



Valoarea diagnostică și prognostică a markerilor de hemocitometrie la pacienții cu covid-19

Natalia Cernei

Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Abstract. Role of diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in Covid-19 patients.

Currently, there are several international guidelines that clearly describe that infection with the SARS-CoV-2 virus presents abnormalities of the hemocytometric indices, especially in severe forms. The prognostic values of these biomarkers reflect the intensity of the hyperinflammatory response, mediated by cytokines, and are strongly associated with a poor outcome of SARS-CoV-2 infection. In severe forms of COVID-19, leukocytes show lymphocytopenia, decrease in the number of monocytes and eosinophils, significant increase in neutrophils and neutrophil/lymphocyte ratio. These simple and feasible parameters can be used to predict and early identify patients with severe and critical forms of COVID-19. Leukocytosis, neutrophilia, lymphocytopenia, thrombocytopenia and the neutrophil/lymphocyte ratio were identified as independent factors for the poor clinical outcome in this category of patients and can be called, with certainty, true prognostic markers of severity, mortality, with the need to admit patients to the intensive care unit. The estimation of hematological laboratory parameters at hospitalization, capable of differentiating severe cases from non-severe cases, cases with high or low risk of mortality, allows awareness, supervision and timely treatment of patients with early improvement of the clinical outcomes. However, the interpretation of these indicators in the surveillance of patients with COVID-19 must take into account the administration of drug remedies (corticosteroids) and the occurrence of bacterial co-infection that could interfere with the result. The assessment of the accuracy of hemocytometric biomarkers needs to be determined in further research worldwide – more relevant studies with more accurate design, more rigorous execution and larger sample size.

Key-words: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, leukocytes, lymphocytes, neutrophils, neutrophil/lymphocyte ratio, platelets, biomarkers, severity prediction.

Introducere. Pandemia COVID-19 rămâne a fi o provocare științifică, medicală și socială. Complexitatea sindromului respirator acut sever SARS-CoV-2 este centrată în evoluția clinică imprevizibilă a bolii care se poate dezvolta rapid, provocând complicații grave și deces. Un aspect important al cercetării privind COVID-19 este stratificarea severității și precizarea rezultatului maladiei. În acest context, identificarea biomarkerilor de laborator, eficienți în scopul stratificării riscului pacienților, este imperativ pentru screening, precizarea progresării maladiei spre forme severe/critice, stratificarea riscurilor,

managementul clinic, prevenirea complicațiilor grave, asigurarea alocării optime a resurselor medicale, dar și pentru studiul fiziopatologiei acestei afecțiuni [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Corresponding author: Natalia Cernei : e-mail: nataliacernei1@gmail.com

Received: January 20, 2022; Accepted: February 28, 2023; Published Mars 30,2023

Citation: Cernei Natalia Role of diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in Covid-19 patients. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2023; 19(1): 6-19. DOI: 10.7438/JSURG.2023.01.02

Copyright: © Cernei Natalia 2023. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

Pentru detectarea virusului au fost dezvoltate tehnici moleculare, dar lucrătorii medicali au acces limitat la aceste teste, deoarece necesită echipament și expertiză specializate. Testele serologice, care sunt și mai limitate, sunt încă în curs de evaluare, iar utilizarea acestora este mai potrivită în scop epidemiologic. În practica zilnică indicatorii indirecti ai COVID-19 (proteina C-reactivă, D-dimerii, albumina, feritina etc.) s-au dovedit a fi valoroase, mai ales pentru estimarea severității infecției. De asemenea, modificările hemocitometrice au fost identificate ca dovezi justificative ale infecției cu SARS-CoV-2 și ca posibili indicatori ai severității și prognosticului maladiei. În plus, majoritatea laboratoarelor de rutină sunt echipate cu analizoare hematologice, adesea de mare capacitate care oferă rezultate într-un timp scurt [7].

Analiza studiilor publicate recent evidențiază rolul vasculitei sistemice și a tulburărilor de coagulare, induse de activarea cascadelor inflamatorii, activarea cascadelor de coagulare și a citokinelor proinflamatorii, care reprezintă actorii principali ai sindromului de detresă respiratorie acută și de insuficiență multiorganică la pacienții cu forme severe de COVID-19 [1, 9].

Deși majoritatea pacienților cu COVID-19 prezintă afecțiune subclinică sau forme ușoare și moderate (81%), circa 19% dintre pacienți dezvoltă forme severe (14%) sau stare critică (5%), care necesită spitalizare, sunt asociate cu prognostic nefavorabil și mortalitate ridicată. Circa 20% dintre pacienții internați necesită îngrijiri vaste în unitatea de terapie intensivă (UTI). În plus, progresarea maladiei în timpul spitalizării a fost evidențiată în 19,6% din cazurile moderate, 27,8% din cazurile severe și 66,7% din cele critice. Prin urmare, determinarea indicatorilor predictivi ai unei infecții severe sunt de mare importanță. Mai multe studii au investigat predictorii de

severitate la pacienții cu COVID-19. Au fost constatate asocieri directe ale unor parametri hematologici și biochimici cu severitatea COVID-19 [1, 2, 3, 8, 10, 11, 12].

Biomarkerii de laborator sunt mai ieftini, mai rapid și mai ușor de obținut, reprezintă o modalitate preferată de monitorizare și prezicere a rezultatelor și prognosticului maladiei. Cu toate acestea, modificările dinamice, specificitatea și sensibilitatea acestor parametri pentru diagnosticul infecției cu SARS-CoV-2 și corelarea acestora cu severitatea COVID-19 nu sunt complet elucidate [3, 6, 13, 14, 15, 16].

În contextul celor expuse anterior, **scopul** acestui review a fost evaluarea stării actuale a cunoștințelor privind semnificația clinică a biomarkerilor hematologici, valoarea prognostică și asocierea acestora cu severitatea, rezultatele adverse și mortalitatea la pacienții cu COVID-19.

Materiale și Metode. Publicațiile au fost selectate din bazele de date *PubMed*, *Hinari*, *SpringerLink* și *Google Search* după cuvintele-cheie: „COVID-19”, „SARS-CoV-2”, „markeri de hemocitometrie”, predictorii ai severității bolii”, care au fost folosite în diferite combinații pentru a maximiza randamentul căutării.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în perioada 2020-2022. După procesarea informației identificate și în conformitate cu criteriile de căutare au fost selectate 472 de articole integrale. După excluderea înregistrărilor care nu au legătură cu scopul studiului, verificarea rezumatelor și textului integral ale articolelor, 49 de lucrări originale eligibile cu design diferit de studiu, inclusiv editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, studii de caz-control și studii de cohortă, care conțineau informații despre

biomarkerii hematologici la pacienții cu COVID-19, au fost calificate eventual relevante pentru sinteza dată.

Adițional, a fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate în vederea evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date. După evaluarea acestor surse, au fost selectate, în cele din urmă, 54 de publicații relevante scopului trasat. În bibliografia finală a lucrării au fost incluse 54 de articole, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Informația din publicațiile incluse în bibliografie a fost acumulată, clasificată, evaluată și sintetizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane privind rolul biomarkerilor hematologici la pacienții cu COVID-19, corelarea și precizarea rezultatelor clinice, a severității și prognosticului maladiei COVID-19.

În scopul minimalizării riscului de erori sistematice în studiu, am efectuat căutări minuțioase în bazele de date pentru identificarea unui număr maxim de publicații relevante pentru scopul studiului, am evaluat numai studiile care au raportat valori de laborator măsurate la internare sau la cel mai precoce moment al spitalizării și studiile ce îndeplinesc criteriile de validitate, am utilizat criterii sigure de excludere a articolelor din studiu, am analizat atât cercetările care arată un rezultat pozitiv, cât și cercetările care nu pun în evidență beneficiul determinării biomarkerilor hematologici la pacienții cu COVID-19.

La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicațiile duplicate, articolele care nu au corespuns cu scopul lucrării și care nu au fost accesibile pentru vizualizare integrală, articolele de recenzii, rapoartele de

caz sau serii de cazuri, articole cu informații insuficiente, articole cu lipsa datelor despre valorile biomarkerilor hematologici, studiile non-umane și studiile pe populații pediatrice (<17 ani) au fost excluse din lista publicațiilor, generate de motorul de căutare.

Rezultate și discuții.

Hemoleucograma completă este cea mai disponibilă, eficientă și fezabilă investigație. Biomarkerii hematologici utilizați pentru stratificarea pacienților cu COVID-19 includ numărul de leucocite, numărul de neutrofile, numărul de limfocite, raportul neutrofile-limfocite (RNL), numărul de trombocite, numărul de eozinofile și hemoglobina [1, 17, 18].

Leucopenia (9-25%), leucocitoza (24-30%), limfocitopenia (35-75%), neutrofilia și trombocitopenia au fost cele mai frecvente anomalii de laborator raportate la pacienții spitalizați cu COVID-19 și corelate pozitiv cu severitatea maladiei [7, 19, 20].

Leucocitele sunt o componentă a sângelui, generate din măduva osoasă și țesutul limfoid, divizate în două grupuri majore: granulocite (eozinofile, bazofile și neutrofile) și agranulocite (limfocite și monocite) [13]. Deși leucocitele cuprind mai multe tipuri de celule, numărul de neutrofile și numărul de limfocite sunt cei mai relevanți biomarkeri clinici [13].

În general, numărul de leucocite din sânge era normal sau scăzut la spitalizarea pacienților cu COVID-19 [7, 21, 22, 23]. Pe măsură ce maladia progresează, a fost evidențiată o creștere semnificativă a numărului de leucocite, fapt constatat mai frecvent în cazurile severe de COVID-19, comparativ cu cazurile non-severe [7, 8, 14, 19, 24, 25, 26, 27, 28, 29]. Numărul de leucocite a fost mai mare în lotul de pacienți în stare critică, comparativ cu cei cu forme severe sau forme non-severe a maladiei [7, 30]. În plus, numărul de leucocite era semnificativ și direct asociat cu severitatea

COVID-19, iar leucocitoza ($>10 \times 10^9/L$), determinată la internarea pacienților cu COVID-19, a conferit un risc de 3 ori mai mare pentru agravarea stării și evoluția într-o formă severă a maladiei [7, 8, 30].

Un studiu, care a inclus o cohortă din 452 de pacienți cu COVID-19, a constatat la pacienții cu forme severe a infecției ($n=286$) un număr de leucocite semnificativ statistic mai mare, comparativ cu pacienții cu forme non-severe ale maladiei ($5,6$ și $4,9 \times 10^9/L$; $p < 0,001$) [24].

Valoarea leucocitelor mai mică de $4 \times 10^9/L$ a fost semnificativ statistic mai mică în lotul pacienților cu forme critice/fatale de COVID-19 și corela cu o stare clinică mai bună a pacienților [22], iar numărul de leucocite mai mare de $10 \times 10^9/L$ a fost factor de risc pentru progresarea afecțiunii [8]. Studiile pe eșantioane mici au arătat nivel normal de leucocite sau leucopenie ($4 \times 10^9/L$) la internare, dar leucocitoza a fost observată la pacienții cu COVID-19 aflați în UTI [7, 23]. Mai multe studii au evidențiat o asociere a leucocitozei cu tratamentul pacienților în UTI, o frecvență mai mare a leucocitozei la non-supraviețuitori, comparativ cu supraviețuitorii, fiind un puternic predictor al mortalității [7, 20, 26, 27, 31, 32, 33].

Aceste rezultate sunt confirmate de mai multe revizuri sistematice a literaturii și meta-analize. O meta-analiză, realizată pe 52 de studii cu 6.320 de pacienți cu COVID-19, a constatat că pacienții cu leucocitoză au avut șanse mai mari de progresare la fenotip sever al maladiei și de admitere în UTI [34]. Altă meta-analiză realizată pe 21 de studii cu 3.377 pacienți cu COVID-19, a constatat o creștere semnificativă a numărului de leucocite printre pacienții cu forme severe și fatale ale maladiei, comparativ cu pacienții cu forme non-severe și cu supraviețuitorii [1, 35]. A fost determinată și valoarea limită optimă a numărului de leucocite pentru divizarea formelor severe de COVID-19 de

formele non-severe – $3,3 \times 10^9/L$ [28]. Cu toate acestea, unele studii au constatat o reducere a numărului de leucocite atât în cazurile ușoare, cât și în cele severe, fiind și similare ca valoare: valori similare de leucocite la pacienții cu COVID-19 și la controalele sănătoase în fazele anterioare de spitalizare, dar utile și cu o valoare prognostică mai tardiv în evoluția afecțiunii sau lipsa valorii prognostice a numărului de leucocite datorită variabilității [7]. O meta-analiză realizată pe 22 de studii cu 3.396 de pacienți cu COVID-19, de asemenea, nu a identificat modificări semnificative a numărului de leucocite la pacienții cu forme severe și non-severe ale maladiei la momentul admiterii în UTI [36].

În concluzie, la pacienții cu COVID-19 numărul de leucocite din sânge este normal sau scăzut la internare și crește concomitent cu progresarea maladiei [7, 9]. Leucocitoza este asociată cu numărul crescut de neutrofile, tendințe de reducere a limfocitelor, monocitelor și eozinofilelor, fapt care poate semnifica deteriorare clinică și risc crescut de rezultat nefast [26, 35]. Numărul de limfocite poate servi ca un predictor clinic al severității și predicției. Savanții recomandă monitorizarea leucocitelor ca marker pentru potențiala progresare a infecției cu SARS-CoV-2 la forma severă și critică a maladiei [35]. Cu toate acestea, în unele cazuri severe de COVID-19 leucocitoza ar putea fi cauzată de coinfecții virale/bacteriene, de administrarea corticosteroizilor sau de variabilitatea răspunsului imun [7].

Neutrofilele sunt o componentă majoră (50-70%) a populației de leucocite din sângele uman, responsabile de imunitatea înăscută, sunt primele leucocite care migrează chimiotactic la locurile infectate pentru apărarea organismului și reglarea imună, sunt capabile să producă cantități importante de citokine și molecule efectoare

[8, 28, 29]. Creșterea numărului de neutrofile reflectă intensitatea inflamației sistemice [27]. Neutrofilele au avut în mare parte valori normale la pacienții cu COVID-19 non-sever, dar au crescut în infecțiile severe [24, 36, 37]. Qin și coautorii (2020) au constatat la pacienții cu forme severe a infecției un număr de neutrofile semnificativ statistic mai mare, comparativ cu pacienții cu forme non-severe ale maladiei ($4,3 \times 10^9/L$ și $3,2 \times 10^9/L$; $p < 0,001$) [24]. O revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză, realizată pe 22 de studii cu 3.396 de pacienți cu COVID-19, a constatat o creștere semnificativă a numărului de neutrofile la pacienții cu forma severă a maladiei, comparativ cu pacienții cu forma non-severă [36]. Cele mai multe studii mai mici au avut aceeași concluzii cu unele excepții. Mai multe studii au raportat prezența neutrofiliei la pacienții cu COVID-19 chiar din primele etape de spitalizare [7], în special în cazurile severe, comparativ cu cazurile non-severe [7, 20, 24, 25, 26, 27, 29]. Posibilitatea ca neutrofilia să fie un predictor al severității și prognosticului rezervat al maladiei a fost susținută în mai multe studii [7, 8, 19, 38]. Variația longitudinală a valorilor de neutrofile a constatat că pacienții decedați de COVID-19 au prezentat o tendință de creștere a numărului de neutrofile [19]. Zhang și coautorii (2020) au investigat 82 de decese la pacienții cu COVID-19, au constatat că neutrofilia era prezentă în 74,3% dintre cazuri la internare și a crescut la 100% în ultimele 24 de ore înainte de deces [38]. Astfel, numărul de neutrofile la pacienții cu COVID-19 este un predictor puternic al mortalității [27].

În general, numărul de neutrofile a fost semnificativ statistic mai mare la non-supraviețuitori în comparație cu supraviețuitorii [7, 19, 26], la pacienții cu forme severe, comparativ cu pacienții cu forme non-severe de COVID-19 [7, 8, 19]. Acest lucru a fost susținut și de Wang și

coautorii (2020), care au sugerat că neutrofilia este determinată de fenomenul hiperinflamator „furtuna de citokine”, indusă de invazia virusului SARS-CoV-2 [39]. O meta-analiză realizată pe 52 de studii cu 6.320 de pacienți cu COVID-19, a constatat că pacienții cu neutrofilie au avut șanse mai mari de progresare la fenotip sever al maladiei, de admitere în UTI și o probabilitate mai mare de deces. Valoarea limită predictivă a neutrofilelor pentru identificarea pacienților cu risc ridicat de COVID-19 sever a fost $>3,74 \times 10^9/L$ [34]. Spre deosebire de studiile care raportează neutrofilie, altele, mai mici, au concluzii opuse: autorii nu au constatat neutrofilie, doar o reducere semnificativă a granulocitelor la pacienții cu forme severe de COVID-19, comparativ cu pacienții cu forme non-severe, nivel normal și chiar scăzut de neutrofile la pacienții cu COVID-19, comparativ cu martorii sănătoși. Dar când s-au analizat comparativ severitatea, numărul leucocitelor, acestea au fost mult mai mare la pacienții cu forme severe ale maladiei [7].

În concluzie, la pacienții cu COVID-19 numărul de neutrofile din sânge este normal la pacienții cu forme non-severe de COVID-19 și crește în infecțiile severe [24, 26]. Creșterea numărului de neutrofile a fost asociat semnificativ cu risc crescut de dezvoltare a sindromului de detresă respiratorie acută ($p < 0,001$) și cu risc crescut de deces [40]. Leucocitoza este asociată cu numărul crescut de neutrofile, tendințe de reducere a limfocitelor, monocitelor și eozinofilelor, fapt care poate semnifica deteriorare clinică și risc crescut de rezultat slab [26, 35]. Neutrofilia în COVID-19 crește semnificativ riscul de progresare la fenotip sever al maladiei, de admitere în UTI și probabilitate de deces [34].

Limfocitele sunt principalele celule efectoare ale răspunsului imun al organismului uman, elementul de frontieră în

sistemul de apărare împotriva microorganismelor patogene și de monitorizare a mutațiilor celulare [8, 29]. Un răspuns imun înăscut rapid și bine coordonat este prima linie de apărare împotriva infecțiilor virale. Se consideră că răspunsul imun dezechilibrat care permite dezvoltarea hiperinflamației virale sau „furtunii de citokine”, indus de virusul SARS-CoV-2, are un rol central în patogenia și severitatea maladiei COVID-19, este implicat în dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie acută, sindromului de insuficiență multiorganică și poate provoca decesul [24, 27]. Virusul SARS-CoV-2 acționează, primordial, asupra limfocitelor, induce „furtuna de citokine” în organism și generează o serie de răspunsuri imune cu afectare multiorganică. Limfocitopenia reflectă sechestrarea limfocitelor în locul inflamației și apoptoza acestora [27]. Astfel, supravegherea numărului de limfocite și a RNL este utilă pentru screening-ul precoce a formelor severe și critice, pentru managementul oportun a pacienților cu COVID-19 [24].

Există 4 mecanisme potențiale care duc la limfocitopenie: (1) virusul infectează direct limfocitele prin intermediul receptorului enzimei de conversie a angiotensinei 2, exprimat pe suprafața limfocitelor, cu apoptoza acestora; (2) virusul poate distruge direct organele limfatice; (3) citokinele inflamatorii pot conduce la apoptoza limfocitelor; (4) suprimarea proliferării limfocitelor de către moleculele metabolice [2, 8, 18, 40]. Modificările dinamice ale limfocitelor sunt cele mai consistente. Limfocitopenia a fost raportată în toate studiile și a corelat cu severitatea COVID-19. La pacienții cu forma severă a maladiei numărul de limfocite a scăzut semnificativ, comparativ cu pacienții cu forma non-severă [7, 14, 18, 24, 25, 26, 27, 29, 36, 39, 41].

Yang și coautorii (2020) au raportat limfocitopenie la 80-85% dintre pacienții adulți cu COVID-19 în stare critică [42], în timp ce Chen și coautorii (2020) au raportat o rată de numai 25% dintre pacienții cu forma ușoară a infecției cu SARS-CoV-2 [43]. Un studiu mare a demonstrat că 83,2% din 1099 de pacienți au avut limfocitopenie la internare, care a fost mai prominentă și mai scăzută în cazurile severe, comparativ cu cazurile non-severe (96,1% vs 80,4%, respectiv) [7, 41]. Alt studiu, care a inclus o cohortă din 452 de pacienți cu COVID-19, a constatat că la pacienții cu forme severe a infecției (286 de pacienți) un număr de limfocite semnificativ statistic mai mic, comparativ cu pacienții cu forme non-severe ale maladiei ($0,8$ vs $1,0 \times 10^9/L$; $p < 0,001$) [24]. Limfocitopenia a fost depistată la 44,4% dintre pacienții cu forme non-severe și la 84,6% dintre pacienții cu forme severe la debutul infecției cu SARS-CoV-2 [15].

Aceste rezultate au fost confirmate de trei meta-analize. O meta-analiză, realizată pe 32 de studii cu 10.491 de pacienți cu COVID-19 a constatat că limfocitopenia este asociată cu un risc semnificativ mai mare de rezultate slabe la pacienții internați cu COVID-19 [6]. Altă meta-analiză, realizată pe 21 de studii cu 3.377 de pacienți cu COVID-19 a stabilit o reducere semnificativă a numărului de limfocite printre pacienții cu forme severe și fatale ale maladiei, comparativ cu pacienții cu forme non-severe ale maladiei și cu pacienții care au supraviețuit [1, 35]. O revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză, realizată pe 22 de studii cu 3.396 de pacienți cu COVID-19 a constatat o reducere semnificativă a numărului de limfocite la pacienții cu forma severă a maladiei, comparativ cu pacienții cu forma non-severă [36].

Reducerea numărului de limfocite la internare a fost cel mai important și cel mai sensibil marker în predicția severității,

progresării și rezultatului pacienților cu COVID-19 [7, 8, 18, 19]. Limfocitopenia mai severă a fost prezentă predominant la non-supraviețuitori [7, 19, 26, 33, 39], comparativ cu pacienții care au supraviețuit. Wang și coautorii au raportat limfocitopenie la 69,5% pacienți cu COVID-19 internați în UTI, predominant la persoanele decedate, comparativ cu pacienții care au supraviețuit (91,6% și 55,7%, respectiv; $p < 0,001$) [7, 44]. Multe studii de dimensiuni mici au raportat la majoritatea pacienților cu COVID-19 limfocitopenie ($< 1,0 \times 10^9/L$) la internare [7, 23].

Unele studii au constatat că procentul de limfocite s-a schimbat dinamic pe parcursul maladiei COVID-19 și această evoluție a fost mai consistentă decât orice alt parametru hematologic, iar scăderea progresivă a limfocitelor a fost asociată cu forma severă a maladiei, internarea în UTI și cu non-supraviețuirii [8, 19, 30, 39]. În plus, monitorizarea limfocitelor din sânge pe măsura progresării maladiei a constatat că pacienții cu rata de limfocite sub 20% în zilele a 10-12-ea și sub 5% în zilele a 17-19-ea de la debutul simptomelor au cel mai prost prognostic, iar reducerea limfocitelor sub 5% a fost constatată la pacienții care au decedat. La pacienții externați rata limfocitelor a fost mai mare de 20% [7, 18, 40]. A existat o oarecare discrepanță în ceea ce privește limfocitopenia la supraviețuitori și non-supraviețuitori. Yang și coautorii (2020) nu au găsit modificări semnificative în limfocitopenia dintre supraviețuitori și non-supraviețuitori [42].

În concluzie, în perioada de incubație și în timpul fazei precoce a bolii COVID-19 numărul de limfocite din sângele periferic este normal sau ușor redus. În urma viremiei există o creștere sistemică pronunțată a mediatorilor inflamatorii și citokinelor („furtuna de citokine”). În acest moment limfocitopenia semnificativă devine evidentă

și inhibă sistemul imunitar înăscut al organismului [40]. Limfocitopenia, independent de oricare alți indicatori, corelează cu severitatea infecției, este un indicator sigur al infecției precoce cu SARS-CoV-2, a unui prognostic prost și contribuie la evaluarea progresării maladiei COVID-19 [9, 13, 18]. A fost evidențiată o asociere între limfocitopenie și necesitatea îngrijirii în UTI, dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie acută, creșterea riscului de deces [40]. Supravegherea nivelului de limfocite și a valorii RNL sunt utile în diagnosticul și tratamentul COVID-19, în screening-ul timpuriu al formelor severe, critice și fatale ale maladiei [24].

Raportul neutrofile-limfocite reflectă echilibrul între severitatea inflamației și starea imunitară, este considerat un marker important al răspunsului inflamator sistemic. O creștere a numărului de neutrofile și o scădere a numărului de limfocite indică intensitatea răspunsului inflamator și afectarea sistemului imunitar în diferite afecțiuni [8, 29, 45]. RNL crește constant la pacienții cu COVID-19 sever, comparativ cu pacienții cu forme non-severe ale afecțiunii. În plus, studiile au demonstrat și valoarea prognostică a RNL ca predictor independent a formei severe și a progresării maladiei [7, 8, 15, 25, 27, 28, 29, 37, 45]. Mai multe studii au evidențiat asocierea semnificativă a valorii RNL cu severitatea COVID-19 [1, 2, 28, 39, 46, 47]. Un RNL mai mare la internare a fost un predictor independent pentru dezvoltarea formelor severe de COVID-19, pentru rezultatul clinic slab la pacienții cu COVID-19 [7, 8, 13, 28, 39, 46] și pentru deces din cauza COVID-19 [19, 27, 46, 48]. Conform rezultatelor unor studii, valoarea RNL la internare de 2,973, cu o specificitate de 66,8% și o sensibilitate de 75,8% prezice progresarea maladiei în timpul spitalizării [1, 11], valoarea RNL de 3,2-4,795, cu o sensibilitate de 56,3-88,3% și o specificitate

de 63,6-83,7% prezice o formă severă de COVID-19 [2, 25, 28, 47, 49], iar valoarea RNL >6, cu o sensibilitate de 86,7% și o specificitate de 84,4% prezice decesul din cauza COVID-19 ($p < 0,001$) [49]. RNL, determinat la internare, a fost asociat independent și negativ cu decesul la pacienții cu COVID-19 sever: riscul de deces crește cu 5,7% pentru fiecare creștere cu o unitate a RNL [31]. Prin urmare, valoarea RNL poate indica severitatea și rezultatul infecției cu COVID-19 [1, 11, 25, 28, 45, 49]. Studiile de proporții mai mici au raportat un RNL ridicat în cazurile severe [7, 24]. Un studiu, care a inclus o cohortă din 452 de pacienți cu COVID-19, a constatat la pacienții cu forme severe a infecției ($n=286$) un RNL semnificativ statistic mai mare, comparativ cu pacienții cu forme non-severe ale maladiei (5,5 și 3,2; $p < 0,001$) [24]. Mai multe studii au sugerat că RNL crescut a fost asociat semnificativ cu severitatea COVID-19, a fost un biomarker independent pentru rezultate clinice slabe – progresarea spre formă severă, critică și fatală a maladiei [19, 28, 50]. În analiza curbei ROC, aria sub curbă a RNL pentru mortalitate a fost de 0,816 (95% ÎI: 0,735-0,896; $p=0,00$), indicând că a existat o relație puternică între mortalitatea spitalicească și RNL. Pacienții decedați au avut un RNL $\geq 10,8$ [17]. Analiza multivariată a demonstrat că pentru fiecare creștere cu o unitate a RNL există un risc cu 8% mai mare de mortalitate spitalicească [48].

O meta-analiză realizată pe 6 studii cu 828 de pacienți cu COVID-19, inclusiv 407(49,15%) pacienți cu formă severă a maladiei, a determinat o creștere semnificativă a valorilor RNL la pacienții cu forme severe ale maladiei [1, 51]. O revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză, realizată pe 22 de studii cu 3.396 de pacienți cu COVID-19, a constatat o creștere semnificativă a RNL la pacienții cu forma

severă a maladiei, comparativ cu pacienții cu forma non-severă [36]. Altă meta-analiză, mai recentă și mai amplă, realizată pe 64 de studii cu 16.205 de pacienți cu COVID-19, a constatat că RNL la internare prezice atât severitatea, cât și mortalitatea la pacienții cu COVID-19, iar un RNL >6,5 este asociat cu șanse semnificativ mai mari de mortalitate. RNL este un biomarker consistent pentru prezicerea severității bolii (sensibilitate 80,2% și specificitate 75,8%) și mortalității prin COVID-19 (sensibilitate 78,8% și specificitate 73,0%) și acest lucru nu este influențat de vârstă, sex sau comorbidități [52].

În scopul ameliorării stratificării și managementului pacienților cu COVID-19 a fost elaborat un model predictiv bazat pe RNL și vârstă. Incidența unei forme severe a fost de doar 9,1% la pacienții cu vârsta ≥ 50 de ani și RNL <3,13, în timp ce 50% dintre pacienții cu o vârstă ≥ 50 de ani și RNL $\geq 3,13$ au dezvoltat o formă severă de COVID-19 [7]. Circa 94,5% dintre pacienții decedați de COVID-19 au avut un RNL >5 [7, 38]. Datorită consistenței și importanței confirmate a acestui raport RNL ridicat ar putea fi folosit ca instrument de screening la internare în spital pentru a identifica pacienții cu risc sporit [7]. Conform rezultatelor unei revizuirii sistematice a literaturii și meta-analize, care a evaluat 29 de studii cu un total de 4.911 pacienți, RNL poate fi un biomarker mai bun pentru inflamația sistemică și severitatea COVID-19, decât numărul de neutrofile sau limfocite analizate separat [8].

În concluzie, RNL mărit rezultă din creșterea numărului de neutrofile și scăderea numărului de limfocite și poate fi calculat rapid în baza unui test de sânge de rutină la spitalizare. Pentru pacienții cu COVID-19, RNL s-a dovedit a fi un factor de risc independent pentru forma severă a maladiei – există o relație puternică între creșterea nivelului RNL și severitatea maladiei

COVID-19 [1, 4, 15, 29, 45, 48]. RNL este un marker inflamator precoce care reflectă infecția severă și critică cu SARS-CoV-2, este un factor de risc independent al mortalității spitalicești pentru pacienții cu COVID-19 [4, 29, 48, 49]. Evaluarea RNL poate ajuta la identificarea persoanelor cu COVID-19 cu risc sporit, la depistarea precoce și managementul pneumoniei severe la pacienții cu COVID-19. Acest marker este foarte important, mai ales în zonele unde testele de diagnostic sunt limitate, ceea ce adesea creează dificultăți în diagnosticarea COVID-19. Cu toate acestea, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a confirma aceste constatări, pentru a compara capacitatea predictivă a RNL și pentru a determina modificarea RNL în funcție de tratamentul aplicat [29, 48].

Monocitele. Numărul de monocite a fost, în general, în intervalul normal, dar putea fi la limita inferioară la pacienții cu forme severe de COVID-19 [7, 24]. O revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză, realizată pe 22 de studii cu 3.396 de pacienți cu COVID-19, a constatat o reducere semnificativă a numărului de monocite la pacienții cu forma severă a maladiei, comparativ cu pacienții cu forma non-severă [36].

Eozinofilele și bazofilele. În normă la persoanele sănătoase sunt procente foarte mici de eozinofile și bazofile, dar reducerea numărului a fost observată în infecții. La pacienții cu COVID-19 a fost constatată eozinopenie și bazopenie [7, 19, 24]. Mai mulți autori au concluzionat că eozinopenia ar putea fi utilizată ca factor de încredere pentru diagnostic atunci când este combinat cu limfocitopenia [7]. O revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză, realizată pe 22 de studii cu 3.396 de pacienți cu COVID-19, a constatat o reducere semnificativă a numărului de eozinofile la pacienții cu forma

severă a maladiei, comparativ cu pacienții cu forma non-severă [36].

Trombocitele. Deoarece numărul de trombocite este un biomarker simplu, ieftin, ușor accesibil și a fost asociat independent cu severitatea afecțiunii și riscul de mortalitate la pacienții din UTI, indiferent de cauza spitalizării, a fost adoptat rapid ca un potențial biomarker pentru pacienții cu COVID-19 [1, 32, 53]. Trombocitele nu contribuie doar la hemostază, dar participă în procesele inflamatorii și în mecanismele de apărare ale organismului [54].

La pacienții cu COVID-19 mecanismul de apariție a trombocitopeniei este probabil unul multifactorial. S-a sugerat că combinația dintre infecția virală și ventilația mecanică conduce la leziuni endoteliale, declanșarea activării trombocitelor cu agregare și tromboză în vasele pulmonare și un consum masiv de trombocite [53]. Numărul de trombocite la internare a fost, în general, mai mic în cazurile severe de COVID-19, comparativ cu cazurile non-severe [7, 19, 25, 26, 36, 41], la non-supraviețuitori, comparativ cu supraviețuitorii [19, 26]. Terpos și coautorii (2020) au evidențiat mai frecvent trombocitopenie la 57,7% pacienți cu cazuri severe și la 31,6% pacienți cu cazuri non-severe [40].

Trombocitopenia, indusă de hipoxie, a fost semnificativă la pacienții cu COVID-19 și numărul de trombocite a fost mai mic la pacienții decedați în comparație cu supraviețuitorii [1, 16, 32, 53]. Numărul scăzut de trombocite a fost asociat cu risc crescut de forme severe ale maladiei și mortalitate pentru pacienții cu COVID-19 și poate servi ca un indicator al severității și agravării clinice a afecțiunii în timpul spitalizării [1, 16, 53, 54]. Trombocitopenia a fost evidențiată semnificativ statistic mai frecvent la pacienții decedați, comparativ cu supraviețuitorii (72,7% *versus* 10,7%, $p < 0,001$) [16]. În general, trombocitopenia,

determinată la internare, a fost asociată cu o mortalitate de circa 3 ori mai mare, comparativ cu pacienții cu COVID-19 fără trombocitopenie ($p < 0,05$) [54]. Un studiu de mari dimensiuni, care a inclus un total de 1476 de pacienți, inclusiv 1238 (83,9%) de supraviețuitori și 238 (16,1%) de non-supraviețuitori, trombocitopenia a fost determinată în 306 (20,7%) cazuri. În plus, a fost constatată o relație semnificativă între numărul de trombocite și mortalitatea pacienților cu COVID-19: cu cât numărul de trombocite este mai mic, cu atât mortalitatea devine mai mare. La pacienții cu un număr de trombocite de $0-50 \times 10^9/L$, $50-100 \times 10^9/L$, $100-150 \times 10^9/L$ și $>150 \times 10^9/L$, rata de mortalitate spitalicească a constituit, 92,1%, 61,2%, 17,5% și 4,7%, respectiv ($p < 0,001$) [16].

De asemenea, nivel scăzut de trombocite a fost identificat ca un factor de prognostic în mai multe studii mai mici care au inclus adulți și vârstnici [7, 43]. Mai mult, Zhang și coautorii (2020) au raportat un număr de trombocite $<100 \times 10^9/L$ în ultimele 24 de ore până la deces la 63,2% dintre pacienți [38]. Numărul scăzut de trombocite a fost asociat cu un prognostic rezervat: forme mai severe ale bolii [7, 53] și necesitatea internării în UTI [19]. Riscul scade semnificativ la pacienții cu un număr de trombocite $>200 \times 10^9/L$ [54]. Grupul de pacienți cu COVID-19 și trombocitopenie au necesitat mai frecvent ventilație non-invazivă (26,5% *versus* 10,5%; $p < 0,001$) și au avut o rată mai mare a mortalității (30,9% *versus* 8,9%), comparativ cu pacienții fără trombocitopenie [54].

Rolul trombocitopeniei ca indicator clinic al agravării infecției și prognosticului pacienților cu SARS-CoV-2 în timpul spitalizării, ca predictor al severității și mortalității pacienților cu COVID-19 este confirmat de studiile de sinteză sistematică și meta-analiză. O revizuire sistematică a

literaturii și meta-analiză, realizată pe 22 de studii cu 3.396 de pacienți cu COVID-19, a constatat o reducere semnificativă a trombocitelor la pacienții cu forma severă a maladiei, comparativ cu cei cu forma non-severă [36]. O meta-analiză, care a inclus 21 de studii cu 3.377 de pacienți cu COVID-19, a evidențiat o reducere semnificativă a trombocitelor printre pacienții cu forme severe și fatale ale maladiei în comparație pacienții cu forme non-severe ale maladiei și cu supraviețuitorii [1, 35]. Altă meta-analiză a evaluat 9 studii cu 1.779 de pacienți cu COVID-19, inclusiv 399 (22,4%) de pacienți cu formă severă, și a sugerat că trombocitopenia este asociată semnificativ cu severitatea COVID-19. O reducere mai importantă a numărului de trombocite a fost observată la pacienții decedați [40, 53]. Cu toate acestea, unele studii nu au constatat diferențe semnificative a trombocitelor la pacienții cu forme severe și non-severe de COVID-19 [27].

În concluzie, trombocitopenia este o complicație recurentă în rândul pacienților care necesită terapie intensivă, indiferent de cauza spitalizării și reprezintă un marker de prognostic prost [26]. Pacienții cu COVID-19 au, în general, număr normal sau scăzut de trombocite la internare, dar se pot manifesta schimbări dinamice în timpul spitalizării. Mai multe revizuri sistematice, meta-analize și studii au demonstrat că trombocitopenia este un predictor al severității și mortalității pacienților cu COVID-19. Trombocitopenia a fost asociată cu un risc crescut de peste 5 ori de forme severe de COVID-19 [7, 26, 53, 54]. Savanții recomandă monitorizarea numărului de trombocite ca indicator clinic al agravării infecției și prognosticului pacienților cu SARS-CoV-2 în timpul spitalizării [35, 53, 54].

Așadar, rezultatele articolului de sinteză arată că există dovezi clare de asociere între diferiți biomarkeri

hematologici de laborator și severitatea COVID-19. Valorile acestor markeri reflectă intensitatea răspunsului hiperinflamator, mediat de citokine, și sunt puternic asociate cu un rezultat negativ al infecției cu SARS-CoV-2 [27]. Aceștia pot fi utilizați ca adjuvanți în practica clinică pentru a ghida managementul și necesitatea spitalizării, pentru a îmbunătăți prognosticul și a reduce rata de mortalitate, dar și pentru alocarea adecvată a resurselor de asistență medicală [6].

Cu toate acestea, interpretarea rezultatelor mai multor studii prezentate în această sinteză este limitată din cauza predominării studiilor retrospective și cu un singur centru, dimensiunii mici ale eșantionului, lipsa uniformității definirii severității maladiei, lipsa cronologiei exacte a colectării probelor de laborator, lipsa măsurătorilor seriale ale probelor, întreruperea multor studii fără a raporta rezultatele finale din cauza necesității publicării prompte a datelor în timpul pandemiei [19]. Evaluarea acurateții acestor biomarkeri este necesar de determinat în studii mai relevante, cu un design mai exact, o execuție mai riguroasă și o dimensiune mai mare a eșantionului [6, 22].

Concluzii

1. În formele severe de COVID-19 leucocitele prezintă limfocitopenie, scăderea numărului de monocite și eozinofile, creșterea importantă a neutrofilelor și a raportului neutrofile/limfocite. Acești parametri simpli pot fi utilizați pentru predicția și identificarea precoce a pacienților cu forme severe și critice a bolii.
2. Leucocitoza, neutrofilia, limfocitopenia, trombocitopenia și raportul neutrofile/limfocite au fost identificați ca factori independenți pentru rezultatul clinic nefast la pacienții cu COVID-19 și

pot fi utilizați pentru a prezice progresarea maladiei, necesitatea admiterii în unitatea de terapie intensivă și mortalitatea.

3. Estimarea parametrilor hematologici de laborator la spitalizare, capabili să diferențieze cazurile severe de cele non-severe, cazurile cu risc mare sau scăzut de mortalitate, permite conștientizarea, supravegherea și tratamentul oportun al pacienților cu ameliorarea precoce a stării clinice.

Declarația de conflict de interese Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol.

Bibliografie:

1. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020; 57(6): 389-399.
2. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovali B et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol.* 2020; 88: 106950.
3. Xue G, Gan X, Wu Z, Xie D, Xiong Y, Hua L et al. Novel serological biomarkers for inflammation in predicting disease severity in patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2020; 89 (Pt A):107065.
4. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(9): e671-e678.
5. 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(7): 791-796.

6. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021; 26(3): 107-108.
7. Khartabil T, Russcher H, van der Ven A, de Rijke Y. A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020; 57(6): 415-431.
8. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 301.
9. Selim S. Leukocyte count in COVID-19: an important consideration. *Egypt J Bronchol.* 2020; 14: 43.
10. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res.* 2020; 21(1): 74.
11. Long L, Zeng X, Zhang X, Xiao W, Guo E, Zhan W et al. Short-term outcomes of COVID-19 and risk factors for progression. *Eur Respir J.* 2020; 55(5): 2000990.
12. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323(13): 1239-1242.
13. Kermali M, Khalsa R, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci.* 2020; 254: 117788.
14. Gong J, Dong H, Xia Q, Huang Z, Wang D, Zhao Y et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2020; 20(1): 963.
15. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020; 55: 102763.
16. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1469-1472.
17. Acar E, Demir A, Yıldırım B, Kaya M, Gökçek K. The role of hemogram parameters and C-reactive protein in predicting mortality in COVID-19 infection. *Int J Clin Pract.* 2021; 75(7): e14256.
18. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5(1): 33.
19. Tjendra Y, Al Mana A, Espejo A, Akgun Y, Millan N, Gomez-Fernandez C et al. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med.* 2020; 144(12): 1465-1474.
20. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7): 1131-1134.
21. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, Chopra N, Mikami T, Miyashita H et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; 509: 235-243.
22. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic

- literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81(2): e16-e25.
23. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506.
24. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 762-768.
25. 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(10): 2188-2192.
26. Melo AK, Milby KM, Caparroz AL, Pinto AC, Santos RR, Rocha AP et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021; 16(6): e0253894.
27. Sayah W, Berkane I, Guermache I, Sabri M, Lakhali F, Yasmine Rahali S et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine.* 2021; 141: 155428.
28. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020; 84: 106504.
29. Efrina D, Priyanto H, Andayani N, Arliny Y, Yanti B. Neutrophil To Lymphocyte Ratio as A Marker of COVID-19 Disease Severity in Banda Aceh. *J Respirol Indones* 2021; 41(4): 272-278.
30. Kazemi E, Soldoozi Nejat R, Ashkan F, Sheibani H. The laboratory findings and different COVID-19 severities: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021; 20(1): 17.
31. Chen F, Zhong M, Liu Y, Zhang Y, Zhang K, Su D et al. The characteristics and outcomes of 681 severe cases with COVID-19 in China. *J Crit Care.* 2020; 60: 32-37.
32. Grieb P, Swiatkiewicz M, Prus K, Rejdak K. Hypoxia may be a determinative factor in COVID-19 progression. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2021; 2: 100030.
33. Javanian M, Bayani M, Shokri M, Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Babazadeh A, Yeganeh B et al. Clinical and laboratory findings from patients with COVID-19 pneumonia in Babol North of Iran: a retrospective cohort study. *Rom J Intern Med.* 2020; 58(3): 161-167.
34. Elshazli R, Toraih E, Elgaml A, El-Mowafy M, El-Mesery M, Amin M et al. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. *PLoS One.* 2020; 15(8): e0238160.
35. Henry B, de Oliveira M, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7): 1021-1028.
36. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani K, Kashani S, Rezaei S, Zeidi N et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020; 25(1): 30.
37. Taj S, Kashif A, Arzinda Fatima S, Imran S, Lone A, Ahmed Q. Role of hematological parameters in the stratification of COVID-19 disease severity. *Ann Med Surg (Lond).* 2021; 62: 68-72.
38. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J et al. Clinical characteristics of 82

- cases of death from COVID-19. *PLoS One*. 2020; 15(7): e0235458.
39. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11): 1061-1069.
40. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis T, Politou M et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020; 95(7): 834-847.
41. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): 1708-1720.
42. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H 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(5): 475-481.
43. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223): 507-513.
44. Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(11): 1430-1434.
45. Xia X, Wu J, Liu H, Xia H, Jia B, Huang W. Epidemiological and initial clinical characteristics of patients with family aggregation of COVID-19. *J Clin Virol*. 2020; 127: 104360.
46. Fuad M, Oehadian A, Prihatni D. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19 Symptom-based Severity at Admission. *AMJ*. 2021; 8(1): 1-6.
47. Imran M, Ahmad U, Usman U, Ali M, Shaukat A, Gul N. Neutrophil/lymphocyte ratio-A marker of COVID-19 pneumonia severity. *Int J Clin Pract*. 2021; 75(4): e13698.
48. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang H et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020; 81(1): e6-e12.
49. Srivatsa R, Supriya P, Samaga L. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio as a Predictor of Mortality in Severe COVID 19 Cases. *Preprints*. 2022; 2022120061.
50. Cheng B, Hu J, Zuo X, Chen J, Li X, Chen Y et al. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(10): 1400-1405.
51. 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(10): 1733-1734.
52. Parthasarathi A, Padukudru S, Arunachal S, Basavaraj C, Krishna M, Ganguly K et al. The Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Risk Stratification and Prognostication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022; 10(8): 1233.
53. Lippi G, Plebani M, Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 506: 145-148.
54. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 2020; 31(4): 490-496.