

Tersedia online di: [journal.gunabangsa.ac.id](http://journal.gunabangsa.ac.id)**Journal of Health (JoH)**

ISSN (online): 2407-6376 | ISSN (print): 2355-8857

*Relationship of D-dimer and Platelets in COVID-19 Patients**Hubungan Kadar D-dimer dan Kadar Trombosit pada Pasien COVID-19*Apriani<sup>1\*</sup>, Fenny Ong Lian Hwa<sup>2</sup>

1,2, STIK KESOSI

**ABSTRACT**

Examination of D-dimer and platelets in COVID-19 patients is very important, especially to assess the severity of the disease and the risk of not surviving in these patients. The D-dimer value is used to assess the occurrence of the coagulation process in COVID-19 patients, while the platelet count is calculated to see the risk of thrombocytopenia. This study aims to analyze the relationship between D-dimer levels and platelet levels in COVID-19 patients. The D-dimer sample was analyzed using the Cobas Analyzer series, and the platelet sample was analyzed using the sysmex KX-21 hematology analyzer. This research is analytic retrospective with cross sectional approach. The data source comes from the results of the examination of COVID-19 patients at the hospital Siloam Lippo Village. The research sample obtained as many as 94 samples taken by purposive sampling technique. The test results using the Spearman's rho correlation test with  $\alpha = 0.05$  showed no significant relationship between D-dimer levels and platelet count ( $r = -0.72$ ,  $P = 0.488$ ). Elevated D-dimer levels are not directly proportional to the condition of thrombocytopenia which is an indication of severity in COVID-19 patients. Further research is suggested to be able to analyze the parameters of other examination results in COVID-19 patients that lead to the condition of patients who do not survive such as inflammatory marker parameters.

**Keywords:** COVID-19, D-dimer, Platelets**INFORMASI ARTIKEL**

Diterima : 25 Juni 2021  
 Direvisi : 07 Juli 2022  
 Disetujui : 13 Juli 2022  
 Dipublikasi : 29 Juli 2022

**KORESPONDENSI**

Apriani  
 aapriani1504@gmail.com  
 +62 8128484619

**INTISARI**

Pemeriksaan D-dimer dan trombosit pada pasien COVID-19 sangat penting terutama ditujukan untuk menilai tingkat keparahan penyakit dan resiko tidak selamat pada pasien tersebut. Nilai D-dimer digunakan untuk menilai terjadinya proses koagulasi pada pasien COVID-19, sedangkan jumlah trombosit dihitung untuk melihat resiko trombositopenia. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa hubungan antara Kadar D-dimer dengan Kadar trombosit pada pasien COVID-19. Sampel D-dimer dianalisa menggunakan alat Cobas Analyzer series, sampel trombosit dianalisa menggunakan alat hematology analyzer sysmex KX-21. Penelitian ini bersifat analitik restrospektif dengan pendekatan *cross sectional*. Sumber data berasal dari hasil pemeriksaan pasien COVID-19 di RS. Siloam Lippo Village. Sampel penelitian diperoleh sebanyak 94 sampel yang diambil dengan teknik *purposive sampling*. Hasil pengujian dengan uji korelasi *Spearman's rho* dengan  $\alpha = 0,05$  menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara kadar D-dimer dengan jumlah trombosit ( $r = -0,72$ ,  $P = 0,488$ ). Kadar D-dimer yang meningkat tidak berbanding lurus dengan kondisi trombositopenia yang menjadikan indikasi keparahan pada pasien COVID-19. Penelitian selanjutnya disarankan untuk dapat

Copyright © 2022 Author(s)



Di bawah lisensi *Creative Commons Attribution 4.0 International License*.

yang menjadikan indikasi keparahan pada pasien COVID-19. Penelitian selanjutnya disarankan untuk dapat

menganalisis parameter hasil pemeriksaan lainnya pada pasien COVID-19 yang mengarah pada kondisi pasien yang tidak selamat seperti parameter penanda inflamasi.

**Kata kunci:** Covid-19, D-dimer, Trombosit

## PENDAHULUAN

Sebagian besar indikator pemeriksaan darah yang banyak digunakan sebagai prediktor pada kasus infeksi COVID-19 adalah kadar limfosit, leukosit, limfosit, trombosit, dan neutrofil-limfosit. Salah satu Batasan penilaian pemeriksaan hematologi yang signifikan untuk dilakukan adalah mengukur kadar trombosit pasien COVID-19. Kadar trombosit berhubungan dengan kondisi trombositopenia. Hasil penelitian (Guan dkk., 2020) menggambarkan kondisi pasien ketika masuk ke unit gawat darurat yang mengalami limfositopenia, trombositopenia dan leukopenia berturut turut adalah 83,2 %, 36,2% dan 33,7%.

Jumlah trombosit merupakan indeks hematologi yang penting dan merupakan faktor umum dalam penilaian prognosis penyakit. Trombosit memainkan peran penting dalam hemostasis. Peran trombosit untuk situasi ini pada dasarnya adalah dalam pengembangan dan penyesuaian sumbat trombosit. Sumbatan trombosit dibentuk melalui beberapa fase, yaitu adesi trombosit, agregasi trombosit dan reaksi pelepasan (Kurniawan & Arif, 2016)

COVID-19 dapat memicu hiperinflamasi sistemik dan badai yang mendorong peningkatan aktivasi koagulasi dan menyebabkan hiperkoagulasi. Masalah koagulasi ini menyebabkan berkembangnya protrombosis, yang meningkatkan risiko terjadinya trombotik vena ataupun arteri dan tromboemboli vena. Perkembangan tromboemboli khususnya tromboemboli vena (*deep vein thrombosis* dan *pulmonary embolism*) merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit (Willim dkk., 2020). Dalam ulasan lain, disebutkan juga bahwa kadar trombosit pada penderita COVID-19 mengalami trombositopenia atau jumlah trombosit yang berkurang (Liu dkk., 2020). Pada awalnya trombositopenia bukanlah pelacakan

normal pada pasien COVID-19. Menjelang awal Maret 2020, sebuah meta-examination yang mencakup investigasi dengan sampel total 1779 pasien menyatakan bahwa trombositopenia pada COVID-19 dapat menjadi indikator keseriusan penyakit ini (Care dkk., 2022). Dari berbagai penelitian melaporkan adanya keseriusan pasien COVID-19 berdasarkan kondisi jumlah kadar trombositnya. Pasien COVID-19 yang mengalami kadar jumlah trombosit melebihi normal (trombotik) ada sebanyak 6,26% (jumlah trombosit  $> 400.000/mm^3$ ), dan yang mengalami jumlah trombosit dibawah nilai normal (trombositopenia) ada sebanyak 5,36% (jumlah trombosit  $< 150.000/mm^3$ ) (Dawood dkk., 2020). Sebuah penelitian melakukan survey terhadap 383 pasien COVID-19 mendapatkan gambaran sebanyak 68 pasien memiliki kadar trombosit rendah dengan nilai trombosit 105 (92-116) x 10<sup>9</sup> /L dan pasien yang tidak memiliki kadar trombosit rendah dengan jumlah trombosit 186 (160-227) x 10<sup>9</sup> /L ada sebanyak 186 pasien. Demikian pula review yang dilakukan Yang dkk., pada 1476 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa 306 pasien (20.7%) berada dalam kondisi kadar trombosit rendah (Liu dkk., 2020). Angka kematian (mortalitas) yang terjadi di pusat layanan kesehatan berurut-turut terjadi dari jumlah trombosit tertinggi sampai terendah yaitu  $>150.000/\mu l$  (4,7%), 100.000-150.000/ $\mu l$  (17,5%), 50.000-100.000/ $\mu l$  (61,2%), dan 0-50.000/ $\mu l$  (92,1%). Makin rendah jumlah trombosit, maka tingkat kematian akan makin tinggi (Yang dkk., 2020).

Tingkat trombositopenia pada COVID-19 berhubungan dengan kematian pada pasien COVID-19. Kejadian ini dapat terjadi melalui beberapa sistem, misalnya badai sitokin yang menyebabkan obliterasi sel pembentuk sumsum tulang, perluasan autoantibodi, pengendalian langsung hematopoiesis oleh kontaminasi virus

pada sumsum tulang, kompleks imun yang menyebabkan penghancuran trombosit, cedera paru yang mengakibatkan agregasi trombosit dan penunasan penyerapan trombosit yang bersirkulasi (Xu dkk., 2020).

Salah satu cara yang mungkin dilakukan untuk mengevaluasi siklus koagulasi pada pasien COVID-19 adalah dengan melakukan penilaian D-dimer. Tingkat D-dimer yang meningkat mencerminkan aktivasi berkelanjutan dari sistem koagulasi dan fibrinolisis (Magoon dkk., 2022).

D-dimer adalah hasil produksi dari penghancuran fibrin yang dibentuk selama terjadinya penghancuran bekuan darah oleh fibrinolisis. Tingginya kadar D-dimer dalam darah adalah indikasi kecurigaan terjadinya trombotik. Meningkatnya kadar D-dimer dilacak dalam penyakit pembuluh darah, emboli paru, trombotik arteri, DIC, kehamilan, peradangan, kanker, penyakit hati kronis, trauma, pembedahan, dan vasculitis (Yao dkk., 2020). Tinjauan lain memberikan gambaran hasil pada D-dimer sebesar  $>1.5 \mu\text{l/ mL}$  yang menjadi indikator terjadinya tromboemboli vena pada pasien COVID-19 dengan sensitivitas dan spesifitas berturut-turut 85% dan 88.5% (Cui dkk., 2020).

Salah satu cara yang mungkin dilakukan untuk mengevaluasi siklus koagulasi pada pasien COVID-19 adalah dengan melakukan penilaian D-dimer. Tingkat D-dimer yang meningkat mencerminkan aktivasi berkelanjutan dari sistem koagulasi dan fibrinolisis (Magoon dkk., 2022). Pada pasien COVID-19, sebagian besar mengalami kadar D-dimer yang tinggi dari nilai normal sebesar 2 – 3 kali. Hasil terhadap tinjauan yang dilakukan di China mengungkapkan bahwa tingginya kadar D-dimer ( $> 0,5 \text{ mcg/ml}$ ) terjadi pada 46% pasien, dan terdapat indikasi faktor koagulasi seperti trombotikopenia ringan dan pemanjangan waktu protrombin.

Selain itu, Fei Zhou dkk, dalam eksplorasinya mencatat adanya pasien dengan resiko kematian 18 kali lipat pada pasien dengan kadar D-dimer  $> 1,0 \text{ mcg/ml}$  (Zhou, 2020). Melalui penelitian ini akan dilihat apakah terdapat hubungan antara kadar trombosit dan kadar D-dimer pada pasien COVID-19.

## METODE

Penelitian ini bersifat analitik retrospektif dengan pendekatan *cross sectional*. Sumber data berasal dari hasil pemeriksaan pasien COVID-19 di RS. Siloam Lippo Village. Sampel penelitian diperoleh sebanyak 94 sampel diambil dengan teknik *purposive sampling*. Kriteria inklusi yang ditetapkan yaitu pasien yang dinyatakan positif terinfeksi COVID-19 berdasarkan RT-PCR tidak mempertimbangkan derajat keparahan dan melakukan pemeriksaan kadar D-dimer dan trombosit. Penelitian dilakukan pada bulan Februari – Mei 2022. Sampel D-dimer dianalisa menggunakan alat Cobas Analyzer series, sampel trombosit dianalisa menggunakan alat hematology sysmex KX-21 N. Analisa data dilakukan dengan uji statistik korelasi spearman dengan  $\alpha = 0,05$ . Karakteristik responden, hasil pemeriksaan kadar D-dimer dan trombosit serta hasil analisa statistik hubungan kadar D-dimer dan trombosit disajikan dalam bentuk tabel dan dideskripsikan. Penelitian ini dilakukan setelah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan STIK KESOSI Nomor: 04/I/2/LPPM\_STIK KESOSI/2022.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Data hasil penelitian yang terkumpul adalah sebanyak 94 sampel, dengan kisaran usia terbanyak pada rentang 50-59 tahun (33,0%), dan jenis kelamin terbanyak adalah Laki-laki (53,2%) (Tabel 1).

**Tabel 1.** Karakteristik responden

Karakteristik	sampel (N=94)
<b>Usia (Tahun), n (%)</b>	
20 - 29	4 (4.3)
30 - 39	16 (17.0)
40 - 49	17 (8.1)
50 - 59	31 (33.0)
60 - 69	15 (16.0)
70 - 79	11 (11.7)
<b>Jenis Kelamin, n (%)</b>	
Wanita, n (%)	44 (46,8%)
Laki-laki, n (%)	50 (53,2%)

Pasien COVID-19 dengan faktor lanjut usia dikatakan sangat rentan dengan penyakit degeneratif. Lanjut usia diketahui memiliki kontribusi signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas. Seperti diketahui bahwa virus corona (SARS CoV-2) pada dasarnya adalah infeksi yang sangat lemah merupakan virus yang cukup lemah, tetapi jika kekebalan seseorang rendah atau berkurang, interaksi infeksi akan terjadi. Banyaknya usia lanjut yang terpapar COVID-19 dan merupakan faktor komorbid tertinggi yaitu 76,6% (Drew & Adisasmita, 2021). Pada penelitian ini jenis kelamin pria adalah kelompok terbanyak yang menjadi penderita COVID-19, hal ini sesuai dengan studi meta analisis yang mendapatkan gambaran adanya hubungan jenis kelamin dengan resiko infeksi COVID-19. Pada jenis kelamin, pria 28% lebih berisiko terinfeksi dibandingkan dengan wanita. Hal tersebut berbanding lurus dengan hubungan jenis kelamin terhadap mortalitas yang menggambarkan bahwa pria lebih berisiko mengalami kematian 1,86%

dibandingkan Wanita (Susilo et al., 2020). Hal tersebut dipengaruhi oleh adanya ekspresi ACE2, pada pria ekspresi ACE2 lebih tinggi dikaitkan dengan adanya hormon seksual sehingga memberikan potensi pria lebih berisiko untuk terinfeksi SARS-CoV-2. Ekspresi ACE2 dikode oleh gen yang terdapat pada kromosom X, pria merupakan homozigot dan wanita merupakan heterozigot. Karena pria sebagai homozigot maka akan dapat memberikan peluang untuk meningkatkan ekspresor ACE2. Infeksi SARS-CoV-2 dan beberapa gejala klinis lainnya dapat dinetralkan pada wanita yang membawa alel X heterozigot atau yang disebut juga diamorfisme seksual (Gemmati dkk, 2021).

Sedangkan rata-rata hasil pemeriksaan laboratorium D-dimer adalah 2,15 ug/mL) dan trombosit  $252,47 \times 10^3 / \text{mm}^3$ . Semua nilai D-dimer pada responden mengalami peningkatan (diatas normal) dan hasil pemeriksaan trombosit responden rata-rata berada dalam rentang normal (Tabel 2).

**Tabel 2.** Hasil Pemeriksaan Laboratorium

	Rata-rata	normal
<b>D-dimer (ug/mL)</b>	2,15	0/94
<b>Trombosit (PLT) (<math>10^3</math>) (mm<sup>3</sup>)</b>	252,47	89/94

Hasil pemeriksaan laboratorium pada D-dimer diketahui dari semua responden mengalami peningkatan. Kondisi D-dimer yang meningkat menandakan terjadinya keadaan

hiperinflamasi dan prokoagulan pada COVID-19 (Lodigiani et al., 2020). D-dimer yang tinggi (abnormal) biasanya ditemukan pada pasien COVID-19 yang serius dan merupakan indikator

terjadinya ARDS, persyaratan untuk perawatan di unit gawat darurat dan kematian (Marietta et al., 2020). Peningkatan D-dimer  $> 1.0 \mu\text{l/mL}$  merupakan indikator terjadinya kematian pada pasien COVID-19. Hasil pemeriksaan yang berbeda juga menyatakan bahwa D-dimer  $> 1,5 \mu\text{l/mL}$  merupakan indikator tromboemboli vena pada pasien COVID-19 dengan sensitivitas 85% dan spesifitas 88,5% (Zhou, 2020).

Untuk melihat hubungan antara trombosit dan D-dimer dilakukan Analisa statistik dengan uji korelasi. Karena data tidak terdistribusi normal melalui uji normalitas data (Sig  $< 0,05$ ) maka uji korelasi dilakukan dengan uji korelasi non parametrik spearman. Hasil korelasi spearman menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara jumlah trombosit dan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 (P=0,488) (Tabel 3).

**Tabel 3.** Hasil Uji statistik D-dimer dengan Trombosit (Spearman's rho)

Spearman's rho	r	n	P
	-0,72	94	.488

Salah satu komplikasi infeksi COVID-19 adalah kejadian koagulopati dan tromboemboli. Terjadinya koagulopati dan tromboemboli adalah dengan diaktifkannya proses inflamasi dan trombotik oleh virus corona. Sel mononuclear berinteraksi dengan trombosit teraktivasi dan kaskade koagulasi yang mengaktifkan sel inflamasi dengan mengikat fibrin pada Toll-like receptor 4 (TLR4) (Umar & Sujud, 2020). Aktivasi sel inflamasi menghasilkan pelepasan pro-inflamasi sitokin yang menyebabkan kerusakan jalur koagulasi alami dan penghentian fibrinolisis. Hal tersebut berbanding lurus terhadap hasil penelitian ini dengan hasil peningkatan kadar D-dimer pada semua pasien COVID-19. D-dimer menjadi penanda potensial terjadinya penggumpalan darah, semakin tinggi kadar D-dimer maka seseorang akan semakin rentan mengalami penggumpalan darah. Nilai rata-rata kadar D-dimer pada penelitian ini mencapai 4 kali dari nilai normalnya (0-0,3  $\mu\text{g/ml}$ ). Terjadinya peningkatan D-dimer ialah indikator koagulopati yang sering ditemui pada penderita COVID-19 berat dan dihubungkan dengan tingkat keparahan penyakit.

Gangguan koagulasi pada umumnya terjadi pada tahap awal infeksi COVID-19 dimana 43,5% pasien mengalami peningkatan D-Dimer dan 64,3% pasien mengalami peningkatan fibrinogen (Long et al., 2020). Berdasarkan kenyataan

tersebut maka disarankan pada pasien COVID-19 dengan peningkatan D-dimer (3-4 kali lipat) perlu dilakukan rawat inap meskipun tidak terdapat gejala berat karena hal ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan generasi trombin dan berisiko mengalami kejadian thrombosis (Thachil et al., 2020). Kondisi D-dimer yang meningkat menandakan terjadinya keadaan hiperinflamasi dan prokoagulan pada COVID-19 (Lodigiani et al., 2020).

Selain peningkatan konsentrasi D-dimer, gangguan koagulasi pada pasien COVID-19 berkaitan erat dengan pemanjangan prothrombin, peningkatan fibrinogen dan trombositopenia (Terpos et al., 2020). Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang memiliki gejala sangat berat juga menunjukan penurunan trombosit dan limfosit yang rendah (Iba et al., 2020). Hasil penelitian ini tidak menunjukkan adanya kadar trombosit yang rendah atau trombositopenia, karena nilai trombosit secara umum berada dalam rentang nilai normal. pada pasien COVID-19, Kadar trombosit bisa menunjukkan keadaan normal maupun penurunan. Pada penelitian ini ditemukan bahwa trombosit normal. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Zanza tahun 2021 yang menunjukan sebagian besar pasien memiliki jumlah trombosit yang normal, yaitu 90 (96,8%) pasien, sedangkan jumlah

trombosit yang rendah diantara kelompok pasien yang sembuh hanya (3,2%) pasien. Pada kelompok nonsurvivor, 1 (12,5%) pasien menunjukkan jumlah trombosit yang rendah (Lin et al., 2021). Ratarata jumlah trombosit ditemukan lebih rendah pada kelompok yang tidak selamat daripada kelompok yang selamat meskipun kedua kelompok menunjukkan jumlah trombosit rata-rata dalam kisaran normal. Namun, tidak ada hubungan yang ditemukan antara jumlah trombosit dan kematian (Stark & Massberg, 2021). Trombosit normal yang terjadi pada pasien COVID-19 berhubungan dengan sistem imunitas seseorang dan aktivasi koagulasi untuk mempertahankan jumlah trombosit (Wool & Miller, 2021). Beberapa penelitian menyatakan bahwa jumlah trombosit bukan merupakan indikator kematian pada pasien COVID-19 (Lin et al., 2021). Mekanisme terjadinya trombositopenia pada pasien COVID-19 masih belum jelas. Tetapi terdapat 3 mekanisme utama yang menyebabkan trombositopenia yaitu peningkatan destruksi trombosit, penurunan produksi trombosit, dan peningkatan penggunaan trombosit.

Hasil pemeriksaan terhadap trombosit yang normal pada penelitian ini sejalan dengan studi pemeriksaan terhadap 76 kasus di Bali oleh Mardewi dkk (2021) mengenai gambaran hasil laboratorium pasien COVID-19. Hasil penelitian mencatat tersebut bahwa sebanyak 64 orang (84,2%) memiliki kadar trombosit normal. Namun hasil studi ini tidak sejalan dengan pemeriksaan di Cina yang dilakukan (Guan et al., 2020). Hasil penelitian tersebut mencatat sebanyak 36,2% pasien mengalami trombositopenia dan 33,7% pasien mengalami leukopenia. Studi lain yang dilakukan terhadap 1476 pasien COVID-19 menggambarkan hasil sebanyak 20,7% (306 pasien) mengalami trombositopenia (Yang et al., 2020). Berdasarkan kenyataan tersebut maka dikatakan tidak ada hubungan antara kadar D-dimer dengan nilai trombosit

## KESIMPULAN

Hasil pengujian dengan uji korelasi Spearman's rho dengan  $\alpha = 0,05$  menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara kadar D-dimer dengan jumlah trombosit ( $r = -0,72$ ,  $P = 0,488$ ). Kadar D-dimer yang meningkat tidak berbanding lurus dengan kondisi trombositopenia yang menjadikan indikasi keparahan pada pasien COVID-19. Penelitian selanjutnya disarankan untuk dapat menganalisis parameter hasil pemeriksaan lainnya pada pasien COVID-19 yang mengarah pada kondisi pasien yang tidak selamat seperti parameter penanda inflamasi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Care, J. H., Pinto, H. N., Fitriana, D. W., & Mizarti, D. (2022). *Hiperkoagulopati Pada Covid-19*. 7(1), 43–50.
- Cui, S., Chen, | Shuo, Li, X., Liu, | Shi, Wang, | Feng, & Lillicrap, D. (2020). Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 18, 1421–1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
- Dawood, Q., Al-Hashim, Z., Al Hijaj, B. A., Jaber, R., & Khalaf, A. (2020). Study of hematological parameters in patients with coronavirus disease 2019 in Basra. *Iraqi Journal of Hematology*, 9(2), 160. [https://doi.org/10.4103/ijh.ijh\\_49\\_20](https://doi.org/10.4103/ijh.ijh_49_20)
- Drew, C., & Adisasmita, A. C. (2021). Gejala dan komorbid yang memengaruhi mortalitas pasien positif COVID-19 di Jakarta Timur, Maret-September 2020. *Tarumanagara Medical Journal*, 3(2), 274–283. <https://journal.untar.ac.id/index.php/tmj/article/view/11742>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720.

- <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- Iba, T., Levy, J. H., Levi, M., & Thachil, J. (2020). Coagulopathy in COVID-19 Toshiaki. *J. Thromb Haemost*, *18*, 2103–2109. <https://doi.org/10.1111/jth.14975>
- Kurniawan, L. B., & Arif, M. (2016). Hemostasis Berlandaskan Sel Hidup (in Vivo). *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, *19*(3), 204. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v19i3.421>
- Lin, J., Yan, H., Chen, | Hanchuan, Chen He, |, Lin, C., He, H., Zhang, | Sicheng, Shi, S., & Lin, K. (2021). COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*, *93*. <https://doi.org/10.1002/jmv.26346>
- Liu, Y., Sun, W., Guo, Y., Chen, L., Zhang, L., Zhao, S., Long, D., & Yu, L. (2020). Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1754383>
- Lodigiani, C., Iapichino, G., Carenzo, L., Cecconi, M., & Ferrazzi, P. (2020). 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. January.
- Long, H., Nie, L., Xiang, X., Li, H., Zhang, X., Fu, X., Ren, H., Liu, W., Wang, Q., & Wu, Q. (2020). D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. <https://doi.org/10.1155/2020/6159720>
- Magoon, R., Choudhary, N., & Jose, J. (2022). Fibrinolysis and D-dimer in COVID-19: A Twisted Plot! *Indian Journal of Critical Care Medicine*, *26*(2), 164–166. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24105>
- Marietta, M., Ageno, W., Artoni, A., De Candia, E., Gresele, P., Marchetti, M., Marcucci, R., Tripodi, A., Bianchi Bonomi, A., Center, T., Luigi Villa, F., & Giovanni XXIII, P. (2020). COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus*, *18*, 167–176. <https://doi.org/10.2450/2020.0083-20>
- Stark, K., & Massberg, S. (2021). Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology. *Nature Reviews Cardiology*, *18*(9), 666–682. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00552-1>
- Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E. J., Khie, L., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, O. M., Yunihastuti, E., Penanganan, T., New, I., ... Cipto, R. (2020). Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019 : Review of Current Literatures. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, *7*(1), 45–67.
- Terpos, E., Ntanasias-Stathopoulos, I., Elalamy, | Ismail, Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., Psaltopoulou, T., Grigoris Gerotziakas, |, Meletios, |, & Dimopoulos, A. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
- Thachil, J., Tang, N., Gando, | Satoshi, Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M., Clark, C., & Iba, T. (2020). RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*, *18*, 1023–1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- Umar, I., & Sujud, R. W. (2020). Hemostasis dan Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). *Journal of Anaesthesia and Pain*, *1*(2), 53–66. <https://doi.org/10.21776/ub.jap.2020.001.02.04>

- Willim, H. A., Hardigaloeh, A. T., & Supit, A. I. (2020). Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 ( COVID-19 ): Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*, 11(3), 749–756.  
<https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.766>
- Wool, G. D., & Miller, J. L. (2021). The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Review Article Pathobiology*, 88, 15–27.  
<https://doi.org/10.1159/000512007>
- Xu, P., Zhou, Q., & Xu, J. (2020). Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of Hematology*, 99(6), 1205–1208.  
<https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
- Yang, X., Yang, Q., Wang, Y., Wu, Y., Xu, J., Yu, Y., Shang, Y., & Lillicrap, D. (2020). Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*, 18, 1469–1472.  
<https://doi.org/10.1111/jth.14848>
- Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., Chen, X., Chen, S., Yu, K., Huang, Z., & Hu, B. (2020). D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. *Journal of Intensive Care*, 8(1), 1–11.  
<https://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z>
- Zhou, F. (2020). Clinical Course And Risk Factors For Mortality Of Adult In Patients With COVID-19 In Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Medicine Study & Research*, 3(1), 01–02.  
<https://doi.org/10.24966/msr-5657/100015>