



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Hubungan D-dimer dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19



CrossMark

Kadek Anggiswari Pradnya Angela<sup>1\*</sup>, I Made Duwi Sumohadi<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Introduction:** Inflammation response and endothelial damage caused by COVID-19 resulting coagulopathy by increased D-dimer level. High D-dimer can predict COVID-19 severity. This research conducted to know the correlation, risk, and prediction of severe COVID-19 infection in patients with high D-dimer levels.

**Method:** Cross-sectional with bivariate and multivariate logistic regression analysis was conducted. Samples are  $\geq 18$  years old with COVID-19 hospitalized in Tabanan regional hospital during October 2021- March 2022. Data collected from medical records. Patients with chronic liver disease, congestive heart disease, malignancy, post-surgery, pregnancy, and deep vein thrombosis are excluded. COVID-19 severity criterias are based on COVID-19 management protocol.

**Result:** Of 84 patients, 63.1% males and 58.3%  $\geq 60$  years old. Mean D-dimer level in severe COVID-19

patients are 3,256.06 ng/ml, and 1,543.02 ng/ml in non-severe ( $p = 0.014$ , CI 95%: 435.568–2,990.51). Cut-off point of D-dimer level is 788.5 ng/ml, with 71.9% sensitivity and 69.2% specificity on the receiver operating characteristics curve. A significant correlation is found between D-dimer level above cut-off and COVID-19 infection severity (OR 5.75, CI 95%: 2.18-15.16,  $p = 0.001$ ). Correlation is still significant after variables age  $\geq 60$  years old and DM comorbidity adjusted (OR 5.32, CI 95%: 1,922-14,729,  $p = 0.001$ ). Probability of severe COVID-19 infection in patients  $\geq 60$  years old with D-dimer level  $> 788.5$  ng/ml and has DM comorbidity is 83.24%.

**Conclusion:** COVID-19 infection severity correlates with increased D-dimer levels with risk more than 5 times after variables age  $\geq 60$  years old and DM comorbidity adjusted, with moderate categorized prediction accuracy.

**Keywords:** D-dimer, severe COVID-19, Prediction.

**Cite This Article:** Angela, K.A.P., Sumohadi, I.M.D. 2022. Hubungan D-dimer dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19. *Intisari Sains Medis* 13(2): 393-398. DOI: [10.15562/ism.v13i2.1412](https://doi.org/10.15562/ism.v13i2.1412)

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Respon inflamasi dan kerusakan endotel akibat COVID-19 menyebabkan terjadinya koagulopati, ditandai dengan peningkatan kadar D-dimer. D-dimer tinggi diperkirakan dapat memprediksi keparahan COVID-19. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan, besar risiko, dan prediksi terjadinya infeksi COVID-19 berat pada penderita D-dimer tinggi.

**Metode Penelitian:** Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* dengan analisis bivariat *chi-square* dan regresi logistik multivariat. Sampel adalah penderita  $\geq 18$  tahun dengan COVID-19 yang dirawat di RSUD Tabanan periode Oktober 2021-Maret 2022. Data diambil dari rekam medik. Penderita penyakit hati kronik, penyakit jantung kongestif, keganasan, paska pembedahan, hamil, dan *deep vein thrombosis* dieksklusi. Kriteria keparahan COVID-19 menggunakan buku pedoman protokol tatalaksana COVID-19.

**Hasil Penelitian:** Dari 84 penderita memenuhi kriteria, 63,1% laki-laki, 58,3% umur  $\geq 60$  tahun. Rata-rata kadar D-dimer pada infeksi COVID-19 berat 3.256,06 ng/ml dan 1.543,02 ng/ml pada infeksi COVID-19 tidak berat ( $p = 0,014$ , IK 95 %: 435,568 – 2.990,51). Nilai *cut off* kadar D-dimer didapatkan 788,5 ng/ml dengan sensitivitas 71,9%, spesifisitas 69,2% pada *receiver operating characteristics curve*. Didapatkan hubungan bermakna D-dimer diatas *cut off* dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19 (OR 5,75, IK 95%: 2,18-15,16,  $p = 0,001$ ) Hubungan ini tetap bermakna setelah diperhitungkan faktor usia  $\geq 60$  tahun dan komorbid DM (OR 5,32, IK 95%: 1.922-14.729,  $p = 0,001$ ). Probabilitas terjadinya infeksi COVID-19 berat pada penderita usia  $\geq 60$  tahun dengan D-dimer  $> 788,5$  ng/ml dan komorbid DM adalah 83,24%.

<sup>1</sup>Dokter Magang KSM Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Daerah Tabanan, Bali, Indonesia;

<sup>2</sup>Divisi Hemato-Onkologi Medik, KSM Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Daerah Tabanan, Bali, Indonesia;

\*Korespondensi:

Kadek Anggiswari Pradnya Angela;  
Dokter Magang KSM Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Daerah Tabanan, Bali, Indonesia;  
[anggiswari pradnya@yahoo.com](mailto:anggiswari pradnya@yahoo.com)

Diterima: 11-05-2022  
Disetujui: 18-07-2022  
Diterbitkan: 01-08-2022

**Simpulan:** Keparahan infeksi COVID-19 berhubungan dengan peningkatan kadar D-dimer dengan risiko lebih dari lima kali setelah diperhitungkan faktor usia dan komorbid DM dengan akurasi prediksi kategori sedang.

**Kata kunci:** D-dimer, COVID-19 berat, Prediksi.

**Sitasi Artikel ini:** Angela, K.A.P., Sumohadi, I.M.D. 2022. Hubungan D-dimer dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19. *Intisari Sains Medis* 13(2): 393-398. DOI: 10.15562/ism.v13i2.1412

## PENDAHULUAN

Infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) menyebabkan *Coronavirus disease* 2019 atau yang lebih dikenal dengan COVID-19, dengan mortalitas 11,5-13% pada pasien rawat inap.<sup>1</sup> Kasus COVID-19 meningkat dengan sangat cepat dan segera menjadi pandemik, dengan kasus pertama di Indonesia dilaporkan pada tanggal 25 Maret 2020.<sup>2</sup> Masa inkubasi SARS-CoV-2 diketahui sekitar 2-14 hari.<sup>3</sup> Pasien dengan gejala berat COVID-19 dapat mengalami perburukan dan risiko terjadinya *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), syok septik, asidosis metabolik, badai sitokin, serta koagulopati, termasuk *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), hingga kematian. Beberapa faktor seperti usia tua, komorbiditas, dan peningkatan kadar D-dimer juga dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pasien rawat inap.<sup>4</sup> Insiden terjadinya komplikasi trombotik pada pasien COVID-19 adalah sekitar 16-69%, yang dapat disebabkan oleh respon inflamasi dan kerusakan endotel akibat COVID-19 yang menyebabkan terjadinya koagulopati, ditandai dengan peningkatan kadar fibrinogen dan D-dimer.<sup>1</sup>

Kadar D-dimer dapat meningkat pada kondisi hamil, inflamasi, keganasan, dan operasi. Kadar D-dimer meningkat seiring dengan usia tua. Kadar D-dimer dan fibrinogen akan meningkat pada fase primer infeksi COVID-19.<sup>5</sup> Kadar D-dimer yang tinggi diperkirakan dapat memprediksi keparahan COVID-19, komplikasi paru-paru, dan kejadian tromboemboli, sehingga kadar D-dimer dapat digunakan untuk diagnosis dan terapi secara dini guna mengurangi morbiditas dan mortalitas.<sup>3</sup> Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar D-dimer dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19, mengetahui besar risiko terjadinya infeksi berat

COVID-19 pada penderita dengan kadar D-dimer tinggi, serta mengetahui prediksi terjadinya infeksi berat COVID-19 pada penderita dengan kadar D-dimer tinggi.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik yang dilakukan secara *cross-sectional*. Data yang terkumpul dianalisis dengan analisis bivariat *chi-square* dan multivariat regresi logistik menggunakan program SPSS 26. Populasi target adalah semua penderita dewasa ( $\geq 18$  tahun) terinfeksi COVID-19 yang dirawat di ruang isolasi RSUD Tabanan. Sedangkan populasi terjangkau adalah semua pasien dewasa ( $\geq 18$  tahun) terinfeksi COVID-19 yang dirawat di ruang isolasi RSUD Tabanan dalam periode bulan Oktober tahun 2021 hingga bulan Maret tahun 2022. Sebagai sampel adalah semua populasi terjangkau yang dilakukan pemeriksaan kadar D-dimer. Data diambil dari rekam medik penderita. Penderita yang disertai dengan penyakit hati kronik, penyakit jantung kongestif, keganasan, paska pembedahan, hamil, dan *deep vein thrombosis* (DVT) dikeluarkan dari penelitian.

Sebagai variabel tergantung adalah tingkat keparahan COVID-19, sedangkan variabel bebas adalah kadar D-dimer. Beberapa variabel bebas lain yang berpengaruh diperhitungkan pada regresi logistik, seperti variabel jenis kelamin, usia tua, *Cycle Threshold-value* (CT-value), komorbid diabetes melitus (DM), komorbid hipertensi, dan status vaksinasi. Kadar vitamin D tidak diperiksa pada penelitian ini. Tingkat keparahan infeksi COVID-19 dibedakan atas infeksi COVID-19 berat dan tidak berat. Infeksi COVID-19 dipastikan dengan pemeriksaan *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) dari swab nasofaring dan/atau orofaring.

Disebut infeksi COVID-19 berat bila didapatkan tanda klinis pneumonia, disertai satu dari kriteria frekuensi napas  $> 30x$ /menit, saturasi oksigen  $< 93\%$  udara ruangan, distress pernapasan berat,  $PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg, dan/atau infiltrat pada  $> 50\%$  lapang paru dalam 24-48 jam atau terjadinya kondisi kritis berupa ARDS, syok septik, dan memerlukan alat penunjang hidup.<sup>4,6</sup> Disebut usia tua adalah penderita dengan umur  $\geq 60$  tahun. CT-value dibedakan menjadi di atas  $\geq cut-off$  dan  $< cut-off$ . Disebut dengan komorbid DM adalah penderita dengan riwayat DM atau didapatkan dua dari kadar gula darah sewaktu  $> 200$  mg/dl, kadar gula darah puasa  $> 126$  mg/dl, kadar gula darah 2 jam setelah makan  $> 200$  mg/dl dan HbA1C  $> 6,5$ . Disebut dengan komorbid hipertensi bila penderita dengan riwayat hipertensi atau didapatkan tekanan darahnya  $\geq 140/90$  mmHg dalam 3 kali pengukuran. Status vaksinasi dibedakan menjadi dengan vaksinasi (satu atau dua kali) dan tanpa vaksinasi.

## HASIL PENELITIAN

Dari 187 penderita COVID-19 yang dirawat selama periode bulan Oktober tahun 2021 hingga bulan Maret tahun 2022, didapatkan sebanyak 84 penderita yang memenuhi kriteria penelitian. Sebanyak 63,1% adalah laki-laki dan 36,9% perempuan. Rentang usia penderita 25 hingga 92 tahun. Gambaran karakteristik penderita tampak pada [Tabel 1](#).

Kadar D-dimer didapatkan pada rentang 124 ng/ml hingga  $> 10.000$  ng/ml. Rata-rata kadar D-dimer pada penderita dengan infeksi COVID-19 berat adalah 3.256,06 ng/ml berbanding 1.543,02 ng/ml pada kelompok penderita infeksi COVID-19 tidak berat ( $p = 0,014$ , Interval Kepercayaan (IK) 95%: 435,568–2.990,51). Nilai *cut off* kadar D-dimer sebagai batas penentuan kategori D-dimer,

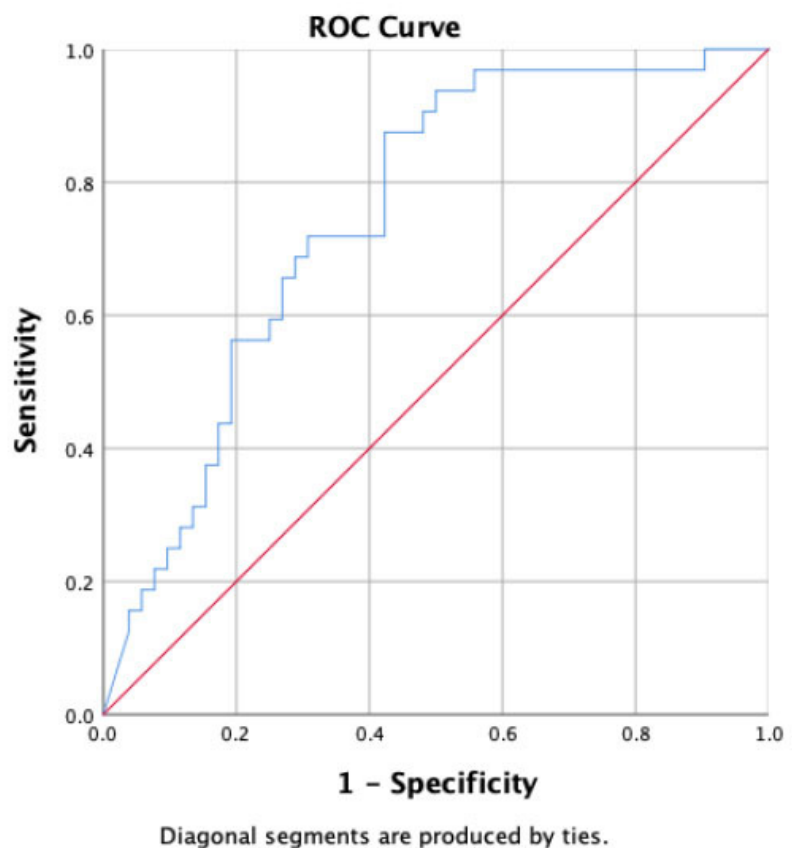
**Tabel 1.** Karakteristik penderita.

No	Variabel	COVID-19 Berat	COVID-19 Tidak Berat	P
1	Umur (tahun)	66,72 ± 14,53	60,00 ± 15,50	0,831
2	Jenis kelamin			
	Laki-laki	19 (59,37%)	34 (65,38%)	
	Perempuan	13 (40,63%)	18 (34,62%)	
3	Kematian	18 (81,81%)	4 (18,18%)	<b>0,001</b>
4	Onset gejala klinis (hari)	2,53 ± 2,18	2,96 ± 3,12	0,265
5	Tekanan darah sistolik (mmHg)	115,97 ± 24,94	121,92 ± 28,84	0,899
6	Tekanan darah diastolik (mmHg)	73,58 ± 14,97	77,45 ± 17,96	0,933
7	Nadi (x/menit)	95,69 ± 19,36	95,13 ± 18,30	0,531
8	Respirasi (x/menit)	27,19 ± 5,15	21,38 ± 2,89	0,054
9	Temperatur aksila (°C)	36,98 ± 0,98	37,04 ± 1,05	0,566
10	Saturasi oksigen (%)	83,81 ± 11,05	97,37 ± 1,72	<b>0,001</b>
11	D-dimer (ng/ml FEU)	3256,06 ± 406,52	1453,02 ± 3465,93	<b>0,014</b>
12	CT-value (siklus)	21,78 ± 4,35	21,08 ± 4,26	0,851
13	Hemoglobin (g/dL)	11,99 ± 2,84	12,23 ± 2,41	0,461
14	Leukosit (10 <sup>3</sup> /uL)	11,12 ± 7,81	9,40 ± 6,15	0,338
15	Trombosit (10 <sup>3</sup> /uL)	190,66 ± 117,42	220,13 ± 127,67	0,513
16	NLR ( <i>Neutrophile Lymphocyte Ratio</i> )	10,97 ± 9,69	6,27 ± 5,01	<b>0,001</b>
17	SGOT (U/L)	60,69 ± 54,52	46,02 ± 48,95	0,409
18	SGPT (U/L)	40,21 ± 41,87	29,11 ± 27,84	0,025
19	BUN (mg/dL)	33,52 ± 27,82	22,78 ± 18,14	0,054
20	Serum kreatinin (mg/dL)	2,53 ± 3,86	1,92 ± 2,58	0,182
21	Gula darah sewaktu (mg/dL)	146,53 ± 81,26	139,08 ± 102,48	0,550

ditentukan dengan *receiver operating characteristics (ROC) curve*. Pada nilai *Area Under the Curve (AUC)* 0,751, dengan sensitivitas 71,9% dan spesifisitas 69,2%, didapatkan *cut-off* kadar D-dimer 788,5 ng/ml sebagai pembagi kelompok sampel menjadi kelompok dengan kadar D-dimer tinggi (> 788,5 ng/ml) dan kadar D-dimer rendah (≤ 788,5 ng/ml) seperti tampak pada **Gambar 1**.

Didapatkan hubungan bermakna D-dimer dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19. Sebanyak 23 penderita dengan kadar D-dimer tinggi (> 788,5 ng/ml) didapatkan dengan infeksi COVID-19 berat, dan hanya 9 penderita dengan kadar D-dimer rendah (≤ 788,5 ng/ml) didapatkan dengan infeksi COVID-19 berat. Analisis *chi-square* menunjukkan  $p < 0,001$ , *odds ratio (OR) unadjusted* 5,75 dan IK 95% tidak meliputi angka satu seperti tampak pada **Tabel 2**.

Untuk mengontrol pengaruh beberapa variabel terhadap hubungan D-dimer dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19 ini, dilakukan analisis regresi logistik dengan memasukkan variabel yang mempunyai nilai  $p < 0,05$  pada analisis bivariatnya, seperti tampak pada **Tabel 3**.



**Gambar 1.** Receiver Operating Characteristics curve (ROC) untuk penentuan *cut-off* kadar D-dimer (*area under the curve* 0,751  $p = 0,001$ ).

**Tabel 2.** Hubungan D-Dimer dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19.

		Infeksi COVID-19		Total
		Berat	Tidak Berat	
Kadar D-dimer	Tinggi > 788,5 ng/ml	23 59%	16 41%	39 100%
	Rendah ≤ 788,5 ng/ml	9 20%	36 80%	45 100%
<b>Total</b>		32 38,1%	52 61,9%	84 100%

\*  $X^2 = 13.457$ ; OR = 5,75; IK 95% = 2,18 – 15,16; p = 0,001

**Tabel 3.** Analisis bivariat beberapa variabel lain pada hubungan kadar D-dimer dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19.

Variabel	Kategori	Infeksi COVID-19		Infeksi COVID-19		p	OR	IK 95%	
		Berat		Tidak Berat				Min	Maks
		n	%	n	%				
Jenis kelamin	Laki-laki	19	35,8	34	64,2	0.579	0,774	0.312	1.918
	Perempuan	13	41,9	18	58,1				
Usia	≥ 60 tahun	22	44,9	27	55,1	0.129	2,037	0.808	5.135
	< 60 tahun	10	28,6	25	71,4				
CT-Value	< 18.5	8	33,3	16	66,7	0.570	0,750	0.278	2.026
	≥ 18.5	24	40	36	60				
Kororbid DM	Ya	13	65	7	35	0.005	4,398	1.518	12.745
	Tidak	19	29,7	45	70,3				
Kororbid hipertensi	Ya	11	45,8	13	54,2	0.356	1,571	0.600	4.114
	Tidak	21	35	39	65				
Status vaksinasi	Tidak vaksin	16	37,2	27	62,8	0.864	0,926	0.384	2.234
	Dengan vaksin	16	39	25	61				

**Tabel 4.** Analisis multivariat hubungan kadar D-dimer dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19 setelah dikontrol dengan variabel usia dan komorbid DM.

Variabel	Koefisien regresi	p	OR	IK 95%	
				Min	Maks
Usia tua	0.582	0,270	1,790	0,636	5.036
Kadar D-dimer	1.672	0,001	5,321	1.922	14.729
Komorbid DM	1.396	0,020	4,041	1.252	13.043
Konstanta	-2.047	0,000	0,129		

Tampak variabel yang mempunyai nilai  $p < 0,25$  yang perlu diperhitungkan pengaruhnya lewat analisis regresi logistik adalah variabel usia dan komorbid DM. Pada analisis regresi logistik untuk mengontrol pengaruh variabel usia tua dan komorbid DM terhadap hubungan kadar D-dimer dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19, didapatkan hubungan kadar D-dimer dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19 tetap bermakna ( $p = 0,001$ ) dengan OR sebesar 5,321 seperti tampak pada Tabel 4.

Berdasarkan data analisis regresi logistik diatas, dapat dihitung prediksi terjadinya infeksi COVID-19 berat pada

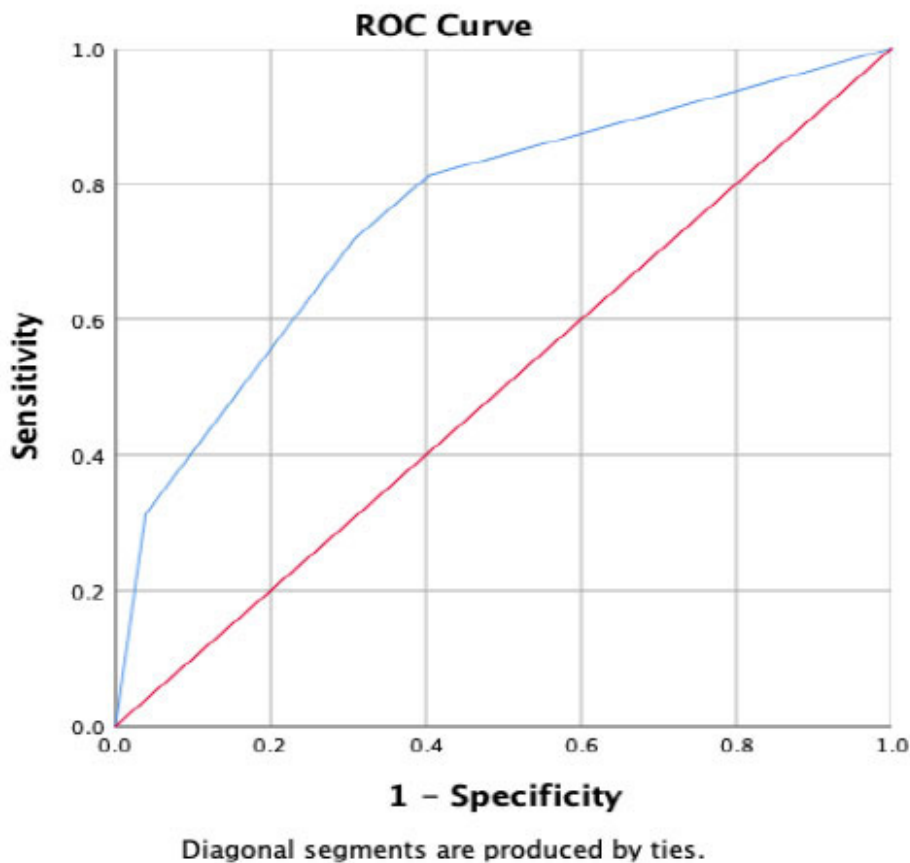
penderita usia tua umur  $\geq 60$  tahun dengan kadar D-dimer tinggi  $> 788,5$  ng/ml dan disertai komorbid DM, dengan rumus probabilitas  $p = 1/(1 + \exp(-y))$  dimana  $p$  adalah probabilitas terjadinya infeksi COVID-19 kategori berat,  $y$  adalah konstanta ditambah nilai koefisien variabel usia tua dan koefisien komorbid DM dikalikan nilai variabel bebas dari variabel usia tua dan komorbid DM. Dari rumus tersebut maka prediksi terjadinya infeksi COVID-19 berat pada penderita usia tua dengan kadar D-dimer tinggi disertai komorbid DM adalah  $p = 1/(1 + \exp(-(-2.047 + 0,582 \times 1 + 1.672 \times 1 + 1.396 \times 1))) = 1/1.2019 = 83,24\%$ . Hal ini

menunjukkan, probabilitas terjadinya infeksi COVID-19 berat pada penderita usia  $\geq 60$  tahun dengan kadar D-dimer  $> 788,5$  ng/ml yang disertai komorbid DM adalah sebesar 83,24%. Kualitas persamaan probabilitas diatas termasuk kualitas sedang dengan AUC 75,9% seperti tampak pada Gambar 2.

## DISKUSI

COVID-19 diketahui dapat terjadi pada segala kelompok usia, dari anak-anak hingga lanjut usia (lansia). Infeksi COVID-19 pada lansia umumnya lebih bergejala karena respon imun mulai menurun disertai adanya komorbid, sehingga lebih sering datang ke pusat pelayanan kesehatan. Respon imun pada usia muda umumnya lebih baik dibandingkan pada lansia, sehingga pada usia muda lebih sering terjadi infeksi COVID-19 asimtomatik.<sup>7</sup> Pada penelitian ini 58,3% diantaranya adalah penderita lansia dengan usia  $\geq 60$  tahun. Hasil ini sejalan dengan penelitian oleh Docherty dkk tahun 2020 di Inggris yang





**Gambar 2.** ROC untuk penilaian kualitas persamaan probabilitas (AUC 75,9%  $p = 0,001$ ).

mendapatkan rata-rata usia pasien 73 tahun dan peningkatan mortalitas pada usia  $\geq 60$  tahun.<sup>8</sup> Infeksi COVID-19 pada penelitian ini didapatkan lebih banyak pada laki-laki yaitu sebesar 63,1%. Magdalena pada penelitiannya di Malang, tahun 2021 mendapatkan COVID-19 juga lebih sering pada jenis kelamin laki-laki dibanding perempuan dan sebagian besar terjadi pada pasien dengan rentang usia 50-64 tahun.<sup>2</sup> Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian oleh Karyono pada tahun 2020, yang mendapatkan pasien COVID-19 didominasi oleh laki-laki dan pasien meninggal sering didapatkan pada kelompok lansia.<sup>9</sup> Hal ini kemungkinan disebabkan oleh respon sel T pada infeksi COVID-19 pada laki-laki lebih buruk dibanding pada perempuan.

Respon inflamasi dan kerusakan atau aktivasi endotel pada COVID-19 menyebabkan koagulopati sehingga sering ditemukan peningkatan kadar fibrinogen dan D-dimer.<sup>1</sup> Pada penelitian ini, rata-rata kadar D-dimer pada kelompok infeksi

COVID-19 berat secara bermakna lebih tinggi dibandingkan kelompok infeksi COVID-19 tidak berat (3.256,06 ng/ml berbanding 1.543,02 ng/ml,  $p = 0,014$ , IK 95 %: 435,568 – 2.990,51). Hasil serupa juga didapatkan oleh Hai-Han Yu dkk, pada penelitiannya yang melibatkan 1.561 penderita COVID-19 yang mendapatkan median kadar D-dimer infeksi COVID-19 kategori berat sebesar 1,8ug/ml berbanding 0,5 ug/ml pada infeksi COVID-19 kategori ringan dengan  $p < 0,000$ .<sup>10</sup> Begitu pula meta analisis terhadap 12 penelitian mendapatkan perbedaan bermakna rata-rata kadar D-dimer 2,32 ug/ml pada kelompok infeksi COVID-19 sangat berat dibandingkan jumlah keseluruhan infeksi COVID-19.<sup>11</sup> Tinjauan sistematis terhadap 16 penelitian juga mendapatkan kadar D-dimer yang lebih tinggi bermakna pada penderita kelompok infeksi berat COVID-19 dibandingkan kelompok infeksi COVID-19 yang tidak berat.<sup>12</sup> Selain karena disfungsi koagulasi akibat infeksi COVID-19, peningkatan kadar

D-dimer pada infeksi berat COVID-19 juga akibat respon tidak langsung dari reaksi inflamasi sitokin, dimana terjadi ketidakseimbangan koagulasi dan fibrinolisis pada alveoli yang kemudian mengaktifasi sistem fibrinolisis sehingga terjadi peningkatan kadar D-dimer.<sup>10</sup>

Risiko terjadinya infeksi berat COVID-19 pada penderita dengan kadar D-dimer  $> 788,5$  ng/ml pada penelitian ini didapatkan sebesar 5,75 kali ( $p = 0,001$ , IK 95%: 2,18-15,16). Risiko ini tetap tinggi yaitu 5,32 kali ( $p = 0,001$ , IK 95%: 1.922-14.729) setelah diperhitungkan variabel usia tua  $\geq 60$  tahun dan komorbid DM. Hal ini menunjukkan kadar D-dimer tinggi pada penderita COVID-19 dapat digunakan sebagai salah satu parameter untuk memperkirakan tingkat keparahan infeksi COVID-19. Hai-Han Yu dkk, pada meta analisis terhadap 13 penelitian juga mendapatkan kadar D-dimer  $> 0,5$ ug/ml mempunyai risiko 5,78 kali lebih tinggi untuk terjadinya infeksi berat COVID 19 ( $p < 0,001$ , IK 95%: 2,16 - 15,44). Infeksi berat COVID-19 berhubungan dengan peningkatan kadar D-dimer pada saat masuk rumah sakit.<sup>10</sup>

Peningkatan kadar D-dimer juga dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pada pasien terinfeksi COVID-19.<sup>1</sup> Peningkatan kadar D-dimer  $\geq 10$ ig/ml dapat 3,46 kali berisiko meningkatkan mortalitas pasien.<sup>13</sup> Rostami dkk pada penelitiannya tahun 2020 juga mendapatkan bahwa pasien terinfeksi COVID-19 dengan peningkatan kadar D-dimer 4x lipat dapat memprediksi mortalitas pasien.<sup>5</sup> Kadar D-dimer pada hari kelima perawatan  $> 1.360$ ng/ml berhubungan dengan perburukan kondisi dan peningkatan mortalitas penderita COVID-19.<sup>14</sup> Pada penelitian ini sebanyak 26,19% penderita meninggal pada kelompok COVID-19 berat secara bermakna lebih tinggi dibandingkan pada COVID-19 tidak berat (81,81% berbanding 18,18% dengan  $p = 0,001$ ). Kadar D-dimer yang tinggi juga diperkirakan dapat memprediksi keparahan COVID-19, komplikasi paru-paru, dan kejadian tromboemboli. Namun hingga saat ini, kadar D-dimer belum menjadi biomarker untuk pneumonia viral serta belum ada batasan kadar D-dimer yang ditetapkan untuk mendeteksi keparahan COVID-19

dan terjadinya komplikasi.<sup>3</sup> Berdasarkan rumus probabilitas, maka prediksi terjadinya infeksi COVID-19 berat pada penelitian ini khususnya pada penderita usia  $\geq 60$  tahun dengan kadar D-dimer  $>788,5$  ng/ml disertai komorbid DM adalah 83,24%. Kualitas prediksi dari rumus probabilitas ini termasuk akurasi sedang. Meta analisis dari 29 penelitian mendapatkan bahwa D-dimer dapat memprediksi berat dan fatalnya infeksi COVID-19 dengan akurasi sedang.<sup>15</sup>

Pada penelitian ini sebanyak 82,1% penderita disertai komorbid, dengan komorbid yang paling sering ditemui adalah hipertensi, diikuti dengan DM dan penyakit ginjal kronik. Hal serupa juga didapatkan pada penelitian Magdalena tahun 2021 yang mendapatkan semua sampel memiliki komorbid dengan komorbid tersering ditemukan adalah hipertensi diikuti dengan gagal jantung, dan DM.<sup>2</sup> Hipertensi adalah faktor predomanan terjadinya infeksi COVID-19 yang kemungkinan disebabkan oleh *angiotensin converting enzyme-2* (ACE-2) pada *renin angiotensin aldosterone system* (RAAS) yang berhubungan dengan peningkatan suseptibilitas COVID-19. Selain hipertensi, DM juga berisiko memperburuk infeksi COVID-19 akibat pengontrolan kadar glukosa darah yang buruk.<sup>9</sup> Berdasarkan penelitian Yang Zhang dkk yang dikutip dari Rostami, 2020 didapatkan bahwa pasien dengan komorbid DM lebih berisiko mengalami COVID-19 bergejala berat.<sup>5</sup> Pada penelitian ini penderita dengan komorbid DM didapatkan risiko 4,041 kali lebih tinggi untuk terjadinya infeksi berat COVID-19. Hiperglikemia adalah prediktor morbiditas dan durasi rawat inap pasien COVID-19.<sup>16</sup> Kondisi hiperglikemia dapat memperburuk koagulasi sehingga pasien dengan komorbid DM lebih berisiko mengalami gangguan koagulasi pada infeksi COVID-19.<sup>17</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan pada pelaksanaannya, seperti tidak semua penderita terinfeksi COVID-19 yang dirawat inap dilakukan pemeriksaan kadar D-dimer sehingga sampel tidak dapat mewakili kondisi sesungguhnya, kadar D-dimer hanya bisa terhitung maksimal 10.000 ng/ml dengan alat yang digunakan sehingga berpengaruh

dalam penentuan nilai *cut-off* berdasarkan ROC *curve*, serta periode sampel yang digunakan hanya selama 6 bulan tidak mencakup periode bulan Juli-Agustus tahun 2021, yaitu saat infeksi COVID-19 varian delta mencapai puncaknya di Indonesia, termasuk di RSUD Tabanan. Sebagai saran, kiranya dapat dilakukan penelitian prospektif lebih lanjut.

## SIMPULAN

Kadar D-dimer diatas *cut off* ( $> 788,5$  ng/ml) berhubungan bermakna dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19. Risiko terjadinya infeksi berat COVID-19 didapatkan lebih dari lima kali, baik sebelum maupun setelah diperhitungkan faktor usia dan komorbid DM yang berpengaruh. Kadar D-dimer diatas *cut off* dapat memprediksi keparahan infeksi COVID-19 dengan akurasi sedang.

## KONTRIBUSI PENULIS

Semua penulis berkontribusi sama besar terhadap pelaksanaan dan penyusunan penelitian ini.

## PERSETUJUAN ETIK

Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Rumah Sakit Umum Tabanan dengan nomor: 800/1404/KEPEG/RSUD.

## PENDANAAN

Seluruh penulis mengklaim tidak ada pendanaan eksternal ataupun hibah terkait dengan penelitian ini.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan substantif atau konflik kepentingan finansial yang mempengaruhi penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. Vol. 88, Pathobiology. 2021.
2. Magdalena, Sugiri YJ, Tantular R, Listyoko A. Karakteristik Klinis Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang. J Respirologi Indones. 2021;41(1).
3. Düz ME, Balci A, Menekşe E. D-dimer levels and covid-19 severity: Systematic review and meta-analysis. Tuberk Toraks. 2020;68(4).

4. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. Vol. 46, Current Problems in Cardiology. 2021.
5. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. Vol. 13, Expert Review of Hematology. 2020.
6. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, Eka G, Pitoyo ceva W, Susilo A, et al. Pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 4. PERKI, PDPI, IDAI, PERDATIN, PAPDI. 2022.
7. Susanto AD, Rozaliyani A, Prasetyo B, Agustin H, Baskoro H, Arifin AR, et al. Epidemiological and clinical features of covid-19 patients at national emergency hospital wisma atlet kemayoran, jakarta, Indonesia. Kesmas. 2021;16.
8. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369.
9. Karyono DR, Wicaksana AL. Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia. J Community Empower Heal. 2020;3(2).
10. Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. Thromb Res. 2020;195.
11. Gungor B, Atici A, Baycan OF, Alici G, Ozturk F, Tugrul S, et al. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vol. 39, American Journal of Emergency Medicine. 2021.
12. Vidali S, Morosetti D, Cossu E, Luisi MLE, Pancani S, Semeraro V, et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. ERJ Open Res. 2020;6(2).
13. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR, Lo Y, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. Thromb Haemost. 2020;120(12).
14. Oualim S, Abdeladim S, Ouarradi A El, Bensahi I, Hafid S, Naitlho A, et al. Elevated levels of D-dimer in patients with COVID-19: prognosis value. Pan Afr Med J. 2020;35.
15. Zhan H, Chen H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li H, et al. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. Clin Appl Thromb. 2021;27.
16. Corrao S, Pinelli K, Vacca M, Raspanti M, Argano C. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12.
17. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. Vol. 39, Molecular Metabolism. 2020.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution