

**KORELASI ANTARA NILAI *CYCLE THRESHOLD* RT-PCR SARS-COV-2  
DENGAN KADAR D-DIMER  
(Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang di Rawat Inap di  
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

**Skripsi**

Untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



diajukan oleh

**Ifcian Sabeta**

**30101900098**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2022**

**SKRIPSI**

**KORELASI ANTARA NILAI *CYCLE THRESHOLD* RT-PCR SARS-COV-2  
DENGAN KADAR D-DIMER**

**(Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang di Rawat Inap di  
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

**Ifcian Sabeta**

**30101900098**

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

Pada tanggal 18 Januari 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji**

Pembimbing I



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

Pembimbing II



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

Anggota Tim Penguji I



**dr. Retno Widayastuti M.Si.Med.Sp.PD**

Anggota Tim Penguji II



**Assoc.Prof.Dr.dr.Agung Putra M.Si.Med**

Semarang, 16 Januari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Depan.



**Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF.SH**

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ifcian Sabeta

NIM : 30101900098

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

### **KORELASI ANTARA NILAI *CYCLE THRESHOLD* RT-PCR SARS-COV-2 DENGAN KADAR D-DIMER**

**(Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang di Rawat Inap di  
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, 13 Januari 2023



**Ifcian Sabeta**

## PRAKATA

*Alhamdulillah* *rabbil'alam*, 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 NILAI CYCLE THRESHOLD RT-PCR SARS-COV-2 DENGAN KADAR D-DIMER (Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang di Rawat Inap di 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. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam proses memfasilitasi dan perizinan dalam pengambilan data penelitian.
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. Rahayu, Sp.MK, M.Biomed. 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. Retno Widyastuti M.Si.Med.Sp.PD selaku dosen Penguji I yang telah memberi nasihat, masukan, serta arahnya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah hingga akhir.
5. Assoc.Prof.Dr.dr.Agung Putra M.Si.Med 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. Kepada orang tua dan keluarga yang sudah memfasilitasi dan memberi dukungan dari awal mahasiswa sampai dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
8. 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.

Semarang, 10 Januari 2023

Penulis

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
PRAKATA .....	iii
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. Perumusan Masalah .....	3
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1. Tujuan Umum .....	3
1.3.2. Tujuan khusus .....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis .....	4
1.4.2. Manfaat Praktis .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1. COVID-19 .....	5
2.1.1. Gambaran Umum COVID-19 .....	5
2.1.1. Faktor Risiko .....	6
2.1.2. Faktor Risiko .....	7
2.1.3. Patofisiologi .....	8
2.2. D-Dimer .....	10
2.2.1. Pemeriksaan D-Dimer .....	10
2.3. RT-PCR SARS-CoV-2 .....	17
2.4. Nilai CT RT-PCR .....	18



2.5.	Hubungan antara Nilai CT RT-PCR dengan Kadar D-dimer .....	20
2.6.	Kerangka Teori.....	22
2.7.	Kerangka Konsep .....	22
2.8.	Hipotesis.....	23
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>		<b>24</b>
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....	24
3.2.	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....	24
3.2.1.	Variabel .....	24
3.2.1.1.	Variabel Bebas .....	24
3.2.1.2.	Variabel Tergantung.....	24
3.2.2.	Definisi Operasional.....	24
3.2.2.1.	Nilai Cycle Threshold RT-PCR.....	24
3.2.2.2.	Kadar D-Dimer .....	25
3.1.	Populasi dan Sampel.....	25
3.3.1.	Populasi Penelitian .....	25
3.3.1.1.	Populasi Target .....	25
3.3.2.	Sampel Penelitian.....	25
3.3.2.1.	Kriteria Inklusi .....	25
3.3.2.2.	Kriteria Eksklusi.....	26
3.3.2.3.	Besar Sampel .....	26
3.2.	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	27
3.4.1.	Instrumen Penelitian.....	27
3.3.	Cara Penelitian .....	27
3.4.	Tempat dan Waktu Penelitian .....	27
3.6.1.	Tempat .....	27
3.6.2.	Waktu .....	27
3.5.	Alur Penelitian.....	28
3.6.	Analisis Data .....	28
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>		<b>29</b>
4.1.	Hasil Penelitian.....	29
4.2.	Pembahasan.....	30

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	37
5.1. Kesimpulan.....	37
5.2. Saran.....	37
DAFTAR PUSTAKA .....	38
LAMPIRAN .....	43





## DAFTAR SINGKATAN



ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
AT	: <i>Arterial Thrombosis</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease</i>
CP	: <i>Cancer Procoagulant</i>
CT	: <i>Cycle Threshold</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
DDU	: <i>D Dimer Unit</i>
DVT	: <i>Deep Vein Thrombosis</i>
ELISA	: <i>Enzym Linked Immunosorbent Assay</i>
FEU	: <i>Fibrinogen Equivalent Units</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
LA	: <i>Latex Agglutination</i>
PAI	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor</i>
PE	: <i>Pulmonary Embolism</i>
RSI SA	: <i>Rumah Sakit Islam Sultan Agung</i>
RT-PCR	: <i>Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
TF	: <i>Tissue Factor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TMPRSS-2	: <i>Transmembrane Protease Serine 2</i>
u-PAR	: <i>Urokinase Plasminogen Activator Inhibitor</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VT	: <i>Venous Thrombosis</i>
VTE	: <i>Venous Thromboembolism</i>
WBA	: <i>Whole Blood Agglutination</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1. Kerangka Teori.....	18
Gambar 2. 2. Kerangka Konsep.....	228
Gambar 3. 1. Alur Penelitian.....	24



## DAFTAR TABEL

Tabel 3. 1. Rentan Nilai r .....	28
Tabel 4. 1. Karakteristik Sampel Data Penelitian.....	29
Tabel 4. 2. <i>Normality Test Kolmogorov Smirnov</i> .....	30
Tabel 4. 3. Hubungan nilai CT RT-PCR dengan Kadar D-dimer .....	30



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil Analisis Statistik .....	44
Lampiran 2 Ethical Clearance .....	<u>52</u>
Lampiran 3 Surat Izin Penelitian .....	53
Lampiran 4 Surat Pengantar Ujian Hasil .....	54



## INTISARI

COVID-19 menjadi wabah penyakit infeksi saluran pernapasan yang penyebarannya begitu cepat hingga seluruh dunia. RT-PCR merupakan metode baku emas untuk deteksi virus SARS-CoV-2. Kadar D-Dimer adalah banyaknya hasil akhir penguraian fibrin oleh plasmin dalam darah. Penelitian ingin mengetahui hubungan antara nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 dengan kadar D-dimer.

Penelitian observasional analitik dan *cross sectional* terhadap penderita COVID-19 rawat inap pada Bulan Maret 2021 hingga Maret 2022 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Data subjek diambil dari *medical record* pasien COVID-19. Menggunakan uji SPSS dengan analisis data korelasi *Spearman*.

Sebanyak 89 data pasien yang dijadikan subjek penelitian. Rata-rata nilai CT RT-PCR SARS-Cov-2 adalah 23,13 dan rata-rata kadar D-dimer sebesar 1,03 mg/L. Uji normalitas didapatkan nilai CT RT-PCR ( $p=0.002$ ) dan kadar D-Dimer ( $p=0.000$ ) dengan sebaran data tidak normal sebesar  $p<0.05$ . Analisis korelasi *Spearman* didapatkan ( $p=0,021$ ) menyimpulkan bahwa terdapat hubungan positif dan ( $r=0,244$ ) yang berarti tingkat kekuatan korelasi antara nilai CT RT-PCR SARS-Cov-2 dengan kadar D-dimer pasien rawat inap COVID-19 tergolong lemah.

Kesimpulan penelitian ini menunjukkan terdapat korelasi nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 dengan kadar D-dimer penderita rawat inap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

**Kata kunci :** COVID-19, nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2, kadar D-dimer.

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1. Latar Belakang

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) menjadi wabah infeksi saluran *respiratori* yang penyebarannya begitu cepat dan menyerang luas di seluruh dunia (Guan et al., 2020). *World Health Organization* mengkonfirmasi bahwa COVID-19 merupakan pandemi global yang mengkhawatirkan dan harus di waspadai oleh semua negara. Indonesia merupakan negara dengan banyak kasus orang terinfeksi COVID-19 yang tercatat selama dua tahun, dan semakin hari terjadi peningkatan kasus COVID-19 (Dong et al., 2020). Di Indonesia dalam menangani kasus COVID-19 masih kurang efektif dan terbatasnya penelitian yang membahas mengenai COVID-19, salah satunya masih terbatasnya penelitian tentang korelasi antara nilai *cycle threshold* RT-PCR SARS-CoV-2 dengan kadar D-dimer pasien COVID-19. Penelitian tentang korelasi antara nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 dengan kadar D-dimer pasien rawat inap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang (RSI SA) belum dilakukan.

Sejak awal terjadinya pandemi COVID-19, konfirmasi kasus infeksi COVID-19 di Indonesia terus meningkat dan berfluktuasi dinamis, salah satunya di Provinsi Jawa Tengah. Provinsi Jawa Tengah menempati wilayah 10 provinsi dengan kasus infeksi COVID-19 terbanyak di Indonesia. Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang merupakan instansi pelayanan kesehatan yang menjadi salah satu rumah sakit rujukan pengobatan COVID-19 selama

pandemi COVID-19 di Kota Semarang. Seseorang yang terinfeksi COVID – 19 dapat memiliki gejala dari ringan, sedang maupun berat (ARDS, syok septik, kelainan koagulasi darah) hingga menyebabkan kematian. Peningkatan jumlah kasus COVID-19 yang semakin melonjak tanpa penanganan yang tepat akan menyebabkan angka *mortalitas* tinggi dan kerugian berbagai aspek.

Temuan jumlah kasus aktif COVID-19 berdasarkan pemeriksaan *specimen* dengan menggunakan beberapa metode, salah satunya yaitu *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) (Dong et al., 2020). RT-PCR merupakan metode untuk mendeteksi ada tidaknya virus SARS-CoV-2 yang menginfeksi tubuh manusia. Dinyatakan terdiagnosis SARS-CoV-2, apabila terdapat nilai *Cycle threshold*. Nilai CT pada RT-PCR adalah banyaknya jumlah siklus yang dihasilkan dalam mendeteksi materi genetik virus (Camargo et al., 2021). Pasien terinfeksi COVID-19 akan terjadi peningkatan aktivasi koagulasi sistemik dan proses respon inflamasi yang penting sebagai proteksi. Infeksi sistemik COVID-19 dapat dihubungkan dengan terjadinya gangguan dalam sistem homeostasis, yaitu hiperkoagulabilitas darah yang dapat menyebabkan terjadinya *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC). Inflamasi yang disebabkan virus SARS-CoV-2 ditandai dengan adanya aktivasi koagulasi yang menjadi pemicu peningkatan dari kadar D-dimer (Connors and Levy, 2020). D-dimer dipergunakan untuk mendiagnosis dan membantu dalam hal memonitor proses aktivasi koagulasi. Semakin rendah nilai CT, semakin banyak jumlah materi genetik virus di spesimen dan



sebaliknya, sehingga akan diikuti peningkatan dari kadar D-dimer. (Linkins et al., 2013).

Perlu dilakukan strategi dalam proses penanganan dan pencegahan penularan kasus COVID-19 di Indonesia. Deteksi dini sangat diperlukan dalam hal menangani penyebaran infeksi COVID-19 menggunakan metode RT-PCR dengan adanya nilai CT. Peningkatan *viral load* pasien COVID-19 berbanding terbalik dengan nilai CT, sehingga akan terjadi juga peningkatan dari kadar D-dimer (Linkins et al., 2013). Penelitian mengenai korelasi antara nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 dengan kadar D-dimer pasien rawat inap COVID-19 masih terbatas, sehingga peneliti ingin mengetahui apakah terdapat korelasi antara nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 dengan kadar D-dimer pasien rawat inap COVID-19.

## 1.2. Perumusan Masalah

“Apakah terdapat korelasi antara nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 dengan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI SA?”

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 dengan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI SA.

### 1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui gambaran nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI SA.

2. Mengetahui gambaran kadar D-dimer pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI SA.
3. Menganalisis korelasi nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 dengan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI SA.

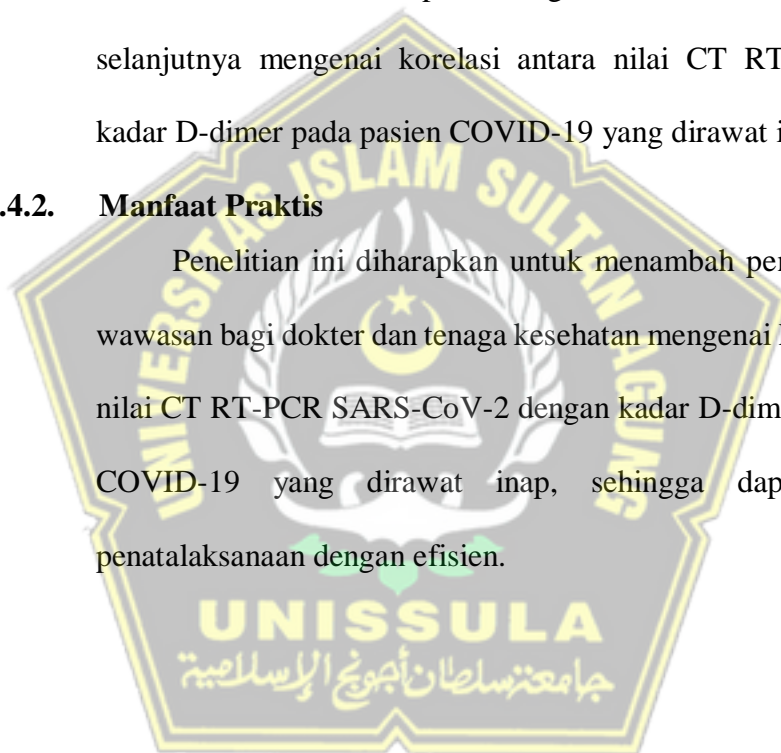
#### **1.4. Manfaat Penelitian**

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

Penelitian ini diharapkan sebagai referensi dan dasar penelitian selanjutnya mengenai korelasi antara nilai CT RT-PCR dengan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 yang dirawat inap.

##### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Penelitian ini diharapkan untuk menambah pengetahuan dan wawasan bagi dokter dan tenaga kesehatan mengenai korelasi antara nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 dengan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 yang dirawat inap, sehingga dapat dilakukan penatalaksanaan dengan efisien.



## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. COVID-19

#### 2.1.1. Gambaran Umum COVID-19

COVID-19 merupakan peradangan yang dikibatkan serangan SARS-CoV-2, sebuah virus. SARSCoV-2 diklasifikasikan ke dalam *genus Betacoronavirus* dari *famili Coronaviridae*. Virus ini bersifat monopartit atau asam nukleat untai tunggal dengan genom 29.903 nukleotida yang ditetapkan sebagai genom virus RNA terbesar yang telah diketahui (Farasani, 2021). Genom tersebut memiliki kode S untuk glikoprotein spike, E untuk glikoprotein envelop, M untuk glikoprotein membran, N untuk glikoprotein nukleokapsid dan beberapa protein tambahan (Dhama et al., 2020).

Penyakit saluran pernapasan, gastrointestinal dan sistem saraf pusat dapat terjadi pada manusia ataupun hewan akibat SARS-CoV-2. Virus ini dapat menyebabkan pneumonia yaitu kerusakan saluran pernapasan baik ringan maupun berat pada manusia. Serangan virus ini dimulai dari glikoprotein Spike (S) yang dibantu *Transmembrane Protease Serine 2* (TMPRSS-2) menempel terhadap reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme-2* (ACE-2). Virus akan melepaskan RNA di sitoplasma dan berlangsunglah proses replikasi di nucleus sel inang. Protein E (*Envelope*) akan memperbanyak RNA untuk dibentukkan sebuah vesikel dengan viron oleh protein N (*Nucleocapsid*). Virus yang

sudah terbentuk akan keluar dari sel untuk menyerang sel inang lain yang belum di serang (Goudouris, 2021).

Inkubasi virus di dalam sel inang terjadi selama 3-7 hari hingga muncul gejala penyakit yang disebabkan oleh virus tersebut (Olea et al., 2022). Fase ini pasien belum merasakan gejala padahal limfosit dan leukosit mulai turun. Virus akan menyebar lewat vaskuler untuk menyerang ke sel organ yang memiliki reseptor ACE2 sehingga muncullah gejala ringan. Pada 4-7 hari, kondisi pasien semakin memburuk hingga adanya rasa sesak akibat peradangan yang semakin memburuk di paru-paru. Hal ini bertambah parah jika terlambat diatasi sehingga mengakibatkan sepsis, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARSD), dan komplikasi lainnya (Goudouris, 2021).

### **2.1.1. Faktor Risiko**

Usia, penyakit komorbid, dan derajat keparahan pasien menjadi faktor risiko dari mortalitas COVID-19. Seiring meningkatnya usia, proporsi pasien yang membutuhkan rawat inap juga akan meningkat. Hal ini disebabkan karena pada pasien usia lanjut terjadi *immunosenescence* atau keadaan dimana terjadi penurunan sistem kekebalan tubuh yang akan meningkatkan kemungkinan terjadinya badai sitokin sehingga rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 (PAPDI et al., 2020). Pada individu usia muda di bawah 18 tahun dengan daya tahan tubuh bagus biasanya hanya terjadi kasus ringan sehingga tidak memerlukan rawat inap (Pariang

*et al.*, 2020).

Penyakit komorbid seperti penyakit jantung, penyakit ginjal kronis, penyakit paru kronis, diabetes melitus, dan kanker lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 (Gaertner, 2020). Jenis kelamin pria juga menjadi salah satu faktor resiko karena dikaitkan dengan kebiasaan merokok. Pada perokok, hipertensi dan diabetes melitus, obesitas diduga ada peningkatan ekspresi reseptor ACE2 (Levani *et al.*, 2021). Pasien dengan riwayat pengobatan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-I) atau *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) diduga berisiko mengalami COVID-19 yang lebih berat. Pasien kanker dan penyakit hati kronik juga rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Kanker diasosiasikan dengan reaksi immunosupresif, sitokin yang berlebihan, supresi induksi agen proinflamasi, dan gangguan maturasi sel dendritik.

### **2.1.2. Faktor Risiko**

Usia, penyakit komorbid, dan derajat keparahan pasien menjadi faktor risiko dari mortalitas COVID-19. Seiring meningkatnya usia, proporsi pasien yang membutuhkan rawat inap juga akan meningkat. Hal ini disebabkan karena pada pasien usia lanjut terjadi *immunosenescence* atau keadaan dimana terjadi penurunan sistem kekebalan tubuh yang akan meningkatkan kemungkinan terjadinya badai sitokin sehingga rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 (PAPDI *et al.*, 2020). Pada individu usia muda

di bawah 18 tahun dengan daya tahan tubuh bagus biasanya hanya terjadi kasus ringan sehingga tidak memerlukan rawat inap (Pariang *et al.*, 2020).

Penyakit komorbid seperti penyakit jantung, penyakit ginjal kronis, penyakit paru kronis, diabetes melitus, dan kanker lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 (Gaertner, 2020). Jenis kelamin pria juga menjadi salah satu faktor resiko karena dikaitkan dengan kebiasaan merokok. Pada perokok, hipertensi dan diabetes melitus, obesitas diduga ada peningkatan ekspresi reseptor ACE2 (Levani *et al.*, 2021). Pasien dengan riwayat pengobatan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-I) atau *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) diduga berisiko mengalami COVID-19 yang lebih berat. Pasien kanker dan penyakit hati kronik juga rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Kanker diasosiasikan dengan reaksi immunosupresif, sitokin yang berlebihan, supresi induksi agen proinflamasi, dan gangguan maturase sel dendritic (Levani *et al.*, 2021).

### 2.1.3. Patofisiologi

Inang penyebaran SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar. Kasus penularan pertama antar manusia terjadi di Vietnam dan United State yang terinfeksi selama berada di Wuhan tanpa kontak fisik dengan *Seafood Wholesale Market* yang merupakan awal terjadinya penyebaran virus SARS-CoV-2. Hingga transmisi sudah dikonfirmasi



bahwa terjadi perpindahan dari manusia ke manusia (Wang et al., 2020).

Penularan virus COVID-19 secara droplet dan lewat udara. Transmisi melalui droplet dapat terjadi saat bersentuhan langsung ataupun tidak langsung terhadap sekresi saliva atau cairan yang keluar saat seseorang yang terkena COVID-19 batuk ataupun bersin. Transmisi lewat udara terjadi secara *aerosol* saat virus berterbangan hingga jarak jauh di udara (Reis, 2022). Transmisi tidak langsung terjadi karena virus berada dipermukaan benda yang terdapat virusnya (Gupta-Wright et al., 2021). Transmisi virus yang cepat ini menyebabkan COVID-19 terus meningkat, penyebaran terjadi ketika pasien positif tanpa gejala yang tidak tahu bahwa dapat menularkan virus ke orang lain (Reis, 2022).

Manifestasi klinis yang diakibatkan oleh COVID-19 sangat beragam, dimulai dari pasien yang bergejala maupun tidak bergejala hingga bergejala pneumonia ringan. Penyebar virus tanpa gejala (asimtomatik) ini cukup berbahaya, hal ini dapat menyebabkan penularan virus tanpa diketahui orang lain bahkan pasien tersebut (Malik et al., 2022). Panduan surveilans menurut WHO dalam mendiagnosis pasien dapat dilihat berdasarkan bentuk infeksi pada pasien SARS-CoV-2. (Polak et al., 2020)

Pertama, kasus suspek merupakan pasien dengan gangguan pernapasan akut dan berkontak erat dengan pasien yang terkonfirmasi



pasien COVID-19. Kedua, kasus *probable* merupakan kasus suspek dengan hasil tes tidak dapat disimpulkan dan harus dilakukan pengerjaan ulang. Ketiga, kasus terkonfirmasi dimana pasien tersebut terkonfirmasi adanya infeksi COVID-19, baik bergejala maupun tidak bergejala (Marquès et al., 2022).

## 2.2. D-Dimer

Biomarker yang berasal dari degradasi fibrin disebut d-dimer yang terbentuk oleh aksi tiga enzim, yaitu trombin, faktor XIIIa dan plasmin (Farasani, 2021). Biomarker ini memiliki waktu paruh selama 8 jam. Bekuan fibrin akan menjadi fragmen D-dimer dari proses degradasi fibrinogen atau *non cross-linked fibrin*. D-dimer digunakan untuk menemukan koagulasi intravascular disseminata pada tahun 1970. Trombosis juga dapat diperiksa melalui tes D-dimer dengan hasil positif dapat mendiagnosis trombus (Yao et al., 2020).

Terdapat 2 satuan berbeda yang digunakan untuk mendeskripsikan massa D-dimer, yaitu *purified Ddimer unit* (DDU) atau *fibrinogen equivalent units* (FEU). FEU digunakan untuk mendeskripsikan massa D-dimer sebagai massa ekuivalen fibrinogen yang dibutuhkan untuk menghasilkan D-dimer pada sampel. (Ozen et al., 2021).

### 2.2.1. Pemeriksaan D-Dimer

Bekuan darah abnormal, direk dan indirek, dapat dideteksi dengan pemeriksaan D-dimer. Nilai spesifitas dan sensitifitas dari

pemeriksaan kadar D-dimer cukup tinggi untuk mendeteksi adanya bekuan darah tersebut (Zhan et al., 2021). Tes D-dimer dapat dilakukan jika klinis mencurigai koagulasi intravascular diseminatan, emboli pulmo, thrombosis vena dalam, thrombosis pada vena ataupun arteri, menilai komplikasi dari penyakit jantung coroner dan pemeriksaan rutin untuk seseorang yang mendapatkan antikoagulan dan trombolitik (Weitz et al., 2017). Pemeriksaan dilakukan dengan pengenalan epitop D-dimer dengan antibodi monoclonal yang ada ditubuh. Metode pemeriksaannya cukup bervariasi, seperti : *Latex Agglutination* (LA), *Whole Blood Agglutination* (WBA), dan *Enzym Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Baku emas Analisa D-dimer menggunakan metode ELISA. (Weitz et al., 2017).

Pemeriksaan makroskopis D-dimer adalah LA dengan melihat gumpalan antigen-antibodi dengan mata telanjang sehingga metode LA mudah dan sering dilakukan karena murah, cepat dan peralatannya yang sederhana. Alat otomatis dengan metode LA sudah dikembangkan sehingga tingkat kepastiannya juga lebih baik. FDA merekomendasikan metode LA untuk menilai kadar D-dimer pada tromboemboli di vena (Crawford et al., 2016).

Metode lain yang berkorelasi baik dengan metode ELISA adalah imunoturbidimetri. Pemeriksaan ini bertujuan menemukan reaksi antigen-antibodi secara kuantitatif dengan melihat kekeruhan

yang terjadi. Alat otomatis imunotubidimetri ini mampu menemukan kadar D-dimer  $<0.5 \mu\text{g/mL}$  (Qeadan et al., 2021).

Metode imunofiltrasi untuk memeriksa kadar D-dimer merupakan metode pendeteksi antigen-antibodi melalui pengukuran kekebalan lewat aliran (*immunometric flowthrough*). Antibodi monoclonal ditemplei oleh molekul D-dimer. Alat reader akan mengalami perubahan warna apabila konjugat mengikat D-dimer. Alat dengan metode ini sangat mudah, cepat dan tidak memerlukan skill khusus sehingga biayanya murah (Qeadan et al., 2021).

Kadar D-dimer yang melebihi dari kadar rujukan menggambarkan bahwa peningkatan degradasi fibrin sehingga terdapat bekuan darah direk (thrombus) atau indirek (fibrinolitik) dalam tubuh. Secara kuantitatif dengan metode LA nilai *cut off*-nya adalah  $500 \mu\text{g/L}$ . (Düz et al., 2020).

### **2.2.2. Kadar D-Dimer pada Pasien COVID-19**

Telah banyak penelitian yang menjelaskan bahwa proses koagulopati terjadi pada penderita COVID-19 sehingga beresiko terjadinya thrombosis pada penderita COVID-19. Tingginya tingkat kesakitan dan kematian COVID-19 salah satunya akibat proses koagulopati yang terjadi pada penderita COVID-19 (Aditia et al., 2020). Penderita COVID-19 sering terkena tromboemboli paru atau vena sehingga kadar D-dimer yang tinggi ditemukan pada penderita COVID-19 (Li et al., 2021). Selain itu komplikasi berat lainnya pada

penderita COVID-19 adalah sindrom pernapasan akut, pneumonia, gagal ginjal sampai dengan kematian. Penderita dengan kesulitan dalam napas dari photo thoraxnya ditemukan infiltrat di kedua lapang paru (Osawa et al., 2021).

### **2.2.3. Faktor yang Memengaruhi D-Dimer**

Kondisi yang mampu untuk menimbulkan darah mengalami hiperkoagulabilitas, contohnya yaitu pada kasus Deep Vein Trombosis dimana pembuluh darah vena mengalami thrombosis pada, sehingga darah didalam tubuh akan menjadi lebih cepat untuk mengalami pembekuan serta darah akan mengalami perbesaran dari darah normal pada umumnya, kadar D-Dimer dalam darah akan mengalami peningkatan. Kondisi yang mampu membuat dihasilkannya lebih banyak D-Dimer adalah ibu hamil, geriatri, cancer, post operasi (Zhan et al., 2021).

#### **2.2.4.1 Wanita Hamil**

Wanita hamil mengalami keadaan pembekuan darah yang akan menyebabkan aktivasi serta meningkatnya kadar fibrinogen dalam darah, faktor pembekuan II, VII, VIII, X serta XII sebesar 20 hingga 200% (Topçu et al., 2015). Ketika tidak hamil fibrinogen dalam darah ditemukan sekitar 300 mg/dL serta mampu untuk menjadi lebih tinggi sampai 600 mg/dL saat fase hamil (Uzel & Lakhno, 2020). VTE dapat terjadi akibat dari hamilnya seorang ibu. Hal tersebut

berhubungan dengan keadaan rahim yang menjadi besar serta menimbulkan efek *hiperkoagulatif* yang disebabkan adanya stasis vena. Kondisi *hiperkoagulatif* saat seorang ibu sedang hamil merupakan cara natural yang dimiliki seorang ibu untuk mencegah terjadinya pendarahan ketika kelahiran sang anak (Borsi et al., 2020).

#### **2.2.4.2 Geriatri**

Usia 51 hingga 60 tahun merupakan rentang usia terbanyak (42,9 %). Rata-rata usia responden dari penelitian ialah  $59 \pm 9,67$  tahun. Kadar D-dimer mengalami peningkatan pada responden yang usianya lebih tinggi. Hal tersebut dikarenakan responden yang memiliki usia lebih tinggi terjadi turunnya kestabilan dalam pembuluh darah ataupun elastisitas pembuluh darah. Menurunnya elastisitas dari pembuluh darah diikuti dengan banyaknya lemak yang tertimbun dalam darah serta terjadinya proses penuaan, menimbulkan masalah pada hemorologi, trombosit yang teraktivasi serta terbentuknya thrombus pada darah yang disebabkan oleh adanya faktor koagulasi yang mengalami peningkatan (Smith et al., 2019).

#### **2.2.4.3 Penyakit Kanker**

Penderita cancer memiliki resiko untuk terkena thrombosis pada pembuluh darah, paling sering yaitu terkena tromboembolus pada pembuluh vena. Sel cancer mampu untuk

berhubungan dengan sistem yang ada dalam tubuh yaitu sistem hemostasis. Hal tersebut menyebabkan terarahnya menuju prothrombotic dengan cara melakukan aktivitas dari procoagulan. Hal tersebut disebabkan oleh sel yang berbahaya yang mampu untuk memproduksi *tissue faktor* (TF), *kanker prokoagulan* (CP); aktivitas dari fibrinolitik menyebabkan sel yang berbahaya merangsang *urokinase-plasminogenactivatorreceptor* (u-PAR), *urokinase-plasminogenactivator* (u-PA), *tissue plasminoogenaktivator* (t-PA), *plasminoogenaktivator inhibitors-1* (PAI-1), *plasminoogen aktivator inhibitors-2* (PAI-2); serta melepaskan sitokin sitokin yang mampu menyebabkan sel berbahaya menstimulasi *interleukins- $\beta$*  (IL- $\beta$ ), *tumors nekrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *vascular endotelgrowth factor* (VEGF); serta adanya hubungan sel berbahaya dengan endothelium, monocyte macrophage, dan trombosit (Posch et al., 2020).

Tatalaksana cancer dapat berupa operasi, manajemen hormon, khemoterapisitotoksik, serta pemasangan cathether central vena yang meruapakan factor resiko yang dapat berpenaruh terhadap koagulasi darah yang disebabkan oleh thrombosis (Righini et al., 2019).



#### 2.2.4.4 Pasca Operasi

Pasca operasi pembuluh darah, terjadi tekanan yang dapat berdampak berupa adanya perdarahan, sehingga berakibat pada stimulus untuk mengaktifkan koagulan factor. Stimulus untuk mengaktifkan ini akan berlangsung secara beriringan maka akan terjadi sebuah proses yang dinamakan cascade coagulasi atau disebut sebagai proses dari pembekuan darah). Mekanisme tersebut perlu dilakukan untuk dapat terhentinya perdarahan dalam pembuluh darah, serta dapat membuat suatu gumpalan yang dapat menyumbat luka sehingga memicu peningkatan kadar D-dimer (X. Wang et al., 2019).

Pembekuan darah lebih sering terdapat pada pembuluh darah vena, namun tidak menutup kemungkinan hal tersebut dapat terkena pada pembuluh darah arteri. Perpaduan dari adanya dua thrombosis yang saling bersamaan ini disebut sebagai VTE. Sumbatan bekuan darah dapat menyumbat hingga aliran darah ke bagian organ yang penting bagi tubuh yaitu jantung, otak, ginjal, serta mampu untuk menimbulkan kerusakan yang nyata serta mampu untuk menimbulkan kegagalan organ penting tersebut (Yao et al., 2018). Penurunan fungsi organ tubuh yang dialami oleh lansia juga memengaruhi karena elastisitas pembuluh darah menurun. Pada kondisi ini tingkat D-dimer juga akan meningkat.



### 2.3. RT-PCR SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 dapat ditegakkan diagnosis dengan cara melakukan beberapa macam pemeriksaan. Pemeriksaan lanjutan berbasis molekuler adalah pemeriksaan yang direkomendasikan oleh World Health Organisation bagi seseorang terkena infeksi virus COVID-19. Gold standar pemeriksaan yang digunakan serta disarankan agar virus dapat terdeteksi ialah amplifikasi nucleat acid dengan *realtime polymerase chain reaction* (Real-Time PCR) serta *sequencing* (Mei et al., 2020). Dikatakan positif atau pasti terkonfirmasi COVID-19 jika hasil pemeriksaan Real Time PCR memberikan hasil yang positif dengan 2 target genom sebagai hasil yang minimal (N,E,S ataupun RdRP) yang khas terhadap SARS-CoV-2 ditunjukkan dengan hasil sequencing dari genom virus yang berkaitan dengan SARS-CoV-2 baik seluruhnya ataupun sebagian (Bousquet et al., 2020).

Diagnosis COVID-19 menggunakan cara RT PCR menunjukkan adanya suatu viral load yang terlihat pada nilai CT. Nilai CT yang turun ataupun rendah menggambarkan adanya viral load yang meningkat atau meninggi serta sebaliknya. Penelitian yang dilakukan Zhou et al. menyebutkan bahwa rerata nilai CT dari pasien *asimtomatik* (APs) ialah tiga puluh sembilan, yang apabila dibandingkan dengan CT pasien asimtomatik hasil tersebut lebih tinggi (Zhou et al. 2020).

Sebagian kasus yang kronis memiliki rerata viral load sebesar enam puluh kali lebih tinggi apabila rerata tersebut dibandingkan dengan kasus yang lebih ringan, hal tersebut memberikan kesimpulan bahwa viral load

yang meningkat berhubungan dengan gejala klinik yang lebih buruk. Dari hasil swab nasofaring yang positif untuk pertama dibandingkan hasil dari nilai CT RT-PCR, dimana didapatkan bahwa tiga puluh tujuh orang merupakan asimtomatik sedangkan tiga puluh orang merupakan simtomatik. Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa gambaran dari nilai CT pada fase pertama bagi tiga puluh tujuh orang tanpa gejala serta tiga puluh orang yang memiliki gejala tidak berbeda untuk gejala klinisnya (Vélez-Paez et al., 2020).

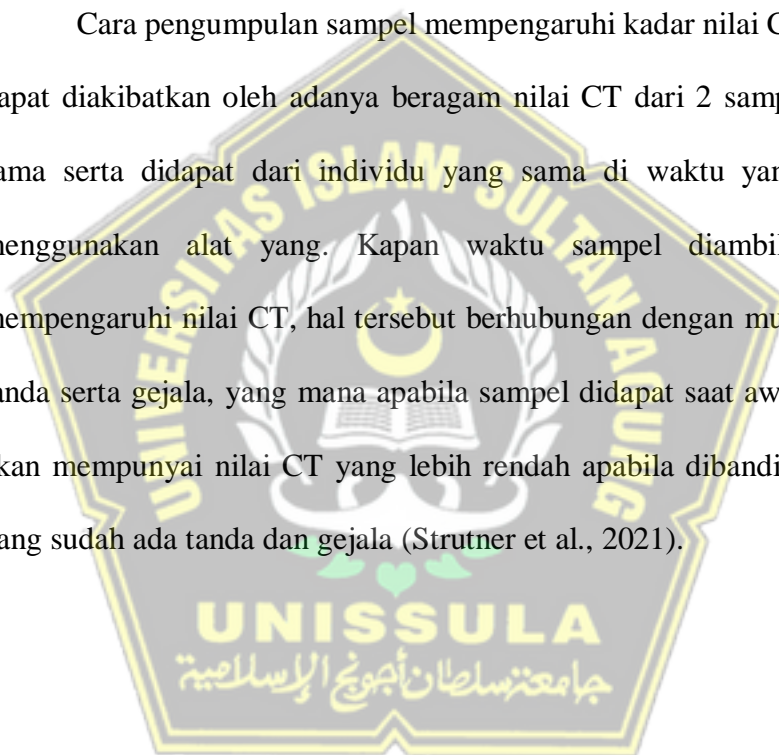
#### 2.4. Nilai CT RT-PCR

Nilai CT (*Cycle Threshold*) adalah banyaknya jumlah siklus yang dihasilkan dalam mencari dan mendeteksi materi genetik virus dari hasil sampel swab RT-PCR pasien COVID-19. Nilai CT RT-PCR berbanding terbalik dengan jumlah target asam nukleat dalam sampel, dimana semakin rendah tingkat nilai CT RT-PCR maka semakin besar jumlah asam nukleat target dalam sampel tinggi atau rendahnya nilai CT RT-PCR sangat bergantung pada teknis pengerjaan, jumlah RNA di dalam sampel, metode pengambilan sampel, metode ekstraksi RNA yang digunakan, reagen dan primer yang digunakan dalam reaksi PCR (Zhang et al., 2021).

Kurva amplifikasi PCR yang berbentuk sigmoid terdiri atas 3 fase, yaitu eksponensial, linear, dan plateau. Hasil akhir RT-PCR berupa nilai CT yang merupakan perpotongan antara garis threshold dan kurva amplifikasi. Garis threshold merupakan garis yang berada di atas *baseline* sinyal *fluoresen* sehingga sinyal *fluorescence* yang terdeteksi di atas *threshold* adalah sinyal yang digunakan dalam menentukan nilai CT (Su et al., 2017). Teknik RT-

PCR memiliki nilai CT maksimum 40. Nilai CT RT-PCR tersebut ditetapkan untuk memastikan hasil yang spesifik. Hasil nilai CT RT-PCR ini memiliki nilai yang sama dengan pasien bergejala maupun tanpa gejala. Pada orang tanpa gejala, seringkali tidak diketahui kapan orang tersebut terinfeksi virus dan menyebabkan resiko infektivitasnya tinggi dibandingkan dengan orang yang bergejala (Hiroi et al., 2021).

Cara pengumpulan sampel mempengaruhi kadar nilai CT hal tersebut dapat diakibatkan oleh adanya beragam nilai CT dari 2 sampel yang tidak sama serta didapat dari individu yang sama di waktu yang sama serta menggunakan alat yang. Kapan waktu sampel diambil juga dapat mempengaruhi nilai CT, hal tersebut berhubungan dengan munculnya suatu tanda serta gejala, yang mana apabila sampel didapat saat awal ketika sakit akan mempunyai nilai CT yang lebih rendah apabila dibandingkan dengan yang sudah ada tanda dan gejala (Strutner et al., 2021).



## 2.5. Hubungan antara Nilai CT RT-PCR dengan Kadar D-dimer

RT-PCR adalah jenis tes molekuler untuk mendeteksi infeksi COVID-19. RT-PCR adalah metode untuk mengidentifikasi kasus COVID-19. RT-PCR menargetkan beberapa gen dalam virus, yaitu gen N, E, S, dan RdRP, dan RT-PCR mendeteksi apakah ada RNA virus dalam sampel yang diperoleh (Zhan et al., 2021).

Prinsip pemeriksaan dengan menangkap dan memperjelas material genetik seperti protein S, N dan envelope dari virus. Untuk mengukur viral RNA, lalu RNA dikonversi menjadi DNA dan direplikasi secara terus menerus dengan temperatur siklus pada mesin PCR setelah itu menggunakan *marker fluorescent* untuk mendeteksi adanya virus pada spesimen. Apabila nilai *fluorescent* mencapai di level tertentu, hal ini dapat mengkonfirmasi presensi dari adanya virus (Weitz et al., 2017).

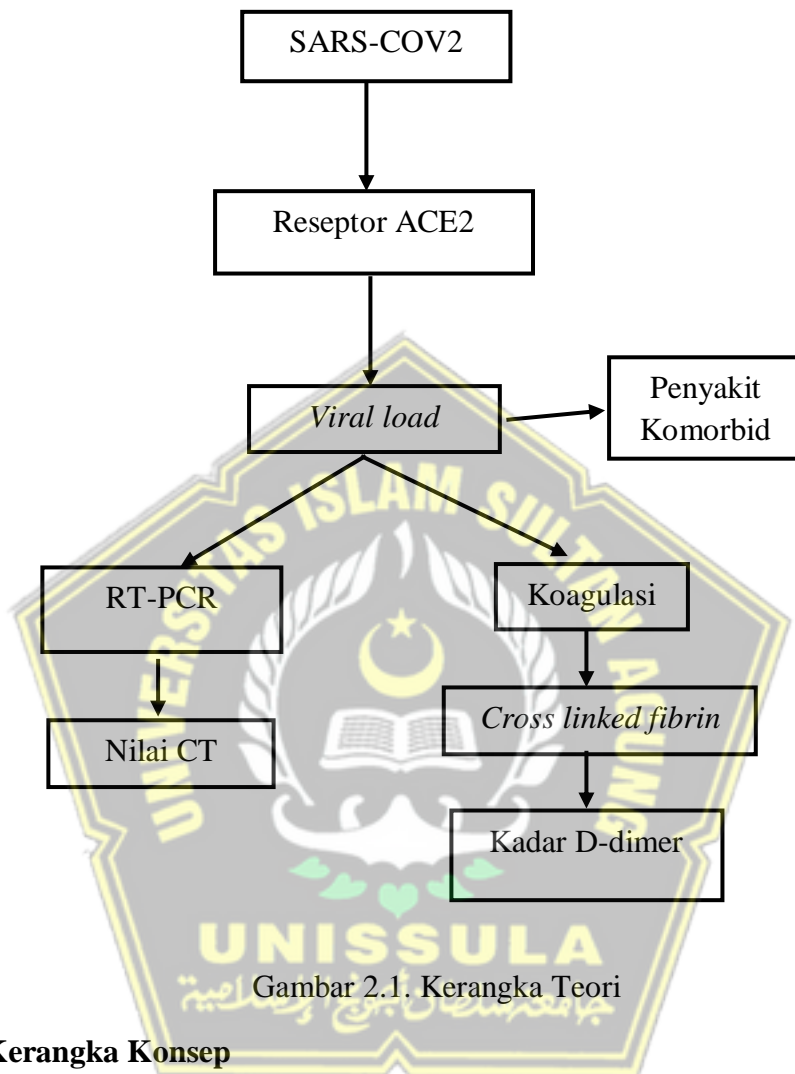
Interprestasi hasil positif menunjukkan jika pasien terinfeksi virus jika hasil negatif menunjukkan jika pasien tidak terinfeksi oleh virus atau virus tidak dapat ditemukan pada spesimen tersebut jika terjadi kesalahan dan kualitas sampel yang diambil rendah atau pemeriksaan terlalu cepat atau kemungkinan terlalu lambat dilakukan saat mendeteksi replikasi dari virus yang ada didalam tubuh manusia. Setelah SARS-COV2 masuk ke tubuh melalui reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang menempel pada permukaan sel epitel mukosa, *pathogen associated molelular pattern* (PAMP) dapat cepat dikenali oleh sistem imun, dan respons imun diaktivasi untuk menghilangkan virus (Smith et al., 2019).

Namun, respons imun yang berlebihan dapat menimbulkan terjadinya badai sitokin. Badai sitokin dapat menyebabkan kerusakan endotel vaskular, mengaktivasi sistem koagulasi, serta menghambat sistem fibrinolitik dan antikoagulasi (Posch et al., 2020).

Penemuan patologis melaporkan adanya sejumlah masif trombi makro dan mikro dalam keadaan banyak pada pembuluh darah individu dengan COVID-19. Trombosis yang lebih pada sistem mikrovaskular dapat menyebabkan *Coagulasi Intravaskular Diseminata* (DIC) dan akhirnya gangguan mikrosirkulasi dan sindrom disfungsi multiorgan yang parah (MODS) (Smith et al., 2019).

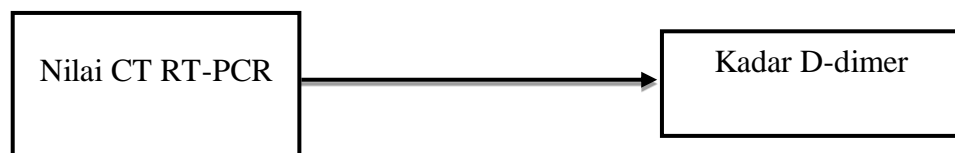
Hasil nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 pada pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 mengalami kenaikan kadar D-dimer dengan rata-rata nilai kadar D-dimer 1,03 mg/L. Hal ini terjadi karena kaskade koagulasi diaktifkan serta adanya cedera yang disebabkan oleh virus yang mengakibatkan sitokin dilepaskan secara tidak terkendali dan terjadi peradangan mikrovaskules baik lokal maupun sistemik, sehingga memicu aktivasi endotel yang menyebabkan kondisi pro-trombotik (Kahar and Salim, 2021). Oleh karena itu, diagnosis dini pasien COVID-19 dengan melihat nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 dan koreksi koagulopati dengan mengetahui kadar D-dimer dapat secara efektif menurunkan derajat keparahan yang ditimbulkan oleh infeksi virus COVID-19 (Hiroi et al., 2021).

## 2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori

## 2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

## 2.8. Hipotesis

Terdapat korelasi antara nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 dengan kadar D-dimer pasien COVID-19.





## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

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

Rancangan yang digunakan peneliti *cross sectional* karena jenis studi ini ialah penelitian analisis observasional.

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

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

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

Nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2.

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

Kadar D-dimer.

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

###### **3.2.2.1. Nilai Cycle Threshold RT-PCR**

Nilai CT RT-PCR pasien COVID-19 adalah banyaknya jumlah siklus yang dihasilkan dalam mencari dan mendeteksi materi genetik virus dari hasil sampel swab RT-PCR pasien COVID-19. Data nilai CT RT-PCR diambil dari rekam medis pasien rawat inap COVID-19 di RSI SA Semarang dengan nilai CT RT-PCR <40.

Skala: Rasio

### 3.2.2.2. Kadar D-Dimer

Kadar D-Dimer adalah banyaknya hasil akhir penguraian fibrin oleh plasmin dalam darah yang dinyatakan dalam satuan mg/L. Data ini juga diambil dari rekam medis.

Skala: Rasio

## 3.1. Populasi dan Sampel

### 3.3.1. Populasi Penelitian

#### 3.3.1.1. Populasi Target

Pasien terkonfirmasi positif COVID-19. Populasi yang dapat dijangkau oleh peneliti adalah pasien rawat inap COVID-19 di RSI SA Semarang periode Maret 2021 – Maret 2022.

### 3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel yang dipilih merupakan subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Metode pengambilan sampel yang dipakai adalah *consecutive sampling*.

#### 3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Penderita COVID-19 yang dirawat inap dengan hasil pemeriksaan kadar D-dimer terdokumentasi di rekam medis
2. Penderita COVID-19 dirawat inap dengan rekam medis tercantum Nilai CT RT-PCR SAR-CoV-2 gen Rdrp

3. Sampel pasien menggunakan alat dan reagen yang sama sehingga memiliki nilai *cut off* sama

4. Pasien dewasa. Usia 18-59 tahun

### 3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Wanita hamil
2. Pasien pasca-operasi
3. Pasien yang terkonfirmasi kanker

### 3.3.2.3. Besar Sampel

Ukuran sampel ditentukan dengan rumus analitik korelatif (Sopiyudin Dahlan, 2013)

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

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

$$n = 52$$

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 (0,5)

Maka dari itu jumlah sampel minimal yang peneliti masukkan sejumlah 52 sampel.

### **3.2. Instrumen dan Bahan Penelitian**

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

Rekam medis penderita COVID-19 yang melakukan rawat inap di RSI SA Semarang dari bulan Maret 2021 sampai dengan Maret 2022.

### **3.3. Cara Penelitian**

1. Sampel adalah pasien penderita COVID-19, yang memiliki karakteristik yang selaras dengan kriteria inklusi dan eksklusi dari penelitian.
2. Mencari dan menganalisis data dari bagian rekam medis
3. Mencatat nilai CT RT-PCR dan kadar D-dimer pasien yang sesuai syarat yang sudah ditentukan.
4. Menganalisis korelasi antar variable dengan SPSS.

### **3.4. Tempat dan Waktu Penelitian**

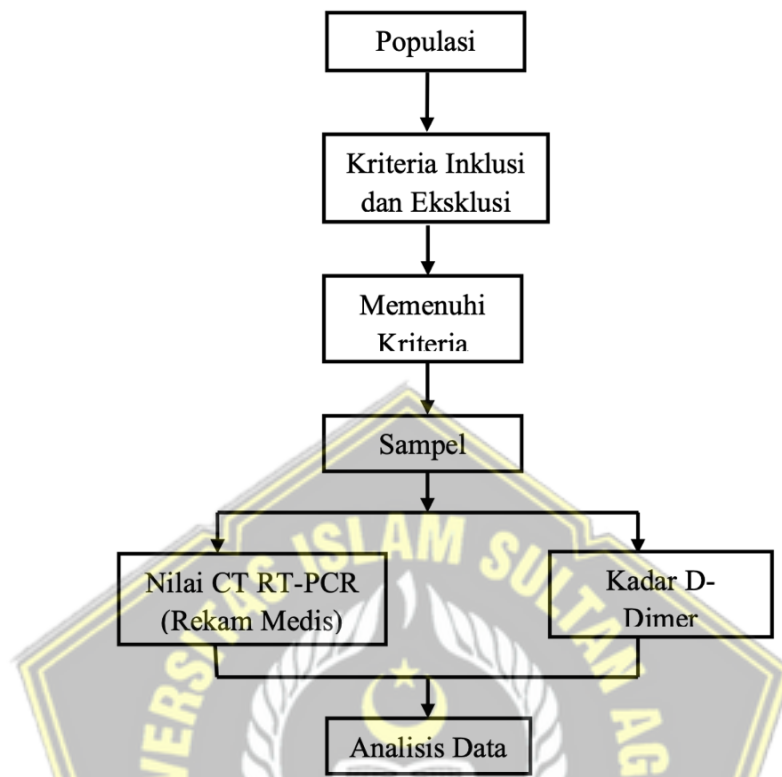
#### **3.6.1. Tempat**

RSI SA Semarang dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

#### **3.6.2. Waktu**

Bulan September 2022 sampai dengan November 2022.

### 3.5. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

### 3.6. Analisis Data

Data nilai CT RT-PCR dan kadar D-dimer merupakan data rasio, sehingga analisis data yang dilakukan menggunakan uji korelasi *spearman*. Keputusan menolak atau menerima hipotesis menggunakan nilai  $\alpha$  sebesar 5% (0,05). Kekuatan korelasi dapat dilihat pada tabel nilai r (rho).

Tabel 3.1. Rentang Nilai r

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

(Sopiyudin Dahlan, 2013)

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

Subjek penelitian berjumlah 89 yang memenuhi kriteria inklusi. Data penelitian ini diperoleh dari rekam medis melalui pencatatan secara langsung.

Tabel 4.1. Karakteristik sampel data penelitian

Karakteristik	Rata-rata
Usia (tahun)	50
Jenis kelamin,	
Laki - laki	49
Perempuan	50
Lama rawat inap (hari)	11
Gejala batuk	66
Gejala sesak napas	42
Gejala demam, n (%)	56
CT gen Rdrp RT-PCR	23,13
Kadar D-dimer (mg/L)	1,03
Diabetes	27
Hipertensi	27
Penyakit Jantung	4
Asma	1
Penyakit Ginjal	0
Radiologi Bronkopneumonia bilateral	87

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa usia subjek memiliki rata-rata 50 tahun. Lebih dari separuh subjek (55,1%) berjenis kelamin laki-laki. Rata-rata lama rawat inap adalah 11 hari. Gejala batuk ditunjukkan oleh sebagian besar subjek (74,2%), sedangkan gejala sesak napas ditunjukkan oleh 42 subjek (47,2%) dan gejala demam ditunjukkan oleh 56 subjek (62,9%). Rata-rata nilai CT RT-PCR SARS-Cov-2 adalah 23,13 dan rata-rata kadar D-dimer sebesar 1,03 mg/L. Rata-rata kadar D-dimer yang didapat tersebut menandakan bahwa cenderung memiliki kadar D-dimer *abnormal* karena di atas nilai rujukan (*cut off*) yaitu 0,5 mg/L. Rata-rata penyakit komorbid diabetes dan hipertensi adalah

27 subjek. Penyakit komorbid jantung ditunjukkan rata-rata sebesar 4 subjek. Dan rata-rata yang mengalami bronkopneumonia bilateral sebesar 87%.

Tabel 4.2. *Normality Test Kolmogorov-Smirnov*

Variabel	Kolmogorov-Smirnov		
	Statistic	df	Sig.
Nilai CT RT-PCR	0.060	89	0.002
Kadar D-dimer	0.142	89	0.000

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa berdasarkan uji normalitas didapatkan nilai CT RT-PCR ( $p=0.002$ ) artinya distribusi data tidak normal dan kadar D-Dimer ( $p=0.000$ ) artinya distribusi data tidak normal. Sehingga uji hipotesis yang dapat dilakukan adalah uji korelasi *spearman*.

Tabel 4.3. Hubungan nilai CT RT-PCR SARS-Cov-2 dengan kadar D-dimer pasien COVID-19

		D-dimer
<i>Spearman's rho</i>	Nilai CT RT-PCR SARS-Cov-2	$r$ 0,244*
		$p$ 0,021
		N 89

Tabel 4.3 memperlihatkan bahwa analisis korelasi *spearman* dari 89 subjek didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,021 ( $p<0,05$ ) dan nilai  $r$  sebesar 0,244 berada di rentang nilai korelasi 0,200 – 0,399 menunjukkan bahwa tingkat kekuatan hubungan keduanya tergolong rendah/lemah.

## 4.2. Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa subjek penelitian berdasarkan hasil nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 mengalami kenaikan kadar D-dimer dengan rata-rata nilai kadar D-dimer 1,03 mg/L. Hal ini terjadi karena kaskade koagulasi diaktifkan serta adanya cedera yang disebabkan oleh virus yang mengakibatkan sitokin dilepaskan secara tidak terkendali dan terjadi



peradangan mikrovaskuler baik lokal maupun sistemik, sehingga memicu aktivasi endotel yang menyebabkan kondisi pro-trombotik (Kahar and Salim, 2021).

Yao yumeng at al (2020) pada penelitiannya menyimpulkan bahwa pada umumnya terjadi peningkatan D-dimer pada subjek dan tingkat D-dimer berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit (Yao et al., 2020). Pada Gen ORF1ab diketahui nilai CT rata-rata 23,13 dengan simpangan baku (SB) sebesar 6,25 maka dapat diketahui bahwa dalam penelitian ini didapatkan nilai CT yang bervariasi.

Hasil penelitian tidak terdapat perbedaan karakteristik usia, jenis kelamin, lama rawat inap, gejala batuk, gejala sesak napas, demam, kadar D-Dimer, nilai CT RT-PCR SARS CoV-2, komorbid diabetes, komorbid penyakit jantung, komorbid asma, komorbid penyakit ginjal, dan hasil radiologi. Terlihat juga bahwa subjek yang kadar D-dimer *abnormal* memiliki durasi rawat inap yang lebih lama, dan lebih banyak yang mengalami gejala demam.

Hasil analisis menunjukkan terdapat korelasi antara nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 dengan kadar D-dimer subjek penelitian ( $p = 0,021$ ;  $r = 0,244$ ). Menunjukkan bahwa korelasi antara keduanya memiliki kekuatan hubungan yang termasuk dalam kategori lemah. Korelasi antara nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 dengan kadar D-dimer subjek pada penelitian ini disebabkan

adanya faktor lain yang juga berhubungan nilai CT RT-PCR, sehingga menjadi perancu penelitian ini.

Hasil penelitian ini selaras dengan penelitian oleh Naymagon (2020) di Amerika Serikat. Penelitian desain *cross sectional* dengan jumlah sampel sebesar 2.079 orang. Penelitian tersebut mendapati bahwa ada hubungan antara hasil pemeriksaan kadar D-dimer dengan nilai CT RT-PCR. Setiap peningkatan 1  $\mu\text{g/mL}$  D-dimer mempengaruhi nilai CT RT-PCR (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 subjek tersebut memiliki tujuan untuk mengetahui nilai prognostik pada pemeriksaan kadar D-dimer, serta berbagai faktor yang mempengaruhinya. Penelitian tersebut mendapati bahwa kadar D-dimer berhubungan dengan perjalanan penyakit klinis dari subjek. Kadar D-dimer cenderung mengalami peningkatan pada subjek dengan keparahan berat dan kritis, dibandingkan dengan subjek dengan keparahan ringan. Kadar D dimer sebesar 2,025 mg/L merupakan *cut off* yang dapat digunakan untuk memprediksi prognosis tingkat keparahan infeksi virus *Sars-CoV-2*. Penelitian tersebut juga mendapati bahwa subjek 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)

Berbagai sumber menyatakan bahwa umur adalah faktor yang penting apabila dikaitkan dengan COVID-19, subjek dengan usia yang sudah lanjut

usia adalah salah satu kelompok yang paling memiliki risiko terhadap beberapa penyakit khususnya pada kasus COVID-19. Subjek dengan lanjut usia lebih mudah untuk menderita penyakit hal tersebut disebabkan oleh pengaruh umur dengan ditandainya proses degeneratif pada lansia. Sekarang ini apabila dibandingkan dengan kelompok umur yang lain, lansia menimbulkan infeksi yang lebih berbahaya serta dapat mengarah kepada banyaknya penyakit degenerative yang diderita. Turunnya immunitas tubuh seorang lansia menjadi faktor utama, hal tersebut dikarenakan semakin lama umur seseorang maka imunitas akan semakin menurun. Hasil penelitian ini menggambarkan bahwa laki laki lebih banyak menderita COVID-19 berdasarkan tabel 4.1. dan perempuan berjumlah sama yakni 49 orang dengan persentase 55,1.

Putri dkk tahun 2021 menyampaikan bahwa tidak ada keterkaitan antara jenis kelamin dengan prevalensi COVID-19 , hal tersebut disampaikan karena baik laki-laki ataupun perempuan mempunyai kemungkinan yang sama untuk terkena COVID-19. Hal ini berbanding terbalik dengan penelitian Chen dkk pada tahun 2020 dalam studinya menyatakan bahwa laki-laki lebih karena memiliki kromosom x dan hormon seks seperti progesteron yang memainkan peranan penting dalam imunitas bawaan dan adaptif.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Hagg (2020) di Swedia. Penelitian dengan desain *cross sectional* yang melibatkan 967 orang subjek tersebut bertujuan untuk menganalisis komorbiditas yang terkait dengan mortalitas subjek COVID-19 yang menjalani rawat inap di rumah sakit. Pada

subjek COVID-19. Subjek COVID-19 yang mengalami hipertensi akan memiliki risiko 1,83 kali lipat lebih besar untuk mengalami penurunan nilai CT RT-PCR daripada subjek yang tidak mengalami hipertensi ( $p < 0,001$ ) (Hägg 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 subjek tersebut bertujuan untuk mengetahui faktor risiko kematian subjek COVID-19, termasuk berbagai penyakit sebelumnya, manifestasi klinis, dan karakteristik demografi. Hasil penelitian tersebut mendapati bahwa gejala demam tidak berhubungan dengan nilai CT RT-PCR subjek COVID-19 ( $p = 0,192$ ). Sementara itu, gejala batuk dan sesak napas berhubungan dengan kadar D-dimer subjek COVID-19 ( $p = 0,002$  dan  $p = 0,001$ ). Onset gejala juga didapatkan tidak berhubungan dengan kadar D-dimer subjek COVID-19 ( $p = 0,170$ ) (Khoshnood et al., 2020).

Berdasarkan beberapa hasil penelitian sebelumnya di atas, terlihat bahwa karakteristik subjek COVID-19 dan kaitannya dengan kadar D-dimer sangat bervariasi pada berbagai negara tempat dilakukannya penelitian tersebut. Variasi hasil tersebut dipengaruhi oleh sangat banyak faktor perancu kadar D-dimer subjek 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, komorbid diabetes, dan komorbid obesitas.

Penelitian oleh Huang (2020) menunjukkan keselarasan dengan penelitian ini. Penelitian tersebut memiliki desain *systematic review* yang menggunakan 5.350 subjek (dari 25 penelitian) tersebut bertujuan untuk mengetahui hubungan antara berbagai biomarker laboratorium dengan nilai CT RT-PCR. Penelitian tersebut mendapati bahwa adanya hubungan antara nilai CT RT-PCR dan kadar D-dimer. Subjek dengan kadar D-dimer  $> 0,5$  mg/L memiliki risiko 2.98 kali lipat mengalami penurunan nilai CT  $< 40$ . 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 subjek tersebut bertujuan untuk menilai kemampuan kadar D-dimer sebagai prediktor perjalanan penyakit. Penelitian tersebut mendapati bahwa kadar D-dimer  $> 2,0$  mg/L pada subjek berhubungan dengan nilai CT RT-PCR. Subjek yang nilai CT RT-PCR (nilai CT RT-PCR  $< 40$ ) secara signifikan mengalami kenaikan dari kadar D-dimer, yaitu 6,21 mg/L. Penelitian tersebut juga menyatakan bahwa kadar D-dimer  $> 2,14$  mg/L dapat digunakan sebagai prediktor subjek tersebut mengalami tingkat keparahan yang tinggi terhadap infeksi virus COVID-19 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. Baik kadar awal maupun *trend* longitudinal, kadar D-dimer dapat digunakan untuk memprediksi

hiperkoagulasi. 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 yaitu subjek 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

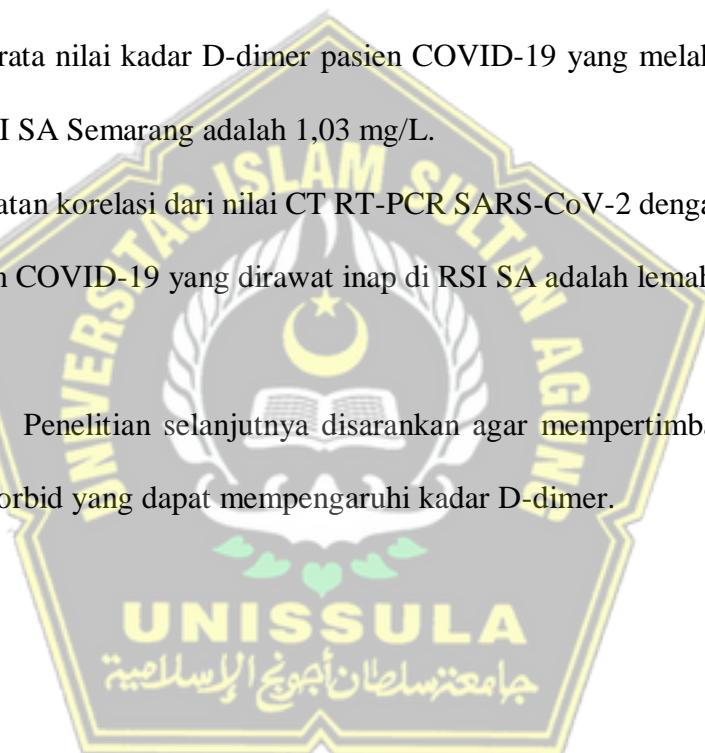
### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

1. Terdapat korelasi dari nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 dengan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI SA.
2. Rata-rata nilai CT RT-PCR SARS-Cov-2 pasien COVID-19 yang melakukan rawat inap di RSI SA Semarang adalah 23,13.
3. Rata-rata nilai kadar D-dimer pasien COVID-19 yang melakukan rawat inap di RSI SA Semarang adalah 1,03 mg/L.
4. Kekuatan korelasi dari nilai CT RT-PCR SARS-CoV-2 dengan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI SA adalah lemah ( $r = 0,244$ ).

#### 5.2. Saran

Penelitian selanjutnya disarankan agar mempertimbangkan beberapa komorbid yang dapat mempengaruhi kadar D-dimer.





## DAFTAR PUSTAKA

- Borsi, S., Shoushtari, M., MalAmir, M., Angali, K., & Mavalizadeh, M. (2020). Comparison of the D-dimer concentration in pregnant women with or without pulmonary thromboembolism. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(8). [https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe\\_1070\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_1070_19)
- Bousquet, G., Falgarone, G., Deutsch, D., Derolez, S., Lopez-Sublet, M., Goudot, F. X., Amari, K., Uzunhan, Y., Bouchaud, O., & Pamoukdjian, F. (2020). ADL-dependency, D-Dimers, LDH and absence of anticoagulation are independently associated with one-month mortality in older inpatients with Covid-19. *Aging*, 12(12). <https://doi.org/10.18632/aging.103583>
- Camargo, J. F., Lin, R. Y., & Komanduri, K. v. (2021). Lack of correlation between the SARS-CoV-2 cycle threshold (Ct) value and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 93(10). <https://doi.org/10.1002/jmv.27171>
- Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020). *COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation*. <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/135/23/2033/1743274/bloodbld2020006000c.pdf>
- Crawford, F., Andras, A., Welch, K., Sheares, K., Keeling, D., & Chappell, F. M. (2016). D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2016, Issue 8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010864.pub2>
- Dhama, K., Patel, S. K., Pathak, M., Yattoo, M. I., Tiwari, R., Malik, Y. S., Singh, R., Sah, R., Rabaan, A. A., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). An update on SARS-CoV-2/COVID-19 with particular reference to its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies. In *Travel Medicine and Infectious Disease* (Vol. 37). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101755>
- Dong, E., Du, H., & Gardner, L. (2020). An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 20, Issue 5, pp. 533–534). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
- Düz, M. E., Balci, A., & Menekşe, E. (2020). D-dimer levels and covid-19 severity: Systematic review and meta-analysis. *Tuberkuloz ve Toraks*, 68(4). <https://doi.org/10.5578/tt.70351>
- Farasani, A. (2021a). Biochemical role of serum ferritin and d-dimer parameters in COVID 19 diagnosis. In *Saudi Journal of Biological Sciences* (Vol. 28, Issue 12). <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.08.040>

- Farasani, A. (2021b). Biochemical role of serum ferritin and d-dimer parameters in COVID 19 diagnosis. In *Saudi Journal of Biological Sciences* (Vol. 28, Issue 12, pp. 7486–7490). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.08.040>
- Garcia-Olivé, I., Sintés, H., Radua, J., Abad Capa, J., & Rosell, A. (2020). D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism. *Respiratory Medicine*, 169. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106023>
- Goudouris, E. S. (2021). Laboratory diagnosis of COVID-19. In *Jornal de Pediatria* (Vol. 97, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.08.001>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- Gupta-Wright, A., MacLeod, C. K., Barrett, J., Filson, S. A., Corrah, T., Parris, V., Sandhu, G., Harris, M., Tennant, R., Vaid, N., Takata, J., Duraisingham, S., Gandy, N., Chana, H., Whittington, A., McGregor, A., & Papineni, P. (2021). False-negative RT-PCR for COVID-19 and a diagnostic risk score: A retrospective cohort study among patients admitted to hospital. *BMJ Open*, 11(2). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047110>
- Hiroi, S., Kubota-Koketsu, R., Sasaki, T., Morikawa, S., Motomura, K., Nakayama, E. E., Okuno, Y., & Shioda, T. (2021). Infectivity assay for detection of SARS-CoV-2 in samples from patients with COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 93(10). <https://doi.org/10.1002/jmv.27145>
- Li, Y., Deng, Y., Ye, L., Sun, H., Du, S., Huang, H., Zeng, F., Chen, X., & Deng, G. (2021). Clinical Significance of Plasma D-Dimer in COVID-19 Mortality. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 8). <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.638097>
- Linkins, L.-A., Bates, S. M., Lang, E., Kahn, S. R., Douketis, J. D., Julian, J., Parpia, S., Gross, P., Weitz, J. I., Spencer, F. A., Lee, A. Y., O, M. J., Crowther, M. A., Chan, H. H., Lim, W., Schulman, S., Ginsberg, J. S., & Kearon, C. (2013). *Selective D-Dimer Testing for Diagnosis of a First Suspected Episode of Deep Venous Thrombosis A Randomized Trial*. [www.annals.org](http://www.annals.org)
- Malik, P., Patel, K., Pinto, C., Jaiswal, R., Tirupathi, R., Pillai, S., & Patel, U. (2022). Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)—A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 94(1). <https://doi.org/10.1002/jmv.27309>
- Marquès, M., Correig, E., Ibarretxe, D., Anoro, E., Antonio Arroyo, J., Jericó, C., Borralló, R. M., Miret, M., Näf, S., Pardo, A., Perea, V., Pérez-Bernalte, R., Ramírez-Montesinos, R., Royuela, M., Soler, C., Urquizu-Padilla, M., Zamora,

- A., Pedro-Botet, J., Masana, L., & Domingo, J. L. (2022). Long-term exposure to PM10 above WHO guidelines exacerbates COVID-19 severity and mortality. *Environment International*, 158. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106930>
- Mei, X., Lee, H. C., Diao, K. yue, Huang, M., Lin, B., Liu, C., Xie, Z., Ma, Y., Robson, P. M., Chung, M., Bernheim, A., Mani, V., Calcagno, C., Li, K., Li, S., Shan, H., Lv, J., Zhao, T., Xia, J., ... Yang, Y. (2020). Artificial intelligence-enabled rapid diagnosis of patients with COVID-19. *Nature Medicine*, 26(8). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0931-3>
- Olea, B., Albert, E., Torres, I., Gozalbo-Rovira, R., Carbonell, N., Ferreres, J., Poujois, S., Costa, R., Colomina, J., Rodríguez-Díaz, J., Blasco, M. L., & Navarro, D. (2022). SARS-CoV-2 N-antigenemia in critically ill adult COVID-19 patients: Frequency and association with inflammatory and tissue-damage biomarkers. *Journal of Medical Virology*, 94(1). <https://doi.org/10.1002/jmv.27300>
- Organización Mundial de la Salud. (2021). Guatemala: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. In *Who.int*.
- Osawa, I., Okamoto, K., Ikeda, M., Otani, A., Wakimoto, Y., Yamashita, M., Shinohara, T., Kanno, Y., Jubishi, D., Kurano, M., Harada, S., Okugawa, S., Yatomi, Y., & Moriya, K. (2021). Dynamic changes in fibrinogen and D-dimer levels in COVID-19 patients on nafamostat mesylate. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 51(3). <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02275-5>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.023>
- Pertiwi, Danis., Andina Putri A., Rahayu. (2022) ‘Hubungan Antara Neutrophil Lymphocyte Ratio dan Absolute Lymphocyte Count dengan Mortalitas Pasien Covid -19 (Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID -19 yang Dirawat Inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Mei – Agustus 2021 )’, *Medica Arteriana. Jurnal Unimus*, 4(1), pp. 32–38.
- Pertiwi, Danis., Maritsatun Nisa., Andina Putri Aulia., Rahayu., 2023, Hematological and Biomchemical Parameters at Admission as Predictors for Mortality in Patient with Moderate to Severe COVID-19, *Ethiop J Health Sci*, 2023;33(1):13.
- Polak, S. B., van Gool, I. C., Cohen, D., von der Thüsen, J. H., & van Paassen, J. (2020). A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. In *Modern Pathology* (Vol. 33, Issue 11, pp. 2128–2138). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0603-3>

- Posch, F., Riedl, J., Reitter, E. M., Crowther, M. J., Grilz, E., Quehenberger, P., Jilma, B., Pabinger, I., & Ay, C. (2020). Dynamic assessment of venous thromboembolism risk in patients with cancer by longitudinal D-Dimer analysis: A prospective study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6). <https://doi.org/10.1111/jth.14774>
- Qeadan, F., Tingey, B., Gu, L. Y., Packard, A. H., Erdei, E., & Saeed, A. I. (2021). Prognostic values of serum ferritin and d-dimer trajectory in patients with covid-19. *Viruses*, 13(3). <https://doi.org/10.3390/v13030419>
- Reis, H. C. (2022). COVID-19 diagnosis with deep learning. *Ingenieria e Investigacion*, 42(1). <https://doi.org/10.15446/ing.investig.v42n1.88825>
- Righini, M., le Gal, G., de Lucia, S., Roy, P. M., Meyer, G., Aujesky, D., Bounameaux, H., & Perrier, A. (2006). Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thrombosis and Haemostasis*, 95(4). <https://doi.org/10.1160/TH05-12-0791>
- Smith, N. L., Huffman, J. E., Strachan, D. P., Huang, J., Dehghan, A., Trompet, S., Lopez, L. M., Shin, S. Y., Baumert, J., Vitart, V., Bis, J. C., Wild, S. H., Rumley, A., Yang, Q., Uitterlinden, A. G., Stott, D. J., Davies, G., Carter, A. M., Thorand, B., ... Hayward, C. (2011). Genetic predictors of fibrin d-dimer levels in healthy adults. *Circulation*, 123(17). <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009480>
- Sopiyudin Dahlan, M. (2013). Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. In *Salemba Medika*.
- Strutner, J., Ramchandrar, N., Dubey, S., Gamboa, M., Vanderpool, M. K., Mueller, T., Wang, W., Cannavino, C., Tovar Padua, L., Malicki, D., & Pong, A. (2021). Comparison of Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Values from Respiratory Specimens in Symptomatic and Asymptomatic Children with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. In *Clinical Infectious Diseases* (Vol. 73, Issue 10). <https://doi.org/10.1093/cid/ciab120>
- Su, D. T., Feng, L., Jiang, Y. J., & Wang, Y. (2017). Effect of scanning and reconstruction parameters on three dimensional volume and CT value measurement of pulmonary nodules: A phantom study. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 20(8). <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2017.08.11>
- Topçu, H. O., Iskender, C. T., Ceran, U., Kaymak, O., Timur, H., Uygur, D., & Danişman, N. (2015). Evaluation of the diagnostic accuracy of serum D-Dimer levels in pregnant women with adnexal torsion. *Diagnostics*, 5(1). <https://doi.org/10.3390/diagnostics5010001>



- Uzel, K., & Lakhno, I. (2020). PCR positivity and D-dimer levels in pregnant women with COVID-19. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 47(5). <https://doi.org/10.31083/J.CEOG.2020.05.2229>
- Vélez-Paez, J. L., Salazar-Montesdeoca, R., Echeverría, J. P., Reinthaller-Subía, S., Vásquez-Barzallo, S., Villegas-Polanco, A., & Aguayo-Moscoso, S. X. (2020). Comparative Pilot Study between a Tomographic Score and RT-PCR to Determine Diagnostic Prediction in Patients with COVID 19. *Revista Bionatura*, 5(4). <https://doi.org/10.21931/RB/2020.05.04.4>
- Wang, X., Yang, R., Sun, H., & Zhang, Y. (2019). Different Effects of Intravenous, Topical, and Combined Application of Tranexamic Acid on Patients with Thoracolumbar Fracture. *World Neurosurgery*, 127. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.095>
- Wang, Y., Song, W., Zhao, Z., Chen, P., Liu, J., & Li, C. (2020). The impacts of viral inactivating methods on quantitative RT-PCR for COVID-19. *Virus Research*, 285. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.197988>
- Weitz, J. I., Fredenburgh, J. C., & Eikelboom, J. W. (2017). A Test in Context: D-Dimer. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 70, Issue 19). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024>
- Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., Chen, X., Chen, S., Yu, K., Huang, Z., & Hu, B. (2020). D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. *Journal of Intensive Care*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z>
- Yao, Y., Shen, H., Zhou, Y., Yang, Z., & Huang, H. (2018). Efficacy of thoracoscopic surgery in the treatment of lung cancer in the perioperative period and its effects on serum D-dimer. *Oncology Letters*, 15(4). <https://doi.org/10.3892/ol.2018.7839>
- Zhan, H., Chen, H., Liu, C., Cheng, L., Yan, S., Li, H., & Li, Y. (2021). Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27. <https://doi.org/10.1177/10760296211010976>
- Zhang, B. W., Zhang, Y., Ye, J. D., & Qiang, J. W. (2021). Use of relative CT values to evaluate the invasiveness of pulmonary subsolid nodules in patients with emphysema. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 11(1). <https://doi.org/10.21037/QIMS-19-998>