

**HUBUNGAN KEJADIAN *ACUTE RESPIRATORY  
DISTRESS SYNDROME (ARDS)* TERHADAP  
PENINGKATAN KADAR D-DIMER PASIEN  
COVID-19 YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT  
BETHESDA YOGYAKARTA**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran  
Pada Fakultas Kedokteran  
Universitas Kristen Duta Wacana



**FRANS IQLESSIAS HUTAGAOL**

**41190364**

FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA  
YOGYAKARTA

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
SKRIPSI/TESIS/DISERTASI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

Sebagai sivitas akademika Universitas Kristen Duta Wacana, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Frans Iqlessias Hutagaol  
NIM : 41190364  
Program studi : Program Studi Kedokteran  
Fakultas : Fakultas Kedokteran  
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*None-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

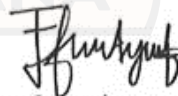
**“HUBUNGAN KEJADIAN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME* (ARDS) TERHADAP PENINGKATAN KADAR D-DIMER PASIEN COVID-19 YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA”**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti/Noneksklusif ini Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama kami sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Yogyakarta  
Pada Tanggal : 25 Juli 2023

Yang menyatakan



(Frans Iqlessias Hutagaol)  
NIM.41190364

## LEMBAR PENGESAHAN

Karya Tulis Ilmiah dengan Judul:

**HUBUNGAN KEJADIAN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)* TERHADAP PENINGKATAN KADAR D-DIMER PASIEN COVID-19 YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

**FRANS IQLESSIAS HUTAGAOL**

**41190364**

Dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana

dan dinyatakan DITERIMA

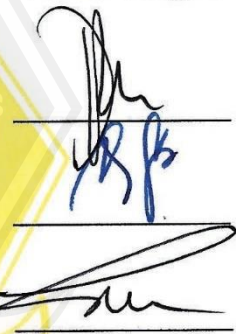
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran pada tanggal 25 Juli 2023

### Nama Dosen

### Tanda Tangan

1. dr. Wiwiek Probowati, Sp.PD, K-HOM, FINASIM  
(Dosen Pembimbing I)
2. dr. Widya Christine Manus, M.Biomed  
(Dosen Pembimbing II)
3. dr. Lucas Nando Nugraha, M.Biomed  
(Dosen Penguji)



**Yogyakarta, 25 Juli 2023**

**Disahkan Oleh:**

Dekan

Wakil Dekan I Bidang Akademik



(dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D)



(dr. Christiane Marlene Sooai, M.Biomed)

## SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya penelitian dengan judul:

**HUBUNGAN KEJADIAN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME*  
(ARDS) TERHADAP PENINGKATAN KADAR D-DIMER PASIEN  
COVID-19 YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT BETHESDA  
YOGYAKARTA**

Yang saya kerjakan untuk melengkapi sebagian syarat untuk menjadi Sarjana pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta, bukan merupakan hasil tiruan atau duplikasi dari karya pihak lain di Perguruan Tinggi atau instansi manapun, kecuali bagian yang sumber informasinya sudah dicantumkan sebagaimana mestinya.

Jika dikemudian hari didapati bahwa skripsi ini adalah hasil plagiasi atau tiruan dari karya pihak lain, maka saya bersedia dikenai sanksi yakni pencabutan gelar saya.

Yogyakarta, 25 Juli 2023



(FRANS IQLESSIAS HUTAGAOL)

41190364

## LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

**Nama: FRANS IQLESSIAS HUTAGAOL**

**NIM: 41190364**

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya tulis ilmiah saya yang berjudul:

**HUBUNGAN KEJADIAN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)* TERHADAP PENINGKATAN KADAR D-DIMER PASIEN COVID-19 YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

Dengan Hak Bebas Royalti Non-Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/ formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 25 Juli 2023

Yang menyatakan



Frans Iqlessias Hutagaol



**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
SKRIPSI/TESIS/DISERTASI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

Sebagai sivitas akademika Universitas Kristen Duta Wacana, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Frans Iqlessias Hutagaol  
NIM : 41190364  
Program studi : Program Studi Kedokteran  
Fakultas : Fakultas Kedokteran  
Jenis Karya : Skripsi

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*None-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

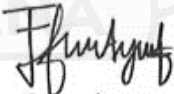
**“HUBUNGAN KEJADIAN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME* (ARDS) TERHADAP PENINGKATAN KADAR D-DIMER PASIEN COVID-19 YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA”**

berserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti/Noneksklusif ini Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama kami sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Yogyakarta  
Pada Tanggal : 25 Juli 2023

Yang menyatakan

  
(Frans Iqlessias Hutagaol)  
NIM.41190364

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas berkat dan penyertaan yang diberikan-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul “Hubungan Kejadian *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) Terhadap Peningkatan D-dimer Pasien COVID-19 Yang Dirawat Di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta” sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Kristen Duta Wacana. Berbagai dukungan emosional, masukan, bimbingan, doa dan juga semangat yang telah diterima oleh penulis selama pengerjaan karya tulis ilmiah ini sangat berarti bagi penulis. Maka dari itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus yang senantiasa memberkati dan mendampingi penulis sehingga karya tulis ilmiah ini dapat selesai tepat waktu
2. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta yang senantiasa memberikan dukungan kepada para mahasiswa dalam penyusunan karya tulis ilmiah.
3. dr. Wiwiek Probowati, Sp.PD, K-HOM, FINASIM selaku dosen pembimbing I atas segala waktu, tenaga, bimbingan, solusi, arahan, dan kesabaran dalam penyelesaian karya tulis ilmiah ini.
4. dr. Widya Christine Manus, M. Biomed selaku dosen pembimbing II atas segala waktu, tenaga, bimbingan, solusi, arahan, dan kesabaran dalam penyelesaian karya tulis ilmiah ini.

5. dr. Lucas Nando Nugraha, M. Biomed selaku dosen penguji yang bersedia memberikan kritik dan saran demi penyusunan karya tulis ilmiah yang lebih baik.
6. Bapak Yuson selaku pengurus dari Litbang Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta yang telah membantu memberikan izin untuk melaksanakan penelitian di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.
7. Bapak dr. Tangkahan Hutagaol, Sp.PK dan Ibu Sarintan Kurnia Panggabean, S.Sn selaku orang tua penulis yang senantiasa memberikan dukungan dalam bentuk doa, motivasi, dan bantuan secara material dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah.
8. Janes Bardos Hutaaruk selaku kakak dari peneliti yang telah memberikan semangat, dukungan, juga doa dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah.
9. Dhiya Fakhri Yusuf, Nadya Athala Julia, Muhammad Novian Dani Angkasa, rekan-rekan Inten lainnya, selaku teman dekat dari peneliti yang telah memberikan arahan, masukan, dan bantuan secara emosional sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
10. Angela Fannia Aviandani Megaputri selaku kekasih dari peneliti yang telah memberikan dukungan moral, doa, dan emosional, sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
11. Rekan-rekan dari “Keluarga Beramal” yang selalu memberikan support, semangat, dan meluangkan waktu dan tenaganya untuk membantu peneliti dalam penyusunan karya tulis ilmiah.



12. Rekan-rekan dari “Piknik 72” yang selalu memberikan support, semangat, dan meluangkan waktu dan tenaganya untuk membantu peneliti dalam penyusunan karya tulis ilmiah.
13. Gembala Sidang dan Jemaat Gereja Baptis Indonesia Karunia Tuhan Bandar Lampung, yang senantiasa turut mendoakan peneliti sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.
14. Petra Gusti Parikesit, Aryosepti Yuwono, Vincent Aurello, Miguel Oswald, Dyandika Irfan, dan Nicholas Pinalu selaku teman kos “Ibu Beny” yang memberikan masukan dan arahan kepada peneliti dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
15. Rekan-rekan pelayanan PMKK Agape selaku senior dan junior peneliti yang turut membantu mendoakan dan memberikan dukungan moral dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
16. Ucapan terima kasih kepada Frans Iqlessias Hutagaol selaku penulis karya tulis ilmiah ini, yang senantiasa tidak menyerah dan menjadi pendukung terbesar sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.



Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi masyarakat, sejawat dokter, dan ilmu kedokteran. Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dalam penulisan karya tulis ilmiah ini sehingga kritik dan saran yang diberikan oleh pembaca akan penulis terima dalam membangun karya tulis ilmiah yang lebih baik lagi.

Yogyakarta, 25 Juli 2023

Penulis



Frans Iqllessias Hutagaol



## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN KARYA TULIS ILMIAH .....	i
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI .....	ii
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iii
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
ABSTRAK .....	xvii
ABTRACT .....	xviii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. LATAR BELAKANG.....	1
1.2. RUMUSAN MASALAH .....	3
1.3. TUJUAN PENELITIAN .....	3
1.3.1. Tujuan Umum .....	3
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4. MANFAAT PENELITIAN .....	4
1.5. KEASLIAN PENELITIAN .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	8
2.1. TINJAUAN PUSTAKA.....	8

2.1.1. COVID-19.....	8
2.1.2. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).....	17
2.1.3. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Pada COVID-19 .....	21
2.1.4. D-dimer .....	24
2.2. LANDASAN TEORI .....	33
2.3. KERANGKA TEORI.....	35
2.4. KERANGKA KONSEP .....	36
2.5. HIPOTESIS .....	37
BAB III METODE PENELITIAN .....	39
3.1. DESAIN PENELITIAN .....	38
3.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN .....	38
3.3. POPULASI DAN SAMPLING .....	39
3.3.1. Populasi.....	39
3.3.2. Sampel .....	39
3.3.2.1. Kriteria Inklusi .....	39
3.3.2.2. Kriteria Eksklusi.....	39
3.4. VARIABEL PENELITIAN.....	39
3.4.1. Variabel Penelitian .....	39
3.4.2. Definisi Operasional.....	40
3.5. PERHITUNGAN SAMPEL .....	42
3.6. BAHAN DAN ALAT .....	43
3.7. PELAKSANAAN PENELITIAN.....	44
3.8. ANALISIS DATA .....	45

3.9. ETIKA PENELITIAN.....	45
3.10. JADWAL PENELITIAN .....	47
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	48
4.1. HASIL PENELITIAN.....	48
4.1.1. Anaisis Univariat Karakteristik Dasar Subjek Penelitian .....	48
4.1.2. Analisis Univariat Karakteristik Pasien Acute Respiratory Distress Syndrome ARDS COVID-19 Menurut Kriteria Diagnosis Berlin 2011 .....	52
4.1.3. Analisis Bivariat Perbandingan Kadar D-dimer Pasien ARDS COVID-19 dengan Kadar D-dimer Pasien Non-ARDS COVID-19.....	54
4.1.4. Analisis Bivariat Hubungan Kejadian Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) COVID-19 terhadap Peningkatan D-dimer .....	55
4.1.5. Analisis Bivariat Hubungan Tingkat Keparahan ARDS Terhadap Peningkatan Kadar D-dimer Pasien ARDS .....	56
4.1.6. Analisis Korelasi Hubungan Lama Rawat Inap Terhadap Peningkatan Kadar D-dimer Pasien ARDS .....	57
4.1.7. Analisis Bivariat Hubungan Jenis Kelamin Terhadap Peningkatan Kadar D-dimer Pasien ARDS .....	58
4.1.8. Analisis Korelasi Hubungan Usia Terhadap Peningkatan Kadar D-dimer Pasien ARDS .....	59
4.2. PEMBAHASAN .....	60
4.3. KETERBATASAN PENELITIAN.....	82
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	83
5.1. KESIMPULAN .....	83

5.2. SARAN PENELITIAN .....	83
DAFTAR PUSTAKA .....	84
LAMPIRAN .....	94





## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian .....	5
Tabel 2. Kriteria Diagnosis Berlin 2011 .....	18
Tabel 3. Definisi Operasional.....	40
Tabel 4. Jadwal Penelitian.....	47
Tabel 5. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....	49
Tabel 7. Uji Normalitas Variabel Pasien ARDS dan Non-ARDS.....	54
Tabel 8. Perbandingan Kadar D-dimer Pasien ARDS dan Non-ARDS .....	54
Tabel 9. Hubungan Antara Kejadian Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) COVID-19 terhadap Peningkata D-dimer.....	55
Tabel 10. Hubungan Tingkat Keparahan ARDS Terhadap Kadar D-dimer Pasien .....	56
Tabel 11. Uji Normalitas Variabel Lama Rawat Inap dan Kadar D-dimer Pasien ARDS .....	57
Tabel 12. Hubungan Korelasi Lama Rawat Inap Pasien ARDS Terhadap Peningkatan D-dimer.....	57
Tabel 13. Hubungan Jenis Kelamin Terhadap Peningkatan Kadar D-dimer Pasien ARDS .....	58
Tabel 14. Uji Normalitas Variabel Usia dan Kadar D-dimer Pasien ARDS.....	59
Tabel 15. Hubungan Usia Terhadap Peningkatan Kadar D-dimer Pasien ARDS.....	59

## DAFTAR GAMBAR

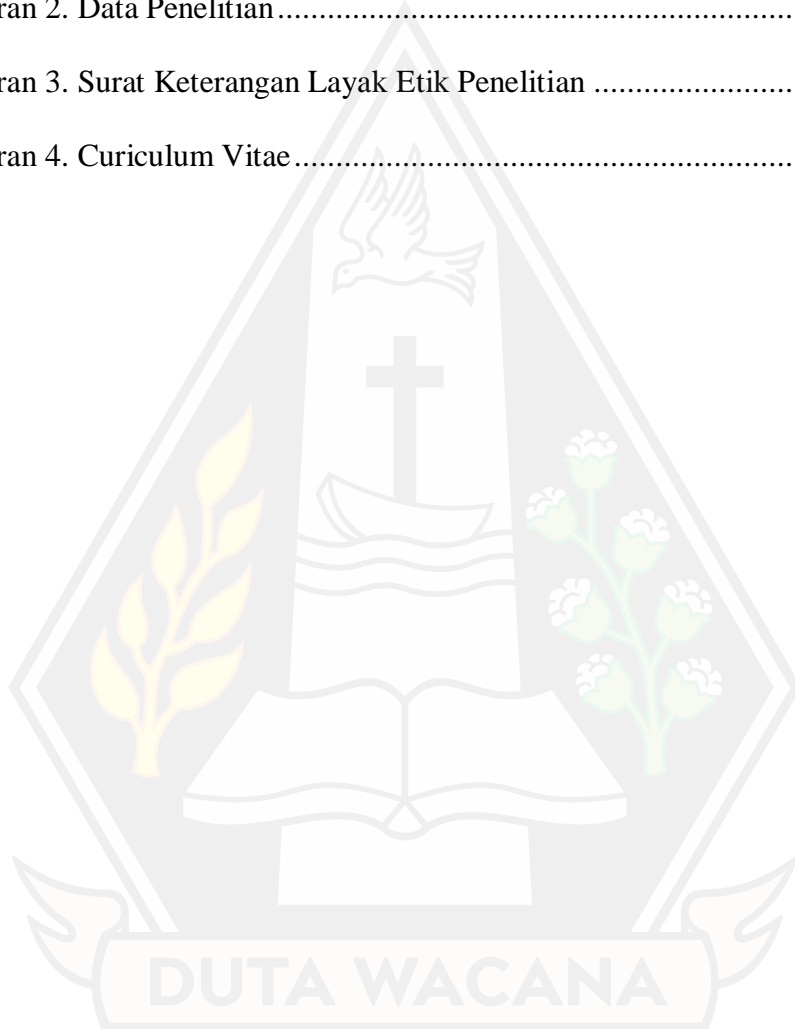
Gambar 1. Karakteristik Pasien Acute Respiratory Distress Syndrome ARDS

COVID-19 Sesuai Kriteria Diagnosis Berlin 2011.....52



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Instrumen Penelitian.....	94
Lampiran 2. Data Penelitian.....	96
Lampiran 3. Surat Keterangan Layak Etik Penelitian .....	98
Lampiran 4. Curriculum Vitae.....	100



## DAFTAR SINGKATAN

ACE-2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
APACHE II	: <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>
aPTT	: <i>Activated Prothrombin Time</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus disease</i>
CP	: <i>Cancer Procoagulant</i>
Ct	: <i>Cycle threshold</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
DVT	: <i>Deep venous thrombosis</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
GGO	: <i>Ground-glass opacity</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
IP-10	: <i>Induced protein 10</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon- <math>\gamma</math></i>
MCP1	: <i>Monocyte chemoattractant protein 1</i>
MIP1 $\alpha$	: <i>Macrophage Inflammatory Protein 1<math>\alpha</math></i>
NAAT	: <i>Nucleic Acid Amplification Test</i>
PT	: <i>Prothrombin Time</i>
rRT-PCR	: <i>Real Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
Th1	: <i>T-helper type 1</i>
Th2	: <i>T-helper type 2</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane Serine Protease 2</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DUTA WACANA

# HUBUNGAN KEJADIAN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME* (ARDS) TERHADAP PENINGKATAN KADAR D-DIMER PASIEN COVID-19 YANG DIRAWAT DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA

Frans Iqlessias Hutagaol<sup>1</sup>, Wiwiek Probowati<sup>2</sup>, Widya Christine Manus<sup>1</sup>  
1 Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta,  
2 Bagian Penyakit Dalam, Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta

Korespondensi: Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo No.5-25, Kota Yogyakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta 55224  
Email: [penelitian@staff.ukdw.ac.id](mailto:penelitian@staff.ukdw.ac.id)

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) merupakan salah satu komplikasi terbanyak dari infeksi COVID-19, yang berhubungan erat dengan mortalitas pasien. Peningkatan kadar D-dimer menjadi salah satu pertanda klinis yang dianggap paling konsisten dan menjadi pertanda koagulopati. Secara teoritis, peristiwa ini didasari oleh munculnya peristiwa badai sitokin yang memicu kerusakan jaringan paru, kerusakan endotel mikrovaskuler paru, dan edema alveolaris yang memicu hipoksia dalam tubuh.

**Tujuan:** Untuk mengetahui hubungan kejadian *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) terhadap peningkatan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain *cohort retrospective*. Data yang digunakan berasal dari rekam medis pasien COVID-19 pria dan wanita dengan usia > 18 tahun, yang terdiagnosa *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) oleh dokter Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Data rekam medis yang diambil yaitu dari rentang 1 Juni 2021 sampai 30 September 2021. Analisis data yang digunakan adalah univariat (deskriptif statistik) dan bivariat (Chi Square, Mann-Whitney, Spearman Rank).

**Hasil:** Terdapat hubungan yang signifikan antara pasien ARDS COVID-19 terhadap peningkatan kadar D-dimer pada pasien yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta ( $p < 0,001$ , OR=4,589, 95%CI=2,104-10,007). Terdapat juga perbedaan kadar D-dimer yang bermakna antara pasien ARDS dan Non-ARDS. Kadar D-dimer pasien ARDS lebih tinggi ( $p < 0,001$ ) dibandingkan Non-ARDS. Tingkat keparahan ARDS, lama rawat inap, jenis kelamin, dan usia tidak berhubungan terhadap peningkatan D-dimer ( $P > 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan kejadian *Acute Respiratory Distress Syndrome* terhadap peningkatan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

**Kata Kunci:** Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), COVID-19 peningkatan D-dimer, koagulopati

# **THE RELATIONSHIP BETWEEN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS) INCIDENCE AND INCREASED D-DIMER LEVELS IN COVID-19 PATIENTS TREATED AT BETHESDA HOSPITAL YOGYAKARTA**

Frans Iqlessias Hutagaol<sup>1</sup>, Wiwiek Probowati<sup>2</sup>, Widya Christine Manus<sup>1</sup>  
1 Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University Yogyakarta,  
2 Internal Medicine Departement, Bethesda Hospital Yogyakarta

Correspondence: Faculty of Medicine, Duta Wacana Christian University Yogyakarta,  
Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25, Yogyakarta City, Special Region of Yogyakarta 55224  
Email: [penelitian@staff.ukdw.ac.id](mailto:penelitian@staff.ukdw.ac.id)

## **ABSTRACT**

**Background:** *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* is one of the most common complications of COVID-19 infection, closely associated with patient mortality. An increase D-dimer levels is considered one of the most consistent clinical indicators of coagulopathy. Theoretically, this event based in the emergence of a cytokine storm triggering lung tissue damage, pulmonary microvascular endothelial damage, and alveolar edema, leading to hypoxia in the body.

**Objective:** To determine the relationship between *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* incidence and the increase in D-dimer levels in COVID-19 patients treated at Bethesda Hospital Yogyakarta.

**Methods:** This research uses a retrospective cohort design. The data used comes from medical records of male and female COVID-19 patients aged > 18 years, who were diagnosed with *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* by doctors at Bethesda Yogyakarta Hospital. The medical record data was collected from 1<sup>st</sup> June 2021 to 30<sup>th</sup> September 2021. The data analysis used includes univariate (descriptive statistics) and bivariate (Chi-Square, Mann-Whitney, Spearman Rank) analyses.

**Results:** There is a significant relationship between COVID-19 ARDS patients and the increased levels of D-dimer in patients undergoing hospitalization at Bethesda Hospital Yogyakarta ( $p < 0,001$ ,  $OR = 4,589$ ,  $95\% CI = 2,104-10,007$ ). Additionally, there is a significant difference in D-dimer levels between ARDS and Non-ARDS patients. The severity of ARDS, duration of hospitalization, gender, and age do not have a significant association with the increase in D-dimer levels ( $p > 0,05$ ).

**Conclusion:** There is a significant relationship between the incidence of *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)* and the increase in D-dimer levels in COVID-19 patients treated at Bethesda Hospital Yogyakarta.

**Keywords:** Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), COVID-19, increased D-dimer levels, coagulopathy



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Populasi dunia digemparkan dengan ditemukannya kasus pneumonia di Wuhan, China, dengan gejala klinis berupa demam, batuk kering, malaise, dan dyspnea, yang terjadi pada akhir Desember 2019. Gejala klinis yang muncul tersebut disebabkan oleh infeksi novel coronavirus (2019-nCoV) dan menyebabkan penyakit coronavirus disease 2019 (COVID-19). Penyebaran kasus COVID-19 masih terjadi hingga saat ini. Menurut laporan WHO, per tanggal 30 September 2022 kasus terkonfirmasi COVID-19 global berjumlah 614.385.693 kasus, dengan kasus kematian mencapai angka 6.522.600 kasus (WHO, 2022). Kasus COVID-19 di Indonesia terus meningkat dengan angka terkonfirmasi berjumlah 6.433.263 kasus, dengan angka kematian mencapai 158.122 orang (Kemenkes RI, 2022). Kasus COVID-19 di Daerah Istimewa Yogyakarta sudah mencapai 224.707 kasus dan menempati urutan ke-6 setelah DKI Jakarta, Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, dan Banten sebagai provinsi dengan kasus COVID-19 terbanyak di Indonesia (Kemenkes RI, 2022).

Saat ini *Case Fatality Rate* COVID-19 secara global adalah sebesar 2,3%. Menurut laporan kasus oleh *United States Centers for Disease Control and Prevention* Mei 2020, melaporkan bahwa dari sekitar 1,3 juta kasus terkonfirmasi COVID-19, sekitar 14% pasien menjalani rawat inap, sekitar 2% menjalani perawatan ICU, dan 5% dilaporkan meninggal dunia (Kenneth, 2022). Kemunculan

*Case Fatality Rate* tersebut, berhubungan erat dengan beberapa faktor yang mempengaruhi antara lain: peningkatan usia, jenis kelamin, riwayat penyakit komorbid (hipertensi, penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, penyakit ginjal kronik, *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD), perawatan ICU, status vaksinasi, dan mekanisme ventilasi terhadap pasien (Surendra et al., 2021). Faktor lainnya seperti spektrum suatu gejala COVID-19 juga mempengaruhi peluang kematian seorang pasien. Spektrum suatu gejala COVID-19 terdiri dari kategori ringan sampai kategori kritis, Menurut sebuah data dari *Chinese Center of Disease Control and Prevention*, melaporkan bahwa selama awal pandemi COVID-19 dari 44.500 kasus, sekitar 81% merupakan kasus kategori ringan, sekitar 14% merupakan kasus kategori berat, dan sekitar 5% merupakan kasus kategori kritis yang berujung menjadi komplikasi COVID-19 seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), syok, dan disfungsi multiorgan (Kenneth, 2022).

Salah satu komplikasi yang paling umum dari COVID-19 adalah munculnya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang dapat bersifat fatal bagi pasien. Penelitian di China melaporkan bahwa angka kematian global pasien COVID-19 yang disertai kondisi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) adalah sebesar 39%, di mana China menempati urutan pertama dibandingkan dengan negara-negara lainnya (Hasan et al., 2020). Data pasien COVID-19 pada bulan November 2020 di *Intensive Care Unit* (ICU) COVID-19 RSUD dr. Saiful Anwar Malang dan RSUD Karsa Husada Batu dengan kondisi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) COVID-19, dilaporkan memiliki angka mortalitas sebesar 47% (190 pasien) sampai 81,7% (82 pasien) (Fatoni, 2021).

Peningkatan kadar D-dimer menjadi salah satu manifestasi klinis pada trombosis, seperti yang banyak ditemukan pada *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) COVID-19. Secara teoritis, peristiwa ini didasari oleh munculnya peristiwa badai sitokin yang memicu kerusakan jaringan paru, kerusakan endotel mikrovaskuler paru, dan edema alveolaris yang memicu hipoksia dalam tubuh. Manifestasi klinis ini juga ditandai dengan ditemukannya kelainan parameter hemostasis lainnya seperti, pemanjangan *prothrombin time* (PT), pemanjangan *activated partial prothrombin time* (aPTT), penurunan fibrinogen, dan trombositopenia (Ortega-Paz et al., 2021). Kondisi ini disebut koagulopati. Berdasarkan perkembangan kasus kematian COVID-19 yang masih ada hingga saat ini, apakah kondisi gagal napas *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) berhubungan dengan terjadinya peningkatan D-dimer.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan kejadian *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) terhadap peningkatan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kejadian *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) terhadap peningkatan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui gambaran terjadinya abnormalitas pada keadaan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) akibat COVID-19 berdasarkan salah satu parameter hemostasis utama yaitu kadar D-dimer.
2. Untuk mengetahui gambaran terjadinya abnormalitas pada keadaan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) akibat COVID-19 berdasarkan parameter hemostasis lainnya, antara lain: *Prothrombin Time (PT)*, *Activated Prothrombin Time (aPTT)*, dan jumlah trombosit.

### 1.4. Manfaat Penelitian

#### 1. Bagi Penulis:

Penelitian ini dapat menjadi sarana bagi penulis untuk mengaplikasikan ilmu pengetahuan kedokteran dan metodologi penelitian pada kondisi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) COVID-19 dan apakah terdapat hubungannya terhadap kadar D-dimer.

#### 2. Bagi Rumah Sakit:

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai pengembangan ilmu kesehatan, terutama dalam manajemen klinis pasien COVID-19 di rumah sakit.

### 3. Bagi Masyarakat:

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi dan informasi terkait hubungan kejadian *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) pada COVID-19 terhadap peningkatan kadar D-dimer.

## 1.5. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Peneliti	Judul	Metode	Subjek	Hasil
Seghal, et al., 2021	<i>A Prospective Study of Spesialized Coagulation Parametes in Admitted COVID-19 Patients and Their Correlation With Acute Respiratory Distress Syndrome and Outcome</i>	Prospective Observational Study	Delapan puluh pasien yang dirawat di rumah sakit ICU karena COVID-19 dan sudah terkonfirmasi melalui PCR. Kategori subjek dikelompokkan berdasarkan <i>outcome</i> (adanya ARDS atau tidak), <i>scoring SOFA</i> , dan kondisi pasien ( <i>survivor</i> dan <i>non-survivor</i> )	Hasil penelitian menemukan sebanyak 34% pasien mengalami gejala <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (ARDS) COVID-19 memiliki kasus mortalitas sebanyak 13%, aPTT dilaporkan mengalami pemanjangan dalam 8 hari pemantauan pada kategori <i>non-survivor</i> ( $p=0.03$ , $p=0.02$ ). D-dimer mengalami elevasi 38/68 (56%) pasien kategori <i>non-survivor</i> dan lebih tinggi pada kelompok pasien dengan skor SOFA lebih tinggi
Ranucci, et al., 2020	<i>Covid 19-Associated Coagulopathy: Biomarkers</i>	Prospective cohort study	Seluruh pasien yang di rawat di Rumah Sakit IRCSS Policlinico San Donato bagian ICU	Dari total 20 pasien yang diteliti sebanyak 40% merupakan kelompok <i>survivor</i>

	<i>of Thrombin Generation and Fibrinolysis Leading the Outcome</i>		akibat <i>Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i> selama 27 Maret 2020 – 21 April 2020, pasien dikategorikan menjadi dua bagian yaitu kelompok <i>survivor</i> dan <i>non-survivor</i> . Parameter yang dinilai adalah D-dimer, <i>Plasmin-antiplasmin complex (PAP)</i> , <i>tissue plasminogen activator (tPA)</i> , <i>Plasminogen Activator Inhibitor 2 (PAI-2)</i> , dan <i>fibrinopeptide A</i>	dan 60% kelompok <i>non-survivor</i> . Ditemukan bahwa kelompok <i>non-survivor</i> 10 kali lipat lebih tinggi memiliki kadar D-dimer, PAI-2, PF 1 + 2, PAP, dan fibrinopeptide A dari pada kelompok <i>survivor</i> . Kadar tPA dalam kategori normal, diikuti D-dimer yang meningkat pada kelompok <i>non-survivor</i>
Wu et al., 2020	<i>Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China</i>	Restrospective Cohort Study	Sebanyak 201 pasien usia 21 sampai 83 tahun yang terdiagnosa pneumonia COVID-19 dari 25 Desember 2019 sampai 26 Januari 2020 di Rumah Sakit Jinyintan, Wuhan, China	Peningkatan kadar D-dimer memiliki hubungan erat dengan perkembangan gejala <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (HR = 1.03, 95%CI: 1.01-1.04, P < .001) dan poor survival (HR = 1.02, 95%CI: 1.01-1.04, P = .002)
Angela dan Sumohadi, 2022	<i>Hubungan D-dimer dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19</i>	<i>Cross-sectional</i> dan analisis bivariat dan regresi logistik multivariat.	Penderita ≥ 18 tahun dan terdiagnosa COVID-19 yang dirawat di RSUD Tabanan pada Oktober 2021 – Maret 2022	Dari 84 penderita memenuhi kriteria, 63,1% laki-laki, 58,3% umur ≥ 60 tahun. Rata-rata kadar D-dimer pada infeksi COVID-19 berat 3.256,06 ng/ml dan 1.543,02 ng/ml



---

pada infeksi  
COVID-19 tidak  
berat ( $p = 0,014$ , IK  
95 %: 435,568 –  
2.990,51)

---



## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1. Kesimpulan

Terdapat hubungan yang signifikan kejadian *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) terhadap peningkatan kadar D-dimer pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

#### 5.2. Saran Penelitian

Penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan evaluasi parameter hemostasis lainnya yang menunjukkan keadaan hiperkoagulabilitas, seperti *Prothrombin Time* (PT), jumlah trombosit, fibrinogen, aPTT, *von-Willebrand Factor* (vWF), INR, dan *fibrin degradation products* (FDP) untuk melengkapi hasil pemeriksaan D-dimer pasien ARDS COVID-19. Pemeriksaan marker inflamasi yang menunjukkan perburukan COVID-19, seperti kadar limfosit, neutrofil, IL-6, LDH, CRP, dan ferritin juga tidak diteliti dalam penelitian, untuk pengembangan penelitian sebaiknya kadar tersebut diperiksa. Terapi farmakologis pasien ARDS COVID-19 selama menjalani rawat inap juga seharusnya diteliti apakah terbukti dapat menurunkan kadar D-dimer pasien dan menurunkan lama rawat inap pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alwani, M., Yassin, A., Al-Zoubi, R. M., Aboumarzouk, O. M., Nettleship, J., Kelly, D., AL-Qudimat, A. R., & Shabsigh, R. (2021). Sex-based differences in severity and mortality in COVID-19. *Reviews in Medical Virology*, *31*(6). <https://doi.org/10.1002/rmv.2223>
- Arie Zainul Fatoni, R. R. (2021). ARDS\_Indo. *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Pada Pneumonia COVID-19 Acute*, *2*(1), 11–24.
- Aslan, A., Aslan, C., Zolbanin, N. M., & Jafari, R. (2021). Acute respiratory distress syndrome in COVID-19: possible mechanisms and therapeutic management. *Pneumonia*, *13*(1). <https://doi.org/10.1186/s41479-021-00092-9>
- Autschbach, T., Hatam, N., Durak, K., Grottko, O., Dreher, M., Nubbemeyer, K., Rossaint, R., Marx, G., Marx, N., Spillner, J., Zayat, R., Kalverkamp, S., & Kersten, A. (2021). Outcomes of extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome in covid-19 patients: A propensity-matched analysis. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(12). <https://doi.org/10.3390/jcm10122547>
- Azer, S. A. (2020). COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics. *New Microbes and New Infections*, *37*(M), 100738. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100738>
- Bohn, M. K., Hall, A., Sepiashvili, L., Jung, B., Steele, S., & Adeli, K. (2020). Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms underlying disease severity and progression. *Physiology*, *35*(5), 288–301.

<https://doi.org/10.1152/physiol.00019.2020>

Bos, L. D. J., & Ware, L. B. (2022). Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *The Lancet*, *400*(10358), 1145–1156. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01485-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01485-4)

Charan, J., & Biswas, T. (2013). How to calculate sample size for different study designs in medical research? *Indian Journal of Psychological Medicine*, *35*(2), 121–126. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.116232>

Dreher, M., Kersten, A., Bickenbach, J., Balfanz, P., Hartmann, B., Cornelissen, C., Daher, A., Stöhr, R., Kleines, M., Lemmen, S. W., Brokmann, J. C., Müller, T., Müller-Wieland, D., Marx, G., & Marx, N. (2020). The characteristics of 50 hospitalized COVID-19 patients with and without ARDS. *Deutsches Arzteblatt International*, *117*(16), 271–278. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0271>

Elviani, R., Anwar, C., & Januar Sitorus, R. (2021). Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19. *JAMBI MEDICAL JOURNAL “Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan,”* *9*(1), 204–209. <https://doi.org/10.22437/jmj.v9i1.11263>

Estenssoro, E., Loudet, C. I., & Dubin, A. (2020). Clinical Characteristics and Outcomes of Invasively Ventilated Patients With COVID-19 in Argentina (SATICOVID): A Prospective, Multicentre Cohort Study. *Lancet Respir Med* *2021*;9:989-98

Gabriella, M., Rogliani, P., Calzetta, L., & Cazzola, M. (2020). *Pharmacological management of COVID-19 patients with ARDS ( CARDS ): A narrative review. January.*

- Gibson, P. G., Qin, L., & Puah, S. H. (2020). COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Medical Journal of Australia*, *213*(2), 54-56.e1. <https://doi.org/10.5694/mja2.50674>
- Gujski, M., Jankowski, M., Rabczenko, D., Goryński, P., & Juszczak, G. (2022). The Prevalence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19—A Study Based on Data from the Polish National Hospital Register. *Viruses*, *14*(1). <https://doi.org/10.3390/v14010076>
- Harapan, H., Itoh, N., Yufika, A., Winardi, W., Keam, S., Te, H., Megawati, D., Hayati, Z., Wagner, A. L., & Mudatsir, M. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health*, *13*(5), 667–673. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
- Hasan, S. S., Capstick, T., Ahmed, R., Kow, C. S., Mazhar, F., Merchant, H. a., & Zaidi, S. T. R. (2020). Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, *14*(11), 1149–1163. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1804365>
- Hussain, M., Syed, S. K., Fatima, M., Shaukat, S., Saadullah, M., Alqahtani, A. M., Alqahtani, T., Emran, T. Bin, Alamri, A. H., Barkat, M. Q., & Wu, X. (2021). Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: A Literature Review. *Journal of Inflammation Research*, *14*(August), 7225–7242. <https://doi.org/10.2147/JIR.S334043>

- Johnson, E. D. J. D. S. G. M. R. (2019). American J Hematol - 2019 - Johnson - The D-dimer assay. In *American Journal Hematol* (Vol. 94, pp. 833–839). wileyonlinelibrary.com/journal/ajh
- Karki, D., Gurung, R., Nepali, P., Kaphle, H. P., Subedi, B., & Adhikari, S. (2022). Raised D-dimer among Admitted COVID-19 Patients in a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *Journal of the Nepal Medical Association*, 60(251), 596–599. <https://doi.org/10.31729/jnma.7579>
- Kharroubi, S. A., & Diab-El-Harake, M. (2022). Sex-differences in COVID-19 diagnosis, risk factors and disease comorbidities: A large US-based cohort study. *Frontiers in Public Health*, 10(March 2020). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1029190>
- Liu, Y. C., Kuo, R. L., & Shih, S. R. (2020). COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal*, 43(4), 328–333. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>
- Matthay, M. A., Leligdowicz, A., & Liu, K. D. (2020). Biological mechanisms of COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(11), 1489–1491. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3629ED>
- Meyer, N. J., Gattinoni, L., & Calfee, C. S. (2021). Acute respiratory distress syndrome. *The Lancet*, 398(10300), 622–637. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00439-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00439-6)
- Mubarak, R., Esa, T., Widaningsih, Y., & Bahrin, U. (2021). D-Dimer Analysis in COVID-19 Patients. In *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical*

*Laboratory* (Vol. 28, Issue 1, pp. 5–9).  
<https://doi.org/10.24293/ijcpml.v28i1.1812>

Nemec, H. M., Ferenczy, A., Christie, B. D., Ashley, D. W., & Montgomery, A. (2022). Correlation of D-dimer and Outcomes in COVID-19 Patients. *American Surgeon*, 88(9), 2115–2118.  
<https://doi.org/10.1177/00031348221091940>

Ngakan Putu Parsama Putra, Aditya Sri Listyoko, & Anthony Christanto. (2021). aO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, dan Rasio PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> Sebagai Prediktor Derajat Keparahan Pasien COVID-19 Rawat Inap. *Journal Of The Indonesian Medical Association*, 70(12), 253–259. <https://doi.org/10.47830/jinma-vol.70.12-2020-326>

Ortega-Paz, L., Capodanno, D., Montalescot, G., & Angiolillo, D. J. (2021). Coronavirus disease 2019–associated thrombosis and coagulopathy: Review of the pathophysiological characteristics and implications for antithrombotic management. *Journal of the American Heart Association*, 10(3), 1–24.  
<https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019650>

Prasetyo, R. H. (2011). *Clinical Pathology and Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik*. 21(3), 261–265.

Putra, M. K., Utarian, A., Semedi, B. P., Waloejo, C. S., & Hardiono. (2021). Penggunaan Ventilatory Ratio dan Alveolar Dead Space Fraction sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien COVID-19 dengan Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jurnal Anestesi Perioperatif*, 9(1), 10–17.  
<https://doi.org/10.15851/jap.v9n1.2274>

- Putri, Putra, & Mariko. (2021). *Majalah Kedokteran Andalas. Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID-19 Di Sumatera Barat*, 44(2), 104–111.
- Rachmawati, M. R., Amiarno, Y., Restuti, Y., Guslianti, W., Adriyanti, L., & Fajriah, N. (2022). Age and Gender as The Risk Factors for Mortality Rate in COVID-19 Patients. *Bali Medical Journal*, 11(3), 2017–2021. <https://doi.org/10.15562/bmj.v11i3.3446>
- Rediputra, A. (2015). Peran Pemeriksaan D-Dimer terhadap Diagnosis Trombosis. *Pesawaran Provinsi Lampung*, 1(1), 1–18.
- Riandini, H. M., Syaran, F., Bihar, S., & Eyoer, P. C. (2022). Associations Between Severity Of Symptoms, D-Dimer and Incidence of ARDS In COVID-19. *Respiratory Science*, 2(3), 143–147. <https://doi.org/10.36497/respirsci.v2i3.40>
- Robba, C., Camporota, L., & Citerio, G. (2023). Acute respiratory distress syndrome complicating traumatic brain injury. Can opposite strategies converge? *Intensive Care Medicine*, 49(5), 583–586. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07043-6>
- Robert-Ebadi, H., Robin, P., Hugli, O., Verschuren, F., Trinh-Duc, A., Roy, P. M., Schmidt, J., Fumeaux, T., Meyer, G., Hayoz, D., Carron, P. N., Salaun, P. Y., Sarasin, F., Rutschmann, O., Le Gal, G., & Righini, M. (2021). Impact of the Age-Adjusted D-Dimer Cutoff to Exclude Pulmonary Embolism: A Multinational Prospective Real-Life Study (the RELAX-PE Study). *Circulation*, 143(18), 1828–1830.



<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052780>

Sehgal, T., Gupta, N., Kohli, S., Khurana, A., Dass, J., Diwan, S., A J, M., Khan, M., Aggarwal, M., & Subramanian, A. (2021). A Prospective Study of Specialized Coagulation Parameters in Admitted COVID-19 Patients and Their Correlation With Acute Respiratory Distress Syndrome and Outcome. *Cureus*, 13(8). <https://doi.org/10.7759/cureus.17463>

Siennicka, A., Kłysz, M., Chełstowski, K., Tabacznik, A., Marcinowska, Z., Tarnowska, P., Kulesza, J., Torbe, A., & Jastrzębska, M. (2020). Reference Values of D-Dimers and Fibrinogen in the Course of Physiological Pregnancy: The Potential Impact of Selected Risk Factors-A Pilot Study. *BioMed Research International*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3192350>

Siordia, J. A. (2020). Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *Journal of Clinical Virology*, 127(April), 104357. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104357>

Surendra, H., Elyazar, I. R., Djaafara, B. A., Ekawati, L. L., Saraswati, K., Adrian, V., Widyastuti, Oktavia, D., Salama, N., Lina, R. N., Andrianto, A., Lestari, K. D., Burhan, E., Shankar, A. H., Thwaites, G., Baird, J. K., & Hamers, R. L. (2021). Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, 9, 100108. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100108>

Susanti, E., Hutabarat, D., Syarani, F., & Bihar, S. (2023). *Original Article Inflammatory Markers of ARDS Events among Patients with Severe and*

*Critical COVID-19 Infection at Adam Malik General Hospital , Medan , North Sumatera.* 170–176.

Walandow, K. J., Marunduh, S. R., Engka, J. N. A., & Korespondensi, P. (2022). Perbandingan Kadar D-dimer pada Pasien COVID-19 Bergejala Sedang dan Berat. *EBiomedik*, 10(1), 29–34.

Wang, D., Li, R., Wang, J., Jiang, Q., Gao, C., Yang, J., Ge, L., & Hu, Q. (2020). Correlation analysis between disease severity and clinical and biochemical characteristics of 143 cases of COVID-19 in Wuhan, China: A descriptive study. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05242-w>

Wang, X., Zhu, L., Liu, J., Chen, K., Liu, X., Liu, Z., Xin, C., Chen, Y., Lu, J., & Yi, C. (2021). Prognostic Factors in COVID-19 Pneumonia with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: An Observational Study. *Yangtze Medicine*, 05(04), 249–265. <https://doi.org/10.4236/ym.2021.54024>

WHO. (2020). Tes diagnostik untuk SARS-CoV-2. *Panduan Interim, September*, 1–19.

Willim, H. A., Hardigaloh, A. T., & Supit, A. I. (2020). Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 ( COVID-19 ): Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*, 11(3), 749–756. <https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.766>

Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus

- Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Yanti, B., & Hayatun, U. (2020). Peran pemeriksaan radiologis pada diagnosis Coronavirus disease 2019. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 20(1), 53–57. <https://doi.org/10.24815/jks.v20i1.18300>
- Yao, Q., Wang, P., Wang, X., Qie, G., Meng, M., Tong, X., Bai, X., Ding, M., Liu, W., Liu, K., & Chu, Y. (2020). A retrospective study of risk factors for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections in hospitalized adult patients. *Polish Archives of Internal Medicine*, 130(5), 390–399. <https://doi.org/10.20452/pamw.15312>
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . January.*
- Zhang, L., Yan, X., Fan, Q., Liu, H., Liu, X., Liu, Z., & Zhang, Z. (2020). D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(6), 1324–1329. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The*

*Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

