

Hubungan nilai D-dimer terhadap mortalitas pada pasien COVID-19 derajat berat di RSUD Dr.pirngadi Medan tahun 2020-2021

Fifi Nur Fateha¹, Hapsah²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

²Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Korespondensi: Fifinurfateha11@gmail.com, drhapsah@umsu.ac.id

Abstract Coronavirus is an infectious human disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). D-dimer affects the mortality rate of COVID-19 patients due to an impaired immune system and an excessive inflammatory process that leads to tissue damage, leading to death conditions. The increase in COVID-19 severity correlates with an elevation in D-dimer levels. Elevated D-dimer levels have become an important marker in monitoring the condition of severe COVID-19 patients, as they are associated with worse outcomes and increased mortality in severe COVID-19 cases. To determine the relationship between D-dimer levels and mortality in severe COVID-19 patients. This research used a descriptive and analytical study with a cross-sectional design to determine the correlation between D-dimer levels and mortality in severe/critical COVID-19 patients. Data were obtained from secondary sources of medical records of confirmed severe/critical COVID-19 patients at Dr. Pirngadi Regional General Hospital. There is a correlation between D-Dimer levels and mortality in confirmed severe COVID-19 patients with moderate severity. A significant association exists between elevated D-Dimer levels and mortality in confirmed COVID-19 patients with moderate severity. This study also indicated that there are more male COVID-19 patients compared to females. Older individuals (elderly) in this study, aged over 45 years, are more likely to be infected with COVID-19 compared to those under 45 years of age.

Keywords: COVID-19, severe cases, coagulation disorders, mortality, D-dimer levels

Abstrak. corona virus adalah penyakit infeksi pada manusia yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus-2 (SARS-CoV-2). D-dimer mempengaruhi mortalitas pasien COVID-19 hal ini terjadi karena ketidak seimbangan system imun lalu terjadi proses inflamasi yang berlebihan dan terjadinya badai sitokin yang mengakibatkan kerusakan jaringan yang luas sehingga jatuh pada kondisi kematian. Angka kematian COVID-19 derajat berat semakin meningkat akibat dari peningkatan D-dimer. Maka D-dimer dapat menjadi acuan pemeriksaan dalam melihat kondisi COVID-19 derajat berat agar dapat melihat outcome pada pasien COVID-19 derajat berat serta dapat menurunkan angka mortalitas COVID-19 derajat berat. Untuk mengetahui hubungan nilai D-dimer terhadap mortalitas pasien COVID-19 derajat berat. Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan desain cross-sectional untuk mengetahui hubungan nilai d-dimer dengan mortalitas pada pasien COVID-19 derajat berat/kritis. Data diambil dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang terkonfirmasi COVID-19 derajat berat/kritis di RSUD. Dr.pirngadi medan. Terdapat hubungan antara Nilai D-Dimer dengan Mortalitas pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan tingkat keparahan sedang. Terdapat hubungan antara nilai D-Dimer dengan mortalitas pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan tingkat keparahan sedang. Pada penelitian ini hal itu terbukti dari lebih banyaknya jumlah pasien COVID-19 dengan jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan. Seseorang yang berusia lanjut (lansia) dalam penelitian ini yaitu lebih dari 45 tahun berpotensi terinfeksi COVID-19 lebih besar dibandingkan seseorang dengan usia dibawah 45 tahun.

Kata kunci: COVID-19, derajat berat, gangguan koagulasi, mortalitas, nilai D-dimer

PENDAHULUAN

Pada tahun 2019 akhir dunia digemparkan dengan adanya wabah baru yakni berupa penyakit pneumonia yang tidak diketahui pasti penyebab dan sumber penularannya. Wabah ini bermula dari Wuhan, provinsi Hubei yang kemudian menyebar dengan cepat ke berbagai provinsi di Cina, bahkan juga menyebar di berbagai negara di dunia dalam kurun waktu yang sangat singkat yakni kurang dari satu bulan. Awalnya hanya terdapat 5 pasien yang terdiagnosa COVID-19. Sejak di akhir Desember hingga awal Januari 2020 kasus ini terus meningkat pesat. World Health Organization (WHO) mengumumkan nama penyakit ini Virus Corona Disease (COVID-19) yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2).^{1,2,3,4}

Dari World Health Organization melaporkan, terdapat lebih dari 600 ribu kasus dan 33 ribu lebih kematian diseluruh dunia dari tanggal 12 Maret 2020 hingga tanggal 29 Maret 2020. Pada tanggal 30 Agustus 2020 Amerika memiliki kasus terbanyak yaitu lebih dari 13 jt kasus. Sementara di Indonesia terdapat 1.528 kasus dengan positif COVID-19 dan 136 kasus kematian, sedangkan di Kota Medan terdapat 15.286 kasus yang sembuh dari COVID-19, dan 585 kasus yang meninggal, serta 613 kasus yang sembuh.^{5,6}

D-dimer merupakan molekul yang ditemukan dalam darah yang terbentuk dari hasil degradasi fibrin pada fibrinolysis. Peningkatan nilai D-dimer pada serum darah mengidentifikasi terjadi suatu proses koagulasi intravaskular dan menggambarkan keadaan hiperinflamasi dan prokoagulan. Pada pasien COVID-19 dengan derajat berat didapatkan peningkatan nilai D-dimer tertinggi yaitu mencapai 7.851 ng/mL. Pemeriksaan D-dimer dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) yang merupakan metode rujukan, penggumpalan (*agglutination latex*), mengukur kekeruhan kekebalan (*immunoturbidimetry*) dan imunofiltrasi.^{7,8}

Nilai D-dimer yang meningkat secara signifikan mempengaruhi mortalitas pasien COVID-19 dengan derajat berat. Akan tetapi pada pasien COVID-19 dengan derajat berat yang diberikan antikoagulan terbukti memiliki prognosis yang baik. Tingkat mortalitas pada pasien COVID-19 dengan derajat berat yang diberikan antikoagulan lebih rendah dibandingkan dengan pasien COVID-19 derajat berat yang tidak diberikan antikoagulan.⁷

Selain peningkatan nilai D-dimer pada pasien COVID-19 derajat berat juga ditemukan tanda klinis berupa pneumonia (demam, batuk, sesak nafas cepat, frekuensi nafas >30x/menit, distress pernapasan berat, serta adanya SpO₂ <93% pada udara ruangan). Pasien dengan COVID-19 derajat berat dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis membutuhkan alat penunjang untuk bertahan seperti ventilasi mekanik atau terapi

vasopressor.⁹Berdasarkan survey pendahuluan yang dilakukan peneliti di RSUD Dr.pirngadi Kota Medan jumlah data penderita COVID-19 secara keseluruhan pada periode januari-desember 2020 sebanyak 589 penderita, sedangkan pada periode januari-desember 2021 sebanyak 1218 penderita. Jika di khususkan COVID-19 derajat berat didapati jumlah keseluruhan pasien COVID-19 derajat berat adalah pada periode 2020 berjumlah 101 penderita sedangkan periode 2021 berjumlah 120 penderita. (Rekam Medik RSUD Dr.pirngadi medan).

Berdasarkan uraian diatas, dapat disimpulkan penulis mencoba untuk meneliti masalah mengenai seberapa besar hubungan nilai D-dimer terhadap mortalitas pada pasien COVID-19 derajat berat/kritis di RSUD Dr.pirngadi kota medan.

METHOD

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik dengan desain *cross-sectional* untuk mengetahui hubungan nilai d-dimer dengan mortalitas pada pasien COVID-19 derajat berat. Data diambil dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis. Populasi dari penelitian ini yaitu Pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap dengan derajat berat di RSUD. Dr. pirngadi medan periode 2020-2021 serta sesuai kriteria inklusi.

HASIL

Table 1. Hasil Distribusi Frekuensi Variabel

Tabel Variabel		n	%
Derajat	Berat	70	100
	Normal/Meningkat	11	15.7
Mortalitas	Meningkat	59	84.3
	Exit	43	61.4
	Stabil	27	38.6
Total		70	100.0

Berdasarkan tabel diatas diperoleh informasi bahwa semua responden memiliki derajat berat yaitu sebanyak 70 responden dengan presentase 100. Sedangkan pada normal/tidak normal diperoleh informasi bahwa responden dengan kriteria normal sebanyak 11 responden (15.7%), dan responden dengan kriteria tidak normal sebanyak 59 responden (84.3%). Pada mortalitas diperoleh informasi bahwa 43 responden memiliki kriteria exit dengan presentase 61.4% dan 27 responden memiliki kriteria stabil dengan presentase 38.6%. Selain menggunakan distribusi frekuensi, statistika deskriptif juga bisa menggunakan nilai mean, minimum, maksimum dan standar deviasi.

Berikut merupakan hasil dari statistika deskriptif

Descriptive Statistics					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Nilai d-dimer	70	270	10000	2778.20	2797.243
Valid N (listwise)	70				

Berdasarkan tabel diatas diperoleh informasi bahwa nilai minimum sebesar 270, dan nilai maksimum sebesar 10000. Selain itu nilai mean sebesar 2778.20 dengan standar deviasi sebesar 2797.243, nilai standar deviasi lebih besar daripada mean artinya data pada d-dimer beragam.

Table 2. uji korelasi

Koefisien Korelasi	Keputusan
0.00-0.199	Sangat Rendah
0.20-0.399	Rendah
0.40-0.599	Sedang
0.60-0.799	Kuat
0.80-1	Sangat Kuat

Selain itu, pada korelasi juga terdapat nilai koefisien korelasi. Koefisien korelasi adalah pengukuran statistik kovarian atau asosiasi antara dua variabel yang besarnya berkisar antara -1 s/d +1. Jika koefisien korelasi positif, maka kedua variabel memiliki hubungan searah, namun jika bernilai negatif maka kedua variabel memiliki hubungan terbalik. Berikut merupakan nilai dari koefisien korelasi.

Table 5. uji hipotesis

Hubungan	Sig.	Koefisien Korelasi
Nilai D-Dimer dengan Mortalitas	0.000	-0.522

Berdasarkan tabel diatas, diperoleh informasi bahwa pada hubungan Nilai D-Dimer dengan Mortalitas diperoleh nilai signifikansi sebesar 0.000 nilai tersebut < 0.05 maka H_0 ditolak dan H_1 diterima, yang artinya terdapat hubungan antara Nilai D-Dimer dengan Mortalitas. Pada angka koefisien korelasi sebesar 0.522, artinya tingkat keeratan hubungan (korelasi) antara variabel Nilai D-Dimer dengan Mortalitas adalah sebesar 0.522 atau masuk

dalam kriteria sedang. Nilai korelasi negative, artinya semakin tinggi nilai $d-dm$ ier maka mortalitas akan semakin tinggi.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, data yang digunakan berasal dari 70 responden pasien terkonfirmasi COVID-19 derajat berat/kritis di RSUD. Dr. Pirngadi Medan. Jenis kelamin laki-laki memiliki jumlah responden lebih banyak dibandingkan responden perempuan yaitu sebanyak 44 responden atau 62,9% dari total sampel yang terkonfirmasi COVID-19. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wati *dkk*, 2021 yang menyatakan laki-laki memiliki peluang lebih besar untuk terkontaminasi COVID-19.

Pada laki-laki, enzim *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) lebih besar dibandingkan pada perempuan. Pada laki-laki, ekspresi ACE2 lebih *predominant* yang diduga menjadi penyebab prevalensi terinfeksi COVID-19 yang lebih tinggi dibandingkan perempuan. Kontribusi dari faktor lainnya seperti riwayat merokok dan tingkat keparahan dari komorbid juga dapat menjadi salah satu penyebab besarnya risiko terinfeksi COVID-19 pada laki-laki.^{10,11}

Perempuan merupakan dimorfisme seksual yaitu pembawa alel X heterozigot sehingga infeksi COVID-19 dan sejumlah gejala klinis lain dapat dinetralisir.¹² Kemudian penyebab lain perempuan memiliki risiko lebih rendah mengalami koagulopati adalah karena adanya perbedaan mekanisme perlindungan intrinsik terhadap tromboemboli. Perempuan memiliki efek perlindungan terhadap pembentukan plak aterosklerotik karena terjadinya pensinyalan reseptor trombosit, komposisi membran, respons terhadap nutrisi (terutama asam lemak tak jenuh ganda dan flavonoid), agregasi, jumlah trombosit, serta pelepasan tromboksan A₂, prostasiklin, dan serotonin. Hal ini lah yang menyebabkan penurunan risiko koagulopati terkait COVID-19 pada perempuan.¹³

Selain hubungan dengan jenis kelamin, usia seseorang juga dapat menjadi faktor penyebab terinfeksi COVID-19 lebih tinggi. Mayoritas responden yang terkontaminasi COVID-19 pada penelitian ini berusia lebih dari 45 tahun. Jumlah responden tersebut adalah sebanyak 55 responden (78,6%) atau 3 kali lebih besar dibandingkan responden dengan usia 18-45 tahun.

Faktor umur seseorang yang lebih tua dikatakan berisiko lebih besar dibandingkan umur seseorang yang lebih muda. Hal ini disebabkan karena pada lansia lebih banyak menderita

penyakit-penyakit komorbid seperti hipertensi. Ketika pasien terkonfirmasi COVID-19 juga memiliki penyakit komorbid, maka hal tersebut akan memperparah infeksi COVID-19 dan bisa berakibat fatal yang berujung pada kematian pasien.¹⁴

Seperti diketahui bahwa adanya penyakit komorbid menjadi salah satu faktor risiko terpapar COVID-19. Mitra (2021) menyatakan bahwa penyakit komorbid mempengaruhi tingkat keparahan dengan adanya koagulopati dan angka kematian pada penderita COVID-19.¹⁵ Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19, penyakit komorbid terbanyak yakni hipertensi, diabetes mellitus, dan cerebrovascular disease.¹⁶ Dengan penyakit komorbid tersebut, meningkatnya aktivitas plasmin dapat meningkatkan virulensi dan infektivitas virus SARS-CoV-2. Proses koagulasi akan memburuk ketika aktivitas plasmin memecah protein lonjakan. Penyakit komorbid seperti hipertensi dan diabetes mellitus memiliki korelasi yang sangat kuat dengan koagulopati.¹⁷

Angka mortalitas

Mortalitas dalam bentuk persentase dapat dilihat berdasarkan wilayah dimulai dari yang terkecil yaitu Kalimantan Utara (0,85%), Nusa Tenggara Timur (1,03%), Kepulauan Bangka Belitung (1,20%), Kalimantan Barat (1,21%), Maluku (1,22%), Sumatera utara (4,07%) sedangkan persentase mortalitas akibat COVID19 secara nasional yaitu 3,38 %.²⁹ Seiring semakin meningkat angka mortalitas COVID19 hingga mencapai 2.809.991 jiwa di dunia, ada 5 negara dengan urutan kasus kematian terbanyak yaitu Amerika (563.206 jiwa), Brasil (314.268 jiwa) dan per tanggal 20 mei 2020 prevalensi mortalitas dengan komorbid 83%, Meksiko (201.623), India (162,147).^{18,19}

Hubungan D-dimer dengan Mortalitas Pasien COVID-19

D-Dimer mempengaruhi mortalitas pasien COVID-19 dan memiliki keeratan tingkat sedang berdasarkan hasil analisis dalam penelitian ini. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa terjadinya peningkatan D-Dimer pada pasien COVID-19 dapat mengukur tingkat keparahan penyakit. Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa mayoritas pasien memiliki tingkat COVID-19 derajat berat dengan mortalitas terbanyak berada pada kategori exit. Menurut Ardiani *dkk* (2023) untuk memprediksi mortalitas pasien COVID-19 derajat berat, kadar D-Dimer >2.130.00 ng/mL memiliki sensitivitas 88,2% dan spesifitas 71,3%, serta kadar D-Dimer > 1000.00 ng/mL merupakan batas risiko kematian. didapati dari data satuan COVID-19 menyatakan bahwa Case Fatality Rate (CFR) diindonesia adalah 2,7%. Angka kematian tertinggi terjadi pada kelompok usia >60 tahun. Studi kohort retrospektif di Jakarta menyatakan bahwa 92,7% pasien yang meninggal memiliki komorbiditas.

Komorbiditas yang paling sering ditemui pada pasien COVID-19 di Indonesia adalah hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit jantung. Studi lainnya yang melibatkan 4265 pasien di Indonesia menyatakan bahwa faktor yang berhubungan dengan mortalitas pasien COVID-19, di antaranya usia lanjut, riwayat hipertensi, penyakit jantung, penyakit ginjal kronik atau penyakit hati, diagnosis klinis pneumonia, gejala multipel (>3), dan jarak yang singkat antara onset gejala dengan admisi ke rumah sakit.^{20, 21}

Selain itu, terjadinya peningkatan parameter inflamasi serta hiperkoagulasi juga merupakan manifestasi klinis lain. Jika tidak ditangani dengan baik, kedua kondisi tersebut akan mengakibatkan terjadinya badai sitokin pada penderita COVID-19. Hal tersebut akan mengakibatkan terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan komplikasi yang lain bahkan sepsi.²² Maka dari itu, nilai D-Dimer dapat digunakan sebagai salah satu parameter pengukuran untuk memperkirakan tingkat keparahan infeksi COVID-19.²³

Pada pasien COVID-19, ketika nilai D-Dimer pada protombin mengalami peningkatan maka hal tersebut dapat memperbesar risiko kematian, akan tetapi hal ini dapat ditanggulangi dengan penggunaan terapi antikoagulan.²⁴ Beberapa penelitian menyatakan bahwa ada beberapa perawatan yang dapat dilakukan untuk menurunkan angka kematian pasien COVID-19, salah satunya dengan penggunaan heparin. Hasil penelitian oleh Russo, *dkk* (2020) menyebutkan bahwa penggunaan Fondaparinux lebih efektif dan lebih aman dibandingkan dengan Enoxaparin.²⁵

Pada pasien terkonfirmasi COVID-19, pemberian antikoagulan bermanfaat untuk memperbaiki prognosis sehingga dapat menurunkan angka mortalitas.²⁶

Meta-analisis menunjukkan bahwa peningkatan kadar D-dimer dapat menjadi penanda prognosis yang buruk pada pasien dengan coronavirus disease (COVID-19). Selama pandemi, stratifikasi risiko dalam triase diperlukan, dan D-dimer dapat menjadi salah satu indikator potensial dalam kasus pasien berisiko tinggi. Namun, hanya adanya D-dimer tinggi bukan alasan yang cukup untuk memulai pemberian antikoagulan terapeutik.

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis yang telah dilakukan pada penelitian ini, kesimpulan yang dapat ditarik yakni:

- a. Peluang laki-laki menjadi pasien terkonfirmasi COVID-19 lebih besar dibandingkan perempuan. Pada penelitian ini hal itu terbukti dari lebih banyaknya jumlah pasien COVID-19 dengan jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan.

- b. Seseorang yang berusia lanjut (lansia) dalam penelitian ini yaitu lebih dari 45 tahun berpotensi terinfeksi COVID-19 lebih besar dibandingkan seseorang dengan usia dibawah 45 tahun.
- c. Terdapat hubungan antara nilai D-Dimer dengan mortalitas pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan tingkat keamatan sedang. Yang artinya memiliki hubungan keamatan mortalitas dengan nilai D-dimer.

SARAN

Saran yang penulis dapat berikan yakni perlunya ada penelitian lebih lanjut berupa variabel atau parameter pengukuran lain yang diduga mempengaruhi nilai D-Dimer terhadap mortalitas COVID-19. Berdasarkan penelitian ini, variabel terduga lain yang dapat di analisis lebih lanjut yakni dosis pemberian antikoagulan dan penyakit komorbid pasien.

REFERENSI

- Arianto D, Sutrisno A. Kajian Antisipasi Pelayanan Kapal dan Barang di Pelabuhan Pada Masa Pandemi Covid-19. *J Penelit Transp Laut*. 2021;22(2):97-110. doi:10.25104/transla.v22i2.1682
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1015-1024. doi:10.1097/CM9.0000000000000722
- Samsudin CM. *Tinjauan Pustaka COVID-19: Virologi, Patogenesis, Dan Manifestasi Klinis*. Vol 68.; 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ndteint.2014.07.001><https://doi.org/10.1016/j.ndteint.2017.12.003><http://dx.doi.org/10.1016/j.matdes.2017.02.024>
- Bu'ulolo E, Purba B. Algoritma Clustering Untuk Membentuk Cluster Zona Penyebaran Covid-19. *Digit Zo J Teknol Inf dan Komun*. 2021;12(1):59-67. doi:10.31849/digitalzone.v12i1.6572
- Triastuti N, Husna A, Sanusi A, Racmawati Y, Wahyudi I. Kepuasan Masyarakat Kota Medan Terhadap Gugus Tugas Covid-19 Provinsi Sumatera Utara. *Semin Nas Multi Disiplin Ilmu Univ Asahan*. 2020;0(0):362-366. <http://jurnal.una.ac.id/index.php/semnasmudi/article/view/1549>
- Willim HA, Hardigaloeh AT, Supit AI. Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(3):749-756. doi:10.15562/ism.v11i3.766
- Friska O, Tristina N SN. Clinical Pathology and Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik. *J Indones*. 2010;16(3):55-104. <http://journal.unair.ac.id/download-fullpapers-IJCPML-12-3-08.pdf>
- Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, et al. *Cedera Miokardium Pada Infeksi COVID-19*;

2022.

- Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e20. doi:10.1016/S2213-2600(20)30117-X
- Nasiri MJ, Haddadi S, Tahvildari A, et al. COVID-19 Clinical Characteristics, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2020;7:459. doi:10.3389/fmed.2020.00459
- Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P, Zauli G, Tisato V. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? *Int J Mol Sci*. 2020;21(10). doi:10.3390/ijms21103474
- Raza HA, Sen P, Bhatti OA, Gupta L. Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19. *Rheumatol Int*. 2021;41(8):1375-1386. doi:10.1007/s00296-021-04873-9
- Escalera-Antezana JP, Lizon-Ferrufino NF, Maldonado-Alanoca A, et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Bolivia: An analysis of the first 107 confirmed cases. *Le Infez Med*. 2020;28(2):238-242.
- Mitra S, Ling RR, Yang IX, et al. Severe COVID-19 and coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Acad Med Singapore*. 2021;50(4):325-335. doi:10.47102/annals-acadmedsg.2020420
- Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *Am J Infect Control*. 2021;49(2):238-246. doi:10.1016/j.ajic.2020.06.213
- Ikewaki N, Rao K-S, Archibold AD, et al. Coagulopathy associated with COVID-19 - Perspectives & Preventive strategies using a biological response modifier Glucan. *Thromb J*. 2020;18:27. doi:10.1186/s12959-020-00239-6
- Masdalena, Muryanto I, Efendi AS, Yunita J, Gustina T. Faktor Risiko Komorbid Pada Kematian Covid-19 Di Rumah Sakit X Pekanbaru Tahun 2021. *J Kesehatan Masyarakat Mulawarman*. 2021;3(2):105-117. https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/buletin/buletin-Situasi-Covid-19_opt.pdf
- dr.ellysa, M E. *buletin-Situasi-Covid-19_opt.pdf*. Published online 2020.
- Yao Y, Cao J, Wang Q, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J intensive care*. 2020;8:49. doi:10.1186/s40560-020-00466-z
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116-1120. doi:10.1515/cclm-2020-0188
- Rapingah SR, Ruddin SW, Silaswati SS. Survival analysis of COVID-19 patients with comorbidities in Bekasi during 2020-2021. *JHeS (Journal Heal Stud)*. 2022;6(1):1-8. doi:10.31101/jhes.2254
- Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15-27. doi:10.1159/000512007
- Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost*.

2020;120(12):1691-1699. doi:10.1055/s-0040-1720978

Russo V, Cardillo G, Viggiano GV, et al. Thromboprophylaxis With Fondaparinux vs. Enoxaparin in Hospitalized COVID-19 Patients: A Multicenter Italian Observational Study. *Front Med.* 2020;7:569567. doi:10.3389/fmed.2020.569567

Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1023-1026. doi:10.1111/jth.14810