

## Hubungan Kadar D-dimer dengan Penyakit Cerebrovascular pada Pasien Covid-19

Ayyas Robbani\*, Santun Bhakti Rahimah, Usep Abdullah Husin

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

\*ayyasrobbani@gmail.com, santunbr94@gmail.com, usep.abdullah@unisba.ac.id

**Abstract.** D-dimer is a potential screening tool for venous thromboembolism (VTE) in Coronavirus disease-19 (COVID-19) patients, and is based on D-dimer elevation. In severe cases of COVID-19, hypercoagulability can occur which causes thrombus formation, then results in blockage of blood vessels. When a blockage occurs in the brain, it can cause cerebrovascular disease. Cerebrovascular disease is one of the most common causes of COVID-19. This study aims to determine the relationship between increased D-dimer levels in COVID-19 patients with the incidence of Cerebrovascular disease. The study design used a cross sectional design, data obtained in the medical records of inpatients for the 2021-2022 period of the Al-Ihsan Regional General Hospital (RSUD) Bandung Regency. The sampling technique uses a total sampling of 188 samples that have met the inclusion and exclusion criteria. Research method of the relationship of D-dimer levels with the incidence of Cerebrovascular disease using the chi-square test. From the results of the study, it was found that COVID-19 patients at Al-Ihsan Hospital who experienced increased levels of D-dimer ( $\geq 500$  ng / ml) as many as 152 patients (80.9%) and patients with cerebrovascular disease as many as 34 patients (18.1%). Based on the chi-square test, it can be concluded that there is no relationship between D-dimer levels and the incidence of cerebrovascular disease at Al-Ihsan Hospital, Bandung Regency for the 2021-2022 period. Elevated D-dimer levels in COVID-19 patients are not associated with cerebrovascular disease.

**Keywords:** *Cerebrovascular, COVID-19, D-dimer.*

**Abstrak.** D-dimer adalah alat skrining potensial untuk *venous thromboembolism* (VTE) pada pasien *Coronavirus disease-19* (COVID-19), dan berdasarkan elevasi D-dimer. Pada kasus COVID-19 yang parah dapat terjadi hiperkoagulabilitas yang menyebabkan pembentukan thrombus, kemudian mengakibatkan penyumbatan pada pembuluh darah. Apabila penyumbatan terjadi di otak, dapat menyebabkan penyakit *cerebrovascular*. Penyakit *Cerebrovascular* merupakan salah satu penyebab paling umum COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan peningkatan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 dengan kejadian penyakit *Cerebrovascular*. Rancangan penelitian menggunakan desain *cross sectional*, data diperoleh dalam rekam medik pasien rawat inap periode 2021-2022 Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Al-Ihsan Kabupaten Bandung. Teknik pengambilan sampel menggunakan total sampling dengan jumlah sampel sebanyak 188 yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Metode penelitian hubungan kadar D-dimer dengan kejadian penyakit *Cerebrovascular* menggunakan uji *chi-square*. Dari hasil penelitian diperoleh bahwa pasien COVID-19 di RSUD Al-Ihsan yang mengalami peningkatan kadar D-dimer ( $\geq 500$  ng/ml) sebanyak 152 pasien (80,9%) dan pasien yang terjadi penyakit *cerebrovascular* sebanyak 34 pasien (18,1%). Berdasarkan uji *chi-square* dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar D-dimer dengan kejadian penyakit *cerebrovascular* di RSUD Al-Ihsan Kabupaten Bandung periode 2021-2022. Peningkatan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 tidak berkaitan dengan penyakit *cerebrovascular*.

**Kata Kunci:** *Cerebrovascular, COVID-19, D-dimer.*

## A. Pendahuluan

*Coronavirus disease 2019* (COVID-19) merupakan salah satu wabah virus yang dapat menjangkit hampir diseluruh dunia. Kasus pertama kali dilaporkan pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Menurut World Health Organization (WHO), virus ini mulai masuk ke Indonesia pada 2 Maret 2020. Angka kejadian corona pada tahun 2019, lebih dari 13,3 juta orang di seluruh dunia. Kemudian kasus COVID-19 diseluruh dunia yang terkonfirmasi sampai Desember 2021, sebanyak 275 juta dan beberapa diantaranya mengalami kematian (1).

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) didefinisikan sebagai penyakit yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Tanda dan gejala dari penyakit COVID-19 berbeda dari setiap pasien. Gejala klinis dari kasus ini, diantaranya adalah tanda gangguan pernapasan akut seperti demam (suhu  $>38^{\circ}\text{C}$ ), batuk, anorexia, dan sesak napas. Selain itu, terdapat gejala yang jarang terjadi yaitu sakit tenggorokan, sakit kepala, hemoptisis, sesak napas, dan sesak dada. Kemudian terdapat gejala yang ringan yaitu mual, muntah, diare, dan terdapat komplikasi pada gastrointestinal (2). Pada pasien COVID-19 juga dapat menimbulkan terjadinya pneumonia berat, sepsis, gagal ginjal dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Apabila terjadi kasus yang berat dan mengalami komplikasi pada pasien yang memiliki penyakit penyerta seperti penyakit serebrovaskular, diabetes, kanker dan penyakit pernafasan bawaan, maka dapat menyebabkan terjadinya kematian (3).

Berdasarkan hasil studi dari pemeriksaan laboratorium pada pasien COVID-19 menggambarkan bahwa adanya kondisi pasien berhubungan erat dengan hasil pemeriksaan laboratorium seperti *Procalcitonin* (PCT), *C-reactive protein* (CRP), Feritin dan D-dimer dalam menunjukan tingkat keparahan kondisi pasien. Pemeriksaan Procalcitonin (PCT) adalah salah satu pemeriksaan yang berfungsi sebagai indikator untuk melihat tingkat keparahan reaksi inflamasi yang terjadi terhadap infeksi. C-reaktif protein (CRP) adalah protein yang disintesis di hati sebagai reaktan fase akut sebagai respons terhadap inflamasi dan berperan penting dalam proses perjalanan penyakit stroke. Feritin Serum, merupakan pemeriksaan yang digunakan untuk melihat gambaran limfositosis hemofagositik (4).

D-dimer adalah hasil akhir dari degenerasi *cross-linked* fibrin oleh aktivasi kerja plasmin dalam sistem fibrinolitik. D-dimer dapat berguna untuk penegakan diagnosis untuk diagnosis emboli paru, terutama pada perannya sebagai biomarker yang berpotensi membantu skrining lebih awal untuk pasien COVID-19. Prevalensi terjadinya peningkatan D-dimer pada pasien COVID-19 mencapai 46,4%. Peningkatan angka D-dimer tersebut membuat kondisi pasien COVID-19 semakin memburuk. Pasien dengan D-dimer  $>1000$  ng/ml dapat menyebabkan risiko kematian 20 kali lipat lebih tinggi dibandingkan untuk orang yang memiliki nilai D-dimer yang lebih rendah. Oleh karena itu, D-dimer adalah alat skrining potensial untuk VTE (venous thromboembolism) pada pasien COVID-19, dan berdasarkan elevasi D-dimer, penyesuaian dosis antikoagulan terapeutik lebih bermanfaat bagi pasien dibandingkan dengan dosis profilaksis (1).

D-dimer dapat terlihat dan diukur dalam darah lengkap, plasma, atau serum menggunakan antibodi monoclonal yang dapat mengenali epitope dari molekul *cross-linked* D-dimer yang tidak terdapat D-domain monomer fibrinogen dan fibrin yang tidak mengalami *cross-linked* (7).

Terdapat tiga tipe umum uji D-dimer komersial yang tersedia yaitu Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA), Uji Imunofluoresen dan Uji Aglutinasi. Dimana masing-masing dari metode pengujian ini memiliki pertimbangan secara khusus dan keterbatasan yang telah ditinjau (7).

Pemeriksaan D-dimer dapat berfungsi sebagai biomarker dalam melihat resiko terjadinya koagulasi, fibrinolisis dan peradangan yang berkaitan dengan Intracerebral hemorrhage (ICH). Peningkatan dari kadar D-dimer mencerminkan terjadinya proses koagulasi dan fibrinolitik yang berlangsung dari waktu ke waktu.

D-dimer dianalisis sebagai variabel kategori dan kontinu. kadar normal plasma D-dimer yaitu 0,01-0,50 mg/L. Salah satu temuan laboratorium yang paling umum di rawat inap pasien dengan COVID-19 adalah peningkatan level d-dimer. Dalam jumlah besar studi analisis

retrospektif dari 1.099 pasien dengan konfirmasi COVID-19 di China, pasien dengan penyakit yang lebih parah lebih banyak cenderung memiliki tingkat d-dimer tinggi dibandingkan dengan pasien dengan penyakit tidak parah (6).

Seiring perkembangan pandemi COVID-19, ada semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa pasien dengan COVID-19 menunjukkan hiperkoagulabilitas dan hiperfibrinolisis, terutama pasien dengan COVID-19 parah. Penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar D dimer pada pasien dengan COVID-19 terkait erat dengan prognosis yang buruk dan angka kematian yang tinggi, dan terapi antikoagulan heparin dapat secara efektif mengurangi angka kematian pasien dengan COVID-19 dengan tingkat D dimer  $> 3,0 \mu\text{g/ml}$ . Selain itu, kadar faktor Von Willebrand (VWF) dan FXIII sangat meningkat pada pasien dengan COVID 19. Meskipun tingkat *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI 1) pada pasien dengan COVID 19 berat belum diselidiki, ditemukan peningkatan pada pasien dengan sindrom pernafasan akut yang parah; dengan demikian, peningkatan level PAI-1 tidak akan diantisipasi. Indeks koagulasi pasien dengan infeksi parah menunjukkan perubahan yang jelas dibandingkan dengan pasien yang tidak terinfeksi parah (5).

Pada kasus penyakit COVID-19 yang parah dapat terjadinya hiperkoagulabilitas yang akan menyebabkan pembentukan thrombus. Efek dari pembentukan thrombus ini yaitu terjadi penyumbatan pada pembuluh darah. Apabila penyumbatan ini terjadi di otak, maka dapat menyebabkan penyakit *cerebrovascular*.

Penyakit *Cerebrovascular* adalah salah satu penyebab kematian yang paling umum terkait COVID-19. Terdapat beberapa penyakit yang termasuk dalam penyakit *cerebrovascular* seperti Stroke, *Transient Ischemic Attack*, Perdarahan Subarachnoid, Diseksi Arterial, CADASIL, *Arteriovenous Malformations*, *Venous Sinus Thrombosis*, *Moyamoya disease*, *Cerebral Vasculitis*, *Subclinical Cerebrovascular disease*. Insidensi stroke dan penyakit *Cerebrovascular* pada pasien COVID-19 mencapai 34,5% dan 5,7%. Namun, perubahan trombotik terjadi pada seluruh bagian tubuh, tidak hanya terjadi pada otak saja. Biomarker pro-inflamasi meningkat secara signifikan karena infeksi COVID-19. Peningkatan kadar pro-inflamasi dapat meningkatkan risiko stroke iskemik, terutama pada pasien lanjut usia dan sakit kronis (6).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “Apakah terdapat hubungan kadar D-dimer dengan penyakit cerebrovascular pada pasien COVID-19?”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini diuraikan dalam pokok sebagai berikut: “Untuk mengetahui hubungan kadar D-dimer dengan penyakit *cerebrovascular* pada pasien COVID-19”.

## B. Metodologi Penelitian

Peneliti menggunakan metode analitik observasional dengan desain cross sectional. Populasi yang dipilih dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Al-Ihsan Kabupaten Bandung yang berjumlah 188.

Dengan teknik pengambilan sampel yaitu Total Sampling diperoleh jumlah sampel penelitian sebanyak 188. Teknik pengumpulan data yang digunakan dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien COVID-19. Adapun teknik analisis data bivariat yang digunakan adalah uji statistik Chi square untuk melihat hubungan kadar D-dimer dengan penyakit cerebrovascular pada pasien COVID-19.

## C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

### Hubungan Kadar D-dimer dengan Penyakit Cerebrovascular pada Pasien Covid-19

Berikut adalah penelitian mengenai hubungan kadar D-dimer dengan penyakit cerebrovascular pada pasien COVID-19, yang diuji menggunakan teknik analisis *chi-square*. Hasil pengujian dijelaskan pada tabel.

**Tabel 1.** Gambaran Kadar D-dimer pada Pasien COVID-19

Kadar D-Dimer	Jumlah (N)	Persentase (%)
Meningkat	152	80,9
Normal	36	19,1
Total	188	100

Berdasarkan tabel 1, diperoleh hasil bahwa dari 188 pasien COVID-19 di RSUD Al-Ihsan Kabupaten Bandung sebagian besar yang mengalami peningkatan kadar D-Dimer ( $\geq 500$  ng/ml) sebanyak 152 pasien atau 80,9%, dibandingkan dengan pasien yang mengalami kadar D-dimer normal.

**Tabel 2.** Gambaran Kejadian Penyakit *Cerebrovascular* pada Pasien COVID-19

Penyakit <i>Cerebrovascular</i>	Jumlah (N)	Persentase (%)
Terjadi Kejadian	34	18,1
Tidak Terjadi Kejadian	154	81,9
Total	188	100

Berdasarkan tabel 2, diperoleh hasil bahwa dari 188 pasien COVID-19 di RSUD Al-Ihsan Kabupaten Bandung sebagian besar pasien yang tidak mengalami kejadian penyakit *cerebrovascular* sebanyak 154 pasien atau 81,9%. Hal tersebut mengindikasikan bahwa hanya sedikit pasien COVID-19 yang mengalami kejadian penyakit *cerebrovascular*.

**Tabel 3.** Hubungan Kadar D-Dimer dengan Penyakit *Cerebrovascular* pada Pasien COVID-19

Kadar D-Dimer	Penyakit <i>Cerebrovascular</i>			Total	P-Value
	Terjadi Kejadian	Tidak Terjadi Kejadian	Terjadi		
Meningkat	31 (16.5%)	121 (64.4%)	152 (80.9%)	0.146	
Normal	3 (1.6%)	33 (17.6%)	36 (19.1%)		

Berdasarkan tabel 3, diperoleh hasil bahwa dari 188 pasien COVID-19 di RSUD Al-Ihsan Kabupaten Bandung mayoritas pasien yang mengalami peningkatan kadar D-Dimer dan tidak terjadi kejadian penyakit *cerebrovascular* sebanyak 121 pasien atau 64,4% dari total keseluruhan.

Pada pasien COVID-19 dapat menyebabkan hiperkoagulasi yang dipicu oleh hiperinflamasi sistemik dan badai inflamasi yang mendorong peningkatan aktivasi koagulasi. Peningkatan risiko trombosis vena ataupun arteri dan tromboemboli vena diakibatkan oleh koagulasi yang menyebabkan berkembangnya protombosis. Salah satu cara yang dilakukan untuk mengevaluasi siklus koagulasi pada pasien COVID-19 adalah dengan penilaian kadar D-dimer. Sistem koagulasi dan fibrinolisis dapat dilihat dari peningkatan kadar D-dimer. Pemeriksaan kadar D-dimer sangat penting pada pasien COVID-19 untuk menilai keparahan penyakit dan resiko tidak selamat pada pasien tersebut. Selain itu, nilai D-dimer digunakan untuk menilai terjadinya proses koagulasi pada pasien COVID-19 (7).

Pada hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dari 188 pasien COVID-19 yang memiliki kadar D-dimer meningkat 152 pasien. Sedangkan pasien yang memiliki kadar D-dimer normal sebanyak 36 pasien. Berarti bahwa sebagian besar pasien dari penelitian ini mengalami kadar

D-dimer yang meningkat. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Amalia L pada tahun 2020 menunjukkan bahwa penelitian tersebut didapatkan hasil terdapat 28 pasien memiliki kadar D-dimer yang meningkat (70%). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Amalia L juga mengatakan bahwa kemungkinan kadar D-dimer yang tinggi berkaitan dengan kondisi hiperkoagulabilitas darah yang lebih besar sehingga memungkinkan terjadinya trombus yang lebih besar di pembuluh darah (8).

Pada kasus penyakit COVID-19 dengan infeksi yang parah, dapat terjadi hiperkoagulabilitas yang dapat menyebabkan penyumbatan pada pembuluh darah sehingga terjadi pembentukan thrombus. Hiperkoagulabilitas adalah peningkatan kecenderungan darah yang dapat mengalami thrombosis. Apabila terjadi penyumbatan di otak, maka akan menyebabkan penyakit cerebrovaskular.

Hasil yang diperoleh dari penelitian ini adalah dari 188 pasien COVID-19 di RSUD Al-Ihsan Kabupaten Bandung sebanyak 121 pasien atau 64,4% mengalami peningkatan kadar D-Dimer dan tidak terjadi kejadian penyakit cerebrovascular. Hal ini tidak sejalan penelitian Zhang J pada tahun 2017 menyebutkan bahwa kadar D-dimer yang tinggi berkaitan dengan peningkatan stroke terutama stroke iskemik. Kadar D-dimer plasma yang meningkat menjadi salah satu penanda risiko stroke iskemik dan D-dimer merupakan penyebab paling kuat pada penyakit stroke kardioemboli. Stroke kardioemboli adalah subtype yang paling erat dengan fibrin trombus. Peningkatan kadar D-dimer dapat menyebabkan gangguan trombotik dan hemostatik yang berhubungan dengan penyakit stroke (9).

Selain itu, penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Kurnianto A pada tahun 2020 yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi moderat antara kadar D-dimer dan jumlah sinus vena serebral yang terlibat ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,529$ ). Hal tersebut berkaitan dengan mekanisme perluasan trombosis pada penyakit sinus vena serebral multipel. Sumbatan besar dari kasus CVT juga merupakan penyebab peningkatan dari kadar D-dimer (10). Penyakit CVT dianggap berpotensi sebagai etiologi dari pendarahan intracranial dan intraserebral pada pasien COVID-19 (11).

Penyakit Cerebrovascular merupakan semua penyakit yang dapat terjadi pada pembuluh darah otak. Penyakit lain yang termasuk ke dalam kriteria dari penyakit cerebrovascular adalah perdarahan subaraknoid, diseksi arteri, cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts dan leukoencephalopathy (CADASIL), malformasi arteriovenous, thrombosis sinus vena, penyakit moyamoya dan vasculitis (12).

Pada penelitian Okta I menjelaskan bahwa terdapat berbagai faktor yang dapat menyebabkan terjadinya penyakit cerebrovascular pada seperti usia lanjut dan jenis kelamin laki-laki. Keadaan ini diduga berhubungan dengan gaya hidup seperti merokok, mengkonsumsi alkohol dan dislipidemia. Salah satu faktor yang dapat menyebabkan tidak terdapat hubungan kadar D-dimer dengan kejadian penyakit cerebrovascular pada penelitian ini dikarenakan sebagian besar sampel penelitian adalah perempuan.

Terdapat faktor yang dapat meningkatkan kadar D-dimer menurut penelitian Xiaokang H pada tahun 2021 Kadar D-dimer mempengaruhi prognosis pasien COVID-19, yang dipengaruhi oleh usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, dan penyakit yang mendasari seperti hipertensi, penyakit jantung koroner, diabetes, dan penyakit cerebrovaskular. Peningkatan kadar D-dimer dapat disebabkan oleh infeksi yang dapat menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi, sehingga menyebabkan badai inflamasi. Kemudian, tingkat hipoksia dan peradangan yang berbeda-beda dapat menyebabkan trombosis atau peningkatan konsumsi oksigen. Infeksi parah, atau peradangan akut akibat sepsis juga mempengaruhi pembekuan darah yang dapat mengakibatkan peningkatan nilai D-dimer. Selain itu, gejala gastrointestinal dan kesadaran mental, insufisiensi ginjal, dan patah tulang traumatis juga berhubungan dengan kadar D-dimer (13). Berlainan dengan pernyataan tersebut, pada penelitian Neil A tahun 2017 peningkatan kadar D-dimer dapat dipengaruhi oleh usia yang lebih tua, jenis kelamin perempuan, tekanan darah sistolik yang lebih tinggi dan penggunaan obat antihipertensi, kolesterol HDL yang lebih tinggi, CRP yang lebih tinggi, dan prevalensi penyakit kardiovaskular awal dan hipertrofi ventrikel kiri yang lebih tinggi (semua  $p < 0,05$ ). Tidak terdapat hubungan antara kadar D-dimer dengan kolesterol total, perokok aktif, atau fibrilasi atrium (14).

## D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan hasil penelitian sebagai berikut:

1. Gambaran kadar D-dimer pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Al-Ihsan yang memiliki kadar D-dimer meningkat sebanyak 80,9%.
2. Gambaran kejadian penyakit Cerebrovascular pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Al-Ihsan yang terjadi kejadian penyakit cerebrovascular sebanyak 18,1%.
3. Tidak terdapat hubungan antara kadar D-dimer dengan kejadian penyakit serebrovaskular di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Al-Ihsan Kabupaten Bandung periode 2021-2022.

## Acknowledge

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada pihak Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Al-Ihsan Kabupaten Bandung yang telah memberikan kesempatan peneliti untuk melakukan penelitian di tempat tersebut. Terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan arahan dari kedua pembimbing yaitu Dr. Santun Bhakti Rahimah., dr., M. Kes dan Dr. Usep Abdullah Husin, dr., MS., Sp. MK.

## Daftar Pustaka

- [1] Permana A, Yari CE, Aditya AK. Gambaran D-Dimer Dan Limfosit Pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19 Di. 2021;7(1):62–71.
- [2] Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. 2021;
- [3] Pasien D dimer, Pradati SA, Rachmawati B. Hubungan Jumlah dan Indeks Trombosit (MPV, PDW, P-LCR, dan dari Institusi Komite Etik Penelitian. 2022;4(1):49–56.
- [4] Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(10):1–18.
- [5] Zhang S, Zhang J, Wang C, Chen X, Zhao X, Jing H, et al. COVID - 19 and ischemic stroke : Mechanisms of hypercoagulability ( Review ). 2021;1–13.
- [6] Sciences P. Level as a Predictor of Recurrent Stroke in Patients With Embolic Stroke of Undetermined. 2021;(July):2292–301.
- [7] Kadar H, Kadar D dimer, Ong F, Hwa L. *Journal of Health ( JoH )*. 2022;9(2):73–80.
- [8] Kadar H, Awitan D dimer D, Dan G. Lama Perawatan Pada Penderita Cerebral Venous Sinus Correlation Between D-Dimer Level With Onset of Symptoms and Length of. 2020;37(2).
- [9] Zhang J, Song Y, Shan B, He M, Ren Q, Zeng Y, et al. Elevated level of D-dimer increases the risk of stroke. *Oncotarget.* 2018;9(2):2208–19.
- [10] Kadar K, Jumlah D dimer D, Vena S, Kurnianto A, Andhitara Y, Tugasworo D, et al. Serebral Pada Pasien Cerebral Venous Thrombosis the Correlation of D-Dimer Level and Number of Venous Sinus in Patient. 2020;38(1).
- [11] Abdalkader M, Shaikh SP, Siegler JE, Cervantes-Arslanian AM, Tiu C, Radu RA, et al. Cerebral Venous Sinus Thrombosis in COVID-19 Patients: A Multicenter Study and Review of Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(6).
- [12] Portegies MLP, Koudstaal PJ, Ikram MA. *Cerebrovascular disease.* 1 ed. Vol. 138, Neuroepidemiology. Elsevier B.V.; 2016. 239–61
- [13] Pratama SN, I\* P, Garna H, Akbar MR. Hubungan Indeks Massa Tubuh, Kualitas Tidur, dan Tekanan Darah dengan Tingkat Stres Karyawan Pabrik PT Primastra Sandang Lestari Bandung Tahun 2022 [Internet]. Vol. 1. 2023. Available from: <https://journal.sbpublisher.com/index.php/pharmacomedic>
- [14] He X, Yao F, Chen J, Wang Y, Fang X, Lin X, et al. The poor prognosis and influencing

- factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–7.
- [15] Zakai NA, McClure LA, Judd SE, Kissela B, Howard G, Safford MM, et al. D-dimer and the Risk of Stroke and Coronary Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2017;117(03):618–24.
- [16] Salsabilla, D. A., & Anggara, F. Y. (2023). Gambaran Kejadian Kematian Penderita COVID-19 di Kabupaten Pangandaran. *Jurnal Riset Kedokteran*, 1–6. <https://doi.org/10.29313/jrk.vi.1767>