

PERBEDAAN RERATA KADAR D-DIMER DENGAN USIA DAN JENIS KELAMIN PADA PASIEN COVID-19 YANG DIRAWAT DI RSUP DR. M. DJAMIL PADANG

Firhan Fadlillah Ghany¹⁾, Dwi Yulia²⁾, Rudy Afriant³⁾

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

SUBMISSION TRACK

Submitted : 13 Oktober 2024
Accepted : 19 Oktober 2024
Published : 20 Oktober 2024

KATA KUNCIS

COVID-19, Usia, Jenis Kelamin, Kadar D-dimer.

CORRESPONDENCE

Phone: -

E-mail: firhanfadlillah@gmail.com

A B S T R A K

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit virus yang sangat menular yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Pasien lanjut usia dengan infeksi COVID-19, terutama pada kasus yang lebih parah, memiliki risiko dalam keadaan hiperkoagulasi serta meningkatkan kejadian trombosis. Mekanisme genetik dan mekanisme endokrin, memengaruhi mekanisme koagulopati dan trombosis pada COVID-19. D-dimer yang tinggi pada pasien COVID-19 disebabkan oleh hiperinflamasi yang kemudian menyebabkan koagulopati. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan rerata kadar D-dimer dengan usia dan jenis kelamin pada pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP. Dr. M. Djamil Padang. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional* menggunakan data rekam medis 107 pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP. Dr. M. Djamil Padang tahun 2021. Teknik pengambilan sampel adalah *consecutive sampling*. Analisis yang digunakan adalah analisis univariat dan bivariat. Kelompok usia terbanyak pada pasien COVID-19 yang dirawat adalah kelompok usia 46-65 tahun, jenis kelamin terbanyak adalah perempuan dan rerata kadar D-dimer adalah 2632,6 ng/ml. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata kadar D-dimer pada kelompok usia yang berbeda pada pasien COVID-19 ($p=0,02$). Tidak ada perbedaan yang bermakna rerata kadar D-dimer antara laki-laki dan perempuan pada pasien COVID-19 ($p=0,413$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata kadar D-dimer pada kelompok usia yang berbeda pada pasien COVID-19 dan tidak ada perbedaan yang bermakna rerata kadar D-dimer antara laki-laki dan perempuan pada pasien COVID-19.

2024 All right reserved

This is an open-access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license

PENDAHULUAN

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit virus yang sangat menular yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), telah memiliki efek bencana pada demografi dunia yang mengakibatkan lebih dari 3,8 juta kematian di seluruh dunia, muncul sebagai krisis kesehatan global paling konsekuensial sejak era pandemi influenza di tahun 1918. Setelah kasus pertama penyakit virus pernapasan yang dominan ini pertama kali dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina, pada akhir Desember 2019, SARS-CoV-2 menyebar dengan cepat ke seluruh dunia dalam kurun waktu yang singkat, memaksa Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) untuk mendeklarasikannya sebagai

pandemi global pada 11 Maret 2020. Sejak dinyatakan sebagai pandemi global, COVID-19 telah melanda banyak negara di seluruh dunia dan telah membanjiri banyak sistem perawatan kesehatan.¹

Prevalensi untuk kasus COVID-19 berdasarkan data dari WHO per 30 November 2021 menunjukkan 260 juta kasus konfirmasi positif di seluruh dunia dan 5 juta kematian.² Pada 2 Maret 2020, Indonesia melaporkan kasus COVID-19 pertama dan kedua nya, kemudian untuk data dari tugas penanganan COVID-19 per 21 November kasus konfirmasi positif Indonesia mencapai 4 juta kasus lebih dan 143.739 kematian.^{3,4} Data kasus konfirmasi positif berdasarkan data gugus tugas penanganan COVID-19 Sumatera barat bahwa kasus konfirmasi positif di Sumatera Barat per 1 Desember 2021 mencapai 87.607 orang dan 2.152 kematian. Terkhusus di kota padang kasus konfirmasi positif berdasarkan data dari Dinas Kesehatan Kota Padang mencapai angka 42.228 orang dan 554 kematian. Salah satu tempat rumah sakit rujukan COVID-19 di Sumatera Barat adalah RSUP. Dr. M. Djamil Padang, dimana hal ini ditetapkan oleh keputusan menteri kesehatan no 169 tahun 2020.⁵

COVID-19 dapat ditularkan melalui kontak fisik dengan orang yang terinfeksi (orang-ke-orang), penularan droplet atau juga melalui penularan oral. Selain itu, penelitian juga mendeteksi adanya SARS-CoV-2 dalam sampel tinja, saluran pencernaan, air liur dan urin pasien yang terinfeksi. SARS-CoV-2 yang masuk kedalam tubuh manusia kemudian menginfeksi di dalamnya melalui reseptor *Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang kemudian menyebabkan COVID-19. ACE2 memainkan peran penting dalam sistem kekebalan tubuh, maka dari itu individu yang terinfeksi SARS-CoV-2 akan menghadapi gangguan sistem kekebalan tubuh dalam perkembangan penyakit ini.⁶ Insiden infeksi dan kematian pada COVID-19 tidak terbatas pada kelompok usia ataupun jenis kelamin tertentu, dimana dengan artian infeksi COVID-19 dapat terjadi pada setiap kelompok usia dan kedua jenis kelamin.⁷

Perbedaan insiden COVID-19 terkait dengan usia dan jenis kelamin perlu diketahui untuk mengetahui morbiditas dan mortalitas tiap pasien yang terkena COVID-19. Di antara pasien COVID-19, pasien lanjut usia memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi karena *Case Fatality Rate* (CFR) yang tinggi dan tingkat infeksi yang simtomatik. Seperti yang dilaporkan di berbagai negara seperti Korea dan Italia masing-masing mempunyai 80% dan 90% kematian terjadi pada pasien berusia 60-70 tahun, dimana pola serupa juga ditemui di negara lain yang terkena dampak COVID-19. Usia tua mempengaruhi waktu dari rawat inap karena sistem kekebalan tubuh yang sudah menurun dan penurunan fungsi dari organ.⁸

Untuk anak-anak infeksi SARS-CoV-2 lebih jarang ditemukan dan kurang parah dibandingkan dengan orang dewasa. Kemungkinan anak-anak jarang dan sedikit terinfeksi karena berlakunya penutupan fasilitas penitipan anak, prasekolah dan sekolah. Berdasarkan penelitian di Tiongkok, anak-anak memiliki kemungkinan yang sama dengan orang dewasa untuk terinfeksi COVID-19. Tetapi anak-anak yang terinfeksi cenderung tidak menunjukkan gejala atau mengembangkan gejala yang parah.⁸

Insiden COVID-19 berdasarkan jenis kelamin dibedakan dari kombinasi biologis yang meliputi adanya perbedaan kromosom antara laki-laki dan perempuan, organ reproduksi yang bekerja, serta hormon seksual terkait. COVID-19 dapat juga dibedakan berdasarkan faktor pembeda laki-laki dan perempuan yang spesifik seperti; perbedaan perilaku atau kebiasaan, perbedaan dalam kegiatan sosial dan budaya, serta perbedaan ketentuan dalam suatu adat bagi laki-laki dan perempuan. Laki-laki lebih banyak terlibat dalam perilaku kesehatan yang buruk dibandingkan dengan wanita, seperti merokok dan konsumsi dari alkohol. Akibat dari kebiasaan yang buruk tersebut dapat mencetuskan beberapa penyakit seperti hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan penyakit paru obstruktif kronik, dimana penyakit–penyakit tersebut dapat berperan sebagai komorbid dalam perburukan prognosis dari COVID-19.⁹

Metode standar tes COVID-19 adalah *reverse transcription-polymerase chain reaction*

(RT-PCR), dimana tes dapat dilakukan dan kemudian dikumpulkan melalui usap nasofaring atau orofaringeal swab. RT-PCR adalah tes genetik yang menggabungkan transkripsi terbalik asam ribonukleat (RNA) menjadi asam deoksiribonukleat (DNA) komplementer, dan amplifikasi target DNA spesifik menggunakan RT-PCR. Selain RT-PCR, pemeriksaan yang dibutuhkan untuk COVID-19 antara lain pemeriksaan hematologi dan hemostasis. Tes hematologi dan hemostasis penting untuk memantau perkembangan penyakit, terutama pada tahap awal perjalanan COVID-19. Parameter hematologi yang biasa digunakan adalah *whole blood*, dan parameter yang digunakan untuk hemostasis antara lain *Prothrombin Time (PT)*, *Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)* dan D- dimer.^{10,11}

D-dimer adalah salah satu produk pemecahan fibrin oleh plasmin yang hanya dapat hadir jika ikatan silang fibrin telah terbentuk sebelumnya dan plasmin telah membelah molekulnya. D-dimer adalah termasuk tes yang sering digunakan untuk prognosis penyakit kritis dan diagnosis trombosis vena dalam (DVT) dan emboli paru (PE). Peningkatan D-dimer dalam darah menunjukkan proses trombosis, tetapi tidak dapat menjelaskan lokasi trombusnya. Diketahui bahwa nilai normal laboratorium D-dimer adalah $< 0,5$ mg/L atau < 500 ng/ml *Fibrinogen Equivalent Units (FEU)*.^{12,13} Berdasarkan keputusan menteri kesehatan Republik Indonesia no 01.07 tahun 2021 tentang manajemen klinis tatalaksana COVID-19 di fasilitas kesehatan, dijelaskan bahwa pemeriksaan D-dimer, *Prothrombin Time*, dan hitung trombosit direkomendasikan pada semua pasien COVID-19 yang datang ke fasilitas kesehatan, terutama pada pasien COVID-19 yang dirawat inap dimana diperlukan pemantauan berkala penanda-penanda koagulasi tersebut.^{14,15}

Pada infeksi COVID-19 ditemukan di beberapa pasien yang mengalami leukopenia, limfositopenia, meningkatnya *C-Reactive Protein (CRP)*, meningkatnya D-dimer, PT memanjang, serta tingginya kadar fibrinogen. D-dimer yang tinggi pada pasien COVID-19 disebabkan oleh hiperinflamasi yang kemudian menyebabkan koagulopati, hal ini akan membuat aktivasi berlebihan dari kaskade koagulasi dan meningkatnya pembentukan trombin. Kejadian hiperinflamasi dan prokoagulan pada COVID-19 inilah yang kemudian menyebabkan keadaan protrombotik dan akan meningkatkan kejadian komplikasi vaskuler pada COVID-19, seperti trombosis dan tromboemboli (terutama DVT dan PE).^{15,16}

Sebagian besar pasien lanjut usia dengan COVID-19 memiliki kadar fibrinogen dan D-dimer yang lebih tinggi. Baik D-dimer maupun produk degradasi fibrin (FDP) yang lain secara signifikan lebih tinggi ditemukan pada pasien yang berujung dengan kematian daripada yang selamat. Diketahui bahwa pasien lanjut usia dengan COVID-19, terutama pada kasus yang lebih parah, memiliki keadaan hiperkoagulasi dan peningkatan kecenderungan kejadian trombosis dan tromboemboli. Penyebabnya ada beberapa hal, mulai dari keadaan prokoagulasi terkait penuaan sistem koagulasi, dan pada infeksi SARS-CoV-2 itu sendiri dimana perkembangan keadaan hiper-inflamasi dengan badai sitokin, aktivasi trombosit, disfungsi endotel, dan disfungsi fibrinolitik yang lebih rentan terhadap individu yang lebih tua.¹⁷

Mekanisme genetik dan mekanisme endokrin yang berbeda, juga termasuk kerja dari hormon seks, mempengaruhi mekanisme koagulopati dan trombosis pada COVID-19. Bukti yang dikumpulkan dalam model hewan menunjukkan bahwa estrogen mengurangi respons trombosit pada laki-laki dan perempuan, sehingga menampilkan efek perlindungan terhadap trombosis, sedangkan androgen meningkatkan respons trombosit dan akhirnya kematian terkait trombosis, dimana menyimpulkan bahwa laki-laki lebih rentan terhadap tromboemboli dibandingkan dengan perempuan. Dalam beberapa penelitian secara signifikan telah ditemukan nilai D-dimer yang lebih tinggi laki-laki memiliki risiko 3 kali lebih besar untuk terkena tromboemboli dibandingkan dengan perempuan.¹⁸

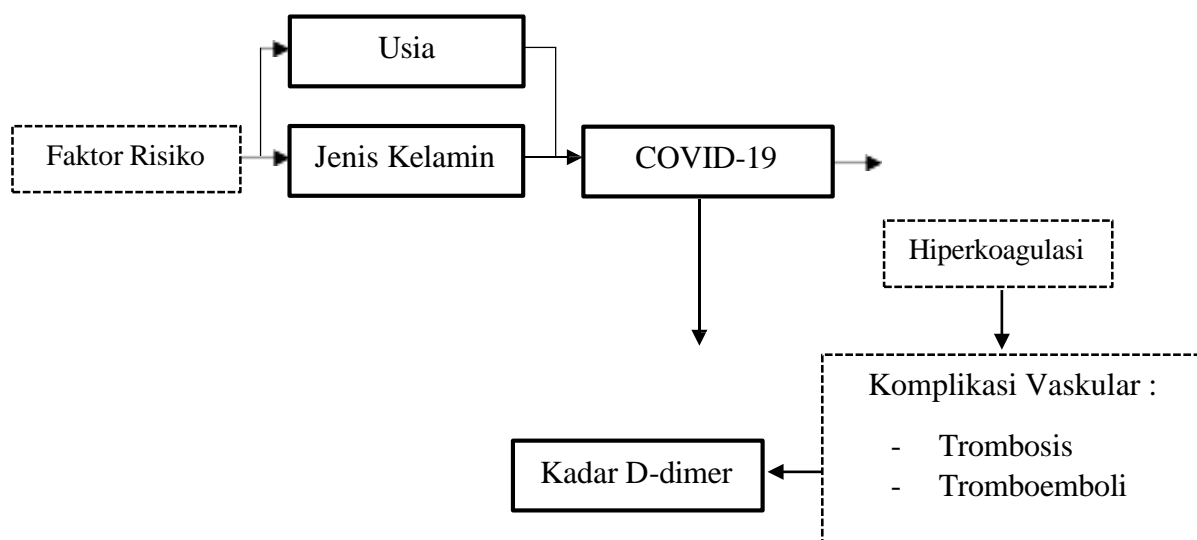
Tetapi hal berbeda ditemukan pada penelitian lain bahwa kadar D-dimer pada

perempuan cenderung lebih tinggi jika dibandingkan dengan laki-laki. Teori tersebut didukung oleh penelitian Kumar dkk dimana perempuan dan orang yang lebih tua memiliki risiko lebih tinggi terkena gangguan trombotik pada infeksi COVID-19. Hal ini mungkin terjadi penelitian Kumar dkk juga dilakukan pada perempuan yang sedang dalam masa kehamilan dimana yang akan menghasilkan hasil bias pada pemeriksaan D-dimer.^{19,20}

Sejauh penelusuran jurnal yang peneliti lakukan, belum terdapat penelitian yang membahas bagaimana perbedaan rerata kadar D-dimer dengan usia dan jenis kelamin pada pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP. Dr. M. Djamil Padang. Dimana peneliti mengharapkan dengan melihat perbedaan rerata kadar D-dimer dengan usia dan jenis kelamin pada pasien COVID-19, dapat digunakan sebagai prediktor yang signifikan untuk menilai dan mengontrol komplikasi pasien COVID-19 sehingga dapat dengan cepat memperbaiki prognosinya. Maka berdasarkan hal tersebut, peneliti tertarik melakukan penelitian terkait perbedaan rerata kadar D-dimer dengan usia dan jenis kelamin pada pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP. Dr. M. Djamil Padang.

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

Kerangka Konsep



: Variabel yang diteliti
 : Variabel yang tidak diteliti

Hipotesis Penelitian

1. Ada perbedaan rerata kadar D-dimer antara kelompok usia yang berbeda pada pasien COVID-19
2. Terdapat perbedaan rerata kadar D-dimer antara laki-laki dan perempuan pada pasien COVID-19.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional* yang menggunakan data rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP. Dr. M. Djamil Padang.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di rekam medis instalasi laboratorium patologi klinik RSUP Dr. M. Djamil Padang. Data awal yang didapatkan peneliti berjumlah 198 pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil pada tahun 2021, dari 198 pasien tersebut hanya 107 pasien yang memenuhi kriteria inklusi untuk penelitian ini. Distribusi frekuensi dapat dilihat pada tabel 5.1 berikut.

Distribusi Frekuensi Usia, Jenis Kelamin dan Rerata Kadar D-dimer Pasien COVID-19
Tabel 5.1 Distribusi Frekuensi dari Usia dan Jenis Kelamin Pasien COVID-19

Variabel	Keterangan	n = 107	Persentase (%)	Rerata ±SD
Usia (tahun)				55,5 ±14,58
	<46 tahun	24	22,4	
	46-65 tahun	56	52,3	
	>65 tahun	27	25,2	
Jenis Kelamin	Laki-laki	48	44,9	
	Perempuan	59	55,1	

Tabel 5.2 Distribusi Frekuensi Kadar D-dimer Pasien COVID-19

Variabel	Keterangan	n = 107	Persentase (%)	Rerata ±SD
D-dimer (ng/ml)				2632,6 ±2802,4
	< 500 ng/ml	15	14	350,07 ±80,45
	> 500 ng/ml	92	86	3004,7 ±2854,5

Tabel 5.3 Rerata Kadar D-dimer Pada Kelompok Usia

Variabel	Usia	N	Rerata ±SD (ng/ml)	p value
D-dimer	<46 tahun	24	1715,6 ±2281,9	0,02
	46-65 tahun	56	2585,6 ±2638,7	
	>65 tahun	27	3545,1 ±3322,3	

Tabel 5.4 Rerata Kadar D-dimer Pada Laki-laki dan Perempuan

Variabel	Jenis Kelamin	N	Rerata ±SD (ng/ml)	p value
D-dimer	Laki-Laki	48	2847,3 ±2867,3	0,413
	Perempuan	59	2475,9 ±2760,7	

Tabel 5.1 dan 5.2 merupakan distribusi frekuensi dari 107 pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2021. Distribusi frekuensi diatas meliputi

distribusi frekuensi usia, jenis kelamin, dan kadar D- dimer.

Pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2021 yang disertai dengan pemeriksaan D-dimer berjumlah 107 orang, didapatkan rerata usia pasien COVID-19 yang dirawat adalah $55,5 \pm 14,58$ tahun. Didapatkan juga distribusi usia pasien yang paling banyak adalah pada kelompok usia 46-65 tahun dengan 56 orang pasien (52,3%), diikuti dengan kelompok usia >65 tahun yang berjumlah 27 orang pasien (25,2%) dan kelompok usia <46 tahun yang berjumlah 24 orang pasien (22,4%). Pada penelitian ini didapatkan jenis kelamin paling banyak adalah perempuan, yang terdiri dari 59 orang pasien perempuan (55,1%) dan 48 orang pasien laki-laki (44,9%).

Pada tabel 5.2 didapatkan rerata kadar D-dimer pasien COVID-19 adalah $2632,6 \pm 2802,4$ ng/ml. Didapatkan distribusi frekuensi kelompok D-dimer <500 ng/ml dengan 15 orang pasien (14%), rerata nilai kadar pada kelompok ini adalah D-dimer adalah $350,07 \pm 80,453$ ng/ml. Didapatkan juga distribusi frekuensi kelompok D-dimer >500 ng/ml dengan 92 orang pasien (86%), rerata kadar D- dimer pada kelompok ini adalah $3004,75 \pm 2854,5$ ng/ml.

Tabel 5.3 merupakan tabel rerata kadar D-dimer pada kelompok usia, dimana didapatkan rerata kadar D-dimer kelompok usia <46 tahun adalah $1715,6 \pm 2281,9$, rerata kadar D-dimer kelompok usia 46-65 tahun $2585,6 \pm 2638,7$, dan rerata kadar D-dimer kelompok usia >65 tahun adalah $3545,1 \pm 3322$. Tabel 5.4 merupakan tabel rerata kadar D-dimer antara laki-laki dan perempuan, dimana didapatkan rerata kadar D-dimer laki-laki adalah $2847,3 \pm 2867,3$ dan rerata kadar D-dimer perempuan adalah $2475,9 \pm 2760,7$.

Analisis Perbedaan Rerata Kadar D-dimer Antara Kelompok Usia Yang Berbeda Pada Pasien COVID-19 Yang Dirawat Di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Berdasarkan uji normalitas *Shapiro-Wilk* didapatkan sebaran data yang tidak normal pada variabel kadar D-dimer terhadap kelompok usia yang berbeda dengan nilai $p < 0,001$ ($p > 0,05$). Karena hasil uji normalitas didapatkan hasil sebaran data yang tidak normal, sehingga dilakukan transformasi data menggunakan fungsi log 10 dengan tujuan menghasilkan keluaran uji normalitas data menjadi normal.

Berdasarkan uji normalitas *Shapiro-Wilk* pada data yang telah di transformasi, didapatkan hasil sebaran data yang normal. Berdasarkan hasil tersebut data dilanjutkan dengan analisis bivariat yaitu uji *One Way ANOVA*. Hasil bivariat uji *One-Way ANOVA* dapat dilihat pada tabel 5.3 di halaman 38.

Berdasarkan tabel 5.3 didapatkan nilai koefisien $p = 0,02$ ($p < 0,05$). Maka dari itu dari hasil statistik diatas dapat disimpulkan bahwa, pada penelitian ini terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata kadar D-dimer pada kelompok usia yang berbeda pada pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Karena hasil analisis uji *One-way ANOVA* bermakna, dilakukan analisis *post hoc* untuk mengetahui antar kelompok mana yang mempunyai perbedaan.

Tabel 5.5 Hasil analisis *post hoc*

Kelompok Usia	<46 tahun	46-65 tahun	>65 tahun
<46 tahun	-	0,153	0,016
46-65 tahun	0,153	-	0,541
>65 tahun	0,016	0,541	-

Secara statistik hasil analisis *post hoc* terdapat pada tabel 5.6, diketahui tidak terdapat perbedaan rerata kadar D-dimer antara kelompok usia <46 tahun dengan kelompok usia 46-65 tahun karena nilai $p = 0,153$ ($p < 0,05$). Secara statistik, diketahui terdapat perbedaan rerata kadar D-dimer pada rerata kadar D-dimer antara kelompok usia <46 tahun dengan kelompok usia >65 tahun karena nilai $p = 0,016$ ($p < 0,05$). Secara statistik, diketahui tidak terdapat perbedaan rerata kadar D-dimer antara kelompok usia 46-65 tahun dengan kelompok usia > 65 tahun karena nilai $p = 0,541$. Dengan demikian dapat disimpulkan, berdasarkan analisis *post hoc* perbedaan rerata kadar D-dimer didapatkan antar kelompok usia <46 tahun dengan kelompok usia >65 tahun.

Analisis Perbedaan Rerata Kadar D-dimer Antara Laki-laki Dan Perempuan Pada Pasien COVID-19 Yang Dirawat Di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Berdasarkan uji normalitas *Shapiro-Wilk* pada variabel kadar D-dimer terhadap jenis kelamin laki-laki didapatkan sebaran data yang tidak normal dengan nilai $p < 0,001$ ($p > 0,05$). Berdasarkan uji normalitas *Kolmogorov-smirnov* pada variabel kadar D-dimer terhadap jenis kelamin perempuan didapatkan sebaran data yang tidak normal. Karena uji normalitas didapatkan hasil sebaran data yang tidak normal, sehingga dilakukan transformasi data menggunakan fungsi log 10 dengan tujuan menghasilkan keluaran uji normalitas data menjadi normal.

Berdasarkan uji normalitas *Shapiro-Wilk* pada variabel kadar D-dimer terhadap jenis kelamin laki-laki didapatkan sebaran data yang normal. Berdasarkan uji normalitas *Kolmogorov-smirnov* pada variabel kadar D-dimer terhadap jenis kelamin perempuan didapatkan sebaran data yang normal. Berdasarkan hasil tersebut data dilanjutkan dengan analisis bivariate, yaitu uji *Independent T*. Hasil bivariat uji *Independent T* dapat dilihat pada tabel 5.4 di halaman 38.

Berdasarkan tabel 5.4, didapatkan nilai koefisien $p = 0,413$ ($p < 0,05$), dimana secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna rerata kadar D-dimer antara laki-laki dan perempuan pada pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Meskipun perbedaan rerata D-dimer antara laki-laki dan perempuan tidak bermakna, didapatkan nilai rerata kadar D-dimer laki-laki lebih tinggi daripada perempuan.

PEMBAHASAN

Distribusi Frekuensi Usia, Jenis Kelamin dan Rerata Kadar D-dimer

Dari hasil penelitian, 107 pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada tahun 2021, didapatkan rerata usia pasien COVID-19 yang dirawat adalah $55,5 \pm 14,58$ tahun, Didapatkan distribusi usia pasien yang paling banyak adalah pada kelompok usia lansia dengan rentang usia 46-65 tahun yang berjumlah 56 orang pasien (52,3%), diikuti dengan kelompok usia manula dengan rentang usia >65 tahun yang berjumlah 27 orang pasien (25,2%) dan kelompok usia anak-anak sampai dewasa dengan rentang usia <46 tahun yang berjumlah 24 orang pasien (22,4%).

Hasil ini relatif sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Jahja T dkk (2021) terhadap 99 pasien COVID-19 yang dirawat inap di RS Immanuel Bandung antara Maret hingga Oktober 2020, menunjukkan bahwa rentang usia pasien COVID-19 terbanyak terdapat pada kelompok usia 51-60 tahun (29%), diikuti dengan kelompok usia 61-70 tahun (20%) dan kelompok usia 41-50 tahun (18,7%). Berdasarkan penelitian terhadap gambaran rawat inap COVID-19 di RSUD H. Boejasin Pelaihari yang dilakukan oleh Theresia J (2021), juga didapatkan hasil yang relatif sama dengan pasien COVID-19 paling banyak yang dirawat inap terdapat pada kategori lansia di rentang usia 46-65 tahun, yaitu sebanyak 97 orang pasien

(46,6%) dari 208 orang pasien yang dirawat inap. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sil Sri J dkk (2022) terhadap 75 pasien positif COVID-19 yang dirawat di ruangan isolasi COVID-19 RS Otak Bukittinggi, didapatkan rerata usia pasien adalah 51 tahun dan lebih dari 60% responden termasuk dalam kelompok usia lansia.

Secara umum virus SARS-CoV-2 dapat menginfeksi semua kalangan usia. Berdasarkan penjabaran hasil penelitian diatas menunjukkan bahwa kelompok usia paling banyak pada penelitian ini adalah kelompok lansia. Hal tersebut dapat disebabkan karena pasien kelompok lansia atau kelompok usia yang lebih tua mengalami banyak perubahan fisiologis dari sistem kekebalan tubuh yang secara meluas di dalam tubuhnya dimana hal ini berkaitan dengan *immunosenescence* dan *inflammaging*. *Immunosenescence* menggambarkan perubahan terkait usia pada sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif yang mengarah ke berkurangnya kemampuan keduanya untuk melawan infeksi baru sehingga berkontribusi pada perkembangan keadaan peradangan yang kronis. *Inflammaging* adalah peradangan kronis tingkat rendah yang dikaitkan oleh *immunosenescence* serta didorong oleh penurunan kemampuan untuk menahan pemicu inflamasi serta peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi, protein fase akut, dan stresor oksidatif. Faktor-faktor ini menyebabkan penurunan progresif dalam kekebalan tubuh sehingga mempengaruhi kemampuan sistem imun tubuh untuk melawan infeksi laten dan baru. Pada kelompok usia muda kemampuan untuk melawan infeksi dan merespon antigen asing diketahui lebih maksimal sehingga menghasilkan bentuk penyakit yang lebih ringan atau bahkan infeksi tanpa gejala pada COVID-19. Pada pasien kelompok usia muda peningkatan keragaman gabungan reseptor antigen pada Limfosit T dan Limfosit B memungkinkan kumpulan prekursor yang lebih besar dan kuat untuk mampu mengenali organisme asing yang lebih luas dan lebih baik. Sehingga mampu menangkis penyakit baru seperti yang disebabkan oleh SARS-CoV-2.

Dari hasil penelitian, dari 107 pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr.M. Djamil Padang pada tahun 2021, didapatkan jenis kelamin terbanyak adalah perempuan, terdiri dari 59 orang pasien (55,1%) dan 48 orang pasien laki-laki (44,9%). Hasil ini relatif sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Nia A dkk (2021) terhadap 74 pasien terinfeksi COVID-19 yang pengambilan sampelnya dilakukan di Laboratorium Pusat Diagnostik dan Riset Penyakit Infeksi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Dimana didapatkan pasien perempuan sebanyak 40 orang pasien (54%), lebih banyak dari pasien laki-laki yang berjumlah 34 orang pasien (46%). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rizky K dkk (2021) terhadap 220 pasien COVID-19 di RS Mekar Sari Bekasi antara Maret 2020 – Maret 2021, didapatkan pasien perempuan berjumlah 112 orang pasien (50,9%) dimana lebih banyak dari pasien laki-laki yang berjumlah 108 orang pasien (49,1%). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sil Sri J dkk (2022) terhadap 75 pasien positif COVID-19 yang dirawat di ruangan isolasi COVID-19 RS Otak Bukittinggi, didapatkan lebih dari separuh responden yaitu 47 orang pasien (62,7%) adalah perempuan dan 37,3% adalah pasien laki-laki.

Ditemukan hasil penelitian yang berbeda, seperti yang dilakukan oleh Nurdin dkk (2021), dari 91 orang pasien COVID-19 yang dirawat inap di RS Universitas Hasanuddin, didapatkan pasien laki-laki 52 orang pasien (57,1%) dan 39 orang pasien perempuan (42,9%). Selaras dengan hasil penelitian Nurdin dkk (2021), penelitian yang dilakukan oleh Theresia J (2021) dirawat inap COVID-19 RSUD H. Boejasin Pelaihari, dari 208 orang pasien rawat inap pasien laki-laki ditemukan lebih banyak dengan jumlah 110 orang pasien (52,9%) dan pasien perempuan ditemukan lebih sedikit dengan jumlah 98 orang pasien (47,1%).

Diketahui bahwa setiap individu rentan untuk terinfeksi SARS-CoV-2. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa pasien COVID-19 perempuan lebih banyak dari pasien laki-laki. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh kemampuan kedua jenis kelamin dalam mengatasi tingkat stres, dimana laki-laki memiliki kemampuan pengendalian stres yang lebih baik

terhadap sesuatu hal yang baru tanpa dipengaruhi emosi dan kecemasan yang berlebih. Dibandingkan dengan perempuan yang lebih banyak ditemukan untuk lebih mudah terlibat dalam stress terhadap sesuatu hal yang baru dan tingkat kecemasan yang berlebih. Tetapi hasil penelitian ini cukup kontras dengan beberapa literatur dan beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa laki-laki lebih rentan terinfeksi COVID-19 daripada perempuan. Imunitas, gen terkait kromosom X, dan hormon seks adalah faktor pembeda utama terkait resistensi terhadap SARS-CoV-2 pada perempuan dan laki-laki. Pada perempuan efek perlindungan estrogen pada sel saluran pernapasan atas dan bawah memberikan manfaat pada respons imun seperti meningkatkan produksi mukosa pada hidung, meningkatkan sistem kekebalan pada hidung, serta meningkatkan aktivitas T helper dan sel B yang memungkinkan terbentuknya efek *anti-viral*. Kromosom X pada perempuan memiliki berbagai gen yang berhubungan dengan imunitas. Mutasi alami dalam satu salinan gen X dapat menyebabkan dua alel yang berbeda dengan mekanisme pengaturan yang berbeda, yang melindungi perempuan daripada laki-laki dari implikasi mutasi yang merusak dan memberikan keuntungan dalam menghadapi imunogen baru, seperti SARS-CoV-2. Selain itu, genetika dan seks hormon juga mengatur dan mempengaruhi aspek masuknya virus termasuk ekspresi dan aktivitas ACE 2 dan *transmembrane protease serine 2* (TMPRSS2). Pengaruh jumlah reseptor ACE 2 dapat menyebabkan risiko yang lebih tinggi terinfeksi SARS-CoV-2, dimana telah dilaporkan bahwa laki-laki memiliki tingkat sirkulasi reseptor ACE 2 yang lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan. Faktor-faktor pembeda antara laki-laki dan perempuan diatas tidak hanya mempengaruhi risiko atau kerentanan terhadap infeksi tetapi juga mempengaruhi perjalanan penyakit atau hasil klinis. Hasil penelitian diatas yang tidak sesuai dengan literatur mungkin disebabkan karena ketidakseimbangan jumlah sampel antara laki-laki dan perempuan.

Dari hasil penelitian, didapatkan rerata kadar D-dimer pasien COVID-19 adalah $2632,6 \pm 2802,4$ ng/ml. Didapatkan distribusi frekuensi kelompok D-dimer <500 ng/ml dengan 15 orang pasien (14%), rerata nilai kadar pada kelompok ini adalah D-dimer adalah $350,07 \pm 80,453$ ng/ml. Didapatkan juga distribusi frekuensi kelompok D-dimer >500 ng/ml dengan 92 orang pasien (86%), rerata kadar D-dimer pada kelompok ini adalah $3004,75 \pm 2854,5$ ng/ml.

Didapatkan juga rerata kadar D-dimer pada kelompok usia yang berbeda, dimana didapatkan rerata kadar D-dimer kelompok usia <46 tahun adalah $1715,6 \pm 2281,9$, rerata kadar D-dimer kelompok usia 46-65 tahun $2585,6 \pm 2638,7$, dan rerata kadar D-dimer kelompok usia >65 tahun adalah $3545,1 \pm 3322$. Didapatkan juga rerata kadar D-dimer laki-laki dan perempuan, dimana rerata kadar D-dimer laki-laki adalah $2847,3 \pm 2867,3$ dan rerata kadar D-dimer perempuan adalah $2475,9 \pm 2760,7$.

Hasil ini relatif sama dengan penelitian Atna Permana dkk (2021) 30 pasien COVID-19 yang melakukan pemeriksaan kadar D-dimer dan Limfosit di RS Haji Jakarta, didapatkan rerata kadar D-dimer adalah 1,8 mg/L atau 1800 ng/ml. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kadek Surya A dkk (2021), terhadap 232 pasien yang dirawat inap di RSUD Wangaya Denpasar didapatkan 3 pembagian rerata kadar D-dimer berdasarkan tingkat keparahan derajat penyakit pasien COVID-19, derajat ringan dengan rerata kadar D-dimer 366 ng/ml, derajat sedang dengan rerata dengan rerata kadar D-dimer 1.390 ng/ml, dan derajat berat hingga kritis dengan rerata kadar D-dimer 7.851 ng/ml. Berdasarkan penelitian Arik D dkk (2021), terhadap 105 pasien COVID-19 yang menjalani perawatan di salah satu rumah sakit rujukan COVID-19 di Kota Semarang, didapatkan rerata kadar D-dimer 1839 ng/ml saat masuk rumah sakit dan rerata kadar D-dimer 799,37 ng/ml setelah pulang dari rumah sakit.

Infeksi SARS CoV-2 pada pasien COVID-19 yang parah akan mengaktifkan jalur koagulasi. Hal ini dimulai ketika proses respon inflamasi yang berkelanjutan mencetuskan

munculnya sitokin-sitokin pro-inflamasi (IL-1, IL-6, TNF α dll), sehingga respon imun yang berlebihan ini menyebabkan keparahan pada pasien COVID-19 dengan terjadinya badai sitokin. Terganggunya integritas tubuh karena respon inflamasi yang berlebih menyebabkan endoteliopati dan lebih lanjut menyebabkan kematian sel pembuluh darah. Endoteliopati dapat terjadi invasif langsung ke sel endotel, selain itu hal ini dapat juga terjadi karena sebagai respon inflamasi yang telah mengaktifkan sitokin-sitokin pro-inflamasi. Sel endotel mengalami aktivasi dan disfungsi yang mengakibatkan paparan membran basal trombogenik dan mengaktifkan kaskade koagulasi. Aktivasi sel endotel juga diaktifkan oleh IL-18 dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF) dengan mengekspresikan *p-selectin*, faktor *Von Willebrand*, dan fibrinogen, yang kemudian akan berikatan dengan trombosit. Sel endotel kemudian melepaskan sitokin, yang akan memanggil trombosit lain, hal itu berlangsung secara berkelanjutan sehingga akan lebih banyak mengikat trombosit. Trombosit juga melepaskan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), yang merangsang sel endotel untuk meningkatkan ekspresi faktor jaringan atau *tissue factor* (TF) yang merupakan aktivator utama kaskade koagulasi. Tubuh merespon peristiwa koagulasi dengan melepaskan ikatan fibrin dan trombus. Proses ini yang akan menyebabkan peningkatan produk degradasi fibrin D-dimer, terutama pada pasien COVID-19 yang parah. Peningkatan kadar D-dimer secara signifikan telah ditemukan dalam beberapa penelitian terhadap tes laboratorium pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit.

Perbedaan Rerata Kadar D-dimer Antara Kelompok Usia Yang Berbeda Pada Pasien COVID-19 Yang Dirawat Di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Berdasarkan hasil penelitian, menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna antara rerata kadar D-dimer pada kelompok usia yang berbeda pada pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Hal ini dibuktikan dengan analisis uji *One-Way ANOVA* dengan nilai $p = 0,02$ ($p < 0,05$). Karena hasil analisis uji *One-way ANOVA* bermakna, dilakukan analisis *post hoc* untuk mengetahui antar kelompok mana yang mempunyai perbedaan. Berdasarkan analisis *post hoc* perbedaan rerata kadar D-dimer didapatkan antar kelompok usia < 46 tahun dengan kelompok usia > 65 tahun.

Hasil ini relatif sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Kumar dkk (2020), dari 153 pasien COVID-19 di RS Jalgaon India, didapatkan hasil korelasi yang signifikan antara usia dengan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 dengan nilai $p = 0,020$ dan $r = 0,244$. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Xueting Yuan dkk (2020), dari 189 pasien COVID-19 di RS Tongji di Tiongkok. Didapatkan perbedaan peningkatan kadar D-dimer pada 2 kelompok usia, kelompok pertama adalah kelompok usia yang lebih tua (≥ 65 tahun) dan kelompok kedua adalah kelompok usia yang lebih muda (< 65 tahun) dengan nilai $p = 0,013$, dimana dengan artian kadar D-dimer meningkat sejalan dengan peningkatan usia pada infeksi COVID-19.

Dalam penelitian ini, ditemukan peningkatan kadar D-dimer seiring dengan bertambahnya usia dan ditemukan kadar D-dimer yang tinggi pada kelompok lansia, yang mengindikasikan bahwa pasien COVID-19 lansia cenderung berada dalam kondisi hiperkoagulasi dan memiliki risiko yang lebih tinggi untuk tromboemboli. Pada beberapa studi sebelumnya telah menegaskan bahwa usia lanjut merupakan faktor risiko dalam pengembangan VTE dan bahwa insiden VTE meningkat secara signifikan dengan bertambahnya usia. Pasien COVID-19 dengan disfungsi koagulasi memiliki risiko kematian yang lebih tinggi maka dari itu koagulopati pada pasien COVID-19 terutama pada kelompok lansia membutuhkan lebih banyak pengawasan klinis. Terdapat perbedaan respon yang ditunjukkan pada pasien COVID-19 yang muda dan tua. Jika dibandingkan dengan kelompok yang lebih muda, IL-6, TNF- α , dan sitokin pro-inflamasi lainnya sangat meningkat pada pasien yang lebih tua. Selain itu jumlah

CD4+, limfosit CD8+ menurun pada pasien yang lebih tua, sehingga kemampuan membersihkan virus berkurang, dan fungsi koagulasi abnormal dapat terjadi pada pasien lanjut usia. Klok FA dkk melaporkan tingkat VTE 27% pada pasien COVID-19, dan emboli paru (PE) adalah komplikasi trombotik yang paling sering. Pasien lanjut usia juga diketahui selain mengalami penurunan fungsi fisiologis dalam tubuh, kelompok ini juga mengalami penurunan mobilitas fisik dan tingkat rawat inap yang tinggi sehingga faktor-faktor diatas yang kemudian berkontribusi pada pengembangan risiko VTE dan peningkatan D-dimer.

Perbedaan Rerata Kadar D-dimer Antara Laki-laki Dan Perempuan Pada Pasien COVID-19 Yang Dirawat Di RSUP Dr. M. Djamil Padang

Berdasarkan hasil penelitian, tidak terdapat perbedaan yang bermakna rerata kadar D-dimer antara laki-laki dan perempuan pada pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Hal ini dibuktikan dengan hasil analisis uji *independent T* dengan nilai $p = 0,413$ ($p < 0,05$). Meskipun perbedaan antara laki-laki dan perempuan dengan kadar D-dimer tidak bermakna, didapatkan nilai rerata kadar D-dimer laki-laki lebih tinggi daripada perempuan.

Hasil ini relatif sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Nurdin dkk (2021), dari 91 orang pasien COVID-19 yang dirawat inap di RS Universitas Hasanuddin yang disertai pemeriksaan D-dimer, didapatkan tidak ada hubungan antara karakteristik jenis kelamin dengan hasil pemeriksaan kadar D-dimer dengan nilai $p = 0,687$. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Paul E dkk (2021), dari 701 pasien COVID-19 yang dirawat di Sentra HealthCare Symstem di Virginia Amerika Serikat, didapatkan bahwa kadar D-dimer pada pasien COVID-19 tidak berbeda signifikan antara laki-laki dan perempuan dengan nilai $p = 0,850$.

Seperti yang diketahui pada studi sebelumnya, laki-laki dan perempuan merespon secara berbeda terhadap infeksi MERS dan SARS-CoV di mana kondisi yang lebih beragam ditemukan pada laki-laki, dimana hal itu juga berlaku pada COVID-19. Secara umum terdapat perbedaan yang relatif penting antara laki-laki dan perempuan untuk penyakit kardiovaskular. Dimana hal tersebut menunjukkan, laki-laki memiliki risiko lebih tinggi trombotik vena pertama dan berulang daripada perempuan. Mengingat COVID-19 merupakan penyakit sistemik, secara genetik dan endokrin memiliki mekanisme yang berbeda yang mungkin mempengaruhi mekanisme koagulopati dan trombotik serta terganggunya *marker* hemostasis pada COVID-19. Pertama, secara genetik bukti paling meyakinkan pada penelitian sebelumnya menunjukkan mekanisme genetik terhadap hemostasis dan *marker*-nya tidak berbeda pada laki-laki dan perempuan. Tetapi risiko tromboemboli yang lebih besar tetap berada pada laki-laki, bahkan dalam konteks COVID-19. Kedua, ada beberapa bukti yang menunjukkan peran yang berbeda dari mekanisme endokrin dalam mengatur hemostasis pada laki-laki dan perempuan. Pada manusia, hal yang masuk akal adalah perbedaan kerja hormon seks dalam kondisi normal dan tidak normal, dimana pada kondisi normal estrogen memainkan peran positif dan androgen memainkan peran negatif dalam hemostasis. Untuk keadaan tidak normal, dimana defisiensi testosteron pada laki-laki berkorelasi dengan baik dengan peningkatan faktor prokoagulan dan penurunan faktor antikoagulan yang berkontribusi pada risiko tromboemboli yang lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan pada perempuan pada usia berapa pun. Untuk keadaan tidak normal yang lain, dimana defisiensi estrogen mungkin menjelaskan mengapa kejadian tersebut perlu diamati, karena kejadian thrombotik lebih tinggi ditemukan pada perempuan yang lebih tua daripada perempuan muda. Mengingat poin-poin ini, terdapat bukti yang menyiratkan bahwa pengaruh hormon seks merupakan salah satu faktor yang merugikan dalam respon imun dan inflamasi serta memperbesar kecenderungan untuk trombotik, dimana hal-hal ini dapat hadir sebagai faktor prognostik yang tidak menguntungkan dalam tingkat keparahan dan hasil

COVID- 19.

Penelitian lain menunjukkan bukti yang menyiratkan bahwa tingkat keparahan COVID-19 memburuk pada usia yang lebih tua untuk kedua jenis kelamin, hal ini mungkin terjadi karena peradangan yang lebih parah pada pasien yang lebih tua dan disfungsi endotel yang diakibatkan oleh penuaan. Dimana kemungkinan ini selaras dengan hasil penelitian ini yang memiliki populasi penelitian yang lebih banyak pada kelompok lansia, sehingga menghasilkan hasil yang tidak bermakna terhadap perbedaan kadar D-dimer antara laki-laki dan perempuan. Namun, tidak begitu jelas apakah hormon seks memiliki efek yang berbeda pada kekebalan, peradangan, dan status trombotik, dan jika penurunan yang terjadi dalam hormon seks pada kedua jenis kelamin dapat mempengaruhi tingkat keparahan dan hasil COVID-19.

Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini adalah dengan tidak melibatkan faktor lain seperti faktor komorbid, yang merupakan salah satu faktor untuk menghasilkan hasil kadar D-dimer yang berbeda. Sehingga dapat mempengaruhi hasil keluaran kadar D-dimer pada infeksi COVID-19.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan terhadap pasien COVID-19 dengan pemeriksaan D-dimer yang dirawat di RSUP Dr M Djamil Padang didapatkan kesimpulan sebagai berikut :

1. Kelompok usia pasien COVID-19 yang dirawat ditemukan paling tinggi pada kelompok usia 46-65 tahun dengan persentase lebih dari 50%. Jenis kelamin terbanyak pada pasien COVID-19 yang dirawat adalah jenis kelamin perempuan. Rerata kadar D-dimer pasien COVID-19 yang dirawat adalah $2632,6 \pm 2802,4$ ng/ml.
2. Semakin tinggi usia semakin tinggi juga resiko peningkatan kadar D-dimer pada infeksi COVID-19, hal ini dibuktikan dengan adanya perbandingan yang bermakna antara kelompok usia dengan rerata kadar D-dimer pada pasien COVID-19 ($p=0,02$).
3. Pasien laki-laki dan perempuan sama-sama berisiko mengalami peningkatan kadar D-dimer pada infeksi COVID-19, hal ini dibuktikan dengan tidak terdapatnya perbedaan yang bermakna antara laki-laki dan perempuan terhadap kadar D-dimer pada pasien COVID-19 ($p=0,413$).

SARAN

1. Setiap pasien yang dirawat akibat COVID-19 sangat perlu dilakukan pemeriksaan kadar D-dimer untuk menilai prognosis trombotik pasien tersebut.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan resiko usia dan jenis kelamin dengan kadar D-dimer pada infeksi COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Napoli. MCMRACSCDR Di. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus - StatPearls - NCBI Bookshelf. 2021;(December 2020).
2. World Health Organization (WHO). Weekly Operational Update on COVID-19. *Emerg Situational Updat.* 2021;(77):1-10.
3. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7(1):45.
4. Analisis Data COVID-19 Indonesia November. 2021.

5. Saletti-cuesta L, Abraham C, Sheeran P, et al. Title. *Sustain*. 2020;4(1):1-9.
6. Baloch S, Baloch MA, Zheng T, Pei X. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Tohoku J Exp Med*. 2020;250(4):271-278.
7. Serum K, Piruvat G, Alt T, Pengonsumsi P. Artikel penelitian kadar. 2017;3(1):46-55.
8. Kang SJ, Jung SI. Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. *Infect Chemother*. 2020;52(2):154-164.
9. Priestnall SL, Okumbe N, Orengo L, 2020;9(May):6.
10. Permana A, Yari CE, Aditya AK. Gambaran D-Dimer Dan Limfosit Pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19 Di RS Haji Jakarta. *Anakes J Ilm Anal Kesehat*. 2021;7(1):62-71.
11. Alsharif W, Qurashi A. 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 . *Dep Diagnostic Radiol Technol Fac Appl Med Sci*. 2020;(January).
12. Mukhyarjon, Wahid I, Manaf A. Profil dan Beberapa Faktor yang Berhubungan dengan Hemostasis Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Tak Terkontrol. *J Kedokt dan Kesehat*. 2020;16(2):128-134.
13. Olson JD. *D-Dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications*. Vol 69. 1st ed. Elsevier Inc.; 2015.
14. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan menteri kesehatan republik indonesia nomor hk.01.07/menkes/5671/2021 tentang manajemen klinis tata laksana. 2021;3:1-106.
15. Willim HA, Hardigaloe 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
16. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(11):1265-1275.
17. Xu K, Wei Y, Giunta S, Zhou M, Xia S. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
18. Pivonello R, Auriemma RS, Pivonello C, et al. Sex Disparities in COVID-19 Severity and Outcome: Are Men Weaker or Women Stronger? *Neuroendocrinology*. 2021;111(11):1066-1085.
19. Reagh JJ, Zheng H, Stolz U, et al. Sex-related differences in D-dimer levels for venous thromboembolism screening. *Acad Emerg Med*. 2021;28(8):873- 881.
20. Kumar S, Ghodke B. D-dimer Levels in COVID-19 Patients and Its Correlation with Age and Gender: A Retrospective Analysis. *Int J Res Rev*. 2020;7(7):339-347.
21. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol*. 2021;93(4):1-12.
22. Chams N, Chams S, Badran R, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Heal*. 2020;8(July):1-20.
23. Widjaja JT, Kwee L, Giantara AK, Suabgiyo HA, Edwin C, Putri RL. Karakteristik Pasien COVID-19 Rawat Inap di RS Immanuel Bandung, Indonesia. *J Med Heal*. 2021;3(2):164-175.
24. Jamini T. Gambaran Lama Hari Rawat Inap Pasien Covid-19 Berdasarkan Karakteristik

- Demografi, Klinis dan Hasil Laboratorium Pasien di Ruang Perawatan Covid-19 RSUD H. Boejasin Pelaihari Tahun 2021. *J Penelit UPR*. 2022;1(2):1-9.
25. Vol A, No IX, Tahun BJ. OTAK DR . MOHAMMAD HATTA BUKITTINGGI. 2022;IX(1).
 26. Khaerunnisa R, Rumana NA, Yulia N, Fannya P. Gambaran Karakteristik Pasien Covid-19 di Rumah Sakit Mekar Sari Bekasi Tahun 2020-2021. 2022;10(1):64-72.
 27. Widarti, Armah Z, Herman, Rahayu S. Jurnal Media Analisis Kesehatan ISSN : 2621-9557 (Print) ISSN : 2087-1333 (Online). 2021;12(1):56-65.
 28. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A V., et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96(1142):753-758. 4
 29. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology*. 2021;64(1):36-47.
 30. Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Front Physiol*. 2021;11(January):1-23.
 31. Rehman S, Ravinayagam V, Nahvi I, et al. Immunity, Sex Hormones, and Environmental Factors as Determinants of COVID-19 Disparity in Women. *Front Immunol*. 2021;12(August):1-12. doi:10.3389/fimmu.2021.680845
 32. Gadi N, Wu SC, Spihlman AP, Moulton VR. What's Sex Got to Do With COVID-19? Gender-Based Differences in the Host Immune Response to Coronaviruses. *Front Immunol*. 2020;11(August):1-22.
 33. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192-206.
 34. Matematika JI, Amin M Al. MATH unesa. 2017;2(6).
 35. Yuan X, Tong X, Wang Y, Wang H, Wang L, Xu X. Coagulopathy in elderly patients with coronavirus disease 2019. *Aging Med*. 2020;3(4):260-265.
 36. Zaffanello M, Piacentini G, Nosetti L, Ganzarolli S. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID- 19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
 37. Mitchell WB, Davila J, Keenan J, et al. Children and young adults hospitalized for severe COVID-19 exhibit thrombotic coagulopathy. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(7):1-7.
 38. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine Franck. *Lancet*. 2020;396(January):565-582.
 39. Ciarambino T, Para O, Giordano M. Immune system and COVID-19 by sex differences and age. *Women's Heal*. 2021;17.
 40. Emadi-Baygi M, Ehsanifard M, Afrashtehpour N, Norouzi M, Joz- Abbasalian Z. Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) as a System-Level Infectious Disease With Distinct Sex Disparities. *Front Immunol*. 2021;12(November):1-17.
 41. Marik PE, Deperrior SE, Ahmad Q, Dodani S. Gender-based disparities in COVID-19 patient outcomes. *J Investig Med*. 2021;69(4):814-818.
 42. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol*. 2019;94(7):833-839.
 43. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(January):98-103.
 44. Kurniawan LB, Arif M. Hemostasis Berlandaskan Sel Hidup (in Vivo).

- Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2016;19(3):204.
45. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411-2420.
 46. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Interpretasi Data Klinik. *Kementeri Kesehat Republik Indones.* 2011:1-83.
 47. Atmaja KS, Wicaksana AAGOS, Putra IWAS, Putra WWS. Hubungan konsentrasi serum C-Reactive Protein dan D-dimer dengan derajat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19. *Intisari Sains Medis.* 2021;12(2):680.
 48. Pratiwi ADE, Adhityasmara D. Gambaran Penggunaan Antikoagulan Pada Pasien Covid-19 Di Salah Satu Rumah Sakit Rujukan Covid-19 Di Kota Semarang. *Sebatik.* 2021;25(2):442-448.