

COVID-19 hastalarında kırmızı hücre dağılım genişliği / albümin oranı ve laktat dehidrogenaz düzeyinin prognostik rolü

The prognostic role of red cell distribution width / albumin ratio and lactate dehydrogenase level in patients with COVID-19

Burhan Sami Kalın¹  İhsan Solmaz² 

¹ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Diyarbakır, Türkiye

² Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

ÖZ

Amaç: COVID-19, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır ve en ölümcül pandemik durumlardan birisidir. COVID-19 için prognostik faktörler net olarak belirlenmemiştir. Bu çalışmada, COVID-19 mortalitesi ile kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) / albümin oranı ve laktat dehidrogenaz seviyesi (LDH) arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Mart - Eylül 2020 tarihleri arasında laboratuvar veya klinik ve radyolojik olarak doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastalar, sağ kalanlar ve ölenler olarak iki gruba ayrıldı ve iki grup arasındaki farklılıklar tüm parametreler için analiz edildi. Mortalite açısından bağımsız risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışma, COVID-19 enfeksiyonu doğrulanmış 1900 vaka üzerinde gerçekleştirildi. Ölüm oranı %5 idi. Ölen hastalar, sağ kalanlara kıyasla daha yüksek LDH ve RDW / albümin oranına sahipti (387 [270-545] ve 236 [194-292], p=0.001 ve 8,3 [6,5-9,2] ve 3,4 [3,1-3,9], p=0,001), sırası ile). Lojistik regresyon analizinde RDW/albümin oranı, LDH, serebrovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Sonuç: LDH ve RDW / albümin oranı, COVID-19 hastalarında hastane mortalitesini tahmin etmek için prognostik biyobelirteçler olabilir ancak bu parametrelerin klinik değerlerinin daha fazla çalışma ile doğrulanması gerekir.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, laktat dehidrogenaz, kırmızı hücre dağılım genişliği, albümin, komorbidite

ABSTRACT

Aim: COVID-19 is an infectious disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and one of the deadliest pandemic situation. Prognostic factors for the COVID-19 are not clearly established. Our primary objective is to evaluate the association between the mortality of COVID-19 and red cell distribution width (RDW)/albumin ratio and lactate dehydrogenase level (LDH).

Materials and Methods: The patients with laboratory or clinical and radiological confirmed COVID-19 infection from March to September 2020 were included. Patients were divided into two groups as the survivors and non-survivors and the differences between two groups were analysed for all parameters. Logistic regression analysis was performed to assign the independent risk factors for mortality.

Sorumlu yazar: Burhan Sami Kalın
Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Diyarbakır, Türkiye
E-posta: bskalin@windowslive.com
Başvuru tarihi: 30.04.2021 Kabul tarihi: 03.08.2021

Results: The study was performed in 1900 cases confirmed by COVID-19 infection. Mortality rate was 5%. Non-survivors had higher LDH and RDW/albumin ratio as compared to survivors (387 [270-545] vs. 236[194-292], $p=0.001$ and 8.3 [6.5-9.2] vs. 3.4 [3.1-3.9], $p=0.001$), respectively). In the binary logistic regression analysis, RDW/albumin ratio, LDH, cerebrovascular disease, congestive heart failure and coronary artery disease were found to be independent risk factors for mortality.

Conclusion: LDH and RDW/albumin ratio can be favorable prognostic biomarkers for predicting in hospital mortality in patients with COVID-19 but more studies need to confirm the clinical value associated with illness.

Keywords: COVID-19, lactate dehydrogenase, red cell distribution width, albumin, comorbidity.

GİRİŞ

Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde şiddetli akut solunum sendromu (SARS) benzeri bir hastalığın ortaya çıkmasına neden olan patojen yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak tanımlandı. İlk olarak 2019-nCoV (şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)) olarak adlandırılan virüs tüm dünyaya hızla yayılır iken Dünya Sağlık Örgütü tarafından küresel bir pandemi olarak ilan edildi (1). Tam genomik sekans, Şangay Halk Sağlığı Klinik Merkezi tarafından açıklandı ve yarasalar, SARS-CoV-2 için olası bir bulaş kaynağı olarak kabul edildi. Mart ayı itibarıyla 400.000'den fazla vakanın 18.000'den fazlası ölüm ile sonuçlandı.

SARS-CoV-2'nin neden olduğu koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) ile ilişkili semptomlar, non-spesifik olup asemptomatik bulgulardan şiddetli pnömoniye kadar değişken bir yelpazede gözlenebilir. En sık görülen semptomlar; ateş, ağrı, dispne, hemoptizi, kuru öksürük, halsizlik ve nefes darlığıdır (2, 3). Bu semptomların ortaya çıkması hastalığın prodrom süresine bağlıdır ve 3-5 gün olarak değişmektedir. Semptomların başlangıcından pnömoni gelişimine kadar geçen süre ortalama 7-12 gün olup hastaların %13,8' inde süreç şiddetli olarak atlatılmaktadır (4, 5). Özellikle yaşlılar ve komorbiditeleri olan hastalarda tablo gürültülü seyredir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve obezite önemli risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (6). Bu hasta gruplarında yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) sıkı takip gerektiren ve mortal seyreden ciddi solunum sıkıntıları görülmektedir. YBÜ takibinde en sık görülen komplikasyonlar ise akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), şok, koroner olaylar ve akut böbrek yetmezliği olarak bildirilmiştir (7).

Bu çalışmada, yataklı servis ve YBÜ'lerinde takip ettiğimiz COVID-19 hastalarında kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) / albümin oranı ve LDH (laktat dehidrogenaz) düzeyinin mortalite

üzerinde prognostik değerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mart - Eylül 2020 tarihleri arasında laboratuvar veya klinik ve radyolojik olarak doğrulanmış COVID-19 enfeksiyon tanılı hastalar bu retrospektif çalışmaya dahil edildi. Laboratuvar tarafından doğrulanmış COVID-19 vakaları, nazal ve faringeal sürüntüleri içeren örneklerde ters transkriptaz-polimeraz-zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi ile pozitif sonuç elde edilen hastalar olarak tanımlandı. Hastaların verileri, hastane bilgisayarlarında bulunan elektronik verilerden elde edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, komorbid durumları, hastanede kalış süresi, YBÜ tedavi ihtiyacı, radyolojik tutulum (toraks bilgisayarlı tomografi (BT) veya radyografide akciğer tutulum değerlendirilmesi), tam kan sayımı ve kan biyokimyası, LDH, RDW / albümin oranı, d-dimer, ferritin, C-reaktif protein (CRP) seviyeleri ve mortalite durumu kaydedildi. RDW / albümin oranı gram / desilitre (g/dl) olarak hesaplandı. Bu çalışma için hastanemiz Etik Kurulu tarafından onay alındı (sayı: 2021/676).

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerde normalite değerlendirilmesi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı ve veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak ifade edildi. Değişkenler arasında farklılıkları karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi yapıldı. Kategorik değişkenler ki kare testi veya Fisher'in kesin testi ile analiz edildi ve verier sayı (yüzde) olarak ifade edildi. Mortalite için bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacı ile ikili lojistik regresyon analizi yapıldı. Hastalar ölen ve sağ kalanlar olarak iki gruba ayrıldı ve iki grup arasındaki farklılıklar tüm parametreler için analiz edildi. Regresyon analizlerinin sonuçları olasılıklar oranı (OO) ve % 95 güven aralığı (GA) olarak ifade edildi. Mortalite açısından LDH ve RDW / albümin oranının ayırt etme yeteneği, alıcı işletim karakteristik (ROC) eğri analizi ile

değerlendirildi. 0.05'den küçük bir p değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu varsayıldı. İstatistiksel analizler IBM SPSS 22.0 sürümü kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Bu çalışmaya katılan 1900 hastadan 949'u (%49,9) kadındı. Ortalama yaş 48 (35-61 yaş) yıldı. Hastanede yatış süresi 5 [3-7] gündü. Ölüm oranı %5'idi. 400 (%21,1) hastada hipertansiyon, 204 (%10,7) hastada diabetes mellitus, 179 (% 9,4) hastada koroner arter hastalığı ve 165 (%8,7) hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı vardı. Ölen grupta, sağ kalan gruba göre diabetes mellitus, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve

koroner arter hastalığı tanı oranı daha yüksekti (hepsi için $p < 0,05$). Toraks BT veya radyografide gösterilen akciğer tutulumu olan hasta sayısı 1548'di (%81,5). YBÜ takibi gerektiren hasta sayısı 170'di (%8,9). Beyaz küre (BK), nötrofil, lökosit, hemoglobin, trombosit, CRP, d-dimer, ferritin seviyeleri, toraks BT veya radyografide gösterilen pulmoner tutulum, YBÜ tedavi ihtiyacı ve hastane yatış süresi açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (hepsi için $p > 0,05$). RDW / albümin oranı 3,5 (3,1-4) idi. Ölen hastalar, sağ kalanlara kıyasla daha yüksek LDH ve RDW / albümin oranına sahipti (sırasıyla 387 [270-545] ve 236 [194-292], $p = 0,001$ ve 8,3 [6,5-9,2] ve 3,4 [3,1-3,9], $p = 0,001$). Demografik özellikler Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1. Hastaların genel karakteristik özellikleri.

| Değişkenler | Toplam n=1900 | Sağkalanlar n=1805 | Ölenler n=95 | p |
|---|------------------|-----------------------|-----------------|-------|
| Yaş, (y) | 48 [35-61] | 48 [35-61] | 47 [34-57] | 0,143 |
| Kadın, n(%) | 949(49,9) | 900(49) | 49(51) | 0,968 |
| Komorbidite, n(%) | | | | |
| KAH | 179(9,4) | 156(8,6) | 23(24,2) | 0,001 |
| KBY | 20(1,1) | 17(0,9) | 3(3,2) | 0,074 |
| DM | 204(10,7) | 186(10,3) | 18(18,9) | 0,008 |
| KOAH | 165(8,7) | 157(8,7) | 8(8,4) | 0,926 |
| SVH | 17(0,9) | 13(0,7) | 4(4,2) | 0,008 |
| HT | 400(21,1) | 363(20,1) | 37(38,9) | 0,001 |
| KKY | 20(1,1) | 16(0,9) | 4(4,2) | 0,015 |
| Hastane yatışındaki laboratuvar parametreleri | | | | |
| BK ($10^3/\mu\text{L}$) | 6,1 [4,7-8,1] | 6,1 [4,7-8,1] | 6,3 [4,6-9,5] | 0,516 |
| Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$) | 4 [2,8-5,7] | 4 [2,9-5,7] | 4 [2,8-6,6] | 0,592 |
| Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$) | 1,4 [1-1,9] | 1,4 [1,1-1,9] | 1,4 [1-1,8] | 0,966 |
| Hemoglobin (g/dL) | 14 [12,7-15] | 14 [12,6-15] | 13,5 [12-15] | 0,151 |
| Platelet ($10^3/\mu\text{L}$) | 209 [169-257] | 209 [169-256] | 213 [169-272] | 0,338 |
| RDW / Albumin oranı | 3,5 [3,1-4] | 3,4 [3,1-3,9] | 8,3 [6,5-9,2] | 0,001 |
| LDH (IU/L) | 240 [196-301] | 236 [194-292] | 387 [270-545] | 0,001 |
| Ferritin (ng/ml) | 183 [77-372] | 183 [79-384] | 184 [50-340] | 0,372 |
| D-Dimer (ng/mL) | 171 [111-293] | 170 [110-293] | 190 [118-292] | 0,354 |
| CRP (mg/L) | 17 [4-53] | 17 [3-53] | 16 [4-56] | 0,829 |
| YBÜ ihtiyacı, n(%) | 170(8,9) | 164(9,1) | 6(6,3) | 0,357 |
| Radyolojik tutulum, n(%) | 1548(81,5) | 1473(81,6) | 75(78,9) | 0,516 |
| Yatış süresi (gün) | 5 [3-7] | 5 [3-7] | 5 [3-8] | 0,968 |

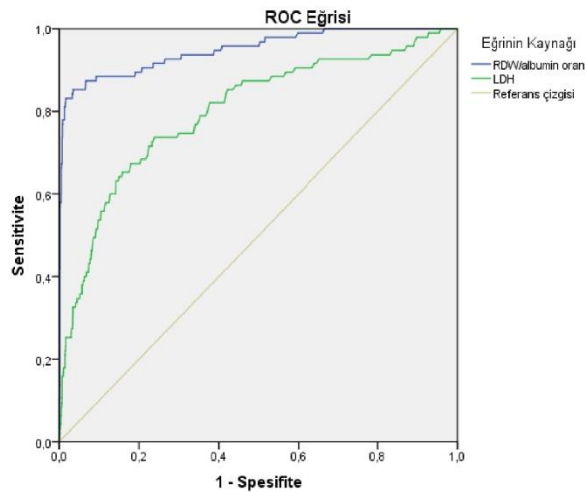
Kısaltmalar= n: sayı, y: yıl, p: olasılık, KAH: koroner arter hastalığı, KBY: kronik böbrek yetmezliği, DM: Diabetes mellitus, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVH: serebrovasküler hastalık, HT: hipertansiyon, KKY: konjestif kalp yetmezliği, BK: beyaz küre, RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği, LDH: laktat dehidrogenaz, CRP: C-reactive protein, YBÜ: yoğun bakım ünitesi.

Tablo-2. Mortalite açısından bağımsız risk faktörlerinin ikili lojistik regresyon ile analizi.

| Değişkenler | OO (95% GA) | p |
|-------------------|---------------------|-------|
| LDH | 1,006 (1,004-1,007) | 0,001 |
| RDW/albumin oranı | 3,69 (3,03-4,484) | 0,001 |
| SVH | 5,405 (1,594-18,18) | 0,007 |
| KKY | 3,584 (1,063-12,04) | 0,039 |
| KAH | 3,03 (1,675-5,464) | 0,001 |
| DM | 1,531 (0,843-2,793) | 0,163 |
| HT | 1,485 (0,877-2,512) | 0,141 |

Kısaltmalar= OO: olasılıklar oranı, GA: güven aralığı, p: olasılık, LDH: laktat dehidrogenaz, RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği, SVH: serebrovasküler hastalık, KKY: konjestif kalp yetmezliği, KAH: koroner arter hastalığı, DM: Diabetes mellitus, HT: hipertansiyon.

İkili lojistik regresyon analizinde RDW / albümin oranı, LDH, serebrovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu (Tablo-2). Şekil-1'de gösterildiği gibi, mortalite tahmini için ROC eğrisi altındaki alan RDW / albümin oranı için; 0,949 (%95 GA: 0,922-0,976, p = 0,001) ve LDH için; 0,799 (%95 GA: 0,748-0,850, p = 0,001) olarak gözlendi. ROC eğrisinde LDH değerinde ve RDW / albümin oranında (sırası ile); %73,7 duyarlılık ve %76 özgüllük ile kesme değeri 294 ve %87,4 duyarlılık ve %93,4 özgüllük ile kesme değeri 4,79 olarak tespit edildi.



Şekil-1. Mortalite açısından LDH ve RDW / albümin oranının ROC eğrisi analizi

TARTIŞMA

Bu çalışmada, RDW / albümin oranı ölen grupta, sağ kalanlara göre daha yüksek değer olarak

tespit edildi. RDW ve albümin ile ilgili literatüre bakıldığında; Yo ve ark. RDW / albümin oranının ARDS hastalarında 60 günlük mortalite ile ilişkili olduğunu ve ölenlerde sağ kalanlara göre ortanca RDW / albümin oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir (%5,9'a karşın %4,7 / g/dl, p <0,001) (8). Chen ve ark. ALB-RDW skorunun, toplum kökenli pnömoni hastalarında 90 günlük mortalitede bağımsız risk faktörü olduğunu tespit etti (9). Albümin üretimde azalma, renal kayıp, sepsis (artmış kılcak geçirgenlik), karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve yetersiz beslenme hipoalbuminemi nedenleri arasındadır. Hastanede yatan kritik ve non-kritik bakım hastalarında ölçülen serum albümini inflamasyonun negatif akut faz reaktanı olarak kabul edilir (10, 11). Çalışmaya dahil edilen olguların hastane kabulünde hipoalbuminemi nedenleri objektif olarak değerlendirilmemekle birlikte kritik hastaların kırılabilirlik durumu yataklı servislere kabul edilen hastalara göre daha ciddi seviyelerde idi.

LDH, dokularda özellikle miyokard ve karaciğerde daha fazla bulunan bir enzim olup doku hasarlanması sırasında hücre dışına salınır. Düzeyinin yükselmesi bağışıklığı baskılanmış hastalarda kötü prognoz olarak kabul edilir. Artmış LDH düzeyi COVID-19 hastalarında da sık tespit edilen bir durumdur (12, 13) ve ayrıca şiddetli influenza (H1N1) (14) ve ARDS (15) hastalarında da mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Han ve ark. LDH'nin, COVID-19 hastalarında şiddetli akciğer hasarının erken tanınması için bir prediktif ajan olarak kullanılabileceğini bildirmiştir (16). Wu ve ark. LDH değerindeki artış veya azalmanın COVID-19 pnömonisinde radyografik olarak

ilerleme veya iyileşmenin belirleyicisi olduğunu ve LDH kesme değerindeki artışın hastalığın ilerlemesini öngörmek için özgüllüğü yüksek iyi bir parametre olduğunu göstermiştir (17). Shi ve ark. COVID-19 hastalarında artmış LDH düzeyinin hastalığın alevlenme göstergesi olarak bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (18). Li ve ark. hastane başvuru sırasında yükselmiş LDH seviyesinin COVID-19 hastalığında ciddiyet ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdi (19). Bu çalışmada ise COVID-19 hastalarında LDH'nin mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve hastane mortalitesini tahmin etmek için LDH'nin kesim değerini 294 U / L olarak gösterdik.

Çalışmamızda serebrovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı mortalite açısından risk faktörleri olarak bulundu. COVID-19 hastalarında yapılan çalışmalarda kardiyak kaynaklı ölüm nedenlerinde aritmiler, kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati suçlanmıştır (20, 21). Virüs, kalp ve akciğerlerde yüksek oranda bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'ye (ACE2) bağlanarak hücre içerisine girer. Enfekte hastalarda pıhtılaşma yollarının aktivasyonuna, proinflamatuvar etkilere ve endotel hücre disfonksiyonuna yol açabilir (22). Sistemik inflamasyon, çoklu organ disfonksiyonu ve kritik hastalığa neden olur ve ciddi enfeksiyonu olan hastalarda mortalite dâhil gelişebilecek kötü prognozlar ile ilişkilendirilir. Mehra ve ark. kalp yetmezliği, kardiyak aritmi ve koroner arter hastalığının, COVID-19 hastalarında mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir (23). COVID-19 komplikasyonları pulmoner veya kardiyovasküler sistemler ile

sınırlı değildir. Akut serebral enfarktlar gibi çeşitli nörolojik belirtileri de içerebilirler. Hiperinflamatuvar durum, immünopatojenite, hiperkoagülasyon ve hipoksemi gibi durumların serebrovasküler hastalığa neden olduğu düşünülmektedir (24). Du ve ark. önceden var olan kardiyovasküler veya serebrovasküler hastalıkların COVID-19 hastalarında mortalite açısından bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir (25).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı yeterli olmasına rağmen retrospektif olarak tek bir merkezde yapılması elde edilen bulguların tüm COVID-19 hastalarına genellenmesini zorlaştırmaktadır.

Sonuç olarak, COVID-19 pnömoni hastalarında, mortalite açısından beş bağımsız risk faktörü belirledik; RDW / albümin oranı, LDH, serebrovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı. RDW / albümin oranı ve LDH, COVID-19 hastalarında erken dönemde hastane mortalitesini tahmin etmek ve daha agresif tedavileri uygulamak için yararlı prognostik biyobelirteçler olabilir. COVID-19 hastalığında literatürde RDW / albümin oranının prognostik değeri hakkında veri bulunmamaktadır. Bu değer gerçekten prognostik önemi olup olmadığını yeterince bilmiyoruz. Çok merkezli çalışmaların RDW / albümin oranının prognostik değerini doğrulaması gerekmektedir.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Novel Coronavirus–China. Available at: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronaviruschina/en/>. Accessed May 01, 2020.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China medical treatment expert group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
3. 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: 497-506.
4. Mission WCJ. Report of the who-china joint mission on coronavirus disease 2019 (Covid-19). (World Health Organization) Retrieved 2020; 8: 1-40. Available at: [https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)). Accessed May 01, 2020.
5. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475- 81.
6. 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* 2020; 323: 1061-9.

7. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 506-17.
8. Yoo JW, Ju S, Lee SJ, Cho YJ, Lee JD, Kim HC. Red cell distribution width/albumin ratio is associated with 60-day mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Infect Dis (Lond)*. 2020 Apr; 52 (4): 266-70.
9. Chen L, Lu XY, Zhu CQ. Prognostic value of albumin-red cell distribution width score in patients with severe community-acquired pneumonia. *Ann Palliat Med*. 2020 May; 9 (3): 759-65.
10. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999; 340 (6): 448–54.
11. Lee JH, Kim J, Kim K, Jo YH, Rhee J, Kim TY, et al. Albumin and C-reactive protein have prognostic significance in patients with community-acquired pneumonia. *J Crit Care*. 2011; 26 (3): 287–94.
12. Alsolamy S. Middle East respiratory syndrome: knowledge to date. *Crit Care Med*. 2015; 43 (6): 1283–90.
13. Al Ghamdi M, Alghamdi KM, Ghandoori Y, Alzahrani A, Salah F, Alsulami A, et al. Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia. *BMC Infect Dis*. 2016; 16 (1): 174.
14. Choi KW, Chau TN, Tsang O, Tso E, Chiu MC, Tong WL, et al. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ann Intern Med*. 2003; 139 (9): 715–23.
15. Xi X, Xu Y, Jiang L, Li A, Duan J, Du B, et al. Hospitalized adult patients with 2009 influenza A (H1N1) in Beijing, China: risk factors for hospital mortality. *BMC Infect Dis*. 2010; 10 (1): 256.
16. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 24; 12 (12): 11245-58.
17. Wu MY, Yao L, Wang Y, Zhu XY, Wang XF, Tang PJ, et al. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Respir Res*. 2020 Jul 6; 21 (1): 171.
18. Shi J, Li Y, Zhou X, Zhang Q, Ye X, Wu Z, et al. Lactate dehydrogenase and susceptibility to deterioration of mild COVID-19 patients: a multicenter nested case-control study. *BMC Med*. 2020 Jun 3; 18 (1): 168.
19. Li C, Ye J, Chen Q, Hu W, Wang L, Fan Y, et al. Elevated Lactate Dehydrogenase (LDH) level as an independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020 Aug 14; 12 (15): 15670-81.
20. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May; 46 (5): 846-8.
21. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul; 5 (7): 802–10.
22. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 274-81.
23. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18; 382 (25): e102.
24. Fan H, Tang X, Song Y, Liu P, Chen Y. Influence of COVID-19 on Cerebrovascular Disease and its Possible Mechanism. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 May 28; 16: 1359-67.
25. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020 May 7; 55 (5): 2000524.