

***LITERATURE REVIEW: GAMBARAN HASIL
PEMERIKSAAN D-DIMER PADA
TINGKAT KEPARAHAN PASIEN
TERKONFIRMASI COVID-19***

NASKAH PUBLIKASI



**Disusun Oleh :
M. Iksanudin
1811304054**

**PROGAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIAH
YOGYAKARTA
2022**

**LITERATURE REVIEW: GAMBARAN HASIL
PEMERIKSAAN D-DIMER PADA
TINGKAT KEPARAHAN PASIEN
TERKONFIRMASI COVID-19**

M. Iksanudin¹⁾, Farida Noor Irfani²⁾

NASKAH PUBLIKASI



**Disusun Oleh :
M. Iksanudin
1811304054**

**PROGAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2022**

**LITERATURE REVIEW: GAMBARAN HASIL PEMERIKSAAN D-DIMER
PADA TINGKAT KEPARAHAN PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19**

NASKAH PUBLIKASI

**Disusun oleh:
M. IKSANUDIN
1811304054**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Dipublikasikan

Program Studi Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Oleh:

Pembimbing : FARIDA NOOR IRFANI, S.St., M.Biomed
02 Desember 2022 10:01:03



**LITERATURE REVIEW : GAMBARAN HASIL PEMERIKSAAN
D-DIMER PADA TINGKAT KEPARAHAN PASIEN
TERKONFIRMASI COVID-19¹**

M.Iksanudin², Farida Noor Irfani³
miksanudin456@gmail.com

ABSTRAK

COVID-19 pada umumnya menyebabkan infeksi saluran pernapasan bawah, namun beberapa data menunjukkan bahwa penyakit ini juga dapat bermanifestasi pada sistem organ lain. Peningkatan kadar D-dimer dikaitkan dengan perburukan penyakit dan mortalitas pada penderita COVID-19 karena adanya penggumpalan darah abnormal atau *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC). Walaupun peningkatan kadar D-dimer dapat disebabkan oleh banyak faktor, namun peningkatannya dilaporkan sering terjadi pada pasien dengan infeksi COVID-19 berat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peningkatan kadar D-dimer terhadap keparahan pasien terkonfirmasi COVID-19. Penelitian ini dilakukan dengan metode *literature review*. Berdasarkan hasil analisis data didapatkan mean kadar D-dimer adalah 2,49 mg/L dengan gejala berat dan gejala kritis masing-masing 50%. Penelitian sebelumnya menetapkan nilai cutoff D-dimer sebesar 2,0 mg/L risiko kematian yang tinggi. Hasil penelitian yang didapat menunjukkan peningkatan kadar D-dimer dengan tingkat keparahan kritis.

Kata kunci : D-dimer, COVID-19, keparahan gejala

Keterangan

- 1) Judul skripsi
- 2) Mahasiswa TLM Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas ‘Aisyiyah Yogyakarta
- 3) Dosen Jurusan TLM Universitas ‘Aisyiyah Yogyakarta

A LITERATURE REVIEW: AN OVERVIEW OF EXAMINATION RESULTS OF D-DIMER IN PATIENT CONFIRMED COVID-19 SEVERITY¹

M.Iksanudin², Farida Noor Irfani³
miksanudin456@gmail.com

ABSTRACT

COVID-19 generally causes lower respiratory tract infections, but some data show that the disease can also manifest in other organ systems. Elevated levels of D-dimer are associated with worsening disease and mortality in people with COVID-19 due to abnormal blood clots or Disseminated Intravascular Coagulation (DIC).

Although increased D-dimer levels can be caused by many factors, they are reported to occur frequently in patients with severe COVID-19 infection. This study aims to determine the increase in D-dimer levels on the severity of patients with confirmed COVID-19. This research was conducted using the literature review method. Based on the results of data analysis, it was found that the mean D-dimer level was 2.49 mg/L with severe symptoms and critical symptoms each of 50%. Previous studies have established a D-dimer cutoff value of 2.0 mg/L which has a high risk of mortality. The research results showed an increase in D-dimer levels with a critical severity level.

Keywords : D-dimer, COVID-19, severity

Information :

- 1) Title
- 2) Name of Student of TLM Health Faculty Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta
- 3) Name of Supervisor of TLM Health Faculty Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

PENDAHULUAN

Coronavirus merupakan virus RNA untai tunggal yang dapat menginfeksi berbagai inang, seperti manusia, unggas dan spesies mamalia lainnya. Menurut taksonomi, SARS-CoV-2, yang sebelumnya dinamakan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), merupakan coronavirus yang termasuk dalam kategori *Riboviria* dengan *filum Incertae sedis*, *ordo Nidovirales*, *famili Coronaviridae*, *genus Betacoronavirus*, *subgenus Sarbecovirus*, *Spesies SARS* dan *Subspesies SARS-CoV-2* (Gorbalenya, dkk., 2020).

Infeksi COVID-19 pada sistem hematologi menyebabkan aktivasi koagulasi sistemik dan respon inflamasi yang penting sebagai bentuk perlindungan host. Infeksi sistemik COVID-19 dihubungkan dengan terjadinya gangguan sistem hematopoietik dan homeostasis, seperti limfopenia dan hiperkoagulabilitas darah yang berujung pada terjadinya *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC). Inflamasi yang terjadi ditandai dengan peningkatan kadar IL-6, C-reactive protein, laju endap darah dan tiga fibrinogen, yang dikaitkan dengan aktivasi koagulasi yang diduga menjadi penyebab dari peningkatan kadar D-dimer. (Connors, dkk., 2020).

D-dimer merupakan fragmen yang diproduksi ketika plasmin memecah fibrin untuk menghancurkan gumpalan darah yang terjadi pada koagulasi darah saat proses hemostatis. Pemeriksaan D-dimer digunakan untuk mengeksklusi adanya venous thromboembolism (VTE), serta juga

digunakan untuk mendiagnosis dan memonitor aktivasi koagulasi pada *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) (Linkins, dkk., 2017).

Dilaporkan bahwa peningkatan kadar D-dimer terjadi pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, dimana peningkatan ini dikaitkan dengan perburukan penyakit dan mortalitas (Terpos, dkk., 2020).

Pada suatu studi oleh Ozen, dkk., dari 120 dengan COVID-19 yang terkonfirmasi oleh pemeriksaan RT PCR menunjukkan peningkatan kadar D-dimer terjadi pada 76 pasien (63,3%) dimana kadar D-dimer berhubungan dengan *outcome* pada pasien COVID-19.

Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan, maka latar belakang penelitian yang merujuk pada peran kadar D-dimer pada penderita COVID-19 belum banyak diteliti (Guslin & Irfani, 2022). Minimnya penelitian mengenai hubungan kadar D-dimer dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19 membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *systematic review* dengan sifat penelitian deskriptif. Langkah dalam pengumpulan data pada penelitian ini menggunakan *keyword* pada *search engine* yang menelusuri informasi kemudian mengumpulkan data secara otomatis untuk mendapatkan literatur yang relevan. Penelusuran jurnal tersebut menggunakan metode *Population/Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO).

PICO	Keyword
<i>Patient/Population/ problem</i>	Pasien COVID-19
<i>Intervention</i>	Kadar D- dimer
<i>Comparison</i>	-
<i>Outcome</i>	Gejala ringan dan berat

Penentuan menggunakan PICO tersebut didasarkan berdasarkan sumber rujukan yang akan kita gunakan, apabila sumber rujukan perpustakaan internasional seperti : *Google Scholar, Pubmed, Science Direct, dan Directory of Open Access Journals (DOAJ)*. Literatur yang digunakan berupa 10 artikel jurnal

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebuah studi literatur yang dilakukan untuk melihat gambaran kenaikan kadar D-dimer pada pasien terkonfirmasi COVID-19. Data hasil pemeriksaan D-dimer dapat dilihat pada Tabel 2 dan Tabel 3.

Tabel 2. Hasil kadar D-dimer dari beberapa jurnal referensi

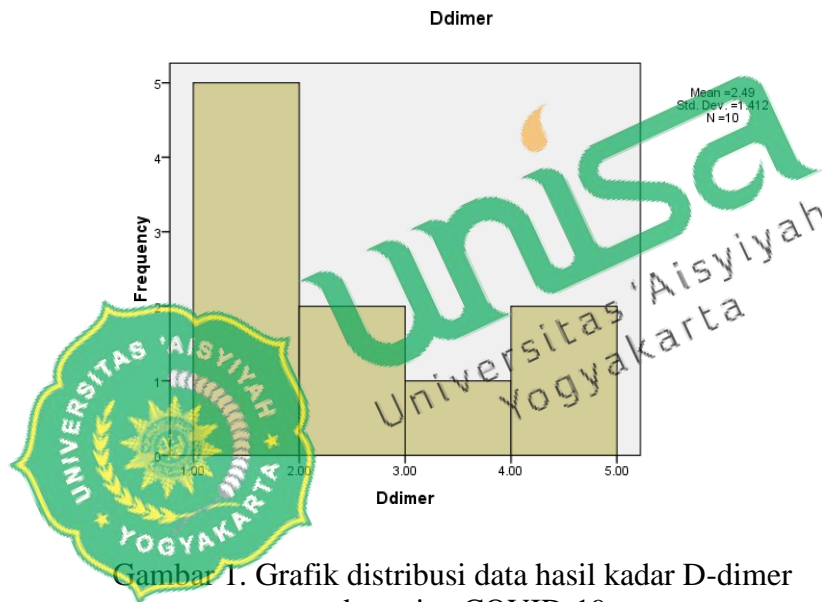
No.	Peneliti (Tahun)	Kadar D-dimer (mg/L)
1.	Wu, Jianhong., dkk. (2020)	2,10
2.	Rodriguez-Demelo, P., dkk. (2020)	2,14
3.	Naymagon, Leonard., dkk. (2020)	1,39
4.	Berger, Jeffrey S., dkk. (2022).	4,90
5.	Al-Samkari, Hanny., dkk. (2020)	1,37
6.	Yao, Yumeng., dkk. (2020)	1,69.
7.	Zhang, Litao., dkk. (2020)	4,76
8.	Amelia, Ria., Anisa, Deava F.N., dan Luluhima, Danny. (2022)	1,15
9.	Permana, Atna., Yari, Cut Ervinar., dan Aditya, Alaika Kurnia. (2021)	1,80
10.	Permana, Atna., Bedah, Sumiati., dan Wibowo, M	3,64

fulltext dalam format pdf terbitan tahun 2011-2022 yang berjenis penelitian *literature review* maupun jurnal dengan jenis penelitian lapangan atau eksperimen.

Data yang sudah didapatkan dari sepuluh jurnal mencakup data pemeriksaan kadar D-dimer pada pasien terkonfirmasi COVID-19. Hasil data dari pengumpulan beberapa jurnal yang relevan dengan kriteria inklusi dan eksklusi kemudian diolah, dianalisis dan dilakukan uji deskriptif analitik menggunakan bantuan program pengolah data *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versi 16.0.

Data kadar D-dimer kemudian diolah menggunakan SPSS versi 16.0 untuk dilakukan uji statistik deskriptif. Berdasarkan Tabel 4.3 didapatkan hasil nilai tertinggi D-dimer 4,90 mg/L dan terendah 1.15 mg/L. Gambar 4.1 menunjukkan distribusi data hasil pemeriksaan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 pada 10 data jurnal yang diteliti.

Grafik menunjukkan hasil terbanyak didapatkan pada rentang kadar D-dimer 1,00 - 2,00 mg/L dan hasil terendah pada rentang 3,00 - 4,00 mg/L. Grafik pada Gambar 4.1 diperoleh dari hasil analisis deskriptif untuk melihat persebaran data yang digunakan pada penelitian ini.



Gambar 1. Grafik distribusi data hasil kadar D-dimer pada pasien COVID-19

Berdasarkan Tabel 3 didapatkan hasil rata-rata D-dimer pada pasien terkonfirmasi COVID-19 sebesar 2,49 mg/L. Tabel 4.5 menunjukkan presentase tingkat keparahan pasien COVID-19 terhadap 10 data yang telah ditemukan pada jurnal referensi

yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan pasien COVID-19 dengan gejala berat dan pasien gejala kritis masing-masing sebanyak 50%. Gejala berat dan kritis dalam penelitian ini dilihat berdasarkan nilai kadar D-dimer pada pasien COVID-19.

Tabel 3. Rerata kadar D-dimer pada pasien COVID-19

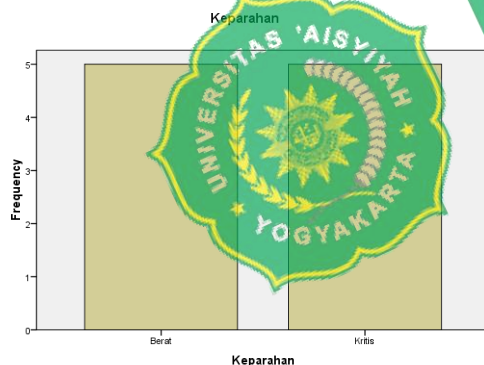
Parameter	Mean (mg/L)
D-dimer	2.49

Tabel 4 menyajikan data frekuensi total gejala berat dan kritis pada pasien terkonfirmasi COVID-19.

Tabel 4. Presentase keparahan gejala pada pasien COVID-19 berdasarkan nilai kadar D-dimer

Keparahan	Frekuensi	Total (%)
Berat	5	50
Kritis	5	50

Gambar 2 menjelaskan data pada Tabel 4 dengan grafik yang menunjukkan tingkat keparahan gejala COVID-19 yang disebabkan oleh peningkatan kadar D-dimer.



Gambar 2. Grafik tingkat keparahan gejala pada pasien COVID-19 berdasarkan nilai D-dimer

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis hubungan kadar D-dimer terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19. Penelitian ini menggunakan metode *literature review* atau studi *literature* dimana data yang

digunakan merupakan data sekunder pemeriksaan kadar D-dimer pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 yang diperoleh dari hasil penelitian dalam jurnal dengan rentang terbit 2012 – 2022.

Sepuluh jurnal yang didapatkan berasal dari berbagai negara yaitu China, Spanyol, Amerika Serikat, Boston, China dan Indonesia. Hasil yang didapatkan berdasarkan jurnal yang dikumpulkan diakumulasikan dalam Tabel 4.3 dan Tabel 4.6 masing-masing tabel tersebut menyajikan data hasil pemeriksaan kadar D-dimer pada pasien terkonfirmasi COVID-19. Data yang digunakan adalah data sekunder yaitu data yang mengacu pada informasi yang dikumpulkan dari sumber yang telah ada. Sifat dari data diatas adalah data kuantitatif dengan pendekatan deskriptif. Data yang telah dikelompokkan tersebut kemudian dilakukan uji deskriptif statistik menggunakan SPSS versi 16.0.

Persebaran data penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 4.3. hasil tertinggi kadar D-dimer pada pasien COVID-19 dalam penelitian ini adalah 4,90 mg/L yang didapatkan dari hasil penelitian Berger pada tahun 2022 terhadap 2.377 pasien terkonfirmasi COVID-19 di sejumlah rumah sakit besar di New York, Amerika Serikat. Adapun hasil D-dimer terendah dalam penelitian ini sebesar 1,15 mg/L dari penelitian Amelia pada tahun 2022 terhadap 46 pasien yang

dirawat di salah satu rumah sakit swasta di Bintaro.

D-dimer merupakan protein degradasi kumpulan fibrin yang mengindikasikan terjadinya thrombosis dan menjadi indikator terjadi hemostatis dan fibrinolisis (Guo, dkk., 2020). Kadar D-dimer yang tinggi pada pasien dengan COVID-19 dapat menyebabkan hiperkoagulasi dan endoteliopati sehingga terjadi thrombosis dan emboli paru-paru (Nugroho, dkk., 2021). Peningkatan kadar D-dimer saat masuk dikaitkan dengan peningkatan risiko keparahan penyakit dan kematian pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 (Nugroho, dkk., 2021).

Rerata hasil pemeriksaan D-dimer pada penelitian ini 2,49 mg/L dimana nilai kadar D-dimer terbanyak pada rentang 1,00 – 2,00 mg/L. Hal ini menunjukkan adanya peningkatan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 dalam penelitian ini. Nilai normal D-dimer berkisar 0-0,5 mg/L sehingga nilai kadar D-dimer pada penelitian ini meningkat empat kali lipat dari maksimal nilai normal. Sebuah pedoman tentang pengidentifikasian dan pengelolaan koagulopati pada COVID-19 dari *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) menyatakan bahwa kadar D-dimer dapat berubah-ubah yakni meningkat tiga hingga empat kali lipat dari kadar awal D-dimer saat masuk rumah sakit.

Presentase tingkat keparahan gejala pada pasien COVID-19 pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 4.5 dan Gambar 4.2

dimana pasien COVID-19 dengan gejala berat dan pasien gejala kritis masing-masing sebanyak 50%. Pasien dengan gejala berat dan kritis pada penelitian ini menggunakan nilai *cutoff* yang ditetapkan pada penelitian oleh Zhang (2020) dengan nilai *cutoff* D-dimer sebesar 2,0 mg/L. Berger (2022) dalam penelitiannya juga menyebutkan individu dengan presentase D-dimer >2000 ng/mL atau > 2,0 mg/L memiliki risiko tertinggi kematian (48,3%).

Penelitian terhadap 400 pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dari Massachusetts, Amerika Serikat oleh Al-Samkari (2020) melaporkan bahwa tingkat gejala berat dengan D-dimer berkisar 1-2,5 mg/L, dan nilai D-dimer > 2,5 mg/L dikaitkan dengan risiko lebih besar dari "penyakit kritis" dan risiko kematian. Hal ini diperkuat oleh penelitian Guan dan rekannya (2020) yang menganalisis 1.099 pasien terkonfirmasi COVID-9 dari 550 rumah sakit di China. Hasil analisis tersebut menyatakan bahwa pasien yang tidak selamat memiliki kadar D-dimer jauh lebih tinggi (median, 2,12 mg/L) daripada pasien yang selamat (median, 0,61 mg/L).

Menurut Paliogiannis, dkk., (2020), peningkatan kadar D-dimer pada penderita COVID-19 derajat berat diakibatkan adanya proses hiperkoagulasi dan kemungkinan terjadinya *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC). Hal ini sejalan dengan teori dasar yang menyatakan bahwa proses hemostasis akan menyebabkan

aktivasi sistem koagulasi yang melibatkan serangkaian kaskade, sehingga pada akhirnya menyebabkan degradasi fibrin untuk melepaskan produk degradasi fibrin, termasuk D-dimer (Armando, 2011).

Sejalan dengan pendapat Gavriatopoulou, dkk., (2020), hiperkoagulabilitas darah sering terjadi pada pasien COVID-19. Hal ini diikuti dengan peningkatan kadar D-dimer, yang berhubungan dengan keparahan penyakit. Adanya disfungsi endotel dan deregulasi imun diduga merupakan patofisiologi terjadinya hal ini.

Penyebab peningkatan kadar D-dimer dapat disebabkan oleh banyak faktor, peningkatannya dilaporkan sering terjadi pada pasien dengan infeksi COVID-19 berat, sebagaimana yang terjadi pada penyakit infeksi lain, seperti HIV, Ebola, Zika dan Chikungunya. Saat ini, kadar D-dimer mulai digunakan untuk menentukan terapi empirik antitrombotik (antikoagulan, antitrombin atau trombomodulin) dalam mengobati COVID-19 dan dapat dilaporkan membantu dalam pengobatan infeksi berat COVID-19. (Naymagon dkk., 2020; Lippi dkk., 2020).

Menurut Mudatsir (2020), abnormalitas koagulasi yang terjadi berhubungan dengan outcome klinis yang buruk. Diduga hal ini diakibatkan oleh SARS-CoV-2 yang berikatan dengan reseptor ACE-2 yang diekspresikan oleh sel host termasuk sel endotel. Inflamasi

berat yang terjadi pada sel endotel menyebabkan peningkatan koagulasi, DIC hingga meningkatkan degradasi fibrin yang meningkatkan kadar fibrinogen dan D-dimer pada darah. Emboli paru dan trombosis vena dalam juga diamati pada studi ini, dengan hasil yang menunjukkan bahwa D-dimer berperan pada keparahan COVID-19.

COVID-19 diduga memiliki risiko potensiasi proses patofisiologi terhadap timbulnya komplikasi kardiak, dan telah diketahui bahwa mekanisme penyakit kardiovaskular serupa dengan mekanisme jalur imunologi. Contohnya, usia adalah faktor risiko dominan pada penyakit kardiovaskular dan efek penuaan terhadap fungsi imun mungkin membawa dampak pada kerentanan dan derajat keparahan infeksi COVID-19. Adanya faktor risiko seperti diabetes dan dislipidemia berdampak pada fungsi imun, dan sebaliknya, gangguan regulasi sistem imun akan menyebabkan peningkatan insidens penyakit kardiovaskular. Oleh karenanya, penyakit kardiovaskular merupakan pertanda percepatan proses gangguan imunologi akibat usia dan berkorelasi secara tidak langsung dengan prognosis COVID-19 (Yang, dkk., 2020).

Sindroma gangguan respirasi akut berat pada COVID-19 berpengaruh kepada miokard dan menyebabkan miokarditis. Beberapa laporan otopsi menunjukkan adanya infiltrasi sel inflamasi mononuklear interstitial. Kasus miokarditis berat dengan

penurunan fungsi sistolik ventrikel telah dilaporkan pada kasus COVID-19 melalui pemeriksaan biomarker injuri jantung pada pasien yang dirawat. Injuri miokard ini berkaitan dengan infeksi dan/atau iskemia dan merupakan faktor prognostik yang penting pada kasus COVID-19 (Clerkin, dkk., 2020).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah diperoleh, maka simpulan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Kadar D-dimer pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dalam penelitian ini didapatkan sebesar 2,49 mg/L dan memiliki kenaikan empat kali lipat dari nilai normal .
2. Terdapat hubungan peningkatan kadar D-dimer dengan keparahan pada pasien COVID-19
3. Peningkatan kadar D-dimer mengakibatkan proses pembekuan darah secara berlebihan sehingga pembuluh darah di dalam tubuh tersumbat dan aliran darah pun terhambat.

SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan serta kesimpulan dari penelitian ini, maka saran yang dapat diberikan untuk peneliti selanjutnya adalah :

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai hubungan pemeriksaan kadar D-dimer pada pasien

COVID-19 dengan mengkombinasikan parameter lain.

2. Perlu dilakukan penelitian terobosan baru untuk mengetahui faktor apa saja yang dapat mempengaruhi kadar D-dimer pada pasien COVID-19 untuk menentukan terapi yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

- Berger, J.S., dkk. (2020). Prevalence and outcomes of D-Dimer elevation in hospitalized patients with COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* ;40:00–00.
- Burhan, E., dkk. (2020). Pedoman Tatalaksana COVID-19. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) : Jakarta.
- CDC. (2020). What You Need to Know about Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/2019-ncov-factsheet.pdf>. Diakses pada 20 Juni 2021
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G,

- Griffin JM, Masoumi A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.046941>. Diakses pada 15 Agustus 2022.
- Gavriatopoulou, M., dkk. 2020. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clinical and experimental medicine*. 20(4), 493–506. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00648-x>. Diakses pada 20 Juli 2022.
- Gavriatopoulou, M., Korompoki, E., Fotiou, D., dkk. 2020. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clinical and experimental medicine*. 20(4), 493–506. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00648-x>. Diakses pada 17 Mei 2022.
- Gorbalenya, A. E., dkk. 2020. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>. Diakses pada 30 Maret 2022
- Liu, L., dkk. 2020. A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. 22(4–5), pp. 206–211. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.008>. Diakses pada 1 Februari 2022
- Liu, Y., dkk. 2020. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*. Elsevier Ltd. 81(1), pp. e6–e12.
- Long H., dkk. 2020. D-Dimer and prothrombin time are the significant indicators of severe COVID-19 and poor prognosis. *BioMed Res Internat* :6159720.
- Machhi, J., dkk. 2020. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of neuroimmune pharmacology* : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology, 15(3), 359–386.
- Mudatsir, M., Fajar, J.K., Wulandari, L., dkk. 2020. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.12688/f1000research.26186.1>. Diakses pada 1 Mei 2022
- Naymagon, L., Zubizarreta, N., Feld, J., van Gerwen, M., dkk. 2020. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thrombosis Research*. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.032>. Diakses pada 10 November 2021

- Paliogiannis, P., Mangoni, A. A., Dettori, P., Nasrallah, G. K., dkk. 2020. D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00432>. Diakses 17 Desember 2021
- Perrier, A., dkk. 2019. The C-terminal domain of the MERS coronavirus M protein contains a trans-Golgi network localization signal. *Journal of Biological Chemistry*, 294(39), pp. 14406–14421.
- Qin, C., dkk. 2020. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 71(15), pp. 762–768.
- Qu, JM., Cao, B. dan Chen, RC. 2021. COVID-19: The Essentials of Prevention and Treatment. Shanghai: Elseiver.
- Riedel, S., dkk. 2019. Medical Microbiology. 28 th ed. New York: Mc Graw-Hill Education/Medical; p.617-22.
- Sahin, A. R. 2020. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*, 4(1), pp. 1–7. Available online: <https://ejmo.org/10.14744/ejmo.2020.12220/>. Diakses pada 10 Februari 2022
- Wan, Y., dkk. 2020. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*. Edited by T. Gallagher, 94(7), pp. 1–24. Available online: <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>. Diakses pada 1 Januari 2022
- WHO. 2020. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations: scientific brief. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331616>. Diakses pada 20 Maret 2022
- Wiersinga, W. J., dkk. 2020. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>. Diakses pada 14 Januari 2022
- Wilde, A. H., dkk. 2017. Host Factors in Coronavirus Replication. *Nature Public Health Emergency Collection*. 419, pp. 1–42. https://link.springer.com/chapter/10.1007/82_2017_25. Diakses pada 14 Januari 2022
- WMHC. 2019. Wuhan Municipal Health and

Health Commission's briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. Diakses pada 28 Maret 2022

Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., dkk. 2020. Clinical course and outcomes of critically ill patients with *SARS-CoV-2 pneumonia* in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*.

Guslin, F., & Irfani, F. N. (2022). Literature Review: Pengaruh Curcumin terhadap Interleukin-6 (IL-6) pada Pasien Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *UNISA Yogyakarta*, 6, 1–20.

http://digilib.unisayogya.ac.id/6753/1/1811304078_FA
DLUN

GUSLIN_NASKAH

PUBLIKASI - B1_Fadlun

Guslin.pdf

The logo for Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta (UNISA) features the word 'unisa' in a stylized green font with a small orange flame-like shape above the 'i'. Below it, the full name 'Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta' is written in a smaller, green, sans-serif font, slanted upwards to the right. A circular green seal with a sunburst and text is partially visible behind the logo.