

Manifestasi Gastrointestinal dan Peran Swab Anal pada COVID-19: Laporan Kasus dari Rumah Sakit Rujukan Tersier di Jakarta, Indonesia

Muhamad Rizqy Fadhillah^{1*}, Jamal Zaini¹, Andika C. Putra^{1,2},
Fathiyah Isbandiyah¹, Muammar Emir Ananta¹, Ginindha Izzati Sabila¹

1. Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.
2. Fakultas Kedokteran, Universitas Yarsi

*Korespondensi : rizqyfadhillah354@gmail.com

ABSTRAK

Introduksi: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang masih menjadi permasalahan serius di dunia. Meskipun presentasi klinis utama COVID-19 adalah gejala respirasi, manifestasi gastrointestinal seperti nyeri perut dan diare dapat ditemukan sebagai satu-satunya presentasi dari penyakit ini. Swab anal dapat dilakukan untuk penegakan diagnosis COVID-19 dengan presentasi gastrointestinal. Akan tetapi, perannya dalam diagnosis COVID-19 masih belum diketahui secara pasti.

Laporan kasus: Laporan kasus ini membahas seorang pasien dewasa yang datang dengan keluhan gastrointestinal tanpa adanya gejala respirasi. Kemudian pasien ini terkonfirmasi COVID-19 melalui pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) pada sampel swab nasofaring dan swab anal.

Diskusi: COVID-19 dapat ditandai dengan berbagai gejala dari sistem organ tubuh apapun, salah satunya adalah gejala gastrointestinal. Swab anal menjadi sampel yang cukup representatif dalam membantu penegakan diagnosis COVID-19 dengan gejala gastrointestinal.

Kesimpulan: Di tengah pandemi ini, presentasi gastrointestinal tanpa gejala respirasi perlu dipertimbangkan sebagai presentasi klinis atipikal dari COVID-19. Hal ini menuntut kehati-hatian tenaga kesehatan untuk menghindari misdiagnosis COVID-19 dengan menggunakan pengambilan sampel dari organ lain seperti swab anal.

Kata Kunci : diagnosis; COVID-19; SARS-CoV-2; gejala gastrointestinal; swab anal

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease that still poses a serious problem globally. Although COVID-19 patients mainly present respiratory symptoms, gastrointestinal manifestations such as abdominal pain and diarrhea can be the only presenting symptoms of COVID-19. Anal swab is a potential test to help diagnose COVID-19 with gastrointestinal presentations. However, the role of anal swab in diagnosing COVID-19 is still uncertain.

Case Report: This case report illustrates a patient presenting with gastrointestinal complaints without respiratory symptoms. The patient was later confirmed to be positive for COVID-19 by Polymerase Chain Reaction (PCR) on nasopharyngeal and anal swab samples.

Discussion: COVID-19 can manifest in many organs of the body and causes various symptoms, some of which are gastrointestinal symptoms. Anal swab is a representative sample to help diagnose COVID-19 presenting with only gastrointestinal symptoms.

Conclusion: During the COVID-19 pandemic, gastrointestinal presentation without respiratory symptoms must be considered as an atypical presentation of COVID-19. This require healthcare workers to be more alert in preventing misdiagnosis of COVID-19 by utilizing other sampling methods such as anal swab.

Keywords: diagnosis; COVID-19; SARS-CoV-2; gastrointestinal symptom; anal swab

PENDAHULUAN

Pada bulan Desember 2019 di Wuhan, muncul wabah pneumonia baru yang kemudian dikenal sebagai *Corona Virus Disease-19* (COVID-19). Penyakit ini disebabkan oleh suatu strain baru dari virus Corona yang diidentifikasi sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome- Corona Virus-2* (SARS-CoV2). COVID-19 telah menyebar luas di seluruh dunia dan dinyatakan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) pada tanggal 11 Maret 2020¹. Berdasarkan data WHO per bulan agustus 2021, penyakit ini telah mencapai 206 juta kasus dan menyebabkan 4.4 juta kematian di dunia². Di bulan yang sama, kasus COVID-19 di Indonesia tercatat hampir mencapai 4 juta kasus.³

Keluhan yang khas dari pasien COVID-19 adalah sesak napas, batuk, atau demam⁴. Namun, penyakit ini dijuluki sebagai *great imitator* karena kemampuannya untuk bermanifestasi pada berbagai sistem organ, salah satunya adalah sistem gastrointestinal (GI)⁵. Manifestasi GI yang sering dilaporkan meliputi diare, mual, muntah, dan nyeri perut⁴. Manifestasi GI termasuk presentasi atipikal dari COVID-19 dengan prevalensi yang bervariasi antar penelitian. Penelitian oleh Pan *et al* di Hubei menemukan bahwa hanya 3% dari pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 datang dengan manifestasi GI tanpa memiliki gejala respiratorik⁶. Di samping itu, Cheung *et al*⁷ menemukan bahwa gejala GI lebih banyak terjadi pada COVID-19 presentasi berat (17,1%) dibandingkan COVID-19 ringan-sedang (11,8%). Walaupun presentasi klinis hanya GI bersifat langka,

kecurigaan diagnosis COVID-19 perlu ditingkatkan pada presentasi klinis tersebut di era pandemi ini.

Spesimen pemeriksaan PCR, selain dapat diperoleh melalui nasofaring, dapat juga diperoleh melalui swab anal. Walaupun demikian, peranan swab anal masih belum diketahui secara pasti.

Pada laporan kasus ini, kami melaporkan seorang pasien COVID-19 yang datang dengan presentasi GI tanpa gejala respiratorik di Rumah Sakit Pusat Rujukan COVID-19 Nasional, Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan (RSUP Persahabatan), yang kemudian dikonfirmasi COVID-19 melalui pemeriksaan PCR pada sampel swab anal.

DESKRIPSI KASUS

Seorang laki-laki, karyawan swasta, berusia 27 tahun datang ke instalasi gawat darurat (IGD) Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan dengan keluhan nyeri perut, demam, buang air besar yang cair, mual dan muntah sejak 1 hari yang lalu. Nyeri perut dirasakan menetap dan muncul di sekitar periumbilikus dan menjalar hingga ke epigastrium. Nyeri tidak dirasakan memberat saat beraktivitas dan tidak membaik meskipun beristirahat. Selain itu, nyeri perut tidak dirasakan dengan rasa terbakar di dada, rasa begah, maupun nyeri saat menelan. Keluhan respirasi seperti sesak atau batuk disangkal. Pasien juga menyangkal adanya keluhan pada bagian tubuh lain seperti nyeri kepala, atalgia, nyeri retroorbital, pucat, maupun bercak-bercak di tubuh. Pasien tidak mengalami gangguan nafsu makan maupun gangguan berkemih.

Riwayat pengobatan dan penyakit dahulu pasien tidak diketahui dan tidak memiliki riwayat penyakit saluran cerna sebelumnya, seperti gejala GERD atau gastritis. Riwayat keluarga dengan keluhan serupa disangkal. Namun, beberapa kasus COVID-19 transmisi lokal ditemukan di sekitar tempat tinggalnya dengan riwayat paparan yang tidak diketahui.

Pada pemeriksaan fisik, pasien sadar penuh dan tampak lemas. Tanda vital pasien meliputi sebagai berikut: temperatur 38°C, nadi 98x/menit, frekuensi napas 20x/menit, tekanan darah 100/84 mmHg, dan SpO₂ 97% tanpa suplementasi oksigen. Tidak ada temuan bermakna pada pemeriksaan paru. Nyeri perut tidak diperberat dengan penekanan. Pada palpasi abdomen, abdomen teraba supel dan tidak nyeri, serta hepar dan limpa dalam batas normal. Pada pemeriksaan fisik lainnya, tidak ditemukan adanya abnormalitas.

Pemeriksaan laboratorium inisial menunjukkan pasien tidak anemia (Hemoglobin 13.4 g/dl, hematokrit 39.9%, eritrosit 4.7 juta/ul), trombosit dalam batas normal (345.000/ul), leukosit yang sedikit meningkat (10.800/ul), elektrolit, fungsi hati serta ginjal baik. Akan tetapi, terdapat peningkatan kadar *D-Dimer*, *C-reactive protein* (CRP), dan *procalcitonin* (PCT). Pasien kemudian dinyatakan terkonfirmasi COVID-19 melalui pemeriksaan RT-PCR yang diambil melalui swab nasofaring dan swab anal (**Tabel 1**). Pada pemeriksaan foto toraks tidak ditemukan adanya kelainan (**Gambar 1**).

Pasien kemudian pindah ke ruang isolasi untuk mendapatkan perawatan. Pasien kemudian dirawat sesuai dengan standar tata laksana COVID-19 nasional di Indonesia, meliputi suplementasi O₂ 2 liter per menit dengan nasal kanul, omeprazole 20 mg p.o. o.d, ondansentron 4 mg i.v. t.i.d, parasetamol p.o 500 mg t.i.d, enoxaparin 40 mg sc bid, favipiravir p.o *loading dose* 1600 mg yang

dilanjutkan 600 mg bid selama 5 hari, serta azitromisin 500 p.o o.d.



(a) (b)
Gambar 1. Foto toraks pasien (a) saat admisi di (b) hari ke-7 perawatan

Tabel 1. Hasil pemeriksaan laboratorium

Data Laboratorium	Hari 1	Hari 7	Hari 8	Hari 14
Hb (g/dl)	13.5	11.7	12.2	12.4
Ht (%)	39.5	34.6	37.2	37.4
Leu (10 ³ /ul)	11.9	7.9	6.08	7.00
Tromb (10 ³ /ul)	346	232	246	250
NLR	6.16	7.19	3.67	3.50
SGOT (U/L)	37	-	-	-
SGPT (U/L)	24	-	-	-
Ureum (mg/dl)	93	-	-	27
Cr (mg/dl)	2.9	-	-	1.1
CRP (mg/dl)	119	4.80	-	N/A
PCT (ng/ml)	1.73	0.08	-	N/A
<i>D-Dimer</i> (Âµg/L)	5670	3580	-	2170
RT-PCR Swab Nasofaring	+	-	N/A	+
RT-PCR Swab Anal	+	N/A	N/A	+

Pada hari ke-7 perawatan, keluhan dirasakan mulai membaik, tetapi pasien mengeluh masih lemas. Pemeriksaan tanda vital pasien dalam batas normal. Hasil lab terbaru menunjukkan pasien anemis dengan leukosit dan trombosit yang normal dengan penurunan kadar CRP dan PCT pasien. Di hari yang sama, pemeriksaan RT-PCR melalui swab nasofaring kembali diulang dengan hasil negatif. Mengingat kondisi pasien yang belum membaik, tata laksana kembali dilanjutkan. Pada hari ke-8, *D-Dimer* tercatat menurun dibanding hari sebelumnya, meski tetap tinggi kadarnya.

Pada hari ke-14 perawatan, keluhan nyeri perut dirasakan sudah tidak ada tanpa ada gejala lainnya. Tanda vital dalam batas normal. Hasil lab rutin menunjukkan perbaikan. Hasil pemeriksaan RT-PCR dengan swab nasofaring dan anal, kembali menunjukkan hasil positif. Pasien kemudian dipulangkan dan datang kontrol pada hari ke-21 untuk pemeriksaan RT-PCR dengan swab anal dan nasofaring, hasil negatif. Kemudian dipulangkan dan datang kontrol pada hari ke-21 untuk pemeriksaan RT-PCR dengan swab anal dan nasofaring dengan hasil negatif.

PEMBAHASAN

Presentasi COVID-19 yang tipikal adalah gejala demam disertai dengan keluhan respirasi, seperti batuk kering dan sesak napas. Manifestasi gastrointestinal tanpa manifestasi respiratorik pada pasien COVID-19 dilaporkan dalam studi sebelumnya meskipun dengan frekuensi yang jarang^{6,8-10}. Keluhan nyeri perut pada pasien ini diketahui sebagai manifestasi gastrointestinal yang jarang ditemui dan dilaporkan dalam beberapa studi kasus.^{11,12} Pan *et al.*, melaporkan 2 dari 103 pasien COVID-19 memiliki keluhan nyeri perut⁶.

Manifestasi gastrointestinal, secara patofisiologi, terjadi karena ekspresi protein ACE-2 yang juga ditemukan pada jaringan epitel intestinal. Protein ACE-2 di usus diketahui meregulasi absorpsi triptofan yang penting dalam ekspresi antimikroba. Adanya pengikatan COVID-19 pada reseptor ACE-2 diduga menyebabkan penurunan reseptor bebas di jaringan usus serta menurunkan absorpsi triptofan yang mengganggu keseimbangan mikroflora usus dan menyebabkan malabsorpsi. Cedera langsung pada epitel usus dan *gut-lung-axis* juga diketahui berperan penting dalam munculnya manifestasi gastrointestinal pada pasien COVID-19¹³.

Diagnosis COVID-19 ditegakkan melalui pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dengan spesimen yang diambil dari swab nasofaring. Selain itu, pemeriksaan PCR dengan swab anal juga dapat dilakukan dengan melakukan swab untuk mengambil spesimen dari anus pasien¹⁴.

Teknik pengerjaan swab anal pada pasien COVID-19 hampir sama dengan swab anal pada umumnya.¹⁵ Pengambilan spesimen dikerjakan dengan cara memasukkan stik swab ke dalam anus dengan panjang kurang lebih 3-5 cm. Setelah masuk, stik diputar sebanyak 360° dan kemudian ditunggu selama 20 detik. Untuk mempermudah insersi, stik bisa dibasahi dengan larutan fisiologis seperti NaCl 0,9%.¹⁶

Pemeriksaan ini didasari atas patofisiologi dari infeksi SARS-CoV2 yang diduga dapat mengalami *shedding* pada rute fekal oral¹⁴ dan telah dibuktikan dengan ditemukannya RNA virus ini pada sampel feses dengan metode *whole genome sequencing*^{17,18}. Hal ini dapat dijelaskan karena protein ACE-2 banyak diekspresikan oleh sel-sel glandular pada epitel gaster, duodenum, dan rektum sehingga mendukung masuknya partikel virus pada sel tersebut¹⁹.

Pada pasien ini, kami melakukan dua seri swab anal dengan tiga seri swab

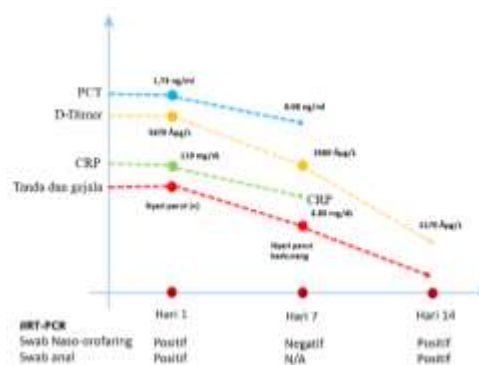
nasofaring selama masa perawatan pasien. Pada pemeriksaan hari ke-1, ke-14, serta hari ke-21 pada saat kunjungan ulang, hasil RT-PCR pada kedua spesimen konsisten sama. Swab anal diketahui memiliki performa yang baik dalam studi terdahulu. Bwire *et al*²⁰ melaporkan swab anal memiliki *positivity rate* (PR) yang lebih tinggi dibandingkan PCR dengan swab nasofaring (45,5%; IK95% 31,2%-59,7%). Lebih lanjut, pada studi di Rumah Sakit Umum Pusat Rujukan Nasional Cipto Mangunkusumo, swab anal diketahui memiliki spesifisitas yang baik (93,8%). Walau demikian, swab anal tidak dapat dijadikan sebagai modalitas skrining karena sensitivitas yang rendah (36,75%). Selain itu, akurasi swab anal konsisten pada pasien dengan atau tanpa gejala gastrointestinal. Meskipun memiliki spesifisitas yang baik, hubungan pengambilan sampel swab anal dengan akurasi diagnosis masih belum jelas¹⁶.

Hal yang menarik pada kasus ini adalah pasien hanya mengeluh nyeri perut dengan hasil pemeriksaan swab anal positif. Keluhan nyeri perut dapat menjadi keluhan awal atau keluhan satu-satunya pada pasien COVID-19, meski jarang ditemukan⁶. Walaupun belum diketahui secara pasti bagaimana proses *viral shedding* dari SARS-CoV-2, saluran cerna dapat menjadi sumber replikasi virus tanpa harus melibatkan sistem respirasi.

Pada studi ini, hasil swab anal terdeteksi positif hingga hari ke-14 perawatan. Kasus kami sesuai dengan studi Zhao *et al.* yang menyimpulkan bahwa RNA SARS-CoV₂ pada feses pasien COVID-19 dapat dideteksi hingga 7 minggu lamanya²¹ dan dapat menetap beberapa hari hingga hasil swab nasofaring negatif²².

Swab anal juga bermanfaat untuk memprediksi prognosis pasien COVID-19. Luaran yang buruk pada COVID-19 berat dapat diprediksi dengan melihat jumlah *viral load*. Selain itu, swab anal juga merupakan indikator yang baik dalam memprediksi waktu

discharge pasien^{23,24}. Pasien ini memiliki manifestasi yang aktif, marka inflamasi yang tinggi, serta swab anal positif pada awal admisi. Selama masa perawatan, klinis dan marka inflamasi membaik, serta pada hari ke-21 keluhan pasien hilang dengan swab anal yang sudah negatif (**Gambar 2**).



Gambar 2. Hubungan perubahan hasil RT-PCR selama masa perawatan terhadap perubahan klinis, marka inflamasi, dan *D-Dimer*

Marka inflamasi seperti CRP²⁵, PCT²⁶, serta *D-Dimer*²⁷, diketahui merupakan salah satu pemeriksaan lab yang bermanfaat untuk menilai prognosis pasien. Adanya tren perbaikan klinis dan penurunan marka inflamasi serta *D-Dimer* bersamaan dengan swab anal yang negatif saat kunjungan ulang menandakan swab anal berpotensi untuk membantu dalam memprediksi luaran pasien.

KESIMPULAN

Ditengah pandemi COVID-19 ini, presentasi klinis atipikal seperti keluhan gastrointestinal, menuntut tenaga kesehatan untuk lebih berhati-hati dan memanfaatkan lokasi pengambilan sampel lainnya seperti swab anal demi menghindari misdiagnosis. Selain itu, swab anal juga dapat membantu dalam memprediksi prognosis pasien lebih dini

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami bersyukur terhadap staf Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia yang telah memberikan dukungan dalam penatalaksanaan pasien dan penulisan laporan kasus ini. Lebih lanjut, kami turut bersyukur atas kerja sama semua staf rumah sakit baik tenaga kesehatan maupun nonkesehatan yang sudah berjuang keras dalam penatalaksanaan pasien hingga kondisinya membaik dan pulang dengan kondisi sehat.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Archived: WHO timeline–COVID-19 [Internet]. 2020 Apr 27 [cited 2021 Jun 15]. Available from <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
2. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 15-17 august. 2021.
3. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) Indonesia dashboard [Internet]. 2021 Aug 23 [cited 2021 Jun 24]. Available from <https://covid19.who.int/region/searo/country/id>
4. Cha HM, Rugeiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2020 May 21;26(19):2323-32.
5. Syam AF. Gastrointestinal disorders in COVID-19 patients: a great imitator. *Med J Indones*. 2012;1:1-4.
6. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yang J, et al. clincial characteristics of covid-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *The American College of Gastroenterology*. 2020;115:766-73.
7. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159:81-95.
8. Liu K, Fang Y, Liu W, Wang M, Ma J, Xiao W, et. Al. Clinical characteristic of novel coronavirus cases in tertiary hospital in Hubei Province. *Chinese Medical Journal* 2020;133(9).
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
10. 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. *Lancet*. 2020;395:507–513.
11. Walpole SC, McHugh R, Samuel J, Schmid ML. COVID-19 presenting as severe, persistent abdominal pain and causing late respiratory compromise in a 33-year-old man. *BMJ Case Rep*. 2020;13(6):e236030.
12. Amaral LT, Brito VM, Beraldo GL, Fonsenca EK, Yokoo P, Talans A, et al. Abdominal symptoms as initial manifestation of COVID-19: a case series. *einstein (São Paulo)*. 2020;18:eRC5831.
13. Suryana DK, Simadibrata M, Renaldi K. Impact of COVID-19 on the gut: A review of the manifestations, pathology, management, and challenges. *Indones J Intern Med*. 2021;53(1):p96-104.
14. Abdullah M, Sudrajat DG, Muzellina VN, Kurniawan J, Rizka A, Utari AP, et al. The value of anal swab RT-PCR for COVID-19 Diagnosis in adult indonesian patients. *BMJ Open Gastro*. 2021; 8:e000590. doi:10.1136/bmjgast-2020-000590.
15. Dube MRS, Rounge TB, Fitzpatrick M, Christiansen IK, Ambur OH, Lagstroöm S, et al. Self-collected and clinician-collected anal swabs show modest agreement for HPV genotyping. *PLoS ONE*. 2021; 16(4): e0250426. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250426>
16. Wu J, Liu J, Li S, Peng Z, Xiao Z, Wang X, et al. Detection and analysis of nucleic acid in various biological samples of COVID-19

- patients. *Travel med infect dis.* 2020; 37: 101673.
17. Vetter P, Vu DL, Huillier AG, Schibler M, Kaiser L, Jacquieroz F. Clinical features of covid-19. *BMJ.* 2020; 369:m1470.
 18. Papoutsis A, Borody T, Dolai S, Daniels J, Steinberg S, Barrows B, et al. Detection of SARS-CoV-2 from patient fecal samples by whole genome sequencing. *Gut Pathog.* 2021;13;7.
 19. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV2. *Gastroenterol.* 2020; 158 (6): 1831-33.
 20. Bwire GM, Majigo MV, Njiro BJ, Mawazo A. detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: A systematic review and meta-analysis. *J Med Viral.* 2020; 1-7.
 21. Zhao F, Yang Y, Wang Z, Li L, Liu L, Liu Y. The time sequences of respiratory and rectal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019. *Gastroenterology.* 2020;159:p1158-6.
 22. Kipkorir, V., Cheruiyot, I., Ngure, B., Misiani, M. and Munguti, J. Prolonged SARS-CoV-2 RNA detection in anal/rectal swabs and stool specimens in COVID-19 patients after negative conversion in nasopharyngeal RT-PCR test. *J Med Virol.* 2020;92:2328-31.
 23. Li H, Ren L, Zhang L, Wang Y, Guo L, Wang C, et al. high anal swab viral load predisposes adverse clinical outcomes in severe COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):2707-14.
 24. Sun M, Guo D, Zhang J, Zhang J, Teng HF, Xia J, et al. Anal swab as the potentially optimal specimen for SARS-CoV-2 detection to evaluate the hospital discharge of COVID-19 patients. *Future microbiol.* 2020;10.2217/fmb-2020-0090.
 25. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(11):2409-2411. doi:10.1002/jmv.26097
 26. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106051.
 27. Du W, Zhang Y, Yu Y, Zhang R. D-dimer levels is associated with severe COVID-19 infections: A meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;00:e14031.