

**KORELASI ANTARA KADAR D-DIMER DENGAN *OUTCOME***  
**PASIEN COVID-19**  
**(Studi Observasional Analitik di Ruang Isolasi COVID-19**  
**Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

**Skripsi**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

**Raihan Daffa' Setiyo Pramudya**

**30101800146**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG**  
**SEMARANG**

**2021**

**SKRIPSI**

**KORELASI ANTARA KADAR D-DIMER DENGAN *OUTCOME*  
PASIEN COVID-19**

**(Studi Observasional Analitik di Ruang Isolasi COVID-19**

**Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

Dipersiapkan dan disusun oleh:

**Raihan Daffa' Setiyo Pramudya**

**30101800146**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal 1 September 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji I

Dr.dr. Danis Pertiwi.,Sp.PK.,M.Si.Med.

dr. Rahayu.,Sp.MK.,M.Biomed.

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji II

dr. Andina Putri Aulia.,M.Si.

dr. Bekti Safarini.,Sp.Rad(K)

Semarang, 25 Oktober 2021

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi. Sp.KE. SH

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Raihan Daffa' Setiyo Pramudya

NIM : 30101800146

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“KORELASI ANTARA KADAR D-DIMER DENGAN *OUTCOME*  
PASIEN COVID-19**

**(Studi Observasional Analitik di Ruang Isolasi COVID-19  
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 6 Agustus 2021



**Raihan Daffa' Setiyo Pramudya**

## PRAKATA

*Assalamualaikum wr.wb.*

*Alhamdulillah* rabbil' alamin, puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya penulis diberikan kesehatan dan kekuatan sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul, **“KORELASI ANTARA KADAR D-DIMER DENGAN *OUTCOME* PASIEN COVID-19 (Studi Observasional Analitik di Ruang Isolasi COVID-19 Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)”** yang dimana karya tulis ilmiah ini merupakan syarat mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Menyadari adanya kekurangan dan keterbatasan yang dimiliki penulis, penulis mendapatkan banyak bantuan, dorongan, bimbingan, dan arahan dari berbagai pihak selama proses penyusunan skripsi. Mengingat hal tersebut, penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam proses perizinan data-data.
2. Dr. dr. Danis Pertiwi, Sp.PK, M.Si.Med. selaku dosen Pembimbing I yang telah menyempatkan waktu, tenaga, ilmu, dan kesabarannya dalam membimbing saya dalam penyusunan skripsi ini hingga dapat terselesaikan.
3. dr. Andina Putri Aulia, M.Si, selaku dosen Pembimbing II yang telah menyempatkan waktu, tenaga, ilmu, dan kesabarannya dalam

membimbing saya dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini hingga dapat terselesaikan.

4. dr. Rahayu, Sp.MK, M.Biomed. selaku dosen Penguji I yang telah memberi nasihat, masukan, serta arahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah hingga akhir.
5. dr. Bkti Safarini, Sp.Rad(K) selaku dosen Penguji II yang telah memberi nasihat, masukan, serta arahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah hingga akhir.
6. Kepala Bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan seluruh staf dan jajarannya yang telah membantu penelitian dari awal sampai selesai.
7. Seluruh pihak yang telah membantu saya untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini hingga akhir.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa, berkenan membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih sangat terbatas dan jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan.

Akhir kata penulis berharap semoga penelitian ini dapat menjadi bahan informasi yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran.

*Wassalamu'alaikum Wr. Wb.*

Semarang, 6 Agustus 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. COVID-19.....	6
2.1.1. Gambaran Umum.....	6
2.1.2. Virologi.....	7
2.1.3. Patogenesis.....	8
2.1.4. Faktor Risiko dan Komorbid.....	10
2.1.5. Diagnosis.....	11
2.2. D-dimer.....	12
2.2.1. Formasi Pembentukan.....	12
2.2.2. Kegunaan Pengukuran Kadar D-dimer.....	14

2.2.3. Faktor yang Mempengaruhi Kadar D-dimer.....	15
2.3. <i>Outcome</i> Pasien COVID-19.....	16
2.4. Hubungan Kadar D-dimer dengan <i>Outcome</i> Pasien COVID-19 .....	18
2.5. Kerangka Teori .....	20
2.6. Kerangka Konsep.....	20
2.7. Hipotesis .....	20
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>21</b>
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....	21
3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	21
3.2.1. Variabel.....	21
3.2.1.1. Variabel Bebas .....	21
3.2.1.2. Variabel Tergantung .....	21
3.2.2. Definisi Operasional.....	21
3.2.2.1. Kadar D-dimer .....	21
3.2.2.2. <i>Outcome</i> Pasien.....	22
3.3. Populasi dan Sampel.....	22
3.3.1. Populasi Penelitian.....	22
3.3.1.1. Populasi Target .....	22
3.3.1.2. Populasi Terjangkau.....	22
3.3.2. Sampel Penelitian.....	22
3.3.2.1. Kriteria Inklusi .....	23
3.3.2.2. Kriteria Eksklusi .....	23
3.3.2.3. Besar Sampel .....	23
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian .....	24
3.4.1. Instrumen Penelitian.....	24
3.5. Cara Penelitian .....	25
3.6. Tempat dan Waktu Penelitian.....	25
3.6.1. Tempat.....	25
3.6.2. Waktu .....	25
3.7. Alur Penelitian .....	26
3.8. Analisis Data.....	26

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	28
4.1. Hasil Penelitian .....	28
4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	28
4.1.2. Gambaran Kadar D-Dimer .....	29
4.1.3. Korelasi Antara Kadar D-Dimer dengan <i>Outcome</i> .....	30
4.2. Pembahasan.....	30
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	38
5.1. Kesimpulan.....	38
5.2. Saran.....	38
DAFTAR PUSTAKA .....	39
LAMPIRAN.....	43



## DAFTAR SINGKATAN

3CLpro	: 3Cl-like protease
ACE2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
COVID-19	: Coronavirus Disease
CRP	: C-Reactive Protein
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
PLpro	: Papain-like protease
RBD	: Receptor-Binding Domain
RdRp	: RNA-dependent RNA polymerase
RTC	: Replication/Transcription Complex
RT-PCR	: Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
tPA	: tissue Plasminogen Activator
VTE	: Venous Thromboembolism
WHO	: World Health Organization



## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1.</b> Kerangka Teori .....	20
<b>Gambar 2.2 .</b> Kerangka Konsep.....	20
<b>Gambar 3.1.</b> Alur Penelitian .....	26



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 3.1.</b> Rentang Nilai r .....	27
<b>Tabel 4.1.</b> Karakteristik Subjek Penelitian .....	28
<b>Tabel 4.2.</b> Gambaran Kadar D-Dimer .....	29
<b>Tabel 4.3.</b> Korelasi Antara Kadar D-Dimer dengan Outcome .....	30



## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1.</b> Hasil Analisis Deskriptif Data Pasien COVID-19 .....	43
<b>Lampiran 2.</b> Hasil Analisis Kadar D-dimer dengan Outcome Pasien .....	50
<b>Lampiran 3.</b> Ethical Clearance .....	52
<b>Lampiran 4.</b> Surat Izin Penelitian.....	53
<b>Lampiran 5.</b> Surat Pengantar Ujian Hasil.....	54



## INTISARI

*Coronavirus Disease* (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Diketahui bahwa terjadi peningkatan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 dan diduga kadar D-dimer dapat menilai prognosis COVID-19. Sejauh ini, penelitian korelasi kadar D-dimer dengan *outcome* pada pasien rawat inap COVID-19 masih terbatas. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui korelasi antara kadar D-dimer dengan *outcome* pasien rawat inap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif dengan subjek sebanyak 100 orang pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Oktober 2021 sampai dengan Maret 2021. Data diperoleh melalui pencatatan dari rekam medis. Data berskala kategorik dan diuji dengan metode korelasi Koefisien Kontingensi menggunakan aplikasi SPSS versi 22.

Hasil penelitian ini didapatkan rerata nilai D-dimer pasien yang sembuh adalah 0,59 mg/L sedangkan rerata nilai D-dimer pada pasien meninggal sebesar 1,04 mg/L. Hasil analisis menunjukkan nilai  $p = 0,007$  ( $p < 0,05$ ) dengan kekuatan hubungan  $r = 0,25$  yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi lemah antara kadar D-dimer dengan *outcome* pasien rawat inap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Kesimpulan penelitian ini menunjukkan terdapat korelasi antara kadar D-dimer dengan *outcome* pasien rawat inap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

**Kata Kunci :** COVID-19, D-dimer, *outcome*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Pada sekarang ini, seluruh dunia sedang dilanda suatu penyakit infeksi yaitu *Coronavirus Disease* (COVID-19). Penyakit tersebut dinyatakan oleh *World Health Organization* (WHO) sebagai pandemi pada bulan Januari 2020. Penyebab dari penyakit tersebut ialah suatu antigen berupa virus yaitu SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Kenaikan kadar D-dimer dapat terjadi pada pasien COVID-19. D-dimer merupakan kumpulan dari formasi dan hasil lisis dari *cross-linked fibrin* yang terbentuk karena aktivasi dari sistem koagulan. Peningkatan kadar D-dimer dapat menandakan bahwa terjadi abnormalitas haemostasis yang dapat bermanifestasi menjadi *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) (Riley *et al.*, 2016). Penelitian Olson (2015) menyatakan bahwa peningkatan kadar D-dimer juga dapat menandakan adanya emboli paru yang dapat berujung kematian sehingga penelitian tersebut dapat menjadi landasan penelitian terkait hubungan *outcome* pasien COVID-19 dengan kadar D-dimer. Sejauh ini, penelitian mengenai kadar D-dimer dengan COVID-19 lebih banyak berfokus pada terapi antikoagulan sedangkan penelitian korelasi kadar D-dimer dengan *outcome* pada pasien COVID-19 yang dirawat inap masih terbatas.

Tercatat sampai tanggal 1 Agustus 2021, jumlah kasus COVID-19 di dunia ada 196.553.009 orang dengan 4.200.412 orang meninggal. Menurut

data dari WHO (2021), kasus COVID-19 yang terjadi di kawasan Asia Tenggara sebanyak 38.145.433 orang dimana jumlah angka tersebut didominasi oleh Indonesia yaitu sekitar 3.440.396 kasus terkonfirmasi yang menjadikan Indonesia berada pada peringkat ke-14 terbanyak di dunia dengan total kasus meninggal mencapai 95.723 orang. Data yang diambil oleh Pemprov Jateng (2021), menunjukkan bahwa provinsi Jawa Tengah menempati posisi ke-3 di Indonesia berdasar jumlah kasus terkonfirmasi sebanyak 381.746 orang dengan jumlah kasus meninggal yaitu 19.290 orang. Kota Semarang memiliki jumlah kasus terbanyak di provinsi Jawa Tengah dengan 81.388 terkonfirmasi COVID-19 dan jumlah meninggal mencapai 5.954 orang. Hal ini sangat mengkhawatirkan apabila angka kesakitan dan kematian akibat COVID-19 tidak dapat dikendalikan. Kerugian dari berbagai aspek akan semakin parah dalam tatanan suatu negara.

COVID-19 diketahui menyerang sistem pernapasan manusia dengan penyebaran melalui membran mukosa. Penelitian terkini menunjukkan bahwa keberhasilan SARS-CoV-2 dalam penyerangan pada organ target dipengaruhi oleh terjadinya *receptor-binding* antara enzim *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) dengan protein S. Lokasi dari ACE2 ada di berbagai organ yaitu di sel epitel organ paru-paru, jantung, sistem renal dan traktus gastrointestinal. Proses lanjutan setelah *receptor-binding* adalah inkubasi yaitu sekitar 3-14 hari dan terjadi penyebaran melalui aliran darah yang akhirnya menunjukkan manifestasi klinis terutama pada organ paru-

paru dan traktus gastrointestinal (Fitriani, 2020). Pada beberapa kasus dapat timbul “badai sitokin” yaitu terjadinya kenaikan sitokin proinflamasi yang dapat menyebabkan perubahan mikrovaskular. Perubahan mikrovaskular yang terjadi menyebabkan DIC dan emboli paru yang dapat memperburuk kondisi klinis yang berujung dengan *outcome* yang buruk antara lain kematian. Pada kondisi tersebut, terjadi peningkatan proses koagulasi sehingga pemeriksaan kadar D-dimer dapat digunakan (Connors dan Levy, 2020). Dari hal tersebut, peneliti merasa perlu meneliti apakah terdapat korelasi antara kadar D-dimer dengan *outcome* pasien rawat inap COVID-19.

Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang adalah fasilitas pelayanan kesehatan di Semarang yang besar dan merupakan rumah sakit rujukan pelayanan dan pengobatan COVID-19 selama pandemi berlangsung. Penelitian yang membahas kadar D-dimer terhadap *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang belum pernah dilakukan sebelumnya.

## 1.2. Rumusan Masalah

Didapatkan rumusan masalah penelitian “Apakah terdapat korelasi antara kadar D-dimer dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang?”

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui korelasi antara kadar D-dimer dengan *outcome* pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui gambaran kadar D-dimer pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
2. Mengetahui gambaran *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan masing-masing frekuensinya.
3. Menganalisis korelasi antara kadar D-dimer dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai sumber informasi dan dasar penelitian lebih lanjut bahwa kadar D-dimer memiliki korelasi dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap.

#### 1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai panduan tatalaksana dan pemilihan parameter laboratorium yang tepat pada pasien COVID-19 dirawat inap sehingga klinisi dapat mewaspadai perburukan penyakit.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. COVID-19

##### 2.1.1. Gambaran Umum

Pada kasus COVID-19 terdapat 5 tingkatan gejala klinis yaitu asimtomatik, ringan, sedang, berat dan kritis. Pasien sakit ringan didapatkan infeksi pada saluran napas bagian atas disertai batuk, demam, lemas maupun sakit tenggorokan. Pada sakit sedang terlihat gejala klinis pneumonia ringan, yaitu napas cepat dan *dyspnea*. Pada sakit berat didapatkan pneumonia berat/ISPA berat yang ditandai dengan timbulnya demam disertai dengan tarikan dinding dada, saturasi oksigen (SpO<sub>2</sub>) <90% maupun frekuensi napas >30x/menit. Pasien kritis akan mengalami *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Selain bermanifestasi pada sistem pernapasan, COVID-19 juga menyebabkan gangguan pada traktus gastrointestinal seperti nyeri perut, diare dan mual/muntah (Fitriani, 2020). Gangguan sistem saraf dapat timbul pada deteksi dini pasien COVID-19 yang ditandai munculnya gejala anosmia dan *dysgeusia*. Anosmia adalah hilangnya kemampuan membau sedangkan *dysgeusia* adalah gangguan sistem perasa pada lidah (Hornuss *et al.*, 2020).

### 2.1.2. Virologi

Virus SARS-CoV-2 diklasifikasikan pada *β-coronavirus* subgenus botulinum dari famili *Coronaviridae* dengan masa inkubasi sekitar 3-14 hari (Fitriani, 2020). *Coronavirus* merupakan *single-stranded* RNA yang beramplop dengan diameter sekitar 60-140 nm dan penamaannya dikarenakan adanya tonjolan sepanjang 9-12 nm yang melingkari permukaan virus seperti bentuk mahkota. Genom dari *coronavirus* memiliki sekitar 30.000 nukleotida dan mengkodekan 27 protein yang terdiri atas protein non-struktural dan protein struktural. Protein non-struktural tersebut yaitu *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp), *3Clike protease* (3CLpro) dan *papain-like protease* (PLpro). PLpro secara aktif melakukan *deubiquitinase* pada *Interferon Regulatory Factor 3* dengan *Nuclear Factor kappa B* untuk menekan respons imunitas dan bersama 3CLpro akan membantu translasi poliprotein. RdRp pada SARS-CoV-2 berfungsi untuk mengkonjugasi protein non-struktural agar mempertahankan kestabilan genom (Dariya dan Nagaraju, 2020).

Terdapat 4 protein struktural SARS-CoV-2 yaitu *spike/tonjolan* (S), matriks (M), *small envelope* (E), dan nukleokapsid (N) (Brooks, 2013). Protein S mengikat ACE2 dan membantu fusi antara amplop virus dan membran sel pejamu agar virus mudah masuk ke dalam pejamu. Mutasi pada protein S SARS-CoV-2 meningkatkan afinitas *binding-receptor* ACE2 sebesar 10-20x dibandingkan dengan virus

SARS sebelumnya yang dibuktikan dengan *Cryo-electron microscopy* (Shereen *et al.*, 2020). Protein M merupakan protein struktural dengan jumlah paling banyak dan berperan dominan pada formasi amplop. Protein M juga memiliki fungsi seperti protein E dan protein N dalam kerja virus secara umum yaitu terlibat dalam perakitan protein, pertunasan dan pembungkusan RNA (Mousavizadeh dan Ghasemi, 2020).

### 2.1.3. Patogenesis

Kunci dalam infiltrasi virus SARS-CoV-2 adalah adanya pengikatan antara protein S virus SARS-CoV-2 dengan ACE2 dimana ACE2 dapat ditemukan pada jantung, hati, sel enterosit usus halus, sel epitel alveolus tipe I dan tipe II paru-paru dan sel epitel tubulus ginjal (Dariya dan Nagaraju, 2020). Protein S memiliki dua subunit yang masing-masing memiliki fungsi berbeda. Protein subunit S1 mengatur fungsi utama *receptor-binding domain* (RBD) yang mempertahankan gaya van der Waals di RBD sedangkan subunit S2 sebagai mediator fusi membran sel (Shereen *et al.*, 2020). Pengikatan yang terjadi antara ACE2 dengan protein S diperantai oleh *Transmembrane Proximal Serine Protease 2* yang mengakibatkan fusi antara amplop SARS-CoV-2 dengan membran sel pejamu melalui jalur endosomal dilanjutkan dengan perilisan RNA SARS-CoV-2 ke dalam sitoplasma sel pejamu. Genom RNA ditranslasikan menjadi poliprotein pp1a dan pp1ab yang nantinya akan dipecah menjadi produk yang lebih kecil

oleh proteinase dan akan membentuk *Replication/Transcription Complex* (RTC) (Dariya dan Nagaraju, 2020).

RTC akan memicu produksi subgenom mRNA dengan menghentikan transkripsi dan mentranslasikan protein virus. Protein virus dan genom RNA baru yang sudah dihasilkan akan disusun menjadi virion di retikulum endoplasma kasar dan aparatus golgi lalu ditransportasikan secara eksositosis melalui vesikel. Stres pada retikulum endoplasma yang ditimbulkan oleh virus akan memicu apoptosis sel setelah terjadi perilsan hasil replikasi virus keluar dari sel pejamu yang nantinya virus akan menyerang sel lain dan berakhir menjadi droplet pada paru-paru (Brooks, 2013). Droplet yang dikeluarkan oleh pejamu virus SARS-CoV-2 akan ditularkan melalui batuk, bersin dan saat berbicara. Transmisi penularan COVID-19 terbagi menjadi dua (2) yaitu secara direk (kontak langsung pasien COVID-19) dan indirek (permukaan objek benda yang terpapar COVID-19 melalui droplet dan dapat bertahan sekitar 3 jam). Penularan melalui *intrauterine* belum terdapat bukti dan kejelasan yang kuat pada ibu melahirkan dengan operasi bedah cesar maupun *per vaginam* (Dariya dan Nagaraju, 2020).

COVID-19 akan merangsang imunitas tubuh pejamu yang ditandai dengan demam. Selain itu, sistem imun akan memicu *antigen presentation cells* membentuk suatu kompleks bersama dengan *major histocompatibility complex* untuk mempresentasikan virus tersebut ke

sel T sitotoksik selanjutnya akan menstimulasi antibodi IgG dan antibodi IgM. Antibodi IgG ialah imunitas humoral yang dapat bertahan dalam jangka waktu panjang sedangkan antibodi IgM hanya bertahan sampai minggu ke-12. Laporan penelitian terbaru mendapati bahwa pada pemeriksaan sel darah tepi pasien COVID-19 terjadi penurunan jumlah sel CD4+ dan CD8+ secara drastis dikarenakan sebelumnya terdapat aktivitas sel imun yang berlebihan (Dariya and Nagaraju, 2020).

Respon imun yang berlebihan dan tidak teregulasi dengan baik dapat menimbulkan masalah pada tubuh yaitu munculnya badai sitokin dimana pada kasus COVID-19 terjadi kenaikan berbagai sitokin terutama IL-6. Badai sitokin yang terjadi dapat menandakan adanya progresivitas dari ARDS dan kegagalan multiorgan ekstraparu. Sistem imun pada pasien *severe* nantinya akan menyerang sel paru-paru lalu cairan akan mengisi paru dan terjadi *apoptosis* yang menyebabkan gagal napas bahkan sampai kematian (Dariya dan Nagaraju, 2020; Ye, Wang dan Mao, 2020).

#### **2.1.4. Faktor Risiko dan Komorbid**

Tingkat keparahan gejala COVID-19 berbeda pada tiap orang dikarenakan adanya faktor risiko dan komorbiditas (Fitriani, 2020). Diabetes melitus, obesitas dan hipertensi akan meningkatkan risiko keparahan gejala klinis pada infeksi COVID-19. Pada penderita diabetes melitus terjadi peningkatan ACE2 paru-paru dimana virus

SARS-CoV-2 yang melekat pada ACE2 akan meningkat. ACE2 yang sudah dilekati virus akan terdegradasi dan angiotensin II yang bebas di peredaran akan menginduksi *acute lung injury*. Sehingga akan terjadi peningkatan pengeluaran kalium melalui urin (Dariya dan Nagaraju, 2020). Selain itu, hiperglikemia akan meningkatkan aktivitas koagulasi sedangkan hiperinsulinemia akan melemahkan aktivitas fibrinolitik selama inflamasi sistemik berlangsung. Pada saat yang sama akan terjadi penurunan degranulasi neutrofil yang akan memperparah kondisi pasien (Erener, 2020). Pada obesitas akan terjadi penurunan imunitas tubuh sehingga dapat memicu penyakit jantung dan hipertensi dimana hipertensi dapat memperparah gejala COVID-19 dengan adanya disregulasi CD8+ dan peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-17, IL-7 dan IL-6 dengan efektifitas sitokin sebagai antivirus tidak efisien (Kreutz *et al.*, 2020).

#### **2.1.5. Diagnosis**

Orang yang terduga terinfeksi oleh COVID-19 disarankan oleh WHO untuk dilakukan tes molekuler yaitu *Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction* atau biasa disingkat dengan RT-PCR (WHO, 2020). Jenis spesimen yang wajib diambil adalah usap nasofaring dan orofaring dengan ketentuan yaitu: (1) sputum wajib dipastikan berasal dari saluran napas bawah bukan liur; dan (2) serum dibagi 2 sampel yaitu akut (minggu ke-1 saat sakit) dan konvalesen (minggu ke-2 atau minggu ke-3 setelah sampel akut) guna

keperluan serologi. Pasien dengan hasil RT-PCR positif maupun negatif perlu dilakukan tes ulang dengan spesimen saluran pernapasan bagian bawah untuk verifikasi ulang dan dilakukan *tracking* kegiatan selama 14 hari kebelakang guna memutuskan rantai transmisi. Hasil tes negatif palsu pada RT-PCR dapat diakibatkan oleh karena: (1) kandungan material virus inadekuat pada spesimen; (2) spesimen tidak disimpan dan tidak dikirim dengan benar; dan (3) adanya kendala teknis. Beberapa pemeriksaan laboratorium seperti pemeriksaan darah rutin, *C-Reactive Protein* (CRP), jumlah neutrofil, analisa gas darah dan D-dimer perlu dipantau untuk menilai keadaan dari pasien (Kemenkes RI, 2020).

## **2.2. D-dimer**

### **2.2.1. Formasi Pembentukan**

D-dimer merupakan hasil penguraian dari *cross-linked fibrin* dimana *cross-linked fibrin* adalah turunan plasmin dan dapat diukur dalam *whole blood* maupun plasma. Pada individu yang sehat hanya ditemukan sedikit kadar D-dimer yang beredar. Peningkatan kadar D-dimer bebas di plasma menandakan bahwa terjadi gangguan haemostasis pada sistem koagulan oleh karena adanya cedera vaskular (Olson, 2015). Pembentukan D-dimer membutuhkan aktivitas dari 3 enzim, yaitu: (1) trombin (hasil kaskade koagulasi yang mengubah fibrinogen menjadi fibrin); (2) faktor XIIIa (penguat ikatan fibrin); dan (3) plasmin (enzim pemicu fibrinolisis). Proses dimulai dengan

sistem koagulan menghasilkan trombin yang berfungsi untuk mengubah fibrinogen terlarut menjadi monomer fibrin. Setiap molekul fibrinogen adalah dimer simetris yang terdiri atas 3 rantai polipeptida ( $\alpha$ ,  $\beta$  dan  $\gamma$ ) yang memanjang kesamping dari domain inti E. Rantai polipeptida tersebut disatukan oleh ikatan disulfida sehingga molekul fibrinogen yang terdiri dari inti domain E terhubung dengan 2 domain perifer D. Dalam pembentukan monomer fibrin, trombin membelah peptida pendek dari  $\text{NH}_2$ -termini dari rantai  $\alpha$  dan rantai  $\beta$  untuk mengekspos “kenop” di domain inti E lalu “kenop” dimasukkan ke dalam “lubang” yang sudah ada sebelumnya di domain perifer D sehingga terjadi polimerisasi monomer fibrin. Hasil dari polimerisasi tersebut menghasilkan protofibril untai ganda yang saling berasosiasi satu sama lain membentuk fibril. Karena ikatan protofibril dengan monomer fibrin bersifat non-kovalen dan tidak stabil maka dari itu kekuatan fibrin ditingkatkan oleh faktor XIIIa, yaitu sebuah transglutaminase yang diaktivasi oleh trombin. Faktor XIIIa akan mengikat silang domain perifer D dengan monomer fibrin yang berdekatan menjadi D-dimer dan mengubah rantai- $\alpha$  di monomer yang berlawanan menjadi polimer- $\alpha$  (Lubis dan Nasution, 2019).

Formasi *cross-linked fibrin* tersebut akan terdegradasi oleh plasmin. Proses degradasi dimulai ketika fibrin terikat dengan plasminogen diubah menjadi plasmin oleh *tissue Plasminogen Activator* (tPA). Plasminogen bersikulasi bebas di plasma sedangkan

tPA dihasilkan oleh sel endotel sebagai respon adanya cedera vaskular. Plasmin akan mendegradasi jaringan fibrin menjadi fragmen terlarut yang akan menjadi (DD)E, yaitu kompleks D-dimer yang terdiri atas 2 domain D dan 1 fragmen domain inti E terikat secara non-kovalen. D-dimer akan dilepaskan oleh plasmin ke plasma dengan waktu paruh sekitar 8 jam dan nantinya akan dibersihkan oleh ginjal dan sistem retikuloendotelial. Menurut Riley (2016), peningkatan kadar D-dimer timbul jika terjadi peningkatan degradasi dari *cross-linked fibrin* maka D-dimer dapat dijadikan sebagai biomarker global aktivasi sistem koagulan yaitu fibrinolitik dan trombotik.

### 2.2.2. Kegunaan Pengukuran Kadar D-dimer

Kadar D-dimer dalam *whole blood* maupun dalam plasma dapat dideteksi dengan antibodi monoklonal yang mengenali epitop pada D-dimer. Terdapat 3 tipe umum pemeriksaan kadar D-dimer, yaitu: tes aglutinasi *whole blood*, tes imunofluoresen (ELISA dan ELFA), dan tes aglutinasi lateks. Tes aglutinasi *whole blood* memakai konjugat antibodi bispesifik sebagai tempat pengikatan untuk D-dimer dan tes tersebut bersifat semikuantitatif yaitu memberikan hasil positif atau negatif. Tes imunofluoresen (ELISA dan ELFA) memakai 2 antibodi monoklonal dimana antibodi pertama bertugas menangkap D-dimer dalam sampel sedangkan antibodi yang kedua bertugas menandai dan mengukur D-dimer yang ditangkap dalam plasma. Tes

aglutinasi lateks menggunakan teknik imunoturbidometri untuk mendeteksi D-dimer dalam plasma. Dalam meta-analisis didapatkan bahwa ELFA, ELISA dan tes latex lebih sensitif daripada tes *whole blood* (Weitz *et al.*, 2017). Pemeriksaan kadar D-dimer digunakan pada pasien dengan kasus trombosis seperti DIC, *Venous Thromboembolism* (VTE), dan emboli paru tetapi peningkatan kadar D-dimer. Pasien non-trombosis seperti pada pasien pasca operasi dan wanita hamil juga dapat menunjukkan peningkatan pada kadar D-dimer (Zhang *et al.*, 2018).

Pada pasien dengan DIC disarankan untuk menggunakan pemeriksaan D-dimer sebagai evaluasi asimtomatik, perdarahan dan kegagalan fungsi organ pasien. Kadar D-dimer mengalami kenaikan signifikan pada masa kehamilan hingga sebesar 0,644 mg/L dimana kadar D-dimer normalnya kurang dari 0,5 mg/L (Olson, 2015). Kadar D-dimer perlu dipantau pada pasien dengan keganasan karena pasien tersebut terdapat risiko terjadinya VTE dimana VTE adalah penyebab kematian ke-2 terbanyak pada pasien dengan keganasan. D-dimer juga dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya stroke pada atrial fibrilasi, prediktor infark miokardium pada penyakit jantung koroner dan pengukur inflamasi pada HIV (Weitz *et al.*, 2017).

### **2.2.3. Faktor yang Mempengaruhi Kadar D-dimer**

Pemeriksaan kadar D-dimer dapat menunjukkan hasil negatif palsu pada beberapa kondisi, yaitu: (1) pasien dengan gejala VTE

selama lebih dari 14 hari (karena usia trombus yang sudah tua kurang bereaksi dengan plasmin); (2) pasien dengan hipofibrinolisis; dan (3) pasien dengan suspek VTE yang sudah mendapat terapi heparin atau antikoagulan oral (karena obat tersebut dapat menghambat pembentukan D-dimer). Pemeriksaan kadar D-dimer pada pasien hamil, infeksi kronis, maligna ataupun sirosis hati harus hati-hati karena dapat menunjukkan hasil positif palsu. D-dimer akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia yang berakibat pada hasil positif palsu tepatnya pada usia diatas 59 tahun oleh karena semakin lemahnya integritas dinding endotel yang akan mengaktivasi koagulasi. Kesalahan teknis juga dapat menyebabkan nilai palsu pada D-dimer yaitu jika tabung pengumpul spesimen tidak terisi secara tepat. Didapatkan nilai rendah palsu jika tabung kurang terisi dan nilai tinggi palsu jika pengisian berlebih. Maka dari itu, spesimen harus dalam perbandingan yang tepat (Dariya dan Nagaraju, 2020).

### **2.3. Outcome Pasien COVID-19**

Pada pasien COVID-19 akan terjadi peningkatan aktivitas koagulasi sebagai respon imunitas dimana proses terjadi karena komponen virus menginduksi monosit dan makrofag lalu mengakibatkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi yang mengaktivasi sistem koagulan dalam beberapa jalur. Polifosfat (material dari virus), trombosit, sel mast, dan FXII akan memperkuat respons prokoagulan dari jalur koagulasi intrinsik. Pada jalur komplemen, *Neutrophil Extracellular Traps* yang berasal dari sel

DNA bebas dan histon, akan mengaktifkan protrombotik lain yang menghasilkan pembentukan trombin. Jika cedera endotel vaskular masih berlanjut maka dapat menyebabkan terjadinya perubahan mikrovaskular, trombositopenia, penurunan antikoagulan, penurunan faktor koagulasi bersamaan, peningkatan fibrinolisis, dan peningkatan kadar D-dimer (Cao dan Li, 2020; Connors dan Levy, 2020). Menurut Yao (2020), disregulasi kaskade koagulasi pada kasus COVID-19 dapat memperburuk kondisi patologi pada paru yang ditandai dengan: (1) kerusakan alveolar; (2) deskuamasi pneumosit dan pembentukan membran hialin; (3) edema paru dengan pembentukan membran hialin; dan (4) infiltrat inflamasi mononuklear interstisial yang didominasi oleh limfosit.

Keparahan gejala pada pasien cukup beragam. Pasien tanpa gejala (asimtomatik) dapat dirawat di rumah tanpa memerlukan perawatan di Rumah Sakit. Pada pasien sakit ringan didapatkan gejala demam, batuk dan sakit tenggorokan dimana pasien tersebut juga dapat di rawat di rumah pasien sendiri dan diberi obat simtomatik seperti anti-piretik untuk mengatasi demam. Pasien sakit sedang akan menunjukkan gejala pneumonia ringan dan perlu dirawat di Rumah Sakit terutama pasien sakit sedang dengan komorbid. Menurut Yu (2020), pasien kondisi sakit berat didapatkan pneumonia berat/ISPA berat yang nantinya dapat berlanjut ke fase sakit kritis yang ditandai dengan ARDS. Pasien sakit berat maupun sakit kritis harus dirawat di Rumah Sakit dengan perawatan intensif.

Pada kasus pasien COVID 19 di ICU terjadi peningkatan sitokin proinflamasi dan kadar D-dimer dibandingkan pasien non-ICU tetapi koagulopati yang terjadi tidak mengakibatkan perdarahan klinis yang signifikan (Connors dan Levy, 2020; Yu *et al.*, 2020). Pada kasus pasien dengan komorbid diabetes melitus ataupun penyakit paru obstruktif kronik menunjukkan kenaikan kadar D-dimer yang signifikan. Menurut Cao (2020) peningkatan D-dimer pada COVID-19 bukan hanya disebabkan oleh mekanisme infeksi-inflamasi tetapi juga dapat karena penyebab lain seperti: (1) hipoksia berat yang memicu trombosis melalui peningkatan viskositas darah; (2) pasien lansia COVID-19 dengan manajemen tirah baring jangka panjang dan pengobatan invasif akan meningkatkan risiko hiperkoagulasi atau trombosis; dan (3) beberapa pasien dengan koagulopati yang diinduksi sepsis atau DIC. Kondisi lain yang dapat meningkatkan kadar D-dimer adalah produksi fibrin yang berlebih yaitu pada kondisi kehamilan, kanker, penyakit hati kronis, dan status pasca operasi (Yao *et al.*, 2020).

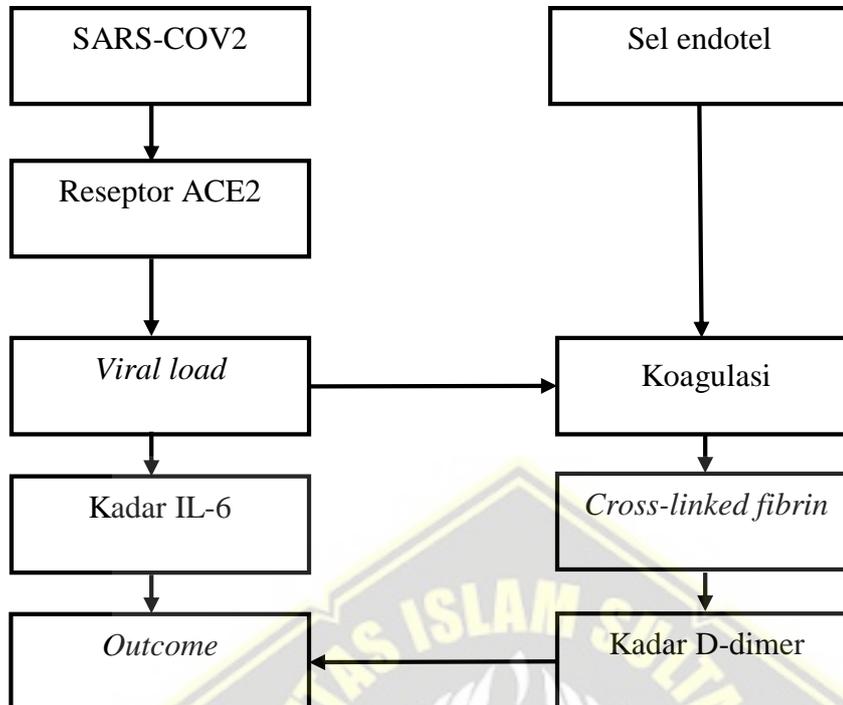
#### **2.4. Hubungan Kadar D-dimer dengan *Outcome* Pasien COVID-19**

D-dimer adalah hasil produk penguraian *cross-linked fibrin* oleh plasmin yang disebabkan karena adanya gangguan haemostasis pada sel endotel. Gangguan haemostasis yang terjadi adalah peningkatan aktivitas koagulasi dimana hasil kaskade koagulasi akan menghasilkan trombin yang akan memediasi pembentukan D-dimer. Pembentukan formasi D-dimer terjadi dalam berbagai tahapan, yaitu: (1) konversi fibrinogen menjadi monomer fibrin oleh trombin; (2) polimerisasi monomer fibrin menjadi

polimer fibrin; (3) pengikatan silang polimer fibrin oleh faktor XIIIa menjadi *cross-linked fibrin*; dan (4) penguraian *cross-linked fibrin* menjadi D-dimer oleh plasmin. Plasmin merupakan hasil perubahan dari plasminogen yang diinduksi oleh tPA yang dipicu oleh cedera vaskular (Lubis dan Nasution, 2019).

Masuknya virus SARS-CoV-2 pada tubuh manusia dikarenakan struktur protein S SARS-CoV-2 yang mengikat ACE2 di saluran napas (Dariya dan Nagaraju, 2020). Setelah terjadi proses pengikatan, virus SARS-CoV-2 akan bereplikasi pada sel pejamu yang berakibat pada kenaikan *viral load* yang akan menimbulkan gejala anosmia, demam dan batuk kering. Proses infeksi dapat berlanjut menjadi “badai sitokin” yang didominasi oleh IL-6 dan dapat memperburuk kondisi pasien (Hu, Huang dan Yin, 2021). Disisi lain, *viral load* yang tinggi pada pasien COVID-19 dapat terjadi gangguan koagulasi yaitu emboli paru yang dapat berujung kematian dimana hal tersebut dapat dipantau dengan pemeriksaan kadar D-dimer (Cao dan Li, 2020).

### 2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori

### 2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.2 . Kerangka Konsep

### 2.7. Hipotesis

Terdapat korelasi antara kadar D-dimer dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian**

Penelitian ini termasuk penelitian observasional analitik dengan rancangan kohort retrospektif.

#### **3.2. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1. Variabel**

###### **3.2.1.1. Variabel Bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar D-dimer.

###### **3.2.1.2. Variabel Tergantung**

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah *outcome* pasien.

##### **3.2.2. Definisi Operasional**

###### **3.2.2.1. Kadar D-dimer**

Banyaknya hasil akhir penguraian dari fibrin oleh plasmin dalam darah dinyatakan dalam satuan mg/L. Data kadar D-dimer diambil dari rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Kadar D-dimer dikategorikan menjadi 2 yaitu: (1) tinggi, jika  $>0,5$  mg/L dan (2) normal, jika  $<0,5$  mg/L.

Skala: Nominal

### 3.2.2.2. *Outcome* Pasien

*Outcome* pasien COVID-19 adalah keadaan saat pasien COVID-19 yang dirawat inap keluar dari rumah sakit. Data *outcome* diambil dari rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. *Outcome* dibagi menjadi 2 kriteria yaitu: (1) meninggal atau (2) sembuh.

Skala: Nominal

## 3.3. Populasi dan Sampel

### 3.3.1. Populasi Penelitian

#### 3.3.1.1. Populasi Target

Pasien COVID-19.

#### 3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Oktober 2020-Maret 2021.

### 3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel yang dipilih merupakan subjek yang memenuhi semua kriteria inklusi dan eksklusi. Metode yang dipakai adalah *consecutive sampling*. Subjek penelitian ditentukan melalui pencatatan seluruh pasien yang selaras dengan kriteria inklusi dan eksklusi sampai dengan terpenuhinya jumlah sampel yang dibutuhkan.

### 3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien COVID-19 yang dirawat inap dengan derajat sedang sampai kritis
2. Pasien COVID-19 dirawat inap dengan catatan medis tercantum kadar D-dimer
3. Usia 18-59 tahun

### 3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Wanita hamil
2. Pasien pasca-operasi

### 3.3.2.3. Besar Sampel

Rumus besar sampel dihitung memakai rumus korelasi analitik korelatif nominal-nominal dari Dahlan (2013)

$$n = \left( \frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \frac{1+r}{1-r}} \right)^2 + 3$$

$$n = \left( \frac{1,960 + 1,280}{0,5 \ln \frac{1+0,45}{1-0,45}} \right)^2 + 3$$

$$n = 48$$

Keterangan:

$n$  = Jumlah total sampel yang dibutuhkan

$Z\alpha$  = Deviat baku dari alpha (1,960)

$\alpha$  = Kesalahan tipe I (0,05 = 5%)

$Z\beta$  = Deviat baku dari beta (1,280)

$\beta$  = Kesalahan tipe II (0,1 = 10%)

$\ln$  = Eksponensial atau log dari bilangan natural

$r$  = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna  
(0,45)

Dengan demikian dibutuhkan dua kelompok yaitu kelompok dengan kadar D-dimer normal sebanyak 48 pasien dan kelompok dengan kadar D-dimer tinggi sebanyak 48 pasien.

### **3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian**

#### **3.4.1. Instrumen Penelitian**

Rekam medis pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dari bulan Oktober 2020 sampai dengan Maret 2021.

### 3.5. Cara Penelitian

1. Mengambil sampel, yaitu pasien penderita COVID-19, yang memiliki karakteristik yang selaras dengan kriteria inklusi dan eksklusi dari penelitian.
2. Mengambil data dari bagian administrasi pasien rawat inap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
3. Mencatat kadar D-dimer dan *outcome* pasien.
4. Menganalisis besar korelasi kadar D-dimer dengan *outcome* pada pasien rawat inap COVID-19.

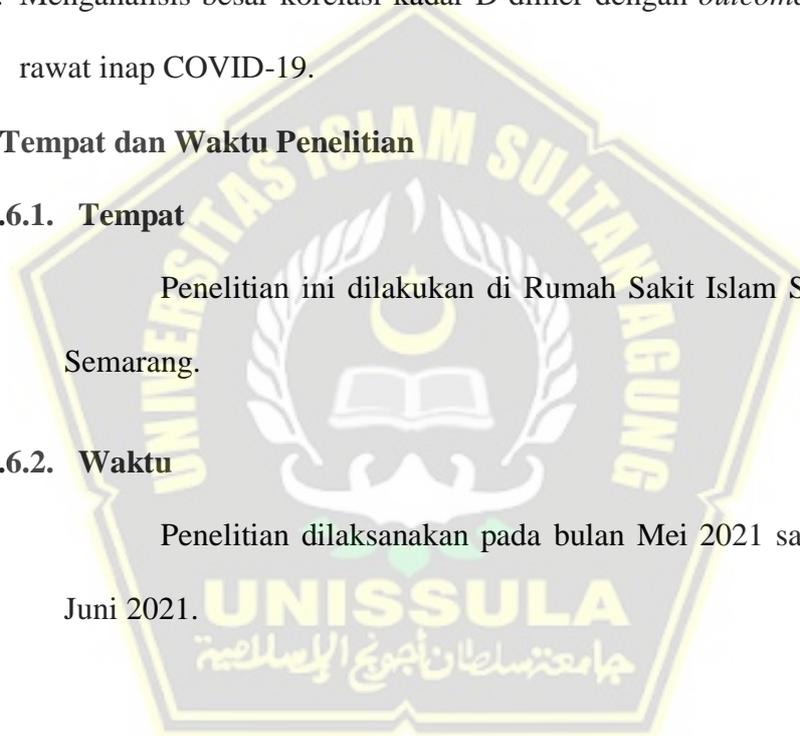
### 3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

#### 3.6.1. Tempat

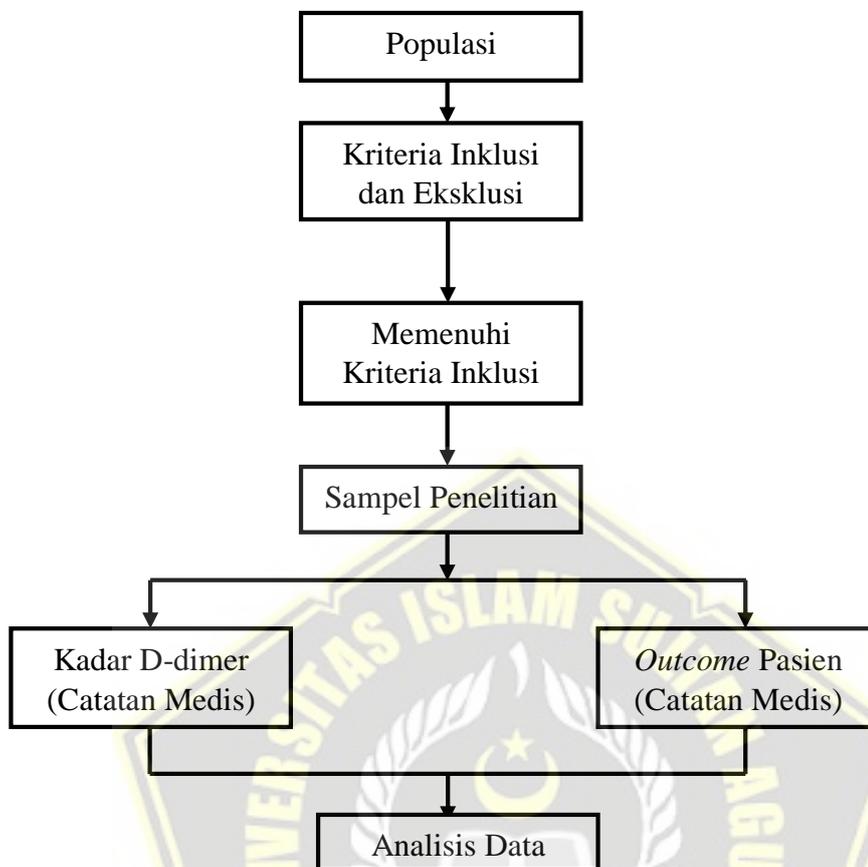
Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

#### 3.6.2. Waktu

Penelitian dilaksanakan pada bulan Mei 2021 sampai dengan Juni 2021.



### 3.7. Alur Penelitian



**Gambar 3.1.** Alur Penelitian

### 3.8. Analisis Data

Hasil penelitian mendapatkan bahwa korelasi kadar D-dimer dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap merupakan data nominal, sehingga analisis data yang dilakukan dengan uji korelasi koefisien kontingensi. Keputusan menolak atau menerima hipotesis menggunakan nilai  $\alpha$  sebesar 5% (0,05). Kekuatan hubungan dapat dilihat pada tabel nilai  $r$  ( $\rho$ ).

RENTANG NILAI r	INTERPRETASI
0,000 – <0,2	Sangat lemah
0,20 – <0,4	Lemah
0,40 – <0,6	Cukup
0,60 – <0,8	Kuat
0,80 – 1,00	Sangat kuat

(Dahlan, 2013)

**Tabel 3.1.** Rentang Nilai r



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

##### 4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini sebanyak 100 orang. Data penelitian ini diperoleh melalui pencatatan langsung data dari rekam medis. Pada tabel 4.1. menunjukkan karakteristik subjek penelitian.

Variabel	Sembuh (n = 87)	Meninggal (n = 13)	Nilai p
Usia (tahun)	48	50	0,073 <sup>m</sup>
Jenis Kelamin			
Laki-laki	49 (84,5%)	9 (15,5%)	0,379 <sup>c</sup>
Perempuan	38 (90,5%)	4 (9,5%)	
Lama Perawatan (hari)	11	7	0,001 <sup>m</sup>
Gejala			
Demam	85 (89,5%)	10 (10,5%)	0,015 <sup>f</sup>
Batuk	82 (88,2%)	11 (11,8%)	0,225 <sup>f</sup>
Sesak Napas	81 (89,0%)	10 (11,0%)	0,091 <sup>f</sup>
Onset Gejala (hari)	5	7	0,001 <sup>m</sup>
Komorbid			
Diabetes	27 (79,4%)	7 (20,6%)	0,098 <sup>f</sup>
Hipertensi	27 (75,0%)	9 (25,0%)	0,010 <sup>f</sup>
Penyakit Jantung	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0,173 <sup>f</sup>
Asma	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0,870 <sup>f</sup>
Penyakit Ginjal	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0,130 <sup>f</sup>
Hasil Radiologi			
Bronkopneumonia bilateral	87 (87,0%)	13 (13,0%)	-

Keterangan: <sup>m</sup> = Mann Whitney; <sup>c</sup> = Chi square; <sup>f</sup> = Fisher

**Tabel 4.1.** Karakteristik Subjek Penelitian

Pada tabel 4.1. tersebut tersaji data bahwa tidak terdapat perbedaan karakteristik usia, jenis kelamin, gejala batuk, gejala sesak napas, komorbid diabetes, komorbid penyakit jantung, komorbid asma, komorbid penyakit ginjal, dan hasil radiologi antara pasien yang sembuh dan meninggal. Terlihat juga bahwa pasien yang sembuh memiliki durasi rawat inap yang lebih lama, lebih banyak yang mengalami demam, memiliki onset gejala yang lebih singkat, dan lebih banyak yang mengalami hipertensi.

#### 4.1.2. Gambaran Kadar D-Dimer

Variabel	Sembuh (n = 87)	Meninggal (n = 13)
Mean D-dimer	0,59	1,04
Klasifikasi		
Tinggi (> 0,5)	39 (78,0%)	11 (22,0%)
Normal ( $\leq$ 0,5)	48 (96,0%)	2 (4,0%)

**Tabel 4.2.** Gambaran Kadar D-Dimer

Tabel 4.2. tersebut tersaji nilai rerata kadar D-dimer pada pasien sembuh sebesar 0,59 mg/L sedangkan pada pasien meninggal sebesar 1,04 mg/L. Hasil tabulasi silang juga menunjukkan bahwa pasien yang meninggal pada kelompok D-dimer tinggi memiliki proporsi yang secara signifikan lebih besar daripada kelompok D-dimer rendah.

#### 4.1.3. Korelasi Antara Kadar D-Dimer dengan *Outcome*

Analisa dari gambaran kadar D-dimer dengan *outcome* dianalisis dengan memakai metode korelasi Koefisien Kontingensi. Metode ini dipilih karena penelitian ini merupakan penelitian analitik korelatif dengan skala kategorik. Uji hipotesis ini dilakukan di aplikasi SPSS versi 22.

		<i>Outcome</i>		Nilai <i>p</i>	Nilai <i>r</i>
		Sembuh	Meninggal		
<b>D-Dimer</b>	<b>Tinggi</b>	N 39	11	0,007	0,25
		% 39,0%	11,0%		
	<b>Normal</b>	N 48	2		
		% 48,0%	2,0%		
<b>Total</b>		N 87	13		
		% 87,0%	13,0%		

**Tabel 4.3.** Korelasi Antara Kadar D-Dimer dengan *Outcome*

Tabel di atas menunjukkan bahwa jumlah pasien yang meninggal pada kelompok D-dimer tinggi lebih banyak daripada jumlah pasien yang meninggal pada kelompok D-dimer normal. Hasil analisis menunjukkan didapatkan ( $p = 0,007$ ;  $r = 0,25$ ) yang dapat diartikan bahwa terdapat korelasi antara kadar D-dimer dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

#### 4.2. Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan karakteristik usia, jenis kelamin, gejala batuk, gejala sesak napas, komorbid

diabetes, komorbid penyakit jantung, komorbid asma, komorbid penyakit ginjal, dan hasil radiologi antara pasien yang sembuh dan meninggal. Terlihat juga bahwa pasien yang sembuh memiliki durasi rawat inap yang lebih lama, lebih banyak yang mengalami demam, memiliki onset gejala yang lebih singkat, dan lebih banyak yang mengalami hipertensi. Hal ini juga dapat diartikan bahwa pada penelitian ini, usia, jenis kelamin, gejala batuk, gejala sesak napas, komorbid diabetes, komorbid penyakit jantung, komorbid asma, komorbid penyakit ginjal, dan hasil radiologi bukanlah faktor yang mempengaruhi *outcome* pasien COVID-19. Sementara itu, durasi rawat inap, gejala demam, onset gejala, dan komorbid hipertensi faktor yang mempengaruhi *outcome* pasien COVID-19.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Hagg (2020) di Swedia. Penelitian dengan desain *cross sectional* yang melibatkan 967 orang pasien tersebut bertujuan untuk menganalisis komorbiditas yang terkait dengan mortalitas pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap di rumah sakit. Salah satu hasil penelitian tersebut mendapati bahwa komorbid hipertensi merupakan salah satu kondisi yang berhubungan dengan kematian pada pasien COVID-19. Pasien COVID-19 yang mengalami hipertensi akan memiliki risiko 1,83 kali lipat lebih besar untuk mengalami kematian daripada pasien yang tidak mengalami hipertensi ( $p < 0,001$ ) (Hägg et al., 2020).

Hasil relatif berbeda didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Borah (2021) di India. Penelitian dengan desain retrospektif yang

melibatkan 130 orang pasien tersebut bertujuan untuk menganalisis penyebab kematian pasien COVID-19 di hari ke-14 dan hari ke-28. Salah satu hasil penelitian tersebut mendapati bahwa pada pasien yang meninggal pada hari ke-14 dan hari ke-28, mayoritas tidak memiliki komorbiditas. Hasil analisis juga menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan jumlah kematian yang signifikan antara kelompok pasien yang memiliki komorbid maupun yang tidak (Borah et al., 2021).

Hasil relatif berbeda didapatkan pada penelitian Wang (2020) di Cina. Penelitian dengan desain retrospektif yang melibatkan 123 orang pasien tersebut bertujuan untuk mengetahui manifestasi klinis dan faktor risiko yang dapat digunakan untuk memprediksi *outcome* pasien COVID-19. Hasil penelitian tersebut mendapati bahwa gejala demam dan batuk tidak berhubungan dengan *outcome* pasien COVID-19 ( $p = 0,428$  dan  $p = 0,077$ ). Sementara itu, gejala sesak napas berhubungan dengan *outcome* pasien COVID-19 ( $p = 0,019$ ). Onset gejala juga didapatkan tidak berhubungan dengan *outcome* pasien COVID-19 ( $p = 0,296$ ) (Wang et al., 2020).

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Khoshnood (2020) di Iran juga menunjukkan gambaran gejala klinis yang berbeda. Penelitian dengan desain prospektif yang melibatkan 1.083 orang pasien tersebut bertujuan untuk mengetahui faktor risiko kematian pasien COVID-19, termasuk berbagai penyakit sebelumnya, manifestasi klinis, dan karakteristik demografi. Hasil penelitian tersebut mendapati bahwa gejala demam tidak berhubungan dengan *outcome* pasien COVID-19 ( $p = 0,192$ ). Sementara itu, gejala batuk

dan sesak napas berhubungan dengan *outcome* pasien COVID-19 ( $p = 0,002$  dan  $p = 0,001$ ). Onset gejala juga didapatkan tidak berhubungan dengan *outcome* pasien COVID-19 ( $p = 0,170$ ) (Khoshnood et al., 2020).

Gambaran radiologi thorax pada penelitian ini tidak dapat dianalisis secara statistik karena didapatkan seluruh pasien mengalami pneumonia bilateral, sehingga tidak dapat diketahui apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok pasien yang sembuh dan kelompok pasien yang meninggal. Hubungan antara gambaran radiologi thorax dengan *outcome* pasien telah beberapa kali diteliti sebelumnya, salah satunya pada penelitian Cozzi (2020) di Italia. Penelitian dengan desain retrospektif yang melibatkan 234 orang pasien tersebut bertujuan untuk mengetahui gambaran pemeriksaan radiologis thorax pasien COVID-19 dan korelasinya dengan *outcome* klinis. Hasil penelitian tersebut mendapati bahwa 94,4% pasien COVID-19 memiliki gambaran radiologis abnormal, antara lain opasitas retikulonodular, *ground-glass opacities*, dan konsolidasi dengan distribusi terbanyak pada area basal dan perifer paru bilateral. Gambaran radiologi paru juga terbukti berkorelasi dengan *outcome* klinis pasien (Cozzi et al., 2020).

Berdasarkan beberapa hasil penelitian sebelumnya di atas, terlihat bahwa karakteristik pasien COVID-19 dan kaitannya dengan *outcome* sangat bervariasi pada berbagai negara tempat dilakukannya penelitian tersebut. Variasi hasil tersebut dipengaruhi oleh sangat banyak faktor perancu *outcome* pasien yang nyaris tidak mungkin untuk disesuaikan di tiap

penelitian tersebut. Berbagai faktor perancu tersebut adalah durasi rawat inap, gejala demam, onset gejala, dan komorbid hipertensi.

Hasil tabulasi silang menunjukkan bahwa jumlah pasien yang meninggal pada kelompok D-dimer tinggi lebih banyak daripada jumlah pasien yang meninggal pada kelompok D-dimer normal. Hasil analisis menunjukkan terdapat korelasi antara kadar D-dimer dengan outcome pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang ( $p = 0,007$ ;  $r = 0,25$ ). Nilai koefisien korelasi sebesar 0,25 menunjukkan bahwa korelasi antara keduanya memiliki kekuatan hubungan yang termasuk dalam kategori lemah. Lemahnya korelasi antara kadar D-dimer dengan *outcome* pasien COVID-19 pada penelitian ini disebabkan adanya faktor lain yang juga berhubungan *outcome* pasien, sehingga menjadi perancu penelitian ini.

Hasil penelitian ini selaras dengan penelitian oleh Naymagon (2020) di Amerika Serikat. Penelitian desain retrospektif dengan jumlah sampel sebesar 1.065 orang. Penelitian tersebut mendapati bahwa ada hubungan antara hasil pemeriksaan kadar D-dimer dengan *outcome* pasien COVID-19. Setiap peningkatan 1  $\mu\text{g/mL}$  D-dimer dihubungkan dengan peningkatan 1,06 kali lipat risiko kematian (Naymagon *et al.*, 2020). Penelitian oleh He (2021) di Tiongkok juga memperlihatkan hasil penelitian yang memiliki keselarasan dengan penelitian ini. Penelitian dengan desain retrospektif dengan jumlah sampel total 1.114 pasien tersebut memiliki tujuan untuk mengetahui nilai prognostik pada pemeriksaan D-dimer, serta berbagai

faktor yang mempengaruhinya. Penelitian tersebut mendapati bahwa kadar D-dimer berhubungan dengan perjalanan penyakit dan *outcome* klinis dari pasien COVID-19. Kadar D-dimer cenderung mengalami peningkatan pada pasien dengan keparahan berat dan pasien kritis, dibandingkan dengan pasien dengan keparahan ringan. Kadar D dimer sebesar 2,025 mg/L merupakan *cutoff* yang dapat digunakan untuk memprediksi prognosis kematian. Penelitian tersebut juga mendapati bahwa pasien yang berusia lanjut, berjenis kelamin laki-laki, mengalami sesak napas, dan memiliki penyakit komorbiditas akan memiliki kadar D-dimer yang secara signifikan lebih tinggi (He *et al.*, 2021).

Penelitian oleh Huang (2020) menunjukkan keselarasan dengan penelitian ini. Penelitian tersebut memiliki desain *systematic review* yang menggunakan 5.350 pasien (dari 25 penelitian) tersebut bertujuan untuk mengetahui hubungan antara berbagai biomarker laboratorium dengan keparahan COVID-19. Penelitian tersebut mendapati bahwa peningkatan kadar D-dimer berhubungan dengan semakin memburuknya *outcome* pasien. Pasien dengan kadar D-dimer > 0,5 mg/L memiliki risiko 2,93 kali lipat lebih tinggi dalam mengalami *outcome* yang buruk dan 4,15 kali lipat lebih tinggi dalam mengalami kematian. Akurasi kadar D-dimer sebagai prediktor prognosis COVID-19 relatif rendah dengan sensitivitas sebesar 58% dan spesifisitas 69% (Huang *et al.*, 2020).

Hasil penelitian oleh Yao (2020) di Tiongkok juga sesuai dengan penelitian ini. Penelitian dengan desain *case control* yang menggunakan 248

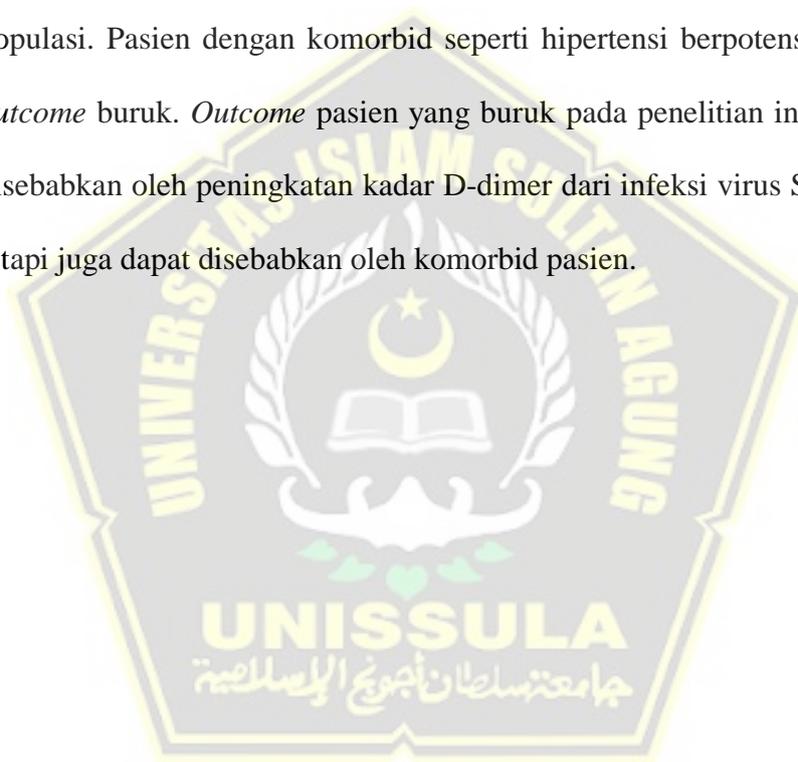
pasien tersebut bertujuan untuk menilai kemampuan kadar D-dimer sebagai prediktor perjalanan penyakit dan *outcome* COVID-19. Penelitian tersebut mendapati bahwa kadar D-dimer  $> 2,0$  mg/L pada pasien rawat inap rumah sakit berhubungan dengan risiko kematian yang meningkat sebesar 10 kali lebih tinggi. Pasien yang meninggal secara signifikan mengalami kenaikan dari kadar D-dimer daripada pada pasien yang sembuh, yaitu 6,21 mg/L banding 1,92 mg/L. Penelitian tersebut juga menyatakan bahwa kadar D-dimer  $> 2,14$  mg/L dapat digunakan sebagai prediktor kematian dengan sensitivitas sebesar 88,2% dan spesifisitas sebesar 71,3% (Yao *et al.*, 2020).

Secara teori, koagulopati diketahui sebagai salah satu patofisiologi penting dalam perjalanan penyakit COVID-19. Peningkatan D-dimer merupakan kelainan koagulasi yang paling umum ditemukan pada COVID-19 dan merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya kematian. Baik kadar awal maupun *trend* longitudinal, kadar D-dimer dapat digunakan untuk memprediksi keparahan penyakit dan kematian. Belum diketahui mekanisme pasti yang dapat menjelaskan fenomena ini, tetapi diduga aktivasi koagulasi yang tidak terkontrol disertai dengan konsumsi faktor koagulasi berkelanjutan dan trombosis mikrovaskular yang meluas merupakan penyebab utama terjadinya peningkatan D-dimer (Tang, Li, *et al.*, 2020).

Pada fase hiperinflamasi sistemik COVID-19, terdapat peningkatan signifikan sitokin inflamasi dan biomarker, seperti IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP, feritin dan D-dimer. Peningkatan berbagai sitokin inflamasi tersebut

merupakan manifestasi paling parah dari badai sitokin, yaitu saat hiperinflamasi yang berlebihan dapat menyebabkan kolaps kardiopulmoner dan kegagalan multi-organ. Infeksi parah SARS-CoV-2 dapat menyebabkan disfungsi sistem hemostatik yang mengarah ke keadaan hiperkoagulasi, suatu kondisi yang umumnya juga ditemukan pada sepsis (Siddiqi dan Mehra, 2020).

Penelitian ini memiliki keterbatasan berupa kriteria eksklusi dalam populasi. Pasien dengan komorbid seperti hipertensi berpotensi mengalami *outcome* buruk. *Outcome* pasien yang buruk pada penelitian ini tidak murni disebabkan oleh peningkatan kadar D-dimer dari infeksi virus SARS-CoV-2 tetapi juga dapat disebabkan oleh komorbid pasien.



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

1. Terdapat korelasi antara kadar D-dimer dengan *outcome* pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang ( $p = 0,007$ ).
2. Pada pasien sembuh COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang memiliki nilai rerata kadar D-dimer sebesar 0,59 mg/L sedangkan pada pasien meninggal sebesar 1,04 mg/L.
3. Sebagian besar pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang memiliki *outcome* sembuh (87,0%).
4. Kekuatan korelasi antara kadar D-dimer dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang adalah lemah ( $r = 0,25$ ).

#### 5.2. Saran

Penelitian selanjutnya disarankan agar mempertimbangkan beberapa komorbid yang dapat mempengaruhi kadar D-dimer ke dalam kriteria eksklusi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Biamonte, F., Botta, C., Mazzitelli, M., Rotundo, S., Treçarichi, E. M., Foti, D., Costanzo, F. (2021). Combined lymphocyte/monocyte count, D-dimer and iron status predict COVID-19 course and outcome in a long-term care facility. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02744-2>
- Borah, P., Mirgh, S., Sharma, S. K., Bansal, S., Dixit, A., Dolai, T. K., Naithani, R. (2021). Effect of age, comorbidity and remission status on outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 87(25), 10–25. <https://doi.org/10.1016/J.BCMD.2020.102525>
- Brooks, et al (2013) *Mikrobiologi Kedokteran Jawetz, Melnick, & Adelberg, EGC 1648*. ISBN: 978-979-044250-4.
- Cao, W. and Li, T. (2020) ‘COVID-19: towards understanding of pathogenesis’, *Cell Research*. doi: 10.1038/s41422-020-0327-4.
- Connors, J. M. and Levy, J. H. (2020) ‘COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation’, *Blood*. doi: 10.1182/BLOOD.2020006000.
- Cozzi, D., Albanesi, Marco, Cavigli, Edoardo, Chiara Moroni, Bindi, A., Luvarà, S., Miele, V. (2020). Chest X-ray in new Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome. *La Radiologia Medica*, 125(1), 730–737. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01232-9>
- Dariya, B. and Nagaraju, G. P. (2020) ‘Understanding novel COVID-19: Its impact on organ failure and risk assessment for diabetic and cancer patients’, *Cytokine and Growth Factor Reviews*. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.001.
- Erener, S. (2020) ‘Diabetes, infection risk and COVID-19’, *Molecular Metabolism*. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101044.
- Fitriani, N. I. (2020) ‘Tinjauan Pustaka Covid-19: Virologi, Patogenesis, Dan Manifestasi Klinis’, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. Diakses dari <http://ejournalmalahayati.ac.id/index.php/medika/article/view/3174>
- Graham, N. S. N., Junghans, C., Downes, R., Sendall, C., Lai, H., McKirdy, A., Sharp, D. J. (2020). SARS-CoV-2 infection, clinical features and outcome of COVID-19 in United Kingdom nursing homes. *Journal of Infection*, 81(3), 411–419. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2020.05.073>

- Hägg, S., Jylhävä, J., Wang, Y., Xu, H., Metzner, C., Annetorp, M., ... Religa, D. (2020). Age, Frailty, and Comorbidity as Prognostic Factors for Short-Term Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Geriatric Care. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(11), 1559. <https://doi.org/10.1016/J.JAMDA.2020.08.014>
- He, X., Yao, F., Chen, J., Wang, Y., Fang, X., Lin, X., Long, H., Wang, Q. and Wu, Q. (2021) 'The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients', *Scientific Reports*, 11(1), p. 1830. doi: 10.1038/s41598-021-81300-w.
- Hornuss, D., Lange, B., Schröter, N., Rieg, S., Kern, W. V. and Wagner, D. (2020) 'Anosmia in COVID-19 patients', *Clinical Microbiology and Infection*. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.017.
- Hu, B., Huang, S. and Yin, L. (2021) 'The cytokine storm and COVID-19', *Journal of Medical Virology*. doi: 10.1002/jmv.26232.
- Huang, I., Pranata, R., Lim, M. A., Oehadian, A. and 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. doi: 10.1177/1753466620937175.
- Jateng, P. (2020) *Tanggap COVID-19 Jateng, Tanggap COVID-19 Jateng*. Jateng, P. (2020) *Tanggap COVID-19 Jateng, Tanggap COVID-19 Jateng*. Diakses 1 Agustus 2021, dari <https://corona.jatengprov.go.id/data>
- Kemenkes RI (2020) 'Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19)', *Germas*. Diakses dari <https://covid19.go.id/p/protokol/pedoman-pencegahan-dan-pengendalian-coronavirus-disease-covid-19-revisi-ke-5>
- Khoshnood, J., Khoshnood, R. J., Ommi, D., Zali, A., Ashrafi, F., Vahidi, M., ... Fatemi, A. (2020). Epidemiological Characteristics, Clinical Features, and Outcome of COVID-19 Patients in Northern Tehran, Iran; a Cross-Sectional Study. *Advanced Journal Of Emergency Medicine*, 1(1), 1–10. <https://doi.org/10.22114/ajem.v0i0.547>
- Kreutz, R., Algharably, E. A. E. H., Azizi, M., Dobrowolski, P., Guzik, T., Januszewicz, A., Persu, A., Prejbisz, A., Riemer, T. G., Wang, J. G. and Burnier, M. (2020) 'Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: Implications for covid-19', *Cardiovascular Research*. doi: 10.1093/cvr/cvaa097.
- Lubis, B. and Nasution, A. H. (2019) 'Deteksi Dini Gejala Emboli Paru di ICU Early Detection of Pulmonary Embolism in ICU', *journal.perdatin.org*. Diakses dari <http://journal.perdatin.org/index.php/macc/article/view/128>

- Mousavizadeh, L. and Ghasemi, S. (2020) 'Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis', *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.022.
- Naymagon, L. *et al.* (2020) 'Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19', *Thrombosis Research*, 196, pp. 99–105. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.032.
- Olson, J. D. (2015) 'D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications', in *Advances in Clinical Chemistry*. doi: 10.1016/bs.acc.2014.12.001.
- Riley, R. S., Gilbert, A. R., Dalton, J. B., Pai, S. and McPherson, R. A. (2016) 'Widely used types and clinical applications of D-dimer assay', *Lab Medicine*. doi: 10.1093/labmed/lmw001.
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N. and Siddique, R. (2020) 'COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses', *Journal of Advanced Research*. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
- Siddiqi, H. K. and Mehra, M. R. (2020) 'COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal', *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(5), pp. 405–407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
- Sopiyudin Dahlan, M. (2013) 'Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan', *Salemba Medika*. ISBN: 9786028570367.
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Wang, W., Zhao, Z., Liu, X., Liu, G., Xie, D., Xu, Z., Zhang, J. (2020). Clinical features and potential risk factors for discerning the critical cases and predicting the outcome of patients with COVID-19. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 34(10), 23–54. <https://doi.org/10.1002/JCLA.23547>
- Weitz, J. I., Fredenburgh, J. C. and Eikelboom, J. W. (2017) 'A Test in Context: D-Dimer', *Journal of the American College of Cardiology*. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.024.

- WHO (2020a) 'Coronavirus Disease (COVID-19): Weekly Epidemiological Update Data', *JWeekly Epidemiological Update Data*. Diakses 1 Agustus 2021, dari <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---1-august-2021>
- WHO (2020b) 'Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19', *World Health Organization*. Diakses dari <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331509>
- Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., Chen, X., Chen, S., Yu, K., Huang, Z. and 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*. doi: 10.1186/s40560-020-00466-z.
- Ye, Q., Wang, B. and Mao, J. (2020) 'The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19"', *Journal of Infection*. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
- Yu, H. H., Qin, C., Chen, M., Wang, W. and Tian, D. S. (2020) 'D-dimer level is associated with the severity of COVID-19', *Thrombosis Research*. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.047.

