



Deteksi Penanda Prognosis Kasus COVID 19: Studi Terhadap Factor-Faktor Yang Mempengaruhi Kadar D-Dimer

Thatit Nurmawati^{1*}, Yeni Kartika Sari², Joko Ivnu Santosa³
^{1,2,3}Program Studi Pendidikan Ners STIKes Patria Husada Blitar, Indonesia
^{*}Koresponden Penulis : thatitnurmawati4@gmail.com

ABSTRAK

COVID-19 menyerang semua kelompok umur dan kondisi bisa semakin parah jika disertai dengan komorbid dan berusia lanjut. Respon inflamasi dan disfungsi endotel akibat COVID-19 meningkatkan kadar D-Dimer. Kadar D-Dimer digunakan dalam penentuan diagnosa dan prognosis pasien. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan kadar D-Dimer pada pasien terkonfirmasi COVID-19. Penelitian ini merupakan penelitian cross sectional. Populasi adalah semua pasien COVID-19 dewasa (≥ 17 th) periode Mei-September 2021. Sampel berjumlah 178 menggunakan metode total sampling. Data diperoleh dari rekam medik mengenai usia, jenis kelamin, obesitas, komorbid dan hasil lab berupa kadar D-Dimer. Analisis korelasi menggunakan Chi square. Hasil penelitian menunjukkan kadar D-Dimer abnormal 65,2%. 78% dari total pasien dengan komorbid memiliki kadar D-Dimer abnormal sedangkan 52% dari total pasien tanpa komorbid memiliki kadar D-Dimer abnormal. Kadar D-Dimer abnormal terjadi pada pasien tanpa obesitas dengan prosentase 19,7%. Usia pasien antara 46-55 tahun dengan kadar D-Dimer abnormal. Jenis kelamin perempuan memiliki kadar D-Dimer abnormal tertinggi namun tidak ada beda antara kedua jenis kelamin. Kadar D-Dimer memiliki hubungan bermakna dengan usia (p 0.001), jenis kelamin (p 0.00), obesitas (p 0.00) serta komorbid (p 0.000). Faktor-faktor yang berhubungan dengan abnormalis kadar D-Dimer harus diperhatikan untuk mengantisipasi tingkat keparahan pasien COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, kadar D-Dimer, analisis faktor

Edisi Januari 2023

ABSTRACT

COVID-19 attacks all age groups and the condition can get worse if accompanied by comorbidities and old age. The inflammatory response and endothelial dysfunction due to COVID-19 increased D-Dimer levels. D-Dimer levels are used in determining the diagnosis and prognosis of patients. The purpose of this study was to determine the factors associated with increased D-Dimer levels in patients with confirmed COVID-19. This research is a cross-sectional study. The population is all adult COVID-19 patients (≥ 17 years) for the period May-September 2021. There were 178 samples using the total sampling method. Data were obtained from medical records regarding age, sex, obesity, comorbidities and lab results in the form of D-Dimer levels. The correlation analysis using Chi square. The results of the study showed an abnormal D-Dimer level of 65.2%. 78% of the total patients with comorbidities had abnormal D-Dimer levels while 52% of the total patients without comorbidities had abnormal D-Dimer levels. Abnormal D-Dimer levels occur in patients without obesity with a percentage of 19.7%. Patients aged between 46-55 years with abnormal D-Dimer levels. The female sex had the highest abnormal D-Dimer levels but there was no difference between the two sexes. D-Dimer levels had a significant relationship with age (p 0.001), gender (p 0.00), obesity (p 0.00) and comorbidities (p 0.000). Factors associated with abnormal D-Dimer levels must be considered to anticipate the severity of COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, D-Dimer levels, factor analysis

doi: 10.33474/e-jbst.v8i2.517

Diterima tanggal 6 November 2022 – Diterbitkan Tanggal 21 Januari 2023

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>



Pendahuluan

Sejak Corona Virus Disease 19 (COVID 19) outbreak di Wuhan Propinsi Hubei China pada November 2019 penyebarannya sangat cepat ke seluruh dunia sampai pada 11 Maret 2020 World Health Organization (WHO) menetapkan COVID 19 sebagai pandemic global. Gugus COVID-19 Indonesia sampai 20 Juni 2021 melaporkan orang terkonfirmasi positif sebanyak 1.976.172 kasus, 1.786.143 kasus sembuh dan 54.291 orang meninggal. Angka tersebut masih dikatakan tinggi. Kasus COVID 19 pertama kali di Indonesia ditemukan pada tanggal 2 Maret 2020 sebanyak 2 orang yang terkonfirmasi [1]. Gejala umum dari infeksi COVID 19 adalah gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk, sakit kepala, nyeri dada dan sesak napas [2] COVID 19 disebabkan oleh virus SARS-CoV 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2) ditularkan melalui droplet dan kontak erat, dapat menyerang siapa saja dengan berbagai usia namun mengakibatkan gejala atau tingkat keseriusan yang berbeda-beda¹. Pada banyak pasien dinyatakan sembuh namun pasien dengan penyakit berat kritis masih memiliki resiko kematian yang tinggi [3]

Ikatan antara COVID 19 dengan SARS-CoV 2 melalui reseptor ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) memudahkan masuknya virus ke dalam sel. Reseptor ACE2 terekspresikan pada epitel alveolus dan saluran pernapasan bagian atas serta pada jaringan lain seperti jantung, endothelium, epitel usus, ginjal, pancreas. Masuknya virus ke dalam sel memicu respon inflamasi dengan menghasilkan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α . Downregulation ACE2 pada COVID19 mengakibatkan penurunan angiotensin II sebagai proinflamasi, prooksidan : menjadi angiotensin 1,7[4]. Peran utama angiotensin 1,7 sebagai kardioprotektif sehingga inflamasi pada beberapa organ tersebut berhubungan dengan disfungsi endotel [5]. Kaskade koagulasi intrinsik dan ekstrinsik membentuk thrombus yang tersusun atas jaringan ikat silang yang menyebabkan oklusi pembuluh darah sehingga terjadi penurunan aliran darah. Pada kondisi koagulasi yang tinggi meningkatkan aktivitas fibrinolisis sehingga mengakibatkan perdarahan. Trombosis mengakibatkan tromboemboli pada makrovaskuler, kejadian kegagalan multiorgan dan ARDS pada mikrovaskuler

Edisi Januari 2023

Prediksi terhadap tingkat keparahan dan prognosis penyakit dikembangkan sebagai upaya untuk mengantisipasi kejadian mortalitas kasus COVID 19. Pasien COVID 19 dengan komorbid lebih mudah mengalami kegagalan fungsi organ sampai terjadinya komplikasi bahkan terjadi kasus kematian [6]. Tingkat keparahan kasus COVID 19 juga berkaitan dengan obesitas, hal ini erat kaitannya dengan jaringan adiposa menjadi reseptor SARS-CoV2 yang berimplikasi pada peradangan sistemik yang hebat. [7] Studi prevalensi COVID 19 telah menunjukkan laki-laki memiliki resiko lebih tinggi daripada perempuan, diduga terkait dengan perilaku laki-laki yang cenderung menjadi perokok aktif daripada perempuan dan ekspresi ACE2 terlihat lebih banyak pada pasien perokok aktif. Faktor lain yang berhubungan dengan keparahan kasus COVID 19 adalah usia orang dewasa diatas 65 tahun. Sistem kekebalan tubuh pada usia dewasa cenderung mulai menurun dalam merespon infeksi yang diakibatkan penurunan fungsi sel T dan sel B [8].

D-dimer digunakan untuk membantu diagnosis dan pemantauan prognosis penyakit disfungsi endotel. Kadar D-dimer meningkat ditemukan pada pasien COVID 19 dan dilaporkan berkaitan dengan pasien meninggal. D-dimer merupakan hasil dari pembentukan dan lisis fibrin cross-linked pada saat plasmin memecah fibrin untuk menghancurkan gumpalan serta penting pada aktivitas koagulasi dan fibrinolisis. Kadar D-dimer berubah-ubah meningkat sampai 3 hingga 4 kali lipat dari sejak masuk ke RS dibandingkan dengan pasien yang tidak membutuhkan perawatan kritis (0,5 $\mu\text{g/mL}$)[10]. Berdasarkan pentingnya D-dimer untuk menentukan prognosis kasus COVID-19, maka pada penelitian ini akan menganalisis factor-faktor yang mempengaruhi dengan D-dimer pada pasien terkonfirmasi COVID 19.

Material dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan metode cross sectional. Populasi adalah semua pasien COVID-19 dewasa (≥ 17 tahun) kurun waktu Mei-September 2021 sebanyak 178 kasus. Sampel adalah semua total populasi. Instrumen menggunakan lembar observasi dengan mengambil data dari rekam medis pasien di rumah sakit untuk mengetahui indentifikasi pasien.



Peneliti mencatat diagnose pasien terkonfirmasi COVID-19 dan mendata informasi pasien tentang : usia, obesitas, jenis kelamin, komorbid, pemeriksaan hasil lab berupa kadar D-Dimer. Komorbid pasien terdiri atas diabetes mellitus dengan kadar gula darah sewaktu > 200mg/dl, kadar gula darah puasa 126 mg/dl dan kadar gula darah 2 jam setelah makan adalah > 200 mg/dl dan komorbid hipertensi jika memiliki riwayat atau saat dilakukan 3 kali pengukuran tekanan darah menunjukkan $\geq 140/90$ mmHg. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah kadar D-Dimer pasien COVID-19 dan variabel bebas terdiri atas: usia, jenis kelamin, obesitas, komorbid. Uji analisis korelasi menggunakan *Chi Square*. Penelitian telah mendapatkan Ethical Clearance dari komisi etik penelitian STIKes Patria Husada Blitar dengan no : 06/PHB/KEPK/44/01.22

Hasil dan Diskusi

Hasil Penelitian

Tabel 1. Distribusi D-dimer Responden

Lab D-Dimer (ng/ml FEU)	Frekuensi (F)	Prosentase (%)
Abnormal	116	65.2
Normal	62	34.8

Tabel 2. Karakteristik Pasien COVID-19 periode Mei-September 2021

Lab D-Dimer	Komorbid		Tanpa Komorbid	
	F	%	F	%
Normal	20	11	42	24
Abnormal	69	39	47	26
Total	89	50	89	50

Chi Square test p=0.000

Lab D-Dimer	Obesitas		Tanpa obesitas	
	F	%	F	%
Normal	6	3	110	62
Abnormal	0	0	62	35
Total	6	3	172	97

Chi Square test p=0.000

Lab D-Dimer/ Usia	Normal		Abnormal	
	F	%	F	%
17-25 tahun	1	1	4	2
26-35 tahun	4	2	10	6
36-45 tahun	13	7	8	4
46-55 tahun	32	18	19	11
56-64 tahun	37	21	12	7
>65 tahun	29	16	9	5
Total	116	65	62	34

Mann Whitney test p=0.001

Lab D-Dimer	Laki laki		Perempuan	
	F	%	F	%
Normal	62	35	54	30
Abnormal	29	16	33	19
Total	91	51	87	49

Chi Square test p=0.000



Pembahasan

COVID-19 diketahui bisa menyerang segala usia namun jika disertai adanya komorbid dapat mengakibatkan pasien lebih sering mengunjungi pusat pelayanan kesehatan. Tingkat keparahan pasien COVID-19 dapat diketahui melalui peningkatan kadar D-Dimer, meskipun batasan kadarnya belum ditetapkan untuk menentukan tingkat keparahan serta kemungkinan terjadinya komplikasi [11]. Hasil penelitian ini 65,2% kadar D-Dimer pasien terdeteksi abnormal. Abnormalitas kadar D-Dimer berkaitan dengan proses koagulopati [12]. Pasien COVID-19 diketahui sering mengalami koagulopati yang mengakibatkan peningkatan fibrinogen dan kadar D-Dimer sebagai bentuk respon inflamasi terhadap SAR-CoV serta terjadinya disfungsi endotel [11]. D-dimer adalah produk degradasi cross-linked fibrin yang dihasilkan pada saat plasmin memecah fibrin untuk menghancurkan gumpalan dan kadar D dimer akan meningkat jika terjadi trombolisis sehingga peningkatan kadar D-Dimer menjadi indikator koagulasi [9]. Peningkatan kadar D-dimer pada pasien COVID 19 terjadi setelah SARS-CoV-2 masuk melalui reseptor ACE2 yang berada pada permukaan sel mukosa kemudian direspon oleh sistem imun dengan mengeluarkan TNF α , interleukin dan interferon [3] bahkan sampai overaktif sehingga memicu terjadinya badai sitokin. Disfungsi endotel, aktivasi vaskuler system koagulasi serta antikoagulasi menjadi manifestasi dari badai sitokin [13]. Hasil penelitian lain, melalui sistematis review terdapat 16 penelitian telah membuktikan bahwa kadar D-dimer semakin tinggi pada pasien dengan kondisi berat jika dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang kondisinya tidak berat [14].

50% dari total pasien penelitian ini memiliki komorbid diabetes mellitus dan hipertensi. Sebuah penelitian telah mencatat bahwa diabetes mellitus dan hipertensi menjadi komorbid utama pada penderita COVID-19 [14]. Komorbiditas memacu stres fisiologis akibat inflamasi berlebihan terhadap SARS-Co-V sehingga mengakibatkan instabilitas organ yang sudah melemah akibat penyakit kronik sebelumnya [15]. Tingginya gula darah pada pasien diabetes berpengaruh terhadap kemampuan virus untuk menginfeksi manusia [16]. Infeksi COVID 19 melemahkan pasien diabetes melalui peningkatan ACE2 sehingga dapat mempercepat replikasi virus dan penurunan system imunitas pasien diabetes. Hiperglikemi kronik mengakibatkan penurunan mobilisasi leukosit polimorfonuklear, kemotaksi, sekresi sitokin dan inhibisi TNF α pada sel T [17]. 24 pasien terkonfirmasi COVID 19 dengan komorbid diabetes diketahui beresiko lebih tinggi mengalami pneumonia, pelepasan enzim yang berhubungan dengan cedera jaringan, respon inflamasi dan disregulasi metabolisme glukosa [18]. Sedangkan pasien dengan komorbid hipertensi memiliki jumlah reseptor ACE2 lebih tinggi [19], ACE-2 sebagai protein untuk mengkonversi reaksi enzimatik angiotensin (Ang) II menjadi Ang (1-7) dan Ang I menjadi (1-9) sebagai proteksi terhadap kardiovaskuler. Namun ikatan antara SARCoV-2 dengan ACE2 dapat mengurangi ekspresi ACE2 sehingga proses pembentukan angiotensin menjadi terhambat, yang mengakibatkan ketidakmampuan vasodilator pada pasien COVID 19 dengan hipertensi [20]. Disregulasi sistem imun, disfungsi CD8 T tidak memberikan kontribusi yang baik terhadap virus namun mengakibatkan peningkatan produksi sitokin sehingga terjadi badai sitokin, iskemia mikrosirkulasi yang menyebabkan gagal organ pada pasien hipertensi [21]. Perubahan imunitas yang abnormal pada pasien COVID 19 mestimulasi peningkatan kadar D-Dimer, tingkat keparahan penyakit semakin tinggi dan angka mortalitas juga semakin meningkat.

Hasil analisis menunjukkan bahwa D-dimer sangat berhubungan dengan komorbid maupun tanpa komorbid pada kasus COVID 19 ($p=0.000$). Pada penelitian ini terlihat bahwa pasien komorbid memiliki D-dimer abnormal sebanyak 77% dan pasien tanpa komorbid dengan D-dimer abnormal sebesar 52,8%. Pasien COVID-19 rata-rata mengalami peningkatan kadar D-Dimer baik dengan komorbid maupun tidak dan peningkatannya berkorelasi dengan keparahan serta penanda prognosis pasien yang dirawat akibat infeksi COVID-19 [22].

Hasil penelitian ini mencatat 97% responden tidak mengalami obesitas. Kemungkinan pasien tersebut memiliki komorbid diabetes mellitus. Pada kasus diabetes efek kerja insulin pada metabolisme gula tidak maksimal sehingga kadar gula darah masih tinggi, kondisi tersebut mengakibatkan tubuh pasien menjadi lemah serta memunculkan komplikasi lain. Sebagai kompensasi untuk masalah tersebut maka tubuh akan mendapatkan energi dari metabolisme selain gula, yaitu dari metabolisme lemak dan protein. Pembongkaran lemak berlebihan berdampak terhadap penurunan obesitas pasien [23]. Analisis



D-dimer berdasarkan obesitas menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna ($P=0.000$). Pasien obesitas termasuk dalam populasi rentan COVID 19 yang membutuhkan tindakan perlindungan lebih [7]. Obesitas menurunkan fungsi imun, resiko untuk prevalensi dan kematian COVID 19 lebih tinggi. Pada obesitas yang berat meningkatkan resiko sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Pada penelitian ini terlihat pasien obesitas tidak menunjukkan kadar D-dimer yang abnormal, kemungkinan berkaitan dengan lama perawatan. Qualim [24] mengatakan bahwa Kadar D dimer pada perawatan hari ke 5 bisa mencapai $> 1.360\text{ng/}$.

Sebagian besar usia penderita berada pada rentang 46-55 tahun atau sebanyak 28%. Kejadian COVID-19 yang menyerang pada usia produktif berkaitan dengan tingginya frekuensi mobilitas dan interaksi sosial pada kelompok masyarakat tersebut [25]. Transmisi COVID-19 di Italia pada awalnya menyerang lansia namun seiring perkembangannya jumlah orang muda yang terjangkit lebih banyak [26]. Usia muda cenderung mengabaikan protokol kesehatan karena belum ada tindakan tegas pemerintah bagi pelanggar [27]. Hasil analisis penelitian ini membuktikan ada korelasi bermakna ($p 0.001$) antara usia pasien COVID-19 dengan kadar D Dimer. Sejalan dengan penelitian yang menunjukkan rata-rata kadar D-Dimer meningkat seiring pertambahan usia terutama lansia karena terjadi penurunan elastisitas pembuluh darah yang berkombinasi dengan timbunan lemak dan degenerasi [28].

Berdasarkan jenis kelamin terlihat 51% berjenis kelamin laki-laki. Penelitian lain juga melaporkan bahwa tingginya kasus COVID-19 didominasi laki-laki. Secara biologis laki-laki lebih rentan terhadap virus, hal tersebut dilaporkan oleh Morbidity dan Mortality Weekly Report CDC yang mencatat prevalensi tertinggi COVID-19 adalah laki-laki pada setiap kelompok umur bahkan mulai dari bayi sampai 18 tahun [29]. Hasil penelitian ini juga didukung hasil penelitian lain yang mengatakan bahwa pasien COVID-19 didominasi memiliki jenis kelamin laki-laki [30]. Hasil studi pasien COVID-19 di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang juga mencatat bahwa penderita COVID-19 memiliki frekuensi sering terjadi pada laki-laki daripada perempuan. Tingginya prevalensi pasien laki-laki diduga karena respon sel T pada laki-laki mengalami penurunan jika dibandingkan dengan perempuan sebagai akibat adanya infeksi COVID-19 [31]. Sistem imun perempuan lebih tahan terhadap infeksi dibandingkan laki-laki, hal ini dikarenakan perempuan dengan kromosom X dapat memblokir beberapa infeksi virus termasuk SARS-CoV-2 dibantu oleh reseptor hormon estrogen sedangkan pada laki-laki ekspresi ACE2 lebih tinggi [32]. Hormon estrogen berfungsi menstimulasi proliferasi dan pematangan sel limfosit B dan sel limfosit Th2 sehingga menstimulasi sistem imun adaptif untuk memproduksi antibodi, berbeda dengan laki-laki, hormon androgen berperan untuk proliferasi, pengembangan limfosit Th1 dan aktivitas sel Tsitotoksik [33], [34]. Pada regulasinya Th1 memproduksi IFN γ yang dapat mengaktifkan sel NK untuk melisis sel terinfeksi sedangkan Th2 mengeluarkan sitokin IL-4, IL-5, IL-13 untuk mematangkan dan proliferasi sel limfosit B sehingga Th1 sebagai mengeliminasi sumber patogen intraseluler dan Th2 mengeliminasi sumber patogen ekstraseluler.

Terdapat perbedaan kadar D-Dimer antara laki-laki dengan perempuan. Uji analisis menunjukkan jenis kelamin pasien COVID-19 pada penelitian ini berkorelasi dengan kadar D-Dimer. Berbeda dengan penelitian yang menunjukkan bahwa kadar D-Dimer tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin.

Pada penelitian ini memiliki beberapa kelemahan seperti pasien COVID-19 tidak dicatat lama perawatannya sehingga tidak diketahui korelasi antara lama perawatan dengan tingginya kadar D-Dimer. Status vaksinasi juga tidak dicatat untuk mengetahui korelasi imunitas pasien dengan kadar D-Dimernya.

Kesimpulan

Kadar D-Dimer pasien COVID-19 abnormal sebanyak 65.2%. Kadar D-Dimer memiliki hubungan bermakna dengan factor usia, jenis kelamin, obesitas, dan komorbid.



Daftar Pustaka

- [1]REV-04_Pedoman_P2_COVID-19__27_Maret2020_TTD1.pdf [Internet]. [cited 2023 Jan 18]. Available from: https://infeksiemerging.kemkes.go.id/download/REV-04_Pedoman_P2_COVID-19__27_Maret2020_TTD1.pdf
- [2]Isbaniah F. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus Disease (Covid-19) [Internet]. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020 [cited 2023 Jan 18]. Available from: <https://repository.ugm.ac.id/276196/>
- [3]Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420–2.
- [4]Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2020 Jun;215:108427.
- [5]Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab*. 2020 Sep;39:101044.
- [6]Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct;99:47–56.
- [7]Nurfaiza AR, Sutarto S, Carolia N. Obesitas pada pasien dengan COVID-19. *J Agromedicine* [Internet]. 2021 Dec 2 [cited 2023 Jan 18];8(1). Available from: <https://juku.kedokteran.unila.ac.id/index.php/agro/article/view/2983>
- [8]Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
- [9]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 Oct;40(10):2539–47.
- [10] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10223):497–506.
- [11] Düz ME, Balcı A, Menekşe E. D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Tuberk Ve Toraks*. 2020 Dec;68(4):353–60.
- [12] Intanwati S. PERAN PEMERIKSAAN D-DIMER PADA COVID-19. *Pros FK UC*. 2020;1(1):21–21.
- [13] Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, Fu X, et al. D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. *BioMed Res Int*. 2020;2020:6159720.
- [14] D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review | European Respiratory Society [Internet]. [cited 2023 Jan 19]. Available from: <https://openres.ersjournals.com/content/6/2/00260-2020>
- [15] Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e46–7.
- [16] Faktor Risiko Covid-19, dari Usia sampai Penyakit Bawaan Halaman all - Kompas.com [Internet]. [cited 2023 Jan 19]. Available from: <https://www.kompas.com/sains/read/2020/04/13/200200423/faktor-risiko-covid-19-dari-usia-sampai-penyakit-bawaan?page=all>
- [17] Lestari N, Ichsan B. DIABETES MELITUS SEBAGAI FAKTOR RISIKO KEPARAHAN DAN KEMATIAN PASIEN COVID-19: META-ANALISIS. *Biomedika*. 2021 Feb 1;13(1):83–94.



- [18] Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020 Mar 13;7(1):11.
- [19] Rahayu LAD, Admiyanti JC, Khaldi YI, Ahda FR, Agistany NFF, Setiawati S, et al. HIPERTENSI, DIABETES MELLITUS, DAN OBESITAS SEBAGAI FAKTOR KOMORBIDITAS UTAMA TERHADAP MORTALITAS PASIEN COVID-19: SEBUAH STUDI LITERATUR. *JIMKI J Ilm Mhs Kedokt Indones*. 2021 Jul 12;9(1):90–7.
- [20] Alfad H, Saftarina F, Kurniawan B. Dampak Infeksi SARS-Cov-2 Terhadap Penderita Hipertensi. *J Major*. 2020 Dec 2;9(1):181–5.
- [21] Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with COVID-19 Pathology [Internet]. [cited 2023 Jan 19]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2020/8019360/>
- [22] 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 Jul 10;8(1):49.
- [23] Rias YA, Sutikno E. HUBUNGAN ANTARA BERAT BADAN DENGAN KADAR GULA DARAH ACAK PADA TIKUS DIABETES MELLITUS. *J Wiyata Penelit Sains Dan Kesehat*. 2017 Oct 30;4(1):72–7.
- [24] Oualim S, Abdeladim S, Ouarradi AE, Bensahi I, Hafid S, Naitlho A, et al. Elevated levels of D-dimer in patients with COVID-19: prognosis value. *Pan Afr Med J*. 2020 Jul 7;35(Suppl 2):105.
- [25] Elviani R, Anwar C, Sitorus RJ. GAMBARAN USIA PADA KEJADIAN COVID-19. *JAMBI Med J J Kedokt Dan Kesehat*. 2021 May 1;9(2):204–9.
- [26] Kalantari H, Tabrizi AHH, Foroohi F. Determination of COVID-19 prevalence with regards to age range of patients referring to the hospitals located in western Tehran, Iran. *Gene Rep*. 2020 Dec;24:100910.
- [27] Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, CMMID COVID-19 working group, et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med*. 2020 Aug;26(8):1205–11.
- [28] Amelia R, Anissa DFN, Luhulima DEJ. Perbedaan Peningkatan Kadar D-Dimer Pada Dewasa dan Lansia Yang Terkonfirmasi Covid-19 di RS Swasta Bintaro. *J Res Educ Chem JREC*. 2022;4(1):1–8.
- [29] Studi: Faktor Biologis Buat Pria Lebih Rentan Kena Corona [Internet]. [cited 2023 Jan 19]. Available from: <https://www.cnnindonesia.com/gaya-hidup/20200414072802-255-493251/studi-faktor-biologis-buat-pria-lebih-rentan-kena-corona>
- [30] Karyono DR, Wicaksana AL. Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. *J Community Empower Health*. 2020 Aug 6;3(2):77–84.
- [31] Magdalena M, Sugiri YJ, Tantular R, Listyoko A. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients in Dr. Saiful Anwar Hospital, Malang. *J Respirologi Indones*. 2021 Jan 31;41(1):7–14.
- [32] Bwire GM. Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women? *Sn Compr Clin Med*. 2020;2(7):874–6.
- [33] Wray S, Arrowsmith S. The Physiological Mechanisms of the Sex-Based Difference in Outcomes of COVID19 Infection. *Front Physiol*. 2021 Feb 9;12:627260.
- [34] Ghazeeri G, Abdullah L, Abbas O. Immunological differences in women compared with men: overview and contributing factors. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989*. 2011 Sep;66(3):163–9.