

C-REACTIVE PROTEIN BERKORELASI TERHADAP KADAR D-DIMER PASIEN COVID-19

Lida Wati,¹ Dyah Mustika Nugraheni,² Kanti Ratnaningrum,³ Andra Novitasari⁴

¹) Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Semarang

e-mail: lidawati.9d@gmail.com

²) Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Semarang

e-mail: dyahmustikamd@gmail.com

³) Departemen Ilmu Penyakit Tropis, Fakultas Kedokteran Universitas, Universitas Muhammadiyah Semarang

e-mail: kantiratna@unimus.ac.id

⁴) Staf Pengajar, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Semarang

e-mail: andra@unimus.ac.id

Abstract

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In severe COVID-19 patients often experience coagulation disorders (coagulopathy). One of the supporting examinations to assess the occurrence of the coagulation process in COVID-19 patients is to perform a D-dimer examination. Platelet activation and inflammatory processes in COVID-19 patients are often associated with coagulation disorders. One of the tests to determine platelet activation and the inflammatory process is the number of platelets and C-reactive protein. This study aims to prove the correlation between platelet count and C-reactive protein with D-dimer levels in COVID-19 patients.

The research was conducted at Roemani Muhammadiyah Hospital Semarang in January 2022. The research design was cross sectional and the sample was taken using a consecutive sampling technique. Samples are hospitalized patients who are confirmed positive for COVID-19 through RT-PCR tests aged 30-45 years. The data taken are the number of platelets, C-reactive protein, and levels of D-dimer. Bivariate analysis using normality test followed by Spearman's Rank test. From 56 samples there was a correlation of C-reactive protein with D-dimer levels in COVID-19 patients ($p=0.000$; $r=0.517$) while there was no correlation between platelet counts and D-dimer levels in COVID-19 patients ($p=0.59$; $r=0,145$). There is a correlation between C-reactive Protein and D-dimer levels in COVID-19 patients and there is no correlation between platelet counts and D-dimer levels in COVID-19 patients.

Keywords: Platelet count, C-reactive protein, D-dimer, COVID-19.

Abstrak

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang ditimbulkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Pada penderita COVID-19 berat sering dijumpai adanya gangguan koagulasi (koagulopati). Salah satu pemeriksaan penunjang untuk menilai keberlangsungan proses koagulasi pada penderita COVID-19 dengan mengadakan pemeriksaan D-dimer. Aktivasi trombosit dan proses inflamasi pada penderita COVID-19 sering dihubungkan dengan gangguan koagulasi. Salah satu pemeriksaan untuk mengetahui aktivasi trombosit dan proses inflamasi adalah jumlah trombosit dan C-reactive protein. Penelitian ini bertujuan membuktikan korelasi antara jumlah trombosit dan C-reactive protein dengan kadar D-dimer pada penderita COVID-19.

Penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang pada bulan Januari 2022. Desain penelitian cross sectional dan pengambilan sampel mengaplikasikan teknik consecutive sampling. Sampel merupakan penderita rawat inap terkonfirmasi positif COVID-19 melalui tes RT-PCR berusia 30-45 tahun. Data yang digunakan adalah jumlah trombosit, C-reactive protein, dan kadar D-dimer. Analisis bivariat menggunakan uji normalitas dilanjutkan dengan uji Rank Spearman. Dari 56 sampel terdapat korelasi C-reactive protein dengan kadar D-dimer pada penderita COVID-19 ($p=0,000$; $r=0,517$) sedangkan tidak terdapat korelasi jumlah trombosit dengan kadar D-dimer pada penderita COVID-19 ($p=0,59$; $r=0,145$). Terdapat korelasi antara C-reactive Protein dengan kadar D-dimer pada penderita COVID-19 dan tidak terdapat korelasi antara jumlah trombosit dengan kadar D-dimer pada penderita COVID-19

Kata Kunci: Jumlah trombosit, C-reactive Protein, D-dimer, COVID-19.

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) ialah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Penyakit ini pertama kali ditemukan di Wuhan, China pada akhir Desember 2019.¹ Per 31 Juli 2021, terdapat 196.553.009 kasus dan 4.200.412 kematian di seluruh dunia. Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020. Di Indonesia kasus COVID-19 semakin bertambah hingga tanggal 31 Juli 2021 ada sekitar 3.409.658 kasus dengan kematian mencapai 94.119 jiwa.² Secara spesifik, di Kota Semarang, per 31 Juli 2021 terdapat 80.325 kasus konfirmasi dan 5.873 kematian.³

Spektrum klinis COVID-19 bervariasi namun bukti terkini menunjukkan bahwa penderita COVID-19 berat seringkali mengalami gangguan koagulasi (koagulopati).^{4,5} Beberapa penelitian telah melaporkan kejadian koagulopati pada penderita COVID-19, baik dalam bentuk trombosis dan tromboemboli vena maupun arteri. Berdasarkan penelitian oleh Klok dkk (2020) terhadap 184 penderita COVID-19 menemukan insidensi trombosis sebesar 49% pada penderita yang dirawat di ruang intensif (ICU) dengan mayoritas kejadian trombosis adalah *pulmonary embolism* (PE).⁶

D-dimer merupakan salah satu pemeriksaan penunjang untuk menilai adanya gangguan koagulasi pada penderita COVID-19. Peningkatan D-dimer dalam darah merupakan penanda kecurigaan trombosis.⁷ Studi oleh Fei dkk (2020), di Wuhan, China, terhadap 191 penderita dengan COVID-19 menemukan bahwa adanya peningkatan kadar D-dimer saat masuk rumah sakit lebih dari 1 µg/mL berkaitan dengan kematian di rumah sakit.⁸

Selain D-dimer, pemeriksaan penunjang lain yang dapat dilakukan untuk menilai adanya gangguan koagulasi adalah jumlah trombosit. Studi oleh Yang dkk. (2020), di Wuhan, China terhadap 1476 penderita COVID-19 menunjukkan jumlah trombosit pada penderita yang selamat cenderung stabil selama rawat inap, tetapi menurun secara progresif pada penderita yang tidak selamat. Semakin rendah jumlah trombosit selama rawat inap, semakin tinggi risiko kematian.¹⁰ Infeksi dan peradangan virus

SARS-CoV-2 mengakibatkan kerusakan paru. Kerusakan pada jaringan dan sel endotel paru dapat mengaktifkan trombosit yang akan menghasilkan agregasi dan pembentukan mikrotrombus yang meningkatkan konsumsi trombosit. Sehingga sebagian besar penderita COVID-19 dengan trombositopenia mengalami peningkatan kadar D-dimer.¹¹

Sebelum terjadi gangguan koagulasi, infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan ruam peradangan dan respon inflamasi.¹² Respon inflamasi dapat mengaktifkan kaskade koagulasi yang berpuncak pada pembentukan trombus. Hiperaktivasi kaskade koagulasi darah ekstrinsik pada penderita dengan COVID-19 mungkin merupakan mekanisme penting untuk perkembangan koagulopati.¹³ Salah satu pemeriksaan untuk mengetahui adanya inflamasi pada penderita COVID-19 dengan melakukan pemeriksaan *C-reactive protein* (CRP). Penderita COVID-19 dengan *C-reactive protein* > 41,8 mg/L memiliki kemungkinan lebih besar mengalami perkembangan keparahan penyakit.¹⁴ Kadar D-dimer secara signifikan berkorelasi dengan inflamasi dan cenderung menjadi normal ketika inflamasi membaik.¹⁵

Ilmu mengenai perjalanan penyakit COVID-19 dan karakteristik SARS-CoV-2 hingga saat ini masih terus berkembang. Penelitian juga terus dilakukan oleh para ahli dengan tujuan untuk meningkatkan angka kesembuhan dan menekan morbiditas serta mortalitas pada penderita COVID-19. Penelitian mengenai korelasi jumlah trombosit dan *C-reactive protein* dengan kadar D-dimer pada penderita COVID-19 di Indonesia masih terbatas sehingga masih diperlukannya penelitian korelasional pada penderita COVID-19 dengan tujuan memprediksi pengelolaan awal untuk mencegah terjadinya komplikasi pada penderita COVID-19.

METODE

Jenis penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Teknik pengambilan sampel dilakukan secara *Non Probability Sampling* jenis *Consecutive sampling*. Sampel merupakan penderita COVID-19 di Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah

Semarang pada bulan Maret 2020 sampai dengan Agustus 2021 dengan kriteria inklusi terkonfirmasi positif COVID-19 melalui tes RT-PCR, merupakan penderita rawat inap, usia 30-45 tahun. Kriteria eksklusi meliputi penderita dengan kelainan hematologi (hemofilia, leukemia, limfoma, ITP), sedang dalam kondisi hamil saat terjangkit COVID-19, riwayat konsumsi antikoagulan, riwayat penyakit hati, kanker, anemia. Instrumen penelitian yang

digunakan adalah rekam medik penderita dari Rumah Sakit.

Analisis data menggunakan uji normalitas *Kolmogorov smirnov* dan uji *Rank Spearman*. Penelitian telah dinyatakan layak etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Rumah Sakit Roemani Muhammadiyah Semarang yang dibuktikan dengan dikeluarkannya *Ethical Clearance* (EC) dengan nomor EA-042/KEPK-RSR/XII/2021.

HASIL

Tabel 1. Karakteristik responden

Karakteristik Responden	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	31	55,4
Perempuan	25	44,6
Riwayat penyakit komorbid		
Tidak Ada	45	80,4
Diabetes Mellitus	4	7,1
Hipertensi	2	3,6
Diabetes mellitus dan hipertensi	5	8,9
Riwayat vaksinasi		
Ya	7	12,5
Tidak	49	87,5

Berdasarkan tabel 1. didapatkan informasi bahwa sebagian besar jenis kelamin responden adalah laki-laki sebanyak 31 orang (55,4%). Mayoritas responden tidak memiliki riwayat penyakit

komorbid (80,4%) dan mayoritas responden belum melaksanakan vaksinasi COVID-19 (87,5%).

Tabel 2. Rerata sampel berdasarkan usia, jumlah trombosit, *C-reactive protein*, dan kadar D-dimer

Karakteristik Sampel	Minimum	Maksimum	Mean±SD
Usia (tahun)	35	45	40,86±2,98
Jumlah Trombosit (/μL)	64.000	514.000	186.892,86±100.823,82
C-reactive protein (mg/L)	4	160	64,46±57,68
D-dimer (μg/L)	196,89	10.000	2.288,12±2.717,97

Dari tabel 2 didapatkan informasi bahwa rerata usia sampel 40,86 tahun, jumlah trombosit 186.892,86/ μ L, *C-reactive protein* 64,46 mg/L, kadar D-dimer 2.288,12. Pada uji normalitas, didapatkan variabel jumlah trombosit memiliki *p-value* (0,200) $>0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa variabel jumlah trombosit telah berdistribusi normal. Sedangkan variabel *C-reactive protein* dan kadar D-dimer memiliki

nilai *p-value* $< 0,05$ yang dapat diartikan variabel tersebut berdistribusi tidak normal. Berdasarkan hasil uji normalitas menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov* terdapat variabel yang berdistribusi tidak normal, maka pada analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan uji korelasi *Rank Spearman*.

Tabel 3 Korelasi antara jumlah trombosit dan *C-reactive protein* dengan kadar D-dimer pada penderita COVID-19

Variabel	<i>D-dimer</i>	
	<i>p-value</i>	R*
Jumlah Trombosit	0,59	0,145
<i>C-reactive protein</i>	0,000	0,517

R* = merupakan koefisien korelasi yang menunjukkan kekuatan/keeratan hubungan antar variabel.

Berdasarkan hasil uji korelasi *rank spearman* (tabel 3) didapatkan bahwa jumlah trombosit memiliki nilai *p-value* 0,59 ($>0,05$). Hal ini dapat diartikan bahwa tidak terdapat korelasi antara jumlah trombosit dengan kadar D-dimer pada penderita COVID-19. Pada variabel *C-reactive protein* didapatkan nilai *p-value* 0,000 ($<0,05$) yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi *C-reactive protein* dengan kadar D-dimer pada

penderita COVID-19. Nilai koefisien korelasi *C-reactive protein* sebesar 0,517 menunjukkan bahwa korelasi antara *C-reactive protein* dengan kadar D-dimer pada penderita COVID-19 memiliki kekuatan yang sedang dengan arah yang positif searah yang artinya apabila terjadi peningkatan *C-reactive protein* maka D-dimer juga akan meningkat.

DISKUSI

Distribusi frekuensi mengacu pada jenis kelamin mengindikasikan bila responden penelitian sebagian besar adalah laki-laki. Jika dibandingkan antar keduanya, laki-laki memiliki enzim *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang lebih besar. Regulasi ACE2 dan respons inflamasi dapat mendukung disfungsi endotel dan koagulopati. Hal ini berhubungan dengan hormon seksual yang membuat laki-laki menjadi lebih berisiko terinfeksi virus SARS-CoV-2 dan lebih berisiko mengalami koagulopati dibandingkan perempuan. Pada perempuan infeksi virus SARS-CoV-2 dan sejumlah gejala klinis lain dapat dinetralisir sebab perempuan merupakan dimorfisme seksual yaitu pembawa alel X heterozigot.^{15,16}

Perempuan memiliki risiko yang lebih rendah untuk mengalami koagulopati dibandingkan laki-laki dikarenakan adanya perbedaan mekanisme perlindungan intrinsik terhadap tromboemboli. Pada perempuan adanya 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 dapat memberikan efek perlindungan terhadap pembentukan plak aterosklerotik pada perempuan sehingga dapat menurunkan risiko koagulopati terkait COVID-19 pada perempuan, dan akibatnya mengurangi kematian pada perempuan.¹⁷ Hal ini berbanding terbalik dengan data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia per 27 Desember 2021 yang menyatakan bahwa penderita positif COVID-19 pada perempuan lebih tinggi (51,3%) dibandingkan laki-laki (48,7%).² Walaupun demikian, berdasarkan penelitian Nia Ayuni Putri dkk menunjukkan bahwa laki-laki ataupun perempuan mempunyai peluang terinfeksi COVID-19 yang setara.¹⁸

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan mayoritas responden belum melaksanakan vaksinasi COVID-19. Seperti diketahui bahwa vaksinasi COVID-19 ditujukan untuk mencegah penyebaran COVID-19. Sebuah penelitian mengemukakan bahwa tingkat vaksinasi yang optimal dapat mengurangi rasio fatalitas kasus dan angka kematian COVID-19.¹⁹ Mark dkk

dalam penelitiannya mengemukakan bahwa 93,9% penderita COVID-19 di rumah sakit yang memerlukan ventilator merupakan penderita yang belum divaksinasi. Dalam penelitian ini juga disebutkan bahwa 91% penderita yang belum divaksinasi mengalami kematian.²⁰

Selanjutnya, pada penelitian ini juga didapatkan 19,6% dari total 56 responden memiliki riwayat penyakit komorbid. Seperti diketahui bahwa adanya penyakit komorbid menjadi salah satu faktor risiko terpapar COVID-19. Kondisi ini dijelaskan dalam sebuah literatur bahwa penyakit komorbid berhubungan dengan tingkat keparahan dengan koagulopati dan angka kematian pada penderita COVID-19.^{21,22} Berdasarkan penemuan di China penyakit komorbid terbanyak pada penderita COVID-19 yaitu hipertensi, diabetes mellitus, dan cerebrovascular disease.²³ Peningkatan aktivitas plasmin pada penderita COVID-19 dengan penyakit komorbid seperti, hipertensi dan diabetes mellitus meningkatkan virulensi dan infektivitas virus SARS-CoV-2 dengan memecah protein lonjakannya yang akan memperburuk proses koagulasi yang menyebabkan terjadinya koagulopati. Penyakit komorbid seperti hipertensi dan diabetes mellitus memiliki korelasi yang sangat kuat dengan koagulopati.²⁴

Sebuah studi memaparkan bila penderita COVID-19 dengan diabetes mellitus yang dirawat di Rumah Sakit dan memerlukan perawatan ICU 1,49 kali lebih banyak dan meningkatkan mortalitas sejumlah 1,65 kali lebih besar dibanding penderita bukan penderita diabetes mellitus.²⁵ Penderita COVID-19 dengan hipertensi 4,18 kali lebih berisiko memiliki manifestasi klinis yang lebih parah dibanding dengan penderita yang tidak menderita hipertensi.²⁶ Penderita dengan hipertensi juga dua kali lipat lebih berisiko mengalami kematian dibanding penderita tanpa hipertensi.²⁷

Merujuk pada hasil analisis bivariat menunjukkan bila tidak ada korelasi antara jumlah trombosit dengan kadar D-dimer pada penderita COVID-19. Hal ini berbanding terbalik dengan literatur yang mengemukakan bahwa terdapat korelasi antara jumlah trombosit dengan kadar D-dimer pada penderita COVID-19. Berdasarkan penelitian di Rumah Sakit Huo Shan Shan di Wuhan, China, menunjukkan bahwa penurunan jumlah trombosit

saat masuk rumah sakit memiliki korelasi yang signifikan dengan kadar D-dimer pada penderita COVID-19.¹⁷ Penelitian Xu Ying dkk juga mengatakan bahwa kadar d-dimer berkorelasi negatif dengan jumlah trombosit yang dapat diartikan kian tinggi kadar D-dimer maka akan kian rendah jumlah trombosit pada penderita COVID-19.²⁸

Infeksi dan peradangan virus SARS-CoV-2 diketahui dapat mengakibatkan kerusakan paru. Kerusakan pada jaringan dan sel endotel paru dapat mempengaruhi hematopoiesis dan akan mengaktivasi trombosit. Aktivasi trombosit akan menyebabkan agregasi dan pembentukan mikrotrombus sehingga berdampak pada pematangan megakariosit dan produksi trombosit. Aktivasi trombosit juga bertanggung jawab atas aktivasi sistem koagulasi yang tidak terkontrol pada penderita COVID-19 yang sakit parah. Hiperaktivitas sistem koagulasi dapat menyebabkan terjadinya pembentukan trombus yang ditandai dengan peningkatan kadar D-dimer. Perbedaan antara hasil penelitian dengan literatur kemungkinan terdapat beberapa faktor seperti tidak adanya penurunan atau peningkatan jumlah trombosit yang bermakna meski terjadi kenaikan kadar D-dimer yang bermakna pada penderita COVID-19. Pun juga terdapat faktor lainnya seperti keganasan, adanya infeksi, obesitas, dan lain sebagainya.^{29,30}

Infeksi virus SARS-CoV-2 menyebabkan terjadinya ruam peradangan dan respon inflamasi. Inflamasi dimulai dengan terbentuknya sitokin pro-inflamasi (seperti TNF, IL-6, dan IL-1) dan sitokin anti-inflamasi termasuk IL-10 diukur dalam aktivasi koagulasi. IL-6 memainkan peran sentral dalam mengaktifkan sistem koagulasi ekstrinsik dengan crosstalk dengan protein C, protein S, dan sistem antitrombin.¹¹ Hiperaktivitas sistem koagulasi darah ekstrinsik pada penderita dengan COVID-19 menyebabkan pembentukan trombus dan merupakan mekanisme penting untuk perkembangan koagulopati dan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar D-dimer.¹² Penelitian oleh Yu dkk (2020) di Hunan, China menunjukkan kadar D-dimer secara signifikan berkorelasi dengan inflamasi dan cenderung menjadi normal ketika inflamasi membaik. Salah satu manifestasi sistemik dari proses inflamasi

adalah peningkatan protein fase akut, seperti C-reactive protein.¹⁴ C-reactive protein meningkat selama infeksi, berpartisipasi dalam kelainan koagulasi, dan memprediksi keparahan penyakit.¹¹

Berdasarkan hasil analisis, terdapat korelasi positif antara C-reactive protein dengan kadar D-dimer pada penderita COVID-19 yang bisa dinyatakan bila kian besar C-reactive protein maka kian besar pula kadar D-dimer pada penderita COVID-19. Hal tersebut selaras dengan penelitian Lugyanti Sukrisman dan Robert Sinto di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta yang mengemukakan bahwa terdapat korelasi positif yang signifikan antara C-reactive protein dengan kadar D-dimer pada penderita COVID-19.³¹ Penelitian lain oleh Xu Qi dkk juga menunjukkan hasil yang selaras yaitu terdapat korelasi positif antara C-reactive protein dengan kadar D-dimer pada penderita COVID-19.³² C-reactive protein dan kadar D-dimer yang meningkat dapat digunakan untuk mengetahui tingkat keparahan dan mortalitas pada penderita COVID-19.³³

KESIMPULAN

Terdapat korelasi antara *C-reactive protein* dengan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 dan tidak terdapat korelasi antara jumlah trombosit dengan kadar D-dimer pada pasien COVID-19.

REFERENSI

1. Kesehatan K. Pedoman pencegahan dan pengendalian corona virus disease (Covid-19). Kementerian Kesehatan [Internet]. 2020;5:178. Available from: https://covid19.go.id/storage/app/media/Protokol/REV-05_Pedoman_P2_COVID-19_13_Juli_2020.pdf
2. Kesehatan K. Info infeksi emerging kementerian kesehatan ri [Internet]. infeksiemerging.kemkes.go.id. 2021 [cited 2021 Dec 27]. Available from: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>

3. Semarang DKK. Informasi Coronavirus (COVID-19) Semarang [Internet]. siagacorona.semarangkota.go.id. 2021 [cited 2021 Jul 31]. Available from: <https://siagacorona.semarangkota.go.id/>
4. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438–40.
5. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020;507(April):167–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027>
6. Klok F.A, Kruij M.J.H.A, van der Meer N.J.M, Arbous M.S, Gommers D K.K. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020;(January).
7. Willim HA, Hardigaloeh AT, Supit AI. Koagulopati pada Coronavirus Disease - 2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. 2020;11(3):749–56.
8. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(April):1324–9.
9. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1469–72.
10. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020;99:1205–8.
11. Long X, Zhang Z, Zou W, Ling J, Li D, Jing L, et al. Coagulopathy of patients with covid-19 is associated with infectious and inflammatory markers. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:1965–75.
12. Argañaraz GA, Palmeira F, Argañaraz ER. Phosphatidylserine inside out: a possible underlying mechanism in the inflammation and coagulation abnormalities of COVID - 19. *Cell Commun Signal* [Internet]. 2020;18:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00687-7>
13. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020;146(1):128-136.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.008>
14. Yu B, Li X, Chen J, Ouyang M, Zhang H, Zhao X, et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;50(3):548–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02171-y>
15. Penna C, Mercurio V, Tocchetti CG, Pagliaro P. Sex-related differences in COVID-19 lethality. *Br J Pharmacol*. 2020;177(19):4375–85.
16. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, Secchiero P. 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 ? 2020;1–23.
17. Raza HA, Sen P, Bhatti OA, Gupta L. Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19. *Rheumatol Int*

- [Internet]. 2021;41(8):1375–86. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04873-9>
18. Putri NA, Putra AE, Mariko R. Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID_19 di Sumatera Barat. *Maj Kedokt Andalas*. 2021;44(2).
 19. Coccia M. Optimal levels of vaccination to reduce COVID-19 infected individuals and deaths : A global analysis. *Environ Res* [Internet]. 2022;204(PC):112314. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112314>
 20. Tenforde MW, Self WH, Adams K, Gaglani M, Ginde AA, McNeal T, et al. Association between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;326(20):2043–54.
 21. Mitra S, Ling RR, Yang IX, Poon WH, Tan CS, Monagle P, et al. Severe COVID-19 and coagulopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Acad Med Singapore*. 2021;50(4):325–35.
 22. Diah Handayani, Dwi Rendra Hadi, Fathiyah Isbaniah, Erlina Burhan HA. Penyakit Virus Corona 2019. *J RESPIROLOGI Indones*. 2020;40(2).
 23. Thapa K, Mph B, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19 : A rapid review of current literature. *AJIC Am J Infect Control* [Internet]. 2020;000. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.213>
 24. Ikewaki N, Rao K, Archibold AD, Iwasaki M, Senthilkumar R, Preethy S, et al. Coagulopathy associated with COVID-19 Perspectives & Preventive strategies using a biological response modifier Glucan. 2020;1–8.
 25. N, Lestari., B I. Diabetes Melitus sebagai Faktor Risiko Keparahan dan Kematian Pasien Covid-19: Meta-Analisis. *Biomedika* [Internet]. 2021;13(1):83–94. Available from: <https://journals.ums.ac.id/index.php/biomedika/article/view/13544/6527>
 26. Haq AD, Nugraha AP, Wibisana IKGA, Anggy F, Damayanti F, Syifa RRDM, et al. Faktor – Faktor Terkait Tingkat Keparahan Infeksi Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Sebuah Kajian Literatur. *JIMKI J Ilm Mhs Kedokt Indones*. 2021;9(1):48–55.
 27. Liu H, Chen S, Liu M, Nie H, Lu H. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Aging Dis*. 2020;11(3):668–78.
 28. Xu Ying, Qian Yajun, Gu Qin TJ. Relationship between D-dimer concentration and inflammatory factors or organ function in patients with coronavirus disease 2019. 2020;32(05):559–63.
 29. Bao C, Tao X, Cui W, Yi B, Pan T, Young KH, et al. SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients. *Exp Hematol Oncol* [Internet]. 2020;9(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00172-4>
 30. Althaus K, Marini I, Zlamal J, Pelzl L, Singh A, Helene H, et al. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection. *Blood*. 2021;137(8):1061–71.
 31. Sukrisman L, Sinto R. Coagulation profile and correlation between D-dimer, inflammatory markers, and COVID-19 severity in an Indonesian national referral hospital. *J Int Med Res*. 2021;49(11).
 32. Qi X, Kong H, Ding W, Wu C, Ji N, Huang M, et al. Abnormal Coagulation Function of

Patients With COVID-19 Is Significantly Related to Hypocalcemia and Severe Inflammation. *Front Med.* 2021;8(June):1–10.

33. Wardika IK, Putu IG, Sikesa H. Pengukuran Interleukin-6 (IL-6), C-Reactive Protein (CRP) dan D-Dimer sebagai prediktor prognosis pada pasien COVID-19 gejala berat : sebuah tinjauan pustaka. 2021;12(3):901