



ARTIKEL PENELITIAN—RESEARCH ARTICLE

Hubungan Kadar D-dimer dan C-Reactive Protein terhadap Berat Gejala pada Pasien COVID-19

Sang Ayu Nyoman Putri Pradnyasari^{1*}, Moulid Hidayat¹, Prima Belia Fathana¹

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*Korespondensi:
putripradnyasari11@gmail.com

Abstrak

Latar belakang: Coronavirus disease 19 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi saluran pernapasan akut akibat SARS-CoV-2. Penyakit ini pertama kali ditemukan di kota Wuhan, China pada akhir tahun 2019. Pada beberapa kasus COVID-19 dapat mengancam jiwa akibat fase inflamasi yang tidak terkontrol yang ditandai dengan peningkatan kadar D-dimer dan C-reactive protein (CRP) dalam tubuh. Kondisi ini dapat menyebabkan berbagai komplikasi seperti ARDS, syok, bahkan kematian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar D-dimer dan C-reactive protein terhadap berat gejala pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Mataram.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik komparatif dengan desain cross-sectional. Pengambilan data berlangsung dari bulan Maret – Mei 2022 di Rumah Sakit Universitas Mataram. Subjek dipilih menggunakan metode consecutive sampling melalui data rekam medis. Uji statistik menggunakan uji komparatif Chi-square dan Mann-Whitney.

Hasil: Sebanyak 64 subjek terpilih, diantaranya 48 subjek melakukan pemeriksaan D-dimer dan 58 subjek melakukan pemeriksaan CRP. Mayoritas subjek terdapat pada kelompok usia 18-59 tahun (64,1%) dengan jenis kelamin laki-laki (56,3%). Terdapat 10 subjek (20,8%) memiliki kadar D-dimer normal, dan 38 subjek (79,2%) memiliki kadar D-dimer meningkat. Kadar CRP normal terdapat pada 6 subjek (10,3%), dan 52 subjek (89,7%) memiliki kadar CRP meningkat. Hasil analisis uji bivariat menunjukkan nilai p-value = 0,002 untuk kadar D-dimer dengan berat gejala, dan kadar CRP dengan berat gejala menunjukkan p-value = 0,02.

Kesimpulan: Terdapat hubungan bermakna secara statistik dan klinis antara kadar D-dimer dan C-reactive protein terhadap berat gejala pada pasien COVID-19

Kata Kunci:

PENDAHULUAN

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksius yang menyerang sistem pernapasan, pertama kali ditemukan di kota Wuhan, provinsi Hubei, Cina pada akhir tahun 2019. Penyakit ini menyebar luas ke seluruh dunia dalam waktu singkat. Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO menetapkan wabah COVID-19 sebagai pandemi global akibat peningkatan jumlah kasus dan penyebaran yang begitu luas hingga ke daerah yang jauh dari pusat wabah.²

Sekitar 20% pasien terinfeksi SARS-CoV-2 berpotensi mengancam jiwa akibat fase inflamasi yang tidak terkontrol.³ Hal ini ditandai dengan

terjadinya peningkatan sitokin pro-inflamasi dan biomarker lainnya seperti kadar D-dimer dan C-reactive protein (CRP).⁴ Pelepasan sitokin pro-inflamasi yang berlebihan dan tidak terkontrol dapat menyebabkan terjadinya suatu kondisi yang disebut badai sitokin.⁵

Pada kondisi normal, kadar D-dimer biasanya tidak terdeteksi dan apabila terdeteksi dapat menunjukkan adanya bekuan darah di dalam tubuh.⁶ Pasien COVID-19 diketahui dapat terjadi gangguan koagulasi akibat kondisi hiperinflamasi yang ditandai dengan peningkatan kadar D-dimer. Peningkatan kadar D-dimer mencerminkan adanya fibrinolisis yang dapat menyebabkan seseorang mengalami pengentalan atau penggumpalan darah.⁷



Pada kondisi tertentu akibat terjadinya kerusakan jaringan atau penyakit, kadar CRP dalam darah dapat meningkat 10-100 kali lipat dalam waktu 10-72 jam setelah infeksi. Kadar CRP yang lebih tinggi berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit.³ Kadar CRP yang meningkat pada pasien COVID-19 juga dikaitkan dengan adanya peradangan akut pada paru atau pneumonia.⁸

Sampai saat ini, pandemi COVID-19 masih menjadi masalah serius di tingkat global hingga daerah. Perkembangan ilmu pengetahuan mengenai COVID-19 terus bergulir secara pesat, sehingga dibutuhkan banyak penelitian dan masukan data terkait sudut pandang dalam menangani COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar D-dimer dan C-reactive protein terhadap berat gejala pada pasien COVID-19. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi dalam upaya penanganan COVID-19 di Indonesia, khususnya di Rumah Sakit Universitas Mataram.

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain cross-sectional. Pengambilan data berlangsung dari bulan Maret – Mei 2022 di Rumah Sakit Universitas Mataram. Subjek dipilih menggunakan metode consecutive sampling melalui data rekam medis.

Kriteria Seleksi

Kriteria inklusi ditetapkan yaitu pasien berusia diatas 18 tahun dengan diagnosis terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan rt-PCR yang melakukan pemeriksaan D-dimer dan/atau CRP dirawat inap di Rumah Sakit Universitas Mataram periode Juni-September 2021. Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan data rekam medis tidak lengkap dieklusi dari penelitian ini.

Variabel Penelitian

Variabel independen yang diteliti yaitu kadar D-dimer dan CRP serta karakteristik umum pasien COVID-19. Variabel dependen yang diteliti yaitu

berat gejala COVID-19. Kadar D-dimer dan CRP dikatakan meningkat apabila kadar dalam plasma menunjukkan masing-masing ≥ 500 ng/mL dan ≥ 10 mg/L.

Analisis Data

Analisis data menggunakan program statistik SPSS* 26. Dilakukan analisis deskriptif (univariat) dan studi komparasi (bivariat) menggunakan uji chi-square dengan p-value $< 0,05$ dianggap bermakna secara statistika. Selisih perbandingan proporsi lebih dari 15% dianggap bermakna secara klinis.

HASIL

Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik Subjek Penelitian	Jumlah (n)	Persentase (%)
Usia		
18-59 tahun	41	64,1
≥ 60 tahun	23	35,9
Jenis Kelamin		
Laki-laki	36	56,2
Perempuan	28	43,8
Riwayat Vaksinasi		
Sudah	6	9,4
Belum	2	3,1
Tidak tahu	56	87,5
Riwayat Komorbid		
Ada	41	64,1
Tidak ada	23	35,9
Berat Gejala		
Asimtomatik-ringan	18	28,1
Sedang	28	43,8
Berat-Kritis	18	28,1
Hipertensi		
Ya	29	45,3
Tidak	35	54,7
Diabetes Melitus		
Ya	21	32,8
Tidak	43	67,2
Penyakit jantung		
Ya	13	20,3
Tidak	51	78,7

Penelitian ini melibatkan 64 subjek yang memenuhi kriteria penelitian. Karakteristik penelitian dapat dilihat pada Tabel 1. Mayoritas subjek terdapat pada kelompok usia 18-59 tahun



(64,1%) dengan jenis kelamin laki-laki (56,3%). Berdasarkan berat gejala pasien menunjukkan gejala sedang (43,8%) paling banyak pada penelitian ini. Komorbid hipertensi (45,3%) menjadi komorbid terbanyak, diikuti oleh DM (32,8%) dan penyakit jantung (20,3%).

Analisis Bivariat Kadar D-dimer terhadap Berat Gejala COVID-19

Terdapat perbedaan rerata kadar D-dimer berdasarkan berat gejala pasien COVID-19. Rerata kadar D-dimer tertinggi terdapat pada pasien derajat berat-kritis yaitu 3.064,9 ng/mL (1.514,9 ng/mL – 4.615,0 ng/mL), diikuti oleh pasien derajat sedang yaitu 810,9 ng/mL (688,7 ng/mL – 933,0 ng/mL), dan rerata terendah terdapat pada pasien dengan derajat asimtomatik-ringan yaitu 431,6 ng/mL (304,2 ng/mL - 558,9 ng/mL). Pada uji normalitas data menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov, didapatkan sebaran data kadar D-dimer dengan distribusi normal (p -value > 0,05).

Tabel 2. Rerata kadar D-dimer terhadap Berat Gejala

Derajat Penyakit	Rerata	IK 95%
	(s.b)	
Asimt-ringan	431,6	304,2 - 558,9
Sedang	810,9	688,7 – 933,0
Berat-kritis	3.064,9	1.514,9– 4.615,0

Dilakukan uji komparasi dengan metode Chi-square berdasarkan Tabel 3. didapatkan selisih perbandingan proporsi untuk pasien dengan derajat asimtomatik-ringan, sedang, dan berat-kritis masing-masing sebesar 52,1%, 17,4%, dan 34,7%. Berdasarkan uji statistik menggunakan uji Mann-Whitney sebagai alternatif uji Chi-square yang tidak terpenuhi, didapatkan nilai Significance menunjukkan angka 0,002 (p -value < 0,05).

Tabel 3. Hasil Analisis Bivariat Kadar D-dimer terhadap berat gejala

		Berat Gejala Pasien COVID-19					
		Asimt-ringan		Sedang		Berat-kritis	
		n	%	n	%	n	%
Kadar D-Dimer	Normal	6	60	3	30	1	10
	Meningkat	3	7	18	47	17	44
Total		9	18	21	43	18	37

Analisis Bivariat Kadar CRP terhadap Berat Gejala COVID-19

Perbandingan rerata kadar CRP berdasarkan berat gejala dapat dilihat juga pada Tabel 4. Pasien dengan gejala berat-kritis memiliki rerata kadar CRP tertinggi yaitu 97,79 mg/dL (41,26 mg/dL – 154,32 mg/dL), diikuti oleh pasien dengan gejala sedang yaitu 65,77 mg/dL (43,58 mg/dL – 87,96 mg/dL), dan rerata terendah terdapat pada pasien dengan gejala asimtomatik-ringan yaitu 14,97 mg/dL (8,023 mg/dL – 21,70 mg/dL). Pada uji normalitas data menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov, didapatkan sebaran data kadar CRP dengan distribusi normal (p -value > 0,05).

Tabel 4. Rerata kadar CRP terhadap Berat Gejala

Derajat Penyakit	Rerata (s.b)	IK 95%
Asimt-ringan	14,97	8,023 – 21,70
Sedang	65,77	43,58 – 87,96
Berat-kritis	97,79	41,26 – 154,32

Dilakukan juga uji komparasi dengan metode Chi-square berdasarkan Tabel 5. didapatkan selisih perbandingan proporsi untuk pasien dengan derajat asimtomatik-ringan, sedang dan berat-kritis masing-masing 62,1%, 53,8%, dan 8,3%. Berdasarkan uji statistik menggunakan uji Mann-Whitney sebagai alternatif uji Chi-square yang tidak terpenuhi, didapatkan nilai Significance menunjukkan angka 0,02 (p -value < 0,05).



Tabel 5. Hasil Analisis Bivariat Kadar D-dimer terhadap Berat Gejala

		Berat Gejala Pasien COVID-19					
		Asimt-ringan		Sedang		Berat-kritis	
		n	%	n	%	n	%
Kadar D-Dimer	Normal	5	83,3	0	0	1	16,7
	Meningkat	11	21,2	28	53,8	13	25
	Total	16	27,6	28	48,3	14	24,1

PEMBAHASAN

Analisis Univariat

Berdasarkan hasil analisis univariat, didapatkan mayoritas usia pada penelitian ini terdapat pada kelompok usia 18-59 tahun (64,1%). Hasil yang sejalan juga didapatkan pada studi terhadap 221 pasien COVID-19 di Cina, didapatkan 61,5% merupakan usia <60 tahun.⁹ Pada kelompok dewasa memiliki tingkat transmisi yang lebih tinggi. Hal ini disebabkan oleh durasi proses viral sheeding yang lebih lama pada orang dewasa. Seiring bertambahnya usia, tubuh juga mengalami pelemahan yang menyebabkan penurunan kemampuan dari imunitas tubuh pada saat melawan infeksi.^{3,10}

Subjek dengan jenis kelamin laki-laki memiliki frekuensi lebih banyak dibandingkan dengan perempuan (56,2% : 43,8%). Hal ini dapat dikaitkan dengan beberapa studi yang menyebutkan bahwa perempuan memiliki daya tahan yang lebih tinggi terhadap infeksi virus. Aktivitas makrofag dan neutrophil, serta respons dan produksi antibodi yang lebih tinggi terjadi pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki. Dikaitkan pula dengan ekspresi angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2) yang lebih tinggi ditemukan pada ginjal laki laki dibandingkan perempuan.²

Hubungan Kadar D-dimer dan C-Reactive Protein terhadap Berat Gejala COVID-19

Hasil analisis bivariat pada penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna

secara statistika dan klinis antara kadar D-dimer dan C-reactive protein terhadap berat gejala pada pasien COVID-19 (p -value < 0,05; perbandingan proporsi $\geq 15\%$). Semakin tingginya kadar D-dimer dan C-reactive protein berhubungan dengan semakin beratnya derajat keparahan COVID-19.

Pengukuran biomarker klinis dengan derajat penyakit pada pasien COVID-19 memiliki variasi yang berbeda antara gejala asimtomatis hingga gejala kritis yang dikaitkan dengan terjadinya acute respiratory distress syndrome (ARDS) dan gagal multi organ.¹¹ Pada penelitian ini, mayoritas subjek menunjukkan kadar D-dimer dan C-reactive protein (CRP) abnormal yang dimana masing-masing menunjukkan angka 79,2% dan 89,7%.

D-dimer merupakan produk akhir degradasi yang dimediasi oleh plasmin dari fibrin cross-linked dalam sistem fibrinolitik. Dengan kata lain, D-dimer adalah hasil pemecahan fibrin pada bekuan darah dari hasil fibrinolisis. Pemeriksaan D-dimer menjadi salah satu parameter dalam pemeriksaan hematologi yang penting untuk memonitoring progresifitas penyakit terutama pada fase awal infeksi.¹³

Pada penelitian ini didapatkan perbedaan rerata yang bermakna antara kadar D-dimer dengan berat gejala pada pasien COVID-19. Hasil yang sejalan juga ditemukan pada penelitian analitik observasional yang dilakukan Atmaja dkk (2021) di Denpasar, Bali. Rerata kadar D-dimer pada pasien dengan derajat penyakit berat-kritis memiliki rerata kadar serum tertinggi yaitu 7.851 ng/mL (1.139 ng/mL – 16.944 ng/mL).¹¹



Perbandingan proporsi pada subjek yang melakukan pemeriksaan D-dimer terhadap derajat asimtomatik-ringan, sedang, dan berat-kritis masing-masing sebesar 52,1%, 17,4%, dan 34,7%, secara klinis bermakna terdapat hubungan antara kadar D-dimer terhadap berat gejala pasien COVID-19 (selisih minimal yang dianggap bermakna oleh peneliti ditetapkan 15%).

Menurut B. Yu dkk (2020), peningkatan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 terjadi karena infeksi SARS-CoV-2 yang dapat menginduksi disfungsi sistem hemostatik yang mengarah ke kondisi hiperkoagulasi. D-dimer yang meningkat merupakan manifestasi tidak langsung dari reaksi inflamasi. Sitokin inflamasi dapat menyebabkan ketidakseimbangan koagulasi dan fibrinolisis di alveoli, yang dapat mengaktifkan sistem fibrinolisis dan kemudian mengarah ke peningkatan kadar D-dimer serum.⁶

CRP merupakan protein yang diproduksi akibat adanya infeksi akut.³ Kadar CRP yang meningkat pada pasien COVID-19 juga dikaitkan dengan adanya peradangan akut pada paru atau pneumonia.⁸ Kadar CRP dapat digunakan sebagai biomarker terjadinya peradangan sistemik serta dapat mendeteksi adanya suatu infeksi yang berat.¹² Kadar CRP yang meningkat dapat mengindikasikan adanya peradangan, penyakit kardiovaskuler, dan infeksi.⁴

Pada penelitian ini juga didapatkan perbedaan rerata yang bermakna antara kadar CRP dengan berat gejala pada pasien COVID-19. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Atmaja dkk (2021) di Denpasar, Bali. Adapun rerata kadar CRP tertinggi terdapat pada pasien dengan gejala berat-kritis dengan rerata 133 mg/L (34 mg/L – 200 mg/L) dibandingkan dengan derajat yang lebih ringan.¹¹

Perbandingan proporsi pada subjek yang melakukan pemeriksaan CRP terhadap derajat asimtomatik-ringan, sedang, dan berat-kritis masing-masing sebesar 62,1%, 53,8%, dan 8,3% secara klinis bermakna terdapat hubungan antara kadar D-dimer terhadap berat gejala pasien

COVID-19 (selisih minimal yang dianggap bermakna oleh peneliti ditetapkan 15%), namun proporsi derajat berat-kritis belum dianggap bermakna.

Hal ini mungkin berbeda dari studi cohort retrospective oleh Liu dkk (2020) di Cina, menyatakan bahwa proporsi pasien dengan peningkatan kadar IL-6 dan CRP signifikan lebih tinggi pada kelompok pasien COVID-19 kriteria berat dibandingkan dengan pasien kriteria ringan.⁹ Hasil yang berbeda kemungkinan dipengaruhi oleh karena pada penelitian ini terdapat subjek dengan kadar CRP normal pada pasien berat-kritis, sehingga memengaruhi berkurangnya selisih proporsi antara subjek dengan kadar CRP normal dengan subjek dengan kadar CRP meningkat.⁶

Secara klinis, peningkatan kadar CRP ini muncul sebagai respons terjadinya peradangan sistemik, kegagalan multiorgan, dan hemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH) atau dikenal dengan macrophage activation syndrome (MAS). Sitokin proinflamasi yang meningkat secara signifikan pada pasien COVID-19 terutama yaitu interleukin-6 (IL-6) yang ekspresinya memengaruhi kadar CRP dalam darah. Peningkatan sitokin proinflamasi tersebut menjadi penyebab morbiditas dan berhubungan dengan kondisi seperti gagal napas, ARDS, dan penurunan kondisi klinis.^{5,14}

KESIMPULAN

Pada penelitian ini, didapatkan hasil yaitu terdapat hubungan yang bermakna secara statistika dan klinis antara kadar D-dimer dan C-reactive protein terhadap berat gejala pada pasien COVID-19 (p -value < 0,05). Semakin tingginya kadar D-dimer dan C-reactive protein berhubungan dengan semakin beratnya derajat keparahan COVID-19.



DAFTAR PUSTAKA

1. Cascella, M. et al. (2020) 'Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus', in StatPearls, p. 19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>.
2. Berhandus, C., Ongkowitz, J. A. and Pandelaki, K. (2021) 'Hubungan Kadar Vitamin D dan Kadar C-reactive protein dengan Klinis Pasien Coronavirus Disease 2019', e-CliniC, 9(2), p. 370. doi: 10.35790/ecl.v9i2.33043.
3. Potempa, L. A. et al. (2020) 'Insights into the use of C-reactive protein as a diagnostic index of disease severity in COVID-19 infections', American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 103(2), pp. 561–563. doi: 10.4269/ajtmh.20-0473.
4. Huang, I. et al. (2020) 'C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis', Therapeutic Advances in Respiratory Disease, 14, pp. 1–14. doi: 10.1177/1753466620937175.
5. Hidayat, M. et al. (2021) 'Hyperinflammation syndrome in covid-19 disease: Pathogenesis and potential immunomodulatory agents', Turkish Journal of Immunology, 9(1), pp. 1–11. doi: 10.5222/TJl.2021.92486.
6. Yu, B. et al. (2020) 'Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis', Journal of Thrombosis and Thrombolysis. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02171-y>.
7. Bao, W. et al. (2017) 'Correlation of D-dimer level with the inflammatory conditions: a retrospective study', AME Medical Journal, 2, pp. 27–27. doi: 10.21037/amj.2017.02.07.
8. Wang, L. (2020) 'C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19', Elsevier Public Health Emergency Collection, 4(January), pp. 332–334.
9. Liu T, et al. (2020) 'The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019'. EMBO Mol Med. 2020 Jul 7;12(7):e12421. doi: 10.15252/emmm.202012421. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32428990; PMCID: PMC7280589.
10. Kasita, S. E. et al. (2022) 'Gambaran Diagnostik dan Penatalaksanaan COVID-19 pada Pasien Lansia di RSU Royal Prima Medan', Jambura Journal, 4 (1) pp. 461-468.
11. Atmaja, K. S. et al. (2021) 'Hubungan konsentrasi serum C- Reactive Protein dan D-dimer dengan derajat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19', Intisari Sains Medis, 12(2), pp. 680–685. doi: 10.15562/ism.v12i2.971.
12. Smilowitz, N. R. et al. (2021) 'C-reactive protein predicts outcome in COVID-19: is it also a therapeutic target?', European heart journal, 42(23), pp. 2280–2283. doi: 10.1093/eurheartj/ehab169.
13. Permana, A., Yari, C. E. and Aditya, A. K. (2021) 'Gambaran D-Dimer Dan Limfosit Pada Pasien Terkonfirmasi Covid-19 Di RS Haji Jakarta', Anakes : Jurnal Ilmiah Analisis Kesehatan, 7(1), pp. 62–71. doi: 10.37012/anakes.v7i1.523.
14. Ortega-Paz, L. et al. (2021) 'Coronavirus disease 2019-associated thrombosis and coagulopathy: Review of the pathophysiological characteristics and implications for antithrombotic management', Journal of the American Heart Association, 10(3), pp. 1–24. doi: 10.1161/JAHA.120.019650.