results: Age, CRP, TNO, TLO, CRP/Neutrophil (CNO), CLO, CRP/Thrombocyte (CTO) and CRP/Monocyte (CMO) were significantly higher in the group with positive PCR test, however, leukocytes, thrombocyte, neutrophil, lymphocyte, eosinophil, basophil and Thrombocyte/CRP (TCO) were found to be significantly lower. There was no significant difference between the two groups in terms of hemoglobin, monocytes and NLR ($p<0.05$). When the multiple binary logistic regression model is applied, it is seen that leukocytes, thrombocyte, eosinophils, basophils, CMO and TCO show a significant decrease in PCR positive status, while hemoglobin, monocytes and TLR increase (the overall accuracy of the model is 78.3%).

Conclusions: It was concluded that a total of nine parameters can be used for diagnosis in SARS-CoV-2 infection.

Keywords: SARS-CoV-2; hemogram; C-reactive protein; neutrophil/lymphocyte ratio; thrombocyte / lymphocyte ratio.

¹ Dr. Öğr. Üyesi., İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Genel Dahiliye, Fatih, İstanbul, Türkiye, iboyaci@medipol.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0001-7369-0426>

GİRİŞ

Coronavirüsler, insanlar ve memelilerde önemli patojen özelliği sahip olan zarflı RNA virüsleridir. 2019 yılının sonlarına doğru Çin'in Wuhan şehrinde kuru öksürük, ateş, nefes darlığı ve ciddi vücut kırgınlığıyla kendini gösteren ölümcül seyreden bir dizi pnömoni vakası tanımlandı (Huang et al., 2020). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) "etiolojisi bilinmeyen bu pnömoni vakalarının genel riskini belirlemek için sınırlı bilgi vardır,, ibaresi ile 5 ocak 2020 tarihinde bu hastalığı duyuruyordu (WHO¹). Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) olarak tanımlanan, sonradan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV-2) olarak ismi değişen bu hastalık tüm dünyaya hızla yayıldı (Y. C. Wu et al., 2020). 9 Aralık 2021 tarihi itibarıyla DSÖ SARS-COV-2'nin bilançosunu 267 184 623 vaka ve 5 277 327 ölüm olarak vermektedir. Hızlı bulaş ve ölüm riski aradan geçen iki yıla ve 8 158 815 265 doz aşılannmaya rağmen yeni varyantlarla dünyanın bir numaralı tehditi olarak halen etkinliğini sürdürmektedir (WHO²).

Halk sağlığını tehdit eden bir hastalığın tedavisini bulmak ve planlamak için en önemli önceliklerden biri de tanıyı koyacak güvenilir bir laboratuvar testi bulmaktır. Akut solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüsleri saptamak için solunum salgılarından elde edilen sürüntü materyalinden, gerçek zamanlı ters transkripsiyonlu polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) rutin olarak çalışılır. Çinli bilim insanlarının genom bilgilerini erken dönemde paylaşması ve hayvan rezervuarlarında SARS ile ilgili virüslerin yaklaşık 15 yıllık araştırmaları ile oluşan geniş genom dizi bilgisinin varlığı ile testin geliştirilmesi mümkün olmuştur (Corman et al., 2020). SARS-CoV-2'nin saptanması için DSÖ'ce önerilen yöntem, RT-PCR, nükleik asit amplifikasyon testlerinden (NAAT'ler) biridir. SARS-CoV-2 NAAT, hastanın solunum yolundan nükleokapsid (N) geni, zarf (E) geni, S geni ve RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRP) geni gibi spesifik viral genleri hedefler ve ardından rRT-PCR dahil moleküler teknikleri kullanarak virüs RNA'sını çoğaltır (Taleghani-Taghipour, 2021). Kalitatif sonuç pozitif / negatif olarak raporlanır. Nazofarenjial sürüntü tercih edilir, numunedeki virüs miktarı test sonucuna etki edebilir. Testlerin duyarlılığı ortalama 1-100 kopya/reaksiyon ve özgüllüğü ise %100'e yakındır (FIND).

SARS-CoV-2 viral proteinlerinin (antijenlerinin) nazal sürüntü ve diğer solunum salgılarında immünolojik olarak tespiti ile hızlı tanı testleri (RDTs)'de geliştirilmiştir. Antijen testleri hızlı bir değerlendirme için kullanılabilir ama duyarlılık ve özgüllükleri RT-PCR'den daha düşüktür. Ayrıca test yüksek viral yüke sahip olanları tespit edebilir, testin negatif çıkması hastalığı dışlamaz (WHO³).

SARS-CoV-2'nin neden olduğu en önemli olay olan akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), hastalığın ana ölüm nedenidir. ARDS sitokin fırtınası ile başlar, bu kontrolsüz sistemik inflamatuvar yanıt çoklu organ yetmezliğiyle sonuçlanır (Nile et al., 2020; Rathi et al., 2021). Sitokin fırtınasında akut faz reaktanları ve hemogram (CBC) parametrelerinin etkilendiği makalelerde tartışılmıştır. C-reaktif protein (CRP) önemli bir akut faz reaktandır ve

yükseldiği gözlemlenmiştir (Chen et al., 2020; D. Wang et al., 2020). CBC'den türetilen Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO), viral hepatite bağlı karaciğer yetmezliğinde mortaliteyi tahmin etmede ve karaciğer transplantasyonundan sonra hepatosellüler karsinom nüksünü belirlemede, kolorektal kanserlerde prognozu tayin etmede faydalı olabileceği ileri sürülmüştür. Trombositlerin de inflamasyonla ilişkili olduğu ve kardiyovasküler hastalıklarda tromboza bağlı prognozu ile ilişkili olduğu savunulmaktadır (Gao et al., 2019; Oylumlu et al., 2014; Şahin et al., 2020; Ying et al., 2014). SARS-COV-2 tanısının CBC parametreleri ve inflamatuvar belirteçlerden hareketle konabileceği tartışılmıştır (Ünver-Ulusoy et al., 2021; Yang et al., 2020). Bu çalışmada, NLO, Trombosit/Nötrofil (TNO), Trombosit/Lenfosit (TLO), Trombosit/CRP (TCO), CRP/Nötrofil (CNO), CRP/Trombosit (CTO), CRP/Lenfosit (CLO) ve CRP/Monosit (CMO) gibi inflamatuvar belirteçleri, RT-PCR sonuçları ile karşılaştırarak tanı amaçlı kullanmayı amaçlamadık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar

Bu çalışmaya retrospektif olarak İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Vatan polikliniklerine 15 Ağustos 2020 ve 15 Ekim 2020 tarihleri arasında başvuran hastalar alınmıştır. Hastalar, SARS-CoV-2 benzeri semptomları olan bireylerden seçilmiştir. Bunlar ateş, öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı, boğaz ağrısı, burun akıntısı, kas ve eklem ağrıları, aşırı halsizlik, yeni ortaya çıkan koku/tat duyusu kaybı ve ishal gibi belirtilerdir. 18-96 yaşları arasındaki kadın ve erkek hastalar çalışmaya dahil edildi ve semptomlarının üç günden fazla sürme şartı arandı.

Nazal ve faringeal sürüntü numuneleri, COVID-19 kabininde laborantlar tarafından T.C Sağlık Bakanlığı numune alma direktiflerine göre toplanmıştır (Sağlık Bakanlığı). Poliklinikte anamnezleri alınan ve fizik muayeneleri yapılan hastaların CBC, CRP ve tanı amaçlı RT-PCR testleri istenmiştir. CBC parametreleri Sysmex XN-350 hemogram analizörü ve CRP Roche Diagnostic (Cobas Integra 400) cihazı ile çalışılmıştır. RT-PCR testi pozitif [RT-PCR (+)] çıkan 515 birey COVID-19 hasta grubu, RT-PCR testi negatif [RT-PCR (-)] çıkan 814 bireyde kontrol grubu olarak atandı.

Çalışmaya alınan bireylerin verileri hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak alındı ve ilk başvuru laboratuvar değerleri kaydedildi. CBC'den hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil ve trombosit, sayıları çekildi. CRP değerleri kaydedildi. NLO, TNO, TLO, TCO, CNO, CTO, CLO ve CMO gibi inflamatuvar belirteçlerin değerleri hesaplanarak kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiklerde, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, nümerik değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (minimum – maksimum) değerler kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu One-Sample

Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlere iki bağımsız grup arasındaki farkı anlamak için Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik nominal değişkenlere iki bağımsız grup arasında karşılaştırma analizi yapmak için ki-kare (X^2) testi uygulandı. Prognostik değer analizinde, multiple binary logistic regresyon modeli uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı ve analiz SPSS V22.0 istatistik yazılımı (SPSS, Inc, ABD) kullanılarak yapıldı.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırmanın yürütülebilmesi için, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik onay (Karar No: E-10840098-772.02-6733) alınmıştır. Çalışmanın amacı katılımcılara ayrıntılı olarak açıklanmış, katılımın gönüllülük esasına dayalı olduğu, gizlilik ve mahremiyet haklarının saklı tutulacağı ve istedikleri zaman çalışmadan çekilebilecekleri hakkında bilgilendirilerek, görüşmelerin yapılması ve

kaydedilmesi için katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Araştırmada Helsinki Deklerasyonu ilkelerine uyulmuştur.

BULGULAR

Çalışmaya alınan bireylerin 678 (% 51)'i kadın ve 651 (%49)'i erkek olmak üzere toplamda 1329 kişiden oluşmaktadır. Bireylerin yaş ortalamaları 41.16 ± 14.98 ve yaş aralığı 18-96 yaş olarak kaydedildi. RT-PCR (+) çıkan hasta sayısı 515 (%38,8) ve kontrol grubu RT-PCR (-) çıkan kişi sayısı ise 814 (%61.2) olarak gerçekleşti. Katılımcıların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri Tablo 1a ve 1b'de verilmiştir.

Tablo 1a. Demografik veriler ve hemogram parametreleri.

	Kadın / Erkek	sayı	yaş	crp	leüosit	hemoglobün	trombosit	nötrofil	lenfosit	monosit	eozinofil	bazofil
PCR negatif	449(%55.1)/365(%44.8)	814	814	814	814	814	814	814	814	814	814	814
Ort $\pm$ Std. sapma			38.75 $\pm$ 14.46	11.0 $\pm$ 21.7	7.88 $\pm$ 2.55	13.8 $\pm$ 1.7	240.9 $\pm$ 61	5.02 $\pm$ 2.2	2.06 $\pm$ 0.7	0.61 $\pm$ 0.22	0.15 $\pm$ 0.21	0.03 $\pm$ 0.01
Min- Maks			18-96	0.01-243	2.57-22.04	7.5-18.6	83-618	1.13-19.1	0.32-4.7	0.03-1.62	0-4.79	0-0.12
P*			0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.051**	0.001	0.001	0.001
PCR pozitif	229(%44.4)/ 286(%55.5)	515	515	515	515	515	515	515	515	515	515	515
Ort $\pm$ Std. sapma			44.88 $\pm$ 15.02	12.7 $\pm$ 18.84	5.57 $\pm$ 1.63	13.8 $\pm$ 1.5	199.26 $\pm$ 52.8	3.4 $\pm$ 1.4	1.44 $\pm$ 0.6	0.63 $\pm$ 0.25	0.05 $\pm$ 0.06	0.02 $\pm$ 0.01
Min- Maks			19-87	0.01-143.1	1.97-13.59	8.6-18.6	46-368	0.67-11.78	0.25-3.46	0.15-1.73	0-0.53	0-0.2
P*			0.001	0.001	0.001	0.200**	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
Tüm kohort	678(%51)/651(%49)	1329	1329	1329	1329	1329	1329	1329	1329	1329	1329	1329
Ort $\pm$ Std. sapma			41.13 $\pm$ 14.98	11.6 $\pm$ 20.6	6.98 $\pm$ 2.5	13.8 $\pm$ 1.6	224.7 $\pm$ 61.4	4.4 $\pm$ 2.1	1.82 $\pm$ 0.7	0.62 $\pm$ 0.23	0.11 $\pm$ 0.18	0.40 $\pm$ 0.24
Min- Maks			18-96	0.01-243.3	1.97-22.04	7.5-18.6	46-618	0.67-19.17	0.25-4.77	0.03-1.73	0-4.79	0-2
P	(%33.8/%43.9) 0.001***		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

CRP: C-reaktif protein; Ort $\pm$ Std. sapma: ortalama $\pm$ standart sapma; Min-Maks: Minimum - Maksimum;

Veriler; sayı, yüzde, ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak verildi

(*) One sample- Kolmogorov Smirnov testi uygulandı

(**) Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler

(***) Ki-kare (X^2) testine göre analiz edildi

Tablo 1b. Hemogramdan türetilen inflamatuvar belirteçlerin analizi.

	NLO	TNO	TLO	CNO	CLO	CTO	CMO	TCO
PCR negatif	814	814	814	811	811	811	811	811
Ort $\pm$ Std. sapma	2.97 $\pm$ 2.66	55.81 $\pm$ 26.36	134.09 $\pm$ 68.24	2.19 $\pm$ 4.34	8.84 $\pm$ 26.76	0.05 $\pm$ 0.13	24.12 $\pm$ 147.31	677.58 $\pm$ 3479.03
Min- Maks	0.53-29.94	8.71-333.91	41.2-718.9	0-45.54	0-376.2	0-2.25	0.01-3993.3	0.44-32100
P*	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
PCR pozitif	515	515	515	515	515	515	515	515
Ort $\pm$ Std. sapma	2.98 $\pm$ 2.38	67.54 $\pm$ 31.58	163.95 $\pm$ 86.32	3.82 $\pm$ 5.20	10.94 $\pm$ 19.35	0.07 $\pm$ 0.11	25.77 $\pm$ 49.78	110.12 $\pm$ 1009.76
Min- Maks	0.35-17.68	11.59-246.27	32.62-604	0.01-42.74	0-213.58	0-1.03	0.02-434.78	0.97-22700
P*	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
Tüm kohort	1329	1329	1329	1326	1326	1326	1326	1326
Ort $\pm$ Std. sapma	2.97 $\pm$ 2.55	60.35 $\pm$ 29.05	145.66 $\pm$ 77.12	2.82 $\pm$ 4.76	9.65 $\pm$ 24.17	0.06 $\pm$ 0.12	24.76 $\pm$ 119.28	457.19 $\pm$ 2805.58
Min- Maks	0.35-29.94	8.71-333.91	32.62-718.97	0-45.54	0-376.23	0-2.25	0.01-3993.3	0.44-32100
P*	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı; TNO: Trombosit/Nötrofil oranı; TLO: Trombosit/Lenfosit oranı; CNO: CRP/Nötrofil oranı; CLO: CRP/Lenfosit oranı ;

CTO: CRP/Trombosit oranı ; CMO: CRP/ Monosit oranı; TCO: Trombosit/CRP oranı; Ort $\pm$ Std. sapma: ortalama $\pm$ standart sapma; Min-Maks: Minimum - Maksimum;

Veriler; sayı, yüzde, ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak verildi

(*) One sample- Kolmogorov Smirnov testi uygulandı



Normal dağılıma bakıldığında RT-PCR (-) grupta lenfosit ve RT-PCR (+) grubunda ise hemoglobin dışındaki değişkenlerin normal dağılım göstermediği tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 1a.). RT-PCR pozitifliği açısından kadın ve erkekler karşılaştırıldığında, erkeklerdeki pozitiflik oranının ($n=286$ pozitif, %43.9) kadınlardan ($n=229$ pozitif, %33.8) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($P=0.001$) (Tablo 1a).

RT-PCR (+) olan grupta yaş, CRP, TNO, TLO, CNO, CLO, CTO ve CMO anlamlı düzeyde daha yüksek buna karşın lökosit, trombosit, nötrofil, lenfosit, eozinofil, bazofil ve TCO ise anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. Hemoglobin, monosit ve NLO açısından iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p<0.05$) (Tablo 2a, Tablo 2b).

Bu parametrelerin SARS-COV-2 tanısındaki güçlerini araştırmak için multiple binary logistic regresyon modeli

seçildi. Birbiri ile ilişkisi çok yüksek olan hemogram parametreleri alınmadı. Modele alınan toplam 13 ölçüm sırasıyla CRP, lökosit, hemoglobin, trombosit, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, NLO, TNO, TLO, CMO ve TCO' dur. Bu 13 ölçüm modele alındıktan sonra $P<0.15$ olanlar ($0.05<P<0.15$ arasında olanların biyolojik anlam taşıyacağı düşünülerek modelden çıkarılmadı) modelde kalacak şekilde Backward LR değişken eleme yöntemi ile diğerleri modelden çıkarıldı ve nihayetinde kurulan model ve katsayıları tabloda verildi (Tablo 3). Modele göre lökosit, trombosit, eozinofil, bazofil, CMO ve TCO, RT-PCR(+) olanlarda anlamlı düşme gösterirken, hemoglobin, monosit ve TLO' nun arttığı görülmektedir. Toplam dokuz parametrenin Covid 19'da tanı amaçlı kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Tablo 3).

Tablo 2a. PCR testi sonucu, CRP ve hemogram parametrelerinin karşılaştırılması¹.

	yaş	CRP	lökosit	hemoglobin	trombosit	nötrofil	lenfosit	monosit	eozinofil	bazofil
Z	-7.647	-7.834	-18.038	-217	-12.631	-15.009	-14,643	-874	-16.365	-12.764
P*	0.001	0.001	0.001	0.828	0.001	0.001	0.001	0.382	0.001	0.001

(¹) grup değişkeni: PCR

CRP: C-reaktif protein; (*) Mann–Whitney U testi uygulandı

Tablo 2b. PCR testi sonucu ile hemogramdan türetilen inflamatuvar belirteçler

	NLO	TNO	TLO	CNO	CLO	CTO	CMO	TCO
Z	-802	-6.985	-6.631	-12.526	-11.392	-9.836	-7.430	-9.836
P*	0.935	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

(¹) grup değişkeni: PCR; NLO: Nötrofil/Lenfosit oranı; TNO: Trombosit/Nötrofil oranı; TLO: Trombosit/Lenfosit oranı; CNO: CRP/Nötrofil oranı; CLO: CRP/Lenfosit oranı ; CTO: CRP/Trombosit oranı ; CMO: CRP/Monosit oranı; TCO: trombosit/CRP oranı; (*) Mann–Whitney U testi uygulandı

Tablo 3. Multiple binary lojistik regresyon modelinin sonuçları

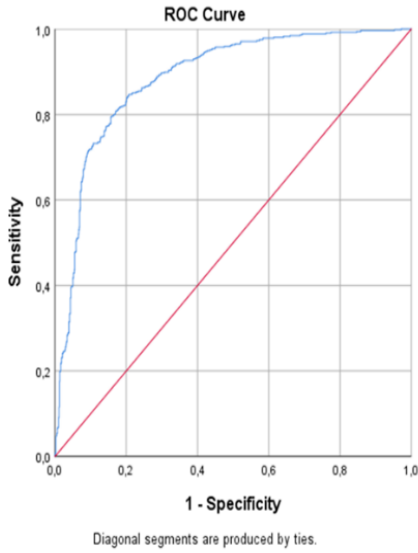
	B	S.E.	P*	OR	95% C.I. for OR	
					Lower	Upper
lökosit	-0.6463	0.052	0.001	0.524	0.473	0.58
hemoglobin	0.07424	0.049	0.130	1.077	0.978	1.186
trombosit	-0.00667	0.002	0.001	0,993	0.99	0.996
monosit	3.80646	0.401	0.001	44,991	20.485	98.814
eozinofil	-7.1419	1.096	0.001	0,001	.000	0.007
bazofil	-11.4361	5.707	0.045	0	.000	0.778
TLO	0.00491	0.001	0.001	1,005	1.003	1.007
CMO	-0.00097	0.001	0.111	0,999	0.998	1.000
TCO	-0.0001	.000	0.144	1.000	1.000	1.000
Constant	2.13185	0.79	0.007	8,43		

TLO: Trombosit/Lenfosit oranı; CMO: CRP/Monosit oranı; TCO: trombosit/CRP oranı;

(*) Multiple binary lojistik regresyon modeli p değeri

Tablo 3' de sonuçları verilen modelden tahmin edilen olasılık değerleri $p = \frac{1}{1+e^{-(Model)}}$

$$p = \frac{1}{1+e^{-(-0.64630 \cdot wbc + 0.074239 \cdot hgb - 0.00667 \cdot plt + 3.80646 \cdot mon\# - 7.14189 \cdot eoz\# - 11.4361 \cdot baz\# + 0.0049 \cdot TLO - 0.000974 \cdot CMO - 0.000098 \cdot TCO + 2.13185)}}$$



Şekil 1. Model performansını gösteren ROC eğrisi

Tablo 4. Modelin prognostik analizi

		PCR		DO %	YNO %	YPO %
		negatif	pozitif			
pcr	negatif	585	226	72.1*(585/811)	12 (62/515)	27.8(226/811)
	pozitif	62	453	87.9**(453/515)		
GDO				78,3***		

Cut-off değeri :0.30

DO: Doğruluk oranı; YNO: Yanlış negatif oranı; YPO: Yanlış pozitif oranı

(*) özgüllük; (**) duyarlılık; (***)genel doğruluk oranı

GDO: Genel doğruluk oranı

TARTIŞMA

Salgının ilk dönemlerinde hastalığın daha çok ileri yaşlardaki popülasyonlarda görüldüğü ve bunlarda ölümcül seyrettiği ile ilgili yorumlar yapılmıyordu. Zaman ilerledikçe her yaş grubunda görüldüğü ortaya çıktı. Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması 41.16±14.98 (yaş aralığı: 18-96) olarak kaydedildi. Çalışmalarda erkeklerde daha fazla görüldüğü vurgulanıyordu, verilerimizde %55.8 (286/515) ile erkeklerin daha fazla enfekte olduğu görüldü (Huang et al., 2020) (D. Wang et al., 2020). İş hayatı, çalışma çağındaki kadınların oranları, emeklilik ve ko-morbiditelerin de cinsiyete göre hastalığın bulaş riskini etkilediği ileri sürülmektedir (Sobotka et al., 2020). Kadınların viral enfeksiyonlara karşı daha dirençli olması, doğuştan gelen ve

Bu modelden elde edilecek “p” olasılık değerinin kesim noktası (cut-off değeri) 0.30 alındığında ve 0.30 üzeri olasılığa sahip olanlar RT-PCR (+) kabul edildiğinde modelin pozitif olanları doğru sınıflama başarısı duyarlılığı (sensitivite) %87.9, 0.30 olasılıktan daha düşük olanlar ise RT-PCR (-) kabul edildiğinde modelin sağlamları doğru sınıflama başarısı özgüllüğü (spesifite) %72.1 olarak hesaplandı. Yanlış pozitif oranı %27.8 (226 kişi / 811 kişi), yanlış negatif oranı ise %12 (62 kişi / 515 kişi) olarak bulundu. Tanımlanan modelin genel doğruluk oranı ise %78.3 olarak hesaplandı. Modelin performansını gösteren ROC eğrisi tabloda gösterildi (Tablo 4, Şekil 1).

adaptif bağışıklıkta önemli bir rol oynayan X kromozomu ve cinsiyet hormonlarının korumasına bağlanmışlardır (Chen et al., 2020). Geriatrik yaş grubunda hastalığa zemin hazırlayan çok sayıda ko-morbid hastalığın varlığı ve bunların hastalıkla mücadelede verdiği zaafiyet yoğun bakım yatış oranlarındaki artışı ve mortalitedeki yüksekliği tetiklemiş olabilir (K. Wang et al., 2020; Zhou et al., 2020). Hızlı ve ölümcül seyreden SARS-COV-2'nin patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Sitokin fırtınası ve hücrel immun yanıtın önemli roller oynadığı düşünülmektedir. Bir inflamasyon belirteci olan CRP'nin hastalıkla ilgili yapılan çalışmalarda arttığı gösterilmiştir (L. Wang, 2020). Ayrıca kardiyak injury, ARDS ve covid pnömonisini tanımda da duyarlılığı olduğu savunulmuştur (Shi et al., 2020; K. Wang et al., 2020). Çalışmamızda RT-PCR (+) olan grupta, CRP

ve ondan türetilen inflamatuvar belirteçler olan CNO, CLO, CTO ve CMO anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). CRP tek başına hastalığı tanıma da yetersiz kalabilir ama diğer belirteçlerle kombine edildiğinde tanıma gücü artmaktadır.

CRP, NLO ve TLO en çok çalışılan inflamatuvar biyobelirteçler arasındadır (Yang et al., 2020). NLO, özellikle COVID-19'lu erkeklerde hastane içi mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş ve tanısal olarak anlamlı bulunduğu çalışmalarda ileri sürülmüştür (Liu et al., 2020; Qin et al., 2020) (Güneysu et al., 2020; Ünver-Ulusoy et al., 2021). Bizim verilerimizde NLO açısından iki grup arasında anlamlı farka rastlanmadı ($p<0.05$). Bu durum poliklinikte görülen hastalar erken dönemde görüldüklerinden henüz enfeksiyonunun ağırlaşmaması ve/veya viral yükün azlığından kaynaklanabilir. Lenfositlerin mutlak değeri çoğu hastada azalmıştır bu da hastalığın özellikle lenfosit gibi bağışıklık hücrelerine saldırdığını desteklemektedir, ayrıca lenfopeni diğer coronavirus enfeksiyonlarında da saptanmıştır (Haagmans et al., 2014; Liao et al., 2020; D. Wang et al., 2020; Chen et al., 2020; Huang et al., 2020; K. Wang et al., 2020). Lenfopeniyi biz RT-PCR (+) olan grupta saptadık ama aynı zamanda nötropenide bulduk, bu da NLO'nun değişmemesine yol açmış olabilir.

Çalışmalarda COVID-19'lu hastalarda trombositopeni saptanmış ve mortaliteyle de ilişkilendirilmiştir. Ayrıca koagülapatinin varlığını ve ciddiyetini tanımda bir belirteç olduğu ileri sürülmüştür (Liao et al., 2020; Amgalan - Othman, 2020). CBC parametrelerinden türetilmiş NLO ve TLO sistematik inflamatuvar yanıtın göstergeleri olarak belirtilmiştir. TLO artışının, prognoz ile ilişkili olduğu ve potansiyel bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılabileceği de bildirilmiştir (Qu et al., 2020; Ünver-Ulusoy et al., 2021; Güneysu et al., 2020). Bir başka çalışmada NLO'nun COVID-19 riski ile pozitif korele olduğunu gösterdi ama TLO'nun risk konusunda belirsizlik gösterdiği vurgulanmıştır (Yang et al., 2020). Çalışmamızda RT-PCR (+) olan grupta trombosit ve TCO anlamlı düzeyde düşük bulunurken, TNO ve TLO anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.05$). TLO değerinin tek başına hastalığı tanımda yeterli olmadığını diğer verilerle beraber bir analize tabii tutulduğunda yardımcı olacağını düşünüyoruz.

NLO'nun mortaliteyi öngöründeki kullanım önerisi (Liao et al., 2020) (Liu et al., 2020; Qin et al., 2020; Yang et al., 2020), CRP düzeyinin hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermesi (L. Wang, 2020), TLO artışının prognoz ile ilişkili olduğu ve potansiyel bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılabileceğinin vurgulanması (Qu et al., 2020; Ünver-Ulusoy et al., 2021; Güneysu et al., 2020), çalışmamızda farklı olarak diagnostik gücü olan bir model arayışına yöneltmiştir. CBC parametreleri kendi içinde de ilişkili olduğu için bu ölçümleri tek tek değerlendirmek yerine birbiri ile ilişkisi çok yüksek olan bazı parametrelerden sadece birini alarak çok değişkenli değerlendirme yapmak tanı başarısını daha doğru ve daha yüksek elde etmemizi sağlayacaktır. Modelde sırasıyla CRP, lökosit, hemoglobin, trombosit, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, NLO, TNO,

TLO, CMO ve TCO çalışıldı. Lökosit, trombosit, eozinofil, bazofil, CMO ve TCO, RT-PCR (+)'de anlamlı düşme gösterirken, hemoglobin, monosit ve TLO' nun arttığı görülmektedir. Toplam dokuz parametrenin bir model dahilinde Covid 19'un tanısında kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Model tahmininde elde edilen "p" olasılık değerinin cut-off'u, yanlış negatif oranı en düşük ve yanlış pozitif oranı ise makul olacak şekilde seçildi. Çünkü yanlış negatifliğin hem hastaya hem de hastaneye maliyeti daha yüksek olacaktır. Modelin pozitif olanları doğru sınıflama başarısı yani duyarlılığı %87.9, sağlamları doğru sınıflama başarısı olan özgüllük ise %72.1 olarak hesaplandı. Yanlış pozitif oranı %27.8, yanlış negatif oranı ise %12 olarak bulundu. Tanımlanan modelin genel doğruluk oranı ise %78.3 olarak hesaplandı (Tablo 4, Şekil 1). Yapılan benzer çalışmalara kıyasla model daha başarılı gözükmemektedir (Güneysu et al., 2020; Liu et al., 2020; Qian et al., 2020; Ünver-Ulusoy et al., 2021; Yang et al., 2020). Model yüksek riskli popülasyonların ön taraması için kullanılabilir ve bunun için basit bir aplikasyonda geliştirilebilir.

RT-PCR (+) çıkan hasta sayısı %38,8 (515/1329) olarak bulundu. Burada önemli bir problem SARS-COV-2 semptomları ile başvuran ancak RT-PCR'de erken dönemde yakalanmamış hastaların olduğu gerçeğidir. Bunların bir kısmının ilerleyen günlerde test pozitifliğinin saptanmış olması ve/veya akciğer tomografisinde tutulumun saptanmış olması ihtimali de var. Çalışmamızda bunların sonraki takipleri ile ilgili kısmı çalışılmamıştır bu da çalışmanın eksik kalan kısmıdır.

SONUÇ

Bir hastalığın tedavisini bulmak ve planlamak için öncelikli olarak güvenilir bir laboratuvar testinin bulunması gerekir. Bu test için; maliyetinin düşük, kolay ulaşılabilir, kolay uygulanabilir, hızlı sonuç veren, taşınabilir olan, test uygulayıcısı için ileri uzmanlık gerektirmeyen ve doğru(ya yakın) tanı koyabilme özellikleri aranır. PCR testine ulaşmanın zor olduğu, zaman kısıtlılığının olduğu durumlarda veya PCR testinin desteklenmesi gereken hallerde yüksek riskli popülasyonlarda az maliyetli ve kısa zamanda da netice veren bu model kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection; WHO³. <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>
- Amgalan, A., & Othman, M. (2020). Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), 1514–1516. <https://doi.org/10.1111/jth.14832>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive



study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)

Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K. W., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Schmidt, M. L., Mulders, D. G. J. C., Haagmans, B. L., Van Der Veer, B., Van Den Brink, S., Wijsman, L., Goderski, G., Romette, J. L., Ellis, J., Zambon, M., Drosten, C. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 25(3). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>

Covid-19-China; WHO¹. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>

Covid-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Genel Bilgiler, Epidemiyoloji ve Tanı; Sağlık Bakanlığı. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiolojivetanipdf.pdf>

Coronavirus disease (Covid-19) pandemic; WHO². <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

Find Evaluation Update: Sars-Cov-2 Molecular Diagnostics; FIND Diagnosis For All. <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-molecular/>

Gao, F., Zhang, Q., Liu, Y., Gong, G., Mao, D., Gong, Z., Li, J., Luo, X., Li, X., Chen, G., Li, Y., Zhao, W., Wan, G., Li, H., Sun, K., & Wang, X. (2019). Nomogram prediction of individual prognosis of patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure. *Digestive and Liver Disease*, 51(3), 425–433. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.023>

Güneysu, F., Guner, N. G., Erdem, A. F., Durmus, E., Durgun, Y., & Yurumez, Y. (2020). Can covid-19 mortality be predicted in the emergency room? *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 30(9), 928–932. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.09.928>

Haagmans, B. L., Al Dhahiry, S. H. S., Reusken, C. B. E. M., Raj, V. S., Galiano, M., Myers, R., Godeke, G. J., Jonges, M., Farag, E., Diab, A., Ghobashy, H., Alhajri, F., Al-Thani, M., Al-Marri, S. A., Al Romaihi, H. E., Al Khal, A., Bermingham, A., Osterhaus, A. D. M. E., Alhajri, M. M., & Koopmans, M. P. G. (2014). Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(2), 140–145. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70690-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70690-X)

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

Liao, D., Zhou, F., Luo, L., Xu, M., Wang, H., Xia, J., Gao, Y., Cai, L., Wang, Z., Yin, P., Wang, Y., Tang, L., Deng, J., Mei, H., & Hu, Y. (2020). Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology*, 7(9), e671–e678. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30217-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30217-9)

Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H. H. X., Luo, M., Chen, L., & Zhao, Y. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*, 81(1), e6–e12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>

Nile, S. H., Nile, A., Qiu, J., Li, L., Jia, X., & Kai, G. (2020). COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 53, 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002>

Oylumlu, M., Yıldız, A., Yüksel, M., Korkmaz, A., Aydın, M., Bilik, M. Z., Akıl, M. A., & Ülgen, S. (2014). Usefulness of Platelet-Lymphocyte Ratio to Predict Stent Thrombosis in Patients with ST Elevation Myocardial Infarction. *Kosuyolu Kalp Dergisi*, 17(2), 81–85. <https://doi.org/10.4274/khj.88597>

Qian, J., Zhao, L., Ye, R.-Z., Li, X.-J., & Liu, Y.-L. (n.d.). Clinical Infectious Diseases Age-dependent Gender Differences in COVID-19 in Mainland China: Comparative Study. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa683>

Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

Qu, R., Ling, Y., Zhang, Y.-H.-Z., Li-Ya Wei, |, Chen, | Xiao, Xu-Mian Li, |, Liu, X.-Y., Liu, H.-M., Zhi Guo, |, Ren, H., & Wang, Q. (2020). Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*, 92, 1533–1541. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>

Rathi, H., Burman, V., Sudip, K. D., Satya, •, Rana, V. S, Mirza, A. A., Saha, S., Raman Kumar, •, & Naithani, M. (n.d.). Review on COVID-19 Etiopathogenesis, Clinical Presentation and Treatment Available with Emphasis on ACE2. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 36. <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00953-y>

Şahin, A., Bayar, F., & Dokumacıoğlu, E. (2020). HBsAg Pozitif Hastaların Trombosit/Lenfosit, Trombosit/Nötrofil, Nötrofil/Lenfosit ve PLT/MPV Düzeylerinin Araştırılması. *STED / Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 1(0000), 0–2. <https://doi.org/10.17942/sted.758363>

Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., & Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China Supplemental content. *JAMA Cardiol*, 5(7), 802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

Sobotka, T., Brzozowska, Z., Muttarak, R., Lego, V., Sobotka, T., Brzozowska, Z., Muttarak, R., Zeman, K., & Lego, V. (2020). Age , gender and COVID-19 infections Age , gender and COVID-19 infections. 1–16. <https://doi.org/10.1101/2020.05.24.20111765>

Taleghani, N., & Taghipour, F. (2021). Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *Biosensors and Bioelectronics*, 174, 112830. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112830>

Ünver-Ulusoy, T., Demirköse, M., & Bilek, H. C. B. (2021). Diagnostic Utility and Prognostic Value of Basic Laboratory Parameters in COVID-19. *Klinik Dergisi/Klinik Journal*, July, 1–8. <https://doi.org/10.36519/kd.2021.3666>

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China JAMA | Original Investigation |Caring For The Critically Ill Patient. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>



Wang, K., Zuo, P., Liu, Y., Zhang, M., Zhao, X., Xie, S., Zhang, H., Chen, X., & Liu, C. (2020). Clinical Infectious Diseases Clinical and Laboratory Predictors of In-hospital Mortality in Patients With Coronavirus Disease-2019: A Cohort Study in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*®, 71(16), 2079–2088. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa538>

Wang, L. (2020). C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 50(4), 332–334. <https://doi.org/10.1016/J.MEDMAL.2020.03.007>

Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Jia'an Xia, ;, Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, ; Xia, Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, ; Xin, Chen, ; Dechang, Xiong, W., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China Supplemental content. *JAMA Intern Med*, 180(7), 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>

Wu, Y. C., Chen, C. S., & Chan, Y. J. (2020). The outbreak of COVID-19: An overview. *Journal of the Chinese Medical Association*, 83(3), 217–220. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000270>

Yang, A. P., Liu, J. ping, Tao, W. qiang, & Li, H. ming. (2020). The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*, 84(February), 106504. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>

Ying, H. Q., Deng, Q. W., He, B. S., Pan, Y. Q., Wang, F., Sun, H. L., Chen, J., Liu, X., & Wang, S. K. (2014). The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. *Medical Oncology*, 31(12). <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0305-0>

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)