

Hubungan kadar D-dimer dengan mortalitas dan derajat keparahan pasien Covid-19 di RS Husada periode Januari - Desember 2020

Ellen Ashiana Chen¹, Hari Sutanto^{2,*}

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

² Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

*korespondensi email: haris@fk.untar.ac.id

ABSTRAK

Infeksi Covid-19 menyebabkan kerusakan endotel dan hiperinflamasi serta reaksi berlebihan dari imun yang kemudian memicu kejadian badai sitokin. Hal ini menyebabkan peningkatan aktivasi koagulasi dan pembentukan bekuan darah pada vaskular sehingga terbentuk D-dimer. Studi ini merupakan penelitian analitik dengan desain cross-sectional. Sampel yang digunakan berupa data rekam medis dari 348 pasien yang dirawat dan melakukan pengecekan D-dimer di RS Husada Jakarta selama periode Januari hingga Desember 2020. Hasil studi didapatkan tingkat keparahan penyakit terbanyak yaitu kriteria sakit sedang (183 pasien; 52.6%) dan ditemukan sebanyak 97 (46.9%) pasien mengalami peningkatan kadar D-dimer. Mortalitas pasien dengan peningkatan kadar D-dimernya yaitu 41 (19.8%) pasien (*p-value* 0,000). Pasien dengan tingkat keparahan berat/kritis memiliki kadar D-dimer yang meningkat yaitu sebanyak 110 (53.1%) pasien dibandingkan yang memiliki kadar D-dimer normal yaitu 55 (39.0%) pasien (*p-value* 0,001). Hasil studi menunjukkan hubungan antara kadar D-dimer yang meningkat dengan mortalitas dan tingkat keparahan pasien COVID-19.

Kata kunci: Covid-19; D-dimer; mortalitas; tingkat keparahan

ABSTRACT

*COVID-19, which is currently entering a pandemic condition, is an infectious disease caused by Sars-Cov2. When infection with COVID-19 occurs, the body will experience endothelial damage as well as hyperinflammation and an excessive immune system reaction which then triggers a cytokine storm, this causes an increase in coagulation activation and the formation of blood clots in blood vessels so that D-dimer is formed. Methods This research is an analytical study with a cross-sectional design, the sample used is medical record data from 348 patients treated at Husada Hospital Jakarta from January to December 2020. The results of the study showed that the highest level of disease severity was moderate illness in 183 patients (52.6%) and 97 patients (46.9%) had elevated levels of D-dimer. The results of the study found that there was a relationship between D-dimer levels and the mortality and severity of COVID-19 patients. Mortality in patients with elevated D-dimer levels was 41 patients (19.8%) while those with normal were 2 patients (1.4%) with a *p-value* (0.000). Then patients with severe/critical severity had increased D-dimer levels, namely 110 patients (53.1%) compared to normal, namely 55 patients (39.0%). In conclusion, the results of this study indicate that there is a significant relationship between increased D-dimer levels and the mortality rate and severity of COVID-19 patients.*

Keywords: adolescents; reproductive health; knowledge; attitude; behavior

PENDAHULUAN

Gejala infeksi respiratorik banyak ditemukan pada penderita Covid-19, namun terdapat juga studi yang menunjukkan terdapat gangguan koagulasi sistemik terkait dengan infeksi berat seperti *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) atau mikroangiopati trombotik namun dengan fitur yang berbeda. Temuan yang khas pada pasien Covid-19 dan koagulopati adalah terjadinya peningkatan dari kadar D-dimer.¹

D-dimer merupakan produk yang berasal dari pembentukan dan lisis fibrin *cross-linked* serta mencerminkan adanya aktivasi koagulasi serta fibrinolisis.² Selain itu, aktivasi kaskade koagulasi dan produksi trombin yang berlebih didorong oleh hiperinflamasi yang dialami oleh pasien Covid-19. Hal ini akan memicu gangguan koagulasi dan mengakibatkan kondisi protrombotik serta komplikasi tromboemboli vena dan arteri yang tidak disadari.¹ Saat terjadi infeksi, platelet, faktor koagulasi serta sistem imun bekerja membentuk imunotrombosis. Imunotrombosis yang meluas dan tidak terkontrol dapat mengakibatkan mikroangiopati sehingga berpotensi mengalami *acute respiratory distress*

syndrome (ARDS) yang diinduksi oleh Covid-19.³

Fu dkk, yang melakukan penelitian terhadap 75 pasien, mendapatkan pasien dengan derajat berat memiliki kadar D-dimer yang tinggi secara signifikan.⁴ Parameter laboratorium hemostasis pada saat memasuki rumah sakit atau saat melakukan penegakan diagnosis Covid-19 sangatlah diperlukan untuk menindaklanjuti pengelolaan koagulopati pasien. Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan tujuan menilai hubungan kadar D-dimer dengan mortalitas dan derajat keparahan yang dialami oleh pasien Covid-19 di Rumah Sakit Husada Jakarta.

METODE PENELITIAN

Desain studi yang digunakan adalah jenis analitik potong lintang untuk mengetahui hubungan dari kadar D-dimer dengan derajat keparahan dan mortalitas pasien Covid-19 di Rumah Sakit Husada dengan menggunakan data yang didapatkan dari rekam medis. Metode pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik *total sampling* dengan kriteria yang mencakup pasien positif Covid-19,

pasien yang melakukan pengecekan kadar D-dimer, pasien yang pada rekam mediknya mencakup manifestasi klinis, dan pasien yang usianya di atas 18 tahun. Studi ini menggunakan variable kadar D-dimer serta mortalitas dan tingkat keparahan pasien COVID-19 berdasarkan diagnosis dokter ahli. Data yang didapatkan, dilakukan analisis menggunakan uji *chi-square* (SPSS versi 26) dengan batas kemaknaan *p-value* <0,05.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada studi ini, didapatkan 348 pasien di Rumah Sakit Husada Jakarta yang memenuhi kriteria studi. Berdasarkan usia, sebanyak 98 (28,1%) pasien berusia 18 hingga 40 tahun, 145 (41,7%) pasien berusia 41 tahun hingga 59 tahun dan sisanya tergolong ke dalam lansia (>60 tahun) yaitu sebanyak 105 (30,2%) pasien. (**Tabel 1**) Hal ini sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Liu dkk, pada 221 pasien Covid-19 di tahun 2020, didapatkan 61,54% kasus berusia <60 tahun dan sisanya di atas 60 tahun.⁵ Hasil yang sama juga didapatkan pada studi Kandait dkk terhadap pasien Covid-19 di India dan didapatkan angka tertinggi pasien positif Covid-19 berada di usia 46-55 tahun dan terendah di usia 66-75 tahun.⁶ Banyaknya pasien berusia dewasa yang terkonfirmasi positif Covid-19

disebabkan karena masih produktifnya kegiatan yang dilakukan pasien di luar ruangan seperti bekerja sehingga memungkinkan pasien untuk melakukan kontak dengan banyak orang.⁷

Tabel 1. Karakteristik responden (N= 348)

Karakteristik	Jumlah (%)
Usia.	
18-40 tahun	98 (28,2%)
41-59 tahun	145 (41,7%)
>60 tahun	105 (30,2%)
Jenis Kelamin.	
Laki-laki	189 (54,3%)
Perempuan	159 (45,7%)
Jenis Pemeriksaan.	
RT-PCR	347 (99,7%)
Swab Test Antigen	1 (0,3%)
Komorbid.	
1 komorbid	86 (24,7%)
Lebih dari 1 komorbid	34 (9,8%)
Tidak ada komorbid	228 (65,5%)
Intensive Care Unit.	
Tidak	312 (89,7%)
Ya	36 (10,3%)
Tingkat Keparahan.	
Sedang	183 (52,6%)
Berat/ Kritis	165 (47,4%)
D- dimer.	
Normal	141 (40,5%)
Meningkat	207 (59,5%)
ARDS	
Tidak	298 (85,6%)
Ya	50 (14,4%)
Sepsis atau Syok Septik	
Tidak	341 (98,0%)
Ya	7 (2,0%)
Outcome	
Meninggal	43 (12,4%)
Perbaikan	305 (87,6%)

Data studi menunjukkan pasien berusia dewasa memang lebih banyak yang terinfeksi, namun pasien lansia atau berusia >60 tahun mengalami mortalitas dan tingkat keparahan infeksi lebih buruk dari pasien yang berusia dewasa. Tingkat

keparahan derajat berat pasien lansia mencapai 56,2% (59 dari 105 pasien) dibandingkan pada usia lebih muda sebesar 43,6% (106 dari 243 pasien). Mortalitas pada lansia sebesar 27,62% (29 dari 105 pasien lansia) dibandingkan usia lebih muda sebesar 5,76% (14 dari 243 pasien). Hasil ini sejalan dengan studi oleh Yanez dkk pada tahun 2020, di mana pasien dengan usia >65 tahun mengalami mortalitas 62,1 kali lebih tinggi dari usia 55-64 tahun.⁸

Pasien yang terinfeksi Covid-19 pada studi ini lebih banyak yang berjenis kelamin laki-laki (189 pasien; 54,3%) dibandingkan dengan perempuan (159 pasien; 45,7%). Hasil ini serupa dengan studi Tang dkk yang dilakukan terhadap 183 pasien Covid-19 pada tahun 2020 sebanyak 98 (50,8%) pasien berjenis kelamin laki-laki dan sisanya merupakan pasien perempuan.⁹ Studi oleh Sharif dkk pada tahun 2021 juga menunjukkan bahwa pasien yang berjenis kelamin laki-laki lebih banyak jika dibandingkan dengan perempuan yaitu sebesar 636 (65,8%) pasien berbanding 330 (34,2%) pasien. Selain itu, pasien yang berderajat berat dan mengalami mortalitas pada laki-laki sebanyak 89 (62,7%) pasien dan 22 (51,2%) pasien dibandingkan dengan perempuan, yaitu sebanyak 53 (37,3%) pasien dan 21 (48,8%) pasien.¹⁰ Walaupun secara statistika ditemukan

hubungan yang kurang bermakna terhadap jenis kelamin, namun pasien laki-laki yang mengalami derajat berat serta mortalitas lebih banyak jika dibandingkan dengan perempuan (**Tabel 4 dan 5**). Hal ini sebanding dengan studi yang dilakukan oleh Jin *et al* di China, bahwa pasien laki-laki cenderung memiliki kasus yang lebih serius yaitu 70,3% dibanding dengan perempuan 29,7% serta tingkat kematian yang lebih tinggi (*p value* = 0.015).¹¹ Studi yang sama juga didapatkan oleh Su *et al.* bahwa dari 398 pasien, tingkat kematian yang dialami oleh pasien laki-laki lebih tinggi 3,2% dari perempuan.¹²

Pada studi ini pasien yang mendapat perawatan ICU sebanyak 36 (10,3%) pasien. Pasien yang dirawat di ICU dengan tingkat keparahan berat/kritis lebih banyak yaitu 33 pasien (91,7%) dibanding yang sakit sedang yaitu 3 pasien (8,3%). Sebanyak 28 pasien dari pasien yang di rawat di ICU didiagnosis ARDS dan terjadi mortalitas pada 19 pasien yang mengalami ARDS sedangkan 5 pasien mengalami sepsis atau syok septik. (**Tabel 1**) Studi yang dilakukan oleh Ali A El-Solh *et al.* terdapat 2.184 pasien (28%) yang dirawat ICU dan 643 diantaranya didiagnosa ARDS.¹³ Carlos Ferando *et al.* meneliti terhadap 742 pasien, 283 pasien (38,1%) mengalami ARDS, pasien yang mendapat perawatan

ICU mengalami mortalitas lebih tinggi yaitu 27 pasien (75.0%).¹⁴ Studi yang dilakukan oleh Gupta S *et al.* setelah 28 hari menjalani perawatan ICU dari total 2.215 pasien, 784 pasien (35.4%) mengalami mortalitas dan 824 (37.2%) pasien dipulangkan dan sisanya masih menetap di rumah sakit.¹⁵ Sebuah studi yang dilakukan oleh Ren *et al.* didapatkan dari 150 pasien yang dirawat, 49 pasien (39.7%) mengalami sepsis sementara sisanya tidak.¹⁶ Perbedaan dari hasil ini bisa disebabkan karna berbedanya jumlah serta lokasi dari pengambilan sampel yang dilakukan.

Berdasarkan hasil analisis yang dilakukan untuk menganalisis hubungan antara kadar D-dimer dengan mortalitas pasien menggunakan uji *Chi-square*, didapatkan *p-value* sebesar 0,000 sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar D-dimer yang mengalami peningkatan dengan mortalitas yang dialami oleh pasien COVID-19 (Tabel 2). Kadar D-dimer pada pasien meningkat di hari pertama, kelompok pasien yang memiliki kadar D-

dimer meningkat mengalami angka kematian lebih tinggi yaitu berjumlah 41 pasien (19.8%) dibandingkan dengan yang normal yaitu 2 pasien (1.4%), temuan ini sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Zhang *et al.*, di mana ia meneliti sebanyak 343 pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 di Rumah Sakit Umum Wuhan China dan didapatkan pasien dengan kadar D-dimer >2.0 µg/mL memiliki insiden kematian lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang kadar D-dimer nya <2.0 µg/mL, yaitu dari 67 pasien yang kadar D-dimernya >2.0 µg/mL terdapat 12 pasien yang meninggal dibandingkan dengan 267 pasien yang kadar D-dimer nya <2.0 µg/mL terdapat 1 pasien meninggal.¹⁷ Mamta Soni *et al.* juga mengamati kadar D-dimer yang tinggi (≥0,50 µg/mL) pada 72 dari 75 pasien memiliki hasil *outcome* yang fatal.¹⁸ Kemudian dari total 1.114 kasus yang diteliti oleh He X *et al.*, sebanyak 885 kasus memiliki kadar D-dimer abnormal dan kebanyakan dari mereka berusia >60 tahun.¹⁷

Tabel 2. Analisis Hubungan antara Kadar D-dimer dengan Mortalitas Pasien

Kadar D dimer	Outcome		Total	P value	PR
	Meninggal (n=43)	Perbaikan (n=305)			
D-dimer meningkat	41 (19,8%)	166 (80.2%)	207 (100%)	0,000	13,964
D-dimer normal	2 (1.4 %)	139 (98.6%)	141 (100%)		

Pada analisis antara kadar D-dimer dengan tingkat keparahan pasien. yang telah dilakukan menggunakan uji *chi-square* didapatkan hasil *p-value* sebesar 0,005 (<0,05) yang artinya dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar D-dimer dengan derajat keparahan dari pasien COVID-19. (**Tabel 3**) Dari **Tabel 3** didapatkan pasien yang kadar D-dimernya terjadi peningkatan mengalami manifestasi klinis berat/ kritis lebih banyak dibandingkan dengan yang kadar D-

dimernya normal Hal ini sesuai dengan studi Jeffrey *et al*, dari 2377 pasien yang dirawat di rumah sakit, terdapat 1823 pasien (76%) yang mengalami peningkatan kadar D-dimer dan pasien dengan peningkatan kadar D-dimer dibandingkan yang normal tersebut memiliki tingkat keparahan yang kritis (43.9%).¹⁹ Hasil serupa juga didapatkan dari studi Yu *et al*, dari 1561 pasien yang diteliti terdapat kadar D-dimer dengan nilai median 1.8 µg/ml ditemukan pada pasien dengan derajat keparahan berat.²⁰

Tabel 3. Analisis hubungan kadar D-dimer dengan tingkat keparahan pasien COVID-19

Kadar D- dimer	Kondisi Klinis		Total	<i>P-value</i>	PR
	Berat/ Kritis (n=165)	Sedang (n=183)			
Meningkat	110 (53,1 %)	97 (46,9 %)	141 (100 %)	0,001	1,36
Normal	55 (39,0 %)	86 (61,0 %)	207 (100 %)		

Berdasarkan analisis yang telah dilakukan terhadap variabel lain untuk melihat hubungannya dengan tingkat keparahan Covid-19, dapat disimpulkan bahwa tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan tingkat keparahan Covid-19. Berdasarkan analisis yang dilakukan untuk menganalisis variabel lain terhadap mortalitas, dapat disimpulkan

bahwa tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan mortalitas pada pasien Covid-19, sedangkan usia, komorbid, pasien yang mendapat perawatan ICU, pasien dengan diagnosis ARDS dan sepsis memiliki hubungan dengan mortalitas pasien Covid-19. (**Tabel 4 dan 5**)

Tabel 4. Variabel lain yang memengaruhi tingkat keparahan pasien Covid-19

Variabel	Tingkat Keparahan		P- value
	Sedang	Berat/ Kritis	
Usia			
18-40 tahun	64 (65.3%)	34 (34.7%)	0.01
41-59 tahun	78 (53.8%)	67 (46.2%)	
>60 tahun	41 (39.0%)	64 (61.0%)	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	90 (47.6%)	99 (52.4%)	0.043
Perempuan	93 (58.5%)	66 (41.5%)	
Komorbid Pasien			
1 Komorbid	39 (45.3%)	47 (54.7%)	0.005
Lebih dari 1 komorbid	11 (32.4%)	23 (67.6%)	
Tidak ada	133 (58.3%)	95 (41.7%)	
Intensive Care Unit			
Tidak	183 (58.7%)	129 (41.3%)	0.000*
Ya	0	36 (100.0%)	
ARDS			
Ya	0	50 (100.0%)	0.000*
Tidak	183 (61.4%)	115 (38.6%)	
Sepsis atau Syok Septik			
Ya	0	7 (100.0%)	0.005*
Tidak	183 (53.7%)	158 (46.3%)	

* Fisher exact test

Tabel 5. Variabel lain yang memengaruhi tingkat mortalitas Pasien Covid-19

Variabel	Outcome		p- value
	Perbaikan	Meninggal	
Usia			
18-40 tahun	97 (99,0%)	1 (1,0%)	0,000
41-59 tahun	132 (91,0%)	13 (9,0%)	
>60 tahun	76 (72,4%)	29 (27,6%)	
Jenis Kelamin.			
Laki- laki	167 (88.4%)	22 (11.6%)	0,658
Perempuan	138 (86,8%)	21 (13,2%)	
Komorbid Pasien			
1 Komorbid	70 (81,4%)	16 (18,6%)	0,000
Lebih dari 1 Komorbid	24 (70.6%)	10 (29,4%)	
Tidak ada komorbid	211 (92.5%)	17 (7.5%)	
Intensive Care Unit			
Ya	9 (25.0%)	27 (75.0%)	0,000
tidak	296 (94.9%)	16 (5,1%)	
ARDS			
Ya	31 (62.0%)	19 (38.0%)	0.000
Tidak	274 (91.9%)	24 (8.1%)	
Sepsis atau Syok Septik			
Ya	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0.000*
Tidak	302 (88.6%)	39 (11.4%)	

* Fisher exact test

KESIMPULAN

Pada studi ini didapatkan hubungan yang bermakna antara peningkatan D-dimer dengan peningkatan mortalitas dan tingkat keparahan pasien Covid-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-e440
2. Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacqmin H, Cate HT, et al. D-dimer: Preanalytical, Analytical, Postanalytical Variables, and Clinical Applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 55(8):548–77.
3. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of reninangiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;507:167-73.
4. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res*. 2020;192:3-8.
5. Liu Y, Mao B, Liang S, Yang JW, Lu HW, Chao YH, et al. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2001112.
6. Khandait M, Sharma I, Pandit R. D-dimer levels and disease prognosis in COVID-19 patients. *J Pure Appl Microbiol*. 2021;15(2):819-25.
7. Karyono DR, Wicaksana AL. Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with covid-19 in Indonesia, *Journal of Community Empowerment for Health*. 2020;3(2):77-84.
8. Yanez ND, Weiss NS, Romand JA, Treggiari MM. Covid-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health*. 2020;20:1742.
9. 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.
10. Sharif N, Opu RR, Ahmed SN, Sarkar MK, Jaheen R, Daullah MU, et al. Prevalence and impact of comorbidities on disease prognosis among patients with COVID-19 in Bangladesh: A nationwide study amid the second wave. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jul-Aug;15(4):102148.
11. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender differences in patients with covid-19: Focus on severity and mortality, *Front Public Health*. 2020;8:152.
12. Su YJ, Kuo KC, Wang TW, Chang CW. Gender-based differences in covid-19, *New Microbes New Infect*. 2021;42:100905.
13. El-Solh AA, Meduri UG, Lawson Y, Carter M, Mergenhagen KA. Clinical course and outcome of COVID-19 acute respiratory distress syndrome: Data from a national repository. *Intensive Care Med*. 2021; 36(6):664-72.
14. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by covid-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46(12):2200-11.
15. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Matthews KS, Melamed ML, et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1436-47.
16. Ren D, Ren C, Yao RQ, Feng YW, Yao YM. Clinical features and development of sepsis in patients infected with SARS-CoV-2: a retrospective analysis of 150 cases outside Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1630-3.
17. 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):1830.
18. Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabhu P, et al. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2245-9.

19. 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;40(10):2439-47.
20. 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.