

Korelasi Antara Kadar Ferritin Serum dengan Procalcitonin Pada Pasien COVID-19

Correlation Between Serum Ferritin Levels with Procalcitonin in COVID-19 Patients

Mita Puspita Sari¹, Rizana Fajrunni'mah¹, Dewi Astuti¹, Kunti Wijiarti², Farida Murtiani²

¹Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Jakarta III

²RSPI Prof Dr Sulianti Saroso, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

*Korespondensi Penulis:

Rizana Fajrunni'mah

E-mail: rie.ners@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang: Wabah Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*. Pasien COVID-19 yang parah melibatkan penanda inflamasi yang meningkat, termasuk ferritin. Ferritin adalah mediator kunci dari disregulasi imun, terutama di bawah hiperferritinemia ekstrim. Pasien COVID-19 dengan hiperferritinemia memiliki tingkat penanda inflamasi yang jauh lebih tinggi, salah satunya adalah procalcitonin (PCT). **Tujuan:** untuk mengetahui hubungan kadar ferritin serum dengan PCT pada pasien COVID-19. **Metode:** penelitian analitik korelatif. Sampel adalah data rekam medik sebanyak 463 pasien COVID-19 di RS Persahabatan periode Januari – Desember 2021. Hubungan antara kadar ferritin serum dengan kadar PCT dianalisis secara statistik menggunakan uji Spearman. **Hasil:** Mayoritas pasien 240 (51,8%) pasien laki-laki dengan kelompok umur tertinggi 46-59 tahun sebanyak 160 (34,6%) pasien dan 60 tahun sebanyak 163 (35,0%) pasien. Rerata kadar ferritin serum adalah 995,218 µg/L dengan kadar minimum 11,3 µg/L dan kadar maksimum 22.612,7 µg/L, sedangkan rerata kadar PCT adalah 0,3892 ng/mL dengan kadar minimum 0,00 ng/mL dan kadar maksimum 50,73 ng/mL. Hasil uji korelasi Spearman menunjukkan terdapat korelasi antara kadar ferritin serum dengan PCT (P -value= 0,0001; ρ 0,573). **Kesimpulan:** Peningkatan kadar ferritin serum diikuti dengan peningkatan kadar procalcitonin. Ada korelasi positif dan kuat antara kadar ferritin serum dan PCT.

Kata kunci: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Ferritin serum, Procalcitonin (PCT)

Abstract

Background: The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak is caused by *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*. Laboratory findings in severe COVID-19 patients involve elevated inflammatory biomarkers, including ferritin. Ferritin is a key mediator of immune dysregulation, especially under circumstances of extreme hyperferritinemia. COVID-19 patients with hyperferritinemia had significantly higher levels of inflammatory markers, like procalcitonin (PCT). **Purpose:** To determine the correlation between serum ferritin levels and PCT in COVID-19 patients. **Method:** This research was correlative analytic study. Samples was extracted from medical record data of 463 COVID-19 patients at Persahabatan Hospital in January - December 2021. The correlation between serum ferritin and PCT levels was statistically analyzed using the Spearman test. **Results:** Majority of patients, 240 (51,8%) male patients with the highest age group 46-59 years as many as 160 (34,6%) patients and ≥ 60 years as many as 163 (35,0%) patients. Mean serum ferritin level was 995,218 µg/L with minimum level 11,3 µg/L and a maximum level 22.612,7 µg/L, while mean PCT level was 0,3892 ng/mL with minimum level 0,00 ng/mL and maximum level 50,73 ng/mL. The results of Spearman correlation test obtained p values 0,000 and ρ 0,573. **Conclusion:** It is proven elevated ferritin serum was followed by increase procalcitonin serum. Positive correlation between ferritin serum and procalcitonin was recognized.

Keywords: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Serum Ferritin, Procalcitonin (PCT)

Pendahuluan

Pandemi Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*, pertama kali dilaporkan pada Desember 2019 di kota Wuhan, Cina yang kemudian dengan cepat menyebar ke seluruh penjuru dunia.¹ Pada 30 Januari 2020, *World Health Organization (WHO)* menyatakan COVID-19 sebagai darurat kesehatan masyarakat yang menjadi perhatian internasional dan pada 11 Maret 2020 WHO menyatakan COVID-19 sebagai pandemi. COVID-19 memiliki spektrum keparahan yang luas.²

Peningkatan kasus berlangsung cukup cepat dan menyebar ke berbagai negara. Pada 2 Maret 2020, sebanyak dua kasus COVID-19 pertama dilaporkan di Indonesia. Data pada 16 Februari 2022 menunjukkan kasus di Indonesia yang terkonfirmasi berjumlah 4.966.046 kasus dan 145.622 kasus kematian. Di Asia Tenggara, Indonesia menduduki peringkat ke-2 negara dengan jumlah kasus COVID-19 terbanyak di bawah India.³

Pasien COVID-19 sebagian besar memiliki prognosis yang baik, tetapi ada beberapa individu yang masuk dalam keadaan kritis bahkan kematian. SARS-CoV-2 telah terbukti mengganggu respons kekebalan normal yang

menyebabkan gangguan sistem kekebalan dan respons peradangan yang tidak terkontrol pada pasien COVID-19 yang parah dan kritis. Data klinis menunjukkan bahwa COVID-19 yang parah sering bermanifestasi sebagai *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* yang diinduksi pneumonia virus.⁴ ARDS dan kegagalan multi-organ terjadi dengan cepat mengakibatkan kematian dalam waktu singkat. Badai sitokin atau *cytokine storm* dianggap sebagai salah satu penyebab utama ARDS dan kegagalan multi-organ.⁵ Ada banyak bukti bahwa pada pasien sakit kritis, terdapat karakteristik hiperinflamasi yang terdiri dari peningkatan serum *C-reactive protein (CRP)*, *procalcitonin (PCT)*, *D-dimer*, dan *ferritin*. Temuan ini menunjukkan kemungkinan peran penting badai sitokin dalam patofisiologi COVID-19.⁶

Temuan laboratorium pada pasien COVID-19 berat menunjukkan data yang konsisten dengan badai sitokin yang melibatkan peningkatan penanda inflamasi, termasuk *ferritin*, yang telah dikaitkan dengan penyakit kritis dan mengancam jiwa.⁷ *Ferritin* adalah mediator kunci dari disregulasi imun, terutama di bawah *hiperferritinemia* ekstrem, melalui efek imunosupresif dan *proinflamasi* langsung, yang berkontribusi terhadap badai sitokin.⁸

Ferritin serum, ciri dari *hemophagocytic lymphohistiocytosis*, sebagai komplikasi infeksi virus, terkait erat dengan perburukan pasien COVID-19, dan pasien dengan lesi paru yang terganggu lebih mungkin untuk mengalami peningkatan kadar ferritin.⁹ Sindrom *hemophagocytic lymphohistiocytosis* ditandai dengan fagositosis sel darah merah histologis oleh makrofag, kadar ferritin serum yang sangat tinggi, dan kelebihan produksi faktor perangsang koloni granulosit, IL-1, IL-6, dan sitokin lainnya yang meningkatkan kadar serum PCT.¹⁰

Tingkat PCT juga berkorelasi dengan tingkat keparahan COVID-19.⁶ Tingkat PCT yang lebih tinggi pada kelompok parah menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang parah mungkin memiliki infeksi bakteri secara bersamaan.¹¹ PCT adalah pro-hormon kalsitonin yang memainkan peran penting dalam regulasi homeostasis kalsium. Berlawanan dengan kalsitonin, PCT tidak terlibat dalam pengaturan kadar kalsium. Kalsitonin disintesis dalam sel-C tiroid, infeksi mikroba sistemik menginduksi sintesis dan pelepasan PCT oleh sel parenkim seperti paru-paru, hati, ginjal, otot, dan jaringan adiposa. Selama peradangan, PCT diproduksi terutama oleh dua mekanisme alternatif, yaitu jalur langsung yang diinduksi oleh

lipopolisakarida (LPS) atau metabolit toksik lainnya dari mikroba dan jalur tidak langsung yang diinduksi oleh berbagai mediator inflamasi seperti IL-6, TNF- α , dll. Kadar PCT dapat meningkat hingga beberapa ribu kali normal pada infeksi berat dan sepsis. Peningkatan PCT berkorelasi dengan tingkat keparahan dan prognosis penyakit.¹²

Sangat penting untuk mengevaluasi biomarker potensial yang mempengaruhi perkembangan penyakit pada pasien COVID-19. Produksi ferritin dan PCT sama-sama diinduksi oleh sitokin proinflamasi (IL-1 β , TNF- α , dan IL-6), maka dengan melihat korelasi keduanya dimungkinkan dapat melakukan pemilihan salah satu parameter pemeriksaan laboratorium guna menekan biaya pemeriksaan IL-1 β , TNF- α , dan IL-6 yang masih cukup mahal. Oleh karena itu, berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai korelasi kadar ferritin serum dan PCT pada pasien COVID-19.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik korelatif dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Persahabatan setelah mendapat persetujuan *ethical*

clearance dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Persahabatan dengan nomor surat etik No. 49/KEPK-RSUPP/06/2022. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh data pasien COVID-19 di RSUP Persahabatan Januari – Desember 2021. Sampel pada penelitian ini sebanyak 463 yang diambil secara *purposive sampling*.

Pengambilan data dilakukan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang menunjukkan hasil positif SARS-CoV-2 pada pemeriksaan dengan rRT-PCR yang tertulis di rekam medis RSUP Persahabatan periode Januari – Desember 2021, kemudian peneliti melakukan pencatatan hasil pemeriksaan laboratorium kadar ferritin serum dan PCT, serta data pendukung pasien seperti inisial nama, jenis kelamin, dan usia.

Analisis data berupa analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat meliputi nilai *mean*, nilai maksimal, dan nilai minimal kadar ferritin serum dan PCT, lalu dilakukan uji normalitas data menggunakan *Kolmogorov-Smirnov*. Analisis bivariat menggunakan uji korelasi spearman.

Hasil

Berdasarkan karakteristik berdasarkan jenis kelamin sebagian besar 240 (51,8%) pasien laki-laki. Karakteristik menurut penggolongan

usia, pasien COVID-19 paling banyak diderita pada kelompok usia 46 – 59 tahun sebanyak 160 (34,6%) pasien dan usia ≥ 60 tahun sebanyak 162 pasien (35,0%) (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Pasien COVID-19

Variabel	n	%
Jenis Kelamin		
- Laki-laki	240	51,8
- Perempuan	223	48,2
Jumlah	463	100
Usia (Tahun)		
- 19-30	47	10,2
- 31-45	94	20,3
- 46-59	160	34,6
- ≥ 60	162	35,0
Jumlah	463	100

Rata-rata kadar ferritin serum adalah 995,218 $\mu\text{g/L}$ dengan kadar minimum 11,3 $\mu\text{g/L}$ dan kadar maksimum 22.612,7 $\mu\text{g/L}$. Rata-rata kadar PCT adalah 0,3892 ng/mL dengan kadar minimum 0,00 ng/mL dan kadar maksimum 50,73 ng/mL (Tabel 2).

Tabel 2. Data Deskriptif Kadar Ferritin Serum dan PCT Pada Pasien COVID-19

Variabel	Mean	Min	Max
Ferritin Serum ($\mu\text{g/L}$)	995,218	11,3	22.612,7
PCT (ng/mL)	0,3892	0,00	50,73

Hasil uji korelasi *Spearman* diperoleh $p = 0,000$ ($p < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi antara kadar ferritin serum dan procalcitonin (PCT) pada pasien

COVID-19 dengan kekuatan korelasi 0,573. Angka korelasi (r) yang didapat sebesar 0,573 berarti ada hubungan kuat antara kadar ferritin serum dan procalcitonin (PCT) pada pasien COVID-19 dengan arah uji positif (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil Uji Korelasi Kadar Ferritin Serum dan PCT

Variabel	Nilai		
Ferritin Serum ($\mu\text{g/L}$)	n	Pvalue	rho
PCT (ng/mL)	463	0,000	0,573

Pembahasan

Pandemi *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2).¹ Sebagian besar pasien dengan COVID-19 memiliki prognosis yang baik, tetapi ada beberapa individu yang masuk dalam keadaan kritis bahkan kematian.⁵ Temuan laboratorium pada pasien COVID-19 berat menunjukkan data yang konsisten dengan badai sitokin yang melibatkan peningkatan penanda inflamasi, termasuk ferritin, yang telah dikaitkan dengan penyakit kritis dan mengancam jiwa.¹³ Pasien COVID-19 dengan hiperferritinemia memiliki kadar penanda inflamasi yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pasien dalam kelompok nonhiperferritinemia, salah satunya procalcitonin (PCT). Tingkat PCT juga

berkorelasi dengan tingkat keparahan COVID-19.⁶

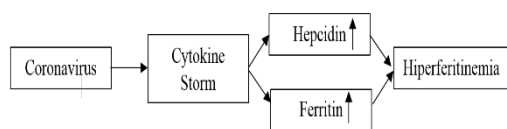
Hasil penelitian menunjukkan pasien COVID-19 cenderung lebih banyak berjenis kelamin laki-laki 240 (51,8%) pasien dibandingkan perempuan 223 (48,2%) pasien. Hasil serupa ditemukan pada penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya dominasi pasien laki-laki.^{14,15,16,17,18} Dominasi pasien laki-laki ini diduga berkaitan dengan ekspresi ACE2 yang lebih tinggi pada kelompok pasien laki-laki daripada perempuan sehingga lebih rentan terdapat COVID-19.¹⁹ Penyebab lain karena adanya dua kromosom X pada perempuan sangat berperan pada respons imun bawaan (alami/nonspesik) dan respons imun adaptif (spesik) dalam patogenesis penyakit infeksi.¹¹ Akibatnya, perempuan memiliki tingkat viral load yang lebih rendah daripada laki-laki, jumlah sel T CD4+ yang lebih tinggi, dan tingkat antibodi yang lebih tinggi.²⁰ Meski data menunjukkan jumlah pasien pria lebih banyak dari wanita, riset ini tidak meneliti mengapa hal tersebut terjadi, misal melalui analisis laboratorium.

Mayoritas penyakit COVID-19 diderita oleh pasien yang berusia 46-59 dan ≥ 60 tahun. Hasil serupa ditemukan pada penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya dominasi pasien usia 46-59 dan ≥ 60 tahun.²¹ Banyaknya

pasien usia 46-59 dan ≥ 60 tahun diduga karena jumlah rata-rata kondisi komorbiditas terus meningkat seiring bertambahnya usia. Selain itu, lansia yang tinggal di fasilitas perawatan jangka panjang berada pada risiko tertinggi karena penyakit kronis mereka dan dampak dari lingkungan yang padat.¹⁶ Penyebab lainnya menurut Cen et al fungsi sel T dan sel B yang menurun karena penuaan, sehingga terjadi kelebihan produksi sitokin proinflamasi yang dapat menyebabkan defisiensi dalam mengontrol replikasi virus dan respons proinflamasi yang berkepanjangan, sehingga menyebabkan hasil yang buruk.²¹ Distribusi usia ini juga mungkin mengindikasikan perbedaan akses informasi terhadap mobilitas dan gejala COVID-19. Kelompok usia tua cenderung sulit untuk mendapatkan informasi mengenai gejala COVID yang membuat mereka tidak bisa mengidentifikasi gejala COVID-19 dan mengonfirmasi kasus ke rumah sakit.¹⁷

Rata-rata kadar ferritin serum 995,218 $\mu\text{g/L}$, hasil serupa ditemukan pada penelitian Yağcı et al, yang melaporkan rerata kadar ferritin serum pada pasien derajat berat sebesar 811,21 $\mu\text{g/L}$ dan pasien kritis sebesar 1.205,7 $\mu\text{g/L}$.²² Konsentrasi ferritin rata-rata untuk pasien dengan penyakit parah adalah $>800 \mu\text{g/L}$.⁹

Sebuah studi in vitro baru-baru ini menunjukkan bahwa hepatosit dapat secara aktif mengeluarkan ferritin. Selain sekresi aktifnya di hepatosit, ferritin serum juga diturunkan oleh kematian sel hati. Hormon pengatur besi, hepcidin, dapat meningkatkan kadar ferritin intraseluler dengan menyerap besi dalam enterosit dan makrofag (gambar 1). Imunitas bawaan yang diaktifkan dan kaskade sitokin dapat mempercepat ekspresi hepcidin. Menariknya, SARS-CoV-2 dapat menurunkan hepcidin dengan menginduksi penyumbatan ferroportin dan dapat menyebabkan peningkatan kadar ferritin terlepas dari respons inflamasi. Secara keseluruhan, pasien COVID-19 mengalami hiperferritinemia melalui mekanisme di atas.¹⁸ Penelitian ini sejalan dengan penelitian Singer et al dan Hernandez- Fernandezsinger et al yang menemukan lebih banyak pasien COVID-19 dengan kadar ferritin serum yang tinggi.^{23,24} Studi terbaru menunjukkan bahwa peningkatan kadar ferritin yang bersirkulasi mungkin tidak hanya mencerminkan respons fase akut, tetapi juga memainkan peran penting dalam peradangan dengan berkontribusi pada pengembangan badai sitokin.²⁵



Gambar 1. Mekanisme hiperferritinemia¹⁸

Ferritin serum sebagai komplikasi infeksi virus, terkait erat dengan perburukan pasien COVID-19.⁹ Ferritin juga berperan dalam jumlah besar pada kondisi lain, seperti inflamasi, neurodegeneratif, dan penyakit keganasan.²⁶ Kadar ferritin meningkat selama infeksi virus dan dapat menjadi penanda replikasi virus.²⁷

Pasien COVID-19 dengan hiperferritinemia memiliki kadar penanda inflamasi yang secara signifikan lebih tinggi, seperti *C-reactive protein* (CRP), PCT, dan D-dimer, dibandingkan pasien dalam kelompok non hiperferritinemia. Semua indikator ini telah dilaporkan sebagai parameter peringatan untuk pasien COVID-19 yang parah atau kritis. Selain itu, korelasi ini dapat menunjukkan bahwa pasien dengan hiperferritinemia cenderung memiliki penyakit yang lebih parah daripada yang tidak mengalami hiperferritinemia.²⁸

Rerata kadar PCT adalah 0,3892 ng/mL, hasil serupa ditemukan pada penelitian Keski yang melaporkan kadar PCT maksimum 54,6 ng/mL dan terendah 0,00 ng/mL, namun mean yang diperoleh lebih rendah yaitu 0,1

ng/mL.²⁹ Peningkatan kadar PCT dalam penelitian ini diduga terjadi karena pasien memiliki infeksi bakteri secara bersamaan.¹¹ Selain itu, sebuah penelitian menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang parah dan kritis mungkin menunjukkan immunosupresi yang relatif signifikan.³⁰

Kasus infeksi bakteri, PCT diproduksi di segala organ, seperti paru-paru, hati, ginjal, otak, pankreas, usus kecil, dan jantung dengan kadar yang meningkat hingga 1000 kali lipat. Beberapa jam setelah stimulasi melalui endotoksin, termasuk interleukin-1 (IL-1) dan interleukin-6 (IL-6) atau *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), kadar PCT mulai meningkat dan mencapai puncaknya sekitar 12 hingga 24 jam dan dapat bertahan selama beberapa hari.³¹ Selama peradangan, PCT diproduksi terutama oleh dua mekanisme alternatif, yaitu jalur langsung yang diinduksi oleh lipopolisakarida (LPS) atau metabolit toksik lainnya dari mikroba dan jalur tidak langsung yang diinduksi oleh berbagai mediator inflamasi seperti IL-6, TNF-α, dll. Sebuah laporan menunjukkan bahwa kadar PCT meningkat dengan cepat antara 2 dan 6 jam.³²

Dalam penelitian ini menunjukkan terdapat korelasi kuat antara kadar ferritin serum dengan PCT pada pasien COVID-19 dengan arah uji positif dalam

penelitian ini, jadi semakin tinggi kadar ferritin serum maka semakin tinggi pula kadar PCT. Penelitian Gilbert menyatakan bahwa kadar ferritin serum yang tinggi dapat menstimulasi produksi kadar PCT, sehingga pasien COVID-19 dengan hiperferritinemia memiliki kadar PCT yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pasien dalam kelompok nonhiperferritinemia.³³ Indikator ini telah dilaporkan sebagai parameter peringatan untuk pasien COVID-19 yang parah atau kritis. Selain itu, korelasi ini dapat menunjukkan bahwa pasien dengan hiperferritinemia cenderung memiliki penyakit yang lebih parah daripada yang tidak mengalami hiperferritinemia.²⁸

Dari analisis data penelitian ini, didapatkan korelasi antara kadar ferritin serum dan PCT pada pasien COVID-19. Oleh karena itu, ferritin serum dapat memberikan gambaran kadar PCT di dalam tubuh, begitu pula sebaliknya. Namun, terdapat beberapa kondisi yang dapat memengaruhi hasil pemeriksaan ferritin serum dan PCT pada pasien COVID-19, seperti pasien dengan penyakit hati, obesitas, hemokromatosis, gagal ginjal akut dan kronis, anemia, syok sepsis, infeksi bakteri, operasi besar, trauma berat, dan luka bakar parah, oleh karena itu hal inilah yang menjadi keterbatasan dalam penelitian ini sehingga dalam penerapannya,

diagnosis penyerta pasien tetap harus dipantau. Koinfeksi bakteri pada pasien COVID-19 belum dapat dibuktikan sebagai penyebab keparahan pada penelitian ini, sehingga peningkatan kadar ferritin serum yang sejalan dengan meningkatnya PCT kemungkinan disebabkan oleh badai sitokin.

Kesimpulan

Peningkatan kadar ferritin serum diikuti dengan peningkatan kadar procalcitonin. Terdapat korelasi positif kategori kuat antara kadar ferritin serum dan procalcitonin (PCT) pada COVID-19.

Saran

Hasil penelitian ini dapat menjadi masukan bagi rumah sakit dalam menentukan jenis pemeriksaan laboratorium pada pasien COVID-19. Pemeriksaan kedua parameter yaitu ferritin serum atau procalcitonin (PCT) bisa di penggunaan salah satu parameter saja.

Ucapan Terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang berkontribusi dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yusra Y, Pangestu N. Pemeriksaan laboratorium pada coronavirus

- disease 2019 (COVID-19). *Medica Hosp J Clin Med.* 2020;7(1A):304–19.
2. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Heal.* 2020;25(3):278.
3. Kumar A, Singh R, Kaur J, Pandey S, Sharma V, Thakur L, et al. Wuhan to world: the COVID-19 pandemic. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;242.
4. Ragab D, Salah Eldin H, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol.* 2020;1446.
5. WHO. Situation Report: World Health Organization. Coronavirus Dis 2019 [Internet]. 2022. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331475/nCoVsitrep11Mar2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
<https://pandemic.international.org/2019-ncov/ncov-travel-restrictions-flight-operations-and-screening>
<https://www.who.int/docs/default-source>
6. Mehta OP, Bhandari P, Raut A, Kacimi SEO, Huy NT. Coronavirus disease (COVID-19): comprehensive review of clinical presentation. *Front Public Heal.* 2021;8:582932.
7. Vargas-vargas M, Cortés-rojo C. Letter to the editor Ferritin levels and COVID-19. *Ther Adv Vaccines.* 2020;9(5):2019–20.
8. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):1–8.
9. Acosta MAT, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *Eur Respir J.* 2020;56(3).
10. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924.
11. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370.
12. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.*

- 2020;14:1753466620937175.
13. Kyriazis M, Mikellides G, Pantelidakis H, Polycarpou M, Panayiotou B. COVID-19 Isolation and Risk of Death in Cyprus Elderly People. *Front Med*. 2021;1263.
 14. Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *J Infect*. 2020;81(4):647–79.
 15. 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.
 16. 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):507–13.
 17. 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 - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
 18. 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):1708–20.
 19. Tang J, Lin J, Zhang E, Zhong M, Luo Y, Fu Y, et al. Serum IL-6 and procalcitonin are two promising novel biomarkers for evaluating the severity of COVID-19 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(22).
 20. Boenisch S, Fae P, Drexel H, Walli AK, Fraunberger P. Are circulating levels of CRP compared to IL-6 and PCT still relevant in intensive care unit patients? *1. Laboratoriumsmedizin*. 2013;37(1).
 21. Cen Y, Chen X, Shen Y, Zhang X-H, Lei Y, Xu C, et al. Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019—a multi-centre observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(9):1242–7.
 22. Yağcı S, Serin E, Acicbe Ö, Zeren Mİ, Odabaşı MS. The relationship between serum erythropoietin, hepcidin, and haptoglobin levels with disease severity and other biochemical values in patients with COVID-19. *Int J Lab Hematol*. 2021;43:142–51.
 23. Singer AJ, Morley EJ, Meyers K, Fernandes R, Rowe AL, Viccellio P, et al. Cohort of four thousand four hundred four persons under investigation for COVID-19 in a New York hospital and predictors of ICU care and ventilation. *Ann Emerg*

- Med. 2020;76(4):394–404.
24. Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-Martín Ó, Barrena C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. 2020;143(10):3089–103.
25. De Groot NG, Bontrop RE. COVID-19 pandemic: is a gender-defined dosage effect responsible for the high mortality rate among males? Springer; 2020.
26. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e20.
27. Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe-or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. *Lab Invest*. 2020;100(6):794–800.
28. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int J Infect Dis*. 2020;95:304–7.
29. Keski H. Hematological and Inflammatory Parameters to Predict the Prognosis in COVID-19. *Indian J Hematol Blood Transfus* [Internet]. 2021;37(4):534–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12288-021-01407-y>
30. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763–70.
31. Kang S-J, Jung SI. Age-related morbidity and mortality among patients with COVID-19. *Infect Chemother*. 2020;52(2):154.
32. Vermonte P, Wicaksono TY. Karakteristik dan persebaran covid-19 di Indonesia: Temuan awal. *CSIS Comment*. 2020;1:1–12.
33. Gilbert DN. Neglected variables in the interpretation of serum procalcitonin levels in patients with septic shock. *J Infect Dis*. 2020;222(Supplement_2):S96–102.