

Literature Review: Hubungan Kadar D-Dimer dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19

Literature Review: The Relationship of D-Dimer Levels with the Severity of Covid-19

Ismi Andina Pertiwi ^{1*}

Tantri Analisawati
Sudarsono ²

Dita Pratiwi Kusuma
Wardani ³

Minto Rahaju ⁴

^{1,2,3}Teknologi Laboratorium
Medik D4, Fakultas Ilmu
Kesehatan, Universitas
Muhammadiyah Purwokerto,
Purwokerto, Jawa Tengah,
Indonesia

²Laboratorium Patologi Klinik
RSUD dr. R. Goeteng
Taroenadibrata Purbalingga,
Jawa Tengah, Indonesia

*email:

tan3analisa89@gmail.com

Abstrak

Corona Virus Disease-19 disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*. Salah satu pemeriksaan hemostasis yang dilakukan pada pasien terinfeksi penyakit tersebut yaitu D-dimer. D-dimer adalah produk degradasi fibrin yang menjadi biomarker dari gangguan trombosit. Dengan berkembangnya COVID-19 sebagai pandemi, D-dimer menjadi salah satu indikator untuk prognosis pada pasien COVID-19. Tingkat keparahan pasien COVID-19 berdasarkan gejalanya terdiri dari gejala ringan, sedang, dan berat. Penulis melakukan studi literatur mengenai hubungan kadar D-dimer dengan tingkat keparahan pasien COVID-19. Data dan teori diambil dari sepuluh referensi yang berasal dari beberapa database yaitu Google Scholar, PubMed, Semantic Scholar, Science Direct, Garuda, dan Neliti. Referensi yang diambil berasal dari rentang tahun 2020-2022. Pada seluruh referensi tersebut, didapatkan hasil uji statistika dengan nilai signifikan di bawah 0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kadar D-dimer dengan tingkat keparahan COVID-19. Pada infeksi COVID-19 dengan gejala berat, dapat terjadi imunotrombosis sebagai akibat dari kondisi hiperinflamasi dan badai sitokin. Imunotrombosis terjadi akibat pertahanan tubuh melawan infeksi virus. Kerusakan jaringan paru-paru pada pasien COVID-19 memicu respon prokoagulan yang berhubungan dengan inflamatori sitokin pada jaringan pembuluh darah.

Kata Kunci:

D-dimer
Tingkat Keparahan
COVID-19

Keywords:

D-dimer
The Severity
COVID-19

Abstract

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) causes Corona Virus Disease-19 (COVID-19). D-dimer is one of the hemostasis tests performed on patients infected with the disease, it is a product of fibrin degradation and a biomarker of platelet disorders. With the development of COVID-19 as a pandemic, D-dimer has become an indicator for prognosis in COVID-19 patients. Based on symptoms, the severity of COVID-19 patients consists of mild, moderate, and severe symptoms. The author conducted a literature review regarding the correlation between D-dimer levels and the severity of COVID-19 patients. Data and theory were taken from ten references from several databases: Google Scholar, PubMed, Semantic Scholar, Science Direct, Garuda, and Neliti. The references taken were from the 2020-2022 range. In all of these references, statistical test results were obtained with a significant value below 0.05, so it can be concluded that there is a correlation between D-dimer levels and the severity of COVID-19. In COVID-19 infections with severe symptoms, immunothrombosis can occur due to hyperinflammatory conditions and cytokine storms. Immunothrombosis occurs as a result of the body's defense against viral infections. Damage to lung tissue in COVID-19 patients triggers a procoagulant response associated with inflammatory cytokines in blood vessel tissue.



© 2023 The Authors. Published by Institute for Research and Community Services Universitas Muhammadiyah Palangkaraya. This is Open Access article under the CC-BY-SA License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>). DOI: <https://doi.org/10.33084/jsm.v9i2.5726>

PENDAHULUAN

Sebuah wabah pneumonia mengalami perkembangan pesat di kota Wuhan, provinsi Hubei, Cina pada Desember 2019. Penyakit tersebut disebabkan oleh

virus yang bernama *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* dan disebut sebagai penyakit *Corona Virus Disease-2019 (COVID-19)*. Penyebaran COVID-19 hingga ke seluruh dunia hingga

pada tanggal 11 Maret 2020, World Health Organization (WHO) menyatakan status penyakit ini sebagai pandemi (Driggin *et al.*, 2020; Guan *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; McMichael *et al.*, 2020).

Pasien COVID-19 dapat mengalami gejala umum seperti demam, batuk, dan sesak napas. SARS-CoV-2 memiliki masa inkubasi rata-rata yaitu 5–6 hari dan masa inkubasi terpanjang yaitu 14 hari. Pada pasien dengan gejala berat, dapat disertai pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, hingga kematian (Samudrala *et al.*, 2020).

Pasien terinfeksi COVID-19 di Indonesia pertama kali tercatat pada 25 Maret 2020. SARS-CoV-2 memiliki masa inkubasi 2-14 hari. Pada pasien bergejala berat, dapat terjadi perburukan dan berisiko mengalami kondisi seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), syok septik, asidosis metabolik, badai sitokin, koagulopati, *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), hingga kematian (Duz *et al.*, 2020; Magdalena *et al.*, 2021).

SARS-CoV-2 dapat memasuki sel inang melalui reseptor bernama *Angiotensin Converting Enzim-2* (ACE-2) yang terdapat pada membran sel. Sebagian besar reseptor tersebut terdapat pada sel epitel paru-paru sehingga memicu aktivasinya respon imun *innate* dan adaptif untuk melawan virus. Hal ini menyebabkan peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti IL-2, IL-6, IL-10, *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α), *Granulocyte colony-Stimulating Factor* (G-CSF), yang dapat memicu terjadinya badai sitokin dan respon imun tidak terkendali. Hal ini menyebabkan kerusakan jaringan dan memicu terjadinya peningkatan pada kadar D-dimer (Guo Y *et al.*, 2020; Sutrisno *et al.*, 2021).

Pemeriksaan *gold standard* yang dapat digunakan dalam diagnosis COVID-19 yaitu *Real-Time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction* (rRT-PCR). Selain itu, pemeriksaan hematologi diperlukan untuk mengawasi perkembangan penyakit. Pemeriksaan ini dilakukan terutama pada pasien-pasien tanpa gejala dengan hasil PCR positif. Pemeriksaan yang sering

dilakukan yaitu darah lengkap, *Prothrombin Time* (PT), *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT), dan D-dimer (Yusra & Pangestu, 2020).

Berdasarkan beberapa literatur, adanya badai sitokin merupakan penyebab terbesar dari kenaikan kadar D-dimer. D-dimer merupakan hasil dari pemecahan fibrin yang menjadi biomarker dari gangguan trombosit. Dengan berkembangnya COVID-19 sebagai pandemi, kadar D-dimer menjadi salah satu indikator untuk prognosis pada pasien COVID-19 (Poudel *et al.*, 2021). Nilai normal dari kadar D-dimer yaitu 500 ng/mL. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Angela & Sumohadi (2022), didapatkan kadar D-Dimer > 788,5 ng/mL pada pasien COVID-19 bergejala berat sebesar 59% dan bergejala tidak berat atau sedang sebesar 41%. Sedangkan kadar D-Dimer \leq 788,5 ng/mL didapatkan pada pasien COVID-19 bergejala berat sebesar 20% dan bergejala sedang 80%. Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis melakukan studi literatur mengenai hubungan kadar D-dimer dengan tingkat keparahan pasien COVID-19.

METODOLOGI

Literature review ini disusun menggunakan metode *narrative literature review*. Penulis melakukan identifikasi terhadap data dan teori yang diperoleh dari penelitian yang telah ada untuk dibandingkan dan diuraikan sehingga dapat diambil kesimpulan sesuai dengan topik yang diambil.

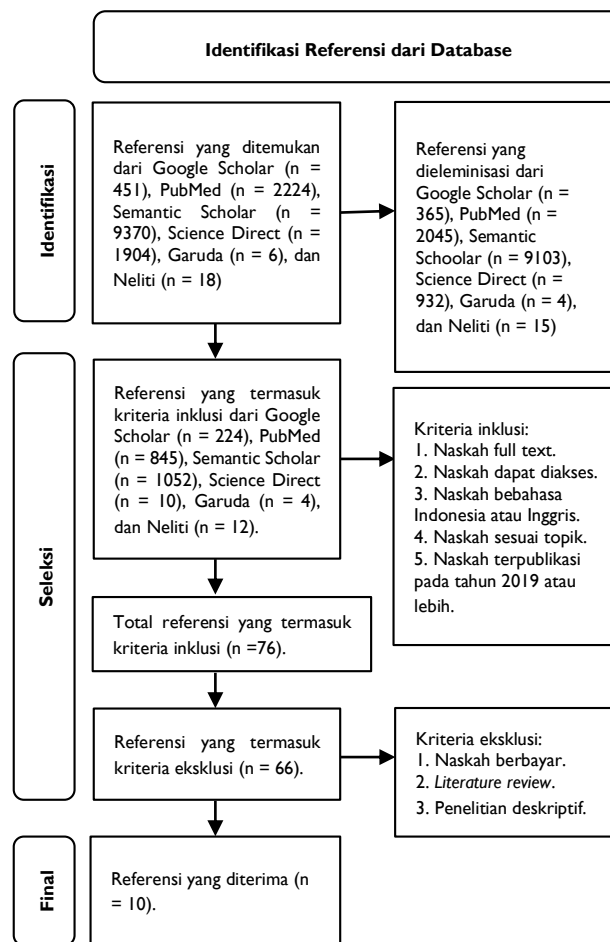
Penelusuran referensi menggunakan metode *Population, Intervention, Outcome* (PIO) dengan pasien COVID-19 sebagai *population*, tingkat keparahan sebagai *intervention*, dan D-dimer sebagai *outcome*.

Data dan teori diambil dari beberapa *database* yaitu Google Scholar, PubMed, Semantic Scholar, Science Direct, Garuda, dan Neliti. Referensi yang diambil berasal dari rentang tahun 2020-2022 yang berkaitan dengan hubungan kadar D-dimer dengan tingkat keparahan pasien COVID-19.

Kata kunci yang digunakan adalah "D-dimer", "Tingkat Keparahan", dan "COVID-19" untuk pencarian artikel berbahasa Indonesia. Sedangkan "D-dimer", "The Severity", dan "COVID-19" untuk pencarian artikel berbahasa Inggris.

Referensi yang dipilih merupakan artikel yang disaring berdasarkan dua kriteria yaitu inklusi dan eksklusi. Referensi yang masuk ke dalam kriteria inklusi terdiri dari naskah *full text*, dapat diakses, berbahasa Indonesia atau Inggris, sesuai topik, dan terpublikasi pada tahun 2019 atau lebih. Sedangkan kriteria eksklusi terdiri dari naskah berbayar, *literature review*, dan penelitian deskriptif.

Data yang didapatkan berasal dari sepuluh artikel. Penulis melakukan penyaringan terhadap judul dan abstrak. Kemudian mengidentifikasi artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penulis juga memastikan referensi tersebut telah dilengkapi oleh nama peneliti, tahun terbit, volume, nomor, dan halaman artikel untuk dimasukkan datanya pada Mendeley Reference Dekstop. Kemudian penulis membandingkan beberapa indikator dari referensi tersebut yaitu nama peneliti, tahun, jumlah sampel, metode pemeriksaan, satuan, metode analisis data, temuan, dan faktor risiko yang mempengaruhi kadar D-dimer pada pasien COVID-19.



Gambar I. Alur Pengemupulan Referensi
Sumber: Prisma (2020)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel I. Tabel Hasil *Literature Review*

Referensi	Jumlah Sampel	Metode Pemeriksaan	Satuan	Metode Analisis Data	Temuan	Faktor Risiko
Listyoko et al., 2021	25	Tidak disebutkan	mg/L	T-Independen	Terdapat perbedaan antara peningkatan D-dimer dengan derajat keparahan COVID-19 ($p = 0,039$). Kadar D-dimer rata-rata pasien dengan keparahan ringan-sedang 1,3 mg/L dan keparahan berat 11,42 mg/L.	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i>
Mubarak et al., 2021	84	<i>Fluorescence immunoassay</i>	$\mu\text{g/L}$	Mann Whitney	Kadar D-dimer ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan keparahan berat dibandingkan keparahan tidak berat ($p < 0,001$)	Badai sitokin sebagai respon tubuh terhadap SARS-Cov-2

Atmaja et al., 2021	223	Tidak disebutkan	ng/mL	Kruskal Wallis	Terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,001$) kadar D-dimer pada pasien dengan tingkat keparahan ringan (rata-rata 366 ng/mL), sedang (rata-rata 1.390 ng/mL), dan berat-kritis (rata-rata 7.851 ng/mL).	Usia, lama rawat, keterlibatan paru-paru, konsentrasi fibrinogen, hasil hitung neutrophil, dan komorbiditas.
Angela dan Sumohadi, 2022	187	Tidak disebutkan	ng/mL	Chi Square	Terdapat hubungan bermakna antara kadar D-dimer tinggi ($> 788,5$) dan rendah ($\leq 788,5$) dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19 berat dan tidak berat ($p = 0,001$) dengan OR: 5,75 dan CI 95% (2,18-15,16).	Usia dan komorbiditas.
Herdiman et al., 2022	202	Tidak disebutkan	ng/mL	Kruskal Wallis	Terdapat perbedaan antara kadar D-dimer dengan tingkat keparahan sedang, berat, dan kritis dengan nilai $p = 0,0001$.	Respon inflamasi terhadap SARS-CoV-2.
Asih, 2022	80	Fluorescence Lateral Flow Immunoassay	ng/mL	T-Independen	Terdapat perbedaan antara kadar D-dimer dengan keparahan COVID-19 berat dan tidak berat ($p = 0,004$)	Badai sitokin, imobilisasi, ventilasi mekanik, akses vena sentral, dan kekurangan nutrisi.
Omer et al., 2022	100	Immunofluorescence	ng/mL	T-Independen	Peningkatan kadar D-dimer terjadi pada pasien COVID-19 dibandingkan dengan pasien sehat ($p = 0,0001$).	Badai sitokin, usia, dan jenis kelamin.
Hashem et al., 2021	351	Immunoturbidimetric	mg/L	Mann Whitney	Terdapat perbedaan kadar D-dimer pada pasien Non-ICU dengan pasien ICU dengan $p = 0,001$.	Hiperfibrinolisis dan respon inflamasi terhadap SARS-CoV-2.
Fu et al., 2020	75	Tidak disebutkan	$\mu\text{g/L}$	T-Independen	Terdapat perbedaan antara kadar D-dimer pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan berat dan sedang ($p = 0,001$).	Badai sitokin.
Jabar et al., 2022	100	Immunoassay	g/mL	T-Independen	Terdapat perbedaan antara kadar D-dimer pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan berat dan tidak berat dengan nilai $p < 0,0001$.	Usia dan respon dari Cytokine Release Syndrome (CRS).

Literature review ini menggunakan 10 referensi yang berasal dari Indonesia dan internasional. Terdapat 6 jurnal Indonesia dan 4 jurnal internasional yang diperoleh dari beberapa database. Jurnal diseleksi berdasarkan topik penelitian yaitu hubungan kadar D-dimer dengan tingkat keparahan pasien COVID-19. Metode analisis data yang digunakan pada referensi tersebut terdiri dari uji T-Independen, Mann-Whitney, Kruskal Wallis, dan Chi Square. Sebanyak 5 jurnal yaitu Listyoko et al (2021), Asih (2022), Omer et al (2022),

Fu et al (2020), dan Jabar et al (2022) menggunakan uji T-Independen. Mubarak et al (2021) dan Hashem et al (2021) menggunakan uji Mann Whitney. Uji Kruskal Wallis diterapkan pada penelitian Atmaja et al (2021) dan Herdiman et al (2022) sedangkan pada penelitian Angela & Sumohadi (2022), digunakan uji Chi Square. Pada seluruh referensi tersebut, didapatkan hasil uji statistika dengan nilai signifikan di bawah 0,05 yang berarti H_0 ditolak dan H_a diterima. Sehingga, pada referensi yang menerapkan uji T-Independen, Mann

Whitney, dan Kruskal Wallis, terdapat perbedaan kadar D-dimer dari beberapa kategori keparahan COVID-19 pada referensi tersebut. Sedangkan pada referensi yang menggunakan uji Chi Square, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kadar D-dimer dengan tingkat keparahan pasien COVID-19.

SARS-CoV-2 memasuki tubuh melalui reseptor bernama *Angiotensine Converting Enzyme-2 (ACE-2)*. Reseptor ini berada pada permukaan sel epitel mukosa. Selanjutnya, virus tersebut melepaskan molekul patogen yang bernama *Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMP)*. Setelah sistem imun mengenali molekul PAMP, sistem imun akan berusaha untuk melawan virus. Respon imun yang berlebihan dapat memicu badai sitokin. Kondisi ini dapat merusak endotel vaskular, memicu aktivasi sistem koagulasi, dan menghambat sistem fibrinolitik serta antikoagulasi (Long et al., 2020). Pada penelitian yang dilakukan oleh Spiezia et al (2020), hiperkoagulasi berat ditandai dengan peningkatan fibrinogen dan polimerase fibrin disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2. Kondisi ini menyebabkan peningkatan kadar D-dimer. Pembentukan fibrin yang berlebihan pada jaringan paru-paru berperan dalam perburukan gagal napas, prognosis pasien, hingga kematian.

D-dimer adalah produk pemecahan fibrin yang tersusun selama proses degradasi bekuan darah pada fibrinolisis. Kenaikan kadar D-dimer dalam darah merupakan penanda trombosis. Peningkatan D-dimer dapat ditemukan pada kondisi trombosis vena dalam, emboli paru, trombosis arteri, *Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)*, kehamilan, inflamasi, kanker, penyakit liver kronis, trauma, pembedahan, dan *vasculitis* (Moreno et al., 2021).

Tingkat keparahan penyakit COVID-19 dapat dikategorikan menjadi ringan, sedang, dan berat. Gejala dapat dikatakan ringan apabila pasien mengalami demam > 38°C, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, dan malaise, tanpa disertai pneumonia. Gejala sedang terdiri dari gejala ringan yang diikuti dengan sesak napas. Sedangkan pasien dikategorikan bergejala berat apabila

mengalami demam > 38°C yang menetap disertai gejala Infeksi Saluran Pernapasan Atas (ISPA) berat dengan frekuensi napas > 30x/menit, distress pernapasan berat atau saturasi oksigen < 90% pada udara kamar. Selain itu, pasien dapat dikatakan *critically ill* apabila didapati syok, *Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)*, *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*, dan gagal napas pada pasien (KEMENKES, 2020).

Menurut WHO (2021), keparahan COVID-19 dibagi menjadi empat yaitu ringan, sedang, berat, dan kritis. Pasien dengan gejala ringan dapat mengalami gejala klinis seperti demam, batuk, kelelahan, anoreksia, napas pendek, rasa sakit pada otot tanpa adanya pneumonia atau hipoksia. Keparahannya ditandai dengan gejala klinis disertai pneumonia namun tidak terlalu parah dan saturasi oksigen $\geq 90\%$ pada udara kamar. Keparahannya berat ditandai dengan gejala klinis serta pneumonia, pernapasan > 30x/menit puluh kali per menit, saturasi oksigen < 90% pada udara kamar. Keparahannya kritis dapat ditandai dengan ARDS, sepsis, syok, trombosis, hingga *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)*.

Pasien COVID-19 dengan gejala berat dapat mengalami imunotrombosis sebagai akibat dari kondisi hiperinflamasi dan badai sitokin. Kondisi ini terjadi akibat proses pertahanan tubuh melawan infeksi virus. Kerusakan jaringan paru-paru pada pasien COVID-19 memicu adanya respon prokoagulan yang berkaitan dengan inflamasi sitokin pada jaringan pembuluh darah (Bohn et al., 2020; Long et al., 2020; Vepa et al., 2020).

Koagulasi dan aktivasi trombosit berlebih memicu terjadinya hiperkoagulasi akibat respon hiperinflamasi. Respon ini bertujuan untuk mencegah kerusakan pada alveolar dan masuknya patogen infeksius ke aliran pembuluh darah. Hiperkoagulasi ditandai dengan peningkatan kadar D-dimer (Bohn et al., 2020; Vepa et al., 2020).

Kadar D-dimer juga dapat mengalami peningkatan pada pasien dengan kondisi hamil, inflamasi, keganasan, operasi, dan usia tua (Wool & Miller, 2021).

KESIMPULAN

Berdasarkan *literature review* terhadap sepuluh referensi, didapatkan hasil p value < 0,05 pada seluruh referensi sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan kadar D-dimer dengan tingkat keparahan pasien COVID-19.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Assoc. Prof. Dr. Jebul Suroso selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Assoc. Prof. Dr. Ns. Umi Solikhah selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan, Retno Sulistiyowati, S.Pd., S.Tr.A.K., M.Kes. selaku Ketua Program Studi Teknologi Laboratorium Medik D4, Tantri Analisawati Sudarsono, S.Si., M.Sc. selaku Dosen Pembimbing, Dita Pratiwi Kusuma Wardani, S.Si., M.Sc. selaku Dosen Penguji 1, dr. Minto Rahaju, Sp.PK selaku Dosen Penguji 2, serta seluruh dosen Program Studi Teknologi Laboratorium Medik D4 yang telah memfasilitasi penulis selama penyusunan tugas akhir. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada orang tua penulis dan teman-teman dari Program Studi Teknologi Laboratorium Medik D4 Universitas Muhammadiyah Purwokerto angkatan 2019 atas segala dukungan dan doa yang telah diberikan.

REFERENSI

- Angela, K. and Sumohadi, I., (2022). Hubungan D-dimer dengan Tingkat Keparahan Infeksi COVID-19. *Intisari Sains Medis*, 13(2), pp.393–398. <https://doi.org/10.15562/ism.v13i2.1412>.
- Asih, N.W.S., (2022). Hubungan NLR, Kadar CRP dan D-dimer terhadap Derajat Keparahan Penyakit Pasien COVID-19 di RSUD Wangaya Denpasar. *Jurnal Medika Udayana*, 11(12), pp.14–21.

- Atmaja, K.S., Wicaksana, A.A.G.O.S., Putra, I.W.A.S. and Putra, W.W.S., (2021). Hubungan Konsentrasi Serum C-Reactive Protein dan D-dimer dengan Derajat Keparahan dan Mortalitas pasien COVID-19. *Intisari Sains Medis*, 12(2), pp.680–685. <https://doi.org/10.15562/ism.v12i2.971>.
- Bohn, M.K., Hall, A., Sepiashvili, L., Jung, B., Steele, S. and Adeli, K., (2020). *Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression*. *Physiology*, <https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2020>.
- Driggin, E., Madhavan, M. V, Bikdeli, B., Chuich, T. and Harm, P.D., (2020). Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Journal of the American College of cardiology*, 75(18), pp.2352–2371.
- Duz M, Balci A and Menekse E, (2020). D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Tuber Toraks*, 68(4), pp.353–360.
- Fu, J., Kong, J., Wang, W., Wu, M., Yao, L. and Wang, Z., (2020). The Clinical Implication of Dynamic Neutrophil to Lymphocyte Ratio and D-dimer in COVID-19: A Retrospective Study in Suzhou China. *Thrombosis Research*, (January), pp.3–8.
- Guan W, Ni Z, Hu Y and Liang W, (2020). Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382, pp.1708–1720.
- Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S, Jin H, Tan K, Wang D and Yan Y, (2020). *The Origin, Transmission and Clinical Therapies on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak-An Update on The Status*. *Military Medical Research*, <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
- Hashem, M.K., Khedr, E.M., Daef, E., Mohamed-Hussein, A., Mostafa, E.F., Hassany, S.M., Galal, H., Hassan, S.A., Galal, I., Amin, M.T. and Hassan, H.M., (2021). Prognostic Biomarkers in COVID-19 Infection: Value of Anemia, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and D-dimer. *The Egyptian Journal of Bronchology*, 15(29), pp.1–9. <https://doi.org/10.1186/s43168-021-00075-w>.

- Herdiman, H., Basyar, M. and Khairsyaf, O., (2022). Association Between D-Dimer Level with Clinical Severity and Radiological Imaging of Confirmed COVID-19 Patients at RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Respirologi Indonesia*, 42(4), pp.328–334. <https://doi.org/10.36497/jri.v42i4.241>.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J and Cao B, (2020). Clinical features of patients infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395, pp.497–506.
- Jabar, F.A.A., Ahmid, D.S. and Lateef, A.A., (2022). Study Some of Inflammatory Indicator with Corona Patient and Relation with Chronic Disease. *Technium BioChemMed*, 3(1), pp.7–16. <https://doi.org/10.47577/biochemmed.v3i1.5716>.
- KEMENKES, (2020). *Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi Covid-19*. Jakarta Selatan: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (P2P).
- Listyoko, A.S., Djajalaksana, S. and Sugiri, Y.J., (2021). Analisis Fibrinogen dan D-dimer pada Pasien COVID-19 Rawat Inap. *Medica Hospitalia*, 8(2), pp.172–178.
- Long, H., Nie, L., Xiang, X., Li, H., Zhang, X., Fu, X., Ren, H., Liu, W., Wang, Q. and Wu, Q., (2020.) D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. *BioMed Research International*, 2020, pp.1–10. <https://doi.org/10.1155/2020/6159720>.
- Magdalena, Sugiri, Y. jane, Tantular, R. and Listyoko, A., (2021). Karakteristik Klinis Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang. *Jurnal Respirologi Indonesia*, 41(1), pp.7–14.
- McMichael T, Currie D, Clark S, Pogojans S, Kay M, Schwartz N, Lewis J, Baer A, Kawakami V, Lukoff M, Ferro J, Brostrom C, Rea T, Sayre M, Riedo F, Russell D, Hiatt B, Montgomery P, Rao A, Chow E, Tobolowsky F, Hughes M, Bardossy A, Oakley L, Jacobs J, Stone N, Reddy S, Jernigan J, Honein M, Clark T and Duchin J, (2020). Epidemiology of COVID-19 in a long-term care facility in King County, Washington. *The New England Journal of Medicine*, 382(21), pp.2005–2011.
- Moreno, G., Carbonell, R., Bodí, M. and Rodríguez, A., (2021). Systematic Review of The Prognostic Utility of D-dimer, Disseminated Intravascular Coagulation, and Anticoagulant Therapy in COVID-19 Critically Ill Patients. *Medicina Intensiva*, 45, pp.42–55. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2020.06.006>.
- Mubarak, R., Esa, T., Widaningsih, Y. and Bahrin, U., (2021). D-Dimer Analysis in COVID-19 Patients. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v28i1.181>
- Omer, S.A.M., Abdallah, E.I., Muddathir, A.R.M., Omer, A.E. and Eltayeb, L.B., (2022). D-Dimer Level Among COVID-19 Patients as Biological Mediator for Hyper Coagulation State. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 25(6), pp.569–574. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2022.569.574>.
- Poudel, A., Poudel, Y., Adhikari, A., Aryal, B.B., Dangol, D., Bajracharya, T., Maharjan, A. and Gautam, R., (2021). D-dimer as A Biomarker for Assessment of COVID-19 Prognosis: D-dimer Levels on Admission and Its Role in Predicting Disease Outcome in Hospitalized Patients with COVID-19. *PLoS ONE*, [online] 16(8), pp.1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256744>.
- PRISMA, (2020). *Flow Diagram for New Systematic Review*. [online] Available at: <<http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>>.
- Samudrala, P.K., Kumar, P., Choudhary, K., Thakur, N., Wadekar, G.S., Dayaramani, R., Agrawal, M. and Alexander, A., (2020). Virology, Pathogenesis, Diagnosis and In-line Treatment of COVID-19. *European Journal of Pharmacology*, 883, pp.1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173375>.
- Spiezia, L., Boscolo, A., Poletto, F., Cerruti, L., Tiberio, I., Campello, E., Navalesi, P. and Simioni, P., (2020). COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thrombosis and Haemostasis*,

120(6), pp.998–1000.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>.

Sutrisno, Romdhoni, A., Andrianto and Machin, A., (2021). *Manifestasi Klinis Multiorgan COVID-19*. Surabaya: Airlangga University Press.

Vepa, A., Bae, J.P., Ahmed, F., Pareek, M. and Khunti, K., (2020). COVID-19 and Ethnicity: A novel Pathophysiological Role for Inflammation. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(5), pp.1043–1051.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.056>.

WHO, (2021). Living Guidance for clinical management of COVID-19. *World Health Organization*, [online] (November), p.63. Available at: <<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>>.

Wool, G.D. and Miller, J.L., (2021). *The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation*. *Pathobiology*,
<https://doi.org/10.1159/000512007>.

Yusra and Pangestu, N., (2020). Pemeriksaan Laboratorium pada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Medica Hospitalia*, Vol. 7(1A), pp.304–319.