



Kritik COVID-19 Hastalarında C-Reaktif Protein/Albumin Oranının Prediktif Rolü

Predictive Role of C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Patients with Critical COVID-19 Patients

Sanem KAYHAN¹ , Hatice KOZAN KALKISIM¹ 

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

Öz.

Amaç: COVID-19 hastalarının yönetimindeki önemli gelişmelere rağmen, tedaviyi yönlendirecek, hastalık şiddetini öngören belirteçlere ihtiyaç vardır. Biz de bu çalışmada; C-reaktif protein/Albumin (CRP/Alb) oranının hastalık şiddeti ile ilişkisini ve yoğun bakım ihtiyacını tahmin etmedeki rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: Ocak 2021 ile Haziran 2021 tarihleri arasında hastanemizde COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle takip edilen hastaların klinik bulguları, laboratuvar sonuçları ve akciğer bilgisayarlı tomografisi retrospektif olarak incelendi. Toplam 131 hasta ve benzer yaş ve cinsiyetteki 81 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. CRP, albumin ve CRP/Alb oranı verileri analiz edildi ve COVID-19 hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: COVID-19 hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı benzerdi (sırası ile $p=0.1$ $p=0.31$). COVID-19 hastalarının CRP/Alb oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p<0.009$). COVID-19 hastaları klinik durumlarına göre kritik ve non-kritik olarak sınıflandırıldığında; kritik hastalar non-kritik hastalara göre daha yaşlı ($p<0.001$) ve CRP/Alb oranı daha yüksekti ($p<0.001$). Yapılan ROC analizinde CRP/Alb oranı cut-off 14.7 mg/dl alındığında 89% duyarlılıkla ve 91% özgüllük ile COVID-19 kritik klinik durumu predikte etti.

Sonuç: Sonuç olarak, CRP/Alb oranı, rutin olarak kullanılabilir pratik, ucuz ve kolay erişilebilir bir testdir. Çalışmamızda; CRP/Alb oranı yoğun bakım ihtiyacı olan kritik COVID-19 hastalarını ayırt etmede potansiyel bir parametre olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, C-reaktif protein/Albumin, Prediktif

Abstract

Background: Despite important advances in the management of COVID-19 patients, markers that can predict its severity and guide its treatment are needed. This study aimed to evaluate the relation of C-reactive protein/albumin ratio (CRP/Alb) with the disease severity and its role in prediction of the need for intensive care.

Materials and Methods: Clinical findings, laboratory results and chest tomography of the COVID-19 patients followed in our hospital between January and June 2021 were retrospectively reviewed. A hundred and thirty-one COVID-19 patients and 81 age- and gender-matched healthy individuals were included in the study. Data about CRP and albumin levels and CRP/Alb was analyzed and obtained findings were compared between COVID-19 patients and healthy individuals.

Results: COVID-19 patients and healthy controls were similar in terms of the mean age and gender distribution ($p=0.1$ and $p=0.31$ respectively). CRP/Alb was significantly higher in the patients than in the controls ($p<0.009$). When the patients were classified into critical and non-critical groups based on their clinical status, the critical group was significantly older ($p<0.001$) and had a significantly higher CRP/Alb ($p<0.001$). According to ROC curve analysis, CRP/Alb was predictive of critical clinical picture based on the cut-off value of 14.7 mg/dl, sensitivity of 89% and specificity of 91%.

Conclusions: CRP/Alb is practical, inexpensive and easily available and can be used routinely. This study showed that CRP/Alb is a potential parameter that can be utilized to identify patients with critical COVID-19.

Keywords: COVID-19, C-reactive protein, prediction

Sorumlu Yazar / Corresponding Author

Dr. Sanem KAYHAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

E-mail: drkayhansanem@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 29.09.2021

Kabul tarihi / Accepted: 18.10.2021

DOI: 10.35440/hutfd.1001970

Giriş

Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) salgını Aralık 2019'da Çin'de başladı ve hala dünya çapında devam eden küresel bir halk sağlığı sorunudur. SARS-CoV-2'e bağlı gelişen bu son derece bulaşıcı hastalık solunum damlacıkları yoluyla insandan insana bulaşmaktadır (1, 2). Son çalışmalarda, SARS-CoV-2'nin kalp, böbrek, karaciğer hasarı ve gastrointestinal semptomlara neden olduğu bulunmuştur, ancak ana hedef organı akciğer ve immün sistemdir (3). Hastalar asemptomatik enfeksiyondan hafif veya şiddetli viral pnömoniye veya ölüme yol açan solunum yetmezliğine kadar uzanan geniş bir klinik spektrumla başvururlar (4).

COVID-19 hastalarının yönetimindeki önemli gelişmelere rağmen, tedaviyi yönlendirecek güvenilir tanıl ve prognostik hastalık şiddeti belirteçleri yoktur. Hastalık progresyonunu yavaşlatmak veya önlemek için, kritik vakaları ayırt etmek önemlidir. Bu vakaların erken tespiti için erişimi kolay, hızlı ve düşük maliyetli belirteçlere ihtiyaç vardır. Birçok çalışmada değerlendirilen laboratuvar parametreleri arasında lenfosit, trombosit, albumin, C-reaktif protein (CRP), fibrinogen, prokalsitonin, D-dimer, interlökin-6 ve bunlardan türetilmiş inflamatuvar indexler mevcuttur (5-9).

CRP/albumin oranı (CRP/Alb), CRP'nin albumin düzeyine bölünmesiyle hesaplanan yeni bir indekstir ve malign hastalıklar başta olmak üzere birçok kritik hastalıkta morbidite ve mortaliteyi öngörmeye prediktif değeri olduğu iddia edilmiştir (10-13). COVID-19 hastalarında CRP/Alb oranı ile ilgili çalışmalara bakıldığında, hastalık şiddetinin prognostik bir göstergesi olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (14, 15). Bunun yanında mortaliteyi öngörmeye CRP/Alb oranının önemi hakkında çelişkili sonuçlar da vardır (16).

Biz de bu çalışmada, üçüncü basamak bir hastaneye başvuran COVID-19 hastalarında; CRP/Alb oranının hastalık şiddeti ile ilişkisini ve yoğun bakım ihtiyacını tahmin etmedeki rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışma üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde retrospektif olarak tasarlanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulu, Helsinki Bildirgesi ilkelerine göre yazılmış bu çalışmayı onayladı. Çalışmaya dahil edilmeden önce, tüm hastaların yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı (etik onam: 23.08.2021-118/13).

Ocak 2021 ile Haziran 2021 arasında hastaneye kabul edilen COVID-19 tanılı hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelendi. COVID-19 teşhisi, nazofaringeal sürüntü örneklerinden alınan pozitif bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi sonucu ile doğrulandı. Bilinen kollagen doku hastalığı, malignite, inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü olan ve/veya bu nedenle medikal tedavi alanlar, kronik böbrek yetmezliği, siroz, malnütrisyon ve hamileliği olan veya hastaneye başvuru anında CRP ve albumin fonksiyonu değerlendirmesi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Laboratuvar verileri tedaviye (steroid, anti-viral ve/veya antibiyotik gibi) başlamadan önce değerlendirilen hastalar, çalışmaya

dahil edildi.

Hastalar klinik semptom, laboratuvar sonuçları ve akciğer bilgisayar tomografisi (BT) sonuçlarına dayanarak; hastalık şiddetine göre non-kritik (hafif/orta/ağır) ve kritik olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hafif şiddetli vakalar klinik semptomları hafif olan ve BT'de pnömoni bulguları izlenmeyen hastalar; orta şiddetli vakalar, ateş ve solunum yolları semptomları gibi semptomları olan ve BT'de pnömoni bulguları izlenebilen hastalar; ağır şiddette vakalar ise, solunum sayısı ≥ 30 /dk olan ya da istirahatte oksijen satürasyonu $\leq 93\%$ olan ya da arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PaO₂)/oksijen konsantrasyonu (FiO₂) ≤ 300 mmHg olan hastalar ve/veya BT'de pnömoni bulguları olup, 48 saat içinde %50'den fazla progresyon izlenen hastalar olarak sınıflandırıldı. Kritik COVID-19 vakaları; mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği, şok varlığı ve yoğun bakımda izlem ve tedavi gerektiren diğer organ yetmezliği olan hastalar olarak belirlendi (17).

Dışlama kriterleri sağlandıktan sonra toplam 131 hastanın yatışında bakılan serum CRP ve albumin değerleri ile CRP/Alb oranı hesaplandı. Aynı dönemde rutin fizik muayeneden geçen benzer yaşta ve cinsiyetteki sağlıklı katılımcılar kontrol grubu olarak dahil edildi. CRP/Alb oranı önce COVID-19 hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında, daha sonra COVID-19 klinik sınıflamasına göre kritik, non-kritik COVID-19 hastaları arasında karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analiz SPSS Versiyon 25 kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılım gösteren parametrik veriler ortalama \pm SS olarak belirtildi ve gruplar arası anlamlılık analizinde Student-t testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan veriler ortalama (min-max) olarak tanımlandı ve gruplar arasında karşılaştırmada Mann Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenleri analiz etmek için ki-kare testi kullanıldı. Kritik klinik durumu CRP/Alb oranı ile karşılaştırmak için önerilen model için receiver operating characteristic (ROC) eğrisi oluşturuldu ve eğri altındaki alan (AUC) hesaplandı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 131 COVID 19 hastası ile 81 sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. COVID-19 hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1' de gösterilmiştir. COVID-19 hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı benzerdi (sırası ile $p = 0.1$ $p = 0.31$) (Tablo 2). COVID-19 hastalarının CRP/Alb oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p < 0.009$) (Tablo 2). COVID-19 hastaları klinik durumlarına göre kritik ve non-kritik olarak sınıflandırıldığında; kritik hastalar non-kritik hastalara göre daha yaşlı ($p < 0.001$) ve CRP/Alb oranı daha yüksekti ($p < 0.001$) (Tablo 3). Yapılan ROC analizinde CRP/Alb oranı cut-off 14,7 mg/dl alındığında %89 duyarlılıkla ve %91 özgüllük ile COVID-19 kritik klinik durumu predikte eder (Şekil-1).

Tablo 1. COVID-19 hastalarının demografik klinik ve laboratuvar verileri

n	131
Yaş (yıl)	44.3±17,3
Cinsiyet	
Kadın n (%)	70 (53,4)
Erkek n (%)	61 (46,6)
Kritik hasta n (%)	29 (77,9)
Non-kritik hasta n (%)	102 (22,1)
WBC (x 10 ⁹ /L), median (min-max)	5,51 (0,49-26,38)
Lenfosit (x 10 ⁹ /L), median (min-max)	1,32 (0,21-5,01)
Trombosit (x 10 ⁹ /L), median (min-max)	215 (64-602)
Kreatinin (mg/dL), median (min-max)	0,7 (0,4-1,9)
AST (U/dL), median (min-max)	22 (11,6-364)
LDH (U/L), median (min-max)	206 (117- 1558)
CK (U/L), median (min-max)	82 (20- 3892)
D-Dimer (µg/ml), median (min-max)	126 (6,7- 3935)
Ferritin (ng/ml), median (min-max)	126 (6,7- 3935)
Fibrinojen (mg/dl), median (min-max)	348 (143- 872)
CRP (mg/L), median (min-max)	7,8 (0,1- 394)
Albumin (g/dl), median (min-max)	4 (2,6- 5,2)
CRP/Albumin, median (min-max)	1,94 (0,02- 135,9)

WBC, white blood cell-beyaz küre; AST, aspartat aminotransferaz; LDH, laktat dehidrogenaz; CK, kreatin kinaz; CRP, C reaktif protein.

Tablo 2. COVID-19 hastaları ile kontrol grubunun demografik ve CRP/Albumin oranının karşılaştırmalı verileri

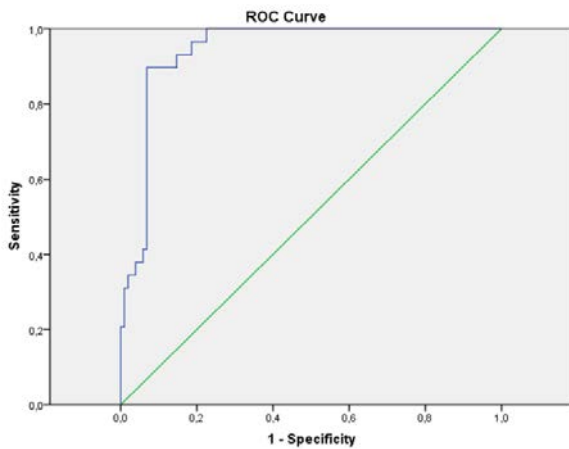
	COVID-19 n= 131	KONTROL n= 81	P
Yaş	44,3±17,3	47,6±6,7	0,1
Cinsiyet			
kadın n (%) /	70 (53,4) /	49 (60,5) /	0,31
erkek n (%)	61 (46,6)	32 (39,5)	
CRP/Alb median (min-max)	1,94 (0,02- 135,9)	1 (0,02- 3,95)	0,009

CRP, C reaktif protein; Alb, albumin.

Tablo 3. COVID-19 kritik ve non-kritik hastaların demografik ve CRP/Albumin oranının karşılaştırmalı verileri

	Kritik n= 29	Non-kritik n= 102	P
Yaş	60,7± 14	39,6±15,2	<0,001
Cinsiyet			0,14
Kadın n (%)	12 (41,4)	58 (56,9)	
Erkek n(%)	17 /58,6	44 (43,1)	
CRP/ALB	36,2 (3,9- 135,9)	1 (0,02- 71,8)	<0,001

CRP, C reaktif protein; Alb, albumin.

**Şekil 1.** Kritik COVID-19 vakalarında CRP/Albumin oranı için ROC (receiver operating characteristic) eğrisi. AUC: 0,943 (95% CI 0,904-0,981 p<0,001) Cut-off level CRP/Alb: 14,7 (Likelihood Ratio: 0,91) Sensitivity 89% Specificity 91%

Tartışma

Çalışmamıza göre CRP/Alb oranı yoğun bakım ihtiyacı olan kritik COVID-19 hastalarında prediktif bir index olarak kabul edilebilir.

COVID-19 enfeksiyonu asemptomatik enfeksiyondan kritik hastalığa kadar geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Kritik COVID-19'lu hastalarda, akut solunum sıkıntısı sendromu, çoklu organ yetmezliği gibi yoğun bakımda takip gerektiren klinik durumlar gelişirken, non-kritik hastaların prognozu çok daha iyidir (4, 18). Bu nedenle yoğun bakım ihtiyacı olan hastayı erken tespit etmek, hastalık progrese olmadan zamanında tedavi için kritik ve kritik olmayan hastaları ayırt etmek önemlidir. Sistemik inflamatuvar yanıtın rolü, COVID-19 enfeksiyonunun patofizyolojisinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır; bu bağlamda da birçok çalışmada COVID-19 hastalık şiddetini belirlemede İnterlökin-6, D-dimer, nötrofil/lenfosit oranı, fibrinojen, procalsitonin gibi çeşitli inflamatuvar parametrelerin öngörücü değerine odaklanılmıştır (5-8). CRP; enfeksiyon, travma, doku hasarı, kardiyovasküler hastalık ve diğer inflamatuvar olaylara yanıt olarak artan pozitif bir akut faz reaktanıdır (19). Daha önce COVID-19 hastalarında CRP'nin arttığı ve bu artışın hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). Bir negatif akut faz reaktanı olan albumin ise hastanın beslenme durumunu yansıttığı gibi cerrahi, yanık ve inflamasyon gibi durumlarda da azalır (21). Azalmış serum albumin seviyeleri COVID-19 hastalarında yaygın bir durumdur ve hipoalbumineminin artmış mortalite ile korele olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (9, 22).

CRP/Alb oranı ise; aynı anda konağın hem inflamatuvar yanıtını hem de nutrisyonel durumunu temsil etme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle tek başına CRP ya da tek başına serum albumin düzeyine göre kullanımı daha güvenilir dinamik bir indekstir. Öyle ki, Park ve arkadaşlarının (13) yaptığı bir çalışmada; CRP/albumin oranının, kritik hastalarda 28 günlük mortaliteyi öngörmede tek başına CRP'den daha doğru olduğu gösterilmiştir. CRP/Alb oranı yakın zamanda çeşitli inflamatuvar durumlarda prognostik bir biyobelirteç olarak da tanımlanmıştır (23). Sepsis ve septik şok gibi kritik hastalıklarda mortaliteyi öngörmede yararlı bir index olarak kabul edilmiştir (24). Bununla birlikte, SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki rolüne ilişkin çalışmalar küçük ölçekli ve az sayıdadır (15, 25). Bizim çalışmamızda beklenildiği gibi sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında COVID-19 hastalarında CRP/Alb oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Klinik durumlarına göre hastalarımızı sınıflandırdığımızda CRP/Alb oranı kritik hastalarda belirgin yüksek tespit edildi ve bu hastaların tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görüldü. Sağlık kaynaklarının gereksiz veya uygunsuz kullanımını önlemek için, COVID-19 hastalarında yoğun bakım ihtiyacını belirlemede, CRP/Alb oranının prediktif bir index olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın ana kısıtlılığı retrospektif tasarımı ve tek merkezde yapılmış olmasıdır. Bulgularımızı doğrulamak için daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, CRP/Alb oranı, rutin olarak kullanılabilir pratik, ucuz ve kolay erişilebilir testlerdir. Ve çalışmamız göstermiştir ki; CRP/Alb oranı yoğun bakım ihtiyacı olan kritik

COVID-19 hastalarını ayırt etmede potansiyel bir parametredir. Kritik COVID-19 hastasını erken tespit etmede duyarlılığı ve özgülüğü yüksek olan CRP/Alb oranı; hastaların yoğun bakım ünitesine erken transferinde doktorlara yardımcı bir index olabilir.

Etik onam: Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi etik kuruludan etik onam alındı (Kayıt numarası: 23.08.2021-118/13).

Yazar Katkıları:

Konsept: S.K.

Literatür Tarama: H.K.K.

Tasarım: S.K.

Veri toplama: H.K.K.

Analiz ve yorum: S.K.

Makale yazımı: S.K.

Eleştirel incelenmesi: S.K.

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Araştırma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluşun finansal destek sağlanmamıştır.

Kaynaklar

1. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clin Exp Pediatr. 2020;63(4):119-24.
2. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. N Engl J Med. 2020;382(13):1278-80.
3. 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.
4. 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.
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):791-6.
6. 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;192:3-8.
7. Bi X, Su Z, Yan H, Du J, Wang J, Chen L, et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial Fibrinogen to Albumin Ratio and Platelet count. Platelets. 2020;31(5):674-9.
8. 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.
9. Aziz M, Fatima R, Lee-Smith W, Assaly R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2020;24(1):255.
10. Sayar S, Kurbuz K, Kahraman R, Caliskan Z, Atalay R, Ozturk O, et al. A practical marker to determining acute severe ulcerative colitis: CRP/albumin ratio. North Clin Istanbul. 2020;7(1):49-55.
11. Yang WM, Zhang WH, Ying HQ, Xu YM, Zhang J, Min QH, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. Int Immunopharmacol. 2018;62:293-8.
12. Xu HJ, Ma Y, Deng F, Ju WB, Sun XY, Wang H. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in human malignancies: an updated meta-analysis. Onco Targets Ther. 2017;10:3059-70.
13. Park JE, Chung KS, Song JH, Kim SY, Kim EY, Jung JY, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. J Clin Med. 2018;7(10).
14. El-Shabrawy M, Alsadik ME, El-Shafei M, Abdelmoaty AA, Alazzouni AS, Esawy MM, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein/albumin ratio as predictors of COVID-19 severity and mortality. Egypt J Bronchol. 2021;15(1):1-7.
15. Karakoyun I, Colak A, Turken M, Altin Z, Arslan FD, Iyilikci V, et al. Diagnostic utility of C-reactive protein to albumin ratio as an early warning sign in hospitalized severe COVID-19 patients. Int Immunopharmacol. 2021;91:107285.
16. Kalabin A, Mani VR, Valdivieso SC, Donaldson B. Does C reactive protein/Albumin ratio have prognostic value in patients with COVID-19. J Infect Dev Ctries. 2021;15(8):1086-93.
17. Liang T. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine Compiled According to Clinical Experience. 2020;68.
18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. NEJM. 2020;382(18):1708-20.
19. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C reactive protein (CRP). Treasure Island, FL: StatPearls. 2020.
20. Chen W, Zheng KI, Liu S, Yan Z, Xu C, Qiao Z. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020;19(1):18.
21. Yap FH, Joynt GM, Buckley TA, Wong EL. Association of serum albumin concentration and mortality risk in critically ill patients. Anaesth Intensive Care. 2002;30(2):202-7.
22. Violi F, Cangemi R, Romiti GF, Ceccarelli G, Oliva A, Alessandri F, et al. Is Albumin Predictor of Mortality in COVID-19? Antioxid Redox Signal. 2021;35(2):139-42.
23. Moon JS, Ahn SS, Park YB, Lee SK, Lee SW. C-Reactive Protein to Serum Albumin Ratio Is an Independent Predictor of All-Cause Mortality in Patients with ANCA-Associated Vasculitis. Yonsei Med J. 2018;59(7):865-71.
24. Kaplan M, Duzenli T, Tanoglu A, Cakir Guney B, Onal Tastan Y, Bicer HS. Presepsin:albumin ratio and C-reactive protein:albumin ratio as novel sepsis-based prognostic scores : A retrospective study. Wien Klin Wochenschr. 2020;132(7-8):182-7.
25. Wang X, Xu Y, Huang H, Jiang D, Zhou C, Liao H, et al. An increased pretreatment C-reactive protein-to albumin ratio predicts severe novel corona virus infected pneumonia. Research Square. 2020;5.