

Hubungan Antara Kadar D-Dimer dengan Angka Mortalitas pada Pasien Dewasa Terkonfirmasi Coronavirus Disease 19 di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung Periode Tahun 2020 – 2021

Muhammad Daffa Attila Firjatullah¹, Agustyas Tjiptaningrum², Giska Tri Putri³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Provinsi Lampung merupakan salah satu daerah dengan *Case Fatality Rate* (CFR) tertinggi di Indonesia, yaitu sebesar 7,7% pada tanggal 16 September 2021. Beberapa studi menunjukkan bahwa kadar D-Dimer memiliki pengaruh terhadap kematian pasien terkonfirmasi Covid-19. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kadar D-Dimer dengan angka mortalitas pasien dewasa terkonfirmasi Covid-19. Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan menggunakan pendekatan *cross sectional*. Populasi penelitian ini merupakan seluruh pasien dewasa terkonfirmasi Covid-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Abdul Moeloek selama periode tahun 2020 hingga 2021. Sampel penelitian diambil dengan menggunakan teknik *simple random sampling*. Data yang diambil mencakup kadar D-Dimer, angka mortalitas, dan informasi pribadi pasien. Data dianalisis dengan *Chi-Square* menggunakan program pengolahan data statistik. Ada 94 subjek yang diambil dari keseluruhan populasi, kemudian dibagi ke dalam kelompok meninggal dan tidak meninggal. Pada kelompok meninggal terdapat sebanyak 43 (91%) subjek ditemukan memiliki kadar D-Dimer yang tinggi. Analisis menggunakan uji *Chi-Square* menunjukkan hubungan antara kadar D-Dimer dengan angka mortalitas pasien Covid-19 (*p-value* = 0,001). Terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara kadar D-Dimer dengan angka mortalitas pasien terkonfirmasi Covid-19.

Kata Kunci : Angka mortalitas, COVID-19, kadar D-Dimer

A Correlation Between D-Dimer Level and Mortality Rate in Confirmed Coronavirus Disease 19 Adult Patients at Abdul Moeloek Hospital Bandar Lampung, 2020 - 2021

Abstract

Lampung is one of the regions with the highest Case Fatality Rate (CFR) in Indonesia, which was 7.7% on September 16, 2021. Several studies have shown that D-Dimer levels influenced the mortality of confirmed Covid-19 patients. This study aimed to analyze the correlation between D-Dimer levels and the mortality rate of confirmed Covid-19 adult patients. This research was an observational analytic study using a cross-sectional approach. The population of this study was all confirmed covid-19 adult patients who fulfilled the inclusion and exclusion criteria in Abdul Moeloek Hospital Medical Record Installation from 2020 to 2021. The samples were taken using simple random technique. Data collected were D-Dimer level, mortality rate, and patient's personal information. Data were analyzed by Chi-Square using statistical data processing program. There were 94 subjects admitted in our study, divided into groups of survivors and non-survivors. From the non-survivors' group, 43 (91%) subjects had a high D-Dimer level. The Chi-Square analysis showed a correlation between D-Dimer levels and the mortality rate of Covid-19 patients (*p-value* = 0,001). Statistically, there was a significant correlation between D-Dimer levels and the mortality rate of confirmed Covid-19 patients.

Keywords: Covid-19, D-Dimer level, mortality rate,

Korespondensi: Muhammad Daffa Attila Firjatullah | Jalan Arif Rahman Hakim, Kota Bandar Lampung | HP 081278816775
e-mail: muhammaddaffaattilafirjatullah@gmail.com

Pendahuluan

Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) merupakan suatu penyakit yang diakibatkan oleh *Coronavirus*. Virus ini dapat dengan mudah menyerang manusia serta makhluk hidup lainnya. Virus ini berasal dari subfamili *Orthocoronavirinae* dalam famili *Coronaviridae* dan ordo *Nidovirales*. Penyakit ini menyerang

manusia melalui sistem pernapasan yang mengakibatkan terjadinya berbagai jenis penyakit lain seperti *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle-East Respiratory Syndrome* (MERS).¹

World Health Organization (WHO) Cina pada akhir tahun 2019, melaporkan sekelompok orang dengan kasus keluhan

gangguan pernapasan di Wuhan, Provinsi Hubei. Hasil pemeriksaan dan perawatan selama di rumah sakit, menunjukkan diagnosis awal pneumonia tanpa diketahui penyebab yang jelas.² Kasus serupa mengalami peningkatan pesat sampai dengan awal tahun 2020, ditandai dengan dilaporkannya 44 kasus terkonfirmasi serupa. Penelitian mendalam pada kasus menunjukkan etiologi penyebab, yaitu virus corona jenis baru pada sampel yang diteliti. WHO pada 11 Februari 2020, mengidentifikasi penyakit ini sebagai penyakit *Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)* dan langsung ditetapkan sebagai *Public Health Emergency of International Concern (PHEIC)*. Satu bulan kemudian WHO menyatakan bahwa Covid-19 menjadi pandemi global.^{3,4}

Penyakit Covid-19 menyebabkan gangguan pernapasan dengan tanda dan manifestasi klinis yang sering ditemukan pada umumnya adalah demam dan rasa sesak napas disertai dengan adanya pneumonia pada kedua lapang paru. Kasus Covid-19 yang terjadi di Wuhan adalah kasus pertama dari Covid-19. Semenjak insiden kasus merebak di Cina, Covid-19 telah menular antara manusia dengan manusia secara sangat cepat serta telah menjalar ke ratusan negara, termasuk Indonesia dan negara-negara Asia tenggara lainnya. Kasus perdana Covid-19 diumumkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020, setelahnya total pasien yang terkonfirmasi terus menerus mengalami pertambahan.^{5,6}

Kasus terkonfirmasi Covid-19 di Indonesia sampai tanggal 16 September 2021 berjumlah 4.181.309 kasus dengan 139.919 kasus kematian pasien (CFR 3,3%). Provinsi Lampung merupakan salah satu daerah dengan CFR tertinggi di Indonesia, yaitu sebesar 7,7%. Dinas Kesehatan Provinsi mencatat setidaknya terdapat 48.254 kasus terkonfirmasi dan 3.721 kasus kematian akibat Covid-19 di Provinsi Lampung.^{7,8}

Diagnosis Covid-19 ditegakkan melalui pengujian *Nucleic Acid Amplification Testing (NAAT)*. Jenis NAAT yang telah dimanfaatkan dan direkomendasi oleh WHO dan *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* adalah *Real-Time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)* menggunakan sampel bahan *swab* nasofaring atau orofaring.^{9,10}

Pemeriksaan tambahan yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan hematologi dan imunoserologi yang umum dilakukan pada pasien selama menjalani perawatan di fasilitas kesehatan. Pemeriksaan hematologi berperan dalam pemantauan perjalanan penyakit. Parameter yang dipantau pada pemeriksaan hematologi antara lain meliputi *Prothombin Time (PT)*, *Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)*, dan juga D-Dimer.^{11,12,13}

D-Dimer adalah produk degradasi fibrinolitik fibrin dan peningkatan kadar menunjukkan bahwa terdapat adanya keadaan hiperkoagulasi dan fibrinolisis sekunder dalam tubuh, yang sangat berguna untuk diagnosis penyakit trombotik. Pemeriksaan D-Dimer dilaksanakan saat pasien masuk ke fasilitas kesehatan, sebagai parameter pemeriksaan terkonfirmasi Covid-19. Infeksi Covid-19 memiliki hubungan dengan kondisi abnormalitas faktor koagulasi, peningkatan faktor pro-koagulan seperti D-Dimer diduga berkaitan dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi terutama jika kasus berat hingga kritis tidak ditangani dengan baik.^{14,15,16} Status trombosis pada Covid-19 berkaitan dengan Trias Virchow, yang mencakup cedera endotel, stasis darah, dan keadaan hiperkoagulasi itu sendiri. Inflamasi mikrovaskular, endotelitis, dan/atau eksosistosis endotel pada Covid-19 diduga berperan dalam cedera endotel yang dapat menyebabkan sindrom gangguan pernapasan akut dan menuju status hiperkoagulasi.^{17,18}

Penelitian oleh Huang et al, melaporkan data klinis dari 41 pasien terkonfirmasi Covid-19 yang dirawat di rumah sakit, diketahui terdapat peningkatan nilai kadar D-Dimer sebesar hampir lima kali lebih tinggi pada pasien dengan status kritis (median 2400 ng/ml) dibandingkan pasien yang tidak (median 500 ng/ml). Zhou et al, melakukan penelitian dengan menganalisis 191 pasien dengan Covid-19 dan menemukan bahwa terdapat peningkatan nilai D-Dimer sebesar sembilan kali lebih tinggi pada pasien yang meninggal (median 5200 ng/ml) dibandingkan pasien yang selamat (median 600 ng/ml). Studi oleh Guan et al, menganalisis data pada 1.099 pasien dengan infeksi Covid-19 dari 552 rumah sakit di Cina, menyatakan bahwa pasien yang meninggal memiliki kadar D-Dimer

jauh lebih tinggi (median 2100 ng/ml) daripada pasien yang selamat (median 600 ng/ml). Penelitian terdahulu di atas (553 total pasien, 20% dengan kondisi kritis), menyatakan kesimpulan bahwa pada pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan status kritis didapatkan nilai D-Dimer yang lebih tinggi.^{19,20,21}

Tang, dkk (2020) melaporkan bahwa pada penelitian yang dilakukan terhadap 183 pasien terkonfirmasi Covid-19, didapatkan rasio sebesar 0,6% pasien bertahan hidup. *British Committee for Standards in Haematology* menyatakan bahwa kadar D-Dimer dapat berubah-ubah dari mulai saat masuk fasilitas kesehatan sampai dengan masa perawatan, sehingga dibutuhkan perhatian dan penanganan secara intensif pada pasien terkonfirmasi Covid-19 walaupun tidak ada gejala berat mengingat peningkatan kadar D-Dimer mempengaruhi tingkat keparahan.^{11,22}

Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Abdul Moeloek adalah salah satu rumah sakit yang terletak di Kota Bandar Lampung, sekaligus merupakan rumah sakit rujukan penanggulangan penyakit Covid-19 di Provinsi Lampung. Penelitian ini bertujuan guna mengetahui hubungan antara kadar D-Dimer dengan angka mortalitas pada pasien dewasa terkonfirmasi Covid-19 di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2020-2021.

Metode

Desain pada penelitian ini menggunakan desain analitik observasional dengan rancangan pendekatan *cross-sectional*. Data yang dikumpulkan merupakan data sekunder yang diperoleh melalui hasil pencatatan rekam medis di Instalasi Rekam Medis RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung pada bulan Oktober hingga Desember 2021.

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien dewasa terkonfirmasi Covid-19 rawat inap yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian di Instalasi Rekam Medis RSUD Abdul Moeloek selama periode tahun 2020 hingga 2021. Perhitungan jumlah sampel menggunakan rumus sampel komparatif kategorik tidak berpasangan didapatkan sampel sejumlah 47 subjek penelitian per kelompok atau 94 total subjek penelitian. Pengambilan sampel dilakukan secara *simple random*

sampling. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah usia dewasa berdasarkan WHO ≥ 18 dan ≤ 60 tahun, pasien terkonfirmasi Covid-19, pasien telah selesai menjalani rawat inap ataupun meninggal di RSUD Abdul Moeloek, dan pasien dengan hasil pemeriksaan D-Dimer. Sedangkan kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah pasien hamil dengan riwayat eklampsia, riwayat trauma, komorbid DM, PPOK, atau penyakit iskemik serta pasien dengan data rekam medis tidak lengkap.

Data yang dikumpulkan merupakan data sekunder dari rekam medis. Data dilakukan pengolahan statistik dalam bentuk analisis univariat dan bivariat. Penelitian ini telah mendapatkan izin penelitian dari komite etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat: 2878/UN26.18/PP.05.02.00/2021.

Hasil

Data dari Instalasi Rekam Medik menunjukkan bahwa terdapat 2019 data pasien terkonfirmasi Covid-19. Karakteristik subjek disajikan dalam bentuk tabel dengan distribusi yang mencakup rata-rata pada variabel usia dan lama rawat inap, serta frekuensi pada variabel jenis kelamin, mortalitas, kadar hemoglobin, hematokrit, trombosit, leukosit, eritrosit, SGOT, dan SGPT. Tabel karakteristik subjek menyajikan data rata-rata dan frekuensi berdasarkan jumlah keseluruhan subjek dan juga berdasarkan kelompok mortalitas subjek yaitu kelompok subjek tidak meninggal dan kelompok subjek meninggal.

D-Dimer sebagai variabel utama penelitian, memiliki perbandingan yang signifikan antara derajat hidup dan meninggal. Jumlah pasien dengan kadar D-Dimer > 1000 terdapat sejumlah 33 (35,1%) pasien, dengan 26 pasien diketahui meninggal dan 7 lainnya tidak meninggal. Jumlah pasien dengan kadar D-Dimer 500 – 1000 terdapat sejumlah 28 (29,8%) pasien, dengan 17 pasien diketahui meninggal dan 11 lainnya tidak meninggal. Pada kadar D-Dimer < 500 ng/ml cenderung mengarah pada derajat hidup, dimana secara berturut-turut dari seluruh 33 pasien terdapat 29 pasien tidak meninggal dan hanya 4 pasien diantaranya meninggal. Pada kadar D-Dimer 500 - 1000 ng/ml dan > 2000 ng/ml menunjukkan hasil

yang berlawanan pada subjek dengan kadar D-Dimer rujukan dimana keduanya menunjukkan hasil yang lebih mengarah kepada kematian. Hasil penelitian ini juga menyatakan bahwa pada subjek dengan kadar D-Dimer di atas nilai rujukan memiliki angka mortalitas sebesar 0.649 per keseluruhan sampel yang ada.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Covid-19

Variabel	Pasien n=94	Derajat Mortalitas	
		Tidak meninggal n (%)	Meninggal n (%)
Rata-rata			
Usia (tahun)	38,16 ± 2,28	33,77 ± 2,85	42,55 ± 3,08
Lama Rawat Inap (hari)	6,74 ± 0,7	6,53 ± 0,84	6,96 ± 1,18
Frekuensi Jenis Kelamin			
Laki-laki	46 (48,9%)	22 (23,4%)	24 (25,5%)
Perempuan	48 (51,1%)	25 (26,6%)	23 (24,5%)
D-Dimer (ng/ml)			
< 500	33 (35,1%)	29 (30,9%)	4 (4,3%)
500 – 1000	28 (29,8%)	11 (11,7%)	17 (18,1%)
> 1000	33 (35,1%)	7 (7,4%)	26 (27,7%)
Hemoglobin (g/dL)			
< 11,8	33 (35,1%)	16 (17%)	17 (18,1%)
11,8 – 15	35 (37,2%)	20 (21,3%)	15 (16%)
> 15	26 (27,7%)	11 (11,7%)	15 (16%)
Hematokrit (%)			
< 33	25 (26,6%)	10 (10,6%)	15 (16%)
33 – 45	47 (50%)	28 (29,8%)	19 (20,2%)
> 45	22 (23,4%)	9 (9,6%)	13 (13,8%)
Trombosit (10³/µl)			
< 158	21 (22,3%)	6 (6,4%)	15 (16%)
158000 – 408	59 (62,8%)	35 (37,2%)	24 (25,5%)
> 408	14 (14,9%)	6 (6,4%)	8 (8,5%)
Leukosit (10³/µl)			
< 5	12 (12,8%)	8 (8,5%)	4 (4,3%)
5 – 10	52 (55,3%)	33 (35,1%)	19 (20,2%)
> 10	30 (31,9%)	6 (6,4%)	24 (25,5%)
Eritrosit (juta/µl)			
< 4	34 (36,2%)	7 (7,4%)	27 (28,7%)
4 – 5,2	40 (42,6%)	28 (29,8%)	12 (12,8%)
> 5,2	20 (21,3%)	12 (12,8%)	8 (8,5%)
SGOT (U/L)			
< 47	68 (72,3%)	41 (43,6%)	27 (28,7%)
≥ 47	26 (27,7%)	6 (6,4%)	20 (21,3%)
SGPT (U/L)			
< 39	64 (68,1%)	36 (38,3%)	28 (29,8%)
≥ 39	30 (31,9%)	11 (11,7%)	19 (20,2%)

Persebaran data yang ada telah memenuhi persyaratan dalam melakukan uji *Chi-square* yaitu kurang dari 20% sel memiliki frekuensi harapan (*expected count*) <5, sehingga dapat dilakukan uji *Chi-square* untuk menilai hubungan.

Tabel 2. Hubungan Kadar D-Dimer dengan angka mortalitas pada pasien dewasa Covid-19

Variabel	Kadar D-Dimer	Mortalitas		Jumlah	P-value
		Tidak meninggal	Meninggal		
<500 ng/mL	Count	29	4	33	0,001
	% of Total	30,9%	4,3%	35,1%	
	Expected	16,5	16,5		
500-1000 ng/mL	Count	11	17	28	29,8%
	% of Total	11,7%	18,1%		
	Expected	14	14		
>1000 ng/mL	Count	7	26	33	35,1%
	% of Total	7,4%	27,7%		
	Expected	16,5	16,5		
Total		47	47	94	
		50%	50%	100%	

Hasil analisis hubungan antara kadar D-Dimer dan mortalitas pasien Covid-19 menggunakan uji hipotesis *Chi-Square* dengan tingkat keyakinan 95% menghasilkan nilai $p=0,001$ ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang sangat bermakna secara statistik antara kadar D-Dimer dan mortalitas pasien Covid-19.

Pembahasan

Jumlah sampel yang ditemukan selama periode waktu 2020 hingga 2021 berjumlah 94 subjek yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Pada penelitian yang telah dilakukan, hasil uji statistik dengan *Chi-square* menunjukkan nilai p sebesar 0,001 yang berarti terdapat hubungan antara D-Dimer dengan angka mortalitas pasien Covid-19. Penelitian ini menunjukkan pada subjek dengan kadar D-Dimer meningkat (>500 ng/ml) ditemukan sebanyak 43 atau 45,8% subjek meninggal, lebih tinggi dari jumlah subjek tidak meninggal. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Huang *et al.* yang menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar D-Dimer pada pasien dengan status kritis (median 2400 ng/ml) dibandingkan pasien yang tidak (median 500 ng/ml). Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian oleh Zhou *et al.*, yaitu terdapat peningkatan kadar D-Dimer yang lebih tinggi pada pasien yang meninggal (median 5200 ng/ml) dibandingkan pasien yang selamat (median 600 ng/ml). Penelitian lain oleh Guan, *et al.*, menunjukkan hasil serupa berupa peningkatan kadar D-Dimer terjadi lebih tinggi pada subjek yang gagal bertahan hidup (median 2100 ng/ml) dibandingkan dengan subjek yang bertahan hidup (median 600 ng/ml).^{19,20,21}

Pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Alonso-Fernández, menunjukkan prevalensi emboli paru sebesar 50% pada subjek terkonfirmasi Covid-19 dan nilai D-Dimer lebih tinggi dari 1000 ng/ml. Temuan klinis penelitian terdahulu menyatakan bahwa terdapat adanya emboli atau penggumpalan pada paru pasien dengan kadar D-Dimer meningkat di atas nilai rujukan. Hal tersebut menjelaskan penyebab kematian yang umum ditemukan pada Covid-19 adalah ARDS dan gagal nafas progresif. Infeksi primer virus menyebabkan jejas alveolus dan produksi sitokin-sitokin proinflamasi yang signifikan pada pasien Covid-19. Aktivasi dan rekrutmen sel mononuklir dan neutrofil menyebabkan bertambahnya kerusakan jaringan paru dan endotel vaskular. Keadaan hipoksia, jejas endotel, dan respon inflamasi berkelanjutan meningkatkan keadaan prokoagulan yang dapat menyebabkan terjadinya mikrotrombosis vaskular paru, memicu terjadinya ARDS dan gagal napas.²³

Distribusi frekuensi jenis kelamin pada penelitian ini lebih banyak pada subjek perempuan (51,1%) dibanding laki-laki (48,9%). Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian lain yaitu lebih banyak kasus ditemukan pada subjek laki-laki, yaitu sebesar 54% serta studi lain oleh Zhou, (2020) pada subjek laki-laki sebesar 62%. Hasil yang berlawanan dengan penelitian terdahulu ini dapat dipengaruhi oleh persebaran populasi Covid-19 yang berbeda di setiap daerah. Hemoglobin dan Hematokrit berdasarkan data sampel menunjukkan hasil yang relatif normal, yaitu sebanyak 43 sampel normal atau 45,7% untuk Hemoglobin dan 53 sampel normal atau 56,3% untuk Hematokrit.^{24,21}

Nilai Trombosit, Leukosit, serta Eritrosit menunjukkan sebagian besar sampel memiliki nilai normal, dengan rincian persentase secara berturut-turut yaitu 72,3%; 52,1%; 46,8% dari keseluruhan sampel. Pada variabel trombosit ditemukan sebanyak 51 (62,8%) subjek pada nilai rujukan, hal ini berlawanan dengan studi oleh Yang *et al.*, terhadap 1476 pasien Covid-19 menunjukkan bahwa 306 pasien (20,7%) mengalami trombositopenia. Trombositopenia pada Covid-19 dapat terjadi melalui beberapa mekanisme, seperti badai sitokin yang menyebabkan penghancuran sel progenitor

sumsum tulang, inhibisi hematopoiesis secara langsung oleh infeksi virus pada sumsum tulang, peningkatan autoantibodi dan kompleks imun yang menyebabkan destruksi trombosit, dan jejas paru yang menyebabkan agregasi trombosit dan konsumsi trombosit sehingga menyebabkan berkurangnya trombosit dalam sirkulasi. Keadaan trombositopenia diduga berhubungan dengan mortalitas pada pasien Covid-19.²⁵

Pada variabel SGOT dan SGPT juga didapatkan hasil yang cenderung normal untuk keduanya. Nilai normal pada SGOT ditemukan sebanyak 64 (72,3%) subjek, dimana 41 diantaranya termasuk status tidak meninggal dan 27 lainnya meninggal. Data ini menunjukkan hasil yang tidak sejalan dengan penelitian Chen (2020) yang menunjukkan peningkatan AST pada 35% pasien. Nilai normal pada SGPT ditemukan sebanyak 64 (68,1%), dimana 36 diantaranya termasuk status tidak meninggal dan 28 lainnya meninggal. Hal ini tidak sejalan dengan penelitian dari Chen, yang menunjukkan peningkatan SGPT pada 28% pasien. Keadaan ini diduga bisa terjadi karena dipengaruhi oleh pengobatan yang dilakukan.²⁶

Simpulan

Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar D-Dimer dan angka mortalitas pasien Covid-19.

Daftar Pustaka

1. Gorbalenya, A.E., Baker, S.C., Baric, R.S., Groot, R.J. de, Drosten, C., Gulyaeva, A.A., et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020; 5(4):536–44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
2. ECDC. Cluster of pneumonia cases caused by a novel coronavirus, Wuhan, China. *European Centre for Disease Prevention and Control*. 2020.
3. Zarocostas, J. What next for the coronavirus response? *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30292-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30292-0).

4. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(8):727–33. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>.
5. Ge, H., Wang, X., Yuan, X., Xiao, G., Wang, C., Deng, T., et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020;39(6):1011–19. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>.
6. Tanjung, M.S., Sitepu, R. Epidemiologi Deskriptif Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) di Indonesia pada Tahun 2020. 2021; 20(2):179–91.
7. Satgas Covid-19. 2021. No Title. 2021. <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>.
8. WHO. Coronavirus (COVID-19) Overview. 2021. <https://covid19.who.int/>.
9. Gunardi, W.D. Pemeriksaan Diagnosis Laboratorium COVID-19 : Keterbatasan dan Tantangannya Saat Ini Laboratory Diagnostic Tests for COVID-19 : Current Limitations and Challenges 2019; 27(2):173–82.
10. Pusparini, P. Tes serologi dan polimerase chain reaction (PCR) untuk deteksi SARS-CoV-2/COVID-19. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*. 2020; 3(2):46–48. <https://doi.org/10.18051/jbiomedkes.2020.v3.46-48>.
11. Tang, N., Li, D., Wang, X., Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 18(4):844–47. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
12. Terpos, E., Ntanas-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastiris, E., Sergentanis, T.N., Politou, M., et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*. 2020;95(7):834–47. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>.
13. Mus, R., Thasliifa, T., Abbas, M., Sunaidi, Y. Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19. *Jurnal Kesehatan Vokasional*. 2021; 5(4):242. <https://doi.org/10.22146/jkesvo.58741>.
14. Yu, H.H., Qin, C., Chen, M., Wang, W., Tian, D.S. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020; 195:219–25. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.047>.
15. Listyoko, A.S., Djajalaksana, S., Sugiri, Y.J. Analisis Fibrinogen dan D-Dimer pada Pasien Covid-19 Rawat Inap. 2021;8(2):172–78.
16. Permana, A., Yari, C.E., Aditya, A.K. Gambaran D-Dimer Dan Limfosit Pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19 Di RS Haji Jakarta. *Anakes : Jurnal Ilmiah Analisis Kesehatan*. 2021; 7(1):62–71. <https://doi.org/10.37012/anakes.v7i1.523>
17. Suhartono, R., Nugroho, N.T. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(7):1738–42. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>.
18. Willim, H.A., Hardigaloe, A.T., Supit, A.I., Handriyani. Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*. 2020; 11(3):749–56. <https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.766>.
19. Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(18):1708–20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>.
20. Huang, X., Wei, F., Hu, L., Wen, L., Chen, K. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19. *Archives of Iranian Medicine*. 2020;23(4):268–71. <https://doi.org/10.34172/aim.2020.09>.
21. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

22. Wada, H., Matsumoto, T., Yamashita, Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *Journal of Intensive Care*. 2014;2(1):1–8. <https://doi.org/10.1186/2052-0492-2-15>.
23. Alonso-Fernández, Alberto, et al. Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia and high D-dimer values: A prospective study. *PLoS One*. 2020;15(8):1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238216>
24. Khaedir, Y. Perspektif Sains Pandemi Covid-19: Pendekatan Aspek Virologi Dan Epidemiologi Klinik. *Maarif*. 2020; 15(1):40–59. <https://doi.org/10.47651/mrf.v15i1.76>.
25. Yang, Xiaobo, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6): 1469-1472
26. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):1–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).