

## HUBUNGAN NILAI CT PADA PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19 DENGAN HASIL PEMERIKSAAN D-DIMER

Lilis Endah Wijayanti<sup>1\*</sup>, Desi Aryani<sup>2</sup>, Syafrima Wahyu<sup>3</sup>

Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Binawan<sup>1</sup>

lilisendahwijayanti@gmail.com<sup>1\*</sup>, aryanidesi93@yahoo.com<sup>2</sup>

### ABSTRAK

*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Berdasarkan hasil investigasi epidemiologi, kasus tersebut dicurigai berhubungan dengan Pasar Seafood di Wuhan, China. Selain menyebabkan penyakit pernapasan atau pneumonia, virus ini juga menyebabkan hiperkoagulasi yang ditandai dengan peningkatan kadar D-dimer. D-dimer adalah produk degradasi fibrin terlarut yang dihasilkan dari pecahan *thrombus* yang terlarut oleh sistem fibrinolitik. Pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosis pasien terinfeksi COVID-19 adalah pemeriksaan PCR (*Polymerase Chain Reaction*), dimana hasilnya menunjukkan nilai *Cycle Threshold* (CT) yang bervariasi. Pengertian nilai CT adalah banyaknya siklus yang dibutuhkan hingga sinyal fluoresens melewati batas ambang (*threshold*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan nilai CT pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan hasil D-dimer. Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan desain *cross sectional*. Data sekunder diambil dari salah satu Rumah Sakit Swasta Daerah di Jakarta Pusat. Data diolah dengan program SPSS dengan uji korelasi Spearman menunjukkan peningkatan kadar D-dimer tetapi tidak terdapat korelasi dengan nilai CT.*

**Kata Kunci** : D-dimer, Nilai CT hasil PCR, SARS-CoV-2.

### ABSTRACT

*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by SARS-CoV-2 virus. Based on epidemiology study, the disease is suspected has an correlation with Seafood Market in Wuhan, China. Besides causing respiratory disease or pneumonia, the virus is able to causes hypercoagulation which is characterized by increased levels of D-dimer. D-dimer is a soluble fibrin degradation product from thrombus that is degraded by fibrinolytic system. PCR is a methode to confirm COVID-19 disease where the results show variable CT values. The definition of the CT value is the number of cycles it takes for the fluorescence signal to pass the threshold. The aims of this study is to get the correlation between CT values in COVID-19 confirmed patients and D-dimer levels. This research is a quantitative with cross-sectional design. Secondary data taken from one Regional Private Hospitals in Central Jakarta. Data processed by SPSS program with Spearman correlation test showed increased D-dimer levels but there was no correlation with CT values*

**Keyword** : D-dimer, CT Value of PCR Test, SAR-CoV-2.

### PENDAHULUAN

*Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh Coronavirus jenis baru. Penyakit ini diawali oleh munculnya kasus pneumonia yang belum diketahui etiologinya di Wuhan, China pada akhir Desember 2019. Berdasarkan hasil infestigasi epidemiologi, kasus tersebut dicurigai berhubungan dengan Pasar Seafood di Wuhan. Kemudian tanggal 7 Januari 2020, Pemerintah China mengumumkan bahwa penyebab kasus tersebut adalah Coronavirus jenis baru dan diberinama SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Virus ini berasal dari famili yang sama dengan virus penyebab SARS dan MERS. Walaupun berasal dari famili yang sama, namun SARS-CoV-2 lebih menular dibandingkan dengan SARS-CoV dan MERS-CoV(Kesehatan, 2020). Corona virus ini diketahui memiliki kemiripan urutan genom dengan SARSr-CoV-RaTG13 (Kelelawar*

SARS) sebesar 96% dan 79.5% dengan SARS-CoV (Aziz *et al.*, 2021). Virus ini adalah virus RNA strain tunggal yang memiliki diameter 60-140 nm, berbentuk bundar, berkapsul dan tidak bersegmen. Selain itu virus corona terdiri dari empat macam struktur protein utama yaitu S (*spike*), E (*envelope*), N (nukleokapsid), M (membrane) (Aziz *et al.*, 2021), (Ahmad, 2020).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), diketahui bahwa kasus paling tinggi terjadi pada pria dengan kelompok usia 30-79 tahun (51,4%) dan paling sedikit terjadi pada usia <10 tahun (1%). Sebanyak 81% kasus adalah kasus yang ringan, 14% kasus parah, dan 5% kasus kritis. Orang dengan usia lanjut atau yang memiliki penyakit bawaan diketahui lebih berisiko mengalami penyakit yang lebih parah. Usia lanjut juga diduga berhubungan dengan tingkat kematian (Kesehatan, 2020). Pada kasus COVID-19 ini CDC melaporkan bahwa *Case Fatality Rate* (CFR) pada pasien dengan usia  $\geq$  80 tahun adalah 14,8%, sementara CFR keseluruhan hanya 2,3% <sup>2.875</sup> kasus meninggal (CFR 5,1%) yang tersebar di 34 provinsi. Sebanyak 51,5% kasus terjadi pada laki-laki. Kasus paling banyak terjadi pada rentang usia 45-54 tahun dan paling sedikit terjadi pada usia 0-5 tahun. Angka kematian tertinggi ditemukan pada pasien dengan usia 55-64 tahun (Kesehatan, 2020).

Walaupun awalnya dinyatakan sebagai penyakit sistem pernafasan, infeksi COVID-19 ternyata dapat menyebabkan banyak gangguan pada berbagai sistem tubuh, peradangan sistemik, disfungsi berbagai organ tubuh, dan juga keadaan kritis lainnya. Telah diketahui efek berat virus COVID-19 yang paling serius adalah kerusakan paru-paru yang mengakibatkan banyak pasien COVID-19 yang meninggal dunia karena kegagalan nafas yang dialaminya. Tetapi banyak juga laporan yang menerangkan bahwa COVID-19 dapat menyebabkan kerusakan organ-organ lain seperti jantung, hati (*liver injury*), dan ginjal (*acute kidney injury*, AKI) dimana dapat memberikan dampak fatal berupa kematian. Dalam salah satu penelitian dilaporkan bahwa 14% (701 dari 5019) pasien COVID-19 mengalami serangan jantung (Rusdiana and Akbar, 2020).

Penelitian pada 483 pasien yang terkonfirmasi COVID-19 dianalisa secara retrospektif, didapatkan hasil, Elevasi D-dimer ( $\geq 0,50$   $\mu\text{g/mL}$ ) terlihat pada 80,1% pasien rawat inap. Tingkat D-dimer  $\geq 2,01$   $\mu\text{g/mL}$  adalah prediktor signifikan dari kematian. Nilai D-dimer yang tinggi ( $\geq 0,50$   $\mu\text{g/mL}$ ) diamati pada 72 dari 75 (96%) kasus dengan hasil yang fatal. Nilai median D-dimer pada *non survivor* adalah 6.34  $\mu\text{g/mL}$  dan pada *survivor* adalah 0.94  $\mu\text{g/mL}$  (Yao *et al.*, 2020).

Untuk mendeteksi ada atau tidaknya virus SAR-Cov-2 adalah dengan menggunakan metode RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*), dimana pengertian RT-PCR adalah teknik laboratorium yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan materi genetik tertentu melalui sebuah proses amplifikasi biokimia menggunakan enzim dan didasarkan pada target tertentu. Materi genetik mencakup DNA dan RNA, tetapi dalam konteks RT-PCR hanya RNA yang dideteksi. Manfaat utama RT-PCR adalah kemampuan untuk mendeteksi RNA dalam jumlah kecil dengan waktu yang sangat singkat (Public Health England, 2020).

Langkah pertama dalam SARS-CoV-2 RT-PCR adalah mengekstrak RNA virus dari sampel untuk memurnikan, menstabilkan, dan untuk meningkatkan deteksi sampel yang mengandung virus dalam jumlah rendah. Ekstrak yang dimurnikan kemudian ditambahkan ke campuran reaksi biokimia yang meliputi primer yaitu bentangan pendek asam nukleat yang cocok dengan bagian organisme target genom, basa nukleotida (bahan penyusun asam nukleat), enzim untuk memulai dan menyelesaikan reaksi, dan probe berlabel fluoresen yaitu bentangan pendek asam nukleat yang mengenali dan menempel ke produk reaksi (indikator reaksi).

Primer menempel pada daerah target asam nukleat virus, memungkinkan enzim untuk menambah nukleotida untuk memanjangkan untai DNA komplementer (cDNA). Reaksi sampel campuran mengalami siklus termal berulang sehingga salinan dari target virus dua kali lipat per siklus yang mengarah ke kenaikan eksponensial. Probe berlabel memancarkan sinyal

fluoresen terhadap target yang baru disintesis. Semakin cepat peningkatan secara eksponensial terjadi, semakin tinggi jumlah virus dalam sampel. Target gen yang sangat terkonservasi dan diekspresikan secara melimpah merupakan target yang baik dari uji SARS CoV-2 RT-PCR, seperti, gen *Spike* (S) dan *nukleokapsid* (N), dan gen *RNA polymerase* (RdRp) yang bergantung pada RNA nonstruktural, dan ORF1ab kerangka pembacaan terbuka yang mengkode 1ab poliprotein replikasi yang diperlukan untuk replikasi dan transkripsi RNA virus (Alsuliman *et al.*, 2020).

**Tabel 1. Target gen yang sering digunakan**(PDS PatKLIn, no date)

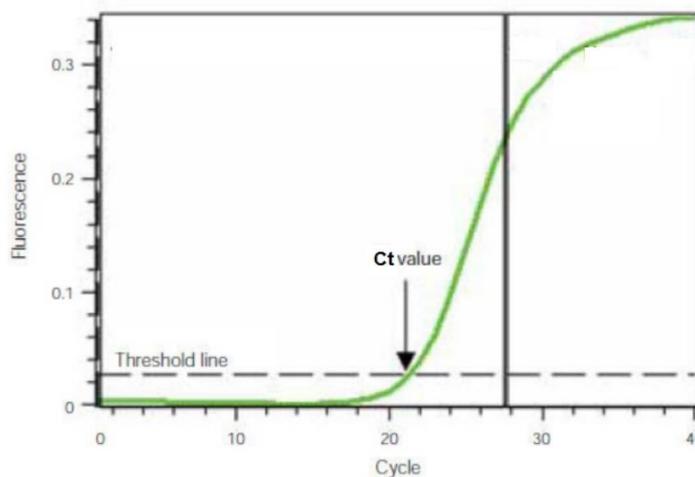
	Gen
E (Envelope)	E
N (Nucleocapsid)	N, N1, N2, N3
ORF (Open Reading Frame)	ORF1, ORF1ab, ORF1a, ORF1b, RdRp

Ambang batas siklus/*Cycle threshold* (Ct) dapat diartikan sebagai nomor siklus termal di mana sinyal fluoresen melebihi dari latar belakang dan dengan demikian melewati ambang batas untuk kepositifan. Pengujian RT-PCR tipikal akan memiliki maksimum 40 siklus termal. Semakin rendah nilai Ct maka semakin tinggi kuantitas materi genetik virus dalam sampel. Nilai Ct yang diperoleh dengan cara ini bersifat semi-kuantitatif dan mampu membedakan antara viral load tinggi dan rendah. Kenaikan 3 poin dalam nilai Ct secara kasar setara dengan penurunan 10 kali lipat dalam jumlah materi genetik virus (Public Health England, 2020).

Dalam beberapa keadaan, nilai Ct dapat dipakai sebagai teknik yang lebih kuantitatif untuk mengukur secara akurat jumlah salinan virus per sel dalam sampel asli tetapi hal ini mengharuskan sampel diuji bersama pengenceran standar yang diverifikasi dan ada input sampel tetap di samping kuantifikasi konten seluler dari sampel swab (Public Health England, 2020).

Nilai Ct tidak dapat secara langsung dibandingkan antara pengujian dari jenis yang berbeda karena variasi dalam *sensitivitas* (batas deteksi), reagen kimia, gen target, siklus parameter, metode interpretatif analitik, persiapan dan tehnik ekstraksi sampel. Selain itu, nilai Ct tidak tersedia untuk semua molekul SARS-CoV-2 metode deteksi (Public Health England, 2020).

CT value



**Gambar 1. Tahap analisis setelah proses RT-PCR**(Andriyoko, 2020).

D-dimer adalah produk degradasi fibrin terlarut yang dihasilkan dari pecahan *thrombus* yang terlarut oleh sistem fibrinolitik. Pada orang sehat memiliki tingkat sirkulasi D-dimer yang rendah, sedangkan tingkat yang lebih tinggi ditemukan pada kondisi yang berhubungan dengan *thrombosis*(Weitz, Fredenburgh and Eikelboom, 2017).

Peningkatan D-dimer yang signifikan biasa ditemukan pada pasien COVID-19 berat. Hal ini menggambarkan keadaan hiperinflamasi dan prokoagulan pada COVID-19. Kejadian tromboemboli, terutama tromboemboli vena (trombosis vena dalam dan emboli paru) adalah komplikasi yang sering terjadi pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Emboli paru diduga berkontribusi terhadap angka mortalitas yang tinggi pada pasien COVID-19. Literatur menunjukkan bahwa pemberian antikoagulan profilaksis dapat mencegah terjadinya tromboemboli dan meningkatkan prognosis pada pasien COVID-19 yang mengalami koagulopati(Willim, Hardigaloe and Supit, 2020).

Tingginya angka kematian dan hubungan dengan penyakit tromboemboli pada COVID-19 semakin menarik perhatian. D-dimer telah seringkali dilaporkan menjadi biomarker yang berguna terkait dengan tingkat keparahan penyakit dan merupakan prediktor hasil yang merugikan. Insiden tromboemboli vena (VTE) yang tinggi dan pentingnya pemberian tromboprofilaksis antikoagulan disebutkan dalam dokumen panduan dan didukung oleh temuan otopsi yang mencatat *thrombosis* vena dalam yang sering terjadi pada 7 dari 12 pasien COVID-19 (58%) dengan komplikasi paru emboli pada 4 pasien (33%). Peningkatan insiden *thrombosis* arteri seperti stroke dan sindrom coroner akut juga telah dilaporkan pada COVID-19(Iba *et al.*, 2020).

D-dimer merupakan produk degradasi fibrin yang terbentuk selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis. Peningkatan D-dimer dalam darah merupakan penanda kecurigaan trombosis. Peningkatan D-dimer diketahui pada trombosis vena dalam, emboli paru, trombosis arteri, *disseminated intravascular coagulation* (DIC), kehamilan, inflamasi, kanker, penyakit liver kronis, trauma, pembedahan, dan vaskulitis(Willim, Hardigaloe and Supit, 2020).

## METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian kuantitatif dengan desain *cross-sectional* yang bertujuan untuk mengetahui ada atau tidaknya hubungan nilai CT pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan pemeriksaan D-dimer. Penelitian dilakukan selama tiga bulan dimulai dari bulan Maret 2021 sampai dengan bulan Juni 2021. Populasi pada penelitian ini adalah pasien Terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di ruang isolasi IGD salah satu Rumah Sakit Swasta Daerah Jakarta Pusat.

Data penelitian ini menggunakan data sekunder yang diambil dari periode Januari 2021 sampai dengan Mei 2021. Untuk menentukan besaran sampel, penelitian ini menggunakan total sampling, sehingga jumlah sampel penelitian adalah seluruh sampel yang diambil dari pasien isolasi IGD yang terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan terdeteksinya materi genetik virus gen ORF1ab serta memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi sampel penelitian ini adalah Pasien isolasi IGD yang dilakukan pemeriksaan PCR hasil positif dengan nilai CT dan juga dilakukan pemeriksaan D-Dimer, dan pasien yang diambil sebagai sampel penelitian tersebut tidak memiliki riwayat trombosis vena dalam, emboli paru, trombosis arteri, DIC, kehamilan, kanker, penyakit *liver* kronis, trauma, pembedahan dan vaskulitis. Sedangkan untuk kriteria eksklusi dari sampel penelitian ini adalah pasien isolasi IGD yang dilakukan pemeriksaan PCR dengan hasil negatif dan juga dilakukan pemeriksaan D-dimer, serta pasien dengan trombosis vena dalam, emboli paru, trombosis arteri, DIC, kehamilan, kanker, penyakit *liver* kronis, trauma, pembedahan dan vaskulitis.

**HASIL**

Selama Periode Januari 2021 sampai dengan Mei 2021 didapatkan data sampel sebanyak 58 pasien. Setelah dilakukan pengecekan pada *Medical Record*, dari 58 data tidak terdapat variable pengganggu sehingga bisa dipakai sebagai sampel penelitian. Berikut adalah hasil pemeriksaan PCR Positif dengan Gen deteksi ORF1ab dan *D-dimer* di Rumah sakit tersebut periode bulan Januari sampai dengan Mei 2021.

**Tabel 2 Hasil pemeriksaan D-dimer dan PCR Positif periode Januari sampai dengan Mei 2021**

No	Nama	D-Dimer	SARcov2 ORF1ab
1	A	0.52	30.84
2	B	0.61	30.72
3	C	1.60	16.74
4	D	0.66	14.24
5	E	0.79	30.16
6	F	0.71	30.87
7	G	1.15	22.56
8	H	0.64	24.14
9	I	1.00	12.03
10	J	0.51	26.88
11	K	0.67	32.03
12	L	0.82	30.54
13	M	0.90	29.31
14	N	0.27	23.87
15	O	0.50	29.06
16	P	0.55	17.59
17	Q	0.60	27.32
18	R	2.15	18.57
19	S	1.73	27.15

No	Nama	D-Dimer	SAR-Cov2 ORF1ab
20	T	0.68	27.16
21	U	0.90	27.82
22	V	0.73	26.23
23	W	0.62	16.58
24	X	1.78	28.29
25	Y	0.52	29.12
26	Z	0.70	12.76
27	AA	3.36	12.76
28	BB	0.65	16.97
29	CC	0.81	23.68
30	DD	0.73	26.90
31	EE	1.02	28.30
32	FF	1.85	20.59
33	GG	0.60	17.86
34	HH	0.58	29.08
35	II	0.69	13.64
36	JJ	3.37	29.92
37	KK	0.56	26.09
38	LL	0.50	14.36
39	MM	0.69	18.15
40	NN	0.56	28.75
41	OO	0.30	31.29
42	PP	0.36	18.81
43	QQ	1.19	21.80

44	RR	1.39	21.99
45	SS	0.61	32.52
46	TT	0.39	13.43
47	UU	0.27	18.40
48	VV	0.27	17.28
49	WW	0.29	16.90
50	QQ	1.85	31.72
51	YY	0.48	33.85
52	ZZ	0.47	16.65
53	AAA	0.75	16.00
54	BBB	0.32	12.69
55	CCC	0.35	32.28
56	DDD	0.40	18.80
57	EEE	0.42	23.54
58	FFF	1.30	17.55

Data diatas kemudian diolah dengan menggunakan program SPSS dan didapatkan hasil sebagai berikut:

**Tabel 3. Hasil Diskriptif**

		<i>Statistic</i>	<i>Std Error</i>
<i>D-Dimer</i>	<i>Mean</i>	0.8567	0.8537
	<i>Median</i>	0.6550	
	<i>Variance</i>	0.423	
	<i>Std. Deviation</i>	0.65016	
	<i>Minimum</i>	0.27	
	<i>Maximum</i>	3.37	
	<i>Range</i>	3.10	
<i>ORF1ab</i>		<i>Statistic</i>	<i>Std Error</i>
	<i>Mean</i>	23.1919	0.86323
	<i>Median</i>	23.7750	
	<i>Variance</i>	43.220	
	<i>Std. Deviation</i>	6.57417	
	<i>Minimum</i>	12.03	
	<i>Maximum</i>	33.85	
	<i>Range</i>	21.82	

Nilai minimum pemeriksaan D-dimer adalah 0.27, nilai maksimum 3.37, nilai tengah 0.6550, rata-rata 0.8567. Sedangkan untuk Ct dari Gen ORF1ab diketahui nilai minimum 12.03, nilai maksimum 33.85, nilai tengah 23.7750, dan rata-rata 23.1919.

**Tabel 4. Hasil Uji Normalitas**

	<i>Kolmogorov-Smirnov</i>		
	<i>Statistic</i>	<i>Df</i>	<i>Sig</i>
D-Dimer	0.247	58	<0.001
ORF1ab	0.144	58	0.004

Dari uji normalitas didapatkan hasil P D-dimer <0.001 dan P ORF1ab 0.004. Selanjutnya dilakukan uji korelasi *Spearman*.

**Tabel 5. Hasil Uji korelasi Spearman**

			D-Dimer	ORF1ab
<i>Spearman's rho</i>	D-Dimer	<i>Correlation Coefficient</i>	1.000	0.032
		<i>Sig (2-tailed)</i>	-	0.813
		<i>N</i>	58	58
	ORF1ab	<i>Correlation Coefficient</i>	0.032	1.000
		<i>Sig (2-tailed)</i>	0.813	-
		<i>N</i>	58	58

Hasil uji korelasi Spearman didapatkan nilai P 0.813 dengan koefisien korelasi 0.032.

## PEMBAHASAN

Dari hasil pengolahan data terhadap 58 sampel diketahui bahwa nilai D-dimer terkecil adalah 0.27, nilai paling tinggi 3.37 dan nilai rata-rata 0.8567. Data tersebut menunjukkan pasien yang terkonfirmasi COVID-19 rata-rata mengalami kenaikan pada kadar D-dimer. Hal ini terjadi karena kaskade koagulasi diaktifkan serta adanya cedera yang disebabkan oleh virus mengakibatkan sitokin dilepaskan secara tidak terkendali dan terjadi peradangan mikrovaskules baik lokal maupun sistemik, sehingga memicu aktivasi endotel yang menyebabkan kondisi pro-trombotik (Kahar and Salim, 2021).

Yao yumeng at al (2020) pada penelitiannya menyimpulkan bahwa pada umumnya terjadi peningkatan D-dimer pada pasien COVID-19 dan tingkat D-dimer berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit (Yao *et al.*, 2020). Pada Gen ORF1ab diketahui nilai Ct terkecil 12.03, nilai Ct tertinggi 33.85 dan nilai rata-rata 23.1919, maka dapat diketahui bahwa dalam penelitian ini didapatkan nilai Ct yang bervariasi.

Hasil uji normalitas didapatkan nilai P D-dimer <0.001 dan P ORF1ab 0.004. Angka tersebut menunjukkan kedua data penelitian berdistribusi tidak normal karena nilai < 0.05 (Sopihudin, no date).

Selanjutnya dari uji korelasi *Spearman* diketahui korelasi antara D-dimer dan ORF1ab 0.032, menunjukkan lemahnya korelasi antara Hasil D-dimer dengan nilai ORF1ab karena nilai <0.5 (Sopihudin, no date). Nilai probabilitas dari D-dimer dan ORF1ab adalah 0.813 maka tidak terdapat korelasi dari kedua variable tersebut karena nilai >0.05 (Sopihudin, no date).

Tidak terdapat korelasi antara D-dimer dengan nilai Ct menerangkan bahwa tidak terdapat hubungan antara nilai Ct dengan hasil D-dimer. Nilai CT menggambarkan jumlah materi genetik dalam sampel tetapi tidak menggambarkan jumlah virus dalam tubuh (Spesialis *et al.*, no date). Nilai CT sangat dipengaruhi oleh kualitas sampel, Metode dan alat yang digunakan (Public Health England, 2020) (PAMKI, no date). Untuk menilai tingkat infeksius, penentuan risiko penularan serta penentuan masa selesai karantina, nilai CT harus didukung oleh beberapa pemeriksaan penunjang (Spesialis *et al.*, no date) (PAMKI, no date).

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian mengenai Hubungan nilai Ct pada hasil PCR pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan hasil pemeriksaan D-dimer di RS Swasta daerah Jakarta Pusat didapatkan hasil yaitu rata-rata terjadi peningkatan Kadar D-dimer pada pasien terkonfirmasi COVID-19, karena dari 58 sampel rata-rata didapatkan hasil D-dimer 0.8567 atau diatas normal, dan tidak terdapat hubungan antara nilai Ct dengan hasil pemeriksaan D-dimer. Hal ini ditunjukkan dari hasil uji korelasi *Spearman*, dimana Nilai probabilitas dari D-dimer dan ORF1ab adalah 0.813 maka tidak terdapat korelasi dari kedua variable tersebut karena nilai >0.05.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada bapak dan ibu dosen Universitas Binawan, khususnya bapak dan ibu pembimbing yang telah membimbing dengan sabar sampai selesainya tugas akhir kami, serta terima kasih untuk keluarga dan teman-teman yang selalu memberi dukungan dan semangat sehingga saya mampu mencapai apa yang saya cita-citakan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, Z. (2020) *Praktis Covid-19, Subbagian PAru SMF Ilmu Penyakit Dalam RS Dr M.Hoesin*.
- Alsuliman, T. *et al.* (2020) 'COVID-19 paraclinical diagnostic tools: Updates and future trends', *Current Research in Translational Medicine*, 68(3), pp. 83–91. doi: 10.1016/j.retram.2020.06.001.
- Andriyoko, B. (2020) 'Aplikasi Pemeriksaan RT-PCR SARS CoV 2 Pokok Bahasan'.
- Aziz, A. *et al.* (2021) 'Trends in biosensing platforms for SARS-CoV-2 detection: A critical appraisal against standard detection tools', *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, 52, p. 101418. doi: 10.1016/j.cocis.2021.101418.
- Iba, T. *et al.* (2020) 'The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy', *Critical Care*, 24(1), pp. 4–11. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0.
- Kahar, H. and Salim, N. (2021) 'Kelainan Hemostasis pada pasien Covid-19', in *ProsidingsemonupdatesonCOVID-19*, pp. 100–104.
- Kesehatan, K. (2020) *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus deases (Covid-19), Kementrian Kesehatan*. Available at: [https://covid19.go.id/storage/app/media/Protokol/REV-05\\_Pedoman\\_P2\\_COVID-19\\_13\\_Juli\\_2020.pdf](https://covid19.go.id/storage/app/media/Protokol/REV-05_Pedoman_P2_COVID-19_13_Juli_2020.pdf).
- PAMKI (no date) 'Arti Klinis Nilai Ct Pada Hasil Pemeriksaan RT-PCR'.
- PDS PatKLIn (no date) *Panduan tatalaksana pemeriksaan tes cepat molekuler (TCM) dan polymerase chain reaction PCR) SARS-CoV-2*. Available at: <https://www.pdspatklin.or.id>.
- Public Health England (2020) 'Understanding cycle threshold (Ct) in SARS-CoV-2 RT-PCR A guide for health protection teams', pp. 1–12. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/cycle-threshold-ct-in-sars-cov-2-rt-pcr>.
- Rusdiana, T. and Akbar, R. (2020) 'Perkembangan terkini terapi Antikoagulan pada pasien Covid-19 bergejala berat', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 7(3), p. 248. doi: 10.25077/jsfk.7.3.248-254.2020.
- Sopihudin, D. M. (no date) *Statistik Untuk Kedokteran Dan Kesehatan*. 5th edn. Salemba Medika.
- Spesialis, P. D. *et al.* (no date) '(PDS PatKLIn)', (5), pp. 1–8.
- Weitz, J. I., Fredenburgh, J. C. and Eikelboom, J. W. (2017) 'A Test in Context: D-Dimer', *Journal of the American College of Cardiology*, 70(19), pp. 2411–2420. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.024.
- Willim, H. A., Hardigaloeh, A. T. and Supit, A. I. (2020) 'Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 ( COVID-19 ): Tinjauan pustaka', 11(3), pp. 749–756. doi: 10.15562/ism.v11i3.766.
- Yao, Y. *et al.* (2020) 'D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study', *Journal of Intensive Care*, 8(1), pp. 1–11. doi: 10.1186/s40560-020-00466-z.