

HUBUNGAN ANTARA MARKER INFLAMASI DENGAN MORTALITAS PASIEN COVID-19 DI UNIT PERAWATAN INTENSIF RS UKRIDA PADA TAHUN 2020 – 2021

Henny Tannady Tan^{1,2}, Suparto^{1,2}, Clara Valentia Josephine^{1,2}, Ade Dharmawan¹

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Krsiten Krida Wacana

²Rumah Sakit Universitas Kristen Krida Wacana

e-mail: henny.tannady@ukrida.ac.id

Abstrak

Pandemi *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) merupakan suatu masalah kesehatan yang tengah berlangsung di lebih dari 200 negara di dunia. Indonesia sendiri melaporkan Pada tahun 2022 jumlah ini meningkat menjadi 158.000 pasien yang meninggal karena COVID-19 di Indonesia. Pada bulan September 2022, Indonesia sendiri melaporkan total kasus sebanyak 6.430.000 kasus dan 158.000 kematian (CFR 2,5%). Saat ini banyak data penelitian mengenai kondisi kritis dan hasil dari perawatan pasien COVID-19, namun masih sedikit diketahui mengenai penanda potensial untuk kondisi kritis pasien. Penelitian ini merupakan penelitian analitis korelasional dengan disain *Retrospektif kohort Study*. Jenis kelamin laki-laki mendominasi perawatan dan mortalitas di ruang intensif COVID-19 dengan mayoritas usia yang dirawat rata-rata 57,75 tahun. Analisis univariat marker inflamasi menunjukkan mayoritas jumlah leukosit normal, kadar CRP meningkat, procalcitonin normal, albumin darah menurun dan NLR meningkat. Analisis bivariat menunjukkan variabel procalcitonin ($p=0,021$) mempunyai hubungan signifikan dengan mortalitas COVID-19. Sedangkan variabel jumlah leukosit, CRP, Albumin darah, dan NLR tidak berhubungan signifikan dengan mortalitas. Marker inflamasi procalcitonin merupakan variabel yang paling dominan dengan mortalitas COVID-19 ($p=0,021$; OR=2,97; 95%CI (1,248-7,098)). Marker inflamasi Procalcitonin yang meningkat mempunyai peluang 2,97 kali lebih besar untuk terjadi Mortalitas Covid 19 dibanding pasien dengan kadar procalcitonin normal di Unit Perawatan Intensif RS Ukrida pada tahun 2020-2021. Marker inflamasi procalcitonin dapat dipertimbangkan sebagai faktor prediktor tingkat keparahan gejala COVID-19 serta memprediksi risiko mortalitas pasien. sehingga para klinisi dapat mempersiapkan kemungkinan hal buruk yang dapat terjadi pada pasien.

Kata kunci : COVID-19, Mortalitas, Marker Inflamasi, Procalcitonin, CRP

Abstract

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic is an ongoing health problem in more than 200 countries around the world. Indonesia itself reports that in 2022 this number will increase to 158,000 patients who died from COVID-19 in Indonesia. In September 2022, Indonesia alone reported a total of 6,430,000 cases and 158,000 deaths (CFR 2.5%). There is currently a lot of research data on critical conditions and outcomes of treating COVID-19 patients, but little is known about potential markers for critically ill patients. This is a correlational analytical study with a retrospective cohort study design. Male sex dominates the treatment and mortality in the COVID-19 intensive care unit with the majority of the treated age having an average of 57.75 years. Univariate analysis of inflammatory markers showed that the majority of leukocytes were normal, CRP levels were increased, procalcitonin was normal, blood albumin was decreased and NLR was increased. Bivariate analysis showed that procalcitonin ($p=0.021$) had a significant relationship with COVID-19 mortality. While the variables of leukocyte count, CRP, blood albumin, and NLR were not significantly associated with mortality. Inflammatory marker procalcitonin was the most dominant variable with COVID-19 mortality ($p=0.021$; OR=2.97; 95%CI (1,248-7.098)). Increased procalcitonin inflammatory marker had a 2.97 times greater chance of developing Covid mortality 19 compared to patients with normal procalcitonin levels in the Intensive Care Unit of Ukrida Hospital in 2020-2021. Procalcitonin inflammatory markers can be considered as predictors of the severity of COVID-19 symptoms and predict the risk of patient mortality, so that clinicians can prepare for possible bad things that can happen on the patient.

Keywords : COVID-19, Mortality, Inflammatory markers, Procalcitonin, CRP.

PENDAHULUAN

COVID-19 merepresentasikan suatu spektrum klinis yang luas dari presentasi klinis tanpa gejala sampai pada keadaan kritis, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan bahkan kematian. Pada bulan September 2022, Indonesia sendiri melaporkan total kasus sebanyak 6.430.000 kasus dan 158.000 kematian (*case fatality rate* 2.45%) (JHU CSSE COVID-19 Data). Pada suatu studi di Inggris, yang melibatkan 15.367 pasien pada unit perawatan intensif didapatkan angka mortalitas sebesar 42%. Studi di Amerika menunjukkan angka mortalitas pada pasien COVID-19 yang di rawat di unit perawatan intensif sebesar 50-65%.

Monitoring pasien dan melakukan intervensi secara tepat waktu merupakan hal yang fundamental untuk menurunkan angka kematian COVID-19. Banyak data yang menunjukkan respon inflamasi memainkan peranan penting pada progresifitas penyakit COVID-19. Pada COVID-19 akan terjadi peningkatan proses inflamasi secara signifikan yang menyebabkan respon dari sistem imun yang buruk, dan pada akhirnya akan menyebabkan ketidakseimbangan sistem imun. Biomarker yang menjadi penanda inflamasi dan sistem imun digunakan untuk memprediksi tingkat keparahan dari COVID-19.

Penatalaksanaan pada COVID-19 masih merupakan tantangan terutama pada keadaan kritis. Sehingga diperlukan suatu prediktor yang baik sebagai prediksi bahwa akan terjadi perburukan dari COVID-19 sehingga dapat dilakukan dan diberikan penatalaksanaan yang sesuai. Parameter inflamasi pada COVID-19 antara lain adalah C-reactive Protein (CRP), procalcitonin, lactate dehydrogenase (LDH), sitokin seperti interleukin (IL), granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), granulocyte macrophage colony stimulating factor (GMCSF), inducible protein (IP), monocyte chemoattractive protein (MCP), tumor necrotizing factor (TNF) (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-17, G-CSF, GMCSF, IP-10, MCP-1, CCL3 dan TNF α) dan ferritin. Semua parameter inflamasi ini akan meningkat pada pasien dengan COVID-19. Namun peranan dari marker inflamasi ini masih perlu dipelajari lebih lanjut mengingat marker inflamasi akan mengalami perubahan di darah perifer.

Hal ini yang membawa peneliti untuk tertarik dalam melakukan penelitian pada pasien COVID-19 yang menunjukkan adanya peningkatan marker inflamasi seperti jumlah Leukosit, C-Reactive Protein (CRP), Procalcitonin, Albumin, Neutrophil Limfosit Ratio (NLR) yang berpengaruh terhadap mortalitas pasien COVID-19 Unit Perawatan Intensif di Rumah Sakit UKRIDA dari tahun 2020-2021.

METODE

Penelitian analitik korelasional ini menggunakan desain retrospektif kohort yang dilakukan pada bulan Mei – Juli 2022 di Rumah Sakit UKRIDA. Sampel penelitian diambil dengan teknik purposive sampling, dan merupakan seluruh pasien COVID-19 pada tahun 2020-2011 di Rumah Sakit UKRIDA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan total 112 subjek.

Kriteria inklusi adalah seluruh pasien COVID-19 yang pernah dirawat dan mengalami mortalitas di ICU Rumah Sakit UKRIDA tahun 2020-2021. Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien COVID-19 yang masih hidup di ruang perawatan intensif, dan pasien dengan data laboratorium yang tidak lengkap.

Pengambilan data dilakukan dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien. Data yang diambil adalah data demografis, penanda inflamasi jumlah leukosit, C-reactive protein (CRP), prokalsitonin, albumin, dan neutrophil lymphocyte ratio (NLR).

Analisa data dilakukan dengan uji korelasi menggunakan uji Spearman dan metode Enter dimana semua variabel kandidat dimasukkan bersama-sama untuk dipertimbangkan menjadi model dengan hasil menunjukkan nilai $p < 0,05$. Variabel terpilih dimasukkan ke dalam model dan nilai p yang tidak signifikan dikeluarkan dari model, berurutan dari nilai p tertinggi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Setelah dilakukan pengumpulan data melalui rekam medis RS Ukrida selama bulan Mei 2022 sampai dengan Juli 2022, didapatkan jumlah sampel sebanyak 112 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Data demografis pada Tabel 1 menunjukkan bahwa rata-rata subjek penelitian pasien yang dirawat di ICU berusia $57,75 \pm 12,7$ tahun dengan sebagian besar (56,3%)

berjenis kelamin laki-laki. Mortalitas terjadi pada 56 (50%) pasien yang dirawat dengan jenis kelamin laki-laki mengalami mortalitas sebanyak 37 (66%).

Tabel 1. Data usia dan jenis kelamin pasien COVID-19.

Variabel	n (%) / mean \pm sd
Usia (tahun)	57,75 \pm 12,7
Jenis Kelamin	
Laki-laki	63 (56,3%)
Perempuan	49 (43,8%)

Berdasarkan distribusi penanda inflamasi, Tabel 2 menunjukkan bahwa kebanyakan subjek penelitian memiliki kadar leukosit normal (4500 – 11500 / μ L) yaitu 51,8% pasien. Marker inflamasi CRP menunjukkan meningkat (\geq 5 mg/L) pada 90,2% pasien menunjukkan bahwa dominan pasien yang dirawat di ICU memiliki peningkatan kadar CRP dalam darah. Kadar procalcitonin dominan normal pada pasien perawatan ICU, yaitu 71,4% pasien normal (<0,5 mg/ml). Kadar albumin didapatkan menurun pada 50,9% pasien. Sementara, kadar NLR didapatkan dominan meningkat pada 94,6% pasien. Didapatkan bahwa dari keseluruhan 112 subjek penelitian 56 (50%) pasien meninggal dunia.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi dari Marker Inflamasi

Variabel	n (%) / mean \pm sd
Leukosit	
Normal	58 (51,8%)
Meningkat	47 (42%)
Menurun	7 (6,2%)
CRP	
Normal	11 (9,8%)
Meningkat	101 (90,2%)
Procalcitonin	
Normal	80 (71,4%)
Meningkat	32 (28,6%)
Albumin	
Normal	55 (49,1%)
Menurun	57 (50,9%)
NLR	
Normal	6 (5,4%)
Meningkat	106 (94,6%)

Tabel 3 menunjukkan hasil analisis bivariat untuk jumlah leukosit, CRP, procalcitonin, dan albumin terhadap mortalitas pasien COVID-19. Didapatkan hasil uji chi square dengan nilai $p=0,343$ maka dapat disimpulkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit dengan mortalitas pasien COVID-19. Dari hasil analisis diperoleh nilai OR=1,39 untuk peningkatan leukosit dan OR=3,07 untuk penurunan leukosit artinya pasien COVID-19 mempunyai peluang 1,39 kali mengalami mortalitas bila terdapat peningkatan leukosit dan memiliki peluang 3,07 kali mengalami mortalitas bila terdapat penurunan leukosit dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang jumlah leukosit nya normal.

Terkait hasil CRP, didapatkan nilai $p=0,675$ yang menandakan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara CRP dengan mortalitas pasien COVID-19. Dari hasil analisis diperoleh nilai OR=2,077 artinya pasien memiliki COVID-19 memiliki peluang mengalami mortalitas 2,077 kali bila terdapat peningkatan CRP dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang CRP nya normal.

Hasil serupa juga ditemukan pada albumin, dimana didapatkan nilai $p=0,450$ yang menandakan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara albumin darah dengan mortalitas pasien COVID-19, dengan nilai OR 1,43.

Nilai NLR juga menunjukkan hasil $p=0,679$ yang menandakan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara NLR dengan mortalitas pasien COVID-19, dengan nilai OR 2,07.

Di sisi lain, hasil procalcitonin menunjukkan nilai $p=0,021$ yang menandakan terdapat hubungan signifikan antara procalcitonin dengan mortalitas pasien COVID-19, dengan nilai OR 2,97. Analisis multivariat menunjukkan bahwa hanya variabel procalcitonin yang memiliki p -value $<0,25$; sehingga, variabel procalcitonin merupakan yang paling dominan memengaruhi mortalitas.

Tabel 3. Hasil analisis bivariat jumlah leukosit dengan mortalitas pasien COVID-19

Marker Inflamasi	Mortalitas		Total	Odds Ratio	P-value
	Ya	Tidak			
Leukosit					
Normal	32 (55,2%)	26 (44,8%)	58	-	
Meningkat	22 (46,8%)	25 (53,2%)	47	1,39	0,343
Menurun	2 (28,6%)	5 (71,4%)	7	3,07	
CRP					
Normal	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6		
Meningkat	52 (49,1%)	54 (50,9%)	106	2,077 (0,365- 11,828)	0,675
Procalcitonin					
Normal	46 (57,5%)	34 (42,5%)	80		
Meningkat	10 (31,3%)	22 (68,8%)	32	2,97 (1,248- 7,098)	0,021
Albumin darah					
Normal	30 (54,5%)	25 (45,5%)	55		
Menurun	26 (45,6%)	31 (54,4%)	57	1,43 (0,680 – 3,010)	0,450
NLR					
Normal	4 (66,7%)	2 (33,3%)	6		
Meningkat	52 (49,1%)	54 (50,9%)	106	2,07 (0,365- 11,828)	0,679

Berdasarkan hasil penelitian, diperoleh lebih banyak jenis kelamin laki-laki sebanyak 63 (56,3%) yang terdiagnosis dengan COVID-19 di perawatan intensif, dan mengalami mortalitas pada COVID-19 pada perawatan intensif juga didominasi oleh jenis kelamin laki-laki sebanyak 37 (66%). Usia rata-rata pasien COVID-19 yang dirawat di ruang perawatan intensif adalah 57,75 tahun. Persentase mortalitas pada pasien di ruang perawatan intensif COVID-19 adalah 50%.

Terkait dengan nilai leukosit, diperoleh jumlah leukosit pada pasien dengan mortalitas didominasi oleh jumlah leukosit normal sebanyak 32 (57,1%). Hasil kami menunjukkan hubungan yang tidak signifikan antara jumlah leukosit dengan mortalitas pasien COVID-19 di ruang perawatan intensif. ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Moradi (2020), yang menyatakan terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit dengan mortalitas pasien dengan COVID-19 ($p=0,02$), pada penelitian ini rata-rata pasien memiliki jumlah leukosit yang normal. Penelitian yang dilakukan oleh Sayad (2020) menyatakan terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit dengan mortalitas pasien COVID-19 ($p=0,004$; OR=1,16 95% CI 1,03-1,3). Namun, pada penelitian yang dilakukan oleh Zhu (2021) setelah dilakukannya penyesuaian pada faktor confounding, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit dengan mortalitas pada pasien COVID-19 (HR=2,08, 95% CI: 0,83-5,21, $p=0,118$). Perbedaan hasil pada penelitian kami dapat terjadi karena penelitian ini dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih kecil dan kategorisasi dari jumlah leukosit pada penelitian ini dikategorikan menjadi 3 kategori (normal, meningkat, dan menurun), hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang mengkategorikan jumlah leukosit hanya menjadi 2 kategori (normal dan meningkat).

Berdasarkan nilai CRP, hasil kami menunjukkan hubungan yang tidak signifikan antara nilai CRP dengan mortalitas pasien COVID-19. Selain itu berdasarkan perhitungan odds ratio diperoleh nilai OR= 2,077 untuk nilai CRP meningkat artinya pasien dengan nilai CRP meningkat memiliki

peluang mengalami mortalitas sebesar 2,077 kali dibandingkan dengan pasien yang memiliki nilai CRP normal. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ali (2020) yang menyatakan mayoritas pasien dengan COVID-19 berat memiliki nilai CRP yang meningkat. Penelitian yang dilakukan Bannaga (2020) menyatakan dengan semakin meningkatnya nilai CRP berhubungan dengan semakin tingginya peluang pasien mendapatkan perawatan di ruang intensif ($p < 0,001$; OR 1,004; 95% CI 1,002-1,008). Peningkatan nilai CRP pada pasien COVID-19 menunjukkan semakin beratnya derajat keparahan COVID-19. Peningkatan CRP berhubungan dengan adanya inflamasi sitokin pada COVID-19, sehingga dengan semakin memberatnya COVID-19 nilai CRP akan semakin meningkat. Namun, peningkatan ini akan berakhir dengan menurunnya stimulus dari infeksi. Pada pasien COVID-19 mayoritas penyebab mortalitas tidak berasal dari proses inflamasi secara langsung namun berasal dari kegagalan organ yang diakibatkan oleh proses inflamasi tersebut.

Berdasarkan nilai procalcitonin, hasil kami menunjukkan nilai procalcitonin pada pasien dengan mortalitas didominasi oleh nilai procalcitonin normal sebanyak 46 (82,1%) dan terdapat hubungan yang signifikan antara nilai procalcitonin dengan mortalitas pasien COVID-19 di ruang perawatan intensif ($p=0,02$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ahmed (2021) yang menyatakan pada pasien COVID-19 yang mengalami mortalitas rata-rata procalcitonin adalah 0,59 dan terdapat hubungan yang signifikan antara procalcitonin dan mortalitas COVID-19 ($p < 0,0001$). Pada penelitian yang dilakukan oleh Tong-Minh (2022) Menyatakan terdapat hubungan yang signifikan antara procalcitonin dengan mortalitas pasien COVID-19 ($p < 0,001$). Peningkatan procalcitonin terjadi akibat peningkatan inflamasi oleh IL-6 dan interleukin lainnya. Namun pada pasien COVID-19 yang tidak mengalami gejala yang berat nilai procalcitonin berada pada batas normal. Procalcitonin dapat ditemukan tidak meningkat pada keadaan inflamasi bila terdapat penurunan sistem imun. Peningkatan kadar procalcitonin lebih selektif yaitu apabila ada infeksi bakteri sedangkan pada infeksi virus kadarnya tetap normal. Peningkatan procalcitonin menandakan terdapat infeksi bakteri dan COVID-19 yang bersamaan, sehingga pasien sudah berada pada kondisi berat.

Berdasarkan nilai albumin, hasil kami menunjukkan hubungan yang tidak signifikan. Hal ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bannaga (2020) yang menyatakan terdapat hubungan yang signifikan antara nilai albumin darah dengan mortalitas pasien COVID-19 ($p=0,002$) dan rata-rata nilai albumin darah adalah normal yaitu 38 g/L. Penelitian yang dilakukan oleh Kheir (2021) menyatakan setiap peningkatan albumin 1 g/dl berhubungan dengan penurunan risiko terjadinya gagal nafas (RR:0.73, 95% CI:0.55-0.98, $p = 0.033$), risiko rawatan di ICU (RR:0.64, 95% CI:0.45-0.93, $p = 0.019$), risiko rawatan berulang (RR:0.37, 95% CI:0.17-0.81, $p = 0.012$), dan penurunan risiko komplikasi COVID-19 (RR:0.65, 95% CI:0.52-0.80, $p<0.001$). Pada penelitian-penelitian di atas rata-rata nilai albumin darah terdapat dalam rentang nilai normal namun lebih rendah dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang tidak mengalami mortalitas. Hasil penelitian yang berbeda dapat diakibatkan jumlah sampel pada penelitian ini yang lebih kecil dibandingkan penelitian-penelitian di atas.

Berdasarkan nilai NLR, hasil kami menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara nilai NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 ($p=0,679$). Hal ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Açıkşarı (2021) yang menyatakan NLR memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas pasien COVID-19 ($\geq 6,27$, $p=0,012$). Penelitian yang dilakukan oleh Fuad (2021) menyatakan terdapat hubungan antara NLR dengan mortalitas COVID-19 (7-15,17, $p < 0,001$). Namun, pada penelitian yang dilakukan oleh Xu (2020) menemukan hal yang sejalan yaitu tidak terdapat hubungan yang signifikan antara NLR dengan derajat keparahan COVID-19 dan mortalitas pasien COVID-19. Mekanisme penurunan limfosit pada pasien COVID-19 belum jelas tapi dapat disebabkan oleh infeksi virus, kerusakan organ limfatik (timus dan lien) akibat infeksi virus langsung, apoptosis limfosit yang diinduksi oleh sitokin inflamasi, inhibisi limfosit akibat asidosis metabolik, dan translokasi limfosit dari darah perifer terhadap organ target. Pada penelitian yang mendapatkan hasil adanya hubungan yang signifikan antara NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 memiliki jumlah sampel yang jauh lebih besar dan menetapkan nilai *cut-off* NLR lebih tinggi dibandingkan dengan yang dilakukan pada penelitian ini.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara procalcitonin dengan mortalitas pasien COVID-19, tetapi tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah leukosit, CRP, albumin darah, dan NLR dengan mortalitas pasien COVID-19 di ruang perawatan intensif COVID-19 RS UKRIDA pada tahun 2020-2021.

Saran untuk akademis berikutnya, memprediksi mortalitas adalah kegiatan yang panjang dan memerlukan waktu sehingga akan lebih ideal dengan model kohort prospektif. Penelitian tersebut diharapkan dapat memiliki peran untuk memprediksi mortalitas dengan lebih menyeluruh dan dapat menjelaskan outcome secara lebih besar. Sehingga, penelitian akan lebih mudah untuk diaplikasikan dalam praktik klinis sehari-hari.

DAFTAR PUSTAKA

- Bateson ML, McPeake JM. Critical care survival rates in COVID-19 patients improved as the first wave of the pandemic developed. *Evid Based Nurs*. 2022 Jan;25(1):13.
- De Oliveira LS, Gruetzmacher SB, Teixeira JP. COVID-19 Time Series Prediction. *Procedia Comput Sci*. 2021 Jan 1;181:973–80.
- Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020 May;21(5):343–60.
- Açıksarı G, Koçak M, Çağ Y, Altunal LN, Atıcı A, Çelik FB, et al. Prognostic Value of Inflammatory Biomarkers in Patients with Severe COVID-19: A Single-Center Retrospective Study. *Biomark Insights*. 2021;16:11772719211027022.
- 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 Dec;89:107065.
- Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front Pediatr*. 2020;8:607647.
- Vafadar Moradi E, Teimouri A, Rezaee R, Morovatdar N, Foroughian M, Layegh P, et al. Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality. *Am J Emerg Med*. 2021 Feb;40:11–4.
- Sayad B, Afshar ZM, Mansouri F, Rahimi Z. Leukocytosis and alteration of hemoglobin level in patients with severe COVID-19: Association of leukocytosis with mortality. *Health Sci Rep*. 2020 Oct 14;3(4):e194.
- Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Nov;92(11):2409–11.
- Bannaga AS, Tabuso M, Farrugia A, Chandrapalan S, Somal K, Lim VK, et al. C-reactive protein and albumin association with mortality of hospitalised SARS-CoV-2 patients: A tertiary hospital experience. *Clin Med Lond Engl*. 2020 Sep;20(5):463–7.
- Ahmed S, Ahmed ZA, Rashid NH, Mansoor M, Siddiqui I, Jafri L. Procalcitonin as a predictor of severity and mortality in a cohort of patients hospitalised with COVID-19. *Malays J Pathol*. 2021 Dec;43(3):375–80.
- Tong-Minh K, van der Does Y, Engelen S, de Jong E, Ramakers C, Gommers D, et al. High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department. *BMC Infect Dis*. 2022 Feb 21;22(1):165.
- Kheir M, Saleem F, Wang C, Mann A, Chua J. Higher albumin levels on admission predict better prognosis in patients with confirmed COVID-19. *PLOS ONE*. 2021 Mar 16;16(3):e0248358.
- Fuad M, Oehadian A, Prihatni D, Marthoenis M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19 Symptom-based Severity at Admission. *Althea Med J*. 2021 Mar 31;8(1):1–6.
- Xu J bo, Xu C, Zhang R bing, Wu M, Pan C kun, Li X jie, et al. Associations of procalcitonin, C-reaction protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio with mortality in hospitalized COVID-19 patients in China. *Sci Rep*. 2020 Sep 14;10:15058.