

Hubungan Sosiodemografi dan Penyakit Penyerta Terhadap Nilai D-Dimer Pasien Covid-19

Michael¹, Diana Laila Ramatillah¹, Silvy Hartuti¹

Artikel Penelitian

Abstract: D-dimer is a degradation of soluble fibrin which is the result of systematic degradation of vascular thrombus through a fibrinolytic mechanism. The purpose of this study was to look at sociodemographic factors and other diseases that affect the d-dimer value of COVID-19 patients. This study uses a retrospective cohort method with the collection of sampling is convenience sampling. There were 137 patients who met the study criteria. Age, BMI, blood pressure and respiration rate are sociodemographics that affect the D-dimer lab value. For comorbidities that affect the D-dimer lab value, there are CKD, anemia, hypertension and heart disease. A high D-dimer value also has a significant relationship with the severity of the COVID-19 infection. In addition, patients who died were found to have high D-dimer values. By this research, patients with high age, BMI, blood pressure and respiration rate can increase patient mortality and for comorbidities that have an important role in increasing mortality in Covid-19 patients are CKD, anemia, hypertension and heart disease.

Keywords: D-dimer, sociodemography, comorbidities, Covid-19.

Abstrak: D-Dimer merupakan degrasi dari fibrin terlarut yang merupakan hasil degradasi sistematis thrombus vascular melalui mekanisme fibrinolitik. Tujuan dari penelitian ini adalah melihat faktor sosiodemografi dan penyakit lain yang mempengaruhi nilai d-dimer dari pasien covid-19. Penelitian ini menggunakan metode retrospective cohort dengan pengumpulan sampling adalah convenience sampling. Terdapat 137 pasien yang memenuhi kriteria penelitian. Umur, BMI, blood pressure dan respiration rate merupakan sociodemografi yang mempengaruhi nilai lab D-dimer. Untuk penyakit penyerta yang mempengaruhi nilai lab D-dimer terdapat CKD, anemia, hipertensi dan penyakit jantung. Nilai D-dimer yang tinggi juga memiliki hubungan yang significant dengan tingkat keparahan dari infeksi covid-19 selain itu pasien yang meninggal ditemukan nilai D-dimer yang tinggi. Berdasarkan penelitian ini, pasien covid-19 dengan umur, BMI, tekanan darah dan respiration rate yang tinggi dapat meningkatkan mortalitas kematian pasien dan untuk penyakit penyerta yang memiliki peran penting dalam meningkatkan mortalitas kematian pasien covid-19 adalah CKD, anemia, hipertensi dan penyakit jantung.

Kata kunci: D-dimer, sosiodemografi, penyakit penyerta, Covid-19

¹ Farmasi, Universitas 17 Agustus 1945, Jakarta 14350, Indonesia

Korespondensi:

Michael
mcool8899@gmail.com



Pendahuluan

Pada Desember akhir tahun 2019 Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Republik Rakyat Tiongkok dikejutkan dengan kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya [1,2]. Setelah dilakukan penelitian lebih lanjut, publik dikejutkan dengan penemuan virus baru yang bernama severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pada pasien yang terekspose pasar ikan dan binatang eksotis yang berada di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Republik Rakyat Tiongkok [1,3]. Covid-19 merupakan hasil dari infeksi SARS-CoV-2 [3]. Gejala klinis yang khas yang ditemukan pada pasien Covid-19 adalah demam, batuk kering, kesulitan bernafas (dyspnoea), sakit kepala hingga pneumonia [2].

Nilai D-dimer yang tinggi sering ditemukan pada pasien Covid-19 sehingga meningkatkan tingkat keparahan dari pasien [4,5]. D-Dimer merupakan degradasi dari fibrin terlarut yang merupakan hasil degradasi sistematis thrombus vascular melalui mekanisme fibrinolitik [6]. Nilai D-Dimer normal pada orang sehat adalah < 500 ng/mL [7,8]. Kemunculan nilai D-Dimer yang tinggi sering dikaitkan dengan masalah pembekuan darah seperti thromboembolism [6,9,10]. Pada beberapa kasus ditemukan bahwa pasien yang memiliki nilai BMI dan umur yang tinggi memiliki nilai D-Dimer yang tinggi [7,11]. Nilai D-Dimer yang tinggi juga ditemukan pada pasien yang memiliki komorbid $p < 0.05$ tetapi pada penelitian tidak disebutkan jenis komorbid yang menyebabkan peningkatan nilai D-Dimer [12]. Dikarena tinggi D-Dimer yang ditemui pada pasien Covid-19 maka peneliti ingin mencari tahu apa sajakah faktor dan komorbid spesifik yang dapat mempengaruhi nilai D-Dimer.

Metode Penelitian

Desain dan Pengaturan Studi

Penelitian ini menggunakan metode cohort retrospektif yang dimana peneliti melihat medical record lengkap pasien yang terpapar Covid-19 pada salah satu rumah sakit swasta yang berada di Jakarta dan dirawat dari Maret 2020 hingga September 2021. Convenience sampling diterapkan pada penelitian ini.

Kriteria Seleksi

Kriteria Inklusi

1. Pasien usia > 18 tahun
2. Pasien dengan medical record lengkap
3. Pasien yang memiliki komorbid seperti: anemia, CKD (*Chronic Kidney Disease*), penyakit jantung, hipertensi, hiperdislipidemia dan diabetes mellitus

Kriteria Eksklusi

1. Ibu hamil
2. Pasien SLE (*Systemic Lupus Erythmatosus*)
3. Pasien kanker
4. Pasien HIV/AIDS

Pengumpulan dan Penanganan Data

Pengajuan persetujuan etik merupakan persyaratan pertama yang dipenuhi dalam penelitian ini. Sebelum pengambilan data peneliti meminta persetujuan dari Rumah Sakit untuk mengambil data medical record. Setelah mendapatkan persetujuan dari Rumah Sakit maka peneliti mengambil data dengan mengelompokkan data berdasarkan sosiodemografi, nilai laboratorium dan komorbid yang kemudian ditransfer menjadi Clinical Research Form (CRF). Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan menggunakan Wilcoxon, Mann Whitney dan Kruskal Wallis pada SPSS versi 25. Hubungan yang significant ditandai dengan p -value < 0.05.

Hasil dan Diskusi

Molekul D-dimer dihasilkan melalui degradasi ikatan silang fibrin selama fibrinolisis. Trombin, faktor XIII yang diaktifkan (faktor XIIIa), dan plasmin merupakan enzim yang dibutuhkan dalam proses pembuatan D-dimer [6]. Prosesnya dimulai ketika fibrinogen yang terlarut diubah menjadi monomer fibrin oleh trombin yang dihasilkan oleh sistem koagulasi [6]. Monomer ini kemudian membentuk polimer fibrin melalui interaksi nonkovalen berdasarkan perubahan alosterik dalam protein sebagai akibat dari pembelahan trombin dari fibrinopeptida dari domain terminal-N.

Tabel 1. Korelasi antara Sosiodemografi dan TTV terhadap D-Dimer

Faktor	Mean (n = 137)	P-Value
Umur	52.73	0.0001 ^a
Jenis kelamin	Laki-laki = 66 (2202) Perempuan = 71 (2386)	0.261 ^b
BMI	25.55	0.0001 ^a
Blood Pressure	134.38	0.0001 ^a
Respiration Rate	26.09	0.0001 ^a

a = Wilcoxon, b = Mann Whitney

Tabel 2. Korelasi antara faktor penyakit penyerta terhadap D-Dimer

Faktor	Ada (Mean)	Tidak ada (Mean)	p-value
Anemia	23 (3877)	114 (1079)	0.015 ^b
CKD	32 (3032)	105 (2074)	0.042 ^b
Penyakit jantung	44 (3129)	93 (1904)	0.010 ^b
Hipertensi	66 (2902)	71 (1736)	0.008 ^b
Hiperdislipidemia	14 (3329)	123 (2180)	0.054 ^b
Diabetes Mellitus	51 (2638)	86 (2096)	0.158 ^b

b = Mann Whitney

Fibrin diperkuat melalui interaksi dengan faktor XIII, yang setelah aktivasi oleh trombin, menghubungkan domain D dari monomer fibrin yang berdekatan. Pencernaan plasmin dari bekuan fibrin menghasilkan molekul D-dimer. Pada **Tabel 1** diperlihatkan bahwa umur memiliki korelasi dengan nilai D-Dimer ($p < 0.05$). Pada jurnal terdahulu juga ditemukan dengan terjadinya peningkatan D-dimer dengan usia [13]. Kerentanan terhadap penyakit autoimun, degenerative dan penyakit jantung sering dikaitkan dengan meningkatnya usia [14]. Trombosis, hipertensi, penyakit jantung serta penurunan fungsi ginjal merupakan penyakit yang dapat meningkatkan D-dimer [13,14]; sehingga pasien Covid-19 cenderung memiliki D-dimer yang tinggi.

Body Mass Index atau disingkat menjadi BMI merupakan metode pengukuran digunakan untuk menentukan kategori dari berat badan berdasarkan tinggi badan [7]. Pasien Covid-19 dengan BMI yang tinggi sering mengalami hypoxia (kekurangan oxygen) dan peningkatan nilai D-dimer [15].

Pasien dengan BMI yang tinggi menunjukkan adanya peningkatan ekspresi gen oleh reseptor ACE2 [16]. Dengan adanya peningkatan ekspresi gen oleh reseptor ACE2 maka meningkatkan tingkat keparahan dari infeksi SARS-CoV2 meningkat [17–19]. Peningkatan D-Dimer pada infeksi covid-19 merupakan salah satu predictor yang menunjukkan tingkat keparahan dari infeksi covid-19 [17].

Pada **Tabel 2** ditunjukkan bahwa anemia (0.015), CKD (0.042), penyakit jantung (0.010) dan hipertensi (0.008) memiliki hubungan yang significant pada peningkatan d-dimer pada infeksi covid-19. Pasien dengan CKD cenderung mengalami anemia dan hipertensi yang dikaitkan dengan peningkatan penyakit kardiovaskular [20]. Pasien anemia memiliki kadar hemoglobin yang rendah yang dimana kadar hemoglobin yang rendah menurunkan pengiriman oksigen ke organ dan jaringan sehingga akan terjadi kegagalan multi-organ [20,21]. Hypoxia yang disebabkan oleh anemia dapat meningkatkan pengentalan darah secara langsung atau melalui induksi pada faktor transkripsi sehingga memicu thrombosis [22,23].

Tabel 3. Korelasi D-Dimer Terhadap Tingkat Keparahan dan Outcome

Faktor	Mean (n = 137)	P-Value
Tingkat keparahan	Mild Illness = 16 (456)	0.0001 ^c
	Moderate Illness = 50 (1029)	
	Severe Illness = 26 (3426)	
	Critical Illness = 45 (3710)	
Outcome	Hidup = 92 (1815)	0.002 ^b
	Meninggal = 45 (3285)	

a = Wilcoxon, b = Mann Whitney, c = Kruskal Wallis

D-dimer merupakan salah satu marker yang digunakan untuk menilai tingkat keparahan dari infeksi covid-19; Biasanya pasien dengan nilai tingkat d-dimer yang tinggi memiliki outcome yang buruk [24]. Pada **Tabel 3** ditemukan bahwa pasien dengan tingkat keparahan yang tinggi memiliki kadar d-dimer yang tinggi juga; pada outcome juga ditemukan bahwa pasien yang meninggal akibat infeksi covid-19 memiliki nilai d-dimer yang tinggi juga. Peningkatan aktifitas inflamasi yang disebabkan oleh covid-19 juga meningkat pada pasien dengan nilai d-dimer yang tinggi [25]. Peningkatan aktifitas inflamasi dapat menyebabkan badai sitokin yang dapat memperparah tingkat infeksi dari covid-19 [20,26]. Pemberian antikoagulan untuk pasien covid-19 dengan nilai d-dimer yang tinggi dapat mengurangi tingkat keparahan dari infeksi covid-19 [27].

Kesimpulan

D-dimer merupakan biomarker yang penting dalam penentuan tingkat keparahan dari infeksi covid-19 sehingga pengecekan d-dimer pada infeksi covid-19 sangat dianjurkan. Sociodemografi yang mempengaruhi nilai d-dimer adalah umur, BMI, tekanan darah dan respiration rate dengan $p < 0.05$; Sedangkan untuk penyakit penyerta yang mempengaruhi nilai dari d-dimer yaitu CKD, anemia, penyakit jantung dan hipertensi dengan $p < 0.05$. Untuk tingkat keparahan didapatkan bahwa semakin tinggi nilai d-dimer maka tingkat keparahan pasien covid-19 juga bertambah. Pada outcome didapat bahwa pasien dengan mortalitas kematian memiliki nilai d-dimer yang lebih tinggi. Sehingga dapat disimpulkan bahwa umur, BMI, hipertensi atau tekanan darah, respiration rate,

CKD, anemia dan penyakit jantung memiliki peran penting dalam peningkatan mortalitas kematian bagi pasien covid-19.

Referensi

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* 2020;38(2):727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;57(9): 270–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
3. Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H, et al. An overview of COVID-19. *Journal of Zhejiang University-science B* 2020;2(1):343–60. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000083>.
4. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020;1(8):1324–9. <https://doi.org/10.1111/jth.14859>.
5. Naymagon L, Zubizarreta N, Feld J, van Gerwen M, Alsen M, Thibaud S, et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thromb Res* 2020;19(6):99–105. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.032>.
6. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol* 2019;ajh.25482. <https://doi.org/10.1002/ajh.25482>.
7. Vesselaldo M, Ramatillah DI. Evaluation Of

- BMI Relationship With Increased D-Dimer In Covid-19 Patients At A Jakarta Private Hospital. *International Journal of Applied Pharmaceutics*.2022;49–53.<https://doi.org/10.22159/ijap.2022.v14s2.44749>.
8. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2411–20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.024>.
 9. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes Aws, Büller Hr, Zwinderman Ah, Bossuyt Pmm. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007;5: 29(6)–304. <https://doi.org/10.1111/j.15387836.2007.02328.x>.
 10. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *New England Journal of Medicine* 2003; 34(9): 1227–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa023153>.
 11. Ainul, AA. *Perbandingan Derajat Kesehatan Neurotik Tenaga Kesehatan Pada Masa Pandemi Covid-19 di Rumah Sakit Khusus Daerah Dadi*. 2021. Makassar: Universitas Muhammadiyah Makassar.
 12. Natasya Salzabilah A. Analisis Faktor-Faktor Koagulasi Pada Pasien Covid-19 Di Rumah Sakit Universitas Hasanuddin. Teknologi Laboratorium Poltekkes Kemenkes Makassar Medis J. *Media Analis Kesehatan J* 2021;12. <https://doi.org/10.32382/mak.v12i2.2433>.
 13. 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;40:2539–47. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314872>.
 14. Pieper CF, Rao KMK, Currie MS, Harris TB, Cohen HJ. Age, Functional Status, and Racial Differences in Plasma D-Dimer Levels in Community-Dwelling Elderly Persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;5(5):M649–57.<https://doi.org/10.1093/gerona/55.11.M649>.
 15. Griffin DO, Jensen A, Khan M, Chin J, Chin K, Saad J, et al. Pulmonary Embolism and Increased Levels of D-Dimer in Patients with Coronavirus Disease. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1941–3. <https://doi.org/10.3201/eid2608.201477>.
 16. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;10(5):2752–61. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa346>.
 17. Mehanna O, el Askary A, Ali E, el Esawy B, FathAlla T, Gharib AF. Impact of Obesity and Its Associated Comorbid Conditions on COVID-19 Presentation. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021;Volume 14:409–15. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S287779>.
 18. Hussain A, Mahawar K, Xia Z, Yang W, EL-Hasani S. RETRACTED: Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*2020;1(4):295–300. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.07.002>.
 19. Pranata R, Lim MA, Yonas E, Vania R, Lukito AA, Siswanto BB, et al. Body mass index and outcome in patients with COVID-19: A dose-response meta-analysis. *Diabetes Metab* 2021;4(7):101178.<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.07.005>.
 20. Hashem MK, Khedr EM, Daef E, Mohamed-Hussein A, Mostafa EF, Hassany SM, et al. Prognostic biomarkers in COVID-19 infection: value of anemia, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and D-dimer. *The Egyptian Journal of Bronchology*2021;15:29.<https://doi.org/10.1186/s43168-021-00075-w>.
 21. Hemauer SJ, Kingeter AJ, Han X, Shotwell MS, Pandharipande PP, Weavind LM. Daily Lowest Hemoglobin and Risk of Organ Dysfunctions in Critically Ill Patients. *Crit Care Med* 2017;4(5):e479–84. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000002288>.

22. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020;1(8):1094–9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
23. Benedetti C, Waldman M, Zaza G, Riella L v., Cravedi P. COVID-19 and the Kidneys: An Update. *Front Med (Lausanne)* 2020;7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00423>.
24. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol* 2020;13:1265–75. <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1831383>.
25. 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;8:49. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z>.
26. Arnanda N, Ramatillah D. Systematic Review: Evaluation Of Cytokine Storm Treatment From Covid 19 Patient Base On Clinical Trial. *International Journal of Applied Pharmaceutics* 2022;5–9. <https://doi.org/10.22159/ijap.2022.v14s2.44739>.
27. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:122–4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>.