

ANALISIS D-DIMER DAN CRP PADA PASIEN COVID-19 DENGAN KOMORBID DIABETES MELLITUS

Warida Daulay, Citra Amaniah Anhar*, Adik Purnama
Jurusan Teknologi Laboratoium Medis Poltekkes Kemenkes Jakarta III
Jl. Arteri JORR Jatiwarna, Pondok Melati, Bekasi, Jawa Barat
*corresponding author, e-mail: citrania.anhar@gmail.com

Abstract

Background: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS CoV-2) is a virus that attacks and causes respiratory problems. Patients with comorbid diabetes mellitus are in the high-risk category if they get infected with COVID-19, with a 50% risk of death compared to those without diabetes mellitus. In Covid-19 patients, coagulation disorders are often found, and D-Dimer examination and CRP levels for inflammatory processes must be checked to assess the continuity of the coagulation process. **Aims:** This research aims to analyze D-dimer and CRP levels in confirmed Covid-19 patients with comorbid diabetes mellitus at the Jakarta Haji Hospital. **Methods:** The research is a cross-sectional research design. Data was taken from medical records of patients aged over 25 years who were treated with confirmed Covid-19 with comorbid diabetes mellitus at the Jakarta Haji Hospital for the period June 2021-September 2021 and obtained data for 80 people. **Results:** Patient characteristics for this research in the majority age group came from adults (25-55 years), as many as 45 people (56%), the sex group of the majority of male patients totalling 44 people (55%), and Blood Glucose Levels during with the largest group in the group that has levels of 200 – 300 mg/dl of 57 people (71%). Analysis of D-Dimer levels showed that 50 people (63%) had high values (> 5 ng/mL), while CRP levels showed that 55 people (69%) had high values (> 60 mg/dL). **Conclusion:** COVID-19 patients with comorbid Diabetes Mellitus have increased levels of D-Dimer and CRP with mean results are 7.0 ng/mL and 68.5 mg/dL.

Keywords: C-Reaktif Protein, COVID-19, D-Dimer, Diabetes Mellitus Comorbid

1. Pendahuluan

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS CoV-2) atau yang dikenal dengan COVID-19 adalah virus baru yang pertama kali dilaporkan kasusnya pada Desember 2019 di kota Wuhan di Negara China dan penyebarannya juga sangat cepat ke seluruh dunia, sehingga World Health Organization (WHO) menetapkan penyakit ini sebagai pandemik di bulan Maret 2020¹. penyebaran virus COVID-19 sangat cepat dapat ditularkan melalui droplet atau saluran pernafasan

manusia, sehingga menyebabkan gangguan baik pada kasus ringan seperti demam, batuk kering, sesak nafas dan pada kasus berat dapat menyebabkan pneumonia, gagal ginjal, gagal jantung, dan kematian². Berbagai macam gejala yang muncul pada kasus COVID secara umum disebabkan adanya reaksi inflamasi pada saluran pernafasan dan apabila hal tersebut berlebihan akan berdampak kematian³. Reaksi inflamasi merupakan mekanisme tubuh yang penting dalam perlindungan diri dari benda asing dengan melepaskan

sitoksin pro-inflamasi dalam darah tepi pasien yang dapat meningkatkan marker inflamasi. Marker yang berperan dalam reaksi inflamasi ini adalah berupa fibrinogen dan C-Reaktif Protein (CRP).

Dalam pemeriksaan reaksi inflamasi fibrinogen, dapat dilakukan pemeriksaan D-Dimer. D-dimer merupakan pemeriksaan pada produk degradasi fibrin yang terbentuk selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis dan bertujuan untuk mengetahui adanya sumbatan atau bekuan di dalam pembuluh darah⁴. Dalam kondisi normal, kadar D-Dimer tidak dapat terdeteksi, namun apabila kadar tersebut terdeteksi menandakan adanya bekuan darah di dalam tubuh seseorang⁵. Seseorang yang terkonfirmasi COVID-19 dapat terjadi hiperinflamasi melalui gangguan koagulasi yang ditandai dengan kadar D-Dimer yang meningkat. Peningkatan D-dimer sebesar > 500 ng/mL secara signifikan sering ditemukan dan berkaitan erat pada pasien COVID-19, sehingga merupakan prediktor terkuat terjadinya mortalitas pada pasien COVID-19⁶. Semakin tinggi kadar D-dimer dalam darah pasien COVID-19, maka semakin besar pula risiko pasien tersebut mengalami pengentalan atau penggumpalan darah dan dapat menyebabkan berbagai masalah kesehatan, seperti trombosis vena dalam, emboli paru, atau stroke⁷.

Pemeriksaan D-Dimer yang merupakan pemeriksaan gangguan

koagulasi, terdapat pemeriksaan pada infeksi COVID-19 yang berperan sebagai marker atas respon inflamasi dan peradangan. Reaksi inflamasi akan mengaktifkan kaskade koagulasi sehingga mengalami hiperaktivasi dalam pembentukan trombus. Salah satu pemeriksaan tersebut adalah C- Reaktif Protein (CRP)⁸. CRP berperan penting sebagai biomarker yang sensitif terhadap infeksi, peradangan, kerusakan jaringan, dan penggunaannya dipertimbangkan dalam memantau pasien yang terinfeksi COVID-19⁹. Pada penderita COVID-19, jumlah CRP bisa meningkat melebihi batas normal, bahkan mencapai 86%. Kadar CRP akan naik dengan cepat 6–8 jam setelah gejala pertama muncul dan akan mencapai puncaknya dalam waktu 48 jam. Meningkatnya kadar protein CRP pada pasien COVID-19 bisa menyebabkan penurunan saturasi oksigen, trombosis vena dalam dan emboli paru, cedera ginjal akut, hingga kematian¹⁰.

Pasien COVID-19 memiliki risiko kematian yang tinggi, jika terdapat penyakit penyerta (komorbid). Prevalensi kasus COVID-19 dengan komorbid memiliki presentase lebih besar yaitu 57,7% dibandingkan dengan yang nonkomorbid sebesar 42,3%¹¹. Salah satu komorbid yang masuk dalam kategori risiko tinggi dengan kematian 50% adalah orang dengan riwayat Diabetes Mellitus (DM) dengan prevalensi

kejadian di Indonesia sebanyak 35,6%¹². Pada seseorang dengan komorbid DM akan terjadi peningkatan ekspresi pada reseptor ACE-2 dan furin protease membran yang merupakan reseptor penyebab virus COVID-19 untuk dapat bisa masuk ke dalam tubuh manusia dengan berperan sebagai fasilitator dalam mereplikasi virus¹³. Kedua reseptor tersebut akan memicu reaksi inflamasi dengan mengaktifkan fungsi sel T yang dapat meningkatkan kadar interleukin-6 (IL-6). Karena IL-6 memiliki peran penting dalam peningkatan derajat keparahan penyakit COVID-19 dan bahkan meningkatkan resiko kematian pada penderita diabetes¹⁴.

Beberapa penelitian telah membahas nilai diagnostik dan prognostik dari hasil laboratorium abnormal pada pasien COVID-19, namun belum ada penelitian yang melaporkan parameter inflamasi dan prediktor prognosis pada pasien COVID-19 dengan komorbid Diabetes Mellitus yaitu D-Dimer dan CRP berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium. Data penelitian ini sangat dibutuhkan untuk dijadikan rekomendasi pemeriksaan laboratorium yang efektif dan efisien, khususnya untuk penanda inflamasi dalam mendeteksi pasien COVID-19 dengan penyakit komorbid Diabetes Mellitus, sehingga dapat menekan biaya, waktu pengobatan, dan angka kematian.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari komite etik penelitian kedokteran dan kesehatan UHAMKA dengan nomor 04/22.04/01759 pada tanggal 25 April 2022. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analisis dengan pendekatan *cross-sectional* dengan menggunakan data sekunder dari hasil pemeriksaan D-Dimer dan CRP pada pasien dengan komorbid Diabetes Mellitus terkonfirmasi COVID-19. Sampel untuk penelitian ini adalah pasien dengan usia minimal 25 tahun dengan memiliki komorbid Diabetes Mellitus terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 80 orang dengan teknik pengambilan secara *consecutive sampling*, yang artinya pengambilan sampel dilakukan dengan menetapkan subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan dalam waktu tertentu. Kriteria inklusinya adalah data pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan komorbid Diabetes Mellitus yang melakukan pengobatan secara rawat inap di Rumah Sakit Haji Jakarta, berusia minimal 25 tahun, dan melakukan pemeriksaan D-Dimer dan CRP di laboratorium Rumah Sakit Haji Jakarta dengan rentang waktu pada bulan Juni sampai dengan September 2021. Teknik pengolahan dan analisa data pada penelitian ini adalah berupa analisa univariat yang ditampilkan dalam bentuk tabel dan dimasukkan penjelasan hasil analisisnya secara deskriptif. Hal ini

bertujuan merangkum dan menganalisa seluruh hasil data pengukuran dalam bentuk besaran distribusi frekuensi dan presentase pada setiap data.

3. Hasil dan Pembahasan

a. Hasil

Data yang digunakan pada penelitian ini merupakan data sekunder yang berasal dari pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan komorbid Diabetes Mellitus sebanyak 80 orang. Adapun karakteristik pasien yang menjadi sampel penelitian ini adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Karakteristik pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan komorbid Diabetes Mellitus

Karakteristik	Total	
	N	%
Usia		
25-55 tahun	45	56
> 55 tahun	35	44
Jenis Kelamin		
Laki-laki	44	55
Perempuan	36	45
Kadar Glukosa Darah Sewaktu		
200 – 300 mg/dL	57	71
301 – 400 mg/dL	13	16
> 401 mg/dL	10	13

Berdasarkan tabel 1 diatas, didapatkan karakteristik pasien pada kelompok usia adalah usia dewasa (25-55 tahun) sebanyak 45 orang (56 %) sedangkan usia lansia (> 55 tahun) cenderung lebih sedikit yaitu 35 orang (44 %). Pada kelompok jenis kelamin didapatkan jumlah laki – laki lebih besar dengan berjumlah 44 orang (55%) dan sedangkan pada perempuan berjumlah 36 orang (45%). Pada saat melakukan pengambilan sampel, pasien juga dilakukan pemeriksaan Glukosa Darah

Sewaktu (GDS) untuk memastikan bahwa pasien yang terkonfirmasi COVID-19 memiliki komorbid Diabetes Mellitus, terbukti hasil kadar GDS pasien diatas 200 mg/dL. Kadar GDS dikelompokkan ke dalam 3 kelompok dengan kelompok paling banyak adalah pada rentang kadar 200 – 300 mg/dl sebesar 57 orang (71%), diikuti rentang kadar 301 – 400 mg/dL sebesar 13 orang (16%), dan > 401 mg/dL sebesar 10 orang (13%).

Tabel 2. Analisa Kadar D-Dimer

Variabel	Total	
	N	%
D-Dimer		
Normal (0 – 5 ng/mL)	30	37
Tinggi (>5 ng/mL)	50	63
Variabel	Mean ± SD (ng/mL)	Median (min – max)
D-Dimer	7,0 ± 5,6	7 (3 – 10)

Berdasarkan analisis data secara deskriptif pada tabel 2 diatas, didapatkan kadar D-Dimer diatas normal lebih banyak yaitu 50 orang (63%) dibandingkan dengan kadar D-Dimer normal sebanyak 30 orang

(37%). Kadar D-Dimer pada penelitian ini memiliki Mean ± SD yang sudah diatas nilai normal yaitu 7,0 ± 5,6 ng/mL.

Tabel 3. Analisa Kadar C-Reaktif Protein (CRP)

Variabel	Total	
	N	%
C-reaktive Protein (CRP)		
Normal (0 – 60 mg/dL)	25	31
Tinggi (>60 mg/dL)	55	69
Variabel	Mean ± SD (mg/dL)	Median (min – max)
C-reaktive Protein (CRP)	68,5 ± 48,6	65 (33 – 120)

Berdasarkan analisis data secara deskriptif pada tabel 3 diatas, didapatkan kadar CRP diatas normal lebih banyak yaitu 55 orang (69%) dibandingkan dengan kadar CRP normal sebanyak 25 orang (31%). Kadar CRP pada penelitian ini memiliki Mean ± SD yang sudah diatas nilai normal yaitu 68,5 ± 48,6 mg/dL

b. Pembahasan

Karakteristik sampel pada penelitian ini merupakan pasien yang terkonfirmasi COVID-19 pada dibedakan

atas tiga kelompok yaitu kelompok usia, jenis kelamin, dan kadar Glukosa Darah Sewaktu (GDS). Pada kelompok usia, didapatkan kelompok pasien kategori dewasa (25-55 tahun) cenderung lebih banyak yaitu 45 orang (56%) dibandingkan pada kategori lansia (> 55 tahun). Pada orang dewasa memiliki beban kerja ganda baik ketika saat bekerja di dalam rumah, yang membuat keadaan tersebut dapat berpengaruh pada kesehatan mental masyarakat seperti kecemasan berlebihan maupun stress. Ketika kecemasan maupun stress yang meningkat, dapat membuat virus masuk ke dalam tubuh secara mudah,

salah satunya adalah virus SARS-COV-2¹⁵. Pada kelompok jenis kelamin, pasien yang terkonfirmasi COVID-19 adalah laki-laki lebih banyak sebesar 44 orang (55%) dibandingkan dengan perempuan. Hal ini dikarenakan laki – laki memiliki enzim angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) yang lebih besar daripada perempuan yang mempercepat regulasi ACE2 dan respon inflamasi kemudian akan menunjang disfungsi endotel dan koagulopati. Selain itu juga disebabkan oleh hormon seksual yang membuat laki-laki cenderung lebih mudah terinfeksi SARS-Cov2 dibandingkan perempuan karena merupakan dimorfisme seksual dimana merupakan pembawa alel X Heterozigot¹⁶.

Karakteristik pasien yang menjadi sampel dalam penelitian ini adalah 80 orang (100%) memiliki kadar Glukosa Darah Acak diatas normal (> 200 mg/dl). Pasien dengan peningkatan kadar glukosa darah atau memiliki komorbid diabetes melitus, jika terinfeksi COVID-19 dapat menyebabkan peningkatan mediator inflamasi dalam darah yaitu lipopolisakarida, inflamasi sitokin, sehingga menyebabkan modulasi sel NK dan produksi IFN γ yang kemudian dapat mengaktivasi pro-inflamasi¹⁷.

Sampel yang digunakan pada penelitian ini merupakan pasien dengan komorbid Diabetes Mellitus yang terkonfirmasi mengalami COVID-19.

Seseorang yang memiliki penyakit Diabetes Mellitus dapat meningkatkan keparahan infeksi COVID-19 dan beresiko tinggi hingga berdampak kematian. Keparahannya tersebut disebabkan oleh adanya aktivitas enzim Dipeptidyl Peptidase IV (DPP4) yang dapat menurunkan fungsi makrofag, sehingga menyebabkan peningkatan keparahan COVID-19 dibandingkan pasien yang tidak memiliki komorbid¹⁸. Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan komorbid Diabetes Mellitus memiliki kadar glukosa yang tinggi, sehingga akan mempengaruhi kemampuan virus dalam menginfeksi manusia melalui memperburuk sistem imun tubuh melalui peningkatan peradangan. Biomarker yang berhubungan dengan peradangan adalah IL-6, CRP, serum ferritin, dan indeks koagulasi, D-dimer, meningkat secara signifikan ($P<0,01$) pada pasien diabetes dibandingkan dengan mereka yang tidak diabetes¹⁹. Parameter penanda inflamasi seperti D-dimer dan CRP telah diidentifikasi sebagai penanda potensial untuk kondisi kritis salah satunya pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19. Pasien tersebut memiliki karakter hiperinflamasi dampak adanya badai sitokin dalam patofisiologi COVID-19 yang terdiri dari peningkatan CRP, prokalsitonin, D-dimer dan hiperferritinemia²⁰. Pada penelitian ini, semua nilai parameter penanda inflamasi

menunjukkan peningkatan rata-rata dari nilai normalnya.

Parameter pertama adalah D-dimer yang berperan dalam menilai keparahan penyakit dan risiko kematian pada pasien Covid-19. Sebagai penanda peradangan, D-dimer akan bekerja mengaktifkan koagulasi dan pembentukan thrombin²¹. D-Dimer merupakan produk sampingan dari degradasi fibrin yang berperan dalam pemeriksaan fungsi koagulasi dan sebagai indeks yang mencerminkan hiperfibrinolisis sekunder dan keadaan hiperkoagulabilitas dalam tubuh. Pasien Diabetes Mellitus memiliki tingkat D-Dimer yang lebih tinggi, sehingga membuat penyakit ini menjadi prediktor kuat keparahan infeksi COVID-19⁴. Peningkatan kadar D-dimer pada subjek penelitian terjadi karena infeksi SARS-CoV-2 yang dapat menginduksi disfungsi sistem hemostatik yang mengarah ke kondisi hiperkoagulasi. D-dimer yang meningkat merupakan manifestasi tidak langsung dari reaksi inflamasi. Sitokin inflamasi dapat menyebabkan ketidakseimbangan koagulasi dan fibrinolisis di alveoli, yang dapat mengaktifkan sistem fibrinolisis dan kemudian mengarah ke peningkatan kadar D-dimer serum⁵.

Parameter kedua adalah C-Reaktif Protein (CRP) yang merupakan protein yang diproduksi akibat adanya infeksi akut²². Kadar CRP yang meningkat pada

pasien COVID-19 juga dikaitkan dengan adanya peradangan akut pada paru atau pneumonia²³. Kadar CRP dapat digunakan sebagai biomarker terjadinya peradangan sistemik serta dapat mendeteksi adanya suatu infeksi yang berat²⁴. CRP dinilai mampu melihat tingkat keparahan COVID-19 yang ditimbulkan pada tubuh. CRP juga diketahui meningkat pada pasien COVID-19 dengan komplikasi syok, ARDS, kerusakan ginjal, dan kerusakan jantung²⁵. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa nilai CRP untuk semua penyakit penyerta berada di atas kisaran normal (0-6 mg/dL), kecuali untuk penyakit penyerta keganasan/kanker yang nilai CRP-nya berada dalam kisaran normal. Hal ini menunjukkan bahwa nilai CRP dapat digunakan sebagai prediktor independen keparahan COVID-19 dengan gejala berat.

4. Kesimpulan

Dalam memantau perkembangan kondisi pasien COVID-19, pemeriksaan kadar D-Dimer dan CRP akan sering dilakukan untuk mengetahui perkembangan kondisi pasien. Analisis kadar D-Dimer dan CRP di penelitian ini pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan komorbid Diabetes Mellitus memiliki rerata kadar diatas nilai normal yaitu 7,0 ng/mL dan 68,5 mg/dL. Hal tersebut menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid

Diabetes Mellitus terjadi peningkatan kadar D-Dimer dan CRP.

Daftar Pustaka

1. WHO. COVID-19 diagnostic testing in the context of international travel: scientific brief, 16 December 2020. World Health Organization; 2020.
2. Rhodes R. Justice and guidance for the COVID-19 pandemic. *Am J Bioeth.* 2020;20(7):163–6.
3. Humairo A, Pratiwi AY, Mariyam S, Hasanah N. Upaya Pencegahan Pemutusan Mata Rantai Penularan Virus Corona Di Yayasan Pondok Pesantren Al-Hanif Kota Tangerang Selatan. *J Pengabdian Kpd Masy Kreasi Mhs Manaj.* 2021;1(1):28–32.
4. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J intensive care.* 2020;8:1–11.
5. Yu B, Li X, Chen J, Ouyang M, Zhang H, Zhao X, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:548–57.
6. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva (English Ed.* 2021;45(1):42–55.
7. Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, Fu X, et al. D-dimer and prothrombin time are the significant indicators of severe COVID-19 and poor prognosis. *Biomed Res Int.* 2020;2020.
8. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):128–36.
9. Ryoo SM, Han KS, Ahn S, Shin TG, Hwang SY, Chung SP, et al. The usefulness of C-reactive protein and procalcitonin to predict prognosis in septic shock patients: A multicenter prospective registry-based observational study. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–8.
10. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(11):2409.
11. Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *Am J Infect Control.* 2021;49(2):238–46.
12. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020;2:1069–76.
13. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(4):303–10.
14. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833–9.
15. Aufar AF, Raharjo ST. Kegiatan relaksasi sebagai coping stress di masa pandemi COVID-19. *J Kolaborasi Resolusi Konflik.* 2020;2(2):157–63.
16. Wati L, Nugraheni DM, Ratnaningrum K, Novitasari A. C-REACTIVE PROTEIN BERKORELASI TERHADAP

- KADAR D-DIMER PASIEN COVID-19. *Al-Iqra Med J J Berk Ilm Kedokt.* 2022;5(1):1–9.
17. Nanda CCS, Indaryati S, Koerniawan D. DM Pengaruh Komorbid Hipertensi dan Diabetes Mellitus terhadap Kejadian COVID-19: Comorbid COVID-19. *J Keperawatan Florence Nightingale.* 2021;4(2):68–72.
 18. Abdi A, Jalilian M, Sarbarzeh PA, Vlaisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;166:108347.
 19. Fauzia NS. Faktor Risiko Terjadinya Coronavirus Disease 2019 Pada Pasien Dengan Komorbid Diabetes Melitus. *Arter J Ilmu Kesehat.* 2021;2(4):105–12.
 20. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–4.
 21. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2103–9.
 22. Potempa LA, Rajab IM, Hart PC, Bordon J, Fernandez-Botran R. Insights into the use of C-reactive protein as a diagnostic index of disease severity in COVID-19 infections. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(2):561.
 23. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):332–4.
 24. Pepys MB. C-reactive protein predicts outcome in COVID-19: is it also a therapeutic target? *Eur Heart J.* 2021;42(23):2280.
 25. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M, Alabyad D, Nahab FB, Creel-Bulos CM, et al. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One.* 2020;15(11):e0242400.