

# Gambaran Radiografi Toraks Sebagai Prediktor Outcome Pasien COVID-19

Bekti Safarini<sup>1</sup>, Dria Anggraeny Sutikno<sup>1</sup>, Dewi Intisari<sup>2</sup>

## Abstrak

COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) merupakan penyakit infeksi paru disebabkan oleh SARS-CoV-2. Pemeriksaan radiografi toraks kasus COVID-19 digunakan untuk menegakkan diagnosis dan monitoring terapi. **Tujuan:** Mengevaluasi hasil pemeriksaan radiografi toraks pada kasus COVID-19 sebagai prediktor *outcome* pasien setelah perawatan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. **Metode:** Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan desain *retrospective* menggunakan data rekam medis dari Januari sampai Desember 2021. Hasil pemeriksaan radiografi toraks dianalisis menggunakan sistem *Brixia Score* dengan skor maksimal 18. *Outcome* pasien COVID-19 dikategorikan menjadi pasien sembuh atau meninggal. Analisis data menggunakan *ROC curve* untuk menentukan *cut-off point*. **Hasil:** Studi ini menunjukkan dari 47 pasien (usia rerata 43±14 tahun) didapatkan pasien sembuh 39 orang (81%) dan pasien meninggal 9 orang (19%). Kadar leukosit, D-dimer, Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), dan *Brixia score* secara signifikan lebih tinggi pada pasien meninggal ( $p < 0,05$ ). Nilai sensitifitas dan spesifisitas prediktor jumlah leukosit (83%, 61%), D-dimer (83%, 84%), NLR (83%, 82%), dan *Brixia score* (83%, 79%). **Simpulan:** Peningkatan kadar leukosit, D-dimer, NLR, dan *Brixia Score* dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pasien setelah perawatan di rumah sakit.

**Kata kunci:** *Brixia score*, COVID-19, radiografi toraks

## Abstract

COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) is a pulmonary infection disease caused by SARS-CoV-2. Chest radiographic examination of COVID-19 cases performed to make a diagnosis and monitor therapy. **Objective:** To evaluated the results of chest radiography examination in COVID-19 cases as a predictor of patient outcome after treatment at the Sultan Agung Islamic Hospital in Semarang. **Methods:** This research was an observational analytic study with a retrospective design using medical record data from January until December 2021. The results of chest radiographs were analyzed using the *Brixia Score* system with a maximum score of 18. Outcomes of COVID-19 patients were described as recovered patients or died. Data analysis uses the *ROC curve* to determine the cut-off point. **Results:** This study showed that out of 47 patients (43±14 years old), 39 patients (81%) recovered and nine patients died (19%). The levels of leukocytes, D-dimer, Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), and *Brixia scores* were significantly higher in dead patients ( $p < 0.05$ ). Sensitivity and specificity values predictor of leukocyte count (83%, 61%), D-dimer (83%, 84%), NLR (83%, 82%), and *Brixia score* (83%, 79%), respectively. **Conclusion:** Increased levels of leukocytes, D-dimer, NLR, and *Brixia Score* can be used as a predictor of patient mortality after hospitalization.

**Keywords:** *Brixia score*, COVID-19, thoracic radiograph

**Afiliasi penulis:** <sup>1</sup>Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Indonesia. <sup>2</sup>Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Indonesia.

**Korespondensi:** Dewi Intisari, Email: dew.intisari@gmail.com

## PENDAHULUAN

COVID-19 (*Corona virus Disease 2019*) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus corona varian baru yaitu SARS-CoV-2. Virus ini menyebabkan pandemi COVID-19, menyebar secara luas dan

serempak, menyerang tubuh manusia terutama pada saluran napas.<sup>1,2</sup> Masa inkubasi rerata SARS-CoV-2 adalah 5 hari (2-14 hari). Orang yang tertular virus SARS-CoV-2 akan menunjukkan gejala dalam waktu 12 hari setelah terinfeksi (8-16 hari). Penularan terutama terjadi dari orang yang terinfeksi, namun belum menunjukkan gejala (presimptomatik). Pasien terinfeksi yang tidak menunjukkan gejala (asimptomatik) dapat berkontribusi terhadap transmisi penyakit.<sup>3,4</sup>

Pasien yang terinfeksi virus COVID-19 dapat menunjukkan kondisi tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang, gejala berat, atau kritis. Gejala ringan ditandai dengan demam, batuk, kelemahan, anoreksia, napas pendek, dan mialgia. Pasien dengan gejala sedang menunjukkan gejala demam, batuk, sesak, dan napas cepat. Gejala berat ditandai dengan gejala sedang ditambah dengan gejala laju pernapasan meningkat >30x/menit, tanda gangguan pernapasan berat, dengan saturasi/kadar oksigen dalam darah <93%. Pasien kritis menunjukkan gejala ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), sepsis, atau syok sepsis.<sup>5,6</sup> Pasien COVID-19 biasanya menunjukkan gejala ringan dan dapat sembuh setelah 2-3 minggu. Sebagian kecil pasien yang terinfeksi akan berkembang menjadi gejala berat dengan ARDS. Ada lebih dari 10% kasus berat akan mengalami perburukan dalam jangka waktu yang pendek dan dapat meninggal karena kegagalan organ multipel.<sup>7</sup>

Pemeriksaan penunjang baku emas untuk diagnosis infeksi SARS-CoV-2 adalah RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*). Pemeriksaan RT-PCR memiliki spesifisitas yang tinggi dalam menegakkan diagnosis, namun pemeriksaan ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu tidak secara umum tersedia, membutuhkan waktu pemeriksaan yang panjang dan nilai sensitifitas yang bervariasi.<sup>8,9</sup>

Pemeriksaan radiografi merupakan pemeriksaan pelengkap dalam men-screening pasien suspek COVID-19 dan berpotensi mempercepat diagnosis dibandingkan RT-PCR. Pemeriksaan radiografi toraks memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang terbatas dalam mengidentifikasi pasien dengan infeksi SARS-

CoV-2, namun dapat membantu mengidentifikasi pasien dengan penyakit COVID-19. Beberapa penelitian menunjukkan derajat keparahan penyakit pada pemeriksaan radiografi toraks infeksi SARS-CoV-2 berhubungan erat dengan *outcome* pasien. *Outcome* pasien termasuk kebutuhan perawatan ICU dan kematian. Beberapa literatur menunjukkan sistem skoring untuk menilai derajat keparahan infeksi SARS-CoV-2. Sistem skoring yang paling sering digunakan adalah *Brixia score*.<sup>10</sup> Pemeriksaan laboratorium hematologi juga dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas dan *outcome* pasien COVID-19.<sup>11,12</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hasil pemeriksaan radiografi toraks menggunakan sistem *Brixia score* pada pasien COVID-19 sebagai prediktor *outcome* pasien setelah perawatan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian ini juga melihat hasil pemeriksaan laboratorium hematologi sebagai prediktor derajat keparahan COVID-19 dan *outcome* pasien.

## METODE

Penelitian ini adalah studi analitik observasional dengan desain *retrospective* yang dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dari Januari sampai Desember 2021. Data diambil berdasarkan catatan rekam medis pasien. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Januari sampai Desember 2021.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah: pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Januari sampai Desember 2021, hasil pemeriksaan PCR positif terinfeksi virus SARS-CoV-2. Kriteria eksklusi adalah: pasien positif COVID-19 dengan pemeriksaan penunjang lain selain pemeriksaan PCR.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah: usia pasien, lama perawatan, hemoglobin, leukosit, CRP, D-dimer, SpO<sub>2</sub>, NLR, HbA<sub>1c</sub>, dan derajat keparahan COVID-19 berdasarkan *Brixia score*. Hasil pemeriksaan radiografi toraks dianalisis menggunakan

sistem *Brixia Score* dengan skor maksimal 18. Variabel terikat adalah *outcome* pasien COVID-19 dikategorikan menjadi pasien sembuh atau meninggal.

Sistem penilaian radiografi toraks menggunakan *Brixia Score* yang dikembangkan oleh Borghesi dan Maroldi. Penentuan skor dibagi menjadi dua langkah:

- Langkah pertama, pemeriksaan radiografi toraks yang diambil secara posteroanterior atau anteroposterior dibagi menjadi enam zona:
  - Zona atas (A dan D); posisinya di atas dinding inferior aortic arch
  - Zona tengah (B dan E); posisinya di bawah zona atas dan di atas dinding inferior dari vena pulmonalis inferior kanan (struktur hilus)
  - Zona bawah (C dan F); posisinya di bawah dinding inferior dari vena pulmonalis inferior kanan (basis paru)
- Langkah kedua, setiap zona akan diberikan skor berdasarkan kelainan paru yang ditemukan, dengan kriteria:
  - 0 ; tidak ada kelainan paru
  - 1 ; infiltrat intersisial
  - 2 ; infiltrate intersisial dan alveolar (dominan intersisial)
  - 3 ; infiltrate intersisial dan alveolar (dominan alveolar)

*Brixia Score* didapatkan dari hasil akumulasi skor dari enam zona paru. Gambaran radiografi toraks lain seperti efusi pleura dan pelebaran pembuluh darah paru tidak dimasukkan ke dalam system skor, tetapi tetap dituliskan dalam laporan hasil pemeriksaan.<sup>13</sup>

Data hasil pemeriksaan penunjang dikumpulkan, kemudian dianalisis menggunakan kurva ROC untuk menentukan titik *cut-off* untuk memprediksi mortalitas pasien. Penelitian dilaksanakan setelah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSI Sultan Agung Nomor. 148/KEPK-RSISA/XI/2022.

## HASIL

Ada 48 pasien pasien terkonfirmasi COVID-19 masuk dalam penelitian ini. Pasien dikategorikan menjadi 2 kelompok yaitu pasien sembuh (39 pasien) dan meninggal (9 pasien). Data karakteristik pasien ditunjukkan pada tabel 1. Terdapat perbedaan signifikan pada karakteristik lama perawatan pada kedua kelompok.

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

Karakteristik	Hidup(n=38) (81%)	Meninggal(n=9) (19%)	p
<b>Usia</b>			
18-59	36 (77%)	7 (15%)	0.547 <sup>a</sup>
≥ 60	2 (4%)	2 ( 4%)	
<b>Jenis kelamin</b>			
Perempuan	19 (42%)	3 ( 5%)	0.368 <sup>a</sup>
Laki-laki	19 (40%)	6 (13%)	
<b>Lama perawatan</b>			
<14 hari	32 (69%)	8 (17%)	0.001 <sup>a</sup>
≥14 hari	6 (12%)	1 ( 2%)	
<b>Komorbid</b>			
Ada komorbid	10 (21%)	4 ( 8%)	0.285 <sup>a</sup>
Tidak ada komorbid	28 (61%)	5 (10%)	

<sup>a</sup> Chi-square

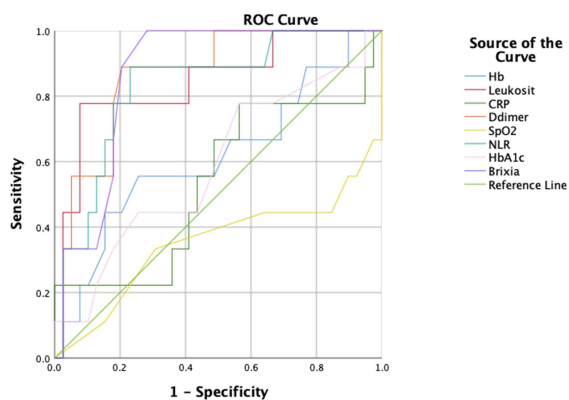
Hasil pemeriksaan laboratorium hematologi dan pemeriksaan radiologi menggunakan sistem *Brixia score* ditunjukkan pada tabel 2. Rerata jumlah leukosit, D-dimer, NLR, dan *Brixia score* secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang meninggal dibandingkan pasien hidup ( $p < 0.05$ ).

**Tabel 2.** Variabel laboratorium dan *Brixia score* pada pasien COVID-19.

Variabel	Hidup (n=38) (81%)	Meninggal (n=9) (19%)	P
Hemoglobin (g/dl)	13.83±0.28	14.44±0.58	0.337 <sup>b</sup>
Leukosit (/ $\mu$ L)	7.04±0.39	16.56±3.06	0.001 <sup>c</sup>
CRP (mg/L)	36.64±7.55	89.94±48.10	0.685 <sup>c</sup>
D-dimer (mg/L)	0.58±0.94	3.18±1.34	0.004 <sup>c</sup>
SpO2 (%)	97.18±0.43	91.00±3.43	0.187 <sup>c</sup>
NLR	3.74±0.53	10.29±2.16	0.001 <sup>c</sup>
HbA1c (%)	7.66±1.64	5.75±0.56	0.903 <sup>c</sup>
<i>Brixia score</i>	3.74±0.58	8.33±0.89	0.001 <sup>c</sup>

<sup>b</sup>Uji t tidak berpasangan, <sup>c</sup>Uji Mann-Whitney, CRP: C-Reactive Protein, SpO2: Saturasi oksigen, NLR: Neutrophils Lymphocyte Ratio, HbA1c: Hemoglobin A1c

Hasil analisis kurva ROC ditunjukkan pada gambar 1. Kurva ROC hasil pemeriksaan laboratorium hematologi dan *Brixia score* menunjukkan area di bawah kurva lebih dari 50%. Nilai tersebut menunjukkan bahwa variable bebas dapat digunakan sebagai prediktor *outcome* pasien COVID-19. Prediktor jumlah leukosit, D-dimer, NLR, dan *Brixia score* secara signifikan berpengaruh terhadap *outcome* pasien ( $p < 0.05$ ). Nilai sensitifitas dan spesifisitas prediktor jumlah leukosit (83%, 61%), D-dimer (83%, 84%), NLR (83%, 82%), dan *Brixia score* (83%, 79%).



**Gambar 1.** Analisis kurva ROC dengan Variabel Hemoglobin, Leukosit, CRP, D-dimer, SpO2, NLR, HbA1c, dan *Brixia score*

## PEMBAHASAN

Kadar leukosit pada pasien COVID-19 dapat memprediksi derajat keparahan penyakit. Studi menunjukkan pasien dengan klinis berat memiliki kadar granulosit yang lebih rendah bila dibandingkan dengan pasien klinis ringan. Kadar limfosit di dalam darah berhubungan secara terbalik dengan derajat keparahan penyakit. Hasil studi meta-analisis mengindikasikan bahwa terdapat penurunan signifikan total limfosit, sel T CD4+ dan CD8+, sel B, dan sel NK pada pasien COVID-19 derajat berat bila dibandingkan kasus sedang atau ringan. Sedangkan jumlah basophil dan neutrophil ditemukan meningkat pada kasus berat. Pada pasien COVID-19 dapat terjadi peningkatan NLR (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*) yang meningkatkan insidensi ARDS dan kebutuhan ventilasi mekanik.<sup>12,14</sup>

Respon imun pada penyakit COVID-19 belum sepenuhnya diketahui. Menurut penelitian Mudatsir *et al.* (2021) kadar leukosit dan neutrofil meningkat, tetapi terjadi penurunan limfosit pada kasus berat. Sebagian besar studi menunjukkan kasus leukopenia lebih sering ditemukan pada pasien COVID-19. Leukositosis pada pasien COVID-19 dapat disebabkan karena badai sitokin yang menunjukkan adanya reaksi berlebih sistem imun. Pada kondisi badai sitokin, leukosit dapat bereaksi secara berlebihan dan dapat melepaskan sitokin dalam kadar yang tinggi.<sup>14</sup> Wang *et al.* (2020) melaporkan bahwa terjadi hiperfungsi sel T CD4+ dan CD8+ yang berhubungan dengan patogenesis infeksi SARS-CoV-2 pada kasus berat.<sup>7</sup> Studi meta-analisis Yamada *et al.* (2020) menunjukkan peningkatan leukosit dapat memprediksi outcome yang buruk pada pasien COVID-19.<sup>15</sup> Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang menunjukkan kadar leukosit dan NLR lebih tinggi pada kelompok pasien meninggal dibandingkan kelompok pasien sembuh. Nilai sensitifitas dan spesifisitas prediktor jumlah leukosit dan NLR adalah 83%, 61% dan 83%, 82%.

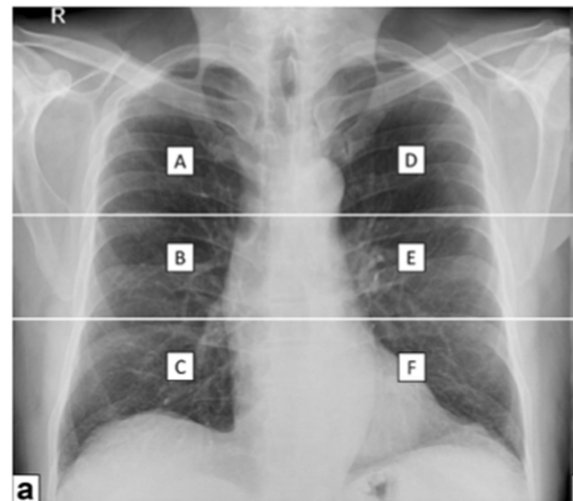
Pasien COVID-19 yang meninggal menunjukkan peningkatan kadar CRP dibandingkan kelompok sehat, walaupun tidak bermakna secara signifikan. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya, dimana kadar CRP sebagai marker inflamasi ditemukan meningkat pada pasien COVID-19 derajat berat. Peningkatan

kadar CRP berhubungan secara terbalik dengan outcome pasien COVID-19.<sup>12,14</sup> Disregulasi sitokin pro-inflamasi dan kemokin atau disebut sebagai badai sitokin dapat terjadi pada COVID-19 derajat berat. Respon sitokin pro-inflamasi atau kemokin yang kuat pada infeksi virus SARS-CoV-2 dapat menginduksi apoptosis sel epitel paru dan sel endotel. Sitokin inflamasi akan menginduksi infiltrasi sel inflamasi dan dapat menyebabkan apoptosis sel epitel alveolar dan sel epitel jalan napas. Apoptosis sel epitel dan sel endotel dapat merusak barrier mikrovaskular paru dan menyebabkan *leakage* vaskular dan edema alveolar. Hal ini akan mengakibatkan komplikasi berupa ARDS. Mediator inflamasi berperan penting dalam pathogenesis COVID-19 derajat berat. CRP merupakan protein fase akut yang dicetuskan oleh pelepasan sitokin. CRP dapat digunakan sebagai faktor prediktif gagal napas pada pasien COVID-19 dan dapat bermanfaat untuk mengantisipasi penyakit berat.<sup>15,16</sup> Penelitian ini menunjukkan kadar CRP yang lebih tinggi pada pasien meninggal, namun tidak bermakna secara signifikan.

Marker trombosis merupakan faktor prediktor penting terhadap *outcome* COVID-19. Peningkatan D-dimer terjadi akibat pembentukan thrombin berlebih dan fibrinolysis yang berhubungan dengan prognosis buruk COVID-19. Peningkatan D-dimer menunjukkan adanya tromboemboli vena yang dapat menyebabkan gangguan ventilasi dan perfusi perifer. Beberapa peneliti menggunakan D-dimer untuk kepentingan triase pasien.<sup>12,14</sup> D-dimer ditemukan meningkat pada pasien meninggal bila dibandingkan dengan pasien sembuh dengan nilai sensitifitas dan spesifisitas D-dimer 83% dan 84%.

Sistem Brixia score menilai 6 regio paru-paru yang dibagi oleh 2 garis khayal. Garis pertama dari dinding inferior arkus aorta dan garis kedua setinggi vena pulmonalis inferior dekstra. Radiologis akan menilai dari 0-3 berdasarkan tingkat keparahan lesi. Skor 0 : tidak ada abnormalitas paru, 1 : infiltrate intersisial, 2 : infiltrate intersisial dan alveolar (dominan intersisial), dan 3 : infiltrate intersisial dan alveolar

(dominan alveolar). Total skor dijumlahkan dengan skor minimal 0 dan skor maksimal 18. Kelainan lain berupa efusi pleura dan pelebaran pembuluh darah pulmonal tidak dinilai pada *Brixia score*.<sup>17</sup>



**Gambar 1.** Pembagian regio lapang paru menggunakan sistem *Brixia score*.<sup>18</sup>

Identifikasi pasien COVID-19 yang memiliki risiko tinggi perburukan sangat penting dalam menentukan terapi. Tingkat keparahan hasil radiografi toraks dapat dinilai secara cepat dan akurat, salah satunya menggunakan sistem *Brixia score*. Skor yang tinggi berhubungan erat dengan perawatan pasien di ruang ICU atau kematian dalam waktu 60 hari setelah diagnosis COVID-19. Opasifikasi 76%-100% pada radiografi berkaitan dengan perawatan ICU atau kematian sekitar 3-4 kali lebih tinggi bila dibandingkan opasifikasi 0%-25%. Derajat keparahan radiografi toraks dapat digunakan sebagai prediksi kebutuhan perawatan ICU atau mortalitas pasien.<sup>10,19</sup>

*Brixia score* dapat dengan mudah digunakan dalam menilai pemeriksaan radiografi toraks pasien COVID-19. Hasil *Brixia score* berhubungan erat dengan keparahan penyakit dan outcome pasien. *Brixia score* dapat mendukung pengambilan keputusan klinis pada pasien COVID-19 dengan kondisi sedang berat. Penelitian sebelumnya menunjukkan *Brixia score* dapat dimasukkan dalam model prognostik yang

sangat penting dalam kondisi keterbatasan sumber daya.<sup>18,20</sup> Nilai sensitifitas dan spesifisitas sistem *Brixia score* dalam memprediksi outcome pasien sebesar 83% dan 79%.

## SIMPULAN

Pemeriksaan radiografi toraks melalui penilaian sistem *Brixia score*, jumlah leukosit, NLR, dan D-dimer dapat menjadi prediktor *outcome* pasien COVID-19 setelah perawatan di rumah sakit.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, *et al.* COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Sig Transduct Target Ther.* 2020 Jul 25;5(1):128.
2. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MenKes/413/2020 Tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus Disease 2019 (Covid-19). *MenKes/413/2020.* 2020;2019:207.
3. Çalica Utku A, Budak G, Karabay O, Güçlü E, Okan HD, Vatan A. Main symptoms in patients presenting in the COVID-19 period. *Scott Med J.* 2020 Nov;65(4):127–32.
4. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Science Translational Medicine.* 2020;12(546):1–6.
5. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine and International Health.* 2020;25(3):278–80.
6. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2020;57(6):365–88.
7. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, *et al.* The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight.* 2020;5(10):1–11.
8. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, Athipanyasilp N, Sirijatuphat R, Chayakulkeeree M, *et al.* Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virology.* 2020 Dec;17(1):177.
9. Balbi M, Caroli A, Corsi A, Milanese G, Surace A, Di Marco F, *et al.* Chest X-ray for predicting mortality and the need for ventilatory support in COVID-19 patients presenting to the emergency department. *European Radiology.* 2021; 31 (4): 1999–2012.
10. Au-Yong I, Higashi Y, Giannotti E, Fogarty A, Morling JR, Grainge M, *et al.* Erratum: Chest Radiograph Scoring Alone or Combined with Other Risk Scores for Predicting Outcomes in COVID-19. *Radiology.* 2022;302(2):E11.
11. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2020 Aug 17;57(6):389–99.
12. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, *et al.* Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in Medical Virology.* 2021;31(1):1–10.
13. Yanti B, Hayatun U. Peran pemeriksaan radiologis pada diagnosis Coronavirus disease 2019. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala.* 2020; 20 (1):53–7.
14. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, *et al.* Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000 Research.* 2021;9:1107.
15. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, Chopra N, Mikami T, Miyashita H, *et al.* Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clinica Chimica Acta.* 2020;509:235–43.
16. Mosquera-Sulbaran JA, Pedreañez A, Carrero Y, Callejas D. C-reactive protein as an effector molecule in COVID-19 pathogenesis. *Rev Med Virol.* 2021 Nov;31(6):e2221.

17. Setiawati R, Widyoningroem A, Handarini T, Hayati F, Basja AT, Surya ARD, *et al.* Modified chest X-ray scoring system in evaluating severity of COVID-19 patient in dr. Soetomo general hospital Surabaya, Indonesia. *International Journal of General Medicine.* 2021;14:2407–12.
18. Maroldi R, Rondi P, Agazzi GM, Ravanelli M, Borghesi A, Farina D. Which role for chest x-ray score in predicting the outcome in COVID-19 pneumonia? *European Radiology.* 2021; 31 (6): 4016–22.
19. Borghesi A, Golemi S, Scrimieri A, Nicosia CMC, Zigliani A, Farina D, *et al.* Chest X-ray versus chest computed tomography for outcome prediction in hospitalized patients with COVID-19. *Radiol med.* 2022 Mar;127(3):305–8.
20. Nukovic JA, Opancina V, Zdravkovic N, Prodanovic N, Pejicic A, Opancina M, *et al.* Brixia Chest X-ray Score, Laboratory Parameters and Vaccination Status for Prediction of Mortality in COVID-19 Hospitalized Patients. *Diagnostics.* 2023 Jun 20;13(12):2122.