

## **C-Reactive Protein dan D-Dimer sebagai Prediktor Mortalitas Pasien COVID-19** **C-Reactive Protein and D-Dimer as predictors of mortality in COVID-19 patients**

**Raynaldo E. D. Togas,<sup>1</sup> Mordekhai L. Laihad,<sup>2</sup> Diana C. Lalenoh<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: raynaldotogas01@gmail.com

Received: January 10, 2023; Accepted: July 25, 2023; Published online: July 28, 2023

**Abstract:** High mortality rate of COVID-19 patients is caused by cytokine storms which worsen the condition of COVID-19 patients, so that COVID-19 infection is associated with an inflammatory and prothrombotic state. C-reactive protein (CRP), which is a marker of inflammation, and also D-dimer, which is a marker of coagulation, have increased in relation to the severity of COVID-19 disease. This study aimed to determine whether inflammatory markers (CRP) and coagulation profiles (D-dimer) could be used as predictors of mortality in COVID-19 patients. This was a literature review study by searching three databases, namely Pubmed, Scienedirect, and Google Scholar. The results obtained 11 literatures with a total sample of 6,440 COVID-19 patients with CRP and/or D-dimer marker test results. Six of seven literatures showed significant results that increased CRP level was a predictor of mortality in COVID-19 patients, and six of the six *literatures* showed significant results that increased D-dimer level was a predictor of mortality in COVID-19 patients. In conclusion, CRP and D-dimer can be used as predictors of mortality in COVID-19 patients

**Keywords:** COVID-19; C-reactive protein; D-dimer; predictor of mortality; cytokine storms

**Abstrak:** Tingginya angka mortalitas pasien COVID-19 disebabkan oleh badai sitokin yang meningkatkan perburukan kondisi pasien COVID-19 sehingga infeksi COVID-19 dikaitkan dengan keadaan inflamasi dan protrombotik. *C-reactive protein* (CRP) yang merupakan penanda inflamasi dan juga D-dimer yang merupakan penanda koagulasi mengalami peningkatan terkait dengan derajat beratnya penyakit COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah penanda inflamasi (CRP) dan profil koagulasi (D-dimer) dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pasien COVID-19. Metode penelitian ialah suatu *literature review* dengan pencarian menggunakan tiga *database*, yaitu *Pubmed*, *Scienedirect*, dan *Google Scholar*. Hasil penelitian mendapatkan 11 literatur dengan jumlah sampel penelitian 6440 pasien COVID-19 serta hasil tes penanda CRP dan atau D-dimer. Enam dari tujuh literatur memiliki hasil bermakna bahwa peningkatan kadar CRP sebagai prediktor mortalitas pasien COVID-19, dan enam dari enam literatur memiliki hasil bermakna bahwa peningkatan kadar D-dimer sebagai prediktor mortalitas pasien COVID-19. Simpulan penelitian ini ialah CRP dan D-dimer dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pasien COVID-19.

**Kata kunci:** COVID-19; *C-reactive protein*; D-dimer; prediktor mortalitas; badai sitokin

## PENDAHULUAN

*Coronavirus disease 2019* (COVID-19) atau sebelumnya dikenal sebagai 2019-nCoV adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 (*Severe acute Respiratory Syndrome Coronavirusi-2*).<sup>1</sup> Transmisi COVID-19 dapat melalui inhalasi udara atau kontak dengan droplet orang yang terinfeksi baik secara langsung, maupun tidak langsung dengan masa inkubasi selama 2 sampai 14 hari. Orang yang terinfeksi bisa tidak memiliki gejala (asimtomatik), namun gejala yang biasanya dialami antara lain demam, batuk, sakit tenggorokan, sesak nafas, kelelahan, dan malaise. Pada individu lanjut usia atau menyandang komorbiditas yang terinfeksi dapat memperburuk penyakit COVID-19 dengan berkembang menjadi pneumonia, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), dan *multiple organ failure* (MOF).<sup>2,3</sup>

Penyakit ini pertama kali ditemukan di kota Wuhan, provinsi Hubei, China pada Desember 2019.<sup>1</sup> Pada 30 Januari 2020, *World Health Organization* (WHO) mengumumkan wabah COVID-19 sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD)/ *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC), kemudian WHO mengumumkan wabah COVID-19 sebagai pandemi pada 11 Maret 2020.<sup>4</sup> Pada 2 Oktober 2022 jumlah kasus global terkonfirmasi COVID-19 tercatat 617.912.451 kasus dengan jumlah kematian 6.546.546 kasus.<sup>5</sup> Jumlah kasus yang terkonfirmasi di Amerika Serikat pada 28 September 2022 sebanyak 96.219.527 kasus dengan jumlah kematian 1.054.855 kasus.<sup>6</sup> Jumlah kasus di Indonesia terkonfirmasi 6.433.263 kasus dengan jumlah kematian 158.122 kasus, dan data untuk jumlah kasus Sulawesi Utara terkonfirmasi sebanyak 53.205 kasus dengan jumlah kematian 1.220 kasus.<sup>5,7</sup>

Li et al<sup>8</sup> menyatakan bahwa mortalitas bervariasi secara bermakna di antara masing-masing negara/wilayah. Pasien lanjut usia dengan komorbiditas seperti obesitas, diabetes melitus, penyakit paru kronis, penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal kronis, penyakit hati kronis, dan kondisi neoplastik memiliki risiko terkena penyakit COVID-19 derajat berat dan komplikasi terkait. Komplikasi yang paling umum dari penyakit COVID-19 yang parah ialah kemunduran klinis yang progresif atau perburukan tiba-tiba yang menyebabkan ARDS dan/atau MOF hingga menyebabkan kematian.<sup>9</sup>

Badai sitokin merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas akibat ARDS dan MOF.<sup>10</sup> Liu et al<sup>11</sup> berpendapat bahwa respon inflamasi memainkan peran penting dalam COVID-19, dan inflamasi badai sitokin meningkatkan perburukan COVID-19. Henderson et al<sup>12</sup> juga berpendapat bahwa hiperinflamasi dan penyakit multiorgan muncul melalui pelepasan sitokin berlebihan dari aktivasi sistem imunitas yang tidak terkontrol.

Infeksi COVID-19 dikaitkan dengan keadaan inflamasi dan protrombotik.<sup>13</sup> *C-reactive protein* (CRP) dan D-dimer merupakan penanda inflamasi dan koagulasi secara berurutan yang mengalami peningkatan terkait dengan derajat beratnya penyakit COVID-19. Penelitian yang dilakukan Suri et al<sup>14</sup> melaporkan bahwa kadar CRP serum, interleukin-6, dan D-dimer pada pasien yang tidak bertahan hidup secara bermakna lebih tinggi daripada pasien yang masih bertahan hidup. Laporan dan penelitian mengenai keterkaitan CRP dan D-dimer dengan mortalitas COVID-19 di Indonesia masih sangat kurang. Hal ini mendorong penulis untuk menelusuri lebih lanjut mengenai peran CRP dan D-dimer sebagai prediktor mortalitas COVID-19 yaitu mengenai penggunaan penanda inflamasi (CRP) dan profil koagulasi (D-dimer) sebagai prediktor mortalitas pasien COVID-19, dan pengaruh kadar CRP atau D-dimer terhadap penggunaan *ventilator* dan *length of stay* (LOS).

## METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan ialah *literature review* dengan merangkum secara menyeluruh beberapa penelitian yang telah dipilih berdasarkan topik tertentu. Pencarian data dilakukan dengan menggunakan tiga database yaitu *Pubmed*, *Scencedirect*, dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan dalam Bahasa Inggris, yakni “COVID 19 OR SARS-CoV-2” AND “C-reactive protein cut-off OR D-dimer cut-off” AND “Mortality Rate”.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini yaitu pasien yang didiagnosis COVID-19 dengan

PCR/RT-PCR dan melakukan tes darah CRP dan atau D-dimer, dengan *outcome* mortalitas, jurnal dengan bahasa Inggris yang dipublikasi dari tahun 2020-2022. Adapun kriteria eksklusi yaitu pasien COVID-19 yang mengalami infeksi sekunder, dan jurnal tidak *full text*.

## HASIL PENELITIAN

Hasil pencarian artikel sesuai kata kunci dan tahun mendapatkan pada Pubmed 115 artikel, Scencedirect 1.575 artikel, dan Google Scholar 7.860 artikel. Setelah diidentifikasi dan dievaluasi literatur yang diperoleh maka didapatkan 11 literatur yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang akan ditinjau. Terdapat tiga *retrospective observational study*, dua *retrospective cohort study*, dua *retrospective study*, satu *post-hoc analysis of a prospective cohort study*, satu *cross-sectional study*, satu *case cohort study*, dan satu *prospective observational study*. Literatur yang dikaji pada penelitian ini ialah: penelitian Peiró et al di Spanyol, Pitre et al di Kanada, Chocron et al di Prancis, Soni et al di India, Gonçalves et al di Brazil, Arshad et al di Pakistan, Akan et al dan Aksel et al di Turki, Rahayu et al di Indonesia, Cosmin et al di Romania, dan Naymagon et al di Amerika. Jumlah sampel penelitian pada 11 literatur ialah 6440 pasien COVID-19 dengan hasil tes penanda CRP dan atau D-dimer.<sup>15-25</sup>

Tabel 1 memperlihatkan data jumlah sampel dan penanda yang diteliti masing-masing literatur. Jumlah sampel penelitian yang terbanyak pada penelitian oleh Gonçalves et al<sup>20</sup> dengan jumlah 2478 pasien COVID-19 yang memiliki hasil tes penanda CRP dan D-dimer. Jumlah sampel paling sedikit pada penelitian oleh Rahayu et al<sup>25</sup> dengan jumlah 80 pasien COVID-19.

Tabel 2 menunjukkan *mortality rate* tertinggi pada penelitian Gonçalves et al<sup>20</sup> dengan angka mortalitas (n=717) sebanyak 29,94% dari total pasien (n=2478) dengan kadar CRP tidak diklasifikasikan. *Mortality rate* terendah pada penelitian Arshad et al<sup>21</sup> dengan angka mortalitas (n=22) sebesar 9,43% dari total pasien (n=238) dengan kadar CRP tidak diklasifikasikan. Beberapa literatur yang ditinjau mempresentasikan data mortalitas dengan waktu observasi. Pertama, data mortalitas pasien dalam 30 hari yang dilakukan pada penelitian oleh Peiró et al<sup>15</sup> dan Aksel et al.<sup>23</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Peiró et al<sup>15</sup> dengan angka mortalitas (n=37) sebesar 18,9% dari total pasien (n=196) dengan kadar CRP tidak diklasifikasikan. Pada penelitian yang dilakukan oleh Aksel et al<sup>23</sup> dengan angka mortalitas (n=32) sebesar 19,1% dari total pasien (n=168) dengan kadar CRP tidak diklasifikasikan. Kedua, data mortalitas pasien dalam 28 hari pada penelitian yang dilakukan oleh Pitre et al<sup>16</sup> dan Akan et al.<sup>22</sup> Penelitian yang dilakukan Pitre et al<sup>16</sup> mendapatkan angka mortalitas (n=51) sebesar 15,2% dari total pasien (n=336) dengan kadar CRP tidak diklasifikasikan. Pada penelitian yang dilakukan Akan et al<sup>22</sup> tidak tersedia data mortalitas. Terdapat dua literatur yang mempresentasikan data mortalitas pada pasien dengan kadar CRP melebihi nilai *cut-off* masing-masing penelitian yang dilakukan oleh Gonçalves et al<sup>20</sup> dan Peiró et al.<sup>15</sup> Penelitian yang dilakukan Gonçalves et al<sup>20</sup> dengan angka mortalitas (n=517) sebesar 51,5% dari pasien (n=1005) dengan kadar CRP melebihi nilai *cut-off*  $\geq 220$  mg/dL. Pada penelitian yang dilakukan oleh Peiró et al<sup>15</sup> dengan angka mortalitas (n=25) sebesar 29,1% pada pasien dengan nilai *cut-off* CRP  $\geq 10$  mg/dL.

Tabel 3 menunjukkan *mortality rate* tertinggi pada penelitian Gonçalves et al<sup>20</sup> dengan angka mortalitas (n=717) sebesar 29,94% dari total pasien (n=2478) dengan kadar D-dimer tidak diklasifikasikan. *Mortality rate* terendah pada penelitian Soni et al<sup>19</sup> dengan angka mortalitas (n=75) sebesar 15,6% dari total pasien (n=483) dengan kadar D-dimer tidak diklasifikasikan. Terdapat satu literatur yang ditinjau mempresentasikan data mortalitas dengan waktu observasi dalam 30 hari. Pada penelitian yang dilakukan oleh Peiró et al<sup>15</sup> dengan angka mortalitas (n=37) sebesar 18,9% dari total pasien (n=196) dengan kadar D-dimer tidak diklasifikasikan. Terdapat dua literatur yang mempresentasikan data mortalitas pada pasien dengan kadar D-dimer melebihi nilai *cut-off* masing-masing penelitian yang dilakukan oleh Gonçalves et al<sup>20</sup> dan Peiró et al.<sup>15</sup> Pada penelitian Gonçalves et al<sup>20</sup> didapatkan angka mortalitas (n=456) sebesar 48% dengan nilai *cut-off* D-dimer  $\geq 4000$  ng/mL sedangkan Peiró et al<sup>15</sup> mendapatkan angka mortalitas (n=27) sebesar 35,1% dengan nilai *cut-off* D-dimer  $\geq 1112$  ng/mL.

Masing-masing literatur yang ditinjau menggunakan uji statistik yang bervariasi dengan hasil uji statistik nilai p. Nilai  $p < 0.05$  menunjukkan adanya hubungan atau pengaruh bermakna antara data variabel yang diuji. Tabel 2 menunjukkan nilai p yang paling rendah yaitu  $p < 0.001$  terdapat pada penelitian yang dilakukan oleh Gonçalves et al,<sup>20</sup> Arshad et al,<sup>21</sup> Akan et al,<sup>22</sup> dan Aksel et al.<sup>23</sup> Nilai p yang paling tinggi didapatkan pada penelitian oleh Rahayu et al<sup>25</sup> yaitu  $p = 0,247$ . Tabel 3 menunjukkan nilai p yang paling rendah yaitu  $p < 0,0001$  pada penelitian yang dilakukan oleh Naymagon et al, dan nilai p yang paling tinggi pada penelitian oleh Soni et al dengan  $p < 0,01$ . Tabel 4 menunjukkan nilai p yang paling rendah pada penelitian Naymagon et al dengan  $p < 0,0001$  menggunakan uji statistik *Cox proportional hazards models* dan nilai p yang tertinggi pada penelitian Peiró et al dengan  $p < 0,283$  menggunakan *Mann-Whitney U Test*. Tabel 5 menunjukkan nilai p yang paling rendah pada penelitian Gonçalves et al<sup>20</sup> dengan  $p < 0,001$  menggunakan *Wilcoxon rank sum test*. Nilai p yang paling tinggi pada penelitian Akan et al<sup>22</sup> dengan  $p = 0,198$  menggunakan *Mann-Whitney U test*.

## BAHASAN

Sebelas literatur yang ditinjau memiliki hasil uji statistik nilai p yang beragam. Pada tujuh literatur yang membahas penanda CRP didapatkan enam literatur dengan nilai p bermakna dan satu literatur dengan nilai p tidak bermakna. Nilai p bermakna untuk hubungan mortalitas dengan peningkatan kadar CRP terdapat pada lima literatur, yaitu penelitian yang dilakukan oleh Peiró, et al ( $p = 0,003$ ), Pitre et al ( $p = 0,004$ ), Gonçalves et al ( $p < 0,001$ ), Akan et al ( $p < 0,001$ ), Aksel et al ( $p < 0,001$ ).<sup>15,16,20,22,23</sup> Nilai p bermakna antara kelompok yang bertahan hidup dan yang tidak terdapat pada satu literatur yaitu penelitian yang dilakukan Arshad et al ( $p < 0,001$ ).<sup>21</sup> Nilai p tidak bermakna untuk hubungan mortalitas dengan kadar CRP terdapat pada satu literatur, yaitu penelitian yang dilakukan Rahayu et al ( $p = 0,247$ ).<sup>25</sup> Beberapa literatur memiliki luaran mortalitas dengan waktu observasi bervariasi. Penelitian yang dilakukan oleh Peiró et al dan Aksel et al dengan luaran mortalitas dalam 30 hari.<sup>15,23</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Pitre et al dan Akan et al dengan luaran mortalitas dalam 28 hari.<sup>16,22</sup> Penelitian yang dilakukan Rahayu et al dengan luaran mortalitas dalam 14 hari mendapatkan bahwa kadar CRP pada hari pertama dirawat merupakan prediktor mortalitas yang lemah.<sup>25</sup> Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Arshad et al yang mendapatkan bahwa kadar CRP pada saat dirawat (sampel diambil dalam 30 menit setelah awal dirawat) dapat memprediksi mortalitas.<sup>21</sup> Berdasarkan data yang telah dipaparkan maka disimpulkan bahwa enam dari tujuh literatur menunjukkan bahwa peningkatan kadar CRP dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas, dan satu dari tujuh literatur menunjukkan bahwa peningkatan kadar CRP merupakan prediktor mortalitas yang lemah.

Pada enam literatur yang membahas penanda D-dimer didapatkan nilai p bermakna untuk hubungan mortalitas dengan peningkatan kadar D-dimer pada lima literatur, yaitu penelitian yang dilakukan oleh Peiró et al ( $p < 0,001$ ), Chocron et al ( $p = 0,006$ ), Gonçalves et al ( $p < 0,001$ ), Cosmin et al ( $p < 0,001$ ), dan Naymagon et al ( $p < 0,0001$ ).<sup>15,17,18,20,24</sup> Nilai p bermakna antara kelompok yang bertahan hidup dan yang tidak terdapat pada satu literatur, yaitu penelitian yang dilakukan oleh Soni et al ( $p < 0,01$ ).<sup>19</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Cosmin et al<sup>17</sup> didapatkan kadar D-dimer menunjukkan performa yang bagus sebagai prediktor mortalitas dengan kadar D-dimer hanya diambil saat dirawat atau masuk rumah sakit. Hal tersebut berbeda dengan pernyataan Soni et al<sup>19</sup> bahwa kadar D-dimer yang diambil saat dirawat atau masuk rumah sakit merupakan prediktor mortalitas yang tidak efektif, tetapi kadar D-dimer tertinggi selama dirawat di rumah sakit merupakan prediktor mortalitas yang efektif. Dapat disimpulkan hasil keenam literatur menunjukkan bahwa peningkatan kadar D-dimer dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas.

Hasil uji statistik ventilator pada literatur yang ada menunjukkan tiga dari empat hasil tersebut memiliki nilai p bermakna yaitu penelitian oleh Peiró et al ( $p < 0,001$ ) mengenai CRP, Gonçalves, et al ( $p < 0,001$ ), dan Naymagon et al ( $p < 0.0001$ ).<sup>15,20,24</sup> Terdapat satu literatur dengan nilai p tidak bermakna, yaitu pada penelitian yang dilakukan oleh Peiró et al ( $p < 0,283$ ) mengenai D-dimer. Berdasarkan data tersebut ketiga literatur yang membahas CRP menunjukkan bahwa

kadar CRP memberi dampak bermakna pada penggunaan ventilator, satu dari dua literatur yang membahas D-dimer menunjukkan bahwa kadar D-dimer memberi dampak bermakna pada penggunaan ventilator, dan satu dari dua literatur yang membahas D-dimer menunjukkan bahwa kadar D-dimer kurang memberi dampak bermakna pada penggunaan ventilator.

Hasil uji statistik *length of stay* (LOS) pada literatur yang ada menunjukkan empat dari lima memiliki nilai p bermakna yaitu pada penelitian yang dilakukan Cosmin et al ( $p=0,03$ ), Chocron et al ( $p=0,01$ ), Gonçalves et al ( $p<0,001$ ), dan Rahayu et al ( $p=0,001$ ).<sup>17,18,20,25</sup> Pada literatur dengan nilai p tidak bermakna terdapat satu literatur, yakni penelitian yang dilakukan Akan et al ( $p=0,198$ ).<sup>22</sup> Berdasarkan data tersebut terdapat dua dari tiga literatur yang membahas CRP menunjukkan bahwa kadar CRP memberi dampak bermakna pada LOS, satu dari tiga literatur yang membahas CRP menunjukkan bahwa kadar CRP kurang memberi dampak bermakna pada LOS, tiga dari 3 literatur yang membahas D-dimer menunjukkan bahwa kadar D-dimer memberi dampak bermakna pada LOS.

## SIMPULAN

Peningkatan kadar CRP dan D-dimer merupakan prediktor mortalitas pasien COVID-19.

## Konflik Kepentingan

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Coronavirus. WHO [Internet]. [cited 2022 Nov 19]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab1>.
2. Chaudhry MRA. Coronavirus infection outbreak. In: Coronavirus Disease. Elsevier; 2022. p. 47-57.
3. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-6. Doi: 10.1007/s12098-020-03263-6
4. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. [cited 2022 Nov 20]. Available from: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>.
5. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) [Internet]. [cited 2022 Nov 20]. Available from: <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
6. CDC COVID Data Tracker: Daily and Total Trends [Internet]. [cited 2022 Nov 20]. Available from: [https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#trends\\_totaldeaths\\_select\\_00](https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#trends_totaldeaths_select_00).
7. Data Perkembangan COVID-19 di Indonesia - ANTARA News [Internet]. [cited 2022 Nov 20]. Available from: <https://www.antaranews.com/covid-19>.
8. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021; 93(3):1449-58.
9. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* [Internet]. 2022 Oct 13 [cited 2022 Nov 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
10. Bansod S, Ahirwar AK, Sakarde A, Asia P, Gopal N, Alam S, et al. COVID-19 and geriatric population: from pathophysiology to clinical perspectives. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.* 2021;42(1):87-98. Available from: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2020-0053>.
11. Liu F, Li L, Xu M da, Wu J, Luo D, Zhu YS, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370. Doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370
12. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059-63. Doi: 10.1002/art.41285.
13. Burhan E, Susanto DA, Isbaniah F, Nasution AS, Ginanjar E, Pitoyo WC, et al. Pedoman Tatalaksana COVID-19 (4th ed). Tim Editor Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia

- (PERDATIN) Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI).
14. Suri A, Singh NK, Perumal V. Association of inflammatory biomarker abnormalities with mortality in COVID-19: a meta-analysis. *Bull Natl Res Cent.* 2022;46(1):54. Doi: 10.1186/s42269-022-00733-z.
  15. Peiró ÓM, Carrasquer A, Sánchez-Gimenez R, Lal-Trehan N, Del-Moral-Ronda V, Bonet G, et al. Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19. *Biomarkers.* 2021;26(2):119-26.
  16. Pitre T, Jones A, Su J, Helmeczi W, Xu G, Lee C, et al. Inflammatory biomarkers as independent prognosticators of 28-day mortality for COVID-19 patients admitted to general medicine or ICU wards: a retrospective cohort study. *Intern Emerg Med.* 2021;16(6):1573-82.
  17. Cosmin CI, Burlea B, Gorun F, Motoc A, Gorun OM, Malita D, et al. Predictive value of blood coagulation parameters in poor outcomes in covid-19 patients: a retrospective observational study in Romania. *J Clin Med.* 2022;11(10):2831.
  18. Chocron R, Duceau B, Gendron N, Ezzouhairi N, Khider L, Trimaille A, et al. D-dimer at hospital admission for COVID-19 are associated with in-hospital mortality, independent of venous thromboembolism: Insights from a French multicenter cohort study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2021;114(5):381-93.
  19. Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabu P. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: analysis of 483 cases. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews.* 2020;14(6):2245-9.
  20. Gonçalves FAR, Besen BAMP, Lima CA de, Corá AP, Pereira AJR, Perazzio SF, et al. Use and misuse of biomarkers and the role of D-dimer and C-reactive protein in the management of COVID-19: a post-hoc analysis of a prospective cohort study. *Clinics (São Paulo, Brazil).* 2021;76(4):e3547. Doi:10.6061/clinics/2021/e3547.
  21. Arshad AR, Khan I, Shahzad K, Arshad MR, Haider SJ, Aslam MJ. Association of inflammatory markers with mortality in COVID-19 infection. *J Coll Physicians Surg Pak.* [Internet]. 2020;30(10):158-63. Doi: 10.29271/jcpsp.2020.supp2.S158.
  22. Akan OY, Bilgir O. Effects of neutrophil/monocyte, neutrophil/lymphocyte, neutrophil/platelet ratios and C-reactive protein levels on the mortality and intensive care need of the patients with Covid-19. *Eurasian Journal of Medical Investigation (EJMI).* 2021;5(1):21-6. Doi: 10.14744/ejmi.2021.14888 Doi: 10.14744/ejmi.2021.14888.
  23. Aksel G, İslam MM, Algın A, Eroğlu SE, Yaşar GB, Ademoğlu E, et al. Early predictors of mortality for moderate to severely ill patients with Covid-19. *Am J Emerg Med.* 2021;45:290-6. Doi: 10.1016/j.ajem.2020.08.076.
  24. Naymagon L, Zubizarreta N, Feld J, van Gerwen M, Alsen M, Thibaud S, et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thromb Res.* 2020;196:99-105. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.032.
  25. Rahayu R, Winarto W, Nasihun T. Interleukin-6 and C-reactive protein on admission as predictor of mortality in severe COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Open Access Maced J Med Sci.* 2022;10(B):227-31. Available from: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/7968>.

**Tabel 1.** Distribusi jumlah pasien COVID-19 dan penanda yang diteliti

Author	Lokasi	Desain penelitian	Tahun	Populasi (n= 6440)	Penanda yang diteliti
Peiró et al <sup>15</sup>	Spain	<i>Retrospective observational study</i>	2021	196	cTnI, CRP, LDH, & D-dimer.
Pitre et al <sup>16</sup>	Kanada	<i>Retrospective cohort study</i>	2021	336	NLR, L/WBC ratio, P/WBC ratio, CRP.
Chocron et al <sup>18</sup>	Prancis	<i>Retrospective observational study</i>	2021	1154	D-dimer
Soni et al <sup>19</sup>	India	<i>Retrospective study</i>	2020	483	D-dimer, PT, APTT
Gonçalves et al <sup>20</sup>	Brazil	<i>Post-hoc analysis of a prospective cohort study</i>	2021	2478	CRP, D-dimer, Ferritin,
Arshad et al <sup>21</sup>	Pakistan	<i>Cross-sectional study</i>	2020	238	CRP, Ferritin, LDH
Akan et al <sup>22</sup>	Turki	<i>Case-cohort study</i>	2020	160	NLR, NMR, NPR, dan CRP
Aksel et al <sup>23</sup>	Turki	<i>Prospective observational study</i>	2021	168	WBC, Neutrophil, NLR, CRP
Rahayu et al <sup>25</sup>	Indonesia	<i>Retrospective cohort study</i>	2022	80	IL-6, CRP
Cosmin et al <sup>17</sup>	Romania	<i>Retrospective observational study</i>	2022	82	aPTT, D-dimer, INR, dan PT
Naymagon et al <sup>24</sup>	Amerika	<i>Retrospective study</i>	2020	1065	D-dimer

**Tabel 2.** Data *cut-off* CRP dan mortalitas, serta distribusi uji statistik mortalitas pada masing-masing literatur

Author	Cut-off	Pasien dengan kadar melebihi cut-off		Uji Statistik	Nilai P
		Non-survivor	Mortality rate		
Peiró et al <sup>15</sup>	≥10 mg/dL	37 <sup>d</sup> 25 <sup>e</sup>	18.9% <sup>a,d</sup> 29.1% <sup>a,e</sup>	<i>Cox regression</i>	0,003
Pitre et al <sup>16</sup>	≥78,4 mg/L	51 <sup>d</sup>	15.2% <sup>b,d</sup>	<i>Cox regression</i>	0,004
Gonçalves et al <sup>20</sup>	≥220 mg/dL	717 <sup>d</sup> 517 <sup>f</sup>	28.94% <sup>d</sup> 51.5% <sup>f</sup>	<i>Logistic regression</i>	<0,001
Arshad et al <sup>21</sup>	≥45,5 mg/L	22 <sup>d</sup>	9.43% <sup>d</sup>	<i>Kaplan-Meier survival curves</i>	<0,001
Aka et al <sup>22</sup>	79,2 mg/L	N/A	N/A <sup>b</sup>	<i>Logistic regression</i>	<0,001
Aksel et al <sup>23</sup>	50 mg/L <sup>g</sup>	32 <sup>d</sup>	19.1% <sup>a,d</sup>	<i>Multivariate regression</i>	<0,001
Rahayu et al <sup>25</sup>	>46,45 mg/L	23 <sup>d</sup>	28.8% <sup>c,d</sup>	<i>Spearman's correlation</i>	0,247

N/A: *Not available*, data tidak tersedia; <sup>a</sup>: Mortalitas dalam 30 hari; <sup>b</sup>: Mortalitas dalam 28 hari; <sup>c</sup>: Mortalitas dalam 14 hari; <sup>d</sup>: Data jumlah mortalitas dengan kadar CRP tidak diklasifikasikan; <sup>e</sup>: Data jumlah mortalitas dengan kadar CRP ≥10 mg/dL; <sup>f</sup>: Data jumlah mortalitas dengan kadar CRP ≥220 mg/dL; <sup>g</sup>: Pada penelitian terdapat 4 cut-off yang disajikan, dan dipilih cut-off dengan jumlah tertinggi sensitivitas dan spesifisitas

**Tabel 3.** Data *cut-off* D-dimer dan mortalitas, serta distribusi uji statistik mortalitas pada masing-masing literatur

Author	Cut-off	Pasien dengan kadar melebihi <i>cut-off</i>		Uji statistik	Nilai p
		Non-survivor	Mortality rate		
Peiró et al <sup>15</sup>	≥1112 ng/mL	37 <sup>b</sup> 27 <sup>c</sup>	18,9% <sup>b</sup> 35,1% <sup>a,c</sup>	<i>Cox regression</i>	<0,001
Chocron et al <sup>18</sup>	>1128 ng/mL	86	15,8%	<i>Logistic regression</i>	0,006
Soni et al <sup>19</sup>	≥2,01 µg/mL	75 <sup>b</sup>	15,6% <sup>b</sup>	<i>Kaplan-Meier survival curves</i>	<0,01
Gonçalves et al <sup>20</sup>	≥4000 ng/mL	717 <sup>b</sup> 456 <sup>d</sup>	28,94% <sup>b</sup> 48% <sup>d</sup>	<i>Sequential logistic regression</i>	<0,001
Cosmin et al <sup>17</sup>	>1,03 µg/mL	17 <sup>b</sup>	20,7% <sup>b</sup>	<i>Binominal logistic regression</i>	<0,001
Naymagon et al <sup>24</sup>	2,38 µg/ml	313 <sup>b</sup>	29,4% <sup>b,e</sup>	<i>Cox proportional hazard model</i>	<0,0001

<sup>a</sup>: Mortalitas dalam 30 hari; <sup>b</sup>: Data jumlah mortalitas dengan kadar D-dimer tidak diklasifikasikan; <sup>c</sup>: Data jumlah mortalitas dengan kadar D-dimer ≥1112 ng/mL; <sup>d</sup>: Data jumlah mortalitas dengan kadar D-dimer ≥4000 ng/mL; <sup>e</sup>: *All-cause mortality*

**Tabel 4.** Distribusi hasil uji statistik penggunaan ventilator pada masing-masing literatur

Author	Uji Statistik	Nilai p
Peiró et al <sup>15</sup>	<i>Mann-Whitney U Test</i>	<0,001 <sup>a</sup>
Peiró et al <sup>15</sup>	<i>Mann-Whitney U Test</i>	<0,283 <sup>b</sup>
Gonçalves et al <sup>20</sup>	<i>Fischer's exact test</i>	<0,001 <sup>a,b</sup>
Naymagon et al <sup>24</sup>	<i>Cox proportional hazards models</i>	<0,0001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: CRP; <sup>b</sup>: D-dimer

**Tabel 5.** Distribusi hasil uji statistik length of stay pada masing-masing literatur

Author	Uji statistik	Nilai p
Cosmin et al <sup>17</sup>	<i>Mann-Whitney U Test</i>	0,03 <sup>b</sup>
Chocron et al <sup>18</sup>	<i>Mann-Whitney U Test</i>	0,01 <sup>b</sup>
Gonçalves et al <sup>20</sup>	<i>Wilcoxon rank sum test</i>	<0,001 <sup>a,b</sup>
Akan et al <sup>22</sup>	<i>Mann-Whitney U Test</i>	0,198 <sup>a</sup>
Rahayu et al <sup>25</sup>	<i>Mann-Whitney U Test</i>	0,001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: CRP; <sup>b</sup>: D-dimer.