

Hubungan antara D-Dimer dengan Infeksi COVID-19

Ratna Kartika Dewi¹, Putu Arya Giri Prebawa², Saraswati Laksmi Dewi², Kadek Surya Atmaja^{2*}

¹Faculty of Medicine and Health Science, Warmadewa University, Denpasar-Bali, Indonesia

²Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and Health Science, Warmadewa University, Denpasar-Bali, Indonesia

Email : kadeksuryaatmaja@warmadewa.ac.id

Abstrak

COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 telah menjadi tantangan besar bagi kesehatan masyarakat global. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi peran D-dimer sebagai prediktor keparahan COVID-19. Kami melakukan analisis terhadap 135 pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit Kasih Ibu Denpasar dan RS Sanjiwani dari tahun 2022 hingga 2023. Hasil menunjukkan bahwa usia ≥ 60 tahun dan kadar D-dimer yang tinggi berhubungan dengan derajat keparahan penyakit. Rerata kadar D-dimer pada pasien dengan COVID-19 berat-kritis adalah 1684 ng/mL, sedangkan pada pasien dengan derajat sedang adalah 493 ng/mL. Uji ROC menunjukkan bahwa nilai cut-off D-dimer untuk memprediksi COVID-19 berat-kritis adalah 897 ng/mL dengan sensitivitas 84,6% dan spesifisitas 90%. Temuan ini menunjukkan bahwa D-dimer dapat digunakan sebagai biomarker prognostik yang efektif untuk mengidentifikasi pasien COVID-19 yang berisiko mengalami komplikasi serius.

Abstract

COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, has posed a significant challenge to global public health. This study aims to explore the role of D-dimer as a predictor of COVID-19 severity. We analyzed data from 135 COVID-19 patients treated at Kasih Ibu Hospital and RS Sanjiwani from 2022 to 2023. The results showed that age ≥ 60 years and high D-dimer levels are associated with disease severity. The mean D-dimer level in patients with severe or critical COVID-19 was 1684 ng/mL, while in patients with moderate disease, it was 493 ng/mL. ROC analysis indicated that the D-dimer cut-off value for predicting severe or critical COVID-19 was 897 ng/mL, with a sensitivity of 84.6% and specificity of 90%. These findings suggest that D-dimer can be used as an effective prognostic biomarker to identify COVID-19 patients at risk of serious complications.

PENDAHULUAN

COVID-19, yang disebabkan oleh virus *severe acute respiratory syndrome-2* (SARS-CoV-2), telah mengakibatkan pandemi global dengan dampak yang signifikan terhadap kesehatan masyarakat dan sistem kesehatan di seluruh dunia. Sejak awal pandemi, berbagai upaya dilakukan untuk memahami patofisiologi

penyakit ini dan mengidentifikasi faktor-faktor yang dapat memprediksi keparahan infeksi.⁽¹⁾ Salah satu biomarker yang menarik perhatian adalah D-dimer, yang merupakan produk degradasi fibrin dan sering dikaitkan dengan proses koagulasi yang abnormal. Peningkatan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 telah dilaporkan dalam berbagai studi,

dan dapat menjadi indikator klinis penting dalam menilai risiko komplikasi yang lebih berat.⁽²⁻⁶⁾

D-dimer biasanya digunakan dalam praktik klinis untuk mengevaluasi kemungkinan tromboemboli venosa (TEV). Namun, dalam konteks COVID-19, peningkatan kadar D-dimer tidak hanya menunjukkan adanya trombosis tetapi juga dapat mencerminkan aktivasi sistem koagulasi yang lebih luas, yang berkaitan dengan respons inflamasi yang berlebihan. Penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan kadar D-dimer yang tinggi memiliki risiko lebih besar untuk mengalami komplikasi *acute respiratory syndrome* (ARDS), kebutuhan perawatan ruang intensif, dan bahkan kematian.⁽⁷⁾ Hal ini menunjukkan bahwa D-dimer dapat berfungsi sebagai prediktor klinis yang berguna untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami perjalanan penyakit yang lebih berat.

Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan bahwa D-dimer dapat berfungsi sebagai biomarker prognostik yang lebih luas, tidak hanya untuk COVID-19 tetapi juga untuk berbagai kondisi infeksi lainnya. Dalam konteks COVID-19, kadar D-dimer yang tinggi dapat mencerminkan adanya disfungsi endotel dan hiperkoagulabilitas, yang merupakan ciri khas dari infeksi berat. Peningkatan kadar D-dimer sering kali sejalan dengan peningkatan marker inflamasi lainnya, seperti C-reactive protein (CRP) dan interleukin-6 (IL-6), yang menunjukkan bahwa proses inflamasi dan koagulasi saling terkait dalam perjalanan penyakit COVID-19.⁽⁷⁾ Dengan memahami interaksi ini, kita dapat lebih baik dalam merancang strategi pencegahan dan pengobatan yang ditargetkan, serta meningkatkan hasil klinis pasien dengan COVID-19 yang berisiko

tinggi.

Mengingat pentingnya penanganan dini dan strategi pengobatan yang tepat dalam manajemen COVID-19, pemahaman tentang peran D-dimer sebagai prediktor keparahan penyakit sangat penting. Dengan mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi, tenaga medis dapat mengambil langkah-langkah proaktif dalam pengelolaan klinis, termasuk pemantauan ketat dan intervensi terapeutik yang lebih agresif. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi hubungan antara kadar D-dimer dan keparahan COVID-19, serta implikasi klinisnya dalam pengelolaan pasien.⁽⁷⁾

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional pada rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit Kasih Ibu Denpasar dan RS Sanjiwani. Subjek merupakan pasien COVID-19 usia ≥ 18 tahun dengan hasil pemeriksaan *real time-polymerase chain-reaction* (RT-PCR) terdeteksi materi genetik virus SARS-CoV-2, yang dirawat dari tahun 2022-2023. Data dianalisis dengan menggunakan uji *t* tidak berpasangan apabila syarat uji statistic terpenuhi. Komite etik penelitian RS Sanjiwani telah menyetujui penelitian melalui dokumen nomor 070/10015/RSU.

HASIL PENELITIAN

Dalam penelitian ini, kami menganalisis data dari 135 pasien yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19. Subjek dengan usia ≥ 60 tahun berjumlah 73 (54,1%) lebih tinggi dibandingkan subjek perempuan. Proporsi jumlah subjek laki-laki adalah 77 (57%) sedangkan subjek perempuan berjumlah 58 (43%) (Tabel 1).

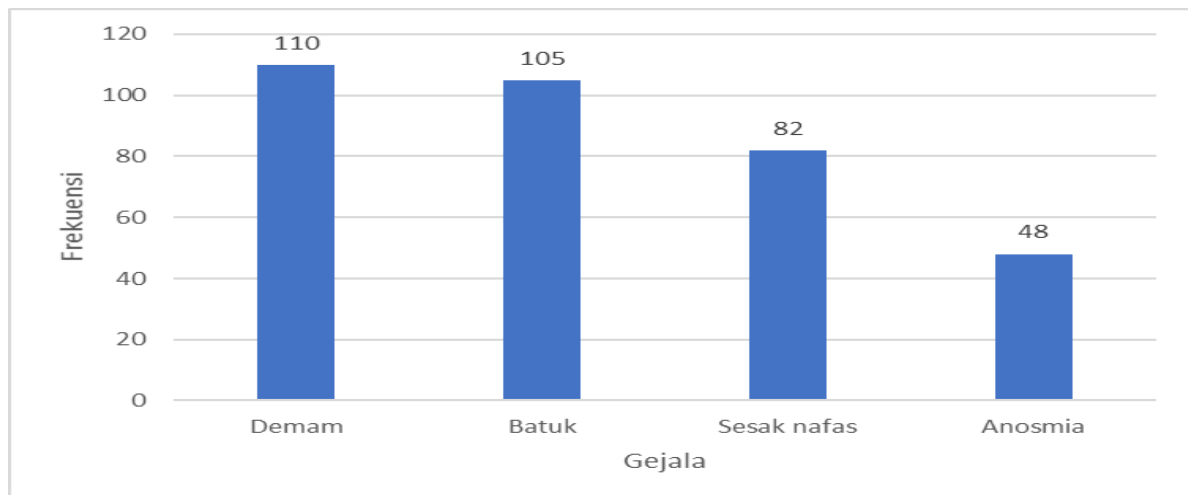
Tabel 1. Perbedaan karakteristik subjek berdasarkan derajat keparahan COVID-19

Variabel	Katagori COVID-19 (N,%)		P*
	Sedang	Berat-kritis	
Usia, tahun			0,018
< 60	39	23	
≥ 60	31	42	
Jenis kelamin			0,309
Laki-laki	37	40	
Perempuan	33	25	

*: Uji Chi-Square

Dengan uji statistic Chi-Square terdapat hubungan signifikan antara kelompok usia subjek dengan derajat berat

COVID-19. Jenis kelamin subjek tidak signifikan berhubungan dengan derajat



Gambar 1. Distribusi subjek berdasarkan gejala klinis subjek

Gejala utama yang dilaporkan pada subjek yang terinfeksi SARS-CoV-2 dapat dilihat pada Gambar 1. Tidak semua subjek melaporkan demam. Gejala lain yang juga ditemukan pada subjek adalah sakit tenggorokan sebanyak 25 (18,5%) dan plek sebanyak 21 (15,6%). Tidak ada subjek yang melaporkan gejala di luar gejala respirasi seperti diare, muntah, atau kejang. Secara keseluruhan rerata kadar leukosit subjek adalah $8,8 \pm 4,4 \times 10^3/\mu\text{L}$, kadar limfosit $1,2 \pm 0,9$

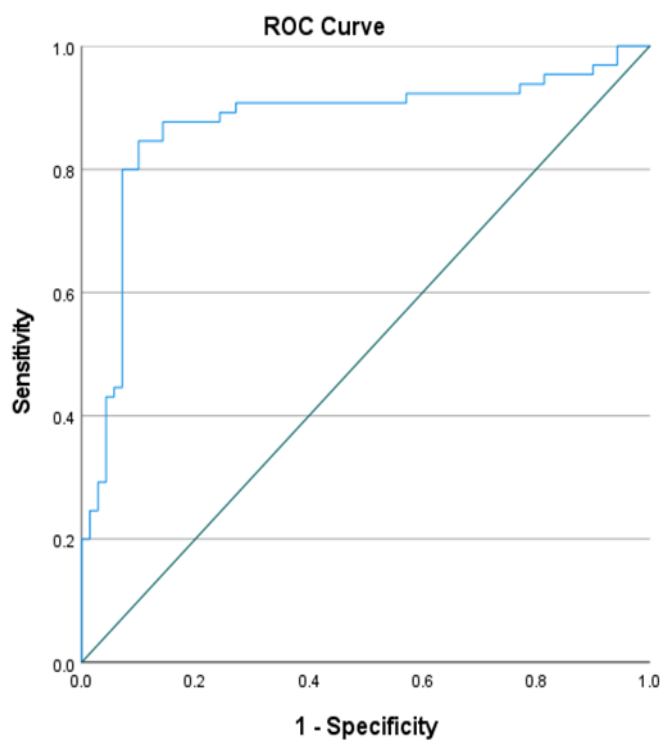
$10^3/\mu\text{L}$, kadar netrofil $6,9 \pm 4,2 \times 10^3/\mu\text{L}$, kadar hemoglobin $13,5 \pm 2,2 \text{ g\%}$, kadar trombosit $194,6 \pm 7,7 \times 10^3/\mu\text{L}$. Rerata kadar SGOT $92 \pm 228,4 \text{ U/L}$, kadar SGPT $76,2 \pm 141,6 \text{ U/L}$ dan kadar D-dimer adalah $2274,9 \pm 3099,8 \text{ ng/mL}$. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan ada perbedaan signifikan antara median kadar D-dimer pada kelompok COVID-19 berat-kritis dibandingkan COVID-19 derajat sedang yaitu 1684 (167-10450) ng/mL dengan 493 (100-9060) ng/mL (Tabel 2).

Tabel 2. Perbedaan median kadar D-dimer pada kedua kelompok subjek

Variabel	Katagori COVID-19		<i>p</i>
	Sedang	Berat-kritis	
Median D-dimer (min-max),ng/mL	493 (100-9060)	1684 (167-10450)	< 0,001

Untuk membedakan subjek dengan COVID-19 katagori berat-kritis dengan menggunakan kurve *Reciever Operating Characteristic* (ROC) didapatkan nilai *cutt-off* kadar D-dimer pada titik yang memberikan keseimbangan terbaik antara sensitifitas dan spesifisitas yaitu sensitifitas 84,6 dan spesifisitas 90 maka didapatkan nilai D-dimer *cutt-off* adalah 897 ng/mL. Nilai

Area Under Curve (AUC) D-dimer di atas 0,05 mengindikasikan arah hubungan yang positif, semakin tinggi kadar D-dimer semakin berat katagori COVID-19. Kadar D-dimer menunjukkan kemampuan diskriminasi kuat dalam mengkatagorikan COVID-19 dilihat dari nilai AUC=0,873 dan $p < 0,001$.



Gambar 2. Kurva ROC untuk menentukan *cutt-of* kadar D-dimer

DISKUSI

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas pasien yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19 berusia ≥ 60 tahun. Temuan ini sejalan dengan laporan sebelumnya yang menunjukkan bahwa kelompok usia lanjut lebih rentan terhadap infeksi COVID-19 dan memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami komplikasi serius.⁽⁸⁾ Usia lanjut telah diakui sebagai faktor risiko utama dalam banyak studi, di mana pasien yang lebih tua cenderung memiliki komorbiditas yang lebih tinggi dan respons imun yang lebih lemah, sehingga berkontribusi pada keparahan penyakit.⁽⁹⁻¹¹⁾

Meskipun terdapat proporsi laki-laki yang lebih tinggi dalam kelompok pasien, hasil analisis menunjukkan tidak ada signifikansi antara jenis kelamin dan keparahan COVID-19. Hal ini berbeda dengan beberapa penelitian lain yang melaporkan bahwa pria memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami bentuk penyakit yang lebih berat dibandingkan Wanita.⁽¹²⁾ Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh variabilitas dalam populasi yang diteliti, perbedaan dalam pendekatan pengobatan, atau faktor-faktor lain yang mungkin mempengaruhi hasil. Namun, temuan ini menegaskan pentingnya mempertimbangkan faktor usia sebagai indikator utama dalam penilaian risiko pasien COVID-19.

Selain itu, analisis gejala klinis pasien menunjukkan bahwa gejala pernapasan, seperti sesak napas dan batuk, adalah yang paling umum dilaporkan, diikuti oleh gejala sistemik seperti demam dan kelelahan. Gejala gastrointestinal, meskipun kurang umum, juga dilaporkan pada sebagian pasien, dengan prevalensi sekitar 20%. Temuan ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa gejala pernapasan adalah ciri khas dari COVID-19, sedangkan gejala gastrointestinal sering kali muncul sebagai manifestasi tambahan.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Penting untuk dicatat bahwa gejala awal yang bervariasi dapat mempengaruhi proses diagnosis dan penanganan. Oleh karena itu, kesadaran akan spektrum gejala

COVID-19 sangat penting untuk meningkatkan deteksi dini dan pengelolaan yang tepat. Dengan pemantauan gejala klinis yang cermat, tenaga medis dapat lebih baik dalam mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi dan memberikan perawatan yang diperlukan.

Hasil laboratorium dari penelitian ini memberikan wawasan penting mengenai profil hematologi dan biokimia pasien COVID-19. Rata-rata kadar leukosit yang ditemukan adalah $8,8 \pm 4,4 \times 10^3/\mu\text{L}$, yang berada dalam rentang normal. Namun, kadar limfosit yang relatif rendah ($1,2 \pm 0,9 \times 10^3/\mu\text{L}$) dan kadar neutrofil yang tinggi ($6,9 \pm 4,2 \times 10^3/\mu\text{L}$) menunjukkan adanya respons inflamasi yang signifikan, yang sering kali terkait dengan infeksi viral, termasuk COVID-19.⁽¹⁾ Penurunan limfosit dan peningkatan neutrofil merupakan indikator penting dalam menilai keparahan infeksi dan dapat digunakan untuk memprediksi hasil klinis pasien.

Kadar hemoglobin yang ditemukan dalam penelitian ini adalah $13,5 \pm 2,2 \text{ g\%}$, yang menunjukkan status hematologi yang relatif baik di antara pasien. Namun, kadar trombosit yang sedikit di bawah normal ($194,6 \pm 7,7 \times 10^3/\mu\text{L}$) menunjukkan adanya kemungkinan trombositopenia, yang dapat berkontribusi pada risiko tromboemboli pada pasien COVID-19.⁽¹⁶⁾ Ini menunjukkan perlunya pemantauan lebih lanjut terhadap status trombosit pasien, karena trombositopenia dapat memperburuk prognosis.

Hasil uji laboratorium yang paling mencolok adalah kadar D-dimer, dengan rerata $2274,9 \pm 3099,8 \text{ ng/mL}$. Temuan ini sangat relevan, mengingat D-dimer telah diidentifikasi sebagai biomarker penting untuk keparahan COVID-19. Hasil uji Mann-Whitney menunjukkan perbedaan signifikan antara median kadar D-dimer pada kelompok COVID-19 berat-kritis (1684 ng/mL) dibandingkan dengan kelompok derajat sedang (493 ng/mL), dengan nilai $p < 0.001$. Perbedaan ini menegaskan bahwa kadar D-dimer yang tinggi tidak hanya berhubungan dengan risiko trombotik tetapi juga dapat mencerminkan derajat inflamasi dan kerusakan

jaringan yang terjadi pada pasien COVID-19.⁽⁶⁾ Kadar D-dimer yang meningkat secara signifikan pada pasien dengan COVID-19 berat-kritis menunjukkan bahwa biomarker ini dapat berfungsi sebagai indikator prognostik yang berguna dalam manajemen klinis pasien.

Infeksi COVID-19 menjadi salah satu contoh infeksi emerging yang berdampak besar pada aspek kehidupan manusia selain infeksi lain seperti tuberculosis,⁽¹⁷⁾ *Human Immunodeficiency Virus*,⁽¹⁸⁾ *Dengue* serta antimicrobial resistensi,⁽¹⁹⁾ diare,⁽²⁰⁾ *Japanese Encephalitis*⁽²¹⁾ yang terus menjadi masalah dunia meskipun usaha penanggulangan telah dilakukan⁽²²⁾.

Sebagai kesimpulan dari penelitian ini perlu memikirkan faktor usia lanjut dan kadar D-dimer yang lebih tinggi sebagai faktor untuk memprediksi terjadinya kejadian COVID-19 berat sehingga dapat diantisipasi komplikasi yang akan terjadi.

KETERBATAS PENELITIAN

Penelitian ini bersifat observasional dengan desain potong lintang, yang membatasi kemampuan untuk menarik kesimpulan kausal antara variabel. Hubungan yang ditemukan antara kadar D-dimer dan keparahan COVID-19 harus ditafsirkan dengan hati-hati, dan penelitian lebih lanjut dengan desain longitudinal diperlukan untuk memahami dinamika perubahan biomarker seiring dengan perkembangan penyakit. Selain itu pengaruh faktor lain seperti komorbiditas tidak diteliti pada penelitian ini sehingga dapat memicu penafsiran palsu yang harus diperhitungkan sebelum mengambil Keputusan dalam menggunakan D-dimer sebagai prediktor.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian dengan metode penelitian yang lebih sempurna dalam menentukan faktor prediktor COVID-19 berat, dengan jumlah sampel yang lebih besar.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada semua pihak yang telah mendukung pelaksanaan penelitian ini termasuk dosen pembimbing skripsi dan pasien serta perawat yang membantu penelitian berjalan dengan baik.

REFERENSI

1. Zhou; F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;
2. Li C, Hu B, Zhang Z, Qin W, Zhu Z, Zhai Z, et al. D-dimer Triage for COVID-19. Kline JA, editor. *Acad Emerg Med* [Internet]. 2020 Jul 24;27(7):612–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acem.14037>
3. Hayiroğlu Mİ, Çınar T, Tekkeşin Aİ. Fibrinogen and D-dimer variances and anticoagulation recommendations in Covid-19: current literature review. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2020 Jun;66(6):842–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302020000600842&tlng=en
4. Favaloro EJ, Thachil J. Reporting of D-dimer data in COVID-19: some confusion and potential for misinformation. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2020 Jul 28;58(8):1191–9. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-0573/html>
5. Lippi G, Mullier F, Favaloro EJ. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2023 Apr 25;61(5):841–50. Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2022-0633/html>
6. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J*

- Thromb Haemost [Internet]. 2020 May;18(5):1094–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538783622003269>
7. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Jul;18(7):1747–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538783622013472>
8. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16–25.
9. Li Y, Chen Y, Liang J, Wang Y. Immunological characteristics in elderly COVID-19 patients: a post-COVID era analysis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2024 Nov 29;14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2024.1450196/full>
10. Papadopoulos V, Li L, Samplaski M. Why does COVID-19 kill more elderly men than women? Is there a role for testosterone? *Andrology* [Internet]. 2021 Jan 5;9(1):65–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12868>
11. Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, Boccia M, Aronne L, D’Agnano V, et al. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2020 Aug 16;32(8):1599–608. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40520-020-01631-y>
12. Vardavas C, Nikitara K, Mathioudakis AG, Hilton Boon M, Phalkey R, Leonardi-Bee J, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in educational settings in 2020: a review. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Apr 5;12(4):e058308. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2021-058308>
13. Masyeni S, Santoso MS, Widyaningsih PD, Asmara DW, Nainu F, Harapan H, et al. Serological cross-reaction and coinfection of dengue and COVID-19 in Asia: Experience from Indonesia. *Int J Infect Dis*. 2021 Jan;102:152–4.
14. Masyeni S, Nelwan EJ, Fatawy RM, Wibawa S, Nugraha PA, Antara J, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 patients in Bali, Indonesia. *PLoS One*. 2022 Jun 10;17(6):e0269026.
15. Fahriani M, Ilmawan M, Fajar JK, Maliga HA, Frediansyah A, Masyeni S, et al. Persistence of long COVID symptoms in. *Narra J*. 2021;1(2):1–14.
16. Xing Y, Yang W, Jin Y, Wang C, Guan X. D-dimer daily continuous tendency predicts the short-term prognosis for COVID-19 independently: A retrospective study from Northeast China. *Clin Hemorheol Microcirc* [Internet]. 2021 Nov 11;79(2):269–77. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/CH-201071>
17. Aida NKK, Masyeni DAPS, Ningrum RK. Karakteristik Penderita dengan Infeksi Tuberkulosis di RSUD Sanjiwani. *Aesculapius Med J*. 2022;2(1):1–7.
18. Khairunisa SQ, Masyeni S, Witaningrum AM, Indriati DW, Kotaki T, Ueda S, et al. Genotypic characterization of human immunodeficiency virus type 1 isolated in Bali, Indonesia in 2016. *HIV AIDS Rev Int J HIV-Related Probl*. 2018;17(2):81–90.
19. Masyeni S, Sukmawati H, Savitri Siskayani A, Dharmayanti S, Sari K. Antimicrobial Susceptibility Pattern of Pathogens Isolated from Various Specimens in Denpasar-Bali: A Two

- Years Retrospective Study. *Biomed Pharmacol J* [Internet]. 2018 Mar 28;11(1):493–502. Available from: <http://biomedpharmajournal.org/vol11no1/antimicrobial-susceptibility-pattern-of-pathogens-isolated-from-various-specimens-in-denpasar-bali-a-two-years-retrospective-study/>
20. Masyeni S, Sukmawati H, Paramasatiari L, Aryastuti SA, Somia KA, Kambayana G, et al. Diarrhea Among International Travelers in BaliIndonesia: Clinical and Microbiological Finding. *Int J Travel Med Glob Heal*. 2017;5(3):84–8.
21. Ma'roef CN, Dhenni R, Megawati D, Fadhillah A, Lucanus A, Artika IM, et al. Japanese encephalitis virus infection in non-encephalitic acute febrile illness patients. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2020;14(7):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0008454>
22. Wijaya MD, Indraningrat AAG, Masyeni DAPS. Pemberdayaan Karyawan Yayasan Rama Sesana Sebagai Kader Pencegahan Penularan Covid-19 di Pasar Badung, Bali. *Community Serv J* [Internet]. 2020;2(2):46–50. Available from: <https://www.ejournal.warmadewa.ac.id/index.php/csj/article/view/2694>