

**KORELASI NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR), SERUM GLUTAMIC OXALOACETIC TRANSAMINASE (SGOT) DAN SERUM GLUTAMIC PYRUVIC TRANSAMINASE (SGPT) PADA PASIEN COVID-19 SEBAGAI INDIKATOR INFLAMASI ORGAN HATI**

**CORRELATION OF NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR), SERUM GLUTAMIC OXALOACETIC TRANSAMINASE (SGOT) AND SERUM GLUTAMIC PYRUVIC TRANSAMINASE (SGPT) IN COVID-19 PATIENTS AS AN INDICATOR OF LIVER INFLAMMATION**

<sup>1</sup>Fathul Hidayatul Hasanah\*, <sup>2</sup>Sri Wahyuni, <sup>3</sup>Fita Sari

<sup>1,2</sup>Fakultas Teknologi dan Manajemen Kesehatan, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata

<sup>3</sup>Fakultas Farmasi, Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata

**Info Artikel**

*Sejarah Artikel :*

*Submitted: 2022-08-11*

*Accepted: 2022-08-12*

*Publish Online: 2022-08-12*

**Kata Kunci:**

Covid-19, NLR, SGOT, SGPT, Hati

**Keywords:**

Covid-19, NLR, SGOT, SGPT, Liver

**Abstrak**

**Latar belakang:** Aktivitas enzim hati Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) akan meningkat ketika terjadi infeksi. **Tujuan:** untuk mengetahui korelasi NLR terhadap SGOT dan SGPT pada Pasien Covid-19 Sebagai Indikator Inflamasi Organ Hati. **Metode:** Desain penelitian menggunakan *Study cross sectional* dan tehnik sampling *accidental*. Responden berjumlah 38 pasien Covid-19 di rumah sakit Umum Daerah Nganjuk dengan kriteria inklusi pasien Covid-19 tidak memiliki riwayat penyakit liver dan kriteria eksklusi adalah pasien covid 19 dengan penyakit infeksi lain (Tuberculosis, Tipoid, demam dengue) dan penyakit autoimun. **Hasil:** Diperoleh nilai rata-rata NLR 7,0 >3,13 dengan 74% meningkat, Kadar rata-rata SGPT 58,5 UI dan 61% mengalami peningkatan, sedang rata-rata SGPT 46,7 UI dan 76% berada di rentang normal. Berdasarkan uji perason nilai NLR terhadap SGOT ( sig = 0,629 > 0,05 dan r = 0,081) dan NLR terhadap SGPT (sig = 0,575 >0,05 dan r = 0,094). **Simpulan:** tidak ada korelasi antara NLR terhadap SGOT dan SGPT pada pasien Covid-19

**Abstract**

**Background:** Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) and Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) liver enzyme activity will increase when infection occur. **Objective:** The aim of the study was to determine the correlation between NLR and SGOT and SGPT in Covid-19 patients as an indicator of liver inflammation.. **Method:** The research design used a cross sectional study and accidental sampling. Respondents were 38 COVID-19 patients at the Nganjuk Regional General Hospital with the inclusion criteria of COVID-19 patients have not history of liver disease and the exclusion criteria being covid 19 patients with other infectious diseases (Tuberculosis, Typhoid, dengue fever) and autoimmune disease **Results:** The average value of NLR 7.0>3.13 with 74% increase, The average level of SGPT is 58.5 UI and 61% has increased, the average of SGPT 46.7 UI and 76% are in the normal range. Based on the Pearson NLR test to SGOT ( sig = 0.629 > 0.05 and r = 0.081) and NLR to SGPT (sig = 0.575 > 0.05 and r = 0.094) **Conclusions:** there are no correlation between NLR to SGOT and SGPT in Covid-19 patients.

---

## PENDAHULUAN

*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) adalah virus RNA sense positif dengan ukuran genom 30kb, termasuk genus *Coronavirus* dan family *Coronaviridae* (Kumar *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 pertama kali ditemukan di kota wuhan provinsi Wuhan Hubei China pada tahun 2019. SARS-CoV-2 menyebabkan penyakit yang disebut *coronavirus disease 2019* (COVID-19). COVID-19 dinyatakan sebagai pandemi pada 14 April 2020 dengan 1,844,683 kasus dan angka kematian mencapai 117,021 di seluruh dunia (WHO, 2020). Di Indonesia kasus COVID-19 pertama dilaporkan pada 02 Maret 2020 dengan jumlah kasus lebih dari 1 juta kasus di tahun 2021 dan *Case fatality rate* (CFR) COVID-19 Indonesia tertinggi di seluruh dunia (Prasetya *et al.*, 2021).

COVID-19 memiliki gejala klinis ringan, sedang dan berat. Gejala Covid-19 sedang seperti demam, nyeri otot, batuk, sesak nafas dan kelelahan, sedangkan gejala berat seperti pneumonia berat yang dapat berkembang menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), pembengkakan organ paru dan *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS), hal ini yang peningkatan mortalitas kasus COVID-19 (Wu *et al.*, 2020). COVID-19 merupakan salah satu penyakit dengan progresifitas untuk berkembang menjadi keadaan klinis berat bahkan tidak sedikit yang berakhir dengan kematian (Ramanathan *et al.*, 2020), sehingga prediksi terhadap perubahan status klinis pasien sangat penting dalam mencegah peningkatan morbiditas dan mortalitas COVID-19. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa beberapa penanda inflamasi memiliki nilai prognosis sehingga dapat mencegah progresifitas kasus COVID-19 diantaranya adalah *Neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR), dimana NLR memiliki nilai yang berbeda pada kondisi klinis COVID-19 yaitu ringan 1,94, sedang 3,96 dan berat 5,36 (Moorthy *et al.*, 2021). Peningkatan nilai NLR berhubungan dengan peningkatan mortalitas sehingga menjadi parameter prediktor progresifitas kasus COVID-19 (Ma *et al.*, 2020).

Respon imun pada COVID-19 yang tidak terkendali dapat menyebabkan produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan atau badai sitokin, hal menimbulkan piroptosis dan kerusakan orga-organ vital seperti liver, ginjal, paru-paru dan ginjal, hal ini dapat meningkatkan resiko morbiditas dan mortalitas (Premkumar and Kedarisetty, 2021). Kerusakan hati pada kasus Covid-19 dapat terjadi dengan beberapa mekanisme diantaranya iskemik sel hati akibat badai sitokin, hepatotoksik akibat obat antivirus dan infeksi virus secara langsung karena organ hati memiliki *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang merupakan reseptor SARS-CoV-2 (Bourgonje *et al.*, 2020).

Hati berfungsi dalam detoksifikasi dan metabolisme, menjaganya tetap bekerja optimal merupakan modal yang penting dalam pengambilan keputusan tindakan klinis dan optimalisasi pengobatan COVID-19, sehingga penting untuk memahami dengan jelas mekanisme kemungkinan cedera hati pada kasus covid-19 terutama pada pasien tanpa riwayat penyakit hati sebelumnya (Marfilan *et al.*, 2021). senyawa kimia dan enzim hati akan mengalami perubahan kadar dan aktivitas pada keadaan patologis akibat infeksi ataupun toksisitas, dalam hal ini parameter yang dapat dievaluasi adalah *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) (Premkumar and Kedarisetty, 2021). Berdasarkan publikasi sebelumnya ditemukan bahwa >60% pasien Covid-19 mengalami abnormalitas aktivitas enzim hati (Hwaiz *et al.*, 2020).

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, peneliti ingin mengetahui korelasi NLR sebagai biomarker inflamasi nonspesifik dengan enzim SGOT dan SGPT sebagai biomarker spesifik pada kerusakan organ hati pada kasus Covid-19. dengan harapan NLR, SGPT dan SGOT dapat

menjadi parameter untuk menilai prognosis Covid-19 dan memudahkan tenaga medis menilai status klinis sehingga dapat menunjang keberhasilan terapi Covid-19.

## METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan belah lintang (*Study cross sectional*) dan tehnik sampling *accidental*. Responden penelitian yaitu 38 pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Nganjuk dengan kriteria inklusi pasien COVID-19 tidak memiliki riwayat penyakit liver sebelumnya dan kriteria eksklusi adalah pasien Covid 19 dengan penyakit infeksi lain (Tuberculosis, Tipoid, demam dengue dll) dan penyakit autoimun. Penelitian ini telah disetujui oleh Rumah Sakit Umum Daerah Nganjuk dengan nomor registrasi 893/648/411801/2021.

Spsimen pada pemeriksaan NLR adalah *whole blood* dengan antikoagulan K<sub>3</sub>EDTA dan dianalisa menggunakan Hematologi analiizer (sysmex metode *Electronic Impedance*). Pemeriksaan SGOT dan SGPT menggunakan spesimen serum dan alat Fotometri dengan metode optimized UV-test sesuai rekomendasi *international federation of clinical chemistry and Laboratory medicine* (IFCC). Data yang terkumpul dianalisis dengan uji normalitas data *kolmogorov-smirnov* dan uji korelasi *pearson*, pada software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). Signifikasi yang digunakan 5% (0,05) dengan taraf kepercayaan 95%.

## HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan 17-29 Mei 2021, terdapat 44 pasien terkonfirmasi Covid-19, namun hanya 38 pasien yang memenuhi kreteria responden penelitian. Karakteristik responden penelitian berdasarkan jenis kelamin ditunjukkan pada Tabel 1. 54% responden adalah berjenis kelamin laki-laki dan 46% merupakan perempuan. Karakteristik responden penelitian berdasarkan umur ditunjukkan Tabel 2. Diketahui rata-rata umur responden penelitian 53,4 tahun dan frekuensi terbanyak di rentang umur 50-59 tahun.

**Tabel 1 Frekuensi responden berdasarkan jenis kelamin**

Gender	Frekuensi	Presentase
Laki-laki	20	52,6 %
Perempuan	18	47,4%

**Tabel 2. Frekuensi responden berdasarkan usia**

Usia	Frekuensi	Prosentase	Minimum	Maksimum	Rata-Rata
30-39	6	15,8%			
40-49	6	15,8%			
50-59	15	39,5%	30	82	53,4
60-69	8	21%			
70-79	1	2,6%			
80-89	2	5,3%			
<b>Total</b>	38	100 %			

Deskripsi hasil pemeriksaan NLR, SGOT dan SGPT pada pasien Covid-19 ditunjukkan Tabel 3. Rata-rata 7,0 dan 74% responden memiliki nilai NLR meningkat ( $> 3,13$ ). Kadar SGPT pada pasien Covid-19 pada penelitian ini, memiliki rata-rata 58,5 UI dan 61% mengalami peningkatan, sedang kadar SGPT rata-rata 46,7 UI dan 76% berada di rentang normal. Hasil uji korelasi pearson ditunjukkan Tabel 4. Berdasarkan uji Pearson diketahui tidak terdapat korelasi antara NLR dengan SGOT yang dibuktikan dengan nilai  $\text{sig} = 0,629 > 0,05$  dan  $r = 0,081$ . NLR juga tidak memiliki korelasi dengan SGPT dengan nilai  $\text{sig} = 0,575 > 0,05$  dan  $r = 0,094$ .

**Tabel 3. Deskripsi hasil pemeriksaan NLR, SGOT dan SGPT pada pasien Covid-19**

	N	Rata-Rata	Minimum	Maksimum	Normal	Meningkat
NLR	38	7,0	1,2	21,2	26%	74%
SGOT (UI)	38	58,5	17,7	205	39%	61%
SGPT (UI)	38	46,7	14,1	163	76%	24%

**Tabel 4. Hasil uji korelasi Pearson NLR, SGOT, SGPT**

		SGOT	SGPT
NLR	Sig	0,629	0,575
	Koefisien korelasi	0,081	0,094
	N	38	38

## PEMBAHASAN

Desian penelitian menggunakan analitik observasional dengan pendekatan belah lintang yang dirancang untuk mengetahui korelasi NLR dengan SGOT dan SGPT pada pasien Covid-19 di rawat di RSUD Nganjuk sebagai indikator inflamasi organ hati. Penelitian ini diikuti 38 responden yang memenuhi kriteri sampel inklusi dan eksklusi. Rata-rata umur pada responden pada penelitian ini 53,4 tahun dengan rentang 30-82 tahun dan 39,5% terjadi pada rentang umur 50-59. Rata-rata umur responden sedikit berbeda dari penelitian yang dilakukan di Bali yaitu 50 tahun (Mardewi and Yustiani, 2021) dan di China diperoleh rata-rata umur pasien Covid-19 adalah 48,8 tahun dengan rentang 37-68 tahun. Prosentase responden laki-laki pada penelitian ini sebesar 52,6% dan 47,4% adalah perempuan. Karakteristik pasien covid-19 berdasarkan jenis kelamin hampir sama dengan yang ditemukan di China yaitu prosentase laki-laki sebesar 53,1%

(Xie *et al.*, 2021), di daerah lain Indonesia hasil yang diperoleh bervariasi namun, di Bali didominasi terjadi pada perempuan sekitar 53,9% dan di Makasar pada penelitian yang diikuti 137 pasien covid-19 didominasi oleh laki-laki yaitu 67,8% (Marfilan *et al.*, 2021). Publikasi sebelumnya menyatakan bahwa laki-laki memiliki resiko lebih besar untuk mengalami keadaan klinis yang lebih parah pada penyakit covid-19 (Zheng *et al.*, 2020). Beberapa publikasi menjelaskan hal ini disebabkan oleh perbedaan sistem imun antara laki-laki dan perempuan (Gal-Oz *et al.*, 2019).

Hasil pemeriksaan NLR yang diperoleh pada penelitian ini, menunjukkan 74% meningkat ( $>3,13$ ) dengan rata-rata 7 dan nilai tertinggi 21,2. Nilai rata-rata NLR pada pasien covid-19 yang dilakukan Hangzhou China diperoleh lebih tinggi yaitu  $10,8 \pm 15,6$  (Yang *et al.*, 2016). Pada penelitian nasional yang dilakukan di RSUD Mandara Bali dengan 76 responden di dapatkan nilai NLR  $4,0 \pm 3,0$  dan 50% mengalami peningkatan. Peningkatan NLR berhubungan dengan respon sistem imun terhadap infeksi Covid-19, aktivasi sistem imun menghasilkan peningkatan sitokin proinflamasi, kemokin dan enzim-enzim koagulasi. Ketika respon imun tidak terkontrol menyebabkan produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan (badai sitokin). Evaluasi sitokin proinflamasi pada fenomena badai sitokin seperti interferon- $\alpha$ , interleukin (IL)-6, IL-1, *C-C motif chemokine ligand 5* (CCL 5), *C-X-C motif chemokine ligand 8* (CXCL 8) dan *C-X-C motif chemokine ligand 10* (CXCL 10). Pada infeksi virus dan badai sitokin terjadi penurunan kadar interferon- $\alpha$ , trombositopenia, netrofilia dan limfositopenia. Peningkatan angka NLR mendeskripsikan keadaan netrofilia dan limfositopenia, hal inilah yang mendasari NLR menjadi indikator untuk menilai inflamasi serta memiliki nilai prognosis. Peningkatan NLR juga dilaporkan memiliki korelasi terhadap resiko penyebab kematian pasien Covid-19 di rumah sakit (Toori *et al.*, 2021).

Deskripsi kadar SGOT dan SGPT pada pasien Covid-19 dapat dilihat Tabel 3, peningkatan SGOT terjadi pada 61 % responden dengan rata-rata dan range 58,5 (17,5-205) U/L. Kadar SGPT didapatkan 24% responden meningkat dengan rata-rata dan range 46,7 (14,1-163) U/L. Penelitian serupa yang dilakukan (Xie *et al.*, 2020), melaporkan bahwa kadar median (range) SGOT dan SGPT pada 79 pasien Covid-19 yang tidak memiliki penyakit liver yaitu 36,5 (17,5-71,5) U/L dan 34,5 (25,3-55,4) U/L. Hasil pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT pada penelitian ini, juga mendukung publikasi sebelumnya yang menyatakan bahwa infeksi Covid-19 menyebabkan kerusakan hati pada pasien tanpa riwayat penyakit hati terutama dengan tingkat klinis sedang dan berat (Premkumar and Kedarisetty, 2021). Berdasarkan penelitian histopatologi, efek sitopatik langsung dari infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan nekrosis di area periportal, vena hepatika terimal dan sekitarnya dengan respon inflamasi yang minimum. Analisis histologi efek badai sitokin infeksi Covid-19 memperlihatkan kerusakan akut organ hati. Pada infeksi Covid-19 tidak adanya inflamasi yang signifikan, perluasan nekrosis, balon, hialin Mallory, fibrosis periseluler, kolestasis dan terjadi kerusakan akibat kurangnya mediasi imunitas menyebabkan hepatitis pada kasus Covid-19 berbeda dengan infeksi virus hepatitis (Premkumar and Kedarisetty, 2021).

Pada Tabel 4, memperlihatkan hasil uji korelasi Pearson NLR terhadap SGOT dan SGPT, pada penelitian ini tidak ditemukan korelasi NLR dengan SGOT ( $\text{sig} = 0,629 > 0,05$  dan  $r = 0,081$ ) dan SGPT ( $\text{sig} = 0,575 > 0,05$  dan  $r = 0,094$ ). Hasil penelitian ini,

sedikit berbeda dengan publikasi oleh (Moorthy *et al.*, 2021) yang melaporkan bahwa tidak terdapat korelasi NLR dengan SGOT (Sig=0,09 >0,05 dan r = 0,13), namun NLR memiliki korelasi dengan SGPT (Sig = 0,002 <0,05 dan r = 0,24). Perbedaan hasil uji korelasi pada kedua penelitian ini disebabkan oleh jumlah, riwayat klinis dan penyakit responden, dimana responden pada Moorthy et al (2021) merupakan pasien covid-19 dengan klasifikasi klinis gejala ringan (n=324), sedang (n=66) dan berat (n=66) tanpa memperhatikan riwayat gangguan atau penyakit hati sebelumnya. Pada penelitian yang mengevaluasi aktivitas enzim hati pada Covid-19, melaporkan perbedaan signifikan (sig<0,05) rata-rata enzim SGOT dan SGPT pada pasien Covid-19 dengan *Liver Function Test* (LFT) normal dan LFT abnormal sebelumnya, SGOT Covid-19 LFT normal  $18.43 \pm 1.04$  (U/L) dan SGOT Covid-19 LFT abnormal  $73.32 \pm 4.45$  (U/L), SGPT Covid-19 LFT normal  $15.80 \pm 1.12$  (U/L) dan SGPT Covid-19 LFT abnormal  $67.66 \pm 6.44$  (U/L) dan data dari penelitian ini juga menunjukkan bahwa >60% pasien Covid-19 mengalami abnormalitas aktivitas enzim hati (Hwaiz *et al.*, 2020).

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) adalah reseptor yang berikatan dengan protein spike SARS-CoV-2 sehingga dapat masuk ke dalam sel tubuh. ACE2 terekspresi bukan hanya pada organ saluran pernafasan, ginjal dan gastrointestinal, namun juga terdapat di hepatosit sehingga kerusakan jaringan liver akibat infeksi SARS-CoV-2 sangat memungkinkann. Berdasarkan penelitian biopsi ditemukan bahwa ACE2 terekspresi tinggi pada kolangiosit liver sehingga SARS-CoV-2 diduga menyebabkan kerusakan pada saluran intrahepatik (Xu *et al.*, 2020). Kerusakan hati pada Covid-19 juga dapat disebabkan oleh terapi anti virus dosis tinggi, antibiotik atau steroid (Bourgonje *et al.*, 2020).

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil yang diperoleh tidak terdapat korelasi antara NLR, SGOT dan SGPT pada pasien Covid-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Nganjuk, namun terjadi peningkatan nilai NLR dan SGPT yang menandakan adanya inflamasi dan peningkatan aktivitas enzim hati walaupun tidak memiliki riwayat penyakit hati sebelumnya.

## SARAN

Penelitian selanjutnya dapat menggunakan biomaker inflamasi yang lain untuk dapat menggambarkan cedera hati pada kasus Covid-19 lain yaitu Interleukin 6, *protein C reactive*, *Lactate Dehydrogenase* (LDH) serta zat metabolik dan enzim hati lain seperti bilirubin, *Gamma-Glutamil Transferase* (GGT) dan *Alkaline Phosphatase* (ALP)

## REFERENSI

- Bourgonje, A. R. *et al.* (2020) 'Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19)', *Journal of Pathology*, 251(3), pp. 228–248. doi: 10.1002/path.5471.
- Gal-Oz, S. T. *et al.* (2019) 'ImmGen report: sexual dimorphism in the immune system transcriptome', *Nature Communications*, 10(1). doi: 10.1038/s41467-019-12348-6.
- Hwaiz, R. *et al.* (2020) 'Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public

news and information ', (January).

- Kumar, S. *et al.* (2020) 'Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)', 2, pp. 23–31. doi: 10.1007/978-981-15-4814-7\_3.
- Ma, A. *et al.* (2020) 'NLR neutrophil linfocito ratio Covid ARDS grave', pp. 24–27.
- Mardewi, I. G. A. and Yustiani, N. T. (2021) 'Gambaran hasil laboratorium pasien COVID-19 di RSUD Bali Mandara: sebuah studi pendahuluan', *Intisari Sains Medis | Intisari Sains Medis*, 12(1), pp. 374–378. doi: 10.15562/ism.v12i1.933.
- Marfilan, D. R. *et al.* (2021) 'The Correlation of Transaminase Enzymes on the Prognosis of Covid-19 Patients in the ICU Infection Center Dr. Wahidin Sudirohusodo General Hospital Makassar', *Britain International of Exact Sciences (BioEx) Journal*, 3(3), pp. 182–196. doi: 10.33258/bioex.v3i3.501.
- Moorthy, S. *et al.* (2021) 'Role of inflammatory and liver function markers in assessing the prognosis of patients with COVID-19', *World Academy of Sciences Journal*, 3(6), pp. 1–9. doi: 10.3892/WASJ.2021.123.
- Prasetya, I. B. *et al.* (2021) 'Prognostic value of inflammatory markers in patients with COVID-19 in Indonesia', *Clinical Epidemiology and Global Health*, 11(May), p. 100803. doi: 10.1016/j.cegh.2021.100803.
- Premkumar, M. and Kedarisetty, C. K. (2021) 'Cytokine storm of covid-19 and its impact on patients with and without chronic liver disease', *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 9(2), pp. 256–264. doi: 10.14218/JCTH.2021.00055.
- Ramanathan, K. *et al.* (2020) 'Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a', (January), pp. 19–21.
- Toori, K. U. *et al.* (2021) 'Neutrophil to lymphocyte ratio (Nlr) in covid-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting', *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 37(5), pp. 1435–1439. doi: 10.12669/pjms.37.5.4194.
- WHO (2020) 'Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report—85', *WHO*. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200414-sitrep-85-covid-19.pdf?sfvrsn=7b8629bb\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200414-sitrep-85-covid-19.pdf?sfvrsn=7b8629bb_4).
- Wu, C. *et al.* (2020) 'Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China', *JAMA Internal Medicine*, 180(7), pp. 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Xie, H. *et al.* (2020) 'Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study', *Liver International*, 40(6), pp. 1321–1326. doi: 10.1111/liv.14449.
- Xie, J. *et al.* (2021) 'Clinical characteristics, laboratory abnormalities and ct findings of covid-

19 patients and risk factors of severe disease: A systematic review and meta-analysis', *Annals of Palliative Medicine*, 10(2), pp. 1928–1949. doi: 10.21037/apm-20-1863.

Xu, L. *et al.* (2020) 'Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections', *Liver International*, 40(5), pp. 998–1004. doi: 10.1111/liv.14435.

Yang, Y. *et al.* (2016) 'Combination of C-reactive protein, procalcitonin and sepsis-related organ failure score for the diagnosis of sepsis in critical patients', *Annals of Intensive Care*, 6(1). doi: 10.1186/s13613-016-0153-5.