



Hubungan Kadar D-Dimer dengan Mortalitas pada Penderita COVID-19

Fadhil Ilham Anfarisa¹, Evi Liliek Wulandari², Frieska Dyanneza³

Affiliation:

1. Program Studi S1 Kedokteran
Universitas Sebelas Maret
2. Departemen Ilmu Penyakit
Dalam RS UNS Surakarta
3. Rumah Sakit Universitas
Sebelas Maret

Correspondence:

Fadhil Ilham Anfarisa,
Fadhililhama@student.uns.ac.id,
Program Studi S1 Kedokteran
Universitas Sebelas Maret

Received: 03/09/2023

Accepted: 23/10/2023

Published: 31/10/2023

ABSTRACT

Introduction: Several studies have suggested that elevated circulating blood levels of D-dimer in COVID-19 patients may be associated with a poor prognosis. This is associated with the presence of coagulation abnormalities in patients with COVID-19. This study aims to determine whether there is a relationship between D-dimer levels and mortality in patients with COVID-19 at Sebelas Maret University Hospital.

Methods: This research method is in the form of an analytical retrospective observational study with a cross-sectional design with research subjects with COVID-19 at Sebelas Maret University Hospital, divided based on D-dimer levels at admission and seen the final results. The data will be processed using the Chi-Square test.

Results: 318 research subjects had passed the inclusion and exclusion criteria. After the data was processed using the Chi-Square test, the results were $p = 0.001$ (significant) with the value of Contingency Coefficient 0,290.

Conclusion: There is relation between D-dimer level and mortality in COVID-19 patient at Sebelas Maret University Hospital

Keywords: COVID-19; D-dimer; mortality

ABSTRAK

Pendahuluan: Beberapa penelitian menyebutkan bahwa peningkatan kadar D-dimer di sirkulasi darah pada pasien COVID-19 dapat diasosiasikan dengan prognosis buruk, hal ini dikaitkan dengan adanya kelainan koagulasi pada pasien dengan COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar D-dimer dengan mortalitas pada penderita COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret.

Metode: Metode penelitian ini berupa penelitian analitik observasional secara retrospektif dengan desain *cross-sectional* dengan subjek penelitian penderita COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret yang dibagi berdasarkan kadar D-dimer saat admisi dan dilihat hasil akhirnya. Data akan diolah menggunakan uji Chi-Square.

Hasil: Didapatkan sebanyak 318 subjek penelitian yang telah melewati kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah data diolah menggunakan uji Chi-Square didapatkan hasil $p=0.001$ (signifikan) dengan besar *Contingency Coefficient* 0,290

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara kadar D-dimer dengan mortalitas pada penderita COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret.

Kata Kunci: COVID-19; D-dimer; mortalitas



Creative Commons Attribution 4.0
International (CC BY 4.0)



PENDAHULUAN

Penyakit Coronavirus (COVID-19) disebabkan oleh 2019-nCoV/SARS-CoV-2, yaitu *Novel Coronavirus β* dari grup 2B. Penyakit ini memiliki gejala yang beragam dari infeksi saluran napas ringan sampai berat seperti pada *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS). Gejala klinis pada COVID-19 umumnya berupa demam, tenggorokan kering, batuk. Pada beberapa pasien dapat berlanjut menjadi pneumonia, gagal napas, juga kematian [1]. Sering juga ditemukan koagulasi yang abnormal pada pasien COVID-19, seperti meningkatnya kadar fibrinogen dan juga D-dimer [2].

Per 10 September 2021 di dunia, telah tercatat sebanyak 223.022.538 kasus terkonfirmasi COVID-19, serta dari kasus tersebut ditemukan kasus yang berakhir mortalitas sebanyak 4.602.882 kasus. Kasus yang ditemukan di Indonesia secara total sebanyak 4.158.731 kasus yang terkonfirmasi COVID-19 dengan kasus yang berakhir dengan mortalitas dari penderita sebanyak 138.431 kasus [3].

D-dimer merupakan sebuah marker tidak langsung terhadap koagulasi aktif dan pembentukan trombin. D-dimer dilepas saat plasmin, sebuah enzim fibrinolitik, memotong fibrin untuk mendegradasi gumpalan darah dan merepresentasikan proses trombotik endovascular [4].

Penelitian yang dilakukan pada *Community Acquired Pneumonia* (CAP) dan juga Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) menemukan adanya peningkatan kadar D-dimer pada beberapa kasus berat dan dapat digunakan sebagai biomarker prognosis, dan D-dimer $> 1 \mu\text{g/ml}$ merupakan salah satu faktor risiko mortalitas pada pasien dewasa dengan COVID-19 [5]. Kadar D-dimer yang tinggi saat pasien awal masuk digunakan sebagai pengukur prognosis pada pasien COVID-19 di Wuhan. Pasien dengan kadar D-dimer $\geq 2,0 \mu\text{g/ml}$ memiliki insidensi mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang kadarnya $< 2,0 \mu\text{g/ml}$. D-dimer juga dapat membedakan pasien yang memiliki progresi penyakit sedang sampai ke tahap lanjutan pada 75 pasien dari Cina. Perubahan kadar D-dimer yang dinamis juga menjadi petunjuk prognosis buruk pada 276 pasien di Cina [6].

Penelitian menyebutkan bahwa peningkatan D-dimer di sirkulasi darah pada pasien COVID-19 dapat diasosiasikan dengan kematian. Hal ini menunjukkan bahwa adanya kelainan koagulasi pada pasien dengan COVID-19. Pada penelitian autopsi pasien COVID-19 ditemukan adanya fibrin dalam pembuluh darah kecil dan kapiler serta adanya simpanan fibrin pada ekstraseluler [7].

Maka penelitian ini dilakukan untuk melihat apakah terdapat hubungan kadar D-dimer pada penderita COVID-19 dengan mortalitas di Rumah Sakit UNS. Penelitian ini mengambil waktu selama 6 bulan dari Desember 2020 sampai dengan Mei 2021, karena di Indonesia berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan, khususnya di Jawa Tengah dilihat adanya peningkatan kasus serta angka kematian sejak bulan Desember [8].

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional secara retrospektif dengan desain *cross-sectional* dan telah terdaftar dengan nomor etik 1.088 / XII / HREC/ 2021. Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret yang berlokasi di Jl. A. Yani No.200, Dusun II, Makamhaji, Kec. Kartasura, Kabupaten Sukoharjo, Jawa Tengah.

Subjek yang digunakan dalam penelitian ini adalah penderita konfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret dalam rentan waktu bulan Desember 2020 hingga Mei 2021 yang memenuhi kriteria inklusi yaitu, penderita dewasa berusia 18 tahun keatas, penderita

dengan diagnosis positif COVID-19, penderita yang memiliki data hasil pemeriksaan D-dimer dalam rekam medis. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu, penderita hamil saat perawatan, penderita COVID-19 yang baru saja menjalankan operasi besar dalam 1 minggu, data tidak lengkap.

Teknik sampling yang digunakan berupa *total sampling* dan sampel yang dianalisis sebanyak 318 orang. Variabel bebas pada penelitian ini adalah kadar D-dimer. Variabel terikat adalah mortalitas penderita COVID-19.

Penelitian ini menggunakan analisis data univariat dan bivariat. Analisis univariat ditunjukkan untuk mendeskripsikan karakteristik sampel berupa usia, jenis kelamin, hasil pemeriksaan kadar D-dimer, dan jumlah kasus mortalitas akibat COVID-19. Analisis bivariat untuk mengetahui hubungan dua variabel menggunakan uji statistik *Pearson Chi-Square*. Untuk mengetahui besarnya hubungan dua variabel akan dilihat berdasarkan *Contingency Coefficient*.

HASIL

A. Pelaksanaan penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RS UNS. Subjek penelitian ini adalah seluruh penderita COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data hasil penelitian ini diambil dari rekam medis penderita COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret pada bulan Desember 2020 hingga bulan Mei 2021. Pengambilan data dilakukan dari tanggal 15 Desember hingga 31 Desember 2021.

1. Karakteristik responden

Penelitian ini menggunakan teknik *total sampling*, artinya semua penderita COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret yang memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi menjadi subjek penelitian. Jumlah subjek yang didapatkan pada penelitian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi adalah 318 orang.

Dari penelitian yang telah dilakukan, karakteristik responden dapat dilihat pada tabel. Hasil, menyajikan karakteristik data sampel penelitian dan temuan-temuan utama penelitian, serta data hasil analisis.

Tabel 1. Karakteristik Responden Berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Laki-laki	174	54,7
Perempuan	144	45,3

Berdasarkan tabel, responden berjenis kelamin laki-laki berjumlah 174 orang dan responden berjenis kelamin perempuan berjumlah 144 orang.

Tabel 2. Karakteristik Responden berdasarkan Usia

Usia (tahun)	Frekuensi (n)	Presentase (%)
18-59 tahun	211	66,4%
≥60 tahun	107	33,6%

Berdasarkan tabel 2, responden berusia 18-59 tahun berjumlah 211 orang dan responden dengan usia 60 tahun keatas ditemukan sebanyak 107 orang.

Tabel 3. Karakteristik Responden berdasarkan Mortalitas

Mortalitas	Frekuensi (n)	Presentase (%)
<i>Survive</i>	257	80,8%
<i>Non-Survive</i>	61	19,2%

Berdasarkan tabel 3, ditemukan sebanyak 257 responden menunjukkan *outcome survive* dan sebanyak 61 responden menunjukkan *outcome non-survive*.

Tabel 4. Karakteristik Responden berdasarkan kadar D-dimer

Kadar D-dimer (ng/ml)	Frekuensi (n)	Presentase (%)
<668	134	42,1%
≥668	184	57,9%

Berdasarkan tabel 4, ditemukan 134 responden memiliki kadar D-dimer <668 ng/ml dan 184 responden memiliki kadar D-dimer ≥668 ng/ml.

B. DATA HASIL ANALISIS

1. Analisis Univariat

a. Klasifikasi Kadar D-Dimer Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 5. Klasifikasi Kadar D-dimer berdasarkan Jenis Kelamin

		Jenis Kelamin		Total
		L	P	
Kadar D-Dimer	<668 ng/ml	72	62	134
	≥668 ng/ml	102	82	184
Total		174	144	318

Berdasarkan tabel 5, penderita dengan D-dimer ≥668 ng/ml lebih banyak, dengan jumlah 102 penderita laki-laki dan 82 penderita perempuan.

b. Klasifikasi Mortalitas Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 6. Klasifikasi Mortalitas berdasarkan Jenis Kelamin

		Jenis Kelamin		Total
		L	P	
Mortalitas	<i>Survive</i>	136	121	257
	<i>Non-survive</i>	38	23	61
Total		174	144	318

Berdasarkan tabel 6, penderita *survive* jauh lebih banyak dari penderita *non-survive*. Penderita *survive* terdiri dari 136 penderita laki-laki dan 121 penderita perempuan.

c. Klasifikasi Kadar D-dimer Berdasarkan Usia

Tabel.7. Klasifikasi Kadar D-dimer berdasarkan Usia

		Usia		Total
		18-59	≥60	
Kadar D-Dimer	<668 ng/ml	107	27	134
	≥668 ng/ml	104	80	184
Total		211	107	318

Berdasarkan tabel 7 pada kategori kadar D-dimer <668 ng/ml untuk usia 18-59 tahun ditemukan sebanyak 107 penderita, sementara untuk usia ≥60 ditemukan sebanyak 27 penderita. Untuk kadar D-dimer ≥668 ng/ml pada usia 18-59 tahun ditemukan sebanyak 104 penderita dan pada usia ≥60 ditemukan sebanyak 80 penderita.

d. Klasifikasi Mortalitas Berdasarkan Usia

Tabel 4.8 Klasifikasi Mortalitas berdasarkan Usia

		Usia		Total
		18-59	≥60	
Mortalitas	<i>Survive</i>	188	69	257
	<i>Non-Survive</i>	23	38	61
Total		211	107	318

Berdasarkan tabel 8 penderita *survive* lebih banyak dari *non-survive*, dimana pada usia 18-59 tahun terdapat 188 orang dengan hasil *survive* dan pada usia ≥60 terdapat 69 orang. Untuk *non-survive* ditemukan sebanyak 23 penderita pada usia 18-59 tahun dan 38 penderita pada usia ≥60.

e. Klasifikasi Kadar D-dimer Berdasarkan Mortalitas

Tabel 9. Klasifikasi Kadar D-dimer berdasarkan Mortalitas

		Mortalitas		Total
		<i>Survive</i>	<i>Non-Survive</i>	
Kadar D-Dimer	<668 ng/ml	127	7	134
	≥668 ng/ml	130	54	184
Total		257	61	318

Berdasarkan tabel 9 penderita *survive* lebih banyak dari *non-survive*, dengan perbandingan 127 penderita mempunyai kadar D-dimer <668 ng/ml dan 130 penderita memiliki kadar D-dimer \geq 668 ng/ml.

2. Analisis Bivariat

Hasil penelitian menggunakan *software* SPSS versi 25 mengenai pengaruh kadar D-dimer dengan mortalitas sebagai berikut:

Hasil uji normalitas *saphiro wilk* ditemukan sebesar $p < 0,05$ (tidak normal) sehingga dilanjutkan dengan uji non parametrik berupa uji *Chi Square*. Hasil uji *chi square* didapatkan sebesar $p = 0,001$ (signifikan) Untuk mengetahui besarnya hubungan dua variabel tersebut maka menggunakan *Contingency Coefficient* yang menunjukkan hasil sebesar 0,290, dimana untuk interpretasinya semakin dekat dengan angka satu maka hubungan dua variabel semakin dekat. Hasil tersebut menunjukkan bahwa terdapatnya hubungan antara kadar D-dimer penderita dengan mortalitas di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret Surakarta.

DISKUSI

Hubungan kadar D-dimer dengan mortalitas pada penderita COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan pandemi yang pertama kali ditemukan pada Desember 2019 yang menyebabkan peningkatan kasus pneumonia serta penyakit multiorgan. Penyakit ini disebabkan oleh *Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang berikatan dengan reseptor ACE2 [9].

SARS-Cov-2 memasuki sel host dengan cara protein *Spike* (s) yang berikatan dengan reseptor ACE2. Interaksi virus ini dengan reseptor ACE2 dapat menurunkan regulasi fungsi sistem inflamasi serta meningkatkan efek angiotensin 2 pada pasien [10]. Peningkatan kadar sitokin dan kemokin seperti IL-1 β , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF 2, TNF α ditemukan pada pasien dengan infeksi COVID-19 [11].

Hasil analisis pada penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara kadar D-dimer dengan mortalitas pada penderita COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret. Dimana ditemukan 127 penderita COVID-19 dengan kadar D-dimer <668 ng/ml memiliki *outcome survive* dan 7 orang *non-survive*. Pada penderita dengan kadar \geq 668 ng/ml ditemukan 130 *survive* serta 54 penderitanya memiliki *outcome non-survive*. Pasien dibagi menjadi kategori *survive* dan *non-survive*, terlihat adanya hubungan antara D-dimer dengan hasil akhir. Penderita dengan kadar D-dimer \geq 668 ng/ml memiliki lebih banyak *outcome non-survive* dibandingkan penderita dengan kadar D-dimer <668 ng/ml. Berdasarkan hasil analisa bivariat berupa uji *Chi-Square* ditemukan hubungan antara kadar D-dimer dengan mortalitas dimana ditemukan $p = 0,001$ dengan *Contingency Coefficient* dua variabel sebesar 0,290.

Kemungkinan yang menyebabkan peningkatan kadar D-dimer pada penderita COVID-19 adalah : (1) infeksi menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi, yang menyebabkan badai sitokin. Hal ini dapat menginduksi disfungsi sel endotelial, menyebabkan kerusakan sistem mikrovaskular, dan aktivasi abnormal sistem koagulasi, manifestasi patologis dari vaskulitis pembuluh kecil dan juga mikrotrombosis. (2) Beberapa penderita COVID-19 memiliki hipoxia, dan inflamasi dapat menyebabkan trombosis atau peningkatan konsumsi oksigen. Peningkatan kebutuhan oksigen saat hemodinamis abnormal, yang memicu jalur molekuler dan seluler yang mengarah ke trombosis. (3) Infeksi parah, atau inflamasi akut akibat sepsis juga dapat

mempengaruhi koagulasi darah, seperti peningkatan *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1) yang akan menghambat fibrinolisis dan meningkatkan trombosis [12].

Hipoxia juga telah didemonstrasikan dapat memicu aktivitas prokoagulan melalui upregulasi dari *hypoxia-inducible transcription factors* yang dapat memodulasi ekspresi dari faktor koagulasi dan fibrinolisis seperti *tissue factor pathway inhibitor*, TF, dan PAI-1. COVID-19 juga diasosiasikan dengan keadaan protrombotik, yang menyebabkan peningkatan resiko VTE. Peningkatan kadar D-dimer juga merefleksikan keadaan protrombotik ini. Beberapa kasus mendokumentasikan hubungan antara COVID-19 dan juga PE atau trombosis mikrovaskuler [13]. Hal ini yang menjadi faktor dan hubungan antara D-dimer dengan mortalitas.

Wanita dengan COVID-19 memiliki rasio hospitalisasi dan juga mortalitas yang lebih rendah dibandingkan pria. Pada penelitian oleh Dessie dan Zewotir Menunjukkan bahwa pria dapat menjadi faktor resiko mortalitas pada penderita COVID-19. Perbedaan pada sistem imun adaptif dan juga didapat telah dilaporkan. Contohnya pada sistem imun adaptif, pria memiliki jumlah sel T CD8+, sel T CD4+ yang lebih rendah serta produksi sel B yang berkurang dibandingkan pada wanita [14].

Dari hasil penelitian 7 penderita COVID-19 dengan kadar D-dimer <668 ng/ml memiliki hasil akhir meninggal. Hal ini dapat disebabkan karena adanya faktor resiko, seperti pada 4 dari 7 penderita yang meninggal berusia diatas 60 tahun. Penemuan ini dapat terjadi karena mudahnya terpapar infeksi dan juga manifestasi klinis yang parah pada penderita lanjut usia. Hal ini dapat dipengaruhi oleh karena proses penuaan fisiologis dan juga kerentanan serta komorbid yang berkontribusi terhadap penurunan fungsi tubuh sehingga menurunkan kapasitas interinsik dan juga ketahanan dalam melawan infeksi. Komorbid seperti penyakit kardiovaskular, hipertensi, dan diabetes yang sering terjadi pada lanjut usia juga berpengaruh terhadap hasil akhir yang buruk pada penderita COVID-19 [15].

Dilaporkan usia tua diasosiasikan dengan mortalitas MERS-CoV dan SARS. Alasan karena ini dapat terjadi akibat kondisi kronis yang berhubungan dengan usia dan/ atau penurunan kadar imun. Sebagai tambahan dari efek penuaan sel T CD4+, sel T CD8+, dan fungsi sel B. Penurunan sel T dan sel B yang berhubungan dengan usia ini diasosiasikan dengan berkurangnya respon terhadap infeksi virus seperti influenza dan produksi berlebih dari sitokin tipe 2 yang dapat mengarah ke respon imun pro-inflamasi yang semakin panjang sehingga berkontribusi pada hasil akhir yang buruk [14]. Penelitian oleh Tita-nwa *et al* Menunjukkan bahwa prevalensi peningkatan kadar D-dimer bertambah tinggi juga dengan usia. Hipotesis akan hal ini disebabkan karena keadaan pro-inflamasi ringan dan juga peningkatan derajat komorbiditas [16].

Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan penelitian, yaitu: Penelitian ini hanya mengambil kadar D-dimer penderita dalam satu waktu, yaitu : (a) saat admisi sehingga tidak jelas berapa lama penderita telah menderita COVID-19. Hal ini dapat menjadi perancu karena data yang diambil hanya satu waktu sehingga kadar D-dimer dapat bervariasi tergantung dari berapa lama penyakit telah terjadi, (b) Penelitian ini tidak mengategorikan penderita berdasarkan derajat keparahan penyakit saat data D-dimer diambil sehingga kadar D-dimer penderita saat diambil cukup variatif, (c) Penelitian ini tidak mengambil data komorbid yang merupakan faktor resiko terhadap mortalitas penderita COVID-19.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian dan analisa data ditemukan adanya hubungan antara kadar D-dimer dengan mortalitas pada penderita COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret berupa $p=0.001$ (signifikan) dengan besar Contingency Coefficient sebesar 0,290, sehingga H_0 dapat ditolak dan juga H_1 dapat diterima.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada Evi Liliek Wulandari, dr., Sp.PD., M.kes serta Frieska Dyanneza, dr., MPH sebagai pembimbing dalam penelitian ini yang telah memberikan kritik, saran, dan masukan dalam pelaksanaan penelitian. Terima kasih juga kepada program pendidikan S-1 Kedokteran, Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret atas bantuannya selama peneliti melakukan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singhanian N, Bansal S, Nimmatoori DP, Ejaz AA, McCullough PA, Singhanian G. Current Overview on Hypercoagulability in COVID-19. *Am J Cardiovasc Drugs* [Internet]. 2020;20(5):393–403. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00431-z>
2. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, Ahuja T, Amoroso N, Aphinyanaphongs Y, et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients with COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;(October):2539–47.
3. World Health Organization. Brazil: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. 2021 [cited 2021 Sep 11]. p. 1–5. Available from: <https://covid19.who.int/><https://covid19.who.int/region/sear/country/bd><https://covid19.who.int/region/sear/country/in><https://covid19.who.int/region/amro/country/br><https://covid19.who.int/region/euro/country/it>
4. Vidali S, Morosetti D, Cossu E, Luisi MLE, Pancani S, Semeraro V, et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *ERJ Open Res* [Internet]. 2020;6(2):00260–2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00260-2020>
5. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. *J Intensive Care*. 2020;8(1):1–11.
6. Schutgens RE. D-dimer in COVID-19: A Guide With Pitfalls. *HemaSphere*. 2020;4(4):e422.
7. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Vol. 136, Blood*. 2020. 489–500 p.
8. Komite Penanganan Covid-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional. Peta Sebaran | Covid19.go.id [Internet]. covid19.go.id - Peta Sebaran. 2021 [cited 2021 Sep 17]. p. 1–1. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
9. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(8):782–93.
10. Azer SA. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes New Infect* [Internet]. 2020;37(M):100738. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100738>
11. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* [Internet]. 2020;109(February):102433. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
12. He X, Yao F, Chen J, Wang Y, Fang X, Lin X, et al. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81300-w>
13. John C. Smulian Sonja A. Rasmussen MD MS. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-. *Ann Oncol*. 2020;(January):19–21.
14. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality - related risk factors of COVID - 19 : a systematic review and

- meta - analysis of 42 studies and 423 , 117 patients. BMC Infect Dis [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>
15. Bonanad C, García-blas S. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
 16. Tita-nwa F, Bos A, Adjei A, Ershler WB, Longo DL. NIH Public Access. 2011;22(1):20–3.