JURNAL MEDICAL LABORATORY
Halaman Jurnal: https://ejournal.stikeskesosi.ac.id/index.php/Medlab
Halaman Utama Jurnal: https://ejournal.stikeskesosi.ac.id/

KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP), D-DIMER DAN PROCALCITONIN (PCT) SEBAGAI PARAMETER PENANDA INFLAMASI PADA PASIEN COVID DENGAN KOMORBID: REVIEW

Basuki Rachmad[a], Apriani[b]
[a] DIII Teknologi Laboratorium Medis, STIK KESOSI, Jakarta, Indonesia
e-mail : basukihelda7274@gmail.com

ABSTRACT

Several inflammatory marker parameters will increase in number in the body when responding to infection. One infectious disease of which many cases are still being found is COVID-19. C-reactive protein (CRP), D-dimer and Procalcitonin (PCT) levels are known to increase during patient infection with this disease. COVID-19 patients with comorbidities are often found to be in a serious condition due to this infection. Analysis of inflammatory marker parameters, especially in COVID-19 patients with comorbidities, is very necessary as a predictor of prognosis and helps clinical management, risk stratification, and optimal approaches for patients who have a high risk of death due to COVID-19. This literature review was written based on various books, journals and scientific articles relating to several inflammatory marker parameters in COVID-19 patients with comorbidities. The quantitative and qualitative data obtained is then collected and sorted into a report based on appropriate topics. Inflammatory markers CRP, D-dimer and PCT can provide information about outcomes in COVID-19 patients with comorbidities. The choice of these three types of examination parameters is that apart from the examination being available in almost all referral hospitals for COVID-19 examination, the examination is easy and the examination price is also affordable. This can provide effectiveness in terms of time and cost in treating COVID-19 patients with comorbidities. Several research results show that the inflammatory markers CRP, D-dimer and PCT can be used as predictors in looking at clinical outcomes in COVID-19 patients with comorbidities.

Keywords: *C-reactive protein (CRP), D-dimer, procalcitonin (PCT), comorbidities, COVID-19*

ABSTRAK

Beberapa parameter penanda inflamasi akan meningkat jumlahnya didalam tubuh saat merespon adanya infeksi. Salah satu yakit infeksi yang saat ini masih banyak ditemukan kasusnya adalah COVID-19. Kadar C-reactive protein (CRP), D-dimer dan Procalcitonin (PCT) diketahui mengalami peningkatan selama pasien mengalami infeksi penyakit ini. Pasien COVID-19 dengan komorbid sering ditrmukan dalam kondisi yang mengalami keparahan serius terhadap infeksi ini. Analisa parameter penanda inflamasi khsuusnya pada pasien COVID-19 dengan komorbid sangat diperlukan sebagai prediktor prognosis dan membantu manajemen klinis, stratifikasi resiko, serta pendekatan maksimal pada pasien yang memiliki resiko kematian tinggi karena COVID-19. Tinjauan Pustaka ini ditulis berdasarkan berbagai buku, jurnal, dan artikel ilmiah yang berkaitan dengan beberapa parameter penanda inflamasi pada pasien COVID-19 dengan komorbid. Data kuantitatif dan kualitatif yang diperoleh, kemudian dikumpulkan dan disortir menjadi sebuah laporan berdasarkan topik yang sesuai. Penanda inflamasi CRP, D-dimer dan PCT dapat memberikan informasi tentang luaran pada pasien COVID-19 dengan komorbid. Pemilihan ketiga jenis parameter pemeriksaan ini adalah selain pemeriksaan nya tersedia hampir disemua rumah sakit rujukan pemeriksaan COVID-19, pemeriksaan nya mudah dan harga pemeriksaan juga terjangkau. Hal tersebut dapat memberikan efektivitas dari segi waktu dan biaya dalam penanganan pasien COVID-19 dengan komorbid.

Received January 15, 2024; Revised January 25, 2024; Accepted January 29, 2024

Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa penanda inflamasi CRP, D-dimer dan PCT dapat digunakan sebagai prediktor dalam melihat luaran klinis pada pasien COVID- 19 dengan komorbid.
Kata Kunci: *C-reactive protein (CRP), D-dimer, procalcitonin (PCT), comorbidities, COVID-19*

1. PENDAHULUAN

Sebagai penyakit infeksi yang disebut sindrom pernafasan akut parah, COVID-19 sangat cepat menyebar keseluruh dunia. Individu yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 menunjukkan berbagai gejala klinis antara lain demam, infeksi saluran pernafasan, diare, sesak nafas, hilang ingatan dan sebagainya, tergantung kondisi Kesehatan masing-masing individu (Pathak et al., 2020). Perkembangan infeksi SARS-CoV-2 meningkat pada kasus penyakit penyerta (komorbid) seperti diabetes (Bloomgarden, 2020), penyakit kardiovaskuler (Y.-Y. Zheng et al., 2020), hipertensi, penyakit ginjal kronis dan gangguan pernafasan (Z. Zheng et al., 2020). Penelitian sebelumnya mengaitkan spektrum klinis berat pada COVID-19 dengan adanya badai sitokin (cytokine storm) atau cytokine release syndrome (CRS). Badai sitokim dapat terjadi pada pasien COVID-19 berat-kritis yang ditandai dengan terjadinya peningkatan produksi berbagai sitokin proinflamasi. Bila produksi sitokin proinflamasi in berlebihan selanjutnya bisa berdampak apda kerusakan jangka Panjang dan fibrosis jaringan paru.

Reaksi inflamasi memainkan peran penting dalam patofisiologi COVID-19. Sitokin proinflamasi meningkat dalam darah perifer pasien, Beberapa sitokin inflamasi seperti interleukin-6 (IL6), interleukin-1β (IL-1β), interleukin-2 (IL-2). Dengan dilepasnya sitokin proinflamasi ini, maka kadar CRP juga akan meningkat. CRP berperan dengan cara berikatan dengan patogen untuk memicu eliminasi patogen via sel fagositik. Demikian pula peningkatan penanda inflamasi seperti D-dimer . Badai sitokin yang terjadi pada pasien COVID-19,terutama dengan gejala berat dapat menyebabkan kerusakan endotel dan mengaktivasi sistem koagulasi. Hal tersebut menghambat sistem fibrinolitik dan antikoagulan sehingga menimbulkan thrombosis berlebih dan pasien jatuh ke dalam kondisi DIC (disseminated intravascular coagulopathy). Kondisi ini sering ditemukan pada pasien dengan infeksi virus, termasuk infeksi COVID-19 (J. Li et al., 2020). Hipertensi dilaporkan menjadi komorbid paling umum dalam analisis kasus fatal peneumonia COVID-19, diikuti dengan diabetes dan penyakit jantung coroner (Varga et al., 2020). Brgitu juga dengan Procalcitonin (PCT) diprediksi meningkat pada infeksi COVID-19 (I. Huang et al., 2020).

Parameter penanda inflamasi ini diperlukan dalam upaya penanganan pasien COVID-19. Namun untuk beberapa data komorbid Analisa parameter pemeriksaan penanda inflamasi ini belum tersedia. Prediktor prognosis ini sangat diperlukan dalam membantu manajemen klinis, stratifikasi resiko, serta pendekatan maksimal pada pasien yang memiliki resiko kematian tinggi karena COVID-19. Selain itu data hasil pemeriksaan penanda inflamasi di laboratorium dapat membantu mengelompokkan pasien dengan resiko kematian tinggi, sekaligus membuat penanganan pasien lebih efektif dan efisien dengan waktu dan biaya yang dapat ditekan. Penanda inflamasi CRP, D-dimer dan PCT adalah pemeriksaan yang

relative mudah dan tersedia hampir disemua rumah sakit rujukan pemeriksaan COVID-19 dengan harga yang masih bisa dijangkau. Penulisan artikel ini bertujuan untuk mengetahui hasil pemeriksaan laboratorium penanda inflamasi pada pasien COVID-19 dengan komorbid. berdasarkan studi literatur dari penelitian mengenai Covid- 19 yang telah ada.

2. METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini bersifat studi literatur Studi literatur dilakukan melalui penelusuran artikel publikasi pada PubMed, Elsevier, dan Springer. Kajian sitematis ini disusun berdasarkan pedoman preferred reporting items for systematic review and meta-analyses (PRISMA). Pencarian data dilakukan menggunakan database PubMed, Scopus, dan Googlescholar antara rentang waktu 1 januari 2020 dan 1 Februari 2022 dengan menggunakan kata kunci “SarsCoV-2” “C-rective protein (CRP)”, “D- dimer”, “PCT”, dan “COVID-19 with comorbid” . dalam kajian sitematis ini, literatur yang dikumpulkan ditetapkan berdasarkan kriteria inklusi. Kriteria inklusi nya sebagai berikut: (1) subjek studi merupakan pasien COVID-19 dengan komorbid, (2) studi mempelajari signifikansi CRP, D-dimer, atau PCT terhadap hasil laboratorium COVID-19 dengan komorbid, (3) studi yang bersifat non-RCT atau studi sobservasional lainnya. Semua hasil literatur yang terkumpul dilakukan evaluasi, disaring judul dan abstraknya kemudian dinilai relevansi dan kelayakannya. Hasil literatur yang digunakan merupakan literatur yang lengkap yang memberikan data jelas mengenai temuan hasil laboratorium pada penanda inflamasi CRP, D-dimer dan PCT. Kriteria ekslusi pada studi ini adalah literatur yang termasuk editorial, case series, dan case report serta artikel lengkap yang tidak dapat diakses.

Prosedur penelitian yang dilakukan antara lain: (a) Tahap perencanaan penelitian, yaitu merancang kegiatan penelitian dimulai dengan melakukan studi pendahuluan dan selanjutnya dijadikan tema dalam penlitian, (b) Tahap pelaksanaan penelitian, menelususri sumber literatur melalui internet. Data-data yang sudah diperoleh kemudian dianalisis menggunakan metode analisis deskriptif. Metode analisis deskriptif dilakukan dengan cara mendeskripsikan fakta-fakta yang kemudian disusul dengan analisis, tidak semata-mata menguraikan, melainkan juga memberikan pemahaman dan penjelasan secukupnya.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Hasil Penelitian

Berdasarkan penelusuran sumber literatur diberbagai sumber pada PubMed, Elsevier, dan Springer. Didapatkan sebanyak 19 artikel dengan hasil pembahasan yang terkait dengan literatur yanga akann dianalisa pada penelitian ini (Tabel 1).

Tabel 1. Studi terkait pengukuran CRP, D-dimer dan PCT pada pasien COVID-19 dengan komorbid

Penelitian dan jenis studi	Tujuan studi	Komorbiditas	Temuan studi
(Fachri et al., 2022)	Menginvestigasi hubungan antara komorbiditas, hasil toraks dada dan kadar CRP pada pasien dengan COVID-19	Diabetes mellitus Hipertensi pneumonia	Sebanyak 143 pasien dengan komorbid menunjukkan peningkatan kadar CRP, hanya 24 (14,4%) yang tidak meningkat. Pasien COVID dengan komorbid diabetes dan hipertensi memiliki hubungan yang signifikan dengan peningkatan CRP. pasien hipertensi memiliki peningkatanCRP 2,709 kali lipat daripada pasien COVID-19 tanpa hipertensi. Pasien COVID-19 dengan pneumonia memiliki peningkatan CRP 2,953 kalilipat dibanding tanpa peneumonia
(Alzoughool et al.,2021)	Menggambarkan tingkat kejadian keseluruhan penyakit serbrovaskular yang sudah ada sebelumnya pada pasien COVID-19	Penyakit serebrovas kular	CRP dan D-dimer meningkat enam kali lipat pada kasus pasien yang parah. CRP dan D-dimer digunakan sebagai indikator pada pasien COVID- 19 yang parah seperti stroke.
(Ulandari & Widyaningsi h, 2021)	Melihat korelasi CRP dengan tingkat keparahan COVID-19	Diabetes mellitus Penyakit hati Gagal ginjal hipertensi	Terdapat korelasi pada peningkatan CRP pada semua komorbid terhadap tingkat keparahan COVID-19
(Rastad et al., 2020)	Menentukan resiko dan prediktor kematiandi rumahsakit pada pasien COVID-19 dengan DM dan Kardiovaskuler	Diabetes kardiovas kular	CRP digunakan sebagai prediktor yang siknifikan untukkematian COVID-19 dengan komorbid diabetes dan kardiovaskular

3.2. Pembahasan

Di Indonesia kasus COVID-19 semakin bertambah hingga tanggal 8 Agustus 2022 ada sekitar 6.249.403 terkonfirmasi kasus dengan kematian mencapai 157.113 jiwa (World Health Organization, 2020). Virus SARS CoV-2 sebagai penyebab terjadinya infeksi COVID-19 memulai aktivitas infeksi nya pada tubuh manusia dengan diawali mekanisme pengikatan materi genetic virus rantai tunggal dengan reseptor angiotensin converting enzyme 2 (ACE 2). Reseptor ACE 2 ini ditemukan pada seluruh bagian tubuh manusia. Sebagian besar ACE 2 berada pada epitel saluran nafas. Sesaat Ketika virus SARS CoV-2 memasuki tubuh melalui reseptor ACE 2 pada saluran nafas, maka virus akan melepaskan molekul PAMP (pathogen associated molecular patterns) dan DAMP (damage associated molecular patterns (Vepa et al., 2020)(Bohn et al., 2020). Molekul PAMP dan DAMP yang dilepas oleh virus direspon tubuh dengan dikeluarkannya sitokin pro inflamasi (IL-6, C-X_C motif chemokine-10 (CXXL-10), macrophage inflammatory protein 1a

(MIP1a), macrophage inflammatory protein 1b (MIP1b) dan monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1). Sitokin pro inflamasi ini selanjutnya akan merekrut monosit, makrofag dan sel-T ke jaringan lokal. Kejadian perekrutan ini meyebabkan dilepaskannya sitokin pro inflamasi lebih banyak sehingga terjadi badai sitokin.

Inflamasi sistemik yang terjadi pada pasien COVID-19 dapat mengarah pada kondidi lebih berat yaitu terjadinya sepsis dan kegagalan multi organ (T. Liu et al., 2019; Mojtabavi et al., 2020). Interleukin-6 (IL-6) dan CRP dapat digunakan sebagai factor prognostic independent terhadap terjadinya COVID-19 kriteria berat (F. Liu et al., 2020). Berdasarkan hasil penelitiannya (F. Liu et al., 2020) Menyatakan bahwa kadar IL-6, CRP dan PCT meningkat secara signifikan sebesar 67,9%, 65,0%, dan 5,7% pada pasien COVID-19 saat masuk ke ruang perawatan. Proporsi pasien dengan peningkatan kadar IL-6, CRP, dan PCT secara signifikan lebih tinggi pada kelompok parah daripada kelompok ringan. C-reactive protein merupakan protein fase akut non spesifik yang diinduksi oleh IL-6 di hati dan digunakan sebagai biomarker sensitive pada peradangan, infeksi dan kerusakan jaringan (10). Selama respon inflamasi akut, ekspresi kadar CRP akan lebih rendah tetapi meningkat dengan cepat dan signifikan selama respon inflamasi akut (11, 12). Pasien dengan CRP > 41,8 mg/L lebih berpotensi mengembangkan penyakit parah. Sekresi Procalcitonin (PCT) sistemik merupakan komponen respon inflamasi yang cukup spesifik untuk infeksi bakteri sistemik. Sebagai biomarker diagnose sepsis, PCT paling sering digunakan selain biomarker lain yang tersedia seperti berbagai interleukin (IL), hitung eosinophil, adrenomedullin (ADM) dan pro Adm, atrial natriuretic peptide (ANP), dan pro ANP. Pro vasopressin (copeptin), interferon Y (IFN Y), triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1) dan resistin (Dharaniyadewi et al., 2015). Kadar PCT akan meningkat bila terjadi infeksi bakteri dan relative rendah dengan adanya infeksi virus . Berdasarkan hal tersebut, PCT dapat digunakan untuk membedakan antara infeksi bakteri dan virus (Rodríguez et al., 2018). Kadar PCT diketahui lebih tinggi pada pasien yang parah. Hal tersebut menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan kondisi parah mungkin memiliki bakteri infeksi (F. Liu et al., 2020). Peningkatan kadar PCT diketahui bisa juga mengalami peningkatan tanpa adanya infeksi bakteri, seperti yang terjadi pada kasus pasien gagal ginjal kronis. Selain kondisi gagal ginjal, PCT juga ditemukan meningkat pada pasien dialysis peritoneum dan oliguria (Mohkam & Kompani, 2015)(H.-L. Huang et al., 2013; W. S. Lee et al, 2015). Namun nilai batas terbaik kadar PCT pada pasien gagal ginjal masih belum diketahui, begitupun hubungannya dengan kreatinin/urea dan mekanisme yang mendasari peningkatan PCT pada kondisi ini juga belum sepenuhnya dipahami.

Pasien COVID-19 dengan gejala berat dapat mengalami inflamasi yang serius atau hiperinflamasi. Kejadian hiperinflamasi ini dapat mengakibatkan terjadinya hiperkoagulasi (Bastug et al., 2020). Pada kondisi hiperkoagulasi akan terjadi aktivasi platelet/trombosit yang berlebih. Hiperaktivitas sistem koagulasi darah ekstrinsik pada pasien COVID-19 dapat menyebabkan pembentukan thrombus dan merupakan mekanisme penting dalam perkembangan koagulopati sehingga menyebabkan meningkatnya kadar D-dimer (Argañaraz et al., 2020). Dengan kata

lain kadar D-dimer yang tinggi pada pasien dengan infeksi virus SARS Cov-2 disebabkan karena adanya kerusakan jaringan dan sel endotel paru oleh aktivitas virus SARS CoV-2, rusaknya nya jaringan dan sel endotel akan mengaktifkan trombosit sehingga dihasilkan agregasi dan pembentukan mikrotrombus yang akan meningkatkan konsumsi trombosit. Ketika kondisi ini terjadi, maka pasien COVID-19 akan mengalami trombositopenia (X. Long et al., 2020).

Kadar D-dimer memiliki sensitivitas tinggi untuk terjadinya penyakit tromboemboli. Namun memiliki spesifitas rendah karena D-dimer juga ditemukan meningkat pada kondisi lain seperti sepsis dan ARDS. Perubahan koagulasi dengan meningkatnya D-dimer ditemukan juga pada pasien dengan infeksi COVID-19 (Bohn et al., 2020; H. Long et al., 2020). Kadar D-dimer secara signifikan berkorelasi dengan inflamasi dan cenderung menjadi normal ketika inflamasi membaik (Penna et al., 2020). Sudah banyak penelitian yang dilakukan dalam mengidentifikasi peranan parameter inflamasi seperti CRP, D-dimer dan PCT sebagai prediktor terjadinya COVID-19 gejala berat maupun prognosis pada pasien COVID-19 dengan gejala berat (W. Chen et al., 2020; T. Liu et al., 2019; H. Long et al., 2020; Yao et al., 2020).

Pengukuran kadar CRP sebagai penanda inflmasi pada pasien COVID-19 dengan komorbid

Pada C-reactive protein (CRP) akan meningkat jumlahnya secara signifikan pada awal terjadinya inflamasi, kerusakan sel dan jaringan. Secara umum pada penyakit paru dengan inflamasi memiliki karakteristik berupa peningkatan kadar serum CRP. kadar CRP yang meningkat ini adalah respon terhadap sitokin inflamasi seperti IL-6, IL-1 atau TNF-α. Demikian juga yang terlihat pada pasien dengan ARDS dan pasien lanjut usia. Tingginya kadar CRP dapat berkorelasi dengan kematian. Pada pasien COVID-19, peningkatan kadar CRP berkorelasi positif dengan tingkat keparahan peneumonia COVID-19 (W. Chen et al., 2020). Sebanyak 143 pasien dengan komorbid menunjukkan peningkatan kadar CRP, hanya 24 (14,4%) yang tidak meningkat. Pasien COVID dengan komorbid diabetes dan hipertensi memiliki hubungan yang signifikan dengan peningkatan CRP. pasien hipertensi memiliki peningkatan CRP 2,709 kali lipat daripada pasien COVID-19 tanpa hipertensi. Pasien COVID-19 dengan pneumonia memiliki peningkatan CRP 2,953 kalilipat dibanding tanpa peneumonia (Fachri et al., 2022). Pada pasien COVID-19 dengan komorbid stroke memiliki peningkatan CRP enam kali lipat dari nilai kadar normal (Alzoughool et al., 2021). Semua pasien COVID-19 dengan komorbid (diabetes, hipertensi, penyakit hati dan gagal ginjal) menunjukkan peningkatan CRP yang signifikan (Ulandari & Widyaningsih, 2021). Kadar CRP akan meningkat sejak awal terjadinya inflamasi. Peranan CRP Ketika terjadi inflamasi adalah dengan berikatan pada pathogen lewat sel fagositik. Konsentrasi CRP dapat menjadi gambaran tingkat keparahan penyakit dan bersarnya respon inflamasi akut (Smilowitz et al., 2021). Selain itu CRP juga berkorelasi dengan terjadinya gagal nafas akut pada pasien COVID-19 dewasa (Fan et al., 2020). Penelitian lain juga mempertegas korelasi peningkatan kadar CRP dengan prognosis yang buruk pada pasien COVID-19 dengan komorbid. Kadar CRP dapat digunakan untuk mendeteksi dini keparahan pada

pasien COVID-19 (Ahnach et al., 2020) dan prediktor yang signifikan untuk kematian COVID-19 dengan komorbid diabetes dan kardiovaskular (Rastad et al., 2020). Pada kasus COVID-19 yang dirawat di rumahsakit, dan memerlukan perawatan ICU dengan komorbid diabetes mellitus (DM) jumlahnya 1,49 kali lebih banyak dan meningkatkan mortalitas 1,65 kali lebih besar dibanding bukan penderita DM (H. Liu et al., 2020). Hal yang sama terjadi pada pasien hipertensi. Pasien COVID-19 dengan hipertensi dua kali lipat lebih beresiko mengalami kematian dibanding penderita tanpa hipertensi (W. Liu et al., 2020).

Kadar CRP akan meningkat pada 24 – 72 jam setelah mengalami paparan dengan stimulus. Selanjutnya kadar nya akan menurun secara ekponensial dalam rentang 18 – 20 jam setelah dilakukan prbaikan/ resolusi stimulus. Pada pasien sepsis, kadar CRP yang meningkat > 100 mg/L diidentifikasi sebagai prediktor independent yang mengidentikan pada dibutuhkannya perawatan di ruang rawat intensif dan juga mortalitas dalam 30 hari pada pasien sepsis (W. Chen et al., 2020;I. Huang et al., 2020). Penelitian sebelumnya merekomendasikan nilai ambang CRP sebesar 40 mg/L sebagai nilai yang optimal untuk peningkayan resiko mortalitas pada pasien COVID-19 (Sharifpour et al., 2020). Sedangkan penelitian kohort yang dilakukan Pitre et al pada 336 pasien COVID-19 di Amerika Utara mendapatkan nilai Cut off CRP > 78,4 mg/L berkaitan dengan resijo mortalitas dalam 28 hari (Pitre et al., 2021).

Pengukuran kadar D-dimer sebagai penanda inflamasi pada pasien COVID- 19 dengan komorbid.

Pada kondisi normal, darah akan bersirkulasi dalam keadaan cair, namun akan membentuk bekuan apabila teraktivasi / terpapar dengan suatu permukaan. Ada suatu triad yang diungkapkan Virchow yang menjelaskan dasar terbentuknya thrombus, selanjutnya dikenal dengan Triad Virchow. Triad tersebut terdiri dari: (1) gangguan pada aliran darah yang mengakibatkan statis, (2) gangguan pada keseimbangan prokoagulan dan antikoagulan yang menyebabkan aktivasi faktor pembekuan, dan (3) gangguan pada dinding pembuluh darah (endotel) yang menyebabkan prokoagulan (Bagot & Arya, 2008).

Infeksi COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 pada beberapa penelitian membuktikan adanya kejadian thrombosis. Ketika virus masuk kedalam tubuh, virus akan berikatan dengan reseptor ACE-2 (angiotensin converting enxyme 2). Reseptor ini diekspresikan dalam jumlah besar pada sel epitel, miosit jantung, alveolar, sel endotel pembuluh, ginjal, saluran pencernaan dan sel lain (Joly et al., 2020; X. Li et al., 2020). Replikasi dan pelepasan virus didalam sel endotel maupun sel epitel ini selanjutnaya akan memicu respon imun awal yang tinggi. Pada saat tersebut akan dilepaskan beberapa sitokin proinflamasi dalam jumlah besar diantaranya IL-6, IL-1 dan IL-2 (Bompard et al., 2020; Klok et al., 2020; B. Liu et al., 2020).

Diketahui pada penelitian sebelumnya, insiden kumulatif komplikasi trombotik pada pasien yang dirawat di intensive care unit (ICU) berkisar antara 24-49% (8-11). Sebagaian besar komplikasi trombotik ditemukan pada pasien yang kritis meskipun telah mendapatkan terapi profilaksis antikoagulan (10,12).

Meskipun dampaknya terlihat begitu luas, namun mekanisme pasti penyebab thrombosis pada COVID-19 belum diketahui.

Pada pasien COVID-19 dengan kasus berat, respon inflamasi yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya badai sitokin, dimana respon proinflamasi yang dihasilkan oleh sitokin dapat menyebabkan kerusakan lokal pada jaringan paru yang ditandai dengan adanya kerusakan alveolar difus, kerusakan epitel, apoptosis sel endotel, disregulasi koagulasi dan fibrinolysis (B. Liu et al., 2020). Disfungsi endotel akibat infeksi COVID-19 didukung oleh studi patologis dimana kehadiran endotel limfotik pada paru-paru, jantung, ginjal, hati, dan usus halus. Selain itu ditemukan juga adanya badan inklusi virus dan akumulasi sel inflamasi di sel endotel.

Mekanisme thrombosis karena inflamasi disebabkan oleh adanya peningkatan faktor jaringan (TF) yang terkandung didalam platelet, leukosit, dan sel endotel ketika mengalami inflamasi. Faktor jaringan (TF) yang meningkat selanjutnya akan memicu aktivasi jalur ekstrinsik dan intrinsic yang berperan dalam pembentukan thrombin. Selanjutnya thrombin akan berikatan dengan reseptornya untuk memicu pembentukan fibrin dari fibrinogen, aktivasi dan stabilisasi sumbat platelet. Inflamasi juga menyebabkan terjadinya penurunan fibrinolysis karena plasminogen-activator inhibitor -1 yang meningkat (PAI-1) (Price et al., 2020).

Parameter yang umum digunakan untuk melihat indikasi terjadinya koagulasi dan pembentukan thrombus adalah D-dimer. D-dimer merupakan produk hasil degradasi fibrin yang terjadi akibat adanya konversi fibrinogen menjadi fibri yang dimediasi oleh thrombin, retikulasi fibrin yang dimediasi oleh faktor XIII dan degradasi fibrin oleh plasmin. Kadar D-dimer bergantung pada proses koagulasi dan aktivasi fibrinolysis. Kadar D-dimer memiliki sensitivitas tinggi untuk terjadinya penyakit tromboemboli, namun memiliki spesifisitas yang rendah karena D-dimer juga ditemukan meningkat pada kondisi lain seperti sepsis dan ARDS.

Kadar D-dimer meningkat dengan tingkat keparahan COVID-19. Hal ini diduga terkait dengan patogenesis penyakit yang ditandai dengan koagulopati, yang dimanifestasikan oleh peningkatan produk degradasi D-dimer dan fibrin/fibrinogen (Cevik et al., 2020). D-dimer dan troponin-I dapat menjadi marker yang efektif daripada penanda inflamasi lainnya untuk melihat perburukan kondisi pasien yang dirawat lebih dari 9,5 hari. Kadar D-dimer dan troponin yang didapatkan peningkatan selama waktu perawatan tersebut dapat menjadi kewaspadaan bagi klinisi untuk melakukan perawatan lebih intensif (Stavileci & Ozdemir, 2021). D-dimer merupakan biomarker yang akurat untuk memprediksi kematian pada pasien COVID-19. Nilai cut off 1,5 ug/ml adalah nilai yang optimal untuk memprediksi tingkat kematian pasien COVD-19 (Poudel et al., 2021). Berbeda dengan (N. Chen et al., 2020) menetapkan nilai cut off 2,14 mg/L, sedangkan (Z. Zheng et al., 2020) menetapkan 0,5 mg/L. Zhou et al (Zhou et al., 2020) pada penelitiannya terhadap 191 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa resiko kematian dikaitkan dengan kadar D-dimer < 1 ug/ml. Kadar D-dimer berkorelasi dengan resiko thrombosis pada pasien kanker yang terinfeksi COVID-19 (Zavras et al., 2020).

Pengukuran kadar PCT sebagai penanda inflamasi pada pasien COVID-19 dengan komorbid

Procalcitonin (PCT) merupakan suatu protein fungsional yang terdiri dari 114 sampai 116 asam amino. Secara imunologis, PCT merupakan protein yang aktif namun berbeda dari molekul inflamasi lainnya seperti sitokin, protein fase akut. PCT disintesis dalam tubuh secara fisiologis oleh sel C kelenjar tiroid dan berperan sebagai precursor hormone kalsitonin (6). Dalam kondisi tubuh normal atau tidak terjadi infeksi, transkripsi gen CALC-I akan dihambat. Ekspresi gen ini hanya akan ditemukan di sel neuroendokrin tiroid dan paru. Namun pada kondisi adanya infeksi bakteri, PCT juga disintesis di berbagai jaringan ektratiroid. Kondisi inflamasi dan infeksi mikroba akan menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi gen CALC-I dan terjadilah pelepasan PCT dari semua sel parenkim (sel paru, hati dan lemak) (Gambar2). Jumlah PCT yang dihasilkan akan ditemukan lebih banyak didalam sel darah dalam sirkulasi, hal ini mengindikasikan adanya mekanisme pertahanan tubuh yang berasal dari jaringan, bukan dari sel darah putih.

Gen CALC- yang dilepas Ketika ada infeksi atau inflamasi ini dapat diinduksi langsing oleh toksin mikroba (endotoksin) atau secara tidak langsung melalui respon penjamu humoral atau seluler (IL-1b, TNF-a, IL-6) atau oleh sitokin yang dilepaskan ketika terjadi infeksi virus (Becker et al., 2008; Desruisseaux et al., 2007). Salah satu jaringan sumber klasitonin dan precursor kalsitonin yang diinduksi oleh sepsis atau inflamasi adalah jaringan adiposa. Ketika terjadi sepsis maka akan terlihat peningkatan ratusan kali ekspresi kalsitonin dan PCT di jaringan adiposa (Desruisseaux et al., 2007). Kadar PCT diketahui meningkat tinggi pada infeksi bakteri daripada infeksi virus atau infeksi bakteri lokal atau intrasel (Mycoplasma pneumoniae) (Shen et al., 2021).

Pada kondisi sehat, kadar procalcitonin (PCT) berkisar dibawah 0,05 ng/mL. meningkatnya kadar PCT pada pasien COVID-19 mengindikasikan adanya koinfeksi bakteri yang dapat meningkatkan keparahan penyakit dan kemungkinan sepsis serta badai sitokin. Pada pasien yang berada dalam kondisi kritis, sering ditemukan masalah infeksi bakteri dan sepsis. Kondisi ini dapat muncul sebagai penyebab perawatan maupun sebagai infeksi nosocomial selama perawatan. Pasien dalam kondisi kritis pada umumnya akan memberikan gejala systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Gejala ini sering ditemukan pada pasien setelah pembedahan, trauma, inflamasi berat seperti pankreatitis dan infeksi.

Didalam serum, kadar PCT mulai meningkat 4 jam setelah awal infeksi bakteri sistemik dan mencapai puncaknya dalam 8-24 jam dengan waktu paruh sekitar 24 jam. Berbeda dengan CRP, yang meningkat perlahan dan mencapai puncak 36 jam setelah onset infeksi. Hasil penelitian sebelumnya melaporkan terjadinya peningkatan PCT 12 – 24 jam setelah operasi tanpa adanya infeksi dan kemudian Kembali normal. namun kadar CRP dan hitung leukosit akan tetap tinggi dalam beberapa hari setelah operasi walau tanpa adanya infeksi (Jin & Khan, 2010; Kibe et al., 2011). Pengukuran kadar PCT serum berguna sebagai penanda inflamasi sistemik berat, infeksi dan sepsis (Becker et al., 2008).

Saat awal pandemic, pasien COVID-19 ditemukan memiliki koinfeksi bakteri dengan prevalensi 6,9 % (28). Dengan kata lain koinfeksi bakteri dapat

menyebabkan terjadinya peningkatan PCT. Namun penelitian menyatakan bahwa koinfeksi bekteri tidak menyebabkan kadar PCT yang meningkat pada pasien COVID-1. Tidak ditemukan korelasi yang juat pada pasien komorbid COVID-19 dan kematian. Hanya komorbid hipertensi yang menunjukkan kaitannya dengan tingkat kematian (Feng et al., 2021). Hasil penelitian lain menggambarkan bahwa dalam waktu 3 hari setelah masuk rumah sakit, kadar PCT serum rata-rata 0,05 - 0,55 ng/mL pada kelompok pasien gejala sedang (n-62), pada gejala berat 0,23 - 0,26 ng/mL (n = 21) dan pada pasien kritis 0,44 - 0,55 ng/mL (n = 12) (Hu et al., 2020). data hasil pemeriksaan PCT pada kasus COVID-19 dengan komorbid masih jarang ditemukan. Sebagaian besar hanya ditemukan pada penelitian terkait kasus gagal ginjal.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Kadar CRP, D-dimer dan PCT dapat digunakan sebagai prediktor untuk menilai luaran dari pasien COVID-19. Kadar CRP, D-dimer dan PCT bervariasi peningkatannya pada setiap komorbid, namun secara umum kadarnya mengalami peningkatan. Kadar CRP dan D-dimer dapat meningkat 3-6 kali pada pasien COVID-19 dengan komorbid. Terdapat korelasi pada peningkatan CRP pada semua komorbid terhadap tingkat keparahan COVID-19. Pada komorbid kanker, hipertensi dan gagal ginjal kadar D-dimer terlihat peningkatan yang signifikan. Kadar CRP pada diabetes lebih tinggi dari komorbid COVID lainnya dan kadar PCT tinggi pada pasien COVID-19 dengan gagal ginjal

Saran

Perlu dilakukan Analisa lanjutan terkait parameter-parameter penanda inflamasi lainnya pada komorbid COVID-19.

5. DAFTAR PUSTAKA

Ahnach, M., Zbiri, S., Nejjari, S., Ousti, F., & Elkettani, C. (2020). C-REACTIVE PROTEIN AS AN EARLY PREDICTOR OF COVID-19 SEVERITY C- REAKTIVNI PROTEIN KAO RANI INDIKATOR OZBILJNOSTI INFEKCIJE VIRUSOM COVID-19. J Med Biochem, 39(4), 500–507. https://doi.org/10.5937/jomb0-27554

Alzoughool, F., Alanagreh, L., Abumweis, S., & Atoum, M. (2021). Cerebrovascular comorbidity, high blood levels of C-reactive protein and D- dimer are associated with disease outcomes in COVID-19 patients. Clinical Hemorheology and Microcirculation, 77(3), 311–322. https://doi.org/10.3233/CH-201002

Argañaraz, G. A., Palmeira, J. da F., & Argañaraz, E. R. (2020). Phosphatidylserine inside out: a possible underlying mechanism in the inflammation and coagulation abnormalities of COVID-19. Cell Communication and Signaling, 18(1), 1–10. https://doi.org/10.1186/s12964-020-00687-7

Bagot, C. N., & Arya, R. (2008). Virchow and his triad: a question of attribution. British Journal of Haematology, 143. https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x

Bastug, A., Bodur, H., Erdogan, S., Gokcinar, D., Kazancioglu, S., Kosovali, B. D., Ozbay, B. O., Gok, G., Turan, I. O., Yilmaz, G., Gonen, C. C., & Yilmaz, F. M. (2020). Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. International Immunopharmacology, 88(September), 106950. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106950

Becker, K. L., Snider, R., & Nylen, E. S. (2008). Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. Critical Care Medicine, 36(3), 941–952. https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E318165BABB

Bloomgarden, Z. T. (2020). Diabetes and COVID-19. Journal of Diabetes, 12(4), 347–348. https://doi.org/10.1111/1753-0407.13027

Bohn, M. K., Hall, A., Sepiashvili, L., Jung, B., Steele, S., & Adeli, K. (2020). Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. Physiology, 35, 288–301. https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2020

Bompard, F., Monnier, H., Ines Saab, Tordjman, M., Abdoul, H., Fournier, L., Sanchez, O., Lorut, C., Chassagnon, G., & Revel, M.-P. (2020). Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. Eur Respir J, 56. https://doi.org/10.1183/13993003.01365-2020

Cevik, M., Bamford, C. G. G., & Ho, A. (2020). COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians. Clinical Microbiology and Infection, 26(7), 842–847. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.023

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu,
Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet, 395(10223), 507–513. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7

Chen, W., Zheng, K. I., Liu, S., Yan, Z., Xu, C., & Qiao, Z. (2020). Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 19, 18. https://doi.org/10.1186/s12941-020-00362-2

Desruisseaux, M. S., Nagajyothi, Trujillo, M. E., Tanowitz, H. B., & Scherer, P. E. (2007). Adipocyte, adipose tissue, and infectious disease. Infection and Immunity, 75(3), 1066–1078. https://doi.org/10.1128/IAI.01455-06

Dharaniyadewi, D., Lie, K. C., & Suwarto, S. (2015). Peran Procalcitonin Sebagai Penanda Inflamasi Sistemik pada Sepsis. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336034/nCoV-weekly-sitrep11Oct20-eng.pdf%0Ahttps://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200423-sitrep-94-covid-19.pdf

Fachri, M., Hatta, M., Widowati, E., Akaputra, R., Dwiyanti, R., Syukri, A., Junita, A. R., Febrianti, A., & Primaguna, M. R. (2022). Correlations between comorbidities, chest x-ray findings, and C-Reactive protein level in patients with COVID-19. Annals of Medicine and Surgery, 77(April), 103553. https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103553

Fan, L., Li, D., Xue, · Huadan, Zhang, L., Liu, Z., Zhang, B., Zhang, L., Yang, W., Xie, B., Duan, · Xiaoyi, Hu, · Xiuhua, Cheng, K., Peng, L., Yu, N., Song, · Lan, Chen, · Huai, Sui, · Xin, Zheng, N., Liu, · Shiyuan, … Xue, H. (2020). Progress and prospect on imaging diagnosis of COVID-19 · Imaging · Viral pneumonia · Artificial intelligence. Chinese Journal of Academic Radiology, 3, 4–13. https://doi.org/10.1007/s42058-020-00031-5

Feng, T., James, A., Doumlele, K., White, S., Twardzik, W., Zahid, K., Sattar, Z., Ukponmwan, O., Nakeshbandi, M., Chow, L., Foronjy, R., & Hohenforst- Schmidt, W. (2021). medicina Procalcitonin Levels in COVID-19 Patients Are Strongly Associated with Mortality and ICU Acceptance in an Underserved, Inner City Population. Medicina, 57. https://doi.org/10.3390/medicina57101070

Hu, R., Han, C., Pei, S., Yin, M., & Chen, X. (2020). Procalcitonin levels in COVID-19 patients. International Journal of Antimicrobial Agents, 56(2), 8– 10. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106051

Huang, I., Pranata, R., Lim, M. A., Oehadian, A., & Alisjahbana, B. (2020). C- reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. Therapeutic Advances in Respiratory Disease, 14, 1–14. https://doi.org/10.1177/1753466620937175

Joly, B. S., Siguret, V., & Veyradier, A. (2020). Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Medicine, 46(8), 1603–1606. https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1

Li, J., Liu, Z., Wu, G., Yi, M., Chen, Y., Li, K., Xu, X., Xiao, L., Wu, Q., Chen, J., & Wu, X. (2020). D-Dimer as a Prognostic Indicator in Critically Ill Patients Hospitalized With COVID-19 in Leishenshan Hospital, Wuhan, China. Frontiers in Pharmacology,11(December), 1–9. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.600592

Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Journal of Pharmaceutical Analysis, 10(2), 102–108. https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001

Liu, B., Li, M., Zhou, Z., Guan, X., & Xiang, Y. (2020). Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? Journal of Autoimmunity, 111(March), 102452. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452

Liu, F., Li, L., Xu, M. Da, Wu, J., Luo, D., Zhu, Y. S., Li, B. X., Song, X. Y., & Zhou, X. (2020). Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. Journal of Clinical Virology, 127(April), 104370. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370

Liu, H., Chen, S., Liu, M., Nie, H., & Lu, H. (2020). Comorbid Chronic Diseases are Strongly Correlated with Disease Severity among COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Aging and Disease, 11(3). https://doi.org/10.14336/AD.2020.0502

Liu, T., Zhang, J., Yang, Y., Ma, H., Li, Z., Zhang, J., Cheng, J., Zhang, X., Zhao, Y., Xia, Z., Zhang, L., Wu, G., & Yi, J. (2019). The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. EMBO Molecular Medicine. https://doi.org/10.15252/emmm.202012421

Liu, W., Tao, Z. W., Wang, L., Yuan, M. L., Liu, K., Zhou, L., Wei, S., Deng, Y., Liu, J., Liu, H. G., Yang, M., & Hu, Y. (2020). Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. Chinese Medical Journal, 133(9), 1032–1038. https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000775

Long, H., Nie, L., Xiang, X., Li, H., Zhang, X., Fu, X., Ren, H., Liu, W., Wang, Q., & Wu, Q. (2020). D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. https://doi.org/10.1155/2020/6159720

Long, X., Zhang, Z., Zou, W., Ling, J., Li, D., Jing, L., Yu, S., Zou, X., Bian, Y., Wu, W., Li, S., & Fang, M. (2020). Coagulopathy of Patients with COVID- 19 is Associated with Infectious and Inflammatory Markers. Risk Management and Healthcare Policy, 13. https://doi.org/10.2147/RMHP.S268238

Mohkam, M., & Kompani, F. (2015). Diagnostic Values of Serum Procalcitonin in Kidney Diseases. J Ped. Nephrology, 3(1), 7–12.

Pathak, S. K., Pandey, S., Pandey, A., Salunke, A. A., Thivari, P., Ratna, H. V. K., & Chawla, J. (2020). Focus on uncommon symptoms of COVID-19: Potential reason for spread of infection. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews, 14(6), 1873–1874. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.017

Penna, C., Mercurio, V., Tocchetti, C. G., & Pagliaro, P. (2020). Sex-related differences in COVID-19 lethality. British Journal of Pharmacology, 177(19), 4375–4385. https://doi.org/10.1111/bph.15207

Pitre, T., Jones, A., Su, J., Helmeczi, W., Xu, G., Lee, C., Shamsuddin, A., Mir, A., MacGregor, S., Duong, M., Ho, T., Beauchamp, M. K., Costa, A. P., & Kruisselbrink, R. (2021). Inflammatory biomarkers as independent prognosticators of 28-day mortality for COVID-19 patients admitted to general medicine or ICU wards: a retrospective cohort study. 16, 1573– 1582. https://doi.org/10.1007/s11739-021-02637-8

Poudel, Y., Adhikari, A. I., Babu Aryal, B., Dangol, D. I., Bajracharya, T. I., Maharjan, A., & Gautam, R. (2021). D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. PLoS ONE. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256744

Price, L. C., McCabe, C., Garfield, B., & Wort, S. J. (2020). Thrombosis and COVID-19 pneumonia: The clot thickens! European Respiratory Journal, 56(1). https://doi.org/10.1183/13993003.01608-2020

Rastad, H., Karim, H., Ejtahed, H. S., Tajbakhsh, R., Noorisepehr, M., Babaei, M., Azimzadeh, M., Soleimani, A., Inanloo, S. H., Shafiabadi Hassani, N., Rasanezhad, F., Shahrestanaki, E., Khodaparast, Z., Golami, H., & Qorbani, M. (2020). Risk and predictors of in-hospital mortality from COVID-19 in patients with diabetes and cardiovascular disease. Diabetology and Metabolic Syndrome, 12(1), 1–11. https://doi.org/10.1186/s13098-020-00565-9

Rodríguez, A., Reyes, L. F., Monclou, J., Suberviola, B., Bodí, M., Sirgo, G., Solé-Violán, J., Guardiola, J., Barahona, D., Díaz, E., Martín-Loeches, I., & Restrepo, M. I. (2018). Relationship between acute kidney injury and serum procalcitonin

(PCT) concentration in critically ill patients with influenza infection. Medicina Intensiva, 42(7), 399–408. https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.12.004

Sharifpour, M., Rangaraju, S., Liu, M., Alabyad, D., Nahab, F. B., Creel-Bulos, C. M., & Jabaley, C. S. (2020). C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. PLoS ONE, 15(11 November), 1–10. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242400

Shen, Y., Cheng, C., Zheng, X., Jin, Y., Duan, G., Chen, M., & Chen, S. (2021). Elevated procalcitonin is positively associated with the severity of covid-19: A meta-analysis based on 10 cohort studies. Medicina (Lithuania), 57(6). https://doi.org/10.3390/medicina57060594

Smilowitz, N. R., Kunichoff, D., Garshick, M., Shah, B., Pillinger, M., Hochman,

J. S., Berger, J. S., & Charney, L. H. (2021). C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. European Heart Journal, 42, 2270– 2279. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab169

Stavileci, B., & Ozdemir, E. (2021). The impact of daily troponin-I and D-dimer serum levels on mortality of moderate-to-severe COVID-19 pneumonia patients. European Heart Journal, 42(Supplement_1), 8–9. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.3276

Ulandari, I. G. A. P. P., & Widyaningsih, P. D. (2021). C-reactive protein as the marker of COVID-19 severity at Sanjiwani general hospital, Gianyar, Bali in 2020. International Journal of Research in Medical Sciences, 9(3), 676. https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20210864

Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet, 395(10234), 1417–1418. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5

Vepa, A., Bae, J. P., Ahmed, F., Pareek, M., & Khunti, K. (2020). COVID-19 and ethnicity: A novel pathophysiological role for inflammation. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 14(January), 1043– 1051.

Wan Soo Lee, Dae Woong Kang, Jong Hun Back, Hyun Lee Kim, Jong Hoon Chung, and B. C. S. (2015). Cutoff value of serum procalcitonin as a diagnostic biomarker of infection in end-stage renal disease patients. Korean J Intern Med, 30. https://doi.org/10.3904/kjim.2015.30.2.198

Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases, 94, 91–95. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017

Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., Chen, X., Chen, S., Yu, K., Huang, Z., & Hu, B. (2020). D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. Journal of Intensive Care, 8(1), 1–11. https://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z

Zavras, P. D., Mehta, V., Goel, S., & Billett, H. H. (2020). Increased incidence of thrombosis in a cohort of cancer patients with COVID-19. MedRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.09.15.20195263

Zheng, Y.-Y., Ma, Y.-T., Zhang, J.-Y., & Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. Cardiology, 17. https://doi.org/10.1038/s41569-020- 0360-5

Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., Zhao, J., Liu, H., Peng, J., Li, Q., Jiang, C., Zhou, Y., Liu, S., Ye, C., Zhang, P., Xing, Y., Guo, H., & Tang, W. (2020). Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. Journal of Infection, 81(2), e16–e25. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., GFu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical Course And Risk Factors For Mortality Of Adult In Patients With COVID-19 In Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. The Lancet, 395(1), 01–02. https://doi.org/10.24966/msr-5657/100015