

KADAR LAKTAT DEHIDROGENASE, PROKALSITONIN, D-DIMER DAN LAMA RAWAT PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19

Amila^{1*}, Evarina Sembiring², Sinarsi³

¹Program Studi Ners, Universitas Sari Mutiara Indonesia

²Program Studi Kesehatan Masyarakat, Universitas Sari Mutiara Indonesia

³Program Studi Psikologi, Universitas Sari Mutiara Indonesia

*Email korespondensi : mila_difa@yahoo.co.id

Abstract: Biomarkers of Lactate Dehydrogenase (LDH), Procalcitonin, D-dimer and Length of Stay of Confirmed Covid-19 Patients. Covid-19 is a systemic disease whose clinical manifestations vary widely, ranging from mild symptoms to critical illness with a high risk of mortality. Changes in procalcitonin, D-dimer, and LDH levels can predict the risk of worsening in Covid-19 patients. This study aimed to determine the effect of LDH, procalcitonin, D-dimer, and the length of stay of Covid-19 patients. This study used secondary data from medical records for the period from January 2020 to December 2021. The sampling used a purposive sampling of 144 people. The research instruments used were LDH, procalcitonin, and D-dimer observation sheets based on the guidelines of H.Adam Malik General Hospital Medan. The test used the Spearman correlation test. The results showed that the average LDH was 304.49 U/L, procalcitonin was 1.78 ng/mL, D-dimer was 783.76 and the average length of stay was 11.66 days. There is no relationship between LDH, procalcitonin, D-dimer, and the length of stay of Covid-19 patients with a weak correlation strength. Further research is needed by assessing the severity of the disease, and other hematological parameters.

Keywords : Covid-19, D-dimer, LDH, length of stay, procalcitonin

Abstrak: Kadar Laktat Dehidrogenase, Prokalsitonin, D-Dimer dan Lama Rawat Pasien Terkonfirmasi Covid-19. Covid-19 merupakan penyakit sistemik yang klinisnya sangat bervariasi mulai dari gejala ringan hingga penyakit berat kritis dengan risiko mortalitas tinggi. Perubahan kadar prokalsitonin, D-Dimer dan LDH dapat memprediksi risiko perburukan pasien Covid-19. Tujuan penelitian untuk mengetahui pengaruh LDH prokalsitonin, dan D-dimer terhadap lama rawat pasien Covid-19. Penelitian ini menggunakan data sekunder dari rekam medis periode Januari 2020 hingga Desember 2021. Pengambilan sampel menggunakan *Purposive Sampling* sebanyak 144 orang. Instrumen penelitian adalah lembar observasi LDH, prokalsitonin dan D-Dimer berdasarkan panduan RSUP H.Adam Malik Medan. Uji yang digunakan adalah uji korelasi Spearman karena data tidak berdistribusi normal. Hasil penelitian menunjukkan rerata LDH 304,49 U/L, prokalsitonin 1,78 ng/mL, D-Dimer 783,76 dan rerata lama rawat adalah 11,66 hari. Tidak terdapat hubungan antara LDH, prokalsitonin, D-dimer dengan lama rawat pasien Covid-19 dengan kekuatan korelasi yang lemah. Perlu penelitian lanjutan dengan menilai derajat keparahan penyakit, parameter hematologi lain.

Kata Kunci : Covid-19, D-dimer, LDH, lama rawat, prokalsitonin

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease (COVID-19) adalah penyakit infeksius yang disebabkan oleh virus corona baru, yakni *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Penyakit ini menyebar dengan cepat

menjadi pandemi dan telah menginfeksi jutaan penduduk lebih dari 200 negara dan wilayah serta berdampak pada sosioekonomi masyarakat. *World Health Organization* (WHO) melaporkan angka global Covid-19 mencapai 174.918.667 jiwa, dengan kematian sekitar

3.782.490 jiwa. Asia Tenggara sendiri memiliki 33.317.282 kasus dari total jumlah tersebut (WHO, 2020). Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tanggal 04 Oktober 2022, didapatkan bahwa Indonesia sebanyak 6.437.570 kasus konfirmasi (+ 1.851), 6.262.820 kasus sembuh (97,3%), 158.156 kasus meninggal (2,5%) dan 16.594 kasus aktif (0,3%) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022).

Infeksi COVID-19 memiliki manifestasi klinis yang bervariasi, mulai dari asimtomatik hingga pneumonia berat (Kaur *et al.*, 2020). Manifestasi klinis utama meliputi demam, batuk (dengan atau tanpa sputum), kongesti nasal, anoreksia, sesak napas, nyeri otot, malaise, nyeri kepala, nyeri tenggorokan, anosmia, ageusia, muntah, dan diare. Sebagian besar pasien mengalami gejala ringan, meskipun dapat mengalami komplikasi yang serius, termasuk *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), asidosis metabolik, sepsis, syok sepsis, koagulopati, hingga kematian (Hu *et al.*, 2020); (Alshukry *et al.*, 2020). Tingginya kegawatan penyakit ini, sehingga diperlukan deteksi dini, pencegahan serta pengobatan yang cepat agar dapat menekan angka kejadian. Standar WHO terkait deteksi dini adalah pemeriksaan spesimen air liur, lender hidung, atau darah untuk melihat keberadaan asam nukleat virus SARS-CoV-2 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022).

Pemeriksaan parameter hematologi menjadi penting terutama pada pasien-pasien tanpa gejala, terduga dengan hasil PCR positif di samping pemeriksaan pendukung lain yaitu rontgen thorax serta manifestasi klinis yang terjadi pada pasien. Beberapa bukti menunjukkan bahwa pasien Covid-19 dengan gejala berat dapat mengalami respon imun yang terganggu, hal ini dapat menyebabkan perkembangan dari hiperinflamasi dari virus. Oleh karena itu biomarker (penanda biologi) yang berada di sirkulasi darah dapat mempresentasikan status inflamasi dan imun yang berguna sebagai prediktor potensial dalam

prognosis pasien Covid 19 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2022). Prediktor dini dan efektif berdasarkan hasil laboratorium hemostasis sangat diperlukan karena dapat menilai tingkatan risiko, membandingkan metode terapi, menilai ketahanan hidup dan meramalkan prognosis pasien (Aronson & Ferner, 2017). Terdapat temuan laboratorium yang dapat terjadi pada pasien COVID-19 meliputi penurunan hemoglobin, trombosit, dan limfosit serta peningkatan leukosit, neutrofil, D-dimer, *laktat dehidrogenase* (LDH), *C-reactive protein* (CRP), rasio neutrofil limfosit (RNL), dan *procalcitonin* (PCT) (Xu *et al.*, 2020); (Alshukry *et al.*, 2020). Peningkatan kadar biomarker ini dikaitkan dengan gangguan perdarahan dan peradangan yang menunjukkan peningkatan risiko masuk ICU, kebutuhan ventilator dan kematian (Tian *et al.*, 2020). Keadaain ini tentu akan mempengaruhi lama rawat pasien di rumah sakit.

Length of Stay (LOS) atau lama hari rawat merupakan salah satu indikator mutu pelayanan medis yang diberikan oleh rumah sakit kepada pasien (*quality patient care*). LOS menunjukkan berapa lamanya hari rawat seorang pasien yang dirawat inap pada satu periode perawatan. Semakin sedikit waktu pasien berada di rumah sakit, semakin dapat dikatakan efektif dan efisien pelayanan di rumah sakit. Hasil penelitian Jat *et al* (2021) didapatkan lama hari rawat pasien covid-19 dari semua karakteristik dominan ≤ 14 hari, kasus terbanyak pada lansia 97 responden (46,6%), jenis kelamin laki-laki 110 responden (52,9%), memiliki penyakit penyerta 125 responden (60,1%), tidak mengalami demam saat masuk RS 130 responden (62,5%), dan nilai limfosit rendah 99 responden (47,65%).

Penelitian ini memiliki tujuan khusus mengetahui korelasi parameter biomarker laboratorium LDH, Prokalsitonin, D-dimer terhadap lama rawat pasien Covid-19. Keterampilan mengenali/evaluasi tanda dini kegawatan pasien Covid-19 melalui

hasil pemeriksaan biomarker menjadi sangat penting untuk memprediksi pasien jatuh ke dalam derajat penyakit maupun komplikasi berat, menurunkan lama rawat dan mortalitas Covid-19.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan retrospektif yang dilakukan di Instalasi Rekam Medik RSUP H. Adam Malik Medan. Penelitian ini menggunakan data sekunder yang bersumber dari rekam medis dengan kriteria inklusi pasien usia diatas 18 tahun dengan diagnosis terkonfirmasi Covid-19 dengan *real-time Polymerase chain reaction* (rt-PCR) yang didapatkan dari Laboratorium RSUP H. Adam Malik Medan, rekam medis lengkap, pasien dirawat di RSUP H. Adam Malik Medan periode Januari 2020 hingga Desember 2021. Teknik pengambilan sampel

menggunakan *purposive sampling* dengan jumlah responden sebanyak 144 orang. Instrumen penelitian yang digunakan adalah lembar observasi hasil pemeriksaan laboratorium darah RSUP H. Adam Malik Medan. Penelitian telah mendapatkan persetujuan etik dari Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan nomor surat 393/KEPK/FKUMSU/2022.

Setelah dilakukan uji normalitas pada hasil pemeriksaan LDH, procalcitonin dan D-dimer dari 144 data pasien terkonfirmasi Covid-19 didapatkan hasil bahwa data tidak berdistribusi normal, sehingga dilakukan analisis statistik menggunakan uji non parametrik korelasi spearman.

HASIL

Tabel 1. Distribusi Frekuensi berdasarkan Jenis Kelamin, Penyakit Penyerta, Outcome Pasien Covid-19 (n =144)

Variabel	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	76	52,8
Perempuan	68	47,2
Penyakit Penyerta		
Tidak ada	89	47,2
Ada	55	38,2
- Jantung	3	2,1
- Hipertensi	21	14,6
- DM	19	13,2
- GGK	4	2,8
- DM + GGK	1	0,7
- Stroke	1	0,7
- Penyakit lain	6	4,2
Outcome		
Sembuh	128	88,9
Meninggal	16	11,1

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Biomarker Pasien Covid-19 (n = 144)

Variabel	Mean	SD	Min-mak	95% CI
Umur	49,83	14,359	18-78	47,5-52,5
LDH	304,49	156,58	96-873	278,7- 330,3
Prokalsitonin	1,78	10,49	0,01-97,8	0,05-3,51

D-Dimer	783,76	1280,47	100-7860	572,8-994,7
Lama rawat	11,66	6,59	1-52	10,6-12,8

Tabel 3. Hubungan Pemeriksaan Biomarker dengan Lama Rawat Pasien Covid-19 (n= 144)

Biomarker	N	r	p value
LDH	144	-0,049	0,561
Prokalsitonin	144	-0,154	0,065
D-Dimer	144	-0,008	0,920

Berdasarkan tabel 1 menunjukkan mayoritas pasien Covid-19 memiliki jenis kelamin laki-laki sebanyak 76 orang (52,8%), tidak ada penyakit penyerta sebanyak 89 orang (61,8%), *outcome* pasien sembuh sebanyak 128 orang (88,9%).

Berdasarkan tabel 2 rerata umur responden adalah 49,83 tahun dengan umur termuda 18 tahun dan tertua 78 tahun. Rerata LDH 304,49 U/L, LDH terendah 96 U/L dan tertinggi 873 U/L. Rerata prokalsitonin adalah 1,78 ng/mL dengan prokalsitonin terendah 0.01 ng/mL dan tertinggi 97,77 ng/mL. Rerata D-dimer adalah 783,76 dengan D-dimer terendah 100 ng/mL dan tertinggi 7860 ng/mL. Rerata lama rawat adalah 11.66 hari dengan lama rawat terendah 1 hari dan tertinggi 52 hari.

Berdasarkan tabel 3 menunjukkan tidak terdapat hubungan antara LDH, prokalsitonin, D-dimer dengan lama rawat pasien Covid-19 dengan kekuatan korelasi yang lemah.

PEMBAHASAN

1. LDH dengan Lama Rawat pasien Covid-19

Hasil penelitian ini menunjukkan rerata LDH 304,49 U/L, LDH terendah 96 U/L dan tertinggi 873 U/L. Nilai normal LDH yang ditetapkan oleh RSUP H.Adam Malik Medan adalah 125-220 U/L. Sejalan dengan penelitian Tambunan (2021), rerata LDH saat masuk RS sebesar 278 U/L, dan lebih tinggi pada pasien derajat berat (333,19 U/L) dan kritis (465,75 U/L) dibandingkan dengan derajat sedang (231,31 U/L). Peningkatan LDH \geq 256

U/L berhubungan secara signifikan dengan derajat keparahan COVID-19 saat masuk RS (CI 95%; $p = 0,001$).

LDH merupakan marker dari berbagai keadaan inflamasi, misalnya infeksi, keganasan, infark miokard, sepsis, atau penyakit kardiopulmoner. Peningkatan LDH dapat mencerminkan kerusakan jaringan/sel dan dianggap sebagai tanda umum infeksi virus atau kerusakan paru-paru, seperti pneumonia yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Peningkatan LDH juga dapat terjadi pada kondisi seperti hemolisis, kanker, keganasan hematologi, infeksi berat dan sepsis, penyakit hati dan lain-lain (Yameny, 2021). Peningkatan LDH oleh 62,5U/L memiliki sensitivitas yang dapat diterima dan tinggi spesifisitas untuk kemungkinan penyakit yang jauh lebih tinggi perkembangan, ketika CT scan dada digunakan untuk mengkonfirmasi prediksi. Khususnya, pada pasien dengan Covid-19 berat atau penyakit interstisial paru yang parah, ditemukan peningkatan LDH yang signifikan. Hal ini sesuai dengan studi Jat *et al* (2021) yang menunjukkan bahwa kadar LDH lebih tinggi secara signifikan pada kasus Covid-19 berat ($p=0,037$) (Jat *et al.*, 2021).

Namun hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan antara LDH dengan lama rawat pasien Covid-19. Pada studi ini, durasi \leq 11 hari dikategorikan sebagai lama rawat inap normal, sedangkan durasi $>$ 11 hari sebagai lama rawat inap yang meningkat. Koefisien korelasi pada penelitian ini berada dalam rentang $r = -0,049$ yang berarti bahwa kadar LDH

dan lama rawat terdapat hubungan yang lemah. Berbeda dengan hasil penelitian Anisa, dkk (2022) menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara LDH dengan mortalitas pasien COVID-19 ($r = 0,485$). Berdasarkan penelitian Annisa, dkk (2022), LDH menjadi prediktor mortalitas pada pasien COVID-19 dengan cut-off 669 U/L (PR 1,835; 95% IK 1,238 – 2,720; $p = 0,003$) (Annisa *et al.*, 2022). Hasil yang berbeda ini mungkin bisa terjadi karena mayoritas subjek pada penelitian ini memiliki LDH yang normal, yang mana peningkatan LDH tidak terjadi pada mayoritas subjek. Tidak ada hubungan pemeriksaan biomarker LDH dengan lama rawat inap pasien Covid-19 dapat saja dihubungkan dengan adanya faktor lain. Beberapa penelitian menyatakan bahwa usia, jenis kelamin, komorbiditas, gejala klinis, dan parameter laboratorium merupakan faktor yang berhubungan dengan lama rawat inap pasien Covid-19 (Zhao *et al.*, 2021); (Guo *et al.*, 2021); (Wardhani *et al.*, 2019).

2. Prokalsitonin dengan lama rawat pasien Covid-19

Hasil penelitian ini menunjukkan rerata prokalsitonin adalah 1,78 ng/mL dengan prokalsitonin terendah 0,01 ng/mL dan tertinggi 97,77 ng/mL. Nilai normal prokalsitonin yang ditetapkan oleh RSUP H.Adam Malik Medan adalah 0,05 ng/mL. Hasil pemeriksaan kadar PCT menunjukkan adanya peningkatan, peningkatan kadar PCT dapat diakibatkan karena keadaan pasien yang memiliki komorbiditas dan lebih banyak pasien lanjut usia yang dapat mempengaruhi kondisi tubuh. Peningkatan kadar PCT ini merupakan salah satu faktor resiko kondisi pasien yang lebih buruk yang berkaitan dengan kematian. Hasil penelitian ini berbeda dengan Puspitasari dkk (2020) nilai rata-rata kadar procalcitonin pada pasien terkonfirmasi Covid-19 yang dirawat di Rumah Sakit Aisyiyah Siti Fatimah Tulangan Sidoarjo adalah sebesar 2,56 ng/mL (Puspitasari dkk, 2021).

Procalcitonin adalah suatu prekursor hormon calcitonin. PCT terdiri dari 116 asam amino dan memiliki berat molekul 13kDa dan disintesis didalam sel C kelenjar tiroid (Wardhani *et al.*, 2019). Kadar Prokalsitonin pada infeksi bakteri akan meningkat sebagai respon adanya endotoksin dan sitokin pro-inflamasi seperti Interleukin-1 Beta (IL)-1 β , Interleukin-6 (IL-6) dan Tumor Necrosis Factor (TNF) dan pada infeksi yang disebabkan oleh virus sintesis PCT akan dihambat oleh interferon (INF)-y sehingga kadar prokalsitonin cenderung rendah pada infeksi virus (Kibe *et al.*, 2011). Peningkatan kadar prokalsitonin memiliki resiko kematian yang lebih tinggi daripada dengan kadar prokalsitonin yang normal. Pasien COVID-19 dengan kadar prokalsitonin yang tinggi lebih mungkin mengembangkan penyakit yang sangat parah (Liu *et al.*, 2020).

Namun hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan antara prokalsitonin dengan lama rawat pasien Covid-19. Koefisien korelasi pada penelitian ini berada dalam rentang $r = -0,154$ yang berarti bahwa kadar prokalsitonin dan lama rawat terdapat hubungan yang lemah. Hasil yang berbeda ini mungkin bisa terjadi karena mayoritas subjek pada penelitian ini memiliki prokalsitonin normal, yang mana peningkatan prokalsitonin tidak terjadi pada mayoritas subjek. Tidak ada hubungan pemeriksaan biomarker prokalsitonin dengan lama rawat inap pasien Covid-19 dapat saja dihubungkan dengan adanya faktor lain. Beberapa penelitian menyatakan bahwa usia, jenis kelamin, komorbiditas, gejala klinis, dan parameter laboratorium merupakan faktor yang berhubungan dengan lama rawat inap pasien Covid-19 (Zhao *et al.*, 2021); (Guo *et al.*, 2021); (Wardhani *et al.*, 2019).

3. D-Dimer dengan Lama rawat pasien Covid-19

Hasil penelitian ini menunjukkan Rerata D-dimer adalah 783,76 $\mu\text{g/mL}$ dengan D-Dimer terendah 100 $\mu\text{g/mL}$ dan tertinggi 7860 $\mu\text{g/mL}$. D-dimer

adalah produk degradasi fibrin yang terbukti bermanfaat dalam aturan keputusan klinis untuk mengesampingkan emboli (Huisman, 2006). Berdasarkan pedoman di RSUP H. Adam Malik Medan, D-Dimer dikatakan tinggi bila $> 500 \mu\text{g/mL}$. Individu sehat memiliki kadar D-Dimer rendah; peningkatan kadar ditemukan pada kondisi yang berhubungan dengan trombosis (Gao *et al.*, 2020).

Temuan umum pada sebagian besar pasien Covid-19 adalah kadar D-Dimer yang tinggi ($>0,28 \text{ mg/L}$), yang dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk (Level 2.0 mikro g/mL atau lebih saat masuk rumah sakit adalah *cut-off* optimal untuk memprediksi kematian di rumah sakit untuk Covid-19 (Mahardhika *et al.*, 2021).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Guo *et al* didapatkan bahwa kadar D-Dimer yang tinggi berhubungan dengan lama rawatan dan tingkat keparahan pasien Covid-19 (Guo *et al.*, 2021). Penelitian yang dilakukan oleh Yau dkk yang menyatakan bahwa kadar D-Dimer berkorelasi positif dengan derajat keparahan Covid-19 serta dapat dijadikan prediktor mortalitas (Tian *et al.*, 2020).

Peningkatan D-dimer pada saat awal pasien masuk diketahui berhubungan dengan risiko kematian 18 kali lipat dibandingkan pasien dengan D-Dimer normal (Zhou *et al.*, 2020). D-Dimer dikaitkan dengan tingkat kematian yang tinggi. Ditemukan tingkat D-Dimer $>1000 \text{ ng/ml}$ berhubungan dengan prognosis buruk pada pasien Covid-19 dan peningkatan kematian (Smilowitz *et al.*, 2021).

Namun hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan antara D-Dimer dengan lama rawat pasien Covid-19. Koefisien korelasi pada penelitian ini berada dalam rentang $r = -0,008$ yang berarti bahwa kadar D-dimer dan lama rawat terdapat hubungan yang lemah. Hasil penelitian ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Baihaqi di RSUD Serui Papua menyatakan bahwa tidak terdapat pengaruh biomarker terhadap

lama rawatan pasien, Dalam penelitiannya dijelaskan bahwa faktor yang mempengaruhi lama rawatan pasien Covid-19 adalah demam dan rasion Neutrofil Limfosit/RNL (Baihaqi, 2022). Hal ini berbeda dengan hasil penelitian yang di lakukan Ozen *et al* (2021) bahwa D-Dimer memiliki korelasi positif dengan usia, lama rawat, keterlibatan paru, fibrinogen, neutrofil, rasio NLR dan *platelet lymphocyte ratio* (PLR) (Ozen *et al.*, 2021). Penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Mertz dkk dengan melibatkan 120 subjek penelitian, mendapatkan peningkatan D-dimer pada 63,3% pasien. Pada penelitian tersebut didapatkan peningkatan konsentrasi D-dimer berkorelasi positif dengan umur, lama rawat, keterlibatan paru, konsentrasi fibrinogen dan hasil hitung neutrofil.

SIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan mayoritas pasien Covid-19 memiliki jenis kelamin laki-laki sebanyak 76 orang, tidak memiliki penyakit penyerta sebanyak 89 orang, *outcome* pasien sembuh sebanyak 128 orang. Rerata umur responden adalah 49,83 tahun, rerata LDH 304,49 U/L, rerata prokalsitonin adalah 1,78 ng/mL, rerata D-Dimer adalah 783,76 dan rerata lama rawat pasien Covid-19 adalah 11,66 hari.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menilai derajat keparahan penyakit, parameter hematologi lain seperti leukosit, rasio neutrofil-limfosit, *C-Reactive Protein*, albumin, hemoglobin dan lain-lain sebagai *biomarker* keparahan penyakit Covid-19.

DAFTAR PUSTAKA

Alshukry, A., Ali, H., Ali, Y., Al-Taweel, T., Abu-Farha, M., AbuBaker, J., Devarajan, S., Dashti, A. A., Bandar, A., Taleb, H., Bader, A. Al, Aly, N. Y., Al-Ozairi, E., Al-Mulla, F., & Abbas, M. B. (2020). Clinical characteristics of

- coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in Kuwait. *PLoS ONE*, 15(11 November), 1–16.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242768>.
- Annisa, N., Iskandar, A., & Rianawati, B. (2022). Lactate Dehydrogenase (LDH) Sebagai Prediktor Mortalitas Pada Pasien COVID-19. In *Repository*.
<http://repository.ub.ac.id/id/eprint/187511/>
- Aronson, J. K., & Ferner, R. E. (2017). Biomarkers—a general review. *Current Protocols in Pharmacology*, 2017(March), 9.23.1-9.23.17.
<https://doi.org/10.1002/cpph.19>
- Baihaqi, F. A. (2022). ARTIKEL PENELITIAN Hubungan Antara Jumlah Trombosit dengan Derajat Keparahan COVID-19. 45(3), 284–292.
- Gao, Y., Li, T., Han, M., Li, X., Wu, D., Xu, Y., Zhu, Y., Liu, Y., Wang, X., & Wang, L. (2020). Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 791–796.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25770>
- Guo, A., Lu, J., Tan, H., Kuang, Z., Luo, Y., Yang, T., & Xu, J. (2021). Risk factors on admission associated with hospital length of stay in patients with COVID - 19 : a retrospective cohort study. *Scientific Reports*, 1–7.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-86853-4>
- Hu, Y., Liang, W., Liu, L., & Li, L. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 18(382), 1708–1728.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Huisman, M. V. (2006). Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *Jama*, 295(2), 172–179.
<https://doi.org/10.1001/jama.295.2.172>
- Jat, K. R., Sankar, J., Das, R. R., Ratageri, V. H., Choudhary, B., Bhat, J. I., Mishra, B., Bhatnagar, S., Behera, B., Charoo, B. A., Goyal, J. P., Gupta, A. K., Gulla, K. M., Gera, R., Illalu, S., Kabra, S. K., Khera, D., Kumar, B., Lodha, R., ... Wari, P. K. (2021). Clinical Profile and Risk Factors for Severe Disease in 402 Children Hospitalized with SARS-CoV-2 from India: Collaborative Indian Pediatric COVID Study Group. *Journal of Tropical Pediatrics*, 67(3), 1–11.
<https://doi.org/10.1093/tropej/fmab048>
- Kaur, N., Gupta, I., Singh, H., Karia, R., Ashraf, A., Habib, A., Patel, U. K., & Malik, P. (2020). Epidemiological and Clinical Characteristics of 6635 COVID-19 Patients: a Pooled Analysis. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(8), 1048–1052.
<https://doi.org/10.1007/s42399-020-00393-y>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2022). COVID-19. Media Informasi Resmi Terkini Penyakit Infeksi Emerging.
<https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>
- Kibe, S., Adams, K., & Barlow, G. (2011). *Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care*. 33–40.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkq523>
- Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Zhang, M., Tan, J., Xu, Y., Song, R., Song, M., Wang, L., Zhang, W., Han, B., Yang, L., Wang, X., Zhou, G., Zhang, T., Li, B., ... Wang, X. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine*, 18(1).
<https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>

- Mahardhika, G. S., Dharma Tedjamartono, T., & Buwono, P. W. (2021). High D-dimer and CRP levels in an asymptomatic COVID-19 patient: A case report and brief literature review. *Seminar Nasional Riset Kedokteran*, 2, 167–177.
- Ozen, M., Yilmaz, A., Cakmak, V., Beyoglu, R., Oskay, A., Seyit, M., & Senol, H. (2021). D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine*, 40, 55–59. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.023>
- Puspitasari, Aliviameita, A., Rinata, E., & Salim, S. Z. (2021). Korelasi Antara Kadar C-Reactive Protein dengan. *Proceeding of The 13th University Research Colloquium 2021: Kesehatan Dan MIPA*, 954–957.
- Smilowitz, N. R., Kunichoff, D., Garshick, M., Shah, B., Pillinger, M., Hochman, J. S., & Berger, J. S. (2021). C-reactive protein predicts outcome in COVID-19: is it also a therapeutic target? *European Heart Journal*, 42(23), 2280–2283. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab169>
- Tian, W., Jiang, W., Yao, J., Nicholson, C. J., Li, R., Sigurslid, H. H., & Malhotra, R. (2020). Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis - Tian - 2020 - Journal of Medical Virology - Wiley Online Library. *Medical Virology Journal*, 92, 1875–1883. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26050>
- Wardhani, A. K., Rahayu, M., Wibawa, D., & Setyadi, A. (2019). Hubungan Eosinopenia dan Rasio Neutrofil / Limfosit dengan Procalcitonin pada Pasien Sepsis. 9(1).
- WHO. (2020). *WHO Coronavirus (COVID-19)*. <https://covid19.who.int/>
- Xu, P., Zhou, Q., & Xu, J. (2020). Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of Hematology*, 99(6), 1205–1208. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
- Yameny, A. (2021). Lactate dehydrogenase level as a COVID-19 biomarker. *Journal of Bioscience and Applied Research*, 7(1), 29–34. <https://doi.org/10.21608/jbaar.2021.173662>
- Zhao, W., Zha, X., Wang, N., Li, D., Li, A., & Yu, S. (2021). *Clinical Characteristics and Durations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Beijing: A Retrospective Cohort Study*. 6(1), 33–44. <https://doi.org/10.15212/cvia.2021.0019>
- Zhou, C., Huang, Z., Tan, W., Li, X., Yin, W., Xiao, Y., Tao, Z., Geng, S., & Hu, Y. (2020). Predictive factors of severe coronavirus disease 2019 in previously healthy young adults: A single-center, retrospective study. *Respiratory Research*, 21(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01412-1>