

PERBEDAAN PENINGKATAN KADAR D-DIMER PADA DEWASA DAN LANSIA YANG TERKONFIRMASI COVID-19 DI RS SWASTA BINTARO

Ria Amelia^{1*}, Deava Fitria Nur Anissa², Danny Luhulima³
^{1,2}Teknologi Laboratorium Medis, Bekasi, Jawa Barat.

³ Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia, Jakarta, Indonesia.

*Email: ria.amelia@stikesmitrakeluarga.ac.id

Abstrak

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*. Manifestasi klinis yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 beragam dimulai dari gejala asimtomatik sampai simtomatik yang dapat menyebabkan kematian. Salah satu manifestasi klinis yang ditimbulkan yaitu peningkatan parameter koagulasi seperti D-Dimer. Tujuan penelitian mengetahui peranan perbedaan peningkatan kadar D-Dimer pada pasien dewasa dan lansia yang terkonfirmasi COVID-19 di salah satu rumah sakit swasta daerah Bintaro. Jenis penelitian yaitu penelitian sekunder dengan desain *cross sectional*. Metode pengambilan data yang digunakan yaitu *purposive sampling* dan metode analisis uji Mann-Whitney. Waktu penelitian dilakukan pada 15 Maret 2021 dengan periode data yang diambil sejak September 2020 hingga Februari 2021. Kriteria inklusi yaitu pasien menderita COVID-19 terkonfirmasi PCR, dewasa (rentang usia 26 – 45 tahun), dan lansia (rentang usia 46 – 65 tahun), memiliki kadar D-Dimer >500 ng/ml dan tidak terapi antikoagulan. Kriteria eksklusi yaitu pasien dalam kondisi hamil. Hasil pengambilan data diperoleh sebanyak 86 sampel yang terdiri dari kelompok dewasa sebanyak 46 sampel dan kelompok lansia sebanyak 40 sampel. Data hasil pemeriksaan kadar D-Dimer sebanyak 86 sampel dengan rata-rata kenaikan kadar D-Dimer pada kelompok dewasa yaitu 1151.53 ng/ml dan kelompok lansia yaitu 1416.86 mg/ml. Hasil uji normalitas menunjukkan data tidak berdistribusi normal maka dilanjutkan uji komparatif Mann-Whitney. Hasil uji Mann Whitney didapatkan nilai $p = 0.795$, berarti pada $\alpha = 0.05$ terlihat tidak ada perbedaan yang signifikan peningkatan D-Dimer pada kelompok dewasa dan lansia yang terkonfirmasi COVID-19. Peningkatan kadar D-Dimer pada infeksi COVID-19 tidak dipengaruhi usia melainkan respon inflamasi sistemik yang menyebabkan gangguan koagulasi.

Kata kunci : D-Dimer , Dewasa, Lansia, COVID-19, dan Koagulasi.

Abstract

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by the *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*. The clinical manifestations caused by SARS-CoV-2 infection vary from asymptomatic to symptomatic which can cause death. One of the clinical manifestations caused is an increase in coagulation parameters such as D-Dimer. The purpose of the study was to determine the role of difference in the increase in D-Dimer levels in adult and elderly patients who were confirmed to have COVID-19 at a private hospital in the Bintaro area. The type of research is secondary research with cross sectional design. The data collection method used is purposive sampling and the Mann-Whitney test analysis method. The time of the study was carried out on March 15, 2021 with the data period being taken from September 2020 to February 2021. Inclusion criteria were patients suffering from PCR-confirmed COVID-19, adults (age range 26-45 years), and elderly (age range 46-65 years). , had D-Dimer levels >500 ng/ml and were not on anticoagulant therapy. Exclusion criteria were patients who were pregnant. The results of data collection obtained as many as 86 samples consisting of 46 samples of the adult group and 40 samples of the elderly group. Data from the results of the examination of D-Dimer levels were 86 samples with an average increase in D-Dimer levels in the adult group that was 1151.53 ng/ml and the elderly group that was 1416.86 mg/ml. The results of the normality test showed that the data were not normally distributed, so the Mann-Whitney comparative test was continued. The results of the Mann Whitney test obtained a p value = 0.795, meaning that at $\alpha = 0.05$ there was no significant difference in the increase in D-Dimer in the adult and elderly groups with confirmed COVID-19. The increase in D-Dimer levels in COVID-

19 infection is not influenced by age but rather a systemic inflammatory response that causes coagulation disorders.

Keywords : *D-Dimer, Adult, Elderly, COVID-19 and Coagulation*

Pendahuluan

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* (Guo, *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 merupakan virus RNA yang tersusun dari empat protein struktural yaitu runcing (S), amplop (E), membran (M) dan *nukleocapsid* (N). Fungsi struktur runcing untuk membantu virus menempel pada sel inang. Virus masuk ke dalam sel inang melalui reseptor *Angiotensine Converting Enzim 2 (ACE2)* yang terdapat pada membran sel tersebut (Kumar, *et.al.*, 2020). Infeksi akibat SARS-CoV-2 dapat menginfeksi beberapa organ seperti paru-paru, mata, hidung, kardiovaskular, hati, intestinal, ginjal dan otak (Sutrisno, *et.al.*, 2021). Hal ini dikarenakan pada organ tersebut memiliki reseptor ACE-2 (Salamanna, F., *et.al.*, 2020). Sebagian besar ACE-2 terdapat pada sel epitel paru-paru di ruang alveolar dan pada ruang alveolar tersebut terdapat sel dendritik dan sel makrofag alveolar yang termasuk dalam kelompok sel penyaji antigen (*Antigen Presenting Cell / APC*) sehingga teraktivasinya respon imun innate dan adaptif untuk mengeliminasi virus (Sutrisno, *et.al.*, 2021).

Aktifnya respon imun innate menyebabkan meningkatnya kadar sitokin proinflamasi seperti IL-2, IL-6, IL-10, *tumor necrosis factor alpha (TNF- α)*, *granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)*, yang dapat menyebabkan badai sitokin sehingga respon imun tidak terkendali yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Fara, A., *et.al.* 2020). Kenaikan kadar IL-6 memiliki korelasi positif terhadap kenaikan D-dimer pada awal ketika pasien terinfeksi COVID-19 dirawat. Kenaikan IL-6 diikuti kenaikan kadar D-dimer dibandingkan sitokin lain sehingga diduga sebagai pemicu potensial badai sitokin. Munculnya badai sitokin dilaporkan sebagai penyebab utama kematian pasien terinfeksi COVID-19 (Guo, *et al.*, 2020).

D-dimer merupakan protein degradasi kumpulan fibrin yang mengindikasikan terjadinya thrombosis dan menjadi indikator terjadi hemostatis dan fibrinolisis (Guo, *et al.*, 2020). Kadar D-dimer yang tinggi pada pasien dengan COVID-19 dapat menyebabkan hiperkoagulasi dan endotelopati sehingga terjadi thrombosis dan emboli paru-paru

(Nugroho, J., *et. al.*, 2021). Peningkatan kadar D-dimer saat masuk dikaitkan dengan peningkatan risiko keparahan penyakit dan kematian pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 (Nugroho, J., *et. al.*, 2021). Berdasarkan data dari ditjen P2P tanggal 31 oktober 2020 angka kematian usia dewasa (rentang usia 26-45 tahun) sebanyak 2.158 jiwa dan lansia (rentang usia) 46-65 tahun) sebanyak 10.431 jiwa (Ellysa, *et.al.*,2020). Peningkatan D-dimer seiring meningkatnya usia dapat dipengaruhi oleh sitokin pro-inflamasi, berat badan, kadar lipid darah dan anemia (Tita-Nwa, *et.al.*, 2010). Berdasarkan hal tersebut, maka dilakukan penelitian yang bertujuan ingin mengetahui perbedaan peningkatan kadar D-Dimer pada usia dewasa dan lansia pasien penderita COVID-19.

Metode

Jenis penelitian yaitu penelitian sekunder dengan desain *cross sectional*. Metode pengambilan data yang digunakan yaitu *purposive sampling*. Data yang diperoleh diolah menggunakan IBM SPSS statistik 23 menggunakan uji normalitas dan uji non parametrik uji Mann-Whitney (Dahlan, M.S.,2014). Tempat penelitian di rekam medis hasil laboratorium di salah satu RS Swasta Bintaro, Tangerang Selatan. Waktu penelitian dilakukan pada 15 Maret 2021 dengan periode data yang diambil sejak September 2020 hingga Februari 2021. Kriteria inklusi yaitu pasien menderita COVID-19 terkonfirmasi PCR, dewasa (rentang usia 26 – 45 tahun), dan lansia (rentang usia 46 – 65 tahun), memiliki kadar D-Dimer >500 ng/ml dan tidak terapi antikoagulan. Kriteria eksklusi yaitu pasien dalam kondisi hamil.

Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan data pasien di Ruang Rawat Isolasi COVID-19 di salah satu Rumah Sakit swasta Bintaro, Tangerang Selatan yang terkumpul selama periode September 2020 hingga Februari 2021, didapatkan subjek penelitian sebanyak 86 pasien COVID-19 yang terdiri dari kelompok dewasa sebanyak 46 sampel dan kelompok lansia sebanyak 40 sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan. Tabel 1 dibawah ini menampilkan hasil analisis univariate dari data sampel yang diperoleh.

Tabel 1. Analisis Univariate

| | Kelompok Dewasa | Kelompok Lansia |
|--------------------------------|--|--|
| Jumlah | 46 sampel | 40 sampel |
| Jenis Kelamin | Laki-laki : 25, Perempuan: 21 | Laki-laki : 20, Perempuan: 20 |
| Usia | Min:26 th, Max: 45 th, Modus: 32 th dan 36 th | Min:46 th, Max: 59 th, Modus: 44 th dan 53 th |
| Kadar D-Dimer | Min: 512 mg/ml, Max: 8.289 mg/ml | Min: 502 mg/ml, Max: 8.873 mg/ml |
| Rata-Rata Kadar D-Dimer | 1151.53 mg/ml | 1416.86 mg/ml |

Pada Tabel 1. dapat dilihat jenis kelamin laki-laki lebih banyak terpapar COVID-19 dibandingkan dengan perempuan. Hal ini diduga karena aktivitas laki-laki pada usia dewasa lebih banyak diluar ruangan dibandingkan dengan perempuan. Menurut Bwire (2020), perbedaan biologis dalam sistem kekebalan tubuh antara laki-laki dan perempuan dapat mempengaruhi kemampuan tubuh dalam melawan infeksi, termasuk SARS-CoV-2. Perbedaan regulasi sistem imun perempuan dan laki-laki juga dipengaruhi oleh faktor hormon, genetik, lingkungan dan perilaku hidup (Ghazeeri, G., *et.al.*, 2011).

Pada umumnya, sistem imun perempuan lebih tahan terhadap infeksi dibandingkan laki- laki, hal ini terjadi disebabkan oleh beberapa faktor seperti, hormon seks dan kromosom X pada perempuan dapat memblokir beberapa infeksi virus (termasuk SARS-CoV-2) yang dibantu oleh reseptor estrogen, dan ekspresi reseptor *coronavirus* (ACE 2) yang tinggi pada laki-laki (Bwire, 2020). Reseptor estrogen dapat ditemukan pada sel limfosit B, limfosit Th₂, netrofil, makrofag, dan sel NK. Hormon estrogen berfungsi menstimulasi proliferasi dan pematangan sel limfosit B dan sel limfosit Th 2 sehingga menstimulasi sistem imun adaptif untuk memproduksi antibodi. Pada pria kadar hormon androgen yang meningkat berfungsi untuk proliferasi, pengembangan sel limfosit Th₁ dan aktivasi sel Tsitotoksik (Ghazeeri, G., *et.al.*, 2011). Perbedaan sel limfosit Th₁ dan sel limfosit Th₂ pada regulasi sistem imun yaitu pada sel Th₁ memproduksi IFN- γ yang dapat menstimulasi aktivasi sel NK untuk melisiskan sel yang telah terinfeksi sedangkan sel Th₂ mengeluarkan sitokin IL-4, IL-5, IL-13 yang menstimulasi pematangan

dan proliferasi sel limfosit B. Oleh sebab itu, sel Th₁ mengeliminasi sumber patogen intraselular dan sel Th₂ mengeliminasi sumber patogen ekstraselular (Abbas, A.K., *et. al.* 2012).

Tingginya aktivitas eliminasi virus SARS-CoV 2 baik secara lisis sel yang telah terinfeksi oleh sel Tsitotoksik, sel NK, makrofag, netrofil, monosit maupun dengan sistem imun humoral dengan menggunakan antibodi untuk menetralkan virus SARS-CoV 2 dalam tubuh dapat menimbulkan badai sitokin dengan meningkatnya sitokin proinflamasi seperti IL-6. Kadar IL-6 mempengaruhi tingkat keparahan pada pasien COVID-19, Tingginya kadar IL-6 pada pasien memiliki hubungan dengan gejala hypoxemia, pneumonia, limfohistiositosis hemofagositik sekunder (Sabaka, P., *et.al.* 2021, McGonagle, D., *et.al.*). Gejala pneumonia dan limfohistiositosis hemofagositik sekunder pada pasien Covid-19 diikuti kenaikan D-Dimer dan fibrinogen sehingga menyebabkan hiperkoagulasi yang berakibat thromboemboli vena (Zhang, D., *et.al.*, 2020). Kadar D-Dimer yang tinggi dapat dikaitkan dengan aktivitas kaskade koagulasi karena D-dimer merupakan produk degradasi fibrin yang meningkat pada kejadian trombotik, mengindikasikan fibrinolisis (Fitriani, D.M., 2021). Perbedaan kadar D-Dimer pada laki-laki dan perempuan, tetapi tidak signifikan secara statistik. Menurut Rahajuningsih (2007), jenis kelamin tidak mempengaruhi tingkat D-Dimer dalam mendeteksi kejadian tromboemboli.

Umur termuda pada kelompok dewasa yaitu 26 tahun dan tertua yaitu 45 tahun. Nilai modus pada kelompok dewasa yaitu 32 dan 36 tahun. Hasil yang didapat menunjukkan bahwa usia produktif lebih banyak terpapar infeksi COVID-19, hal ini dapat disebabkan oleh mobilitas dan aktivitas yang relatif tinggi di luar rumah. Frekuensi dan interaksi sosial pada kelompok usia produktif pun juga lebih tinggi. Pendapat ini didukung oleh Hidayati (2020), yang menyatakan penduduk yang terkonfirmasi positif virus corona di Indonesia dikelompokkan menjadi tiga kelompok umur, yaitu: 18-30 tahun, 31-45 tahun dan 46-59 tahun dengan persentase tertinggi pada usia 31-45 tahun. Keadaan ini menunjukkan bahwa populasi yang terdeteksi positif COVID-19 sebagian besar berasal dari kelompok usia produktif. Mereka lebih berisiko terkena COVID-19 karena mereka lebih sering meninggalkan rumah untuk bekerja (Hidayati, 2020). Pada kelompok lansia usia tertua yaitu 59 tahun. Kadar D-Dimer secara alami meningkat pada usia lanjut, hal

ini disebabkan oleh penurunan elastisitas pada pembuluh darah dan dikombinasikan dengan timbunan lemak serta proses degeneratif pada usia lanjut yang akan menyebabkan gangguan hemostatis, sehingga mengaktifkan trombosit dan berbagai faktor pembekuan darah (Rosandi, 2014).

Tabel 2. Distribusi Rata-Rata Kadar D-Dimer Pada Pasien COVID-19
Kelompok Dewasa dan Lansia

| Kadar D-Dimer | Rata-rata | P value |
|---------------|---------------|---------|
| Dewasa | 1151.53 mg/ml | 0.795 |
| Lansia | 1416.86 mg/ml | |

Pada Tabel 2. Menunjukkan tidak ada perbedaan kadar D-Dimer pada usia dewasa dan lansia. Namun, rata-rata nilai D-dimer pada kelompok lansia lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok dewasa. Pada penelitian ini peningkatan kadar D-Dimer tanpa dipengaruhi penyakit penyerta, seperti DIC, DVT, penyakit hati, penyakit jantung koroner, dan kehamilan sehingga peningkatan ini lebih disebabkan karena infeksi COVID-19. Pada Prasetyowati, A., *et. al.* 2020 terjadi peningkatan D-Dimer pada pasien COVID-19 sebanyak 185 dari 248 subjek penelitian (74,6%). Pada usia lanjut akan terjadi peningkatan kadar D-Dimer karena menurunnya elastisitas pada pembuluh darah dan dikombinasikan dengan timbunan lemak serta proses degeneratif. Peningkatan D-Dimer paling banyak ditemukan pada kelompok usia lansia, hal ini dapat disebabkan semakin bertambahnya usia akan diikuti dengan menurunnya imunitas dan fungsi organ. Menurut Tang, N., *et.al.*, 2020 kelompok usia lansia pasien COVID-19 merupakan kelompok yang paling banyak mengalami gangguan fungsi organ. Adanya penyakit penyerta seperti diabetes, penyakit jantung, stroke, ginjal, dan tekanan darah tinggi juga berisiko tinggi memperburuk kondisi pasien, baik tua maupun muda, sehingga dapat menyebabkan kondisi parah yang semakin memperburuk fungsi organ.

Kesimpulan

Peningkatan kadar D-Dimer pada infeksi COVID-19 merupakan respon inflamasi sistemik yang menyebabkan hiperkoagulasi dan thromboemboli vena, peningkatan ini tidak dipengaruhi usia.

Daftar Referensi

- Abbas, A.K., Andrew, H.L., Shiv, P. 2012. Cellular and Molecular IMMUNOLOGY seven edition. Elsevier Saunders: USA
- Bwire, G. M. (2020). Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women? *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(7), 874–876.
- Dahlan, M.S. 2014. *STATISTIK untuk kedokteran dan kesehatan: deskriptif, bivariat, dan multivariat dilengkapi aplikasi menggunakan SPSS*. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Ellysa, Inu, W., Kambang, S., Subangkit, Zulkarnain, G. 2020. *Jendela Data dan Informasi Kesehatan: Situasi COVID-19*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI: Pusat Data dan Informasi.
- Fitriani, D.M. 2021. *Hubungan Kejadian Koagulopati Dengan Outcome Pasien COVID-19 Terkonfirmasi Derajat Berat Kritis Yang Dirawat Di RSUP H. Adam Malik Medan*. Tesis: Program Pendidikan Magister Kedokteran Klinik Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Ghazeeri G, Abdullah L, Abbas O. Immunological differences in women compared with men: overview and contributing factors. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66: 163–169.
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. si, Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. Sen, Wang, D. Y., & Yan, Y. 2020. The origin, transmission and clinical therapieson coronavirus disease 2019 (COVID-19). *European Heart Journal*, 41(22), 2124–2125.
- Guo Hui, Sheng Ying, Li Wei, Li Fei, Xie Zongyu, Li Jing, Zhu Yuhe, Geng Jian, Liu Gang, Wang LeJian, Li Jing, Wang Fengchao. 2020. Coagulopathy as a Prodrome of Cytokine Storm in COVID-19-Infected Patients. *Frontiers in Medicine*. Oct: 7:572989.
- Hidayati, D. (2020). Profil Penduduk Terkonfirmasi Positif Covid-19 Dan Meninggal: Kasus Indonesia Dan Dki Jakarta. *Jurnal KependudukanIndonesia*, 2902, 93. <https://doi.org/10.14203/jki.v0i0.541>
- McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews*, 19(6), 102537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
- Prastyowati, A. (2020). Mengenal Karakteristik Virus SARS-CoV-2 Penyebab Penyakit COVID-19 Sebagai Dasar Upaya Untuk Pengembangan Obat Antivirus Dan Vaksin. *BioTrends*, 11(1), 1–10.
- Rahajuningsih, D. (2007). *Hemostasis dan Trombosis* (3rd ed.). Fakultas kedokteran Universitas Indonesia.
- Rosandi, R. (2014). Korelasi Kadar D-Dimer Dengan Derajat Keparahan Dan Lama Sakit Pasien Urtikaria Kronis. *Tesis*, FKUI, Jakarta.
- Sabaka, P., Koščálová, A., Straka, I., Hodosy, J., Lipták, R., Kmotorková, B., Kušnířová, A. (2021). Role of interleukin 6 as a predictive factor for a severe course of Covid-19: retrospective data analysis of patients from a long-term

- care facility during Covid-19 outbreak. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 4–11. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05945-8>
- Sutrisno, Achmad, C.R., Andrianto, Abdulloh, M. 2021. Manifestasi Klinis Multiorgan Covid-19. Surabaya: Airlangga University Press.
- Francesca, S., Maglio M., Landini M.P., Fini M. 2020. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Frontiers in Medicine* : Vol 7
- Fara A, Mitrev Z, Rosalia RA, Assas BM. 2020. Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines. *Open Biol.* Sep;10(9):200160. doi: 10.1098/rsob.200160. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32961074; PMCID: PMC7536084.
- Nugroho, J., Ardyan, W., Irma, M., Eka, P.B.M., Dita, A.R., Maya, Q., A., Imanita, S. 2021. Relationship of D-dimer with severity and mortality in SARS-CoV-2 patients: A meta-analysis. *Int J Lab Hematol.*43:110–115.
- Tang, N., Li, D., & Wang, X. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.*, 18(4), 844–847.
- Tita-Nwa, F., Bos, A., Adjei, A., Ershler, W. B., Longo, D. L., & Ferrucci, L. (2010). Correlates of D-dimer in older persons. *Aging clinical and experimental research*, 22(1), 20–23.
- Zhang, D., Zhou, X., Yan, S., Tian, R., Su, L., Ding, X., Zhang, S. (2020). Correlation between cytokines and coagulation-related parameters in patients with coronavirus disease 2019 admitted to ICU. *Clinica Chimica Acta*, 510 (June), 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.002>.