

PENELITIAN

## Hubungan Kadar Awal *D-Dimer* Terhadap Mortalitas pada Pasien COVID-19 Di RSUP Dr. Sardjito

Adam Alqustar<sup>1</sup>, Juni Kurniawaty<sup>1\*</sup>, Yunita Widyastuti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

\*Corresponden author : Juni Kurniawati, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia ([nia\\_anesthesia@yahoo.com](mailto:nia_anesthesia@yahoo.com))

### ABSTRAK

Pada pasien COVID-19 berat, respon imun dapat berlebihan dan menyebabkan badai sitokin sistemik yang mencetuskan terjadinya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Respon inflamasi sistemik berlebihan dapat menyebabkan terjadinya jejas endotel (*endoteliopati*) sistemik dan keadaan hiperkoagulasi yang meningkatkan risiko terjadinya *makrotrombosis* dan *mikrotrombosis* sistemik. *D-dimer* dilepaskan ketika plasmin, enzim fibrinolitik, memecah fibrin dan sebagai cerminan dari proses trombosis endovaskular. Penilaian konsentrasi *D-dimer* dalam sirkulasi merupakan tes yang sensitif untuk mendiagnosis status trombosis (termasuk emboli paru dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC)) serta prediksi terhadap kejadian mortalitas.

**Kata kunci:** COVID-19, *D-dimer*, Koagulopati, Trombosis, Mortalitas

### ABSTRACT

*In severe COVID-19 infection, the immune response can be exaggerated and cause a systemic cytokine storm that triggers systemic inflammatory response syndrome (SIRS). Excessive systemic inflammatory response can lead to systemic endothelial injury (endotheliopathy) and a hypercoagulable state that increases the risk of systemic macrothrombosis and microthrombosis. D-dimers are released when plasmin, a fibrinolytic enzyme, breaks down fibrin and is a reflection of the endovascular thrombosis process. Assessment of circulating D-dimer concentrations is a sensitive test for diagnosing thrombotic status (including pulmonary embolism and DIC) and predicting mortality event in patient contracted with COVID-19.*

**Key words:** COVID-19, *D-dimer*, Coagulopathy, Thrombosis, Mortality

---

Article Citation : Adam Alqustar, Juni Kurniawaty, Yunita Widyastuti. Hubungan Kadar Awal *D-Dimer* Terhadap Mortalitas pada Pasien COVID-19 Di RSUP Dr. Sardjito. Jurnal Komplikasi Anestesi 10(1)-2022.

---

## PENDAHULUAN

*Coronavirus disease-19* (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh 2019-nCoV/SARS-CoV-2, merupakan *novel B Coronavirus* grup 2B yang diidentifikasi pada Desember 2019, muncul pertama kali di Hubei, China dan mewabah di kota Wuhan.<sup>1</sup> Pada 11 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) mendeklarasikan secara resmi COVID-19 sebagai pandemi, dan pada tanggal tersebut total pasien terkonfirmasi mencapai 1.864.629 dengan 115.286 kematian.<sup>2</sup> Kasus COVID-19 di Indonesia pertama kali dilaporkan pada 2 Maret 2020. Sejak itu, jumlah orang yang terinfeksi dengan COVID-19 telah bertambah luas secara eksponensial dan pemerintah mengumumkan darurat kesehatan masyarakat pada 31 Maret 2020. Pemerintah Indonesia melalui Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 (Gugus Tugas Nasional) mencatat penambahan kasus terkonfirmasi positif COVID-19 per Sabtu (5/12/2020) totalnya menjadi 416.093 kasus terkonfirmasi, dengan jumlah pasien sembuh sebanyak 346.022, dan pasien meninggal sebanyak 14.055.<sup>3</sup>

Pada pasien COVID-19 berat, respon imun dapat berlebihan dan menyebabkan badai sitokin sistemik yang mencetuskan terjadinya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Respon inflamasi sistemik berlebihan dapat menyebabkan terjadinya jejas endotel (*endoteliopati*) sistemik dan keadaan hiperkoagulasi yang meningkatkan risiko terjadinya *makrotrombosis* dan *mikrotrombosis* sistemik. Manifestasi *makrotrombosis* dapat berupa tromboemboli vena (misalnya trombosis vena dalam dan emboli paru) atau tromboemboli arteri (misalnya stroke). *Mikrotrombosis* berperan dalam proses terjadinya ARDS dan kegagalan multi organ.<sup>4</sup> Badai sitokin juga memegang peranan penting dalam patofisiologi COVID-19 terkait koagulopati.<sup>5,6</sup>

*D-dimer* adalah produk degradasi fibrin, merupakan fragmen protein yang relatif kecil yang berada di dalam darah mengikuti degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis. Penilaian konsentrasi *D-dimer* dalam sirkulasi merupakan tes yang sensitif untuk mendiagnosis status trombosis, termasuk emboli paru dan DIC.<sup>7</sup> *D-dimer* dilepaskan ketika

plasmin, enzim fibrinolitik, memecah fibrin dan sebagai cerminan dari proses trombosis *endovaskular*. Inflamasi yang berlebihan, aktivasi platelet, gangguan fungsi endotel, dan stasis vena memainkan peranan penting terjadinya komplikasi trombosis.<sup>8</sup> Oleh karena itu, peningkatan kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 dapat berguna untuk mengidentifikasi secara cepat siapa yang memiliki resiko tinggi terjadinya penyakit berat, komplikasi paru, dan pengenalan awal yang dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas terkait COVID-19.<sup>9</sup> Beberapa penelitian menunjukkan keterkaitan antara peningkatan *D-dimer* dengan COVID-19.<sup>7,10-13</sup>

Pada penelitian ini, kami mengumpulkan dan membandingkan data karakteristik klinis serta parameter fungsi koagulasi pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 pada saat admisi, antara pasien dengan infeksi berat dengan infeksi yang tidak berat. Selanjutnya, kadar *D-dimer* pada saat admisi diteliti sebagai predikto mortalitas pasien COVID-19 di RSUP Dr. Sardjito.

## METODE PENELITIAN

Metode studi observasional kohort retrospektif digunakan dengan data sekunder berupa rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di RSUP DR. Sardjito. *D-dimer* merupakan parameter yang dinilai pada penelitian ini. Penelitian dimulai pada November 2021 setelah disetujui komite etik. Populasi penelitian yang digunakan adalah populasi dari penelitian payung "Pengembangan Skor Diagnostik dan Skor Prognostik COVID-19" dengan nomor persetujuan etik KE/FK/0647/EC 10 Juni 2020 yaitu seluruh pasien terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan RT-PCR *swab* nasofaring atau tenggorok pada semua kelompok umur yang dirawat di RSUP DR. Sardjito sejak 1 Maret 2020 hingga 31 Desember 2020.

Sampel mencakup subyek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari populasi penelitian. Kriteria inklusi adalah semua pasien terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan pemeriksaan RT-PCR *swab* nasofaring atau tenggorok usia >18 tahun (dewasa) dan dilakukan pemeriksaan penunjang *D-dimer* selama perawatan. Kriteria eksklusi adalah pasien terkonfirmasi COVID-19 yang data klinis dan atau pemeriksaan penunjang utama tidak lengkap.

---

memiliki kondisi penyerta lain trauma, riwayat pembedahan baru, dan keganasan pada pasien.

1. Etika Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan setelah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat Dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada dan izin dari pihak Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito.

2. Prosedur Penelitian

- a. Rekomendasi dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada.
- b. Rekomendasi izin penelitian (pengambilan data) dari Bagian Pendidikan dan Penelitian (Diklit) RSUP Dr.Sardjito.
- c. Data diperoleh dengan mengumpulkan rekap pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di ruang isolasi RSUP Dr.Sardjito.
- d. Dilakukan pencatatan data berdasarkan rekam medis pasien dalam formulir penelitian.
- e. Data kadar *D-dimer* yang diambil adalah kadar *D-dimer* yang diukur pertama kali dan selama pasien dirawat.
- f. Data luaran pasien adalah kondisi akhir pasien selama dilakukan perawatan.
- g. Dilakukan pengkodean data pasien untuk menjaga segala bentuk identitas dan kerahasiaan pasien.
- h. Analisis data dengan menggunakan SPSS Versi 2.6.

Data diperiksa kelengkapan dan keakuratannya kemudian diberi kode, ditabulasi, dan dimasukkan ke dalam komputer. Data karakteristik subyek penelitian disajikan dalam bentuk nilai-nilai statistik deskriptif seperti *mean* dan standar deviasi (variabel numerik berdistribusi normal), median dan *range* (variabel numerik tidak berdistribusi normal), dan distribusi frekuensi (variabel kategorik). Uji normalitas data variabel numerik dilakukan dengan teknik Kolmogorov-Smirnov. Apabila pengujian menghasilkan  $p > 0,05$  maka data dinyatakan berdistribusi normal.

Data kadar *D-dimer* saat admisi dan kejadian mortalitas dikumpulkan untuk menghitung *cut-off* optimal menggunakan kurva ROC. Hubungan antara kadar *D-dimer* dengan mortalitas dianalisis dengan metode uji beda dua sampel independen menggunakan *chi-square test* (kategorik), Mann-Whitney *test* (numerik), dan *independent sample T test* (umur). Setelah didapatkan hasil secara bivariat dan bila didapatkan nilai  $p < 0,005$ , dilanjutkan dengan analisis multivariat menggunakan teknik regresi logistik untuk mengontrol efek perancu variabel lain. Pengujian dinyatakan signifikan apabila menghasilkan  $p < 0,05$ .

## HASIL

Subyek penelitian adalah pasien terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan RT-PCR *swab* nasofaring atau tenggorok pada kelompok umur >18 tahun (dewasa) yang dirawat di RSUP DR. Sardjito sejak 1 Maret 2020 hingga 31 Desember 2020. Setelah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditentukan, diperoleh sampel sebanyak 223 pasien. Berdasarkan data *outcome* (luaran) mortalitas pasien, sampel terdiri atas 164 pasien hidup (73,5%) dan 59 pasien meninggal (26,5%).

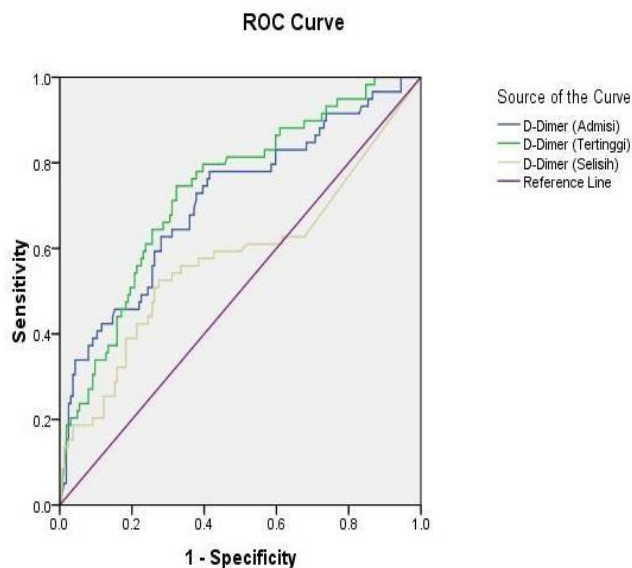
Karakteristik subyek penelitian (Tabel 1) menunjukkan rerata pasien berusia 53,59 tahun, terdiri atas 64,1% laki-laki dan 35,9% perempuan. Komorbid paling tinggi adalah hipertensi (30,5%). Median *D-dimer* saat admisi adalah 613 ng/ml, sedangkan median *D-dimer* tertinggi selama perawatan adalah 1780 ng/ml. Median lama rawat pasien adalah 14 hari.

Perbedaan signifikan ditemukan pada empat variabel yaitu umur ( $p = 0,000$ ), *D-dimer* saat admisi ( $p = 0,000$ ), *D-dimer* tertinggi ( $p = 0,000$ ), dan LOS ( $p = 0,000$ ). Untuk mendapatkan simpulan mengenai hubungan antara *D-dimer* saat admisi dengan mortalitas, variabel *D-dimer* terlebih dahulu dikonversi ke dalam bentuk nominal dengan nilai *cut-off* yang akan ditentukan dengan kurva ROC (Gambar 1).

**Tabel 1.** Karakteristik Subyek Penelitian

Parameter	Total Sampel (n = 223)	Hidup (n = 164)	Meninggal (n = 59)	p
Umur (tahun) <sup>1</sup>	53,59 ± 15,20	50,93 ± 15,40	60,98 ± 11,94	0,000*
Jenis Kelamin <sup>2</sup>				
Laki-laki	143 (64,1)	101 (61,6)	42 (71,2)	0,187
Perempuan	80 (35,9)	63 (38,4)	17 (28,8)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	25 (22,49 – 28,20)	24,56 (22,17 – 28,15)	25,91 (22,66 – 28,91)	0,179
Komorbid				
Hipertensi <sup>2</sup>	68 (30,5)	51 (31,1)	17 (28,8)	0,744
DM <sup>2</sup>	47 (21,1)	33 (20,1)	14 (23,7)	0,560
Obesitas <sup>2</sup>	38 (17,0)	27 (16,5)	11 (18,6)	0,702
Asma <sup>2</sup>	2 (0,9)	1 (0,6)	1 (1,7)	0,448
PPOK <sup>2</sup>	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0,0)	0,548
CKD <sup>2</sup>	14 (6,3)	9 (5,5)	5 (8,5)	0,417
Peny. Jantung <sup>2</sup>	36 (16,1)	25 (15,2)	11 (18,6)	0,543
D-dimer				
D-dimer saat admisi (ng/ml) <sup>1</sup>	613 (330 – 1206)	471,5 (293 – 874,5)	900 (613 – 3503)	0,000*
D-dimer tertinggi (ng/ml) <sup>1</sup>	1780 (729 – 3990)	1145 (635,75 – 3065)	3600 (1970 – 7099)	0,000*
Selisih D-dimer admisi – tertinggi (ng/ml) <sup>1</sup>	450 (0 – 2010)	351,5 (0 – 1534)	1386 (0 – 3800)	0,076
LOS (hari) <sup>1</sup>	14 (9 – 21)	16 (12 – 22)	8 (5 – 13)	0,000*

Keterangan:<sup>1</sup> Variabel numerik, dideskripsikan dengan mean ± SD apabila datanya berdistribusi normal, atau dideskripsikan dengan median (Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub>) apabila datanya tidak berdistribusi normal; <sup>2</sup> Variabel kategorik, dideskripsikan dengan n (%); \* p < 0,05. LOS: *Length of Stay*; DM: Diabetes Mellitus; BMI: *Body Mass Index*; PPOK: Penyakit Paru Obstruktif Kronis; CKD: *Chronic Kidney Failure*



**Gambar 1.** Kurva ROC *D-dimer* sebagai Prediktor Mortalitas.

**Tabel 2.** Nilai AUC *D-dimer* sebagai Prediktor Mortalitas

Parameter	AUC	p	95% CI
<i>D-dimer</i> saat admisi (ng/ml)	0,713	0,00 0*	0,632 – 0,793
<i>D-dimer</i> tertinggi (ng/ml)	0,736	0,00 0*	0,662 – 0,810
Selisih <i>D-dimer</i> admisi - tertinggi (ng/ml)	0,577	0,08 1	0,482 – 0,671

Keterangan: \*p < 0,05

*Cut-off* untuk *D-dimer* saat admisi adalah 669 ng/ml dengan sensitivitas sebesar 71,2% dan spesifisitas sebesar 62,2%. *Cut-off* untuk *D-dimer* tertinggi selama perawatan adalah 2159,5 ng/ml dengan sensitivitas sebesar 74,6% dan spesifisitas

sebesar 67,7%. Nilai *area under curve* (AUC) dan nilai *p* ditunjukkan pada Tabel 2.

**Tabel 3.** Perbedaan Proporsi Pasien COVID-19 Meninggal dan Hidup Berdasarkan Kadar *D-dimer*

<i>D-dimer</i> Admisi	Mortalitas n (%)		<i>p</i>
	Meninggal	Hidup	
≥ 669 ng/ml	42 (71,2%)	62 (37,8%)	0,000*
< 669 ng/ml	17 (28,8%)	102 (62,2%)	
Total	59	164	

Keterangan: \**p* < 0,05

**Tabel 4.** Perbedaan Proporsi Pasien COVID-19 Meninggal dan Hidup berdasarkan Kadar *D-dimer* Tertinggi

<i>D-dimer</i> Tertinggi	Mortalitas n (%)		<i>p</i>
	Meninggal	Hidup	
≥ 2159,5 ng/ml	44 (74,6%)	53 (32,3%)	0,000*
< 2159,5 ng/ml	15 (25,4%)	111 (67,7%)	
Total	59	164	

Keterangan: \**p* < 0,05

**Tabel 5.** Hubungan antara Kadar *D-dimer* dengan Mortalitas pada Pasien COVID-19

<i>D-dimer</i>	<i>p</i>	OR	CI 95%
<i>D-dimer</i> saat admisi (≥ 669 ng/ml)	0,000*	4,995	2,507 – 9,955
<i>D-dimer</i> tertinggi (≥ 2159,5 ng/ml)	0,000*	6,143	3,140 – 12,020

Keterangan: \**p* < 0,05

Sebanyak 71,2% pasien COVID-19 meninggal dengan *D-dimer* saat admisi ≥ 669 ng/ml dibanding < 669 ng/ml (28,8%) (*p*=0,000) (Tabel 3). Sebanyak 74,6% pasien COVID-19 meninggal dengan *D-dimer* tertinggi ≥ 2159,5 ng/ml dibanding < 2159,5 ng/ml (25,4%) (*p*=0,000) (Tabel 4). Analisis bivariat menunjukkan hubungan yang signifikan antara kedua parameter tersebut (*p*=0,000; *p*=0,000; secara berurutan) dengan mortalitas (Tabel 5).

**Tabel 6.** Hasil Analisis Multivariat Hubungan *D-dimer* Saat Admisi (*Cut-off* ≥ 669 ng/ml) dengan Mortalitas pada Pasien COVID-19

Prediktor	<i>p</i>	OR	CI 95%
<i>D-dimer</i> saat admisi (≥ 669 ng/ml)	0,001*	3,26 9	1,655 – 6,457
Umur (tahun)	0,000*	1,05 2	1,025 – 1,079
		1,09 4	1,016 – 1,178
Jenis Kelamin (Laki-laki)	0,430	1,33 2	0,654 – 2,712

Keterangan: \**p* < 0,05

**Tabel 7.** Hasil Analisis Multivariat Hubungan *D-dimer* Tertinggi Selama Perawatan (*Cut-off* ≥ 2159,5 ng/ml) dengan Mortalitas pada Pasien COVID-19

Prediktor	<i>p</i>	OR	CI 95%
<i>D-dimer</i> tertinggi	0,000*	5,350	2,628 – 10,892
Umur (tahun)	0,000*	1,052	1,024 – 1,081
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,012*	1,107	1,023 – 1,198
Jenis Kelamin (Laki-laki)	0,357	1,405	0,681 – 2,898

Keterangan: \**p* < 0,05

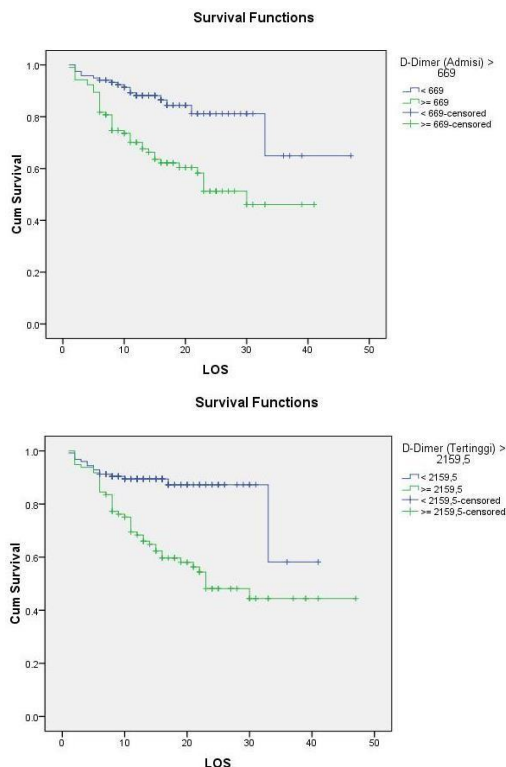
Hasil analisis multivariat dengan hasil *D-dimer* saat admisi (≥ 669 ng/ml) berhubungan signifikan dengan mortalitas pasien COVID-19 (*p*=0,001), dipengaruhi oleh umur (*p*=0,000) dan BMI (*p*=0,017). Pasien dengan *D-dimer* saat admisi ≥ 669 ng/ml memiliki kemungkinan mortalitas 3,269 lebih tinggi dibandingkan kelompok pembanding (Tabel 6). Hasil analisis multivariat dengan hasil *D-dimer* tertinggi (≥ 2159,5 ng/ml) berhubungan signifikan dengan mortalitas pasien COVID-19 (*p*=0,000), dipengaruhi oleh umur (*p*=0,000) dan BMI (*p*=0,012). Pasien dengan *D-dimer* tertinggi ≥ 2159,5 ng/ml memiliki kemungkinan mortalitas 5,350 lebih tinggi dibandingkan kelompok pembanding (Tabel 7).

**Tabel 8.** Hasil Analisis Waktu Kesintasan berdasarkan Nilai *D-dimer* pada Pasien COVID-19

Prediktor	Estimasi Waktu Kesintasan (hari)		r
	Rata-rata	95% CI	
<i>D-dimer</i> saat admisi			
≥ 669 ng/ml	25,84	22,42 – 29,27	0,000*
< 669 ng/ml	37,98	33,03 – 42,92	
<i>D-dimer</i> tertinggi			
≥ 2159,5 ng/ml	28,00	23,96 – 32,03	0,000*
< 2159,5 ng/ml	34,30	30,07 – 38,54	

Keterangan: \*p < 0,05

Pasien dengan *D-dimer* saat admisi ≥ 669 ng/ml memiliki estimasi waktu kesintasan 25,84 hari sedangkan pasien dengan *D-dimer* saat admisi < 669 ng/ml memiliki estimasi waktu kesintasan 37,98 hari (p=0,000) (Tabel 8). Titik plot garis fungsi kesintasan kelompok pasien dengan *D-dimer* saat admisi ≥ 669 ng/ml dan *D-dimer* tertinggi ≥ 2159,5 ng/ml ditunjukkan pada grafik Kaplan-Meier (Gambar 2).



**Gambar 2.** Grafik Fungsi Kesintasan Kaplan-Meier

Berdasarkan Nilai *D-dimer* Saat Admisi dan Tertinggi Selama Perawatan pada Pasien COVID-19.

**Tabel 9.** Hasil Perhitungan Regresi Cox Hubungan *D-dimer* Saat Admisi (*Cut-off* ≥ 669 ng/ml) dengan Kesintasan pada Pasien COVID-19

Prediktor	p	HR	CI 95%
<i>D-dimer</i> admisi (≥ 669 ng/ml)	0,004*	2,323	1,301 – 4,147
Umur (tahun)	0,000*	1,037	1,018 – 1,057
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,032*	1,061	1,005 – 1,121
Jenis Kelamin (Laki-laki)	0,769	1,090	0,614 – 1,936

Keterangan: \*p < 0,05

**Tabel 10.** Hasil Perhitungan Regresi Cox Hubungan *D-dimer* Tertinggi (*Cut-off* ≥ 2159,5 ng/ml) dengan Kesintasan pada Pasien COVID-19

Prediktor	p	HR	CI 95%
<i>D-dimer</i> tertinggi (≥ 2159,5 ng/ml)	0,000*	2,895	1,598 – 5,247
Umur (tahun)	0,000*	1,038	1,018 – 1,059
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,018*	1,069	1,011 – 1,130
Jenis Kelamin (Laki-laki)	0,686	1,127	0,632 – 2,009

Keterangan: \*p < 0,05

Analisis regresi Cox menunjukkan pasien COVID-19 dengan *D-dimer* saat admisi dengan ≥ 669 ng/ml (p=0,004) memiliki tingkat kesintasan 2,323 kali lebih rendah dibandingkan kelompok pembanding, dipengaruhi oleh faktor seperti umur (p=0,000) dan BMI (p=0,032) (Tabel 9). Pasien COVID-19 dengan *D-dimer* tertinggi ≥ 2159,5 ng/ml (p=0,000) memiliki tingkat kesintasan 2,895 kali lebih rendah dibandingkan kelompok pembanding, dipengaruhi oleh faktor seperti umur (p=0,000) dan BMI (p=0,018) (Tabel 10).

## PEMBAHASAN

*D-dimer* merupakan produk degradasi fibrin yang dilepaskan pada pembelahan *cross-linked* fibrin

oleh plasmin. Peningkatan parameter *D-dimer* telah dilaporkan sebagai penemuan laboratorium paling umum pada pasien COVID-19 yang memerlukan rawat inap. Peningkatan kadar *D-dimer* melebihi nilai tertentu saat rawat inap berkaitan dengan prognosis jangka panjang yang buruk.<sup>14</sup> Peningkatan *D-dimer* ini berkaitan dengan peningkatan proses fibrinolisis, koagulasi intravaskuler dan penyakit trombotik, dan mengindikasikan badai sitokin, kerusakan jaringan ataupun kecenderungan terjadinya sepsis pada manifestasi COVID-19 yang berat.<sup>15</sup>

Komorbid dan riwayat penyakit pasien pada penelitian ini berupa hipertensi (30,5%) diikuti dengan diabetes melitus (21,1%). Suatu penelitian yang serupa menunjukkan 1/3 total subyek penelitian memiliki komorbid hipertensi (31,5%) dan diabetes melitus (17,7%).<sup>10</sup> Studi retrospektif *single-center* menunjukkan komorbiditas diabetes melitus paling tinggi pada karakteristik studi pasien COVID-19.<sup>14</sup> Komorbiditas hipertensi (RR 1,95; CI 1,58-2,40;  $p < 0,00001$ ) dan diabetes melitus (RR 1,97; CI 1,48-2,64;  $p < 0,00001$ ) juga telah dilaporkan berkaitan dengan mortalitas pasien COVID-19.<sup>16</sup> Meskipun berbeda dalam hal populasi penelitian, karakteristik yang didapat serupa dengan penelitian yang saat ini dilakukan dengan komorbid pasien terbanyak yaitu hipertensi diikuti dengan diabetes melitus.

Studi meta analisis dan tinjauan sistematis terhadap nilai *cut-off* kadar *D-dimer* cukup beragam pada 9 studi. Beberapa nilai *cut-off* yang digunakan pada penelitian tersebut adalah 500 ng/mL (4 studi); 550 ng/mL (1 studi); 1000 ng/mL (1 studi); 2000 ng/mL (2 studi); 2100 ng/mL (1 studi). Akan tetapi, dilaporkan bahwa penentuan nilai pada studi-studi tersebut tidak dijelaskan secara rinci oleh peneliti kecuali penelitian oleh Zhang *et al* yang menyatakan penentuan nilai *cut-off* 2.000 ng/mL menggunakan kurva ROC (Sn 92,3%; Sp 83,3%).<sup>10</sup> Studi lainnya menerapkan penentuan nilai *cut-off* 1500 ng/mL menggunakan kurva ROC untuk memprediksi mortalitas (Sn 70,6%; Sp 78,4%).<sup>17</sup> Penggunaan nilai *cut-off* 800 ng/mL juga telah dilaporkan tetapi untuk memprediksi tingkat keparahan pasien COVID-19.<sup>18</sup> Dasar penentuan nilai *cut-off* pada penelitian ini berdasarkan kurva

ROC dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi.

Analisis bivariat kadar *D-dimer* saat admisi  $\geq 699$  ng/mL pada penelitian ini menunjukkan keterkaitan yang signifikan dengan mortalitas pasien COVID-19 ( $p = 0,000$ ). Selain itu, hasil serupa juga ditemukan untuk parameter kadar *D-dimer* tertinggi selama perawatan  $\geq 2159,5$  ng/mL ( $p = 0,000$ ). Suatu penelitian membagi pasien berdasarkan kadar *D-dimer* saat admisi menjadi  $< 1.000$  ng/mL, 1.000-2.000 ng/mL, dan  $> 2000$  ng/mL. Kadar *D-dimer* saat admisi  $> 2.000$  ng/mL sangat berpengaruh terhadap mortalitas [OR 10,17 (95% CI 1,10-94,38),  $p = 0,041$ ].<sup>10</sup> Studi serupa di India menemukan bahwa nilai *cut-off* optimal *D-dimer* saat admisi untuk memprediksi mortalitas selama rawat inap adalah 1.440 ng/mL, dengan nilai optimal untuk *D-dimer* tertinggi selama perawatan yaitu 2.010 ng/mL.<sup>17</sup> Penemuan ini mendukung hasil analisis bivariat pada penelitian kami sehingga nilai *cut-off* tersebut dipercaya peneliti dapat memprediksi mortalitas pasien COVID-19 saat rawat inap.

Analisis multivariat menunjukkan bahwa kadar *D-dimer* saat admisi  $\geq 669$  ng/mL (OR 3,269; CI 1,655-6,457;  $p = 0,001$ ) berhubungan secara signifikan dengan mortalitas pada pasien COVID-19, dipengaruhi oleh umur ( $p = 0,000$ ) dan BMI ( $p = 0,017$ ). Studi sebelumnya oleh Yao *et al* menjadi salah satu referensi peneliti dikarenakan pada analisis multivariat menunjukkan bahwa kadar *D-dimer* saat admisi  $\geq 2000$  ng/mL berhubungan dengan peningkatan mortalitas sebesar 10x lipat [OR 10,17 (95% CI 1,10-94,38),  $p = 0,041$ ]. Studi di China pada 183 pasien COVID-19 juga menunjukkan bahwa kadar *D-dimer* 3,5x lebih tinggi pada pasien yang meninggal.<sup>19</sup> Selain itu, pasien dengan kadar *D-dimer* admisi yang tinggi ( $> 2.000$  ng/mL) berisiko terdampak sakit kritis (OR 2,1; CI 1,6-2,9;  $p < 0,001$ ) dan tentunya berhubungan dengan kejadian mortalitas yang tinggi.<sup>20</sup> Penelitian oleh Zhou *et al* (2020) menunjukkan bahwa pasien dengan *D-dimer* saat admisi  $> 1000$  ng/mL memiliki tingkat mortalitas 18x lipat lebih tinggi.<sup>21</sup> Adapun sebuah studi meta analisis menunjukkan bahwa kadar *D-dimer* saat admisi  $> 2.000$  ng/mL berkaitan dengan mortalitas tinggi pasien COVID-19.<sup>10</sup> Meta-analisis



lainnya juga menunjukkan kadar *D-dimer* di atas batas atas normal berkaitan dengan risiko mortalitas yang lebih tinggi (RR: 1.82; 95% CI: 1.40-2.37;  $p < 0.0001$ ).<sup>22</sup> Penggunaan kadar *D-dimer* saat admisi  $\geq 669$  ng/mL merupakan prediktor prognosis pasien COVID-19 selama rawat inap di rumah sakit pada penelitian kami.

Selanjutnya, analisis multivariat menunjukkan bahwa kadar *D-dimer* tertinggi selama perawatan  $\geq 2.159,5$  ng/mL (OR 5,350; CI 2,628-10,892;  $p = 0,000$ ) berhubungan secara independen dan signifikan terhadap mortalitas pada pasien COVID-19, dipengaruhi umur ( $p = 0,000$ ) dan BMI ( $p = 0,012$ ). Pada pasien-pasien dengan COVID-19 berat, kadar *D-dimer* juga ditemukan tinggi secara umum (SMD: 910 ng/mL; 95% CI, 0.75-1.07 ng/mL,  $p < 0.0001$ ).<sup>7</sup> Kadar *D-dimer* yang tinggi berkaitan dengan laju fatalitas yang tinggi.<sup>23</sup> Studi serupa di India menggunakan nilai optimal untuk *D-dimer* tertinggi selama perawatan yaitu 2.010 ng/mL untuk memprediksi mortalitas pasien COVID-19.<sup>17</sup> Pada studi oleh Berger *et al*, dilaporkan bahwa individu dengan *D-dimer* tertinggi selama perawatan juga dilaporkan memiliki risiko tertinggi terdampak penyakit kritis, kejadian trombosis, gagal ginjal akut, dan mortalitas. Ditemukan bahwa dari 301 (12,7% total pasien) pasien dengan kadar *D-dimer* tertinggi  $> 10.000$  ng/mL memiliki tingkat penyakit kritis 86,1%; kejadian trombosis 39,5%; gagal ginjal akut 80,8%; dan mortalitas 60,5%.<sup>20</sup> Tingginya persentase mortalitas ini mendukung hubungan antara parameter *D-dimer* tertinggi selama perawatan ( $\geq 2.159,5$  ng/mL) dengan kejadian mortalitas pasien COVID-19 pada penelitian ini.

Beberapa faktor yang berhubungan sebagai prediktor mortalitas pasien COVID-19 pada penelitian kami adalah umur dan BMI. Peningkatan mortalitas ditemukan sebesar 15,4 kali lipat pada pasien COVID-19 dengan usia  $\geq 50$  tahun (RR 15,44; CI 13,02-18,31;  $p < 0,00001$ ).<sup>16</sup> Penelitian kohort melaporkan obesitas berkaitan dengan peningkatan komorbiditas seperti diabetes, hipertensi, dan penyakit jantung. Laju mortalitas pasien dengan obesitas secara proporsional meningkat dengan peningkatan BMI. Hiperaktivasi jalur inflamasi meningkatkan kadar sitokin,

*adiponectin*, dan leptin sehingga mengganggu respon mikro dan makrovaskuler. Obesitas juga berkaitan dengan gangguan fungsi paru yang melibatkan mekanisme pertukaran udara serta penurunan pertukaran gas oleh alveolus. Studi meta analisis melaporkan peningkatan risiko mortalitas pasien COVID-19 dengan obesitas (RR 1,42; CI 1,24-1,63;  $p < 0,001$ ).<sup>24</sup>

Kesintasan pasien COVID-19 baik dengan kadar *D-dimer* saat admisi  $\geq 669$  ng/mL ( $p = 0,000$ ) maupun *D-dimer* tertinggi selama perawatan  $\geq 2.159,5$  ng/mL ( $p = 0,000$ ) berkaitan dengan luaran yang lebih baik dengan rerata waktu kesintasan 25,84 hari dan 28,00 hari, secara berurutan. Analisis Kaplan-Meier untuk mengetahui prediktor telah dilakukan pada studi sebelumnya dengan kadar *D-dimer*  $\geq 2.010$  ng/mL merupakan prediktor mortalitas ( $p < 0.01$ ; HR, 3.165; 95% CI, 2.013-4.997). Perbedaan kesintasan juga ditemukan signifikan dengan kesintasan tinggi ditemukan pada kelompok pasien dengan kadar *D-dimer*  $< 2010$  ng/mL.<sup>14</sup> Studi kohort retrospektif menemukan bahwa insidensi kumulatif mortalitas di Rumah Sakit dalam 30 hari sebesar 20%.<sup>25</sup> Studi lain menunjukkan tidak ada perbedaan kesintasan pada kelompok pasien dengan *D-dimer* saat admisi  $< 3$  kali lipat, 3-10 kali lipat, dan  $> 10$  kali lipat dari batas normal.<sup>26</sup> Kadar *D-dimer*  $\geq 1030$  ng/mL berkaitan dengan kesintasan yang lebih rendah dibandingkan kelompok pasien COVID-19 dengan *D-dimer*  $< 1030$  ng/mL ( $p < 0,01$ ; 95% CI, 1.57-27.5).<sup>27</sup> Bukti-bukti literatur tersebut mendeskripsikan bahwa kesintasan pasien dengan kadar *D-dimer* di atas *cut-off* secara umum lebih rendah dan berkaitan dengan mortalitas sesuai dengan hasil penelitian ini.

Penelitian mengenai hubungan antara kadar *D-dimer* dengan mortalitas telah banyak dilakukan dengan populasi studi, desain penelitian, demografis, dan karakteristik studi yang berbeda-beda. Berbagai meta-analisis, laporan kasus, dan ringkasan sistematik menjelaskan adanya hubungan antara keduanya. Penemuan ini juga sesuai dengan penelitian yang kami lakukan mengingat beberapa keterbatasan penelitian. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Sardjito dengan komorbid dan riwayat penyakit yang beragam sehingga dapat mempengaruhi hasil analisis terhadap kejadian



mortalitas. Parameter *D-dimer* dapat menjadi uji rutin untuk seluruh pasien COVID-19 untuk agar dapat memperoleh luaran mortalitas yang lebih sedikit.

### KESIMPULAN DAN SARAN

*D-dimer* merupakan faktor prediktor mortalitas pada pasien yang dirawat karena infeksi COVID-19. Kadar *D-dimer* saat admisi dengan *cut-off* 669 ng/mL memiliki sensitivitas 71,2% dan spesifisitas 62,2%. Dari analisis multivariat dengan regresi logistik, *D-dimer* 669 ng/ml memiliki hubungan signifikan (OR 3,269; CI 1,655 – 6,457;  $p=0,001$ ) dengan faktor perancu usia ( $p=0,000$ ) dan indeks massa tubuh ( $p=0,017$ ). Pada analisis Kaplan-Meier, rerata estimasi waktu kesintasan *D-dimer* saat admisi  $\geq 669$  ng/ml (25,84 hari) dan *D-dimer* tertinggi selama perawatan  $\geq 2.159,5$  ng/ml (28 hari) lebih rendah dibandingkan kelompok pembanding (37,98 hari dan 34,3 hari) ( $p = 0,000$ ;  $p = 0,000$ ). Pada analisis regresi cox, *D-dimer* saat admisi ( $p = 0,004$ ; HR: 2,323; 95% CI: 1,301-4,147) dan *D-dimer* tertinggi ( $p = 0,000$ ; HR: 2,895; 95% CI: 1,598-5,247) berhubungan dengan kesintasan pasien COVID-19, disertai dengan faktor perancu umur ( $p = 0,000$ ;  $p = 0,000$ ) dan BMI ( $p = 0,032$ ;  $p = 0,018$ ).

Peneliti merekomendasikan penerapan *D-dimer* saat admisi sebagai indikator penunjang untuk meningkatkan prognostik pasien COVID-19 terutama sebagai prediktor mortalitas. Untuk meningkatkan *power* hasil penelitian selanjutnya, peneliti menyarankan sampel yang lebih banyak khususnya sampel dengan komorbid.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Zhou X, Davenport E, Ouyang J, Hoke ME, Garbinsky D, Agarwal I, et al. Pooled Data Analysis of the Long-Term Treatment Effects of Tolvaptan in ADPKD. *Kidney Int Reports* [Internet]. 2022;7(5):1037–48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.02.009>
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report - 94. 2020.
3. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H,

et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones*. 2020;7(1):45.

4. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Vol. 46, Intensive Care Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 1603–6.
5. Veras F, Pontelli M, Silva C, Toller-Kawahisa J, Lima M de, Nascimento D, et al. SARS-CoV-2 triggered neutrophil extracellular traps (NETs) mediate COVID-19 pathology. *J Exp Med*. 2020;217(12).
6. Meini S, Zanichelli A, Sbrojavacca R, Iuri F, Roberts AT, Suffritti C, et al. Understanding the Pathophysiology of COVID-19: Could the Contact System Be the Key? *Front Immunol*. 2020;11(August):1–9.
7. Paliogiannis P, Mangoni AA, Dettori P, Nasrallah GK, Pintus G, Zinellu A. D-dimer concentrations and covid-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Vol. 8, Frontiers in Public Health*. 2020. p. 1–7.
8. Santoso A, Pranata R, Wibowo A, Al-Farabi MJ, Huang I, Antariksa B. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;44(January):352–7.
9. 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):00260–2020.
10. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: A case control study. *J Intensive Care*. 2020;8(1):1–11.
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. *Am J Emerg Med*. 2020;39:173–9.
12. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict

- in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324–9.
13. Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res.* 2020;195:219–25.
  14. Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabu P. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet].* 2020;14(6):2245–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.007>
  15. Simadibrata DM, Lubis AM. D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: A meta-Analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;
  16. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirolgy.* 2021;64(1):36–47.
  17. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One [Internet].* 2021;16(8 August 2021):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0256744>
  18. Mubarak AR, Esa T, WIdaningsih Y, Bahrin U. D-dimer Analysis in COVID-19 Patients. 2021.
  19. Mouhat B, Besutti M, Bouiller K, Grillet F, Monnin C, Ecartot F, et al. Elevated D-dimers and lack of anticoagulation predict PE in severe COVID-19 patients. *Eur Respir J.* 2020;56(4):1–11.
  20. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, Ahuja T, Amoroso N, Aphinyanaphongs Y, et al. Prevalence and Outcomes of D-dimer Elevation in Hospitalized Patients with COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;(October):2539–47.
  21. Zhou F. Clinical Course And Risk Factors For Mortality Of Adult In Patients With COVID-19 In Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *J Med Study Res.* 2020;3(1):01–2.
  22. 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. *Am J Emerg Med.* 2021;39:173–9.
  23. Mahardhika GS, Tedjamartono TD, Buwono PW. High D-dimer and CRP Levels in an Asymptomatic COVID-19 Patient: A Case Report and Brief Literature Review. *Semin Nas Ris Kedokt [Internet].* 2021;2(1):2021. Available from: <https://conference.upnvj.ac.id/index.php/sensorik/article/view/1024>
  24. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Lin MC, Jian WS, Hsu MH, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2021;8(February):1–11.
  25. Hassan S, Ferrari B, Rossio R, Mura V la, Artoni A, Rosendaal FR, et al. D-dimer as a Predictive Marker for Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients. *ISTH Congr Abstr.* 2021;1–3.
  26. Cidade JP, Coelho L, Costa V, Morais R, Moniz P, Morais L, et al. Predictive value of D-dimer in the clinical outcome of severe COVID19 patients: Are we giving it too much credit? *Clin Appl Thromb.* 2022;28.
  27. Citu C, Burlea B, Gorun F, Motoc A, Gorun OM, Malita D, et al. Predictive Value of Blood Coagulation Parameters in Poor Outcomes in COVID-19 Patients: A Retrospective Observational Study in Romania. *J Clin Med.* 2022;11(10):2831. Alexey G. V. Four-dimensional ultrasound guidance during epidural anaesthesia. *J ultrasound.* 2015; 18:135-142