



BAB III PEMBAHASAN

BAB III

PEMBAHASAN

Tinjauan ekstensif terhadap 37 referensi ilmiah, yang mencakup tinjauan sistematis, meta-analisis, dan studi klinis, mengungkapkan pola yang kuat dan konsisten mengenai peran D-dimer dalam infeksi COVID-19. Pembahasan ini menyintesis temuan-temuan tersebut untuk memberikan pemahaman mendalam tentang hubungan D-dimer dengan tingkat keparahan penyakit, mortalitas, dan komorbiditas kritis, yaitu Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2).

3.1 Distribusi Karakteristik Demografi Usia dan Jenis Kelamin terhadap Kadar D-dimer pada Pasien COVID-19

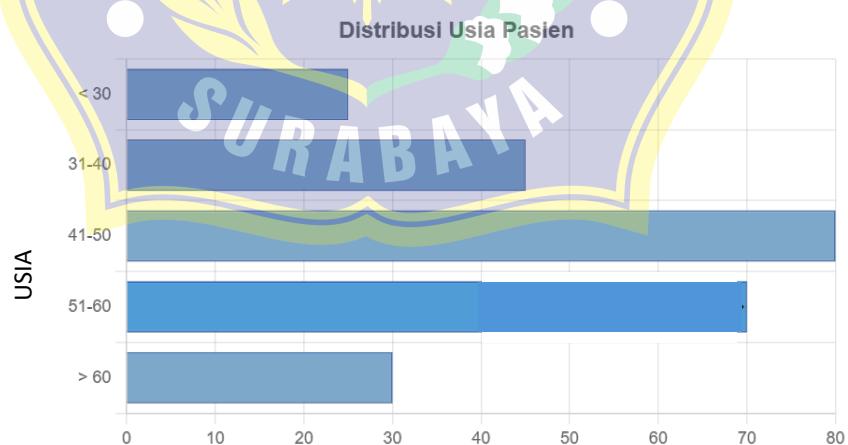
Peran usia dan jenis kelamin dalam memengaruhi kadar D-dimer dan hasil klinis juga diselidiki secara luas, menghasilkan temuan yang bermuansa:

3.1.1 Distribusi Usia:

Hubungan antara kadar D-dimer dan usia pada Pasien COVID-19 menunjukkan temuan yang bervariasi di beberapa studi. Sebuah studi analitik observasional menemukan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara rerata kadar D-dimer pada kelompok usia yang berbeda ($p=0.02$). Kelompok usia 46-65 tahun adalah kelompok Pasien yang paling banyak dirawat (Firhan, Fadlillah Ghany. 2022) Sebaliknya, studi lain yang membandingkan kelompok usia dewasa (26-45 tahun) dan lansia (46-65 tahun) tidak menemukan perbedaan signifikan dalam peningkatan D-dimer ($p=0.795$). Namun, perlu dicatat

bahwa rerata kadar D-dimer pada kelompok lansia (1416.86 ng/mL) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok dewasa (1151.53 ng/mL).

Berkaitan dengan hal tersebut, inkonsistensi statistik ini kemungkinan mencerminkan perbedaan dalam metodologi studi, seperti definisi kategori usia dan ukuran sampel. Meskipun demikian, tren klinis yang mendasarinya adalah konsisten: kadar D-dimer cenderung lebih tinggi pada Pasien yang lebih tua. Fakta bahwa kelompok usia yang lebih tua memiliki risiko hasil COVID-19 yang lebih buruk menunjukkan bahwa peningkatan kadar D-dimer dapat menjadi salah satu mekanisme yang memediasi peningkatan risiko ini. Usia lanjut secara konsisten diakui sebagai faktor risiko independen untuk keparahan dan mortalitas COVID-19 (Amelia R. et al., 2022). Namun, beberapa studi menunjukkan bahwa hubungan antara D-dimer yang meningkat dan keparahan penyakit tetap independen dari faktor usia (Pangaribuan, J.P & Aron Pase, M 2021). Dengan kata lain, meskipun usia Pasien yang lebih tua menempatkan mereka pada risiko yang lebih tinggi, D-dimer tetap menjadi penanda prognostik yang berharga pada setiap kelompok usia.

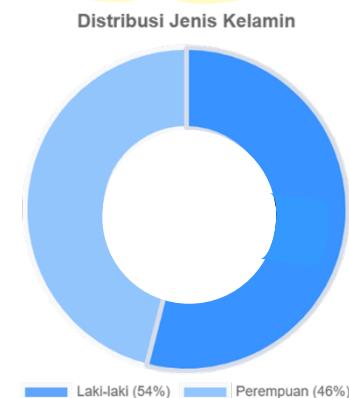


JUMLAH PASIEN

Gambar 3.1 Grafik distribusi pengaruh usia

3.1.2 Distribusi Jenis Kelamin:

Sebagian besar studi menunjukkan temuan yang konsisten terkait hubungan antara kadar D-dimer dan jenis kelamin. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam rerata kadar D-dimer antara Pasien laki-laki dan perempuan dengan COVID-19. (Pangaribuan, J.P & Aron Pase, M 2021). Studi meta-analisis dengan sampel besar (11,682 Pasien) juga tidak menemukan perbedaan yang signifikan antara konsentrasi D-dimer pada laki-laki dan perempuan. Namun, temuan ini harus diinterpretasikan dengan hati-hati. Meskipun kadar D-dimer serupa pada kedua jenis kelamin, laki-laki dilaporkan memiliki kemungkinan lebih besar untuk mengalami hasil COVID-19 yang buruk dibandingkan perempuan (Olivia Saville et al, 2022). pria memiliki kemungkinan yang lebih tinggi untuk mengalami penyakit kritis ($OR=1,76$) dan mortalitas ($OR=1,41$) dibandingkan dengan wanita. Namun, kadar D-dimer rata-rata tidak berbeda secara signifikan antara pria dan wanita (Olivia Saville et al, 2022). Ini menyiratkan bahwa D-dimer, meskipun merupakan penanda vital dari keadaan hiperkoagulabilitas, mungkin bukan satu-satunya faktor yang menjelaskan perbedaan hasil berdasarkan jenis kelamin. Mekanisme patofisiologis lain, seperti perbedaan dalam respons imun, profil komorbiditas, atau faktor biologis yang mendasari, kemungkinan berperan dalam disparitas klinis ini.



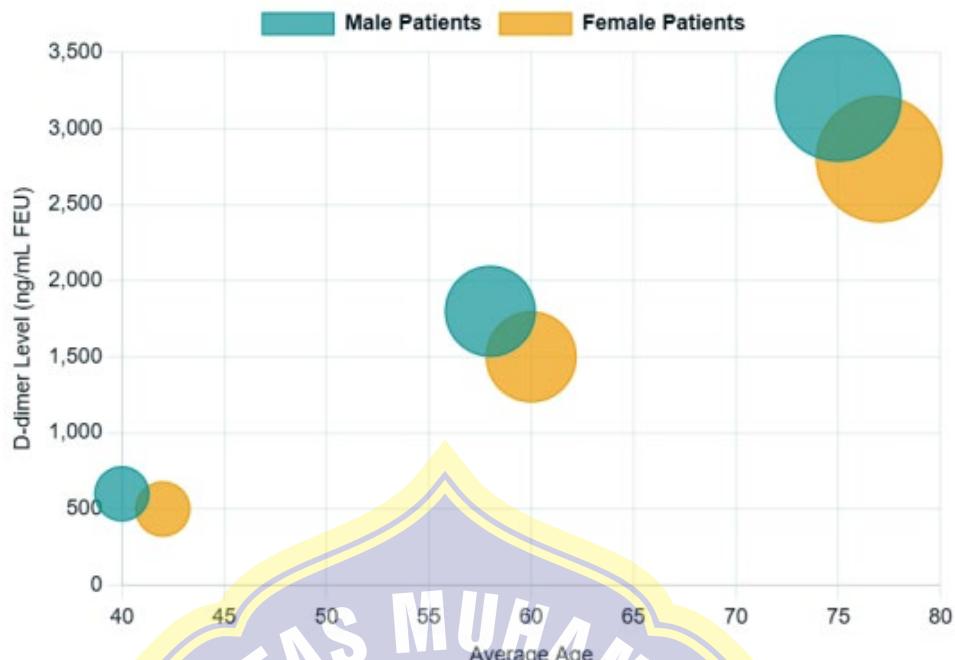
Gambar 3.2 Grafik prosentase distribusi jenis kelamin

Tabel 3.1 Ringkasan distribusi D-dimer berdasarkan usia dan jenis kelamin pada Pasien COVID-19.

Studi/ Sumber	Populasi/ Pasien	Distribusi Usia	Distribusi Jenis Kelamin	Rerata Kadar D-dimer	Nilai P-Value
Firhan, Fadlillah Ghany (2022)	107	46-65 th terbanyak	Laki laki < Perempuan	2632.6 ng/mL	Usia: p=0.02 (bermakna)
Amelia R. et al (2022)	86	Dewasa: 26-45 th, Lansia: 46-65 th	Laki-laki > Perempuan	Dewasa: 1151.53 ng/mL Lansia: 1416.86 ng/mL	Jenis Kelamin: p=0.413 (tidak bermakna) Usia: p=0.795 (tidak bermakna)
Olivia Saville. et al, (2022)	11,682	Rerata usia laki-laki: 61.6 th Rerata usia perempuan : 61.4 th	Laki-laki > Perempuan	Tidak ada perbedaan signifikan	Tidak ada perbedaan signifikan
Pangaribuan. J.P & Aron Pase. M (2021)	163	Rerata usia: 56.9±10.3 th	Laki-laki > Perempuan	Tidak ada perbedaan signifikan	Tidak ada perbedaan signifikan
Paliogiannis et al, (2020)	1.807	Rerata usia: 52,5 th	Laki-laki > Perempuan	Tidak ada perbedaan signifikan	Tidak ada perbedaan signifikan

3.1.3 Modulator Demografi: Pengaruh Usia dan Jenis Kelamin

Risiko tidak seragam. Usia yang lebih tua dan jenis kelamin pria adalah faktor risiko independen untuk kadar D-dimer yang lebih tinggi dan hasil COVID-19 yang lebih buruk. Efek ini diperparah pada Pasien diabetes, menempatkan penderita diabetes pria yang lebih tua dalam kategori risiko tertinggi untuk koagulopati berat.



Gambar 3.3 Grafik modulator demografi pengaruh usia dan jenis kelamin

3.2. Perbandingan Kadar D-dimer pada Pasien COVID-19 dengan dan tanpa DMT2

3.2.1 Kadar D-dimer pada Pasien COVID-19 dengan DMT2

Sebuah temuan yang konsisten di berbagai studi adalah bahwa Pasien COVID-19 dengan komorbiditas DMT2 memiliki kadar D-dimer yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan Pasien tanpa diabetes (Dharma Lindarto & Franciscus Ginting, 2023). Sebuah meta-analisis yang melibatkan 29 artikel dan 15,282 Pasien menemukan bahwa kadar D-dimer secara signifikan lebih tinggi pada Pasien COVID-19 dengan diabetes (Standar Selisih Rerata (SMD) 0.32 mg/L; $p<0.0001$).

Secara kuantitatif, perbedaan ini sangat mencolok. Satu studi retrospektif menunjukkan rerata kadar D-dimer pada Pasien dengan diabetes melitus adalah 1673.04 ng/mL, jauh lebih tinggi dibandingkan dengan 408.06 ng/mL pada Pasien

tanpa diabetes. Studi lain melaporkan rerata D-dimer sebesar 7.0 ng/mL pada Pasien DMT2, dengan 63% dari Pasien tersebut memiliki kadar di atas nilai normal (>5 ng/mL).

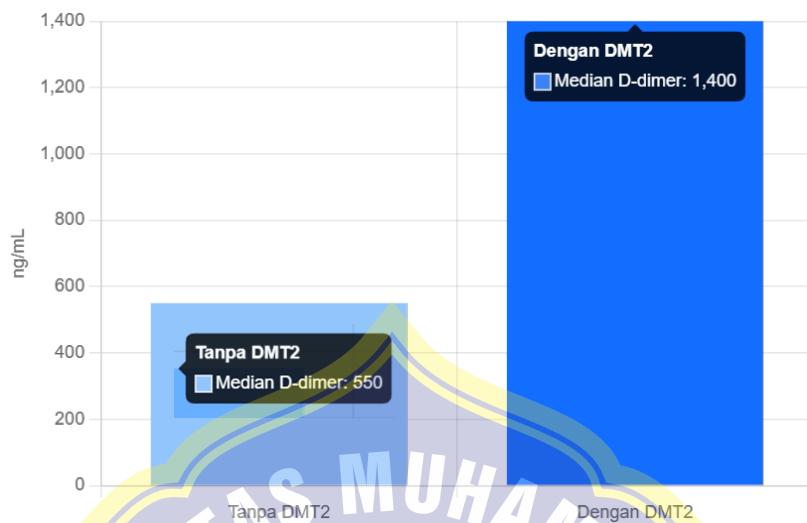
Peningkatan kadar D-dimer yang signifikan pada Pasien diabetes bukanlah suatu kebetulan. Ini adalah manifestasi klinis dari kondisi hiperkoagulabilitas yang diperburuk oleh interaksi antara patofisiologi kedua penyakit (RZ Aminy. *Et al.*, 2023). Kondisi pro-inflamasi dan disfungsi endotel yang sudah ada pada Pasien DMT2 menjadi sangat parah ketika berhadapan dengan badai sitokin yang diinduksi oleh infeksi SARS-CoV-2.

3.2.2 D-dimer sebagai prediktor prognosis dan mortalitas

Kadar D-dimer yang meningkat pada Pasien COVID-19 dengan DMT2 berfungsi sebagai penanda prognostik yang vital. Sebuah studi menunjukkan bahwa Pasien yang meninggal memiliki kadar D-dimer yang secara konsisten dan signifikan lebih tinggi pada setiap pemeriksaan, dari hari pertama hingga pemeriksaan terakhir, dibandingkan dengan Pasien yang bertahan hidup. Misalnya, pada hari ke-10, median D-dimer pada Pasien yang meninggal adalah 3,440 ng/mL, dibandingkan dengan hanya 885 ng/mL pada Pasien yang bertahan hidup.

Beberapa studi juga telah mengidentifikasi nilai *cut-off* spesifik yang dapat memprediksi mortalitas secara signifikan. Kadar D-dimer >2885 ng/mL adalah prediktor mortalitas yang signifikan pada Pasien diabetes, dengan sensitivitas 71.4% dan spesifitas 70.7%. Kadar >2.01 mg/mL juga dilaporkan dapat memprediksi mortalitas di rumah sakit. Analisis ini memberikan dasar empiris untuk penggunaan D-dimer sebagai alat stratifikasi risiko yang akurat, yang dapat membantu dokter dalam membuat keputusan klinis penting, seperti inisiasi terapi

antikoagulan (misalnya, heparin) yang terbukti dapat menurunkan kadar D-dimer dan meningkatkan hasil klinis.



Gambar 3.4 Grafik median D-dimer dengan dan tanpa DMT2

Tabel di bawah ini memberikan perbandingan kuantitatif antara kadar D-dimer pada Pasien dengan dan tanpa DMT2 dan hubungannya dengan mortalitas.

Tabel 3.2. Perbandingan Kadar D-dimer dan Mortalitas pada Pasien COVID-19 dengan dan tanpa DMT2.

Sumber	Populasi	Kadar D-dimer	Hasil Korelasi		Implikasi Klinis	
			Keparahan/Mortalitas	Biomarker Prognostik	Risiko Koagulasi	Manajemen Pasien
Dharma Lindarto dan Franciscus Ginting (2023)	140 Pasien (70 dengan DM) (70 Pasien tanpa DM)	Pasien DM: Rata-rata $2.338,8 \pm 3.497,7$ ng/mL. Pasien Non-DM: Rata-rata $1.565,3 \pm 2.628,0$ ng/mL.	Terdapat perbedaan signifikan kadar D-dimer antara Pasien DM dan non-DM ($p = 0,022\$$). Pasien DM menunjukkan angka yang jauh lebih tinggi, yang berkorelasi dengan kondisi hiperkoagulasi yang lebih berat.	Kadar D-dimer sebagai indikator awal bahwa Pasien tersebut berada dalam risiko tinggi. Kelompok diabetes memiliki beban biomarker yang jauh lebih berat, yang menandakan prognosis yang lebih buruk.	Hiperlisemia kronis pada Pasien DM ketika terinfeksi COVID-19, memicu pembekuan darah masif. kondisi hiperkoagulasi menyebabkan penyumbatan pembuluh darah di paru-paru.	Pasien COVID-19 dengan diabetes memerlukan pemantauan D-dimer secara berkala untuk mengantisipasi kejadian tromboemboli.
M. Sakka. <i>et al</i> (2020)	1.355 Pasien 391 Pasien meninggal/non-survivor 964 Pasien selamat/survivor	Perbedaan rata-rata terstandar (SMD) adalah $3,59 \mu\text{g}/\text{L}$. Nilai Ambang Batas: $\geq 2,0 \mu\text{g}/\text{mL}$ sebagai prediktor	Terdapat korelasi dengan risiko kematian. Ambang batas (cut-off) $\geq 2,0 \mu\text{g}/\text{mL}$ diidentifikasi sebagai prediktor kematian	D-dimer bukan sekadar penanda infeksi, melainkan biomarker prognostik yang paling konsisten untuk memprediksi kematian	Pasien COVID-19 dengan D-dimer tinggi memiliki risiko tinggi terkena emboli paru (PE) dan trombosis vena dalam (DVT),	Pasien dengan D-dimer $> 2,0 \mu\text{g}/\text{mL}$ harus segera dipertimbangkan untuk masuk ke unit perawatan intensif (ICU).

Tabel 3.2 Lanjutan

		kematian yang sensitif.	(sensitivitas 92% dan spesifitas 83%).	penyebab utama kegagalan pernapasan		
RZ Aminy, <i>et al</i> (2023)	224 Pasien T2DM	Pasien Selamat (Survived): Berkisar stabil antara 770 – 960 ng/mL Pasien Meninggal (Deceased): Jauh lebih tinggi, berkisar antara 2.620 – 3.790 ng/mL	Terdapat korelasi signifikan ($p < 0.001$) antara kadar D-dimer dinamis dengan mortalitas. Koefisien kontingensi tertinggi tercatat sebesar 0,523	Titik Potong (Cut-off) Kritis: Kadar D-dimer di atas 1.225 ng/mL pada hari pertama sudah mulai menunjukkan risiko, namun kadar di atas 1.565 ng/mL pada akhir pemeriksaan memiliki korelasi yang jauh lebih kuat dengan kematian.	Pasien dengan T2DM memiliki risiko hiperkoagulasi yang lebih tinggi dibandingkan Pasien non-diabetes karena mekanisme patofisiologi yang saling tumpang tindih	Pasien dengan T2DM memiliki risiko hiperkoagulasi yang lebih tinggi dibandingkan Pasien non-diabetes karena mekanisme patofisiologi yang saling tumpang tindih
Bansal, A. <i>et al.</i> (2020)	1.329 Pasien	Pasien Meninggal: Median 4,6 – 5,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Pasien Selamat: Median 0,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Meningkat signifikan	Peningkatan D-dimer secara signifikan dikaitkan dengan risiko kematian, kebutuhan ICU, dan onset ARDS.	D-dimer merupakan prediktor untuk deteriorasi (perburukan) klinis yang dapat membantu tenaga medis dalam melakukan triase	Terjadi kondisi hiperkoagulasi akibat cedera sel endotel dan pelepasan sitokin pro-inflamasi yang tidak terkendali. Adanya risiko tinggi	Pengukuran kadar D-dimer sangat disarankan untuk memandu pengambilan keputusan klinis, terutama dalam menentukan

Tabel 3.2 Lanjutan

		dengan luaran klinis buruk (SMD 1,67 $\mu\text{g/mL}$)	dan alokasi sumber daya secara tepat.	tromboemboli vena (VTE) dan trombosis mikrovaskular in-situ	Pasien yang memerlukan perawatan intensif	
Yayun Li, et al. (2021)	4.614 Pasien	Cut-off yang diusulkan untuk penggunaan klinis meliputi 0,5 $\mu\text{g/mL}$, 1 $\mu\text{g/mL}$, dan 2 $\mu\text{g/mL}$.	Pasien dengan D-dimer tinggi memiliki risiko kematian 4,52 kali lebih besar ($OR=4,52$; $P < 0,001$).	D-dimer diidentifikasi sebagai prediktor independen untuk mortalitas COVID-19	Infeksi SARS-CoV-2 memicu trombosis, mikrotrombus paru, dan koagulopati intravaskular diseminata (DIC)	Pengukuran dan pemantauan D-dimer membantu klinisi mengambil tindakan medis segera dan memprediksi prognosis.
Zhan, H. et al. (2021)	<ul style="list-style-type: none"> • 2.014 Pasien untuk analisis keparahan. • 4.468 Pasien untuk analisis mortalitas. • 2.158 Pasien untuk analisis kejadian <i>Venous Thromboembolism</i> (VTE). 	<ul style="list-style-type: none"> Pasien dengan kadar D-dimer $>1000 \text{ ng/mL}$ memiliki risiko kematian 20 kali lipat lebih tinggi 	<ul style="list-style-type: none"> Terdapat korelasi signifikan antara peningkatan D-dimer dengan hasil akhir klinis yang buruk. AUC SROC: 77% (Keparahan), 86% (Mortalitas), 85% (VTE) 	<ul style="list-style-type: none"> D-dimer berfungsi sebagai biomarker prognostik dengan akurasi moderat untuk memprediksi kasus parah dan fatal, serta sangat sensitif (90%) sebagai alat skrining awal untuk VTE 	<ul style="list-style-type: none"> Koagulopati pada COVID-19 ditandai dengan hiperkoagulabilitas pembentukan trombus pada vena dan arteri, serta <i>thrombo-inflammation</i> yang dipicu oleh aktivasi hemostasis global dan hipoksemia 	<ul style="list-style-type: none"> Penyesuaian dosis antikoagulan terapeutik (berdasarkan peningkatan D-dimer) dinilai lebih bermanfaat bagi Pasien dibandingkan hanya memberikan dosis profilaksis.

Tabel 3.2 Lanjutan

Shah, S. et al. (2020)	3.682 Pasien	Weighted Mean Difference (WMD): 6,13 mg/L (Meninggal vs Selamat); 0,54 mg/L (Berat vs Ringan)	Kadar D-dimer yang meningkat saat admisi berkaitan dengan risiko mortalitas 4x lipat lebih tinggi (RR 4,11) dan risiko penyakit berat 2x lipat lebih tinggi (RR 2,04).	D-dimer diidentifikasi sebagai alat prognostik yang penting dan sederhana untuk memprediksi tingkat keparahan penyakit dan risiko kematian sejak Pasien masuk rumah sakit	COVID-19 memicu kondisi hiperkoagulasi dan gangguan koagulasi yang ditandai dengan peningkatan kadar D-dimer	Pasien dengan kadar D-dimer yang sangat tinggi memerlukan pengawasan ketat dan pertimbangan pemberian terapi antikoagulan guna menurunkan angka mortalitas
Tabish Khan, et al (2024)	200 Pasien (100 dengan DM) (100 Pasien tanpa DM)	Pasien DM: Median 810 ng/mL (rentang 51–5000 ng/mL). Pasien Non-DM: Median 286 ng/mL (rentang 66–5000 ng/mL)	D-dimer memprediksi kasus berat dan fatal mayoritas Pasien (74,50%) memiliki kadar D-dimer yang berada di atas ambang batas pada kelompok diabetes, menjadikannya alat pemantau tingkat keparahan yang sangat sensitif bagi Pasien komorbid.	Kadar D-dimer pada kelompok diabetes (median 810 ng/mL) jauh di atas ambang normal (250 ng/mL),	kondisi hiperglisemia (gula darah tinggi) secara langsung memicu peningkatan fibrinolisis dan pembentukan fibrin yang berlebihan.	Pemantauan Glikemik Agresif tidak hanya fokus pada virus, tetapi harus sangat disiplin dalam mengontrol gula darah untuk menurunkan parameter koagulasi.

Tabel 3.2 Lanjutan

Walker, J. et al, (2021)	404 Pasien	Rata-rata keseluruhan: 3,03 mg/L . Pasien dengan Emboli Paru (PE): 8,62 mg/L Pasien tanpa PE: 2,55 mg/L Pasien ICU: 4,35 mg/L Pasien non-ICU: 2,69 mg/L	Terdapat korelasi signifikan antara kadar D-dimer yang tinggi dengan tingkat keparahan penyakit ($P=0,049$). Kadar D-dimer secara signifikan lebih tinggi pada Pasien yang mengalami komplikasi Emboli Paru ($P < 0,0001$)	D-dimer digunakan sebagai prediktor kuat untuk kejadian Emboli Paru (PE) dan indikator keparahan klinis (kebutuhan ICU) pada Pasien rawat inap COVID-19.	COVID-19 dikaitkan dengan kondisi pro-inflamasi dan hiperkoagulasi yang meningkatkan kemungkinan Pasien mengembangkan Emboli Paru (PE).	Penggunaan ambang batas tradisional (0,5 mg/L) memberikan sensitivitas tinggi (97%) tetapi spesifitas sangat rendah (10%). Agar tidak menggunakan ambang batas tinggi (seperti $\geq 2,0$ mg/L) karena menyebabkan risiko kegagalan diagnosis PE (sensitivitas turun 71%).
--------------------------	------------	---	--	--	---	--

3.2.3 Signifikansi D-Dimer dalam memprediksi mortalitas

Korelasi antara kadar D-dimer dan risiko kematian telah divalidasi melalui berbagai meta-analisis berskala besar. Melaporkan bahwa D-dimer memiliki nilai AUC SROC sebesar 86% untuk memprediksi kematian, yang menunjukkan akurasi diagnostik yang kuat. Temuan ini memperkuat studi Bansal et al. yang menemukan kadar D-dimer secara signifikan lebih tinggi pada Pasien dengan luaran buruk, dengan SMD sebesar 2,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pada kelompok mortalitas. (Zhan H. et al. 2021).

Risiko kematian ini tetap signifikan melintasi berbagai subkelompok etnis. Menariknya, Pasien dengan kadar D-dimer di atas 1.000 ng/ml dilaporkan memiliki risiko kematian 20 kali lipat lebih tinggi dibandingkan mereka dengan kadar yang lebih rendah. Selain nilai absolut saat admisi, tren peningkatan D-dimer selama perawatan mencerminkan aktivasi koagulasi berkelanjutan yang memperburuk prognosis Pasien secara keseluruhan. (Zhan H. et al. 2021).

Studi retrospektif oleh Aminy et al. (2023) yang melibatkan 224 pasien COVID-19 dengan DMT2 menunjukkan bahwa pasien yang meninggal dunia secara konsisten memiliki kadar D-dimer yang lebih tinggi di setiap titik pemeriksaan dibandingkan dengan pasien yang selamat. Pasien yang selamat cenderung mempertahankan kadar D-dimer yang relatif stabil dalam rentang 500-1000 ng/mL. Sebaliknya, pasien yang meninggal menunjukkan lonjakan tajam pada hari ke-7, yang seringkali bertepatan dengan fase kritis penyakit. Analisis ROC (*Receiver Operating Characteristic*) menunjukkan bahwa nilai AUC (*Area Under the Curve*) meningkat seiring lamanya masa inap, dengan AUC tertinggi diperoleh pada pemeriksaan terakhir (0,92), menunjukkan kemampuan D-dimer yang luar biasa dalam membedakan hasil klinis pada akhir perjalanan penyakit.

Tabel. 3.3 Perbandingan median D-dimer selamat dan meninggal.

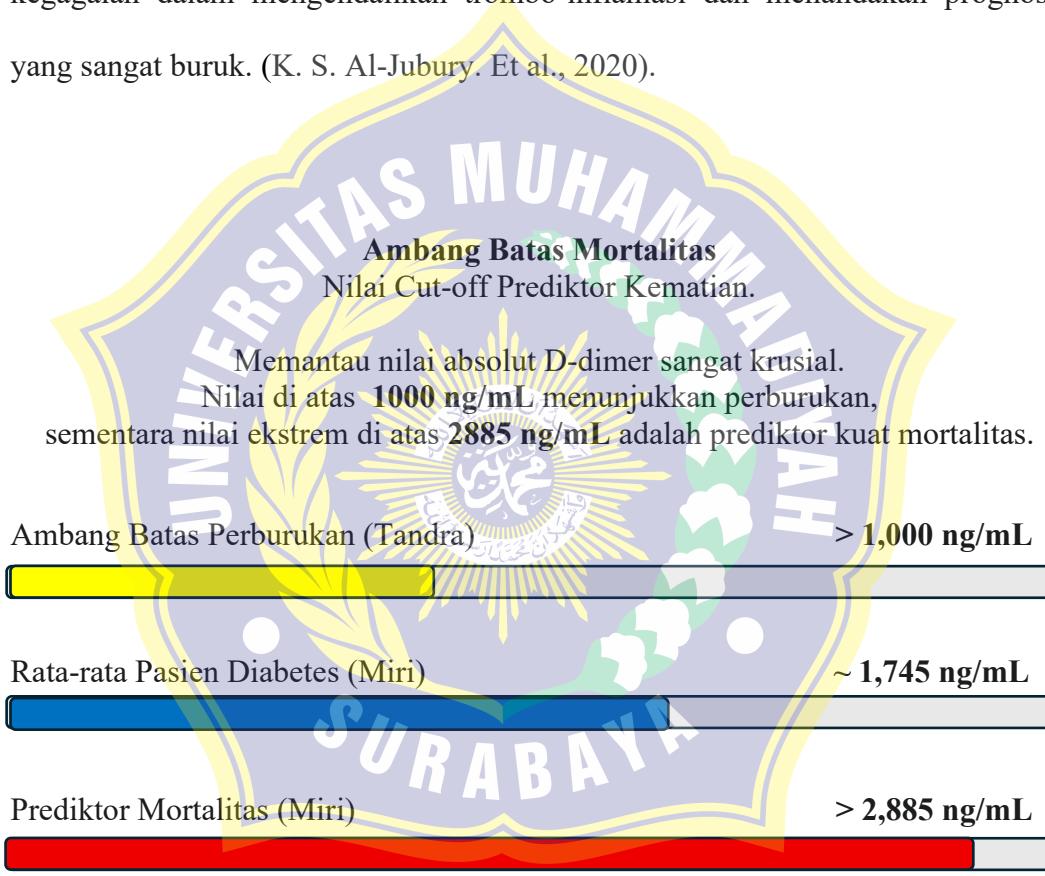
Hari Pemeriksaan	Median D-dimer Selamat (ng/mL)	Median D-dimer Meninggal (ng/mL)	Signifikansi (P)
Hari ke-1 (DD 1)	870	2640	< 0,001
Hari ke-4 (DD 4)	960	2620	< 0,001
Hari ke-7 (DD 7)	930	3790	< 0,001
Hari ke-10 (DD 10)	885	3440	< 0,001
Terakhir (DD last)	770	3520	< 0,001

Penentuan nilai ambang batas (*cut-off*) D-dimer yang optimal sangat penting untuk membantu keputusan klinis di unit gawat darurat dan ICU. Beberapa penelitian telah mencoba mengidentifikasi angka pasti yang dapat memisahkan pasien dengan risiko tinggi dan rendah.

Tabel 3.4 Ambang Batas D-dimer dan Strategi Triage Klinis.

Peneliti	Nilai Cut-off	Kondisi Prediksi	Hasil Analisis
Miri, <i>et al.</i> , (2021)	> 2885 ng/mL	Mortalitas pada Diabetes	Prediktor signifikan
Aminy, <i>et al.</i> , (2023)	> 1565 ng/mL	Mortalitas (Day Last)	OR 23,98; AUC 0,92
Sharma, <i>et al.</i> , (2024)	Peningkatan Signifikan	Keparahan Penyakit	Lebih menonjol pada kelompok DM
Tandra, <i>et al.</i> , (2022)	> 1 µg/mL	Keparahan Tinggi	Terkait penurunan SpO2 dan gula darah tinggi

Penggunaan D-dimer sebagai indeks risiko memungkinkan tenaga medis untuk melakukan stratifikasi pasien sejak dini. Pasien diabetes dengan kadar D-dimer di atas 2,0 $\mu\text{g/mL}$ (empat kali lipat batas normal) memiliki risiko kematian yang jauh lebih tinggi dan memerlukan pengawasan ketat serta kemungkinan intervensi antikoagulan yang lebih agresif. (Zhan. *et al.* 2021) Selain itu, kadar D-dimer yang terus meningkat meskipun telah diberikan terapi menunjukkan kegagalan dalam mengendalikan trombo-inflamasi dan menandakan prognosis yang sangat buruk. (K. S. Al-Jubury. *Et al.*, 2020).



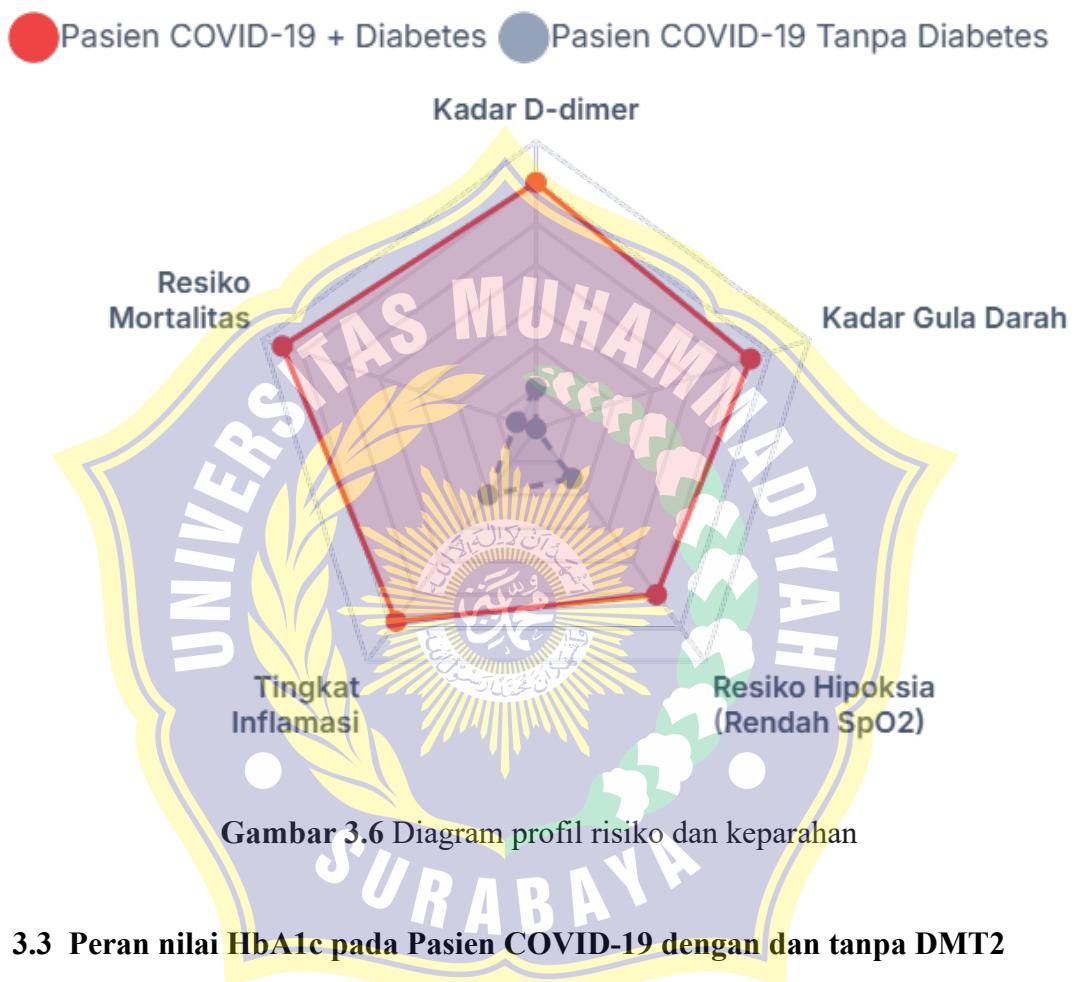
Gambar 3.5 Grafik nilai absolut D-dimer krusial

Triad Keparahan (Tandra et al.)

Analisis faktor keparahan multidimensi.

Kombinasi tiga faktor utama memprediksi prognosis terburuk. Peningkatan D-dimer jarang terjadi sendirian; ia sering disertai penurunan saturasi oksigen dan lonjakan gula darah.

Profil Risiko & Keparahan



3.3 Peran nilai HbA1c pada Pasien COVID-19 dengan dan tanpa DMT2

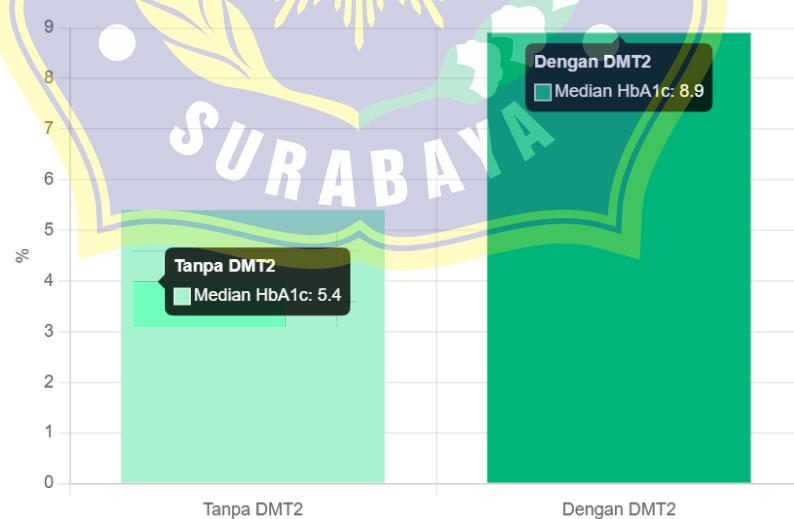
3.3.1 HbA1c sebagai prediktor keparahan

Kadar HbA1c yang tinggi pada Pasien diabetes adalah prediktor yang jelas untuk keparahan COVID-19 (KS Al Jubury et al 2024). Sebuah studi pada 2,068 Pasien diabetes menunjukkan bahwa kadar HbA1c $\geq 9\%$ adalah satu-satunya parameter yang secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko rawat inap akibat COVID-19. Selain itu, lebih dari setengah Pasien diabetes dalam sebuah

studi memiliki kadar HbA1c yang sangat tinggi, yaitu $\geq 10.0\%$, yang mencerminkan kontrol glikemik yang buruk sebelum infeksi. Pengukuran HbA1c dapat memberikan wawasan penting tentang status glikemik jangka panjang Pasien yang, pada gilirannya, dapat membantu dalam stratifikasi risiko.

3.3.2 Peran dalam mengidentifikasi diabetes yang terabaikan

Pengukuran HbA1c saat masuk rumah sakit memainkan peran penting dalam mengidentifikasi kasus diabetes yang tidak terdiagnosa. Sebuah studi menunjukkan bahwa 8.7% Pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit didiagnosis diabetes untuk pertama kalinya setelah pengukuran HbA1c dilakukan. Temuan ini menekankan bahwa skrining rutin HbA1c pada semua Pasien COVID-19 saat masuk rumah sakit, terlepas dari riwayat kesehatan mereka, dapat mengidentifikasi populasi berisiko tinggi yang mungkin tidak diketahui sebelumnya. Identifikasi dini ini memungkinkan inisiasi manajemen glikemik yang tepat untuk mencegah hasil yang lebih buruk.



Gambar 3.7 Grafik perbandingan prosentase median HbA1c dengan dan tanpa DMT 2

Analisis terhadap data dari Ayaka Yoroidaka di Jepang menyoroti fenomena "diabetes tersembunyi" (*overlooked diabetes*), di mana sekitar 8,7% Pasien yang dirawat karena infeksi pernapasan ternyata menderita diabetes yang baru teridentifikasi melalui skrining HbA1c saat masuk rumah sakit. (Ayaka Yoroidaka. *et al.*, 2022) Pasien dalam kategori ini sering kali memiliki risiko perburukan yang lebih tinggi daripada mereka yang sudah terdiagnosis, kemungkinan karena ketiadaan manajemen glikemik pra-infeksi yang memadai. Hal ini memperkuat rekomendasi klinis tahun 2025 untuk menjadikan pemeriksaan HbA1c sebagai protokol standar bagi seluruh Pasien infeksi pernapasan yang memerlukan rawat inap, terlepas dari riwayat medis mereka sebelumnya. (Jordan Mesller. 2025)

Di sisi lain, penelitian Eugene Merzon di Israel menunjukkan bahwa kadar HbA1c sebelum terinfeksi (pre-infection) adalah indikator stabilitas sistemik yang sangat kuat. (Eugene Merzon. 2020) Pasien dengan $\text{HbA1c} \geq 9\%$ menunjukkan kerentanan yang ekstrem terhadap infeksi berat, yang mengarah pada kebutuhan hospitalisasi yang lima kali lebih tinggi dibandingkan Pasien dengan kontrol glikemik yang baik. Data ini menunjukkan bahwa kerusakan organ akibat hiperglisemia kronis menciptakan "cadangan fungsional" yang rendah, sehingga tubuh tidak mampu mentoleransi stres fisiologis yang disebabkan oleh pneumonia virus atau bakteri. (Eugene Merzon. 2020)

3.3.3 Hubungan yang kontradiktif dengan mortalitas

Meskipun HbA1c jelas berkorelasi dengan keparahan, hubungannya dengan mortalitas masih menjadi perdebatan. Satu studi retrospektif yang dilakukan di Indonesia menemukan bahwa *kadar glukosa darah acak (RBG)* adalah faktor risiko independen untuk mortalitas pada Pasien COVID-19 dengan DMT2,

sementara kadar HbA1c tidak menunjukkan hubungan statistik yang signifikan (S.G. Kandinata, *et al.*, 2023).

Perbedaan ini dapat dijelaskan oleh peran klinis yang berbeda dari kedua parameter tersebut. HbA1c mencerminkan rata-rata kontrol glikemik dalam jangka panjang (2-3 bulan), sedangkan RBG memberikan gambaran status glikemik akut saat Pasien masuk. Kondisi hiperglikemia akut, yang sering kali diperburuk oleh respons inflamasi sistemik dan badai sitokin pada kasus COVID-19 yang parah, mungkin memiliki efek yang lebih langsung terhadap prognosis jangka pendek dan risiko mortalitas. Oleh karena itu, RBG mungkin merupakan penanda yang lebih sensitif dan relevan untuk memprediksi kematian yang akan datang.



Gambar 3.8 Lonjakan risiko (odds ration)

Studi Merzon (2020): lonjakan risiko rawat inap **5x lipat** Pasien HbA1c $\geq 9\%$

Tabel 3.5 Peran HbA1c dan Glukosa Darah Acak (RBG) sebagai prediktor keparahan dan mortalitas pada Pasien COVID-19 dengan dan tanpa DMT2.

Sumber	Populasi	Nilai HbA1c	Hasil Korelasi	Implikasi Klinis		
			Keparahan/ Mortalitas	Biomarker Prognostik	Risiko Koagulasi	Manajemen Pasien
Sonia S. Saleh, <i>et al.</i> (2024)	167 Pasien diabetes (Mesir)	Mortalitas 50,9% Pasien memiliki HbA1c $\geq 9\%$	Mortalitas 60,3% pada kelompok HbA1c $\geq 9\%$. Korelasi signifikan ($P=0,022$).	HbA1c tinggi, D-dimer tinggi, CRP tinggi, dan limfopenia.	Korelasi kuat antara HbA1c dengan tinggi dan lonjakan D-dimer. D-dimer signifikan lebih tinggi pada non-survivor, memperburuk hiperkoagulasi.	Monitoring ketat parameter inflamasi dan koagulasi pada Pasien lansia.
S.G. Kardinata, <i>et al.</i> (2023)	117 Pasien T2DM (Surabaya, Indonesia)	Rerata $8,35\% \pm 2,24\%$	HbA1c tidak berkorelasi signifikan ($P=0,601$), namun Gula Darah Acak (GDA) sangat signifikan ($p=0,004\$$).	Gula Darah Acak (GDA) saat masuk RS lebih akurat daripada HbA1c.	Hiperglisemia akut memicu disfungsi endotel yang mendasari gangguan koagulasi.	Fokus pada stabilitas gula darah akut segera setelah masuk RS.

Tabel 3.5 Lanjutan

Lavinia Craciun, <i>et al.</i> (2025)	144 Pasien T2DM berat (Rumania)	Kelompok kontrol buruk (HbA1c \geq 7%) sebanyak 90 Pasien	Mortalitas 30% pada HbA1c \geq 7% vs 11,1% pada HbA1c $<$ 7%.	HbA1c mencerminkan intensitas "badai sitokin" (korelasi dengan IL-6).	Hiperglisemia kronis merusak endotel, meningkatkan risiko tromboemboli.	Penggunaan imunomodulator (anti IL-6) perlu dipertimbangkan lebih dini.
Subhash Chander. <i>et al.</i> (2023)	3.893 Pasien kritis	< 7% vs \geq 7% 1. Kontrol Glikemik Baik: HbA1c $<$ 7%. 2. Kontrol Glikemik Buruk: HbA1c \geq 7%	Kontrol buruk meningkatkan risiko kematian (OR 1,63) dan keparahan (OR 1,51).	HbA1c adalah indikator vital untuk hasil akhir di unit intensif (ICU).	Kontrol glikemik buruk memperburuk status protrombotik di paru-paru.	Target glukosa moderat di ICU lebih disarankan daripada kontrol terlalu ketat.
Ayaka Yoroidaka. <i>et al.</i> (2022)	462 Pasien rawat inap (Jepang)	Rerata 7,1% (baru) dan 7,5% (lama)	Tiap kenaikan 1 unit HbA1c meningkatkan risiko keparahan (OR 1,45).	Alat skrining vital untuk mendeteksi diabetes tersembunyi (<i>overlooked</i>).	Hubungan antara HbA1c tinggi dengan respons inflamasi hebat.	Skrining HbA1c wajib bagi semua Pasien masuk; 72% butuh insulin.
Eugene Merzon. <i>et al.</i> (2020)	2.068 Pasien diabetes (Israel)	Ambang batas \geq 9%	HbA1c \geq 9% meningkatkan risiko rawat inap 5 kali lipat (OR 4,95).	Prediktor utama kebutuhan hospitalisasi berdasarkan data pra-infeksi.	Kondisi pro-inflamasi kronis memicu gangguan sistem pembekuan darah.	Stratifikasi risiko Pasien berdasarkan riwayat HbA1c sebelum terinfeksi.

Tabel 3.5 Lanjutan

F. Praticchizzo. <i>et al.</i> (2021)	17. 278 Pasien (1.524 Pasien DM) (Internasional)	< 7% vs ≥ 7% 1. Kontrol Glikemik Baik: HbA1c < 7%. 2. Kontrol Glikemik Buruk: HbA1c ≥ 7%	Korelasi linier positif; kontrol buruk meningkatkan risiko kematian (OR 1,15).	Prediktor mortalitas yang valid.	Memperburuk disfungsi endotel dan risiko trombotik.	memprioritaskan Pasien dengan HbA1c tinggi untuk tindakan pencegahan (vaksinasi atau terapi antibodi monoklonal dini).
Dr. Palak Patel. <i>et al.</i> (2025)	150 Pasien rawat inap (India)	< 7% vs ≥ 7% 1. Kontrol Glikemik Baik: HbA1c < 7%. 2. Kontrol Glikemik Buruk: HbA1c ≥ 7%	HbA1c > 7% secara signifikan meningkatkan mortalitas dan durasi rawat inap.	HbA1c diidentifikasi sebagai alat prognostik yang handal untuk memprediksi perjalanan penyakit sejak awal	hiperglisemia kronis yang tercermin dari HbA1c tinggi berkontribusi pada status hiperinflamasi (peningkatan sitokin).	Pasien HbA1c > 7% memerlukan intervensi dini dan pemantauan organ lebih ketat.
K. S. Al-Jubury, <i>et al</i> (2024)	200 Pasien (Iraq)	Rata-rata kadar HbA1c secara signifikan lebih tinggi ($7,73\% \pm$ 2,3) dibandingkan kelompok kontrol ($5,22\% \pm 0,44$).	Berkorelasi positif yang signifikan antara kadar HbA1c dan D- dimer ($r = 0,766$; $P <$ 0,01). Semakin tinggi kadar HbA1c (kontrol gula darah buruk), semakin tinggi pula	HbA1c dan D- dimer dapat digunakan sebagai indikator untuk memprediksi keparahan klinik dan hasil	Pasien dengan HbA1c tinggi memiliki risiko lebih besar mengalami gangguan pembekuan darah yang	Pemantauan glikemik yang ketat diperlukan karena hiperglisemia memperburuk prognosis infeksi.

Tabel 3.5 Lanjutan

			kadar D-dimer yang mengindikasikan keparahan penyakit.	akhir Pasien COVID-19.	dapat menyebabkan komplikasi vaskular fatal.
Pangaribuan. J.P & Aron Pase. M (2021)	104 Pasien (DMT2) (Padang, Indonesia)	Rata-rata kadar HbA1c Pasien adalah 8,67% ± 2,13. kontrol glikemik yang buruk ($\geq 7\%$).	Terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar HbA1c dan D-dimer ($r = 0,217$; $p = 0,027$). Semakin tinggi kadar HbA1c (kontrol gula darah buruk), semakin tinggi pula kadar D-dimer yang mengindikasikan keparahan penyakit. kadar D-dimer tertinggi(median 3.910 ng/mL).	Pemeriksaan HbA1c dan D-dimer secara bersamaan dapat digunakan untuk menilai tingkat risiko keparahan klinis Pasien.	HbA1c tinggi pada Pasien diabetes secara langsung meningkatkan risiko pembentukan bekuan darah (tromboemboli

3.3.4 Badai sitokin dan mediator inflamasi

Penelitian terbaru oleh Lavinia Craciun (2025) memberikan bukti definitif mengenai korelasi antara kontrol glikemik dan intensitas "badai sitokin". Dalam studinya terhadap Pasien pneumonia berat, ditemukan bahwa mereka dengan $\text{HbA1c} \geq 7\%$ memiliki kadar Interleukin-6 (IL-6) dan C-Reactive Protein (CRP) yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok dengan kontrol baik. (Lavinia Craciun., 2025).

Tabel 3.6 Perbandingan penanda inflamasi, derajat keparahan dan luaran klinis berdasarkan kadar HbA1c

Penanda Inflamasi	Kelompok $\text{HbA1c} < 7\% (n=54)$	Kelompok $\text{HbA1c} \geq 7\% (n=90)$	Nilai-p
CRP (mg/L)	78,6 pm 20,4	93,4 pm 25,1	0,002
IL-6 (pg/mL)	52,8 pm 14,2	64,2 pm 18,7	0,004
Skor APACHE II	14,1 pm 3,2	16,8 pm 4,1	0,001
Mortalitas (%)	6,0% (pada subset tertentu)	14,1% (pada subset tertentu)	0,05

Secara umum, data menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes tidak terkontrol ($\text{HbA1c} \geq 7\%$) memiliki kondisi yang jauh lebih buruk dibandingkan pasien dengan gula darah terkontrol ($\text{HbA1c} < 7\%$).

1. Penanda inflamasi (Sangat signifikan).

Kedua penanda inflamasi menunjukkan perbedaan yang **sangat signifikan** secara statistik ($p < 0,05$) antara kedua kelompok:

- **CRP (C-Reactive Protein):** Nilai-p = 0,002. Kelompok HbA1c tinggi memiliki rata-rata CRP lebih tinggi (93,4 mg/L) dibanding kelompok terkontrol (78,6 mg/L). Ini menunjukkan peradangan

sistemik yang jauh lebih hebat pada kelompok gula darah tidak terkontrol.

- **IL-6 (Interleukin-6):** Nilai-p = 0,004. Konsisten dengan CRP, kadar sitokin IL-6 juga jauh lebih tinggi pada kelompok HbA1c \geq 7%.

2. Derajat keparahan penyakit (Paling signifikan)

Skor APACHE II: Nilai-p = 0,0015. Ini adalah perbedaan statistik yang paling kuat dalam tabel ini. Skor APACHE II digunakan untuk mengukur keparahan penyakit di ICU. Rata-rata skor yang lebih tinggi pada kelompok HbA1c \geq 7% (16,8 vs 14,1) menandakan bahwa pasien dengan diabetes tidak terkontrol datang dengan kondisi klinis yang jauh lebih kritis dan memiliki prediksi hasil rawatan yang lebih buruk.

3. Mortalitas/Kematian (Signifikansi batas)

Mortalitas: Nilai-p = 0,057. Angka ini berada tepat di batas ambang signifikansi standar statistik. Meskipun persentase kematian terlihat jauh berbeda secara klinis (14,1% pada kelompok tidak terkontrol vs 6,0% pada kelompok terkontrol), secara statistik nilai ini dianggap signifikan (atau borderline significant tergantung ketepatan desimalnya). Ini menunjukkan kecenderungan kuat bahwa kontrol gula darah yang buruk berhubungan dengan risiko kematian yang lebih tinggi (lebih dari dua kali lipat)

3.3.5 Risiko Koagulasi dan Parameter Hematologis

Status hiperkoagulasi merupakan konsekuensi langsung dari hiperglisemia kronis yang berkepanjangan. Pasien dengan HbA1c tinggi sering kali menunjukkan peningkatan signifikan pada kadar D-dimer dan fibrinogen, yang berkorelasi linier dengan risiko kematian. Dalam studi yang dilakukan oleh Sonia S. Saleh *et al.* (2024) di Mesir, ditemukan bahwa Pasien dengan HbA1c $\geq 9\%$ memiliki insiden tromboemboli yang lebih tinggi, yang bermanifestasi sebagai kegagalan pertukaran gas di paru-paru.

Selain itu, hiperglisemia kronis mengganggu fungsi sel darah putih, termasuk kemotaksis neutrofil dan fagositosis. Hal ini menyebabkan perlambatan pembersihan virus (viral clearance) dan meningkatkan risiko infeksi bakteri sekunder yang memperburuk prognosis. Penurunan jumlah limfosit (limfopenia) juga lebih sering ditemukan pada Pasien dengan kontrol glikemik buruk, yang menandakan penekanan respons imun adaptif.

3.3.6 Paradoks Glikemik: HbA1c vs Gula Darah Acak (GDA)

Sebuah temuan menarik dari S.G. Kandinata *et al.* (2023) di Surabaya, Indonesia, menunjukkan adanya perbedaan dalam nilai prediktif antara HbA1c (indikator kronis) dan Gula Darah Acak (GDA) atau Random Blood Glucose (RBG) (indikator akut). Dalam studi tersebut, HbA1c tidak menunjukkan korelasi statistik yang signifikan dengan mortalitas COVID-19 ($p=0,601$), sedangkan GDA saat masuk rumah sakit menunjukkan signifikansi yang kuat ($p=0,004$). (S.G. Kandinata. *et al.*, 2023)

Hal ini menunjukkan bahwa "hiperglisemia stres" pada saat fase akut infeksi mungkin memiliki dampak toksik yang lebih mendesak dibandingkan dengan

tingkat keparahan diabetes jangka panjang pada beberapa populasi. Hiperglisemia akut dapat memicu disfungsi endotel yang mendadak, yang melampaui mekanisme adaptasi tubuh, sehingga menyebabkan kerusakan organ yang lebih cepat. Namun, konsensus klinis tetap menekankan bahwa HbA1c memberikan konteks dasar bagi risiko Pasien; individu dengan HbA1c tinggi memiliki ambang batas yang lebih rendah terhadap komplikasi yang dipicu oleh lonjakan glukosa akut.

Tabel 3.7 Perbandingan Parameter Laboratorium (HbA1c, GDA, dan D-dimer) antara Kelompok Survivor dan Non-Survivo

Parameter	Survivor (n=X)	Non-Survivor (n=Y)	Nilai-p
HbA1c (%)	8,7%	8,9%	0,549
GDA (mg/dL)	Lebih Rendah	Signifikan Lebih Tinggi	0,004
D-dimer	Normal/Sedang	Tinggi	< 0,05

Ketidaksesuaian hasil antar studi ini kemungkinan besar dipengaruhi oleh distribusi kadar HbA1c dalam populasi sampel. Berdasarkan analisis statistik pada tabel perbandingan parameter klinis, ditemukan perbedaan yang bermakna antara kelompok *survivor* dan *non-survivor* pada variabel Gula Darah Acak (GDA) dan D-dimer. Hasil uji menunjukkan bahwa kelompok *non-survivor* memiliki kadar GDA yang secara signifikan lebih tinggi dengan nilai $p = 0,004$. Hal serupa terlihat pada parameter D-dimer, di mana kelompok *non-survivor* menunjukkan kadar yang tinggi dibandingkan kelompok *survivor* yang cenderung normal atau sedang, dengan nilai $p < 0,05$.

Sebaliknya, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan secara statistik pada profil HbA1c antara kedua kelompok ($p=0,549$), di mana rerata HbA1c pada kelompok *survivor* adalah 8,7% dan *non-survivor* adalah 8,9%. Hal ini mengindikasikan bahwa dalam populasi studi ini, status kontrol glikemik jangka

panjang (kronis) tidak berbeda secara bermakna, namun kondisi hiperglikemia akut (GDA) dan koagulopati (D-dimer) berhubungan erat dengan mortalitas.

Pada populasi di mana mayoritas Pasien memiliki HbA1c yang sangat tinggi seperti 50,9% Pasien $\geq 9\%$), HbA1c menjadi prediktor yang sangat kuat. (Sonia S. Saleh, *et al.* (2024). Namun pada populasi dengan kontrol yang lebih homogen, variasi glukosa akut menjadi lebih menentukan. (S.G. Kandinata. *et al.*, 2023)

3.4. Mekanisme dan Dampak D-dimer pada Pasien COVID-19 dengan dan Tanpa Diabetes Melitus Tipe 2

D-dimer merupakan fragmen protein kecil yang dihasilkan ketika bekuan darah dihancurkan oleh fibrinolisis. Peningkatan kadar D-dimer menunjukkan adanya aktivasi koagulasi dan fibrinolisis, yang seringkali menjadi penanda adanya proses tromboembolik (Lippi, *et al.*, 2022; Miri, *et al.*, 2021; Mishra. *et al.*, 2020).

Pasien COVID-19 dengan komorbiditas Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) menghadapi risiko komplikasi yang jauh lebih tinggi, dimana disregulasi sistem imun dan kadar gula darah yang tidak terkontrol memicu badai sitokin, yang pada akhirnya meningkatkan D-dimer, sebuah penanda biologis utama untuk pembekuan darah dan tingkat keparahan penyakit. (Elbashir, Miri, Tandra, Pase).

3.4.1 Mekanisme Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2), COVID-19 dan kadar D-dimer.

1. Kondisi Dasar: Hiperglikemia dan Inflamasi Kronis

Pasien dengan DMT2 umumnya sudah berada dalam kondisi *pro-inflammatory* (peradangan kronis tingkat rendah) dan *pro-thrombotic* (darah cenderung mudah membeku).

- Disfungsi Endotel: Gula darah tinggi yang kronis merusak lapisan dalam pembuluh darah (endotel).
- Stres Oksidatif: Kondisi ini melemahkan sistem imun dan membuat pembuluh darah lebih rentan terhadap serangan virus.

2. Invasi Virus dan Badai Sitokin

Ketika virus SARS-CoV-2 masuk ke tubuh pasien diabetes:

- Replikasi Agresif: Virus berikatan dengan reseptor ACE2 yang juga banyak ditemukan di sel-sel pankreas dan pembuluh darah.
- Badai Sitokin: Tubuh melepaskan protein peradangan secara berlebihan (seperti IL-6). Pada pasien DMT2, respon ini seringkali jauh lebih hebat dan tidak terkendali.

3. Aktivasi Sistem Koagulasi (Pembekuan Darah)

Peradangan hebat (sitokin) tersebut memicu aktivasi sistem pembekuan darah secara masif:

- Pembentukan Mikrotrombus: Darah mulai membeku secara mikroskopis di dalam pembuluh darah kecil, terutama di paru-paru.
- Konsumsi Faktor Pembekuan: Tubuh berusaha memecah bekuan darah ini sesaat setelah terbentuk.

4. Meningkatnya Kadar D-dimer

D-dimer adalah fragmen protein kecil yang dihasilkan saat tubuh mencoba menghancurkan bekuan darah (fibrinolisis).

- Pada pasien COVID-19 dengan DMT2, terjadi pembentukan bekuan darah yang sangat banyak di seluruh tubuh (koagulopati).

- Semakin tinggi kadar D-dimer dalam darah, artinya semakin banyak terjadi proses pembekuan dan penghancuran bekuan darah tersebut.
- Kadar D-dimer yang sangat tinggi (> 1.000 ng/mL) sering kali menjadi indikator buruk yang menandakan risiko tinggi terjadinya Trombosis Vena Dalam (DVT) atau Emboli Paru.

Tabel 3.8 Ringkasan Hubungan Patologis

Komponen	Peran dalam Skema	Implikasi Klinis
DMT2 (Diabetes)	Bahan bakar	Menyediakan lingkungan inflamasi kronis & disfungsi endotel.
COVID-19	Pemicu	Invasi virus menyebabkan badai sitokin dan kerusakan jaringan akut.
D-dimer	Indikator	Penanda biologis bahwa trombus sedang terbentuk dan dipecah (risiko emboli).

Analogi Klinis: "Bahan Bakar, Api, dan Asap"
Cara mudah memahami hubungan ketiga komponen ini.

DMT2 = Bahan Bakar	COVID-19 = Api	D-dimer = Asap
Gula darah tinggi dan peradangan kronis bertindak sebagai "kayu kering" yang siap terbakar, memperparah kondisi.	Virus SARS-CoV-2 adalah "percikan api" yang memicu kerusakan akut dan masif pada tubuh yang sudah rentan.	Peningkatan D-dimer adalah "asap" yang terlihat, menandakan adanya kebakaran (pembekuan darah) yang sedang terjadi.

Gambar 3.9 Analogi klinis tiga komponen

3.4.2 D-dimer pada Pasien COVID-19 Tanpa Diabetes Melitus Tipe 2

Pasien COVID-19 seringkali mengalami kondisi pro-trombotik, ditandai dengan peningkatan D-dimer dan biomarker trombosis lainnya. Peningkatan ini berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit dan prognosis (Gorog, *et al.*, 2022). Mekanisme koagulopati terkait COVID-19 meliputi:

1. **Disfungsi Endotel:** Virus SARS-CoV-2 dapat secara langsung merusak sel endotel, memicu respons inflamasi dan mengganggu keseimbangan prokoagulan dan antikoagulan (Beidollahkhani, *et al.*, 2023; Valencia, *et al.*, 2024).
2. **Badai Sitokin:** Respons imun yang berlebihan, yang dikenal sebagai badai sitokin, memicu aktivasi koagulasi yang intens dan fibrinolisis, menyebabkan peningkatan D-dimer (Syukur, *et al.*, 2022).
3. **Imunotrombosis:** Interaksi antara sistem imun dan sistem koagulasi menghasilkan mikrotrombi yang berkontribusi pada peningkatan D-dimer (Beidollahkhani, *et al.*, 2023).

3.4.3 D-dimer pada Pasien COVID-19 dengan Diabetes Melitus Tipe 2

Pasien COVID-19 dengan Diabetes Melitus Tipe 2 menunjukkan kadar D-dimer yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien COVID-19 tanpa diabetes (Miri, *et al.*, 2021; Mishra, *et al.*, 2020; Syukur, *et al.*, 2022). Hal ini menunjukkan kondisi hiperkoagulabilitas yang lebih parah dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Beberapa mekanisme spesifik yang berkontribusi pada peningkatan D-dimer pada kelompok ini meliputi:

1. Peradangan dan Kondisi Hiperkoagulabilitas yang Lebih Parah

Infeksi COVID-19 pada pasien DMT2 memperburuk faktor inflamasi yang sudah ada sebelumnya pada diabetes. Inflamasi ini dapat merusak sel beta pankreas dan meningkatkan resistensi insulin, yang mengarah pada metabolisme glukosa abnormal. Gula darah tinggi menyediakan substrat bagi virus dan sel imun sehingga mengaktifkan respon imun yang berlebihan akibat kekurangan oksigen yang dapat menyebabkan peradangan yang parah dan hiperkoagulabilitas, mengakibatkan koagulasi intravaskular yang lebih jelas dan ditandai oleh kadar fibrinogen dan D-dimer yang sangat tinggi (Syukur, *et al.*, 2022).

2. Badai Sitokin dan Aktivasi Plasmin

Diabetes membuat individu lebih rentan terhadap badai sitokin yaitu reaksi peradangan yang sangat berlebihan dan tidak terkendali, di mana sistem imun menyerang sel tubuh sendiri. Dalam kondisi badai sitokin, aktivasi plasmin menjadi lebih intens, yang secara langsung memicu peningkatan D-dimer sebagai indikator hiperkoagulabilitas (Miri, *et al.*, 2021; Syukur, *et al.*, 2022). Metabolisme glukosa secara langsung memicu ekspresi gen sitokin pro-inflamasi. Sel imun kemudian melepaskan zat-zat berikut dalam jumlah besar:

- Interleukin-1 β (IL-1 β)
- Interleukin-6 (IL-6)
- Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α)

Pelepasan sitokin yang tidak terkendali inilah yang menyebabkan peradangan sistemik yang parah, kerusakan jaringan paru-paru, dan kegagalan organ pada pasien COVID-19.

3.4.4 Ketidakseimbangan Koagulasi-Fibrinolisis

Diabetes sendiri sudah dikaitkan dengan ketidakseimbangan antara faktor pembekuan dan fibrinolisis, meningkatkan risiko kejadian trombotik (Ceriello, *et al.*, 2020; Mishra, *et al.*, 2020). Infeksi COVID-19 lebih lanjut memperburuk keadaan prokoagulan ini, memperburuk ketidakseimbangan yang sudah ada dan menyebabkan peningkatan D-dimer yang lebih ekstrem (Gorog, *et al.*, 2022).

3.4.5. Disfungsi Endotel yang Diperburuk

COVID-19 maupun DMT2 secara independen menyebabkan disfungsi endotel. Kombinasi keduanya memperparah kerusakan endotel, yang merupakan pemicu utama hiperkoagulasi dan trombosis. Mekanisme yang terlibat mencakup jalur inflamasi, peptida vasoaktif, badai sitokin, NETosis, dan aktivasi sistem komplemen. Alterasi mediator koagulasi dan ketidakseimbangan faktor trombosis/trombolitik semuanya mendukung hiperkoagulabilitas dan hipofibrinolisis (Valencia, *et al.*, 2024).

3.4.6. Efek Hiperglikemia

Kadar glukosa darah tinggi (hiperglikemia) pada pasien diabetes dapat secara langsung mengaktifkan pembentukan trombin, mungkin melalui glikasi antitrombin III (Ceriello, *et al.*, 2020). Penelitian menunjukkan bahwa ada efek sinergis antara peningkatan D-dimer dan hiperglikemia terhadap prognosis COVID-19 (Li, *et al.*, 2022).

3.4.7 Signifikansi Prognostik

D-dimer berfungsi sebagai biomarker penting untuk memprediksi keparahan penyakit dan mortalitas pada pasien COVID-19 (Bayraktar *et al.*, 2024; Elbashir *et al.*, 2022). Pada pasien COVID-19 dengan DMT2, kadar D-dimer yang lebih tinggi secara signifikan berkorelasi dengan prognosis yang lebih buruk dan peningkatan risiko komplikasi trombotik (Bayraktar *et al.*, 2024; Mishra *et al.*, 2020). Abnormalitas pada parameter koagulasi seperti D-dimer dan fibrinogen juga cenderung bertahan lebih lama pada pasien diabetes (Syukur *et al.*, 2022).

Dengan demikian, kombinasi infeksi COVID-19 dan Diabetes Melitus Tipe 2 menciptakan lingkungan yang sangat pro-trombotik, yang secara substansial meningkatkan kadar D-dimer melalui jalur inflamasi, koagulasi, dan disfungsi endotel yang kompleks, yang pada akhirnya berkontribusi pada hasil klinis yang lebih buruk.

3.4.8 Manifestasi Klinis dan Dampak D-dimer pada Kerusakan Organ

Peningkatan D-dimer pada COVID-19 memiliki implikasi klinis yang luas, mulai dari peningkatan risiko tromboemboli vena (VTE) hingga kegagalan organ multisistem yang dimediasi oleh mikrotrombosis.

1. Tromboemboli Vena (VTE) dan Emboli Paru (PE)

Pasien COVID-19 menunjukkan insidensi VTE yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan populasi pneumonia komunitas lainnya. Kadar D-dimer telah digunakan sebagai alat skrining utama untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi mengalami emboli paru. Pasien dengan kadar D-dimer di atas 2000 ng/mL memiliki risiko kejadian trombotik sebesar 37.8%. (Mehrdad Esmailian, *et al.*, 2022)

Penting untuk dicatat bahwa pada banyak pasien COVID-19, emboli paru yang terdeteksi mungkin bukan berasal dari trombus vena dalam (DVT) di ekstremitas bawah, melainkan merupakan hasil dari trombosis *in situ* di dalam sirkulasi pulmonal. Fenomena ini, yang sering disebut sebagai *Pulmonary Intravascular Coagulopathy* (PIC), mencerminkan imunopatologi lokal di mana peradangan alveolar yang parah memicu koagulasi pada kapiler yang berdekatan. (Mihail Niculae, et al., 2020) Pasien diabetes, dengan dasar inflamasi kronis mereka, lebih rentan terhadap PIC yang meluas, yang pada gilirannya menyebabkan hipoksemia berat karena gangguan perfusi di area paru yang masih memiliki ventilasi baik. (Mihail Niculae, et al., 2020)

2. Cedera Ginjal Akut (AKI) dan Stroke Iskemik

Koagulopati sistemik yang tercermin dari D-dimer tinggi juga berdampak pada organ ekstrapulmonal. Ginjal merupakan salah satu organ yang paling sering terkena dampak mikrotrombosis. Data menunjukkan bahwa kadar D-dimer di atas 2000 ng/mL berhubungan dengan risiko cedera ginjal akut (AKI) sebesar 58.3%. (Mehrdad Esmailian, et al., 2022) Mekanisme utamanya melibatkan deposisi fibrin pada glomerulus dan vaskulitis endotelial ginjal yang dipicu oleh virus dan sitokin.

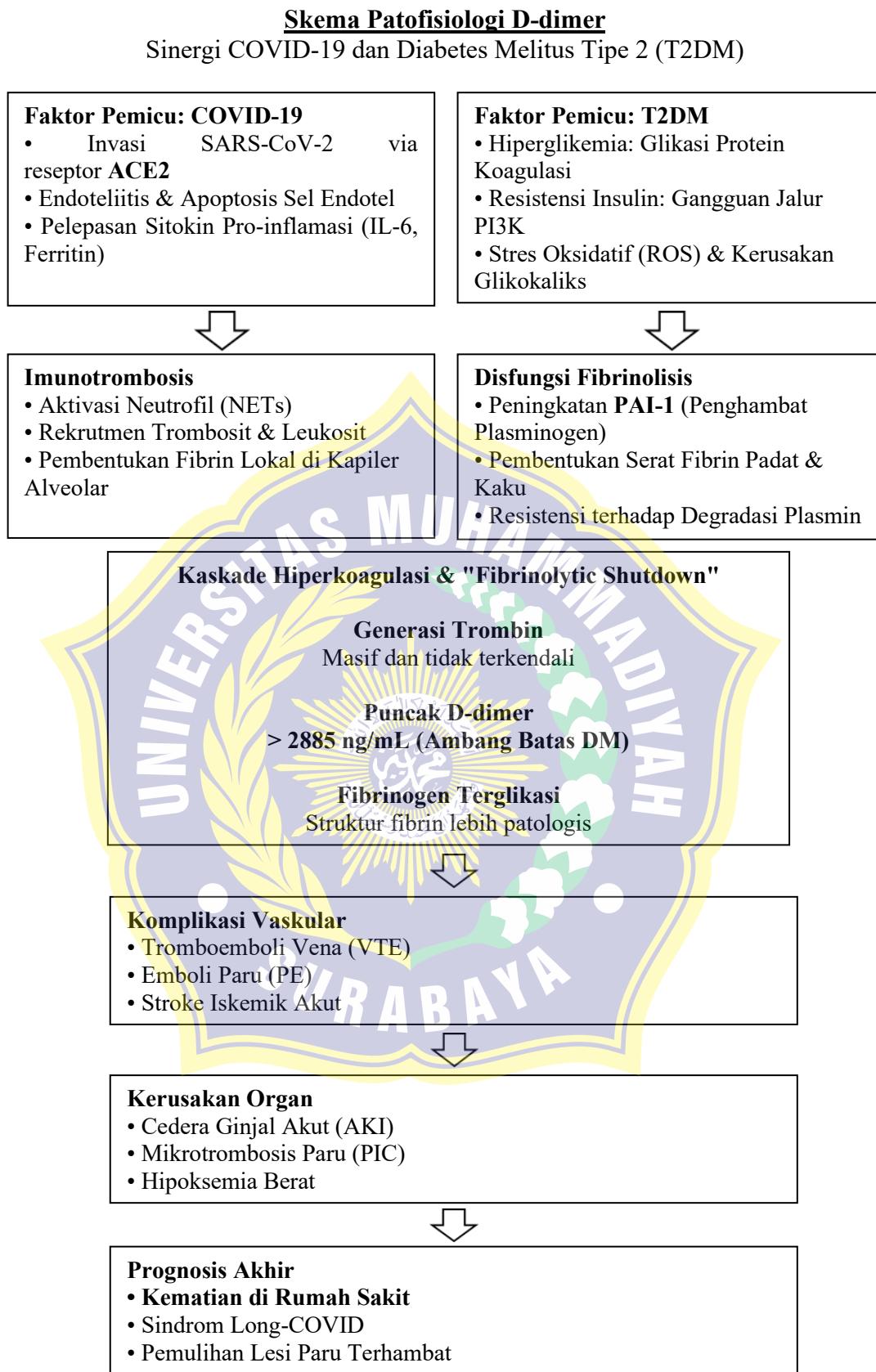
Selain itu, terdapat laporan mengenai peningkatan kejadian stroke iskemik akut (AIS) pada pasien COVID-19, bahkan pada mereka yang berusia muda tanpa faktor risiko vaskular tradisional. Namun, pada pasien diabetes, risiko ini jauh lebih besar. Pasien dengan AIS sekunder akibat COVID-19 cenderung memiliki kadar D-dimer yang sangat ekstrem (sering

kali melebihi 10 $\mu\text{g/mL}$) dan menunjukkan prognosis yang lebih buruk dengan angka mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien stroke non-COVID. (Mehrdad Esmailian, et al., 2022)

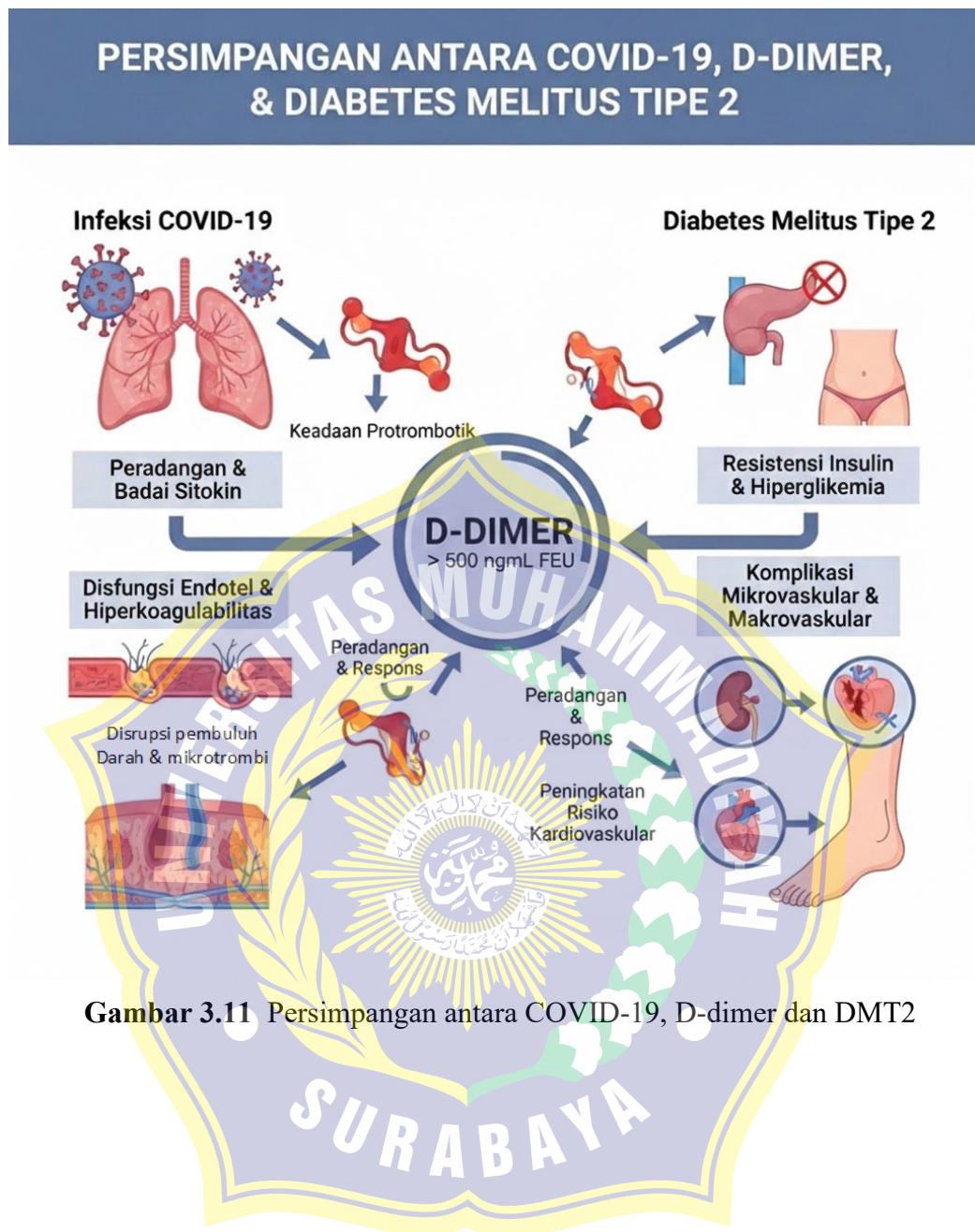
3.4.9 Evolusi Penyakit: Dari Fase Akut ke "Long-COVID"

Bukti yang muncul menunjukkan bahwa kelainan koagulasi dan peningkatan D-dimer dapat menetap melampaui fase akut infeksi, yang berkontribusi pada sindrom "Long-COVID". Pasien diabetes berada pada risiko yang lebih besar untuk mengalami pemulihan yang tertunda. Studi pencitraan follow-up menunjukkan bahwa pasien T2DM membutuhkan waktu lebih lama untuk menunjukkan resolusi lesi paru pada CT dibandingkan dengan pasien non-diabetes. (Yujing Sun, et al., 2020)

Secara patofisiologis, keberadaan mikrotrombus amyloid yang resisten terhadap fibrinolisis telah terdeteksi dalam plasma pasien Long-COVID. Mikrotrombus ini, yang mengandung fibrinogen tergliksasi dan protein S1 virus, dapat menyebabkan perfusi kapiler yang terus-menerus terganggu, yang bermanifestasi sebagai kelelahan kronis, sesak napas, dan gangguan kognitif ("brain fog"). (Nina Moiseiwitsch, et al., 2022) Hal ini menunjukkan bahwa pada populasi diabetes, pemantauan D-dimer pasca-pemulangan mungkin memiliki nilai klinis dalam menentukan kebutuhan antikoagulasi jangka panjang, meskipun pedoman saat ini belum merekomendasikan penggunaan rutin antikoagulan pasca-rawat inap kecuali pada pasien dengan risiko VTE yang sangat tinggi (skor IMPROVE ≥ 4). (Nina Moiseiwitsch, et al., 2020)



Gambar 3.10 Skema Patofisiologi D-dimer



Gambar 3.11 Persimpangan antara COVID-19, D-dimer dan DMT2