

## ARTIKEL PENELITIAN

# Leukositosis, Neutrofilia, Radiologi Pneumonia, dan Usia Lanjut sebagai Faktor Risiko Derajat Kritis Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang: Studi Kasus Kontrol

Efrida<sup>1</sup>, Hanifa Zahra Besri<sup>2</sup>

1. Departemen Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang, Indonesia; 2. Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

**Korespondensi:** Hanifa Zahra Besri; hanifazahra.besri@gmail.com; 082116300282

## Abstrak

**Tujuan:** Menganalisis faktor risiko yang berhubungan dengan derajat keparahan penyakit pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *case-control* menggunakan 100 data rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Semen Padang pada tahun 2021. Parameter yang diperiksa berupa komorbid, rontgen foto toraks, dan parameter labor yaitu leukosit, neutrofil, limfosit, RNL, dan D-dimer. Teknik pengambilan sampel adalah *consecutive sampling*. Analisis bivariat menggunakan uji *Chi-Square*. Hasil dianggap bermakna jika nilai  $p < 0,05$ . **Hasil:** Karakteristik pasien rawatan COVID-19: laki-laki sebanyak 51% dan perempuan 49%, kelompok umur lansia (>60 tahun) sebanyak 45%, 65% pasien memiliki komorbid, 63% pasien memiliki hasil pemeriksaan radiologi pneumonia. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan antara kelompok umur, hasil pemeriksaan radiologi, jumlah leukosit, dan jumlah neutrofil dengan derajat keparahan pasien COVID-19. **Simpulan:** Kelompok umur lansia, radiologi pneumonia, leukositosis, dan neutrofilia menjadi faktor risiko pasien COVID-19 derajat kritis di Rumah Sakit Semen Padang tahun 2021.

**Kata kunci:** COVID-19; Faktor Risiko; Derajat Keparahan

## Abstract

**Objective:** To analyze risk factors associated with the severity of COVID-19 patients at Semen Padang Hospital. **Methods:** This research is an observational analytic study with a case-control approach using 100 medical records of COVID-19 patients who were treated at Semen Padang Hospital in 2021. The parameters examined were comorbidities, chest X-rays, and laboratory parameters, namely leukocytes, neutrophils, lymphocytes, RNL, and D-dimer. The sampling technique is consecutive sampling. Bivariate analysis using the Chi-Square test. The results are considered significant if the  $p$  value  $< 0.05$ . **Results:** Characteristics of patients treated for COVID-19: 51% male and 49% female, 45% elderly (> 60 years) age group, 65% of patients had comorbidities, 63% of patients had pneumonia radiologic examination results. The results of this study indicate that there is a relationship between the age group, the results of radiological examinations, the number of leukocytes, and the number of neutrophils with the severity of COVID-19 patients. **Conclusion:** Elderly age group, pneumonia radiology, leukocytosis, and neutrophilia are risk factors for critical degree COVID-19 patients at Semen Padang Hospital in 2021.

**Keywords:** COVID-19; Risk Factors; Degree of Severity

## PENDAHULUAN

Pandemi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), telah menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi di seluruh dunia. Per Mei 2023, COVID-19 telah menginfeksi lebih dari 767 juta jiwa dan telah menyebabkan kematian lebih dari 6,9 juta orang di dunia. Gejala klinis COVID-19 bervariasi mulai dari asimtomatis sampai munculnya gejala berat seperti pneumonia, dispnea, disfungsi organ, dan kematian. Banyaknya kasus terkonfirmasi di seluruh dunia mendorong pemahaman komprehensif tentang faktor risiko COVID-19, sehingga dapat membantu pencegahan penyakit, perkembangan penyakit, dan hasil yang dapat merugikan pasien.<sup>1,2</sup>

Pengetahuan terkait faktor risiko dapat membantu klinisi dalam mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi dan memerlukan pengobatan yang diprioritaskan untuk mencegah perkembangan penyakit. Berdasarkan bukti saat ini, faktor risiko berkembangnya COVID-19 pada orang dewasa berkisar dari faktor demografis, seperti usia yang lebih tua dan jenis kelamin laki-laki, hingga penyakit komorbid seperti penyakit kardiovaskular, hipertensi, dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), selain itu parameter laboratorium dapat menjadi faktor risiko perkembangan penyakit COVID-19. Sebagian besar kasus COVID-19 yang parah menunjukkan jumlah limfosit yang menurun, peningkatan jumlah leukosit dan nilai RNL.<sup>1,3,4</sup>

Rumah Sakit Semen Padang merupakan rumah sakit rujukan COVID-19 di Sumatera Barat. Beberapa studi membahas faktor risiko COVID-19 secara umum, tanpa fokus pada tingkat keparahan penyakit, sementara penelitian ini secara khusus berfokus pada faktor risiko perkembangan penyakit menjadi tahap kritis. Dalam

penelitian ini bertujuan untuk meneliti faktor risiko yang berhubungan dengan derajat keparahan penyakit pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang.<sup>1,3,5</sup>

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain *case control* menggunakan data rekam pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang tahun 2021. Pasien COVID-19 dikelompokkan menjadi dua kelompok menurut pedoman tatalaksana COVID-19 KEMENKES-RI yaitu kelompok tidak kritis dan kelompok kritis masing-masing berjumlah 75 dan 25 sampel. Parameter yang diperiksa berupa komorbid, rontgen foto toraks, dan parameter labor yaitu leukosit, neutrofil, limfosit, RNL, dan D-dimer. Penelitian ini menggunakan teknik *consecutive sampling* dengan mencari penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi sampai terpenuhi jumlah sampel. Kriteria inklusi yaitu pasien yang terkonfirmasi COVID-19 yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Semen Padang, berumur  $\geq 18$  tahun, telah melakukan pemeriksaan hematologi dan kadar D-dimer, terdapat hasil pemeriksaan saturasi oksigen perifer dan pemeriksaan foto toraks di rekam medis. Pasien yang memiliki riwayat keganasan darah, HIV, trombosis vena dalam, emboli paru, dan stroke menjadi kriteria eksklusi dalam penelitian ini. Analisis bivariat yang digunakan menggunakan uji *Chi-Square*. Hasil uji adalah p value lebih kecil  $p = 0,05$  maka terdapat perbedaan yang signifikan antar variabel yang diteliti.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 709 sampel rekam medis pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang. Setelah melewati kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 100 sampel rekam medis pasien COVID-19. Pada tabel 1 didapatkan pasien laki-laki dan perempuan berjumlah hampir seimbang, dengan

kelompok umur paling banyak diderita pada pasien <60 tahun. Komorbid yang paling banyak diderita pasien COVID-19 adalah hipertensi diikuti dengan diabetes melitus. Pada pemeriksaan radiologi, gambaran foto toraks pneumonia lebih banyak ditemukan dibandingkan gambaran foto toraks normal. Jumlah limfosit absolut yang menurun lebih banyak ditemukan dibandingkan dengan jumlah limfosit absolut normal, nilai RNL dan kadar D-dimer lebih banyak ditemukan meningkat pada pasien COVID-19.

Berdasarkan hasil analisis bivariat pada tabel 2 menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara kelompok umur, hasil pemeriksaan radiologi, jumlah leukosit, dan jumlah limfosit absolut dengan derajat keparahan COVID-19. Tabel 2 juga menganalisis faktor risiko yang berkaitan dengan derajat kritis pasien COVID-19, didapatkan bahwa kelompok umur lanjut usia, hasil foto toraks pneumonia, leukositosis, dan neutrofilia menjadi faktor risiko pasien COVID-19 yang memiliki derajat kritis.

**Tabel 1.** Karakteristik pasien COVID-19

Karakteristik	N (%)	Rerata ± SD
Jenis kelamin		
Laki-laki	51 (51)	
Perempuan	49 (49)	
Umur (Tahun)		57,79±13,50
<60	55 (55)	
≥60	45 (45)	
Komorbid	65 (65)	
Penyakit jantung	11 (12)	
Hipertensi	34 (37,7)	
Diabetes melitus	32 (35,5)	
Asma	10 (11)	
PPOK	1 (1)	
CKD	2 (2)	
Pemeriksaan radiologi		
Normal	37 (37)	
Pneumonia	63 (63)	
Jumlah leukosit (10 <sup>9</sup> /L)		7,77±5,21
≤ 11x10 <sup>9</sup> /L	85 (85)	
> 11x10 <sup>9</sup> /L	15 (15)	
Jumlah neutrofil (10 <sup>9</sup> /L)		6,03±4,95
≤ 7,5x10 <sup>9</sup> /L	76 (76)	
> 7,5x10 <sup>9</sup> /L	24 (24)	
Jumlah limfosit (10 <sup>9</sup> /L)		1,16±0,56
≥ 1,5x10 <sup>9</sup> /L	24 (24)	
< 1,5x10 <sup>9</sup> /L	76 (76)	
RNL		6,52±6,82
≤ 3,13	32 (32)	
> 3,13	68 (68)	
D-dimer (ng/mL)		2168,14±4325
≤ 500	22 (22)	
> 500	78 (78)	

Jumlah pasien COVID-19 laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Wuhan, China pasien COVID-19 lebih banyak diderita oleh laki-laki (53,3%) dibandingkan perempuan (46,7%).<sup>6</sup> Sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Papua, pasien COVID-19 lebih banyak pada laki-laki yaitu sebesar 62,5%.<sup>7</sup> Hasil analisis bivariat menunjukkan tidak terdapat hubungan jenis kelamin dengan derajat keparahan. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Suzhou, China memaparkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan jenis kelamin dengan derajat keparahan penyakit COVID-19.<sup>8</sup> Reseptor Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) merupakan

reseptor tempat masuknya SARS-CoV-2. Jumlah reseptor ACE-2 yang diekspresikan lebih banyak pada perempuan akan meningkatkan jumlah ikatan antara ACE2 dengan reseptornya sehingga SARS-CoV-2 memiliki peluang lebih kecil dalam berikatan dengan reseptor ACE2.<sup>9</sup> Perbedaan jenis kelamin dalam perilaku seperti merokok juga dapat berkontribusi dalam meningkatnya infeksi dan keparahan pasien COVID-19. Merokok memiliki hubungan yang signifikan dengan keparahan penyakit akibat ekspresi ACE2 yang meningkat pada sel epitel paru. Perbedaan hasil penelitian yang tidak signifikan dapat dikarenakan oleh faktor penyerta lain yang dapat mempengaruhi derajat COVID-19.<sup>10,11,12</sup>

**Tabel 2.** Faktor risiko yang berkaitan dengan derajat keparahan pasien COVID-19

Karakteristik	Derajat keparahan, N(%)		Nilai P	OR (IK 95%)
	Tidak kritis	Kritis		
Jenis kelamin				
Laki-laki	40(78,4)	11(21,6)	0,564	1,45
Perempuan	35(71,4)	14 (28,6)		(0,58-3,61)
Umur (Tahun)				
<60	46(83,6)	9(16,4)	0,049	2,82
≥60	29(64,4)	16(35,6)		(1,1-7,21)
Komorbid				
Tidak ada	28(80)	7(20)	0,545	1,52
Ada	47(72,3)	18(27,7)		(0,56-4,12)
Pemeriksaan radiologi				
Normal	36(97,3)	1(2,7)	0,000	22,15
Pneumonia	39(61,9)	24(38,1)		(2,84-172,2)
Jumlah leukosit (10 <sup>9</sup> /L)				
≤ 11x10 <sup>9</sup> /L	71(83,5)	14(16,5)	0,000	13,94
> 11x10 <sup>9</sup> /L	4(26,7)	11(73,3)		(3,87-50,15)
Jumlah neutrofil (10 <sup>9</sup> /L)				
≤ 7,5x10 <sup>9</sup> /L	65(85,5)	11(14,5)	0,000	8,27
> 7,5x10 <sup>9</sup> /L	10(41,7)	14(58,3)		(2,94-23,23)
Jumlah limfosit (10 <sup>9</sup> /L)				
≥ 1,5x10 <sup>9</sup> /L	20(83,3)	4(16,7)	0,417	1,9
< 1,5x10 <sup>9</sup> /L	55(72,4)	21(27,6)		(0,58-6,24)

Faktor risiko umur yaitu kelompok lanjut usia memiliki hubungan yang signifikan dengan derajat keparahan COVID-19. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Ankara, Turki yaitu terdapat perbedaan signifikan umur antara pasien yang dirawat *non-ICU* (43 tahun) dan dirawat ICU (71 tahun).<sup>13</sup> Penelitian di Saudi Arabia menunjukkan terdapat perbedaan kelompok umur yang signifikan antara kelompok umur pasien yang sembuh dan pasien yang meninggal.<sup>14</sup> Penelitian lain yang dilakukan di Makassar memaparkan bahwa rerata umur kasus COVID-19 adalah 57 tahun dengan angka mortalitas terbanyak pada kelompok umur  $\geq 60$  tahun (51,47%), diikuti dengan kelompok 45-59 tahun (48,53%), dan yang paling sedikit pada kelompok  $< 45$  tahun (12,82%).<sup>15</sup> Tingkat mortalitas yang tinggi pada kelompok lanjut usia disebabkan pada kelompok tersebut memiliki kondisi *immunosenesence* yaitu penurunan imunitas yang menyebabkan kerentanan dan keparahan dari penyakit COVID-19.<sup>15,16</sup>

Sebanyak 65% pasien COVID-19 memiliki komorbid dengan hipertensi menjadi komorbid terbanyak yang dimiliki pasien diikuti diabetes melitus dan penyakit jantung. Sejalan dengan penelitian di RSUD Sanjiwani, komorbid terbanyak adalah hipertensi diikuti diabetes melitus. Hipertensi dan diabetes melitus pada penelitian tersebut memiliki hubungan yang signifikan dengan derajat keparahan COVID-19.<sup>17</sup> Hasil analisis bivariat pada penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan signifikan adanya faktor komorbid dengan derajat keparahan. Penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan di China, didapatkan hubungan yang signifikan faktor komorbid dengan derajat keparahan COVID-19.<sup>18</sup> Pasien dengan beberapa komorbid memiliki peningkatan risiko

terjadinya gejala COVID-19 yang parah, termasuk pasien yang memiliki penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes, dan penyakit paru obstruktif kronis.<sup>19,20</sup> Sistem kardiovaskular dapat menjadi target SARS-CoV-2 dikarenakan memiliki reseptor ACE-2, sehingga infeksi virus dapat menginduksi peradangan sel endotel yang dapat memengaruhi perkembangan penyakit pasien COVID-19 yang memiliki penyakit komorbid.<sup>1</sup>

Pada hasil pemeriksaan radiologi, gambaran pneumonia memiliki hubungan yang signifikan dengan derajat COVID-19. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Surabaya terkait hubungan gambaran foto toraks dengan derajat keparahan COVID-19, didapatkan semakin buruk gambaran foto toraks pasien semakin berat kondisi klinis pasien COVID-19.<sup>21</sup> Penelitian yang dilakukan di Lampung menunjukkan hasil yang serupa yaitu terdapat hubungan gambaran radiografi toraks dengan karakteristik pasien COVID-19.<sup>22</sup>

Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan antara jumlah leukosit dengan derajat keparahan pasien COVID-19. Penelitian yang dilakukan di Wuhan, China mengungkapkan terdapat peningkatan jumlah leukosit pada kelompok *severe* dibandingkan dengan kelompok *non-severe* ( $p < 0,001$ ).<sup>23</sup> Peningkatan jumlah leukosit dapat memprediksi keparahan COVID-19 dan dapat menjadi *biomarker* derajat keparahan. Infiltrasi sel inflamasi dan respons sitokin proinflamasi terhadap virus dapat menginduksi apoptosis pada sel epitel paru. Apoptosis sel epitel dapat merusak mikrovaskular paru dan menyebabkan kebocoran pembuluh darah sehingga dapat mengarah ke ARDS.<sup>24,25,26</sup>

Hasil analisis bivariat menunjukkan terdapat hubungan jumlah neutrofil

absolut dengan derajat keparahan pasien COVID-19. Berbeda dengan jumlah limfosit absolut, tidak terdapat hubungan antara jumlah limfosit dengan derajat keparahan pasien COVID-19. Penelitian yang dilakukan di Wuhan, China mendapatkan hasil yang berbeda, jumlah neutrofil dan jumlah limfosit memiliki perbedaan bermakna antara kelompok *survivors* dan kelompok *nonsurvivors*.<sup>27</sup> Serupa dengan penelitian yang dilakukan di Daegu, Korea terdapat hubungan jumlah neutrofil yang meningkat dan jumlah limfosit yang menurun dengan derajat keparahan.<sup>28</sup> Hasil penelitian ini menunjukkan peningkatan jumlah neutrofil mencerminkan perkembangan penyakit menuju hasil yang parah dibandingkan dengan penurunan jumlah limfosit. Aktivasi sitokin dan perekrutan sel proinflamasi yaitu neutrofil menunjukkan

adanya kondisi hiperinflamasi yang dapat mendasari terjadinya trombosis dan berujung pada kegagalan multiorgan hingga kematian.<sup>4,29</sup>

## SIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan kelompok umur lansia, radiologi pneumonia, leukositosis, dan neutrofilia menjadi faktor risiko pasien COVID-19 derajat kritis di Rumah Sakit Semen Padang tahun 2021.

## DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Zhang JJ, Dong X, Liu G, Gao Y. Risk and protective factors for intimate. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* (2023) 64:90–107
2. WHO (2022). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>- Diakses Juni 2023
3. Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Azkur AK, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients A review. *Allergy*. 2021;76:428–455.
4. Jimeno S, Ventura PS, Castellano JM, García-Adasme SI, Miranda M, Touza P, et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(1):1–9.
5. Kurniati R, Abdullah F, Kam A. The profile of COVID-19 patients in Semen Padang Hospital Indonesia. *J.kesehat.Andalas*. 2021;10:45-48
6. Zhang J J, Cao Y yuan, Tan G, Dong X, Wang B chen, Lin J, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2021;76(2):533–50.
7. Baihaqi FA, Rumaropen H. Faktor-faktor yang berhubungan dengan lama rawat inap pasien COVID-19 di RSUD Serui Provinsi Papua: studi potong lintang. *J penyakit dalam Indones*. 2021;8(4):187-94
8. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res*.

- 2020;192(May):3–8.
9. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. might the double x-chromosome in females be protective against SARS-COV-2 compared to the single x-chromosome in males? *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):1–23.
  10. Alwani M, Yassin A, Al-Zoubi RM, Aboumarzouk OM, Nettleship J, Kelly D, et al. Sex-based differences in severity and mortality in COVID-19. *Rev Med Virol.* 2021;31(6).
  11. Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021;38–47.
  12. Brier J, lia dwi jayanti. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. 2020;21(1):1–9.
  13. Bastuga A, Erdoganb HB, Gokcinarc S, Kazancioglu D, Kosovalie S, Ozbayd BD, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19 : predictors of severe prognosis. *J.intimp.* 2020;88:1-7.
  14. Alharthy A, Aletreby W, Faqih F, Balhamar A, Alaklobi F, Alanezi K, et al. Clinical characteristics and predictors of 28-day mortality in 352 critically ill patients with COVID-19: A retrospective study. *J Epidemiol Glob Health.* 2021;11(1):98–108.
  15. Djaharuddin I, Munawwarah S, Nurulita A, Ilyas M, Ahmad N. Comorbidities and mortality in COVID-19 patients. *Gac Sanit.* 2020;(January).
  16. Sutiningsih D, Azzahra NA, Prabowo Y, Sugiharto A, Wibowo MA, Lestari ES, et al. Covid-19 deaths and associated demographic factors in Central Java, Indonesia. *Germes.* 2021;11(2):255–65.
  17. Arep N, Negara K, Agung A, Budhitresna G, Luh N, Eka P, et al. Hubungan Antara Komorbiditas Dengan Derajat Keparahan Infeksi Covid-19 Di Rumah Sakit Sanjiwani Gianyar. *Aesculapius Med J .* 2022;2(1):13–20.
  18. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020 Jul 1;84.
  19. Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR, Offringa AK, Mulder DJ, Bos EM, et al. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *J Pathol.* 2021 Jul;254(4):307-331.
  20. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318:735-41
  21. Milleniawati PN, Wijaya A, Purwaningsari R. Hubungan Gambaran Foto Toraks dengan Derajat Keparahan Pasien COVID-19 di RSPAL dr. Ramelan. *Htmj.* 2022;19(2):272–80.
  22. Ariza R, Messah AD, Sinaga F, Wahyudi A, Pratama SA, Annisa I. Korelasi Gambaran Radiografi Toraks dengan Karakteristik Klinis Pasien Terkonfirmasi Covid-19. *Arter J Ilmu Kesehat.* 2021;2(1):15–22.
  23. 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):762–8.
  24. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers

- associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;0(0):389–99.
25. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, Chopra N. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. 2020;(January).
26. Pujani M, Raychaudhuri S, Verma N, Kaur H, Agarwal S, Singh M, et al. Association of Hematologic biomarkers and their combinations with disease severity and mortality in COVID-19- an Indian perspective. *Am J Blood Res.* 2021;11(2):180–90
27. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol.* 2020;92(11):2573–81.
28. Jang JG, Hur J, Choi EY, Hong KS, Lee W, Ahn JH. Prognostic Factors for Severe Coronavirus Disease 2019 in Daegu , Korea. 2020;35:1–10.
- Pirsalehi A, Salari S, Baghestani A, Vahidi M, Khave LJ, Akbari ME, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) greater than 6.5 May reflect the progression of COVID-19 towards an unfavorable clinical outcome. *Iran J Microbiol.* 2020;12(5):466–74.