

Perbandingan Kadar *D-dimer* pada Pasien COVID-19 Bergejala Sedang dan Berat

Kevin J. Walandow,¹ Sylvia R. Marunduh,² Joice N. A. Engka²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

²Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

Penulis Korespondensi: kevinwalandow@gmail.com

Abstract: This study aims to identify the concentration and comparison of D-dimer levels in COVID-19 patients with moderate and severe symptoms. This study used an analytic observational design with a retrospective approach. The research sample amounted to 122 samples derived from medical record data of COVID-19 patients at Sentra Medika Hospital North Minahasa using the purposive sampling method. The levels of D-dimer were then analyzed by the Mann-Whitney test. The results of this study showed that D-dimer levels in COVID-19 patients with moderate symptoms ranged from 137-8,916 ng/mL, while in COVID-19 patients with severe symptoms it ranged from 270-30,540 ng/mL. In the Mann-Whitney test, the value of $p = 0.000$ ($p < 0.05$). The average D-dimer level in COVID-19 patients with moderate symptoms was $1,659 \pm 2,170$ ng/mL ($n=72$) while in COVID-19 patients with severe symptoms it was $4,734 \pm 5,999$ ng/mL ($n=50$). In conclusion, there is a significant difference between the average D-dimer levels of moderate and severe COVID-19 patients, where the D-dimer level of severe COVID-19 patients is almost three times higher than that of moderately symptomatic COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19; D-dimer levels; symptoms

Abstrak: Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi konsentrasi dan perbandingan kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 bergejala sedang dan berat. Penelitian ini menggunakan rancangan observasional analitik dengan pendekatan retrospektif. Sampel penelitian berjumlah 122 sampel yang berasal dari data rekam medis pasien COVID-19 di Sentra Medika Hospital Minahasa Utara menggunakan metode *purposive sampling*. Kadar *D-dimer* selanjutnya dianalisis dengan uji *Mann-Whitney*. Hasil penelitian ini, didapatkan kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 bergejala sedang berkisar antara 137-8.916 ng/mL, sedangkan pada pasien COVID-19 bergejala berat berkisar antara 270-30.540 ng/mL. Pada uji *Mann-Whitney* didapatkan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Rata-rata kadar *D-dimer* pasien COVID-19 bergejala sedang sebesar 1.659 ± 2.170 ng/mL ($n=72$) sedangkan pada pasien COVID-19 bergejala berat sebesar 4.734 ± 5.999 ng/mL ($n=50$). Sebagai simpulan, terdapat perbedaan yang signifikan dari rata-rata kadar *D-dimer* pasien COVID-19 bergejala sedang dan berat, dimana kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 bergejala berat hampir tiga kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan pasien COVID-19 bergejala sedang.

Kata Kunci: COVID-19; kadar D-dimer; gejala

PENDAHULUAN

Seluruh negara di dunia saat ini masih menghadapi pandemi COVID-19. Berawal dari penemuan kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya di Wuhan, Cina pada Desember 2019 yang kemudian diidentifikasi oleh *World Health Organization* (WHO) bahwa pneumonia tersebut disebabkan oleh tipe baru dari *coronavirus* yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Virus ini kemudian terus menyebar dan dikonfirmasi di berbagai negara sehingga oleh WHO ditetapkan sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020. Hingga 21 September 2021, COVID-19 telah menyerang lebih dari 228 juta orang di seluruh dunia dan merenggut nyawa lebih dari 4,6 juta orang. Di Indonesia sendiri, telah dilaporkan lebih dari 4,1 juta orang terkonfirmasi positif dan lebih dari 140 ribu orang meninggal dunia.¹

Gejala klinis yang dapat ditemukan pada pasien COVID-19 bervariasi, mulai dari ringan, sedang, berat, bahkan ada juga yang asimtomatik. Pada pasien dengan gejala ringan, dapat ditemukan batuk, demam, nyeri otot, sakit kepala, dan anosmia. Pada pasien dengan gejala yang lebih berat akan berkembang menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), *Venous Thromboembolism* (VTE), dan kegagalan banyak organ yang dapat berujung pada kematian. Dilaporkan terdapat peningkatan kadar *D-dimer* yang signifikan pada pasien dengan gejala berat.^{2,3}

D-dimer merupakan hasil degradasi gumpalan darah setelah proses fibrinolisis, yang membentuk fragmen protein dengan ukuran yang relatif kecil dan dapat ditemukan dalam sirkulasi darah. Normalnya kadar *D-dimer* tidak terdeteksi atau terdeteksi dalam jumlah yang sedikit. Penentuan kadar *D-dimer* yang bersirkulasi dalam darah merupakan tes yang sensitif dalam praktik klinis dalam mendiagnosis keadaan trombotik, termasuk emboli paru dan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC).⁴ Oleh karena itu, peningkatan kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 mungkin dapat berguna dalam mengidentifikasi dengan cepat pasien yang tingkat keparahan penyakitnya tinggi, berpotensi mengalami komplikasi paru, dan risiko tromboemboli vena, sehingga dapat dilakukan penanganan awal yang dapat mengurangi angka morbiditas dan mortalitas pasien COVID-19.⁵

Penelitian yang dilakukan terhadap 183

orang pasien COVID-19 di Tongji Hospital, Wuhan, Cina periode bulan Januari sampai Februari 2020, didapatkan nilai *D-dimer* pasien COVID-19 dengan gejala berat nyaris 3,5 kali lipat lebih tinggi (median: 2,12 mg/L; IQR: 0,77-5,27 mg/L) dibandingkan dengan pasien COVID-19 dengan gejala yang lebih ringan (median: 0,61 mg/L; IQR: 0,35-1,29 mg/L; $p < 0,001$).⁶

Penelitian yang dilakukan terhadap 41 pasien terkonfirmasi COVID-19 di Wuhan, Cina pada bulan Januari 2020 didapatkan nilai *D-dimer* nyaris lima kali lipat lebih tinggi pada pasien dengan gejala berat (median: 2,4 mg/L; IQR: 0,6-14,4 mg/L) dibandingkan pasien dengan gejala lebih ringan (median: 0,5 mg/L; IQR: 0,3-0,8 mg/L; $p = 0,004$).⁷

Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang periode bulan April sampai Juli 2020, didapatkan perbandingan yang lebih signifikan, dimana nilai *D-dimer* pada pasien COVID-19 dengan gejala berat nyaris 8,8 kali lipat lebih tinggi (median: 11,42 mg/L; IQR: 0,34-66,30 mg/L) dibandingkan pasien COVID-19 dengan gejala ringan-sedang (median: 1,30 mg/L; IQR: 0,43-4,08 mg/L; $p = 0,039$).⁸

Setelah melihat ketiga penelitian diatas, ditemukan persamaan bahwa pasien COVID-19 dengan manifestasi klinis yang lebih berat memiliki konsentrasi *D-dimer* yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan manifestasi klinis lebih ringan.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti ingin melakukan penelitian untuk mengetahui perbandingan kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 bergejala sedang dan berat yang ada di Sentra Medika Hospital Minahasa Utara

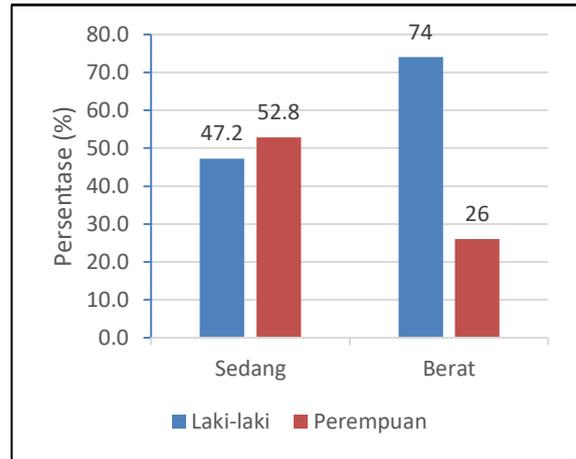
METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2021 bertempat di Sentra Medika Hospital Minahasa Utara. Rancangan penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan pendekatan retrospektif. Subjek penelitian merupakan pasien rawat inap dengan diagnosis COVID-19 bergejala sedang dan berat yang diambil dengan metode *consecutive sampling* dan memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini menggunakan data sekunder hasil pemeriksaan kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 di Sentra Medika Hospital Minahasa Utara periode Maret-Agustus 2021. Data penelitian dianalisis

menggunakan uji *Mann-Whitney* pada software *IBM SPSS Statistics 23.0*.

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 122 kasus COVID-19 bergejala sedang dan berat yang tercatat pada periode Maret-Agustus 2021. Tabel 1 memperlihatkan distribusi frekuensi pasien COVID-19 dengan gejala sedang dan berat. Tabel 2 memperlihatkan demografi pasien COVID-19 bergejala sedang dan berat. Tabel 3 memperlihatkan rata-rata kadar *D-dimer* pasien COVID-19 bergejala sedang dan berat dan nilai *p* dari Uji *Mann-Whitney*. Tabel 4 memperlihatkan sebaran data kadar *D-dimer* normal, meningkat, nilai maksimum, dan minimum terhadap pasien COVID-19 bergejala sedang dan berat. Gambar 1 menunjukkan grafik distribusi frekuensi COVID-19 bergejala sedang dan berat terhadap gender.



Gambar 1. Grafik Distribusi Frekuensi COVID-19 bergejala sedang dan berat terhadap gender.

Tabel 1. Distribusi frekuensi pasien COVID-19 dengan gejala sedang dan berat

Kategori Gejala	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Sedang	72	59
Berat	50	41
Total	122	100

Tabel 2. Demografi pasien COVID-19 bergejala sedang dan berat

Karakteristik	Kategori Pasien		Semua Pasien (n=122)
	Sedang (n=72)	Berat (n=50)	
Umur, Mean±SD (thn)	55,3±18,0	59,8±14,6	57,2±16,8
Gender Laki-laki, n (%)	34 (47,2)	37 (74,0)	71 (58,2)
Gender Perempuan, n (%)	38 (52,8)	13 (26,0)	51 (41,8)

Tabel 3. Rata-rata kadar *D-dimer* pasien COVID-19 bergejala sedang dan berat dan nilai *p* dari Uji *Mann-Whitney*

Kategori Gejala	n	Mean ± SD (ng/mL)	Nilai p
Sedang	72	1.659 ± 2.170	
Berat	50	4.734 ± 5.999	0,000
Semua Pasien	122	2.919 ± 4.431	

Tabel 4. Sebaran data kadar *D-dimer* normal, meningkat, nilai maksimum, dan minimum terhadap pasien COVID-19 bergejala sedang dan berat

Indikator	Gejala Sedang n = 72	Gejala Berat n = 50	Total n = 122
Kategori normal <500 ng/mL, n(%)	17 (23,61)	2 (4,00)	19 (15,57)
Kategori meningkat ≥500 ng/mL, n(%)	55 (76,39)	48 (96,00)	103 (84,43)
Nilai maksimum (ng/mL)	8.916	30.540	30.540
Nilai minimum (ng/mL)	137	270	137

BAHASAN

Kemampuan untuk mengontrol *viral load* dalam tubuh merupakan salah satu hal yang menentukan apakah pasien yang terinfeksi COVID-19 bergejala ringan atau berat. Agar sistem imun dapat secara efektif menekan dan mengeliminasi virus SARS-CoV-2, sistem imun perlu melakukan empat tugas utama, yaitu: (1) mengenali, (2) waspada, (3) menghancurkan, dan (4) membersihkan. Setiap mekanisme ini semakin menurun dan tidak berfungsi secara optimal pada orang yang berusia tua. Hal ini menjelaskan mengapa usia

memengaruhi tingkat keparahan pasien COVID-19.⁹

Data penelitian menunjukkan, nilai rata-rata umur kelompok pasien bergejala berat lebih tinggi ($59,8 \pm 14,6$ tahun, $n=50$) dibandingkan kelompok pasien bergejala sedang ($55,3 \pm 18,0$ tahun, $n=72$). Hal serupa ditunjukkan oleh penelitian di Tongji Hospital, Wuhan, Cina periode Januari 2020 bahwa pasien COVID-19 bergejala berat mempunyai rata-rata umur yang lebih tinggi (61 tahun, $n=11$) dibandingkan dengan pasien bergejala sedang (52 tahun, $n=10$).¹⁰

Kemungkinan penyebab pasien berusia tua memiliki gejala yang lebih berat dikarenakan berubahnya sistem imun dalam tubuh pasien. Perubahan sistem kekebalan akibat penuaan terjadi melalui dua cara utama. Salah satunya adalah penurunan bertahap fungsi kekebalan tubuh yang disebut *immunosenescence*. *Immunosenescence* akan menghambat pengenalan patogen, sinyal peringatan patogen, dan pembersihan patogen. Pada *immunosenescence*, terdapat defek pada sistem kekebalan bawaan dan adaptif. *Immunosenescence* bawaan ditandai dengan kurang efektifnya pengenalan patogen dan aktivasi makrofag, serta penurunan sitotoksitas sel *natural killer* (NK). *Immunosenescence* adaptif ditandai dengan atrofi timus dan akumulasi limfosit memori anergik. Perubahan sistem kekebalan klasik lain selama penuaan yaitu terjadi peningkatan kronis pada peradangan sistemik yang disebut *inflammaging*, yang muncul dari sistem kewaspadaan yang terlalu aktif namun tidak efektif. Banyak data terbaru yang menunjukkan *Immunosenescence* dan *inflammaging* sebagai faktor pendorong utama tingkat kematian yang tinggi pada pasien yang lebih tua.⁹

Data penelitian menunjukkan, pada kelompok pasien bergejala sedang, jumlah pasien perempuan lebih banyak dibandingkan pasien laki-laki, yaitu 38 (52,8%) pasien perempuan berbanding dengan 34 (47,2%) pasien laki-laki. Sedangkan pada kelompok pasien bergejala berat, jumlah pasien laki-laki lebih dominan dibandingkan pasien perempuan, dengan perbandingan 37 (74%) pasien laki-laki dan 13 (26%) pasien perempuan. Secara keseluruhan jumlah pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan pasien perempuan, yaitu 71 (58,2%) pasien laki-laki berbanding

dengan 51 (41,8%) pasien perempuan. Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Tongji Hospital, dimana kasus COVID-19 didominasi pasien laki-laki (53%)⁶

Dominasi kasus COVID-19 oleh pasien laki-laki diduga karena terdapat perbedaan biologis dalam sistem kekebalan tubuh laki-laki dan perempuan. Secara umum, perempuan lebih resisten terhadap infeksi dibandingkan laki-laki. Faktor yang menyebabkan perempuan lebih resisten meliputi hormon seks (estrogen) dan ekspresi reseptor virus SARS-CoV-2 (ACE-2) yang tinggi pada pria. Perbedaan gaya hidup diduga juga berpengaruh, seperti tingkat merokok dan konsumsi alkohol yang jauh lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Selain itu, perempuan memiliki sikap yang lebih bertanggung jawab dalam mematuhi protokol kesehatan selama pandemi COVID-19 dibandingkan laki-laki. Sikap disiplin dan tanggung jawab ini dapat memengaruhi tindakan pencegahan seperti sering mencuci tangan, memakai masker, dan tetap tinggal di rumah selama pandemi.¹¹

Setelah melakukan uji *Mann-Whitney*, dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara rata-rata kadar *D-dimer* pasien COVID-19 bergejala sedang dan berat, dengan nilai $p < 0,05$ (tabel 3). Rata-rata kadar *D-dimer* pasien COVID-19 bergejala berat sebesar 4.734 ± 5.999 ng/mL, lebih tinggi nyaris tiga kali lipat dibanding pasien COVID-19 bergejala sedang dengan nilai rata-rata 1.659 ± 2.170 ng/mL. Hasil ini dapat juga diartikan bahwa semakin parah gejala pasien COVID-19, semakin tinggi pula kadar *D-dimer* yang dimiliki pasien. Hasil yang sama juga disimpulkan dari penelitian yang dilaksanakan di Renmin Hospital of Wuhan University. Dalam penelitian itu, disebutkan bahwa perbedaan rata-rata kadar *D-dimer* antara pasien COVID-19 bergejala berat dan tidak berat bernilai cukup signifikan ($p=0,001$). Penelitian itu juga menyebutkan, semakin parah gejala pasien, maka nilai kadar *D-dimer* juga akan semakin meningkat.¹²

Penelitian dari Jinyintan Hospital dan Wuhan Pulmonary Hospital, dari total 191 pasien terkonfirmasi COVID-19, dilakukan pemeriksaan kadar *D-dimer* terhadap 172 pasien dan didapatkan 68% dari total pasien memiliki kadar *D-dimer* diatas normal.¹³ Penelitian lain yang dilakukan di 4 rumah

sakit besar di New York, dari total 2377 pasien terkonfirmasi COVID-19, 1823 (76%) pasien memiliki kadar *D-dimer* diatas batas normal.¹⁴ Sejalan dengan kedua penelitian tersebut, pada penelitian ini, diperoleh 84,43% dari total pasien memiliki kadar *D-dimer* diatas normal.

D-dimer merupakan produk fibrinolitik hasil degradasi fibrin, dan peningkatan kadar menunjukkan bahwa terdapat keadaan hiperkoagulasi dan fibrinolisis sekunder dalam tubuh, yang sangat bermanfaat untuk diagnosis penyakit trombotik. Terdapat beberapa kemungkinan yang menjadi alasan mengapa terjadi peningkatan nilai kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19. Kemungkinan pertama yaitu infeksi menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi, sehingga terjadi badai inflamasi. Tingkat sitokin pro-inflamasi, seperti IL-2, IL-7, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A serta TNF- α dalam plasma lebih tinggi terutama pada pasien COVID-19 bergejala berat, serta sel T, makrofag, dan sel NK berkembang biak dengan cepat dan sangat aktif, disertai dengan produksi berlebih dari sel pertahanan imun atau non-imun dan pelepasan lebih dari 150 sitokin inflamasi dan mediator kimia. Hal ini kemudian memicu disfungsi sel endotel, selanjutnya terjadi kerusakan pada sistem mikrovaskuler, dan aktivasi abnormal dari sistem koagulasi. Kemudian, beberapa pasien COVID-19 memiliki derajat hipoksia yang berbeda, dan peradangan dapat menyebabkan peningkatan konsumsi oksigen. Permintaan oksigen absolut yang meningkat selama hemodinamika abnormal, akan memicu jalur molekuler dan seluler sehingga terjadi trombosis. Infeksi parah atau peradangan akut yang disebabkan oleh sepsis, juga dapat mempengaruhi pembekuan darah, seperti peningkatan kadar *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1), dan fibrinolisis yang berlebihan.¹⁵

Pada penelitian yang dilakukan di New York, pasien yang masuk rumah sakit dengan kadar *D-dimer* yang tinggi memiliki hasil akhir yang sangat buruk, dengan 45% mengalami sakit kritis, 20% mengalami trombosis, dan 43% pasien mengalami cedera ginjal akut.¹⁴ Sedangkan pada penelitian di Jinyintan Hospital dan Wuhan Pulmonary Hospital, ditemukan bahwa kadar *D-dimer* yang lebih besar dari 1000 ng/mL dikaitkan dengan hasil fatal pada pasien COVID-19. Kadar *D-dimer* yang tinggi dilaporkan juga memiliki hubungan dengan

mortalitas dalam 28 hari pada pasien dengan infeksi atau sepsis yang diidentifikasi di unit gawat darurat.¹³ Oleh karena itu, sangat penting untuk melakukan diagnosis yang akurat serta pemantauan perkembangan penyakit dari tahap awal untuk prognosis pasien yang lebih baik.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian terkait kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 bergejala sedang dan berat di Sentra Medika Hospital Minahasa Utara, maka dapat disimpulkan bahwa kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 bergejala sedang berkisar antara 137-8.916 ng/mL, sedangkan kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 bergejala berat berkisar antara 270-30.540 ng/mL. Terdapat perbedaan yang signifikan dari rata-rata kadar *D-dimer* antara pasien COVID-19 bergejala sedang dan berat, dimana kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 bergejala berat memiliki rata-rata hampir tiga kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan kadar *D-dimer* pasien COVID-19 bergejala sedang.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. WHO COVID-19 Dashboard. 2020. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Beeching NJ, Fletcher TE, Fowler R. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice. 2021. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201>
3. Eljilany I, Elzouki A-N. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. 2020;455–62.
4. Olson JD. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications. 1st ed. *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier Inc; 2015. 1–46 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bsacc.2014.12.001>
5. Paliogiannis P, Mangoni AA, Dettori P. D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A

- Systematic Review and Meta-Analysis. 2020;8(August):1-7.
6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7.
 7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
 8. Listyoko AS, Djajalaksana S, Sugiri YJ. Analisis Fibrinogen dan D-Dimer pada Pasien Covid-19 Rawat Inap. 2021;8(2):172-8.
 9. Amber L, Mueller, Maeve S, McNamara, David A, Sinclair. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)*. 2020;12(10):9959-81.
 10. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-9.
 11. Bwire GM. Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women? *SN Compr Clin Med*. 2020;2(7):874-6.
 12. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Liu F, Wu KL, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116-20.
 13. Dai H, Zhou H, Sun Y, Xu ZHE, Wang S, Feng T, et al. D-dimer as a potential clinical marker for predicting metastasis and progression in cancer. *Biomed Reports*. 2018;9(5):453-7.
 14. 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.
 15. He X, Yao F, Chen J, Wang Y, Fang X, Lin X, et al. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-7. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81300-w>