

Gambaran Klinis dan Penanda Objektif Komplikasi Trombosis Arteri Pulmonalis pada Pasien COVID-19: Sebuah Tinjauan Pustaka

Tommy Darmasaputra¹, Suwandi Khowanto¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Krida Kisten Wacana, Jakarta, Indonesia

Artikel Tinjauan Pustaka

Abstrak

Kata Kunci:

D-dimer, COVID-19, emboli paru, trombosis paru, komplikasi trombosis arteri pulmonalis

Riwayat Artikel:

Dikirim: 6 Februari 2023

Diterima: 31 Juli 2024

Terbit: 31 Juli 2024

Korespondensi Penulis:

tommy_darma@yahoo.com



Latar Belakang: Trombosis arteri pulmonal atau emboli paru adalah komplikasi COVID-19 yang semakin banyak diidentifikasi. Karakteristik klinis dan penanda obyektif sangat bervariasi dalam penelitian yang telah dipublikasikan.

Tujuan: mengidentifikasi gejala atau karakteristik yang signifikan secara klinis dan penanda objektif komplikasi trombosis atau emboli paru pada pasien COVID-19.

Metode: Pencarian literatur dilakukan dengan mengumpulkan studi dari database PubMed, Ebscohost, ScienceDirect, dan ProQuest.

Hasil: Tinjauan ini mencakup 14 penelitian, 12 diantaranya bersifat retrospektif dan 2 bersifat prospektif. Insiden trombosis/emboli paru berkisar antara 6,4% hingga 61,5%. Hipoksia refrakter, SpO₂ 90%, dan penurunan rasio PaO₂:FiO₂ merupakan ciri klinis yang signifikan. Peningkatan kadar D-dimer dan CRP merupakan

penanda objektif yang penting pada pasien dengan trombosis paru/emboli paru.

Simpulan: Pasien dengan COVID-19 yang parah memerlukan perawatan khusus karena beragamnya kejadian komplikasi trombosis/emboli paru. Ciri-ciri klinis yang ditemukan dalam penyelidikan ini termasuk hipoksia refrakter, penurunan SpO₂, penurunan rasio PaO₂:FiO₂, dan peningkatan D-dimer dan CRP

Abstract

Background: Pulmonary artery thrombosis or pulmonary embolism is an increasingly identified complication of COVID-19. The clinical characteristics and objective markers are very vary in published studies. **Objective:** This literature review aims to identify clinically significant symptoms or characteristics and objective markers of complications of thrombosis or pulmonary embolism in COVID-19 patients. **Method:** The literature search was conducted by collecting studies from the PubMed, Ebscohost, ScienceDirect, and ProQuest databases. **Results:** This review included 14 research, of which 12 were retrospective and 2 were prospective. Lung thrombosis/embolism incidence ranged from 6.4% to 61.5%. Refractory hypoxia, SpO₂ 90%, and a decreased PaO₂:FiO₂ ratio were significant clinical characteristics. Elevated D-dimer and CRP levels are important objective markers in patients with pulmo nary thrombosis/pulmonary embolism. **Conclusion:** Patients with severe COVID-19 require specific care due to the varied incidence of thrombosis/pulmonary embolism complications. The clinical traits discovered in this investigation

include refractory hypoxia, decreased SpO₂, lower PaO₂:FiO₂ ratio, and significantly increased D-dimer and CRP.

Keywords: *D-dimer, COVID-19, pulmonary embolism, pulmonary thrombosis*

1. PENDAHULUAN

Perkembangan trombosis cabang arteri pulmonalis telah dilaporkan pada pasien pulmonologi, hematologi, bedah, dan infeksi.¹ Berdasarkan hasil otopsi postmortem, sumber emboli paru tidak dapat terdeteksi pada sekitar 28% pasien yang meninggal setelah operasi darurat dan pada 30% pasien setelah operasi elektif.² Selain itu, trombosis arteri pulmonalis juga dapat terjadi sebagai komplikasi dari infeksi virus.

Wabah penyakit pernapasan akut yang dimulai di Wuhan, Tiongkok, disebabkan oleh virus corona baru yang dikenal sebagai Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Penyakit ini disebut sebagai penyakit virus corona oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2019. (COVID-19).⁴ Enzim pengubah angiotensin 2 (ACE-2), yang sebagian besar terdapat di epitel alveolar dan endotelium, telah terbukti menjadi reseptor keluarga virus corona yang memungkinkan mereka memasuki sel.^{4,5} Studi mengenai pneumonia virus yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa trombosis paru merupakan ciri khas dan umum dari penyakit ini. Membandingkan prevalensi trombosis paru pada kasus pneumonia berat yang disebabkan oleh virus influenza dan virus SARS-CoV 2 menunjukkan bahwa pasien COVID-19 memiliki risiko lebih tinggi terkena dampak ini (22,88% berbanding 14,4%). Hanya 13,6% pasien COVID-19 yang mengalami trombosis arteri pulmonal dan trombosis vena dalam (DVT), sehingga menunjukkan bahwa sebagian besar trombosis arteri pulmonal bersifat primer.⁶

Penyebab utama dari konsekuensi trombotik yang semakin banyak diketahui pada rangkaian kasus COVID-19 diperkirakan adalah aktivasi sel endotel. Sel endotel di berbagai organ, termasuk paru-paru dan saluran pencernaan, ditemukan mengandung badan inklusi virus. "Pyroptosis"⁷, sejenis apoptosis pro-inflamasi yang pertama kali ditemukan pada makrofag, mungkin menjadi penyebab disregulasi imunologi yang menjadi ciri infeksi COVID-19 yang parah, dengan replikasi virus yang cepat yang menyebabkan pelepasan mediator inflamasi secara masif.^{1,3,8} Peningkatan kadar D-dimer adalah temuan yang paling dapat diandalkan. Kadar D-dimer dapat dipengaruhi oleh berbagai proses inflamasi, namun pada pasien COVID-19, gejala ini merupakan indikasi trombosis intravaskular.⁹ Dalam penelitian awal di Tiongkok, kadar D-dimer yang lebih tinggi dari normal (>1000 ng/mL) saat masuk rumah sakit dikaitkan dengan risiko kematian di rumah sakit yang lebih tinggi. Peningkatan D-dimer tetap menjadi salah satu indikator kejadian buruk yang paling dapat diandalkan. Karena peningkatan peradangan, aktivasi trombosit, dan stasis, COVID-19 juga dapat menyebabkan disfungsi endotel dan penyakit trombotik pada sirkulasi vena dan arteri.¹⁰

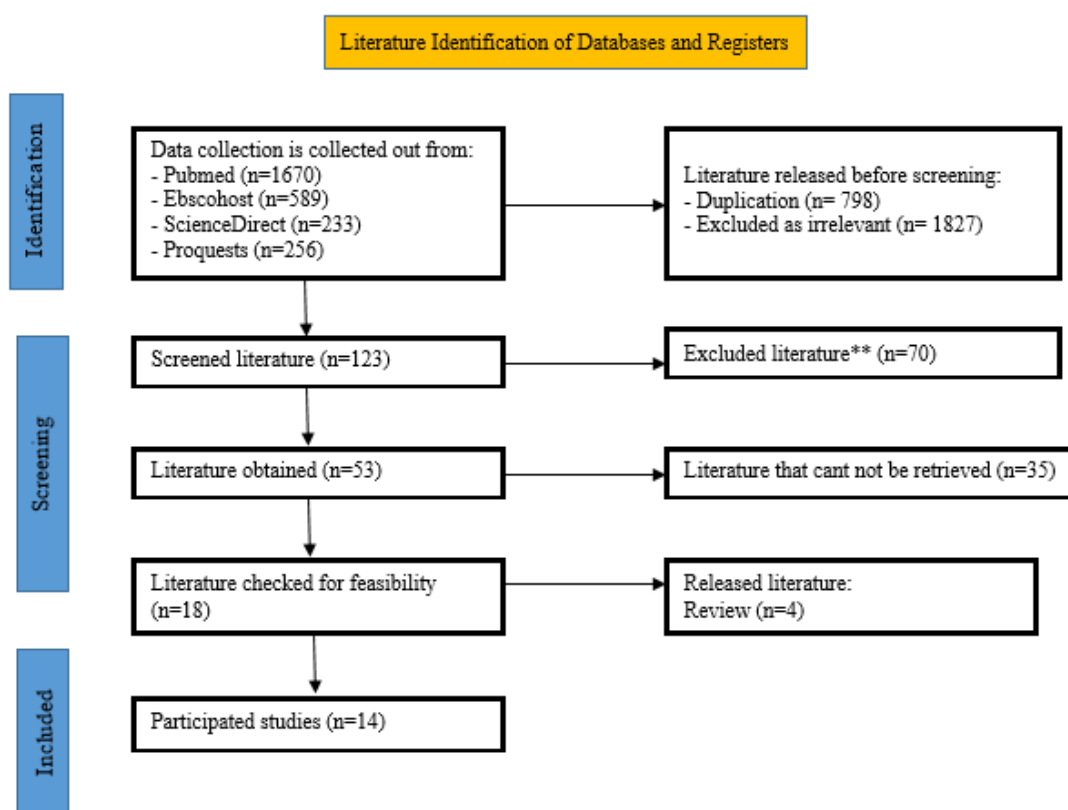
Insiden tromboemboli di antara kasus-kasus COVID-19 sebagian besar tidak diketahui, dan penelitian tentang tromboemboli pada pasien-pasien dengan COVID-19, sejauh ini, sebagian besar terkonsentrasi pada kejadian di antara pasien-pasien yang dirawat di rumah sakit. Penjelasan menyeluruh tentang bagaimana trombosis mempengaruhi prognosis dan hasil kesehatan juga masih kurang. Meskipun tampaknya pasien yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU) memiliki prevalensi tromboemboli yang lebih tinggi, waktu terjadinya tromboemboli selama perjalanan penyakit dan hubungannya dengan hasil yang lebih buruk belum dieksplorasi secara menyeluruh.

Pada individu dengan COVID-19, tinjauan literatur ini bertujuan untuk mengidentifikasi karakteristik klinis dan penanda obyektif penting dari komplikasi trombotik atau emboli paru.

2. METODE

Tinjauan literatur dilakukan dengan mengumpulkan studi pada database PubMed, Ebscohost, ScienceDirect, dan ProQuest. Kata kunci yang digunakan dalam mesin pencari tersebut adalah: trombosis paru atau emboli paru dan COVID-19 atau SARS-CoV-2 dan Ciri-cirinya. Daftar referensi makalah yang relevan juga disaring untuk mengidentifikasi penelitian yang dapat digunakan dalam tinjauan tersebut. Desain penelitian prospektif dan retrospektif mengenai karakteristik klinis dan laboratorium dimasukkan dalam tinjauan ini tanpa batasan rentang waktu publikasi. Diagram alir item pelaporan pemilihan literatur dirangkum menurut PRISMA.

3. HASIL PENELITIAN



Gambar 1. Alur Pencarian Literatur

Gambar 1 Meringkas proses pencarian literatur pada penelitian ini. Ditemukan ada 2748 studi di empat database yang dipilih. 123 makalah disaring sesuai dengan tujuan penelitian ini setelah duplikasi dan eksklusi dihilangkan karena tidak terkait dengan tujuan penyelidikan. Empat dari 18 literatur yang memenuhi persyaratan direview, sehingga menjadi empat belas kajian dalam tinjauan literatur ini yang dipresentasikan.

Rentang tahun literatur yang disajikan adalah 2020 hingga 2021. Dua belas penelitian (atau 85,7%) melihat ke belakang pada rekam medis, sedangkan dua lainnya (atau 14,3%) melihat ke depan. Dalam

tinjauan literatur ini, terdapat 1.840 pasien dengan kemungkinan kasus trombosis paru atau emboli paru.

3.1 Kejadian Trombosis atau Embolisme Paru pada Pasien COVID-19

Angka kejadian trombosis atau emboli paru pada pasien COVID-19 dalam ulasan ini berkisar antara 6,4% dan 61,5%. Proporsi ini diperoleh dari jumlah diagnosis trombosis/PE yang terkonfirmasi dibandingkan dengan pasien yang secara klinis diduga mengalami trombosis/PE.

3.2 Ciri Klinis Trombosis atau Embolisme Paru

Kebanyakan penelitian membandingkan karakteristik klinis trombosis paru atau emboli paru (PE) dengan pasien non-PE. Dari beberapa penelitian yang menunjukkan perbedaan signifikan secara klinis, hipoksia refrakter ditemukan pada 2 penelitian (14,3%), rasio PaO₂:FiO₂ lebih rendah pada 3 penelitian (21,4%), SpO₂ <90% pada 3 penelitian (21,4%), takikardia pada 2 penelitian. (14,3%). Ciri-ciri lainnya antara lain edema kaki, nyeri dada dan muntah, sesak napas dan batuk, riwayat tromboemboli vena (VTE) sebelumnya, dan cedera jantung akut. Studi yang dilakukan oleh Cerda et al.¹¹, Alonso Fernandez dkk.¹², dan Mastre -Gomez dkk. tidak menunjukkan perbedaan karakteristik klinis yang signifikan. Sementara itu, penelitian Helms et al.¹³ tidak melaporkan karakteristik klinis.

3.3 Karakteristik Laboratorium dan Penunjang

Sebelas penelitian (78,6%) mengidentifikasi tingkat D-dimer yang jauh lebih tinggi pada kelompok pasien PE dibandingkan dengan non-PE. Peningkatan kadar D-dimer bervariasi antar penelitian, dengan nilai terendah berkisar antara 2000 ng/mL dan tertinggi pada 14.000 ng/ mL. Tingkat protein C reaktif (CRP) yang jauh lebih tinggi juga ditemukan dalam tiga penelitian (21,4%). Penanda lain yang dilaporkan termasuk kadar fibrinogen dan waktu protrombin yang lebih tinggi, tekanan arteri pulmonalis sistolik yang lebih tinggi, dan disfungsi ventrikel kanan pada ekokardiografi.

3.4 Lokasi Trombosis

Satu penelitian tidak melaporkan distribusi situs trombotik atau emboli, sementara tiga belas penelitian lainnya melaporkan kecenderungan situs trombotik. Tujuh penelitian melaporkan arteri segmental dan subsegmental sebagai lokasi paling umum terjadinya PE (50%), 5 penelitian lainnya melaporkan arteri mayor dan lobar sebagai lokasi paling umum (35,7%), sedangkan dua penelitian lainnya tidak melaporkan lokasi trombus atau PE.

Tabel 1. Ringkasan Pustaka

Penulis	Tahun	Jenis Studi	Jumlah Subyek Penelitian	Angka Kejadian Trombosis Paru/Emboli Paru	Diagnosa	Karakteristik Klinis	Karakteristik Laboratorium	Lokasi Trombosis
Vlachou dkk. 8	2021	Retrospektif	39	18/39 (30,5%)	Angiografi Paru Tomografi Terkomputasi (CTPA)	Hipoksia refrakter, tidak membaik setelah pemberian oksigen, takikardia tidak proporsional dengan kondisi klinis	D-dimer sangat tinggi >5000 ng/mL	Arteri pulmonalis utama/lobar (33,3%), arteri segmental (50%),
Cau dkk. 14	2021	Retrospektif	84	24/84 (28,6%)	CTPA	Sesak nafas, batuk, SpO ₂ <90%	D-dimer secara signifikan lebih tinggi dibandingkan non-PE (3725 ng/mL vs 1754 ng/mL)	dan arteri subsegmental (16,7%)
Benito dkk. 15	2020	Calon	76	32/76 (42,1%)	CTPA	Rasio PaO ₂ :FiO ₂ lebih rendah	Kadar CRP dan D-dimer yang tinggi saat masuk rumah sakit (masing-masing 150 mg/L dan 1.000 ng/ml) dan puncak D-dimer 6.000 ng/ml selama rawat inap	0,3% emboli sentral, 14% emboli segmental, dan 24% emboli subsegmental
Planquette dkk. 16	2020	Retrospektif	269	59/269 (22%)	CTPA	Hipoksia refrakter, memerlukan ventilasi mekanis	Kadar D-dimer di atas 2605 ng/mL, meningkatkan CRP 3,3 kali lipat dibandingkan non PE	Arteri subsegmental (28,1%), arteri lobar (21,9%), arteri segmental (50%)

Leonard-Lorant dkk. 9	2020	Retrospektif	106	32/106 (30,2%)	CTPA	Rasio PaO ₂ :FiO ₂ lebih rendah, memerlukan ICU	D-dimer lebih tinggi pada PE (Median 15835 ng/mL)	Tidak dilaporkan
Helm dkk. 13	2020	Calon	150	25/150 (16,7%)	CTPA	Tidak dilaporkan	D-dimer >2000 ng/mL, fibrinogen >6 g/L	Arteri lobar (34%), segmental (28%), paru utama (22%) subsegmental (16%)
Badr dkk. 17	2021	Retrospektif	159	51/159 (32,1%)	CTPA	Nyeri dada, muntah, SpO ₂ <85%	D-dimer >10.000 ng/mL, waktu protrombin 13,3 detik. Ekokardiografi →disfungsi ventrikel kanan	9 emboli paru tronkuler, 8 lobar, 5 segmental dan 3 subsegmental
Filippi dkk. 18	2021	Retrospektif	267	50/267 (18,7%)	CTPA	Riwayat VTE dan ras Kaukasia sebelumnya yang mempunyai perbedaan signifikan pada kasus PE dan non PE	Tidak ada perbedaan yang signifikan pada pemeriksaan PE dan non-PE	Segmental (45,1%), paru utama (23,5%), lobar (19,6%), subsegmental (11,8%)
Garcia-Ortega dkk. 19	2021	Retrospektif	77	26/73 (35,6%)	CTPA	Edema tungkai, takikardia, Rasio PaO ₂ :FiO ₂ lebih rendah, SpO ₂ <90%, peningkatan RR	D-dimer >5000 ng/mL, peningkatan CRP	Tidak dilaporkan
Scudiero dkk. 20	2020	Retrospektif	224	32/224 (14,3%)	CTPA	Cedera jantung akut	D-dimer meningkat dibandingkan non PE . Perjalanan sistolik	19,2% menunjukkan PE di batang arteri kanan atau kiri, 69,2% menunjukkan setidaknya satu PE lobar
Cerda dkk. 11	2020	Retrospektif	92	29/92 (31,5%)	CTPA	Tidak ada perbedaan signifikan dengan non PE	bidang annular trikuspid (TAPSE; HR = 0,84) dan tekanan arteri pulmonalis sistolik (sPAP ; HR = 1,12)	Pembuluh darah besar (91%), pembuluh darah kecil (9%) subsegmental

							dikaitkan dengan PE
Contou dkk. 21	2020	Retrospektif	26	16/26 (61,5%)	CTPA	Kematian yang lebih tinggi	Peningkatan D-dimer dibandingkan non-PE pada 10%, segmental pada 34%, lobar pada 31% dan arteri pulmonalis utama pada 24%
Alonso Fernandez dkk. 12	2020	Calon	30	15/30 (50%)	CTPA	Tidak ada perbedaan signifikan dengan non PE	Tidak ada perbedaan signifikan dibandingkan dengan non PE Sebagian besar trombus proksimal terlokalisasi di arteri pulmonalis utama (25%), lobar (12%) atau segmental (63%).
Mastre Gomez dkk. 22	- 2021	Retrospektif	245	29/452 (6,4%)	CTPA	Tidak ada perbedaan signifikan dengan non PE	Nilai D-dimer, jumlah trombosit, dan protein reaktif C secara signifikan lebih tinggi di antara PE. Mempengaruhi terutama arteri segmental dan subsegmental

5. PEMBAHASAN

Pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit telah mengalami tingkat kejadian trombotik yang sangat tinggi, terutama PE, khususnya di unit perawatan intensif (ICU). PE juga merupakan masalah kesehatan global yang signifikan dan penyebab utama kematian yang dapat dicegah pada pasien rawat inap. Kejadian trombosis atau emboli paru dalam ulasan ini berkisar antara 6,4% hingga 61,5%. Konteks pasien rawat inap dengan kecurigaan tinggi menderita PE inilah yang menyebabkan relatif tingginya kejadian trombosis. Selain itu, pilihan beberapa penanda klinis dari masing-masing institusi dalam penelitian digunakan untuk menentukan tersangka PE mana yang memerlukan pemeriksaan CTPA. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Burn et al. dari 900.000 kohort COVID-19 di komunitas dan rumah sakit menunjukkan bahwa pada individu dengan COVID-19, kejadian kumulatif dalam 90 hari berkisar antara 0,2% hingga 0,8% untuk tromboemboli vena dan 0,1% hingga 0,8% untuk tromboemboli arteri. Perkiraan tertinggi berasal dari database yang memiliki hubungan tingkat pasien dengan catatan rumah sakit. Insiden kejadian ini meningkat menjadi 4,5% pada tromboemboli vena dan 3,1% pada tromboemboli arteri pada pasien yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19.²³

Computed tomography (CT) dengan kontras disarankan oleh European Society of Radiology dan European Society of Thoracic Imaging untuk menyingkirkan kemungkinan PE pada pasien COVID-19 yang datang dengan penyakit paru ringan namun juga membutuhkan lebih banyak oksigen. Ketika temuan CT dada yang tidak ditingkatkan tidak dapat menjelaskan kegagalan pernafasan pada pasien COVID-19, European Society of Cardiology menyarankan CTPA. Pasien dengan keterlibatan paru akibat COVID-19 sering mengalami PE.^{3,15} Menurut temuan tinjauan literatur ini, pasien dengan PE sering menunjukkan hipoksia refrakter, SpO₂ yang lebih rendah, dan rasio PaO₂:FiO₂ yang lebih rendah. Meskipun banyak pasien COVID-19 yang secara teknis memenuhi kriteria Berlin untuk sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), Gattinoni dkk. mencatat bahwa banyak dari pasien ini malah menunjukkan hipoksemia yang nyata dan peningkatan fraksi shunt dengan dampak yang kecil terhadap kepatuhan paru, terutama pada awal perjalanan penyakit.^{24,25}

Dalam kohort historis pasien dengan ARDS non-COVID yang dicocokkan dalam hal rasio dan kepatuhan PaO₂ dan FiO₂, Chiumello dkk. melaporkan bahwa pencampuran vena berkorelasi dengan fraksi jaringan paru-paru non-aerasi tetapi tidak terkait dengan fraksi jaringan paru-paru non-aerasi pada ARDS COVID-19.²⁶ Selain itu, sindrom yang dikenal sebagai joy hypoxemia, yang umum terjadi pada pasien COVID-19 yang tidak diintubasi, menyebabkan hipoksemia yang signifikan namun tidak ada indikasi gangguan pernapasan.

Ketidaksesuaian antara pertukaran gas dan kepatuhan paru pada COVID-19 parah diduga disebabkan oleh adanya trombus paru, baik mikrotrombi maupun makrotrombi. Namun, tampaknya gejala yang signifikan secara klinis pada populasi pasien COVID-19 perlu diperiksa mengingat beragamnya temuan penelitian yang menunjukkan spesifisitas gejala klinis. Ada tidaknya PE harus ditentukan dengan menggunakan penanda objektif tambahan akibat penyakit ini.

Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa COVID-19 menyebabkan keadaan hiperkoagulasi yang disebabkan oleh cedera sel endotel, hipoksia, imobilitas, peradangan, dan sindrom badai sitokin.^{3,27} Lebih dari sepertiga pasien rumah sakit akibat COVID-19 mengalami peningkatan kadar D-dimer, dan pasien dengan COVID-19 yang parah memiliki nilai D-dimer yang jauh lebih tinggi dibandingkan pasien dengan penyakit ringan. Patofisiologi kondisi hiperkoagulabilitas pada COVID-19 diduga sebagian besar dipengaruhi oleh disfungsi endotel, yang juga dapat menyebabkan

pembekuan darah dan mengaktifkan agregasi trombosit, yang pada akhirnya menyebabkan mikrotrombosis vaskular. Penanda yang signifikan menyebabkan tingkat D-dimer yang lebih tinggi pada pasien dengan PE dibandingkan pada pasien tanpa PE, yang konsisten dengan temuan tinjauan tersebut. Ada kemungkinan bahwa defisit pengisian endovaskular paru pasien, bukan tromboemboli asli, merupakan akibat dari kejadian trombotik lokal.²⁸ Menurut penelitian yang dilakukan Cerda et al., D-dimer adalah faktor yang paling berguna untuk mengkategorikan pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit berdasarkan risiko PE setelah fase respons virus pada minggu pertama. Faktor terbaik untuk mengkategorikan pasien rawat inap COVID-19 berdasarkan risiko PE adalah D-dimer. Penelitian tersebut secara meyakinkan menunjukkan bahwa pasien rawat inap dengan diagnosis PE mengalami peningkatan kadar D-dimer pada minggu ke 2, 3, dan 4. Sehubungan dengan prediksi PE, peningkatan kadar D-dimer sebesar 2,87 kali lipat pada minggu kedua setelah timbulnya penyakit PE. Gejala COVID-19 dibandingkan dengan minggu pertama menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing sebesar 86% dan 80%.¹¹

6. SIMPULAN

Komplikasi trombosis dan emboli paru memiliki kejadian yang bervariasi namun memerlukan perhatian khusus pada pasien dengan COVID-19 yang parah. Hipoksia refrakter, penurunan SpO₂, dan rasio PaO₂:FiO₂ yang lebih rendah merupakan karakteristik klinis yang diidentifikasi dari penelitian ini. Peningkatan D-dimer dan CRP yang signifikan dapat digunakan sebagai kriteria yang lebih obyektif untuk komplikasi trombotik/emboli paru pada pasien COVID-19.

REFERENSI

1. Porembskaya O, Toropova Y, Tomson V, Lobastov K, Laberko L, Kravchuk V, dkk. Trombosis Arteri Pulmonal: Diagnosis Yang Mengupayakan Kemandiriannya. *Int J Mol Sci.* 2020 18 Juli;21(14):5086.
2. Tadlock MD, Chouliaras K, Kennedy M, Talving P, Okoye O, Aksoy H, dkk. Asal usul emboli paru yang fatal: analisis postmortem terhadap 500 kematian akibat emboli paru pada pasien trauma, bedah, dan medis. *Apakah J Bedah.* Juni 2015;209(6):959–68.
3. HD yang buruk. Trombosis Paru dan Tromboemboli pada COVID-19. *Dada.* 2021 1 Oktober;160(4):1471–80.
4. Afewerky HK. Patologi dan patogenisitas sindrom pernapasan akut parah virus corona 2 (SARS-CoV-2). *Exp Biol Med.* 2020;245(15):1299–307.
5. Carrillo J, Izquierdo-Useros N, Ávila-Nieto C, Pradenas E, Clotet B, Blanco J. Respon imun humoral dan antibodi penetral terhadap SARS-CoV-2; implikasi dalam patogenesis dan imunitas protektif. *Biokimia Biofisis Res Commun.* 2020;
6. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, dkk. Embolisme Paru pada Penderita COVID-19: Kesadaran Akan Peningkatan Prevalensi. *Sirkulasi.* 2020 14 Juli;142(2):184–6.
7. Cookson BT, Brennan MA. Kematian sel terprogram pro-inflamasi. *Tren Mikrobiol.* 2001 Maret;9(3):113–4.
8. Vlachou M, Drebes A, Candilio L, Weeraman D, Mir N, Murch N, dkk. Trombosis paru pada Covid-19: sebelum, selama dan setelah masuk rumah sakit. *Trombolisis Trombus J.* 2021;51(4):978–84.

9. Léonard- Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pautet C, Collange O, dkk. Embolisme Paru Akut pada Pasien COVID-19 di CT Angiografi dan Hubungannya dengan Kadar d-Dimer. *Radiologi*. September 2020;296(3):E 189–91.
10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, dkk. Perjalanan klinis dan faktor risiko kematian pasien rawat inap dewasa dengan COVID-19 di Wuhan, Tiongkok: studi kohort retrospektif. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
11. Cerdà P, Ribas J, Iriarte A, Mora- Luján JM, Torres R, Ríó B del, dkk. Dinamika tes darah pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit: Potensi kegunaan D-dimer untuk diagnosis emboli paru. *PLOS SATU*. 2020 Des 28;15(12):e 0243533.
12. Alonso-Fernández A, Toledo-Pons N, Cosío BG, Millán A, Calvo N, Ramón L, dkk. Prevalensi emboli paru pada pasien dengan pneumonia COVID-19 dan nilai D-dimer yang tinggi: Sebuah studi prospektif. *PloS Satu*. 2020;15(8):e 0238216.
13. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard- Lorant I, Ohana M, Delabranche X, dkk. Risiko tinggi trombosis pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 yang parah: studi kohort prospektif multisenter. *Obat Perawatan Intensif*. 2020;46(6):1089–98.
14. Cau R, Pacielli A, Fatemeh H, Vaudano P, Arru C, Crivelli P, dkk. Komplikasi pada pasien COVID-19: Ciri-ciri emboli paru. *Pencitraan Klinik*. 2021 1 September;77:244 –9.
15. Benito N, Filella D, Mateo J, Fortuna AM, Gutierrez- Alliende JE, Hernandez N, dkk. Trombosis atau emboli paru pada kelompok besar pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit. *Med Depan*. 2020;7:557 .
16. Planquette B, Le Berre A, Khider L, Yannoutsos A, Gendron N, de Torcy M, dkk. Prevalensi dan karakteristik emboli paru pada 1.042 pasien COVID-19 dengan gejala pernapasan: Studi kasus-kontrol bertingkat. *Res Trombus* . 2021 Januari;197:94 –9.
17. Badr OI, Alwafi H, Elrefaey WA, Naser AY, Shabrawishi M, Alsairafi Z, dkk. Insiden dan Hasil Embolisme Paru pada Pasien COVID-19 yang Rawat Inap. *Kesehatan Masyarakat Lingkungan Int J*. 2021 18 Juli;18(14):7645.
18. Filippi L, Sartori M, Facci M, Trentin M, Armani A, Guadagnin ML, dkk. Emboli paru pada pasien pneumonia COVID-19: Kapan kita harus mencarinya? *Res Trombus* . 2021 Okt;206:29 – 32.
19. García-Ortega A, Oscullo G, Calvillo P, López-Reyes R, Méndez R, Gómez-Olivas JD, dkk. Insiden, faktor risiko, dan beban trombotik emboli paru pada pasien yang dirawat di rumah sakit karena infeksi COVID-19. *J Menginfeksi*. Februari 2021;82(2):261–9.
20. Scudiero F, Silverio A, Di Maio M, Russo V, Citro R, Personeni D, dkk. Emboli paru pada pasien COVID-19: prevalensi, prediktor, dan hasil klinis. *Res Trombus* . 2021 Februari;198:34 –9.
21. Contou D, Pajot O, Cally R, Logre E, Fraissé M, Mentec H, dkk. Emboli atau trombosis paru pada pasien ARDS COVID-19: Sebuah studi retrospektif monosenter Perancis. *PloS Satu*. 2020;15(8):e 0238413.
22. Mestre-Gómez B, Lorente -Ramos RM, Rogado J, Franco-Moreno A, Obispo B, Salazar-Chiriboga D, dkk. Insiden emboli paru pada pasien COVID-19 yang tidak sakit kritis. Memprediksi faktor untuk diagnosis yang menantang. *Trombolisis Trombus J*. 2021 Januari;51(1):40–6.

23. Burn E, Duarte-Salles T, Fernandez- Bertolin S, Reyes C, Kostka K, Delmestri A, dkk. Trombosis vena atau arteri dan kematian di antara kasus COVID-19: studi kohort jaringan Eropa. *Lancet Menginfeksi Dis.* 2022 1 Agustus;22(8):1142–52.
24. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 tidak menyebabkan sindrom gangguan pernapasan akut yang “khas”. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299–300.
25. Gattinoni L, Camporota L, Marini JJ. Fenotip COVID-19: Memimpin atau Menyesatkan? *Euro Respir J.* 2020;56(2).
26. Chiumello D, Busana M, Coppola S, Romitti F, Formenti P, Bonifazi M, dkk. Karakterisasi CT-scan fisiologis dan kuantitatif dari COVID-19 dan ARDS tipikal: studi kohort yang cocok. *Obat Perawatan Intensif.* 2020;46(12):2187–96.
27. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Trombosis pada COVID-19. Apakah J *Hematol.* 2020;95(12):1578–89.
28. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Risiko trombosis terkait dengan infeksi COVID-19. Tinjauan pelingkupan. *Res Trombus.* 2020 1 Agustus;192:152 –60.
29. van Dam LF, Kroft LJM, van der Wal LI, Cannegieter SC, Eikenboom J, de Jonge E, dkk. Karakteristik klinis dan computed tomography dari emboli paru akut terkait COVID-19: Fenotipe penyakit trombotik yang berbeda? *Res Trombus.* 2020 September;193:86 –9.
30. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, dkk. Endotelialitis Vaskular Paru , Trombosis, dan Angiogenesis pada Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 9 Juli;383(2):120–8.