



# D-dimer sebagai *Biomarker* Diagnostik Tuberkulosis Paru pada Efusi Pleura

Reza Aditya Digambiro,<sup>1</sup> Edy Parwanto,<sup>2</sup> Florinda Ilona,<sup>1</sup> Julian Chendrasari,<sup>1</sup> Indah Widya Lestari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Patologi Anatomi, <sup>2</sup>Departemen Biologi, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Tuberkulosis (TB) masih menjadi ancaman utama bagi kesehatan masyarakat terutama di negara-negara berkembang. Meskipun paru merupakan organ yang paling terpengaruh, namun manifestasi sistemik cukup signifikan. D-dimer, sebagai salah satu produk degradasi fibrin yang juga merupakan indikator aktivitas koagulasi, telah banyak diteliti untuk nilai prediktif dan diagnostik berbagai penyakit. Studi ini bertujuan untuk menilai efektivitas D-dimer sebagai *biomarker* diagnostik untuk TB paru pada pasien dengan efusi pleura. **Metode:** Studi dilakukan secara observasional kasus-kontrol pada 64 pasien TB paru disertai efusi pleura dibandingkan dengan 64 subjek efusi pleura non-TB. **Hasil:** Di kelompok pasien TB, 62,5% pasien perokok, 46,9% pasien telah terpapar TB. Pasien dinilai berdasarkan skala gejala TB dan dengan radiologi paru, baik sinar-x maupun *CT scan*. Selanjutnya tingkat D-dimer dikorelasikan dengan keparahan TB. Tingkat D-dimer di atas nilai ambang batas secara signifikan lebih tinggi pada pasien TB parah. **Simpulan:** Terdapat korelasi langsung antara ukuran lesi paru radiologis dan tingkat D-dimer. Rata-rata tingkat D-dimer kelompok kontrol adalah  $220 \pm 60$  ng/mL; meningkat menjadi  $450 \pm 90$  ng/mL pada pasien TB dengan lesi parah.

**Kata Kunci:** *Biomarker*, D-dimer, efusi pleura, tuberkulosis.

## ABSTRACTS

**Background:** Tuberculosis (TB) remains a major health threat, especially in developing countries. Although the lungs are the most affected organ, systemic manifestations are quite significant. D-dimer, as one of the fibrin degradation products and also an indicator of coagulation activity, has been extensively researched for its predictive and diagnostic value in various diseases. This study aims to assess the effectiveness of D-dimer as a diagnostic biomarker for pulmonary tuberculosis (TB) in patients with pleural effusion compared to those with non-TB pleural effusion. **Methods:** The study was conducted as an observational case-control on 64 patients with pulmonary TB with pleural effusion were compared to 64 non-TB subjects with pleural effusion. **Result:** In the TB patient group, 62.5% of patients were smokers, 46.9% of patients had been exposed to TB. Patients were assessed based on the TB symptom scale and with radiological lung examinations, either x-rays or CT scans. D-dimer levels were correlated with the TB severity. D-dimer levels above the threshold value were significantly higher in patients with severe TB symptoms. **Conclusion:** A direct correlation was observed between the size of radiological lung lesions and D-dimer levels. The average D-dimer level in the control group was  $220 \pm 60$  ng/mL, which increased to  $450 \pm 90$  ng/mL in TB patients with severe lesions. **Reza Aditya Digambiro, Edy Parwanto, Florinda Ilona, Julian Chendrasari, Indah Widya Lestari. D-dimer as a Diagnostic Biomarker for Pulmonary Tuberculosis with Pleural Effusion.**

**Keywords:** Biomarker, D-dimer, pleural effusion, tuberculosis.



Merclin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah salah satu penyakit menular mematikan di dunia; diperkirakan 10 juta orang mengidap penyakit ini dengan 1,5 juta kematian pada tahun 2019.<sup>1</sup> Tuberkulosis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* ini terutama menyerang paru, namun juga dapat memengaruhi sistem tubuh lainnya termasuk sistem koagulasi. Beberapa penelitian mengamati perubahan signifikan koagulasi dan fibrinolisis pada

pasien TB, yang dapat dideteksi oleh beberapa *biomarker* koagulasi *biomarker* keparahan atau progresi penyakit.<sup>2,3</sup> Salah satu *biomarker* tersebut adalah D-dimer, yang terbentuk pada proses degradasi fibrin yang terhubung plasmin. Peningkatan kadar D-dimer telah dikaitkan dengan berbagai penyakit dari trombotik vena dalam hingga emboli paru dan telah diajukan sebagai *biomarker* aktivitas koagulasi dan fibrinolitis yang meningkat.<sup>4</sup> D-dimer yang meningkat telah dijelaskan

dalam konteks berbagai penyakit pernapasan, seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) atau sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), yang dikaitkan dengan aktivitas pro-koagulan berlebihan di paru serta secara sistemik.<sup>5</sup> Kaitan kadar D-dimer dengan penyakit pernapasan ini menguatkan dugaan D-dimer dapat digunakan sebagai *biomarker* untuk TB berdasarkan tingkat aktivitas D-dimer dan koagulasi-fibrinolisis penyakit tersebut.<sup>6</sup> Mengingat TB adalah infeksi kronis,

**Alamat Korespondensi** email: drdigambiro@trisakti.ac.id



## HASIL PENELITIAN

dan paru sangat erat kaitannya dengan koagulasi, pengetahuan tentang interaksi antara D-dimer dan TB sangat penting. Sebuah *biomarker* keparahan TB yang dapat diandalkan (dalam hal ini D-dimer) akan lebih memperkuat prognosis, di sisi lain menjelaskan patofisiologi yang mendasari hubungan antara TB dan gangguan sistem koagulasi.<sup>7-10</sup> Studi ini meneliti hubungan D-dimer dengan keparahan tuberkulosis paru berdasarkan parameter klinis dan radiologis.

### Metode

Diagnosis tuberkulosis paru ditegakkan berdasarkan kombinasi temuan klinis dan radiologis. Temuan klinis meliputi gejala seperti batuk berkepanjangan, demam, penurunan berat badan, dan malaise. Radiologis meliputi penggunaan sinar-x atau *CT scan* untuk mengidentifikasi lesi pada paru yang khas dengan infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Tingkat D-dimer diukur menggunakan teknik ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). D-dimer adalah produk degradasi dari fibrin yang terbentuk saat fibrinolisis dan diukur untuk menilai aktivitas koagulasi dalam tubuh. Dalam konteks penelitian ini, tingkat D-dimer digunakan sebagai *biomarker* diagnostik untuk membantu membedakan kasus tuberkulosis paru dengan efusi pleura dari kondisi non-TB.

Penelitian prospektif pada 64 pasien terdiagnosis tuberkulosis paru (TB) dengan riwayat komplikasi pernapasan dari Juni 2022 hingga Juli 2023, di Rumah Sakit Umum Daerah Pasar Minggu, Jakarta, Indonesia. Sejumlah 40 pasien HIV-negatif, sedangkan 24 pasien lainnya HIV positif, berdasarkan kriteria diagnostik Li, *et al.*<sup>7,11</sup>

### Batasan Kelompok:

Kelompok TB paru dengan efusi pleura terdiri dari pasien didiagnosis TB paru yang juga menunjukkan adanya efusi pleura. Diagnosis berdasarkan temuan klinis didukung pemeriksaan radiologi (sinar-x atau *CT scan*) dan laboratorium termasuk ELISA untuk D-dimer. Sampel kelompok dibatasi pada pasien-pasien yang telah didiagnosis TB paru. Kelompok diagnosis TB paru tidak terinfeksi HIV sebanyak 40 pasien. Sedangkan kelompok diagnosis TB paru terinfeksi HIV sebanyak 24 pasien. Kelompok efusi pleura non-TB sebanyak 24 pasien terdiri dari subjek dengan efusi pleura, tetapi tanpa infeksi TB. Diagnosis efusi pleura non-TB berdasarkan temuan klinis

dan radiologi yang menunjukkan tidak adanya TB.

Pada kelompok TB paru dengan efusi pleura:

1. Kehadiran basil tahan asam dalam sampel dahak, menunjukkan pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis*, atau bukti peradangan granulomatous pada biopsi jaringan paru ( $n = 28$ ) berasal dari kelompok pasien TB paru dengan efusi pleura.
2. Kriteria klinis infeksi tuberkulosis, bersama dengan jalur klinis positif pengobatan antituberkulosis dari waktu ke waktu, dengan kadar adenodin deaminase dalam sampel pernapasan  $\geq 40$  U/L, hasil tes kulit tuberkulin positif, dan tanpa pengecualian faktor etiologis lain untuk komplikasi pernapasan ( $n = 12$ ) berasal dari kelompok pasien TB paru dengan efusi pleura.

Sebagai kelompok kontrol adalah:

1. Kondisi paru ganas yang mempersulit masalah pernapasan (20 pasien). Diagnosis berdasarkan temuan laporan sitologi positif yang menunjukkan sel ganas dalam dahak atau setelah biopsi jaringan paru.
2. Komplikasi pernapasan dari etiologi lain: komplikasi pneumonia ( $n = 7$ ) dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) akibat paparan jangka panjang polutan lingkungan atau dari merokok ( $n = 5$ ).

Perbandingan tingkat D-dimer dan fitur klinis pasien TB dan kelompok kontrol dilakukan untuk mendeteksi kemungkinan asosiasi antara tingkat D-dimer dan keparahan tuberkulosis paru. Pengumpulan sampel dan pengukuran D-dimer *bronchoalveolar lavage* (BAL) dilakukan pada semua subjek penelitian.

**Tabel 1.** Data klinis dan demografi populasi studi ( $n=64$ ).

Parameter	Efusi Pleura Tuberkulosis (TPE) ( $n=32$ )	Non-TPE ( $n=32$ )
Usia (tahun)	53 ± 16	50 ± 14
Pria	17	16
Wanita	15	16
D-dimer Darah (mg/L FEU)	3,31 ± 1,32	2,39 ± 1,17
LDH Darah (U/L)	209,68 ± 59,3	250 ± 96,8
Glukosa Darah (mg/dL)	65 ± 10	90 ± 15
Protein Darah (g/dL)	9,1 ± 0,8	7,48 ± 0,77

**Tabel 2.** Perbandingan D-dimer dan parameter klinis pada pasien TB dan non-TB.

Parameter	TB dengan Efusi Pleura ( $n=32$ )	Non-TB Efusi Pleura ( $n=32$ )	<i>p-value</i>
Usia (tahun)	53 ± 16	50 ± 14	$p > 0,05$
Jenis Kelamin Pria	17	16	$p > 0,05$
Jenis Kelamin Wanita	15	16	$p > 0,05$
D-dimer Darah (mg/L)	3,31 ± 1,32	2,39 ± 1,17	$p < 0,05$
LDH Darah (U/L)	209,68 ± 59,3	250 ± 96,8	$p > 0,05$
Glukosa Darah (mg/dL)	65 ± 10	90 ± 15	$p < 0,05$
Protein Darah (g/dL)	9,1 ± 0,8	7,48 ± 0,77	$p < 0,05$
D-dimer BAL (mg/L FEU)	1041,97 ± 97,68	282,00 ± 22,58	$p < 0,05$
Korelasi D-dimer BAL dengan LDH BAL	$r = 0,512$	-	$p = 0,008$

Keterangan: LDH: *lactate dehydrogenase*; BAL: *bronchoalveolar lavage*; FEU: *Fibrinogen equivalent units*. D-dimer BAL (mg/L FEU): Menunjukkan konsentrasi D-dimer dalam cairan *bronchoalveolar lavage*, dengan nilai yang jauh lebih tinggi pada pasien TB dengan efusi pleura dibandingkan dengan non-TB, menandakan perbedaan signifikan. Korelasi D-dimer BAL dengan LDH BAL: Menunjukkan korelasi Pearson antara dua *biomarker*, koefisien korelasi  $r = 0,512$  menandakan hubungan positif moderat dan signifikan secara statistik ( $p = 0,008$ ) pada kelompok TB. Ini menunjukkan bahwa peningkatan D-dimer BAL terkait dengan peningkatan LDH BAL dalam konteks TB paru.

## HASIL PENELITIAN



Sampel cairan BAL dikumpulkan dan disimpan dalam wadah natrium sitrat ter-buffer 3,2% dan disentrifugasi pada 2.000 g selama 15 menit dalam 4 jam setelah pengumpulan sampel. Pemeriksaan biokimia dan D-dimer juga dilakukan pada sampel darah vena.

Tingkat D-dimer plasma dan cairan BAL diukur menggunakan *assay imunonephelometry* (teknik mengukur konsentrasi protein plasma darah ataupun BAL) dilakukan bekerjasama dengan salah satu klinik. Dilakukan pengenceran 1:100 sebelum *assay*. Juga diukur tingkat protein serum, laktat dehidrogenase (LDH), glukosa BAL, protein, dan LDH. Semua penilaian sampel dilakukan di laboratorium, sebuah institusi yang memenuhi semua standar akreditasi. Penilaian laboratorium dilakukan secara *blind* terhadap etiologi komplikasi pernapasan. Persetujuan terinformasi tertulis diperoleh dari semua peserta.

### Hasil

Nilai-nilai dinyatakan sebagai rata-rata  $\pm$  SD. Perbedaan dalam data dibandingkan dengan uji t, nilai ambang batas D-dimer dalam menentukan tuberkulosis paru (TB) dari kondisi non-TB diperkirakan dengan analisis *receiver operating characteristic* (ROC). Untuk setiap kurva ROC, nilai parameter jumlah spesifisitas dan sensitivitas maksimal ditentukan sebagai titik potong optimal. Evaluasi statistik menggunakan perangkat lunak SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, AS). Nilai  $p < 0,05$  dianggap signifikan secara statistik.

Konsentrasi D-dimer dalam cairan BAL pasien TB ( $1041,97 \pm 97,68$  mg/L FEU) signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa TB ( $282,00 \pm 22,58$  mg/L FEU) ( $p < 0,05$ ) (**Gambar 1**). Parameter lain seperti nilai D-dimer plasma, menunjukkan perbedaan yang jelas antara sampel TB dan pasien komplikasi pernapasan ( $p < 0,05$ ). Selain itu, koefisien korelasi Pearson juga menunjukkan asosiasi signifikan antara konsentrasi D-dimer cairan BAL dan tingkat LDH BAL ( $r = 0,512$ ;  $p = 0,008$ ) (**Gambar 2**). *equivalent units*. D-dimer BAL (mg/L FEU): Menunjukkan konsentrasi D-dimer dalam cairan *bronchoalveolar lavage*, dengan nilai yang jauh lebih tinggi pada pasien TB dengan efusi pleura dibandingkan dengan non-TB, menandakan perbedaan signifikan. Korelasi D-dimer BAL dengan LDH BAL: Menunjukkan korelasi Pearson antara dua *biomarker*,

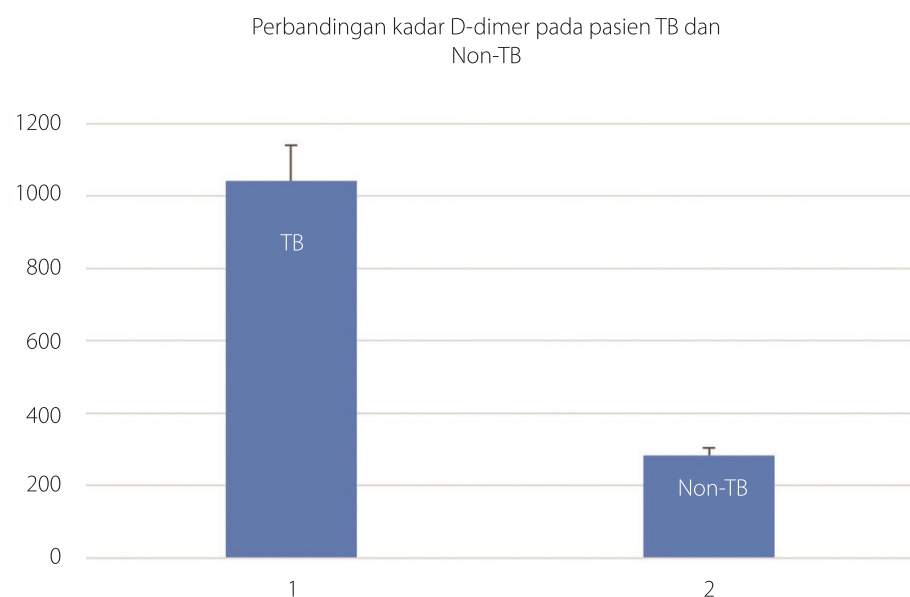
koefisien korelasi  $r = 0,512$  menandakan hubungan positif moderat dan signifikan secara statistik ( $p = 0,008$ ) pada kelompok TB. Ini menunjukkan bahwa peningkatan D-dimer BAL terkait dengan peningkatan LDH BAL dalam konteks TB paru.

Dalam upaya mengukur signifikansi diagnostik serta sensitivitas dan spesifisitas terbaik tingkat D-dimer untuk TB, ditarik sebuah kurva

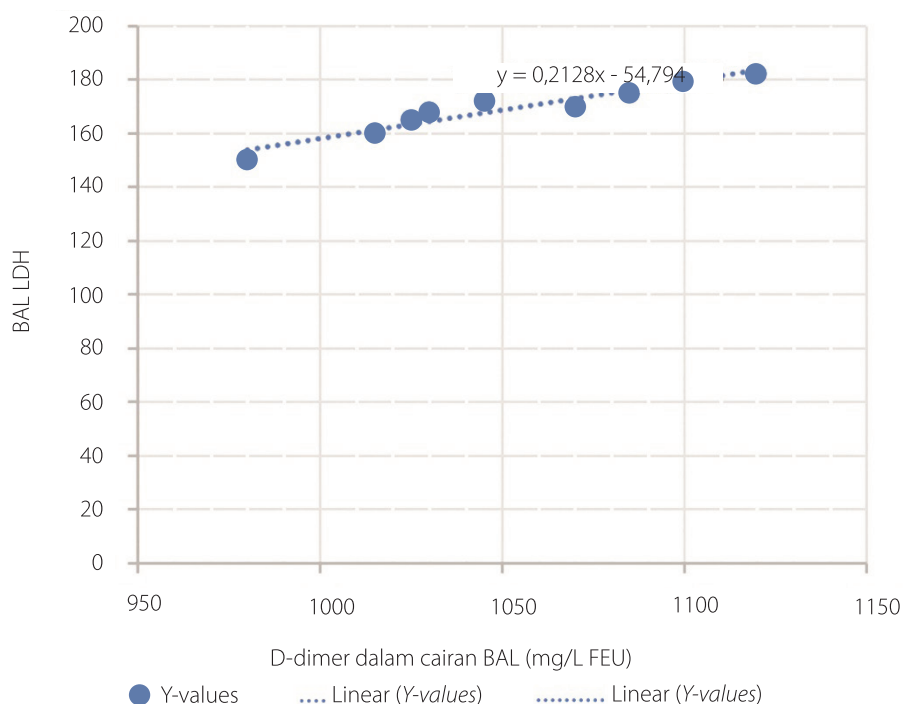
ROC. Area di bawah kurva ROC (AUC) untuk D-dimer membedakan kasus TB dari non-TB adalah 0,913 (interval kepercayaan 95%: 0,862-0,964;  $p < 0,05$ ) (**Gambar 3**). Nilai ambang batas 598,2 mg/L FEU menghasilkan sensitivitas dan spesifisitas sebesar 82,56% dan 83,72% pada masing-masing kelompok sampel.

Interpretasi hasil analisis ROC:

1. Titik potong optimal: Titik tempat



**Gambar 1.** Kadar D-dimer pada pasien TB dan non-TB.





sensitivitas dan spesifisitas maksimum diidentifikasi sebagai titik potong optimal untuk membedakan antara pasien TB dan non-TB.

2. Area di bawah kurva (AUC): AUC mencerminkan kemampuan tes atau *biomarker* untuk membedakan antara pasien TB dan non-TB. Nilai AUC lebih tinggi menunjukkan akurasi diagnostik lebih baik.

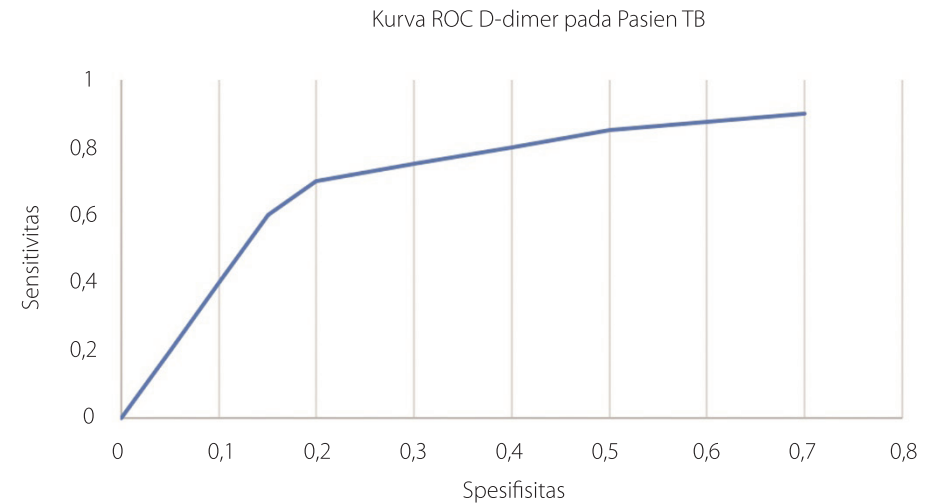
Potensi penggunaan D-dimer pleura sebagai *biomarker* TB menunjukkan nilai AUC yang signifikan dan titik potong optimal yang dapat membedakan antara pasien TB dan non-TB dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi. Maka, D-dimer pleura dapat dianggap sebagai *biomarker* baru potensial untuk diagnosis tuberkulosis paru.

### Diskusi

Diagnosis TB masih menjadi perdebatan. Metode diagnostik sebelumnya seperti tes basil tahan asam (BTA) atau biakan *M. tuberculosis* dari cairan pleura sering positif palsu pada kurang lebih setengah kasus.<sup>8-13</sup> Evaluasi histopatologi jaringan biopsi pleura saat ini dianggap *gold standard* diagnosis TB, tingkat kepercayaan diagnostik serupa ditunjukkan dari biopsi pleura torakoskopi.<sup>9</sup> Namun, metode diagnostik invasif ini tidak tersedia secara global dan dapat meningkatkan risiko komplikasi serta tingkat mortalitas.<sup>13-14</sup> *Biomarker* seperti adenosin deaminase dan interferon- $\gamma$  memiliki variabilitas diagnostik di berbagai populasi serta terus diperdebatkan efektivitasnya.<sup>6,14-18</sup> Latar belakang ini menekankan perlunya deteksi *biomarker* baru yang dapat diandalkan untuk diagnosis TB. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi nilai diagnostik tingkat D-dimer cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL) pada kasus yang didiagnosis tuberkulosis paru (TB).

Pasien TB tercatat memiliki konsentrasi D-dimer BAL lebih tinggi dibandingkan pasien gangguan pernapasan lainnya; dapat disimpulkan bahwa D-dimer dapat berfungsi sebagai *biomarker* yang efektif untuk TB dengan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing sebesar 82,56% dan 83,72%.

Tingkat D-dimer cukup tinggi dalam cairan BAL pasien TB seperti yang ditunjukkan oleh penelitian ini, menunjukkan aktivitas



**Gambar 3.** Kurva ROC untuk D-dimer pada pasien terdiagnosis TB.

fibrinolitik yang meningkat. D-dimer adalah indikator fibrin yang terhubung secara silang dengan plasmin; sehingga mewakili *biomarker* spesifik fibrinolisis disertai proses koagulasi yang sedang berlangsung. Studi menunjukkan bahwa efusi dengan sifat inflamasi, misalnya pada TB, meningkatkan koagulasi, sehingga mengarah pada aktivasi sistem fibrinolitik dan kemudian peningkatan tingkat produk degradasi fibrin, termasuk D-dimer.<sup>10,19-20</sup> Proses inflamasi pleura pada TB dapat menyebabkan cedera pleura dengan aktivasi koagulasi, mengakibatkan peningkatan aktivitas fibrinolitik yang termanifestasi sebagai peningkatan tingkat D-dimer BAL. Pada saat yang sama, D-dimer memicu pelepasan mediator inflamasi, seperti IL-1 dan IL-6, yang lebih meningkatkan respons inflamasi pada penyakit seperti aterosklerosis.<sup>11</sup>

Studi sebelumnya juga mendapatkan bahwa tingkat D-dimer secara signifikan lebih tinggi pada pasien pleuritis tuberkulosis dibandingkan pasien efusi ganas.<sup>12,21</sup> Riset juga menemukan peningkatan tingkat D-dimer di antara pasien TB, berbeda dengan pasien yang didiagnosis gagal jantung, empiema, atau kanker.<sup>7,13</sup> Pada penelitian ini nilai AUC sebesar 0,913 menunjukkan bahwa D-dimer BAL bisa menjadi *biomarker* penting untuk TB. Studi lain mengungkapkan tingkat D-dimer meningkat pada kasus efusi pleura ganas, mengindikasikan D-dimer sebagai *biomarker* pengganti untuk deteksi adanya proses patologis seperti pembekuan darah

dan inflamasi yang berlebihan.<sup>14-15</sup> Penelitian ini dengan 32 pasien TB, mendukung fakta bahwa D-dimer BAL secara efektif membedakan TB dari komplikasi pernapasan lainnya. Respons inflamasi meningkat yang diinduksi TB menjelaskan tingkat D-dimer yang meningkat dalam TB. Ketika tubuh terkena infeksi seperti tuberkulosis paru, sistem kekebalan tubuh merespons dengan memicu peradangan sebagai usaha untuk melawan infeksi dan memulihkan kesehatan. Dalam konteks tuberkulosis paru, sel-sel pernapasan dan sel-sel kekebalan tubuh di paru bereaksi terhadap keberadaan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dengan melepaskan berbagai mediator peradangan seperti sitokin dan faktor pertumbuhan.

Respons peradangan yang kuat ini dapat memicu berbagai perubahan dalam tubuh, termasuk aktivasi sistem pembekuan darah. Sistem pembekuan darah diaktifkan sebagai bagian dari respons kekebalan tubuh untuk membantu membatasi infeksi, mencegah penyebaran bakteri, dan memperkuat respons kekebalan tubuh. Salah satu hasil dari aktivasi sistem pembekuan adalah peningkatan produksi D-dimer. D-dimer adalah produk dari pemecahan fibrin, protein yang terlibat dalam pembentukan bekuan darah, yang dilepaskan ke dalam aliran darah saat fibrin diuraikan oleh enzim fibrinolitik seperti plasmin.<sup>4</sup>

Pada tuberkulosis paru, respons peradangan yang kuat dapat menyebabkan aktivasi sistem pembekuan, yang pada gilirannya



meningkatkan kadar D-dimer dalam darah. Peningkatan kadar D-dimer ini mencerminkan aktivitas pembekuan berlebihan sebagai respons terhadap peradangan. Namun, masih menjadi tantangan untuk membedakan antara tuberkulosis paru dan penyakit lain yang juga menyebabkan peningkatan kadar D-dimer, seperti kanker.<sup>4</sup>

Peningkatan kadar D-dimer pada tuberkulosis paru tidak hanya mencerminkan aktivitas pembekuan yang meningkat tetapi juga respons peradangan yang kuat, sehingga penting untuk mempertimbangkan faktor peradangan dalam menginterpretasikan hasil pengukuran D-dimer dalam konteks tuberkulosis paru.<sup>4</sup>

Infeksi HIV dapat memengaruhi jalannya penyakit TB dan respons terhadap pengobatan. HIV menyebabkan penurunan imunitas yang membuat tubuh lebih rentan terhadap infeksi seperti TB, dan juga dapat memengaruhi manifestasi klinis TB. HIV dapat meningkatkan inflamasi dan koagulopati, sehingga memengaruhi tingkat D-dimer. Pasien TB dan HIV positif mungkin memiliki tingkat D-dimer yang lebih tinggi karena aktivitas koagulasi yang lebih besar dan peradangan yang berkepanjangan.<sup>4,22-23</sup>

Penelitian ini memiliki keterbatasan. Yang pertama adalah jumlah pasien yang relatif kecil. Selain itu, karena ini adalah studi observasional, pemahaman mendalam

bagaimana *M. tuberculosis* mencapai pleura sulit dijelaskan. Apakah pleura memiliki sistem fibrinolitik lokalnya sendiri atau efek D-dimer pada respons imun dan inflamasi pleura belum dapat ditetapkan. Penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan kompleks diperlukan untuk validasi temuan ini.

### Simpulan

Pada penelitian ini tingkat D-dimer pleura pada pasien TB ditemukan lebih tinggi daripada pasien non-TB. Hal ini mungkin menandakan bahwa D-dimer pleura bisa menjadi *biomarker* baru untuk diagnosis TB.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Yadav J, Verma S, Chaudhary D, Jaiwal PK, Jaiwal R. Tuberculosis: Current status, diagnosis, treatment and development of novel vaccines. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019;20(6):446-58. DOI: 10.2174/1389201020666190430114121.
2. Bansal R, Sharma D, Singh R. Tuberculosis and its treatment: An overview. *Mini Rev Med Chem*. 2018;18(1):58-71. DOI: 10.2174/1389557516666160823160010.
3. Dentan C, Epaulard O, Seynaeve D, Genty C, Bosson JL. Active tuberculosis and venous thromboembolism: Association according to international classification of diseases, ninth revision hospital discharge diagnosis codes. *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):495-501. DOI: 10.1093/cid/cit780.
4. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: Current concepts and future prospects. *Blood* 2009;113(13):2878-87. DOI: 10.1182/blood-2008-06-165845.
5. Prihatni D, Supriatin L, Suraya N, Andriyoko B. The Correlation between Interleukin-6 and D-dimer in Severe and Critical COVID-19 Patients. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2024;31(1):44-49. DOI: <https://www.doi.org/10.24293/ijcpml.v31i1.2263>.
6. Cudahy PGT, Warren JL, Cohen T, Wilson D. Trends in c-reactive protein, d-dimer, and fibrinogen during therapy for HIV-Associated multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;99(5):1336-41. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0322.
7. Li X, Qin Y, Ye W, Chen X, Sun D, Guo X, et al. Diagnostic performance of D-dimer in predicting pulmonary embolism in tuberculous pleural effusion patients. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):177. DOI: 10.1186/s12890-021-01546-y.
8. Schaaf HS, Zumla A. Tuberculosis: A comprehensive clinical reference. Saunders Elsevier; 2009.
9. Amer S, El Hefnawy A, Abdel Wahab N, Okasha H, Baz A. Evaluation of different laboratory methods for rapid diagnosis of tuberculous pleurisy. *Int J Mycobacteriol*. 2016;5(4):437-45. DOI: 10.1016/j.ijmyco.2016.07.001.
10. Luies L, du Preez I. The echo of pulmonary tuberculosis: Mechanisms of clinical symptoms and other disease-induced systemic complications. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(4):e00036-20. DOI: 10.1128/CMR.00036-20.
11. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and inflammation: Insights from the theory of general pathological processes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7910. DOI: 10.3390/ijms24097910.
12. Akkök B, Yurt S, Yiğitbaş BA, Uzun H, Koşar F. Pleural effusion and plasma levels of fibrinolytic parameters in tuberculosis pleurisy and contribution to the diagnosis. *Eurasian J Pulmonol*. 2014;16:84-8. DOI: <https://dx.doi.org/10.5152/ejp.2014.15010>.
13. Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003;31(4):S213-20. DOI: 10.1097/01.CCM.0000057846.21303.AB.
14. Matveychuk A, Rashid G, Fridman Z, Guber A, Shitrit D. Pleural ELFA D-dimer assay: A surrogate marker for malignant pleural effusion. *Thromb Res*. 2012;129(5):648-51. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.07.036.
15. Ali A, Waris A, Khan MA, Asim M, Khan AU, Khan S, et al. Recent advancement, immune responses, and mechanism of action of various vaccines against intracellular bacterial infections. *Life Sci*. 2023;314:121332. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.121332.
16. Baidara P. Host-directed therapies to combat tuberculosis and associated non-communicable diseases. *Microb Pathog*. 2019;130:156-68. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.03.003.
17. D'Asti E, Meehan B, Rak J. Studies on the Tumor Vasculature and Coagulant Microenvironment. *Methods Mol Biol*. 2016;1458:39-58. DOI: 10.1007/978-1-4939-3801-8\_4



## HASIL PENELITIAN

18. Ducati RG, Ruffino-Netto A, Basso LA, Santos DS. The resumption of consumption: A review on tuberculosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2006;101(7):697-714. DOI: 10.1590/s0074-02762006000700001.
19. Kanipe C, Palmer MV. *Mycobacterium bovis* and you: A comprehensive look at the bacteria, its similarities to *Mycobacterium tuberculosis*, and its relationship with human disease. *Tuberculosis* 2020;125:102006. DOI: 10.1016/j.tube.2020.102006.
20. Mir MA, Mir B, Kumawat M, Alkhanani M, Jan U. Manipulation and exploitation of host immune system by pathogenic *Mycobacterium tuberculosis* for its advantage. *Future Microbiol.* 2022;17:1171-98. DOI: 10.2217/fmb-2022-0026.
21. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2020.* Geneva: WHO; 2020.
22. Eze TO, Nwadinigwe FC, Ameh GM. Treatment outcome of tuberculosis cases and HIV co-infected patients. A retrospective study at a federal medical centre of North Central Nigeria. *J Epidemiol Kes Komunitas.* 2023;8(1):6-13. DOI: <https://doi.org/10.14710/jekk.v8i1.17221>.
23. Lelisho ME, Wotale TW, Tareke SA, Alemu BD, Hassen SS, Yemane DM, et al. Survival rate and predictors of mortality among TB/HIV coinfecting adult patients: Retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2022;12(1):18360. DOI: 10.1038/s41598-022-23316-4.