



# Differences in Plasma D-Dimer Levels Before and After Convalescent Plasma Therapy for Covid-19 Patients at Jemursari Islamic Hospital

## Perbedaan Kadar D-Dimer Plasma Sebelum dan Sesudah Pemberian Terapi Plasma Konvalesen Pada Pasien Covid-19 di Rumah Sakit Islam Jemursari

Notrisia Rachmayanti\*, Bastiana Bermawi, Gilang Nugraha, Hamiduumajid Ballihgo Ballihgoo

Prodi Analis Kesehatan, Fakultas Kesehatan, Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya, Jawa Timur, Indonesia  
Jl. Jemursari No. 51-57, Wonocolo, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia. Tel.: (031) 8479070

### ABSTRACT

The World Health Organization declared Covid-19 as a Public Health Emergency of International Concern in January 2020. Treatment options for Covid-19 are still limited, so the health system is looking for a strategy to deal with Covid-19 by using convalescent plasma therapy. This study aims to analyze differences in plasma D-Dimer levels before and after convalescent plasma therapy. This study is an analytic observational study with a retrospective design approach. D-Dimer data were taken from medical records of Covid -19 patients who received convalescent plasma therapy and were treated at Jemursari Islamic Hospital from January to March 2021. A total of 117 patients received convalescent plasma therapy and D-Dimer examinations were performed. Plasma D-Dimer levels were analyzed using statistical tests and the result was  $p = 0.227$ . The results of  $p > 0.05$  can be concluded that there is no difference between plasma D-Dimer levels before and after convalescent plasma therapy in Covid-19 patients treated at Jemursari Islamic Hospital.

**Keywords:** convalescent plasma therapy, Covid-19, D-Dimer

### ABSTRAK

World Health Organization menyatakan Covid-19 sebagai *Public Health Emergency of International Concern* pada Januari 2020. Pilihan terapi Covid-19 masih terbatas sehingga sistem kesehatan mencari strategi penanganan Covid-19 dengan penggunaan terapi plasma konvalesen. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan kadar D-Dimer plasma sebelum dan sesudah pemberian terapi plasma konvalesen. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan desain *retrospective*. Data D-Dimer diambil dari berkas rekam medis pasien Covid -19 yang mendapat terapi plasma konvalesen dan dirawat di Rumah Sakit Islam Jemursari dari bulan Januari hingga Maret 2021. Sebanyak 117 pasien mendapatkan terapi plasma konvalesen dan dilakukan pemeriksaan D-Dimer. Kadar

### OPEN ACCESS

ISSN 2580-7730 (online)

**Edited by:**

Andika Aliviameita

**\*Correspondence:**

Notrisia Rachmayanti  
maya.notrisia@unusa.ac.id

**Received:** 10 November 2021

**Accepted:** 15 Desember 2021

**Published:** 31 Desember 2021

**Citation:**

Rachmayanti N, Bermawi B,  
Nugraha G, Ballihgoo HB  
(2021)

Differences in Plasma D-Dimer Levels  
Before and After Convalescent  
Plasma Therapy for Covid-19  
Patients at Jemursari Islamic  
Hospital (Journal of Medical  
Laboratory Science/Technology).

4:2.

doi: 10.21070/medicra.v4i2.1611

D-Dimer plasma dianalisis menggunakan uji statistik dan didapatkan hasil  $p = 0,227$ . Hasil  $p > 0,05$  dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan antara kadar D-Dimer plasma sebelum dan sesudah pemberian terapi plasma konvalesen pada pasien Covid-19 yang dirawat di Rumah Sakit Islam Jemursari.

**Kata Kunci:** Covid-19, D-Dimer, terapi plasma konvalesen

## PENDAHULUAN

Pada tanggal 29 Desember 2019 pasien dengan gejala pneumonia telah didiagnosa oleh seorang dokter di Cina dan dilaporkan ke WHO pada tanggal 31 Desember 2019. Virus yang menyebabkan penyakit tersebut diidentifikasi sebagai *coronavirus* dan diberi nama WHO sebagai SARS-CoV2 serta penyakitnya sebagai *Coronavirus Disease-19* (Covid-19) [Rostami and Mansouritorghabeh \(2020\)](#). WHO menyatakan *outbreak* Covid-19 sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) pada tanggal 30 Januari 2020 [Yao et al. \(2020\)](#).

Gejala penyakit Covid-19 pada manusia sangat bervariasi dari asimtomatik sampai timbul gejala yang berat. Studi yang dilakukan [Yao et al. \(2020\)](#) di Wuhan China menunjukkan adanya peningkatan kadar D-Dimer pada pasien Covid-19 dan menunjukkan prognosis yang buruk pada pasien Covid-19 berat dengan koagulopati. Peningkatan D-Dimer juga diikuti peningkatan penanda inflamasi akut lainnya seperti fibrinogen, C reactive protein maupun ferritin serum yang berkaitan dengan *acute lung injury* pada pasien Covid-19 dengan pneumonia. Pada kondisi tersebut ditandai adanya hallmark berupa deposisi fibrin intraalveolar [Hunt and Levi \(2020\)](#).

Sistem kesehatan mencari strategi penanganan Covid-19 dengan penggunaan strategi lama seperti terapi plasma konvalesen. Pada bulan Juni hingga Agustus 2020 Salman dan Mohamed melakukan penelitian di Mesir dan mendapatkan kesimpulan bahwa terapi plasma konvalesen aman dan merupakan modalitas terapi yang efektif karena secara signifikan mampu mengakselerasi perbaikan klinis pada pasien infeksi Covid-19 berat [Salman and Mohamed \(2020\)](#). [Huang et al \(2020\)](#) pada bulan Februari hingga Maret 2020 juga telah meneliti penggunaan plasma konvalesen di Wuhan China dan dari 24 pasien yang diobservasi menunjukkan adanya manfaat plasma konvalesen pada *patient outcome*. Penelitian tersebut berlawanan dengan PLACID Trial suatu *multicentre randomised controlled trial* yang melibatkan 39 rumah sakit di India bulan April hingga Juni yang menyimpulkan bahwa plasma konvalesen tidak berhubungan dengan penurunan progresifitas penyakit maupun tingkat kematian pada pasien dengan Covid-19 berat [Agarwal et al. \(2020\)](#). Oleh karena masih adanya perbedaan hasil manfaat terapi plasma konvalesen pada pasien Covid-19 maka dengan ini kami ingin menganalisis perbedaan kadar D-Dimer pada pasien sebelum dan sesudah pemberian terapi konvalesen.

## METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan pendekatan desain penelitian *retrospective*. Pasien yang telah terdiagnosa Covid-19 melalui pemeriksaan *Reverse Transcriptase- Polymerase Chain Reaction SARS-CoV2* dilakukan pemeriksaan D-Dimer sebelum dan sesudah pemberian terapi plasma konvalesen. Data hasil D-Dimer diambil dari rekam medis pasien. Data karakteristik pasien

meliputi usia dan jenis kelamin. Uji hipotesis dilakukan menggunakan *Wilcoxon Signed Rank Test*. Hasil uji dinyatakan secara bermakna terdapat perbedaan jika nilai  $p < \alpha$  dengan signifikansi  $\alpha = 0,05$ . Analisis dilakukan menggunakan SPSS versi 21.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pasien yang mendapatkan terapi plasma konvalesen (TPK) dari bulan Januari – Maret 2021 sebanyak 149 pasien. Sebanyak 32 pasien dieksklusi dan didapatkan 117 pasien sebagai subyek penelitian. Pasien laki-laki sebanyak 65 pasien dan pasien perempuan sebanyak 52 pasien (Tabel 1). Sebanyak 117 pasien Covid-19 yang mendapatkan terapi plasma konvalesen dilakukan pemeriksaan D-Dimer sebelum dan sesudah terapi dengan hasil ditunjukkan pada Tabel 2.

Penelitian ini menggunakan uji statistik *Wilcoxon Signed Rank Test* dan didapatkan nilai  $p = 0,227$ . Nilai  $p > 0,05$  berarti  $H_0$  diterima yang menunjukkan tidak ada perbedaan kadar D-Dimer sebelum dan sesudah pemberian terapi plasma konvalesen.

Kadar D-Dimer akan meningkat pada kondisi infeksi Covid-19 yang berat dan, berhubungan dengan prognosis yang buruk. Peningkatan D-Dimer pada pasien Covid-19 berkaitan dengan koagulopati [Yao et al. \(2020\)](#). Hal ini diperkirakan dapat pula disebabkan secara langsung dari proses *acute lung injury* pada pasien Covid-19 dengan pneumonia yang ditunjukkan dengan adanya deposisi dari fibrin intralveolar [Hunt and Levi \(2020\)](#).

Imunitas humoral adalah komponen kunci dari respon imun terhadap SARS-CoV2 dan respon ini akan matang dalam beberapa minggu setelah infeksi. Antibodi Anti SARS-COV2 akan terdeteksi rata-rata pada hari ke 13 setelah onset gejala, tetapi antibodi netralisasi belum mencapai puncak sampai hari ke 23 dan hal ini sangat bervariasi diantara para individu. Antibodi berperan memodulasi *acute viral disease* baik melalui efek antiviral langsung dengan berikatan pada virus dan menetralsasi virus yang bebas maupun aktivasi pada jalur antiviral yang lain misalnya kaskade komplemen, fagositosis maupun *cellular cytotoxicity* [RECOVERY \(2021\)](#).

Plasma konvalesen telah digunakan lebih dari 100 tahun sebagai imunoterapi pasif terhadap influenza, pneumonia dan yang terbaru ini untuk SARS-CoV2 [RECOVERY \(2021\)](#). Plasma konvalesen merupakan sumber antibodi netralisasi virus. Selain itu sitokin anti inflamasi, defensin, pentraxin, dan protein imunomodulatory yang lain yang terdapat pada plasma konvalesen diharapkan dapat mengurangi peradangan sistemik pada pasien Covid-19 [Agarwal et al. \(2020\)](#).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian plasma konvalesen pada pasien Covid-19 tidak memberikan efek pada kadar D-Dimer plasma. D-Dimer sebelum dan sesudah pemberian plasma konvalesen tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna.

Hal ini sejalan dengan hasil yang didapatkan pada sebuah studi *Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*

**TABEL 1.** Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik Subyek	Subyek Penelitian Penerima TPK (n=117)
Umur rerata (tahun)	54,63
Laki-laki	65 ( 56%)
Perempuan	52 ( 44%)

**TABEL 2.** Hasil D-Dimer Plasma Sebelum dan Sesudah Pemberian Terapi Plasma Konvalesen

Hasil Pemeriksaan		Sebelum TPK	Sesudah TPK
D-Dimer (ng/mL)	Plasma	146 – 47.994	128 – 46.727
Median (ng/mL)	D-Dimer Plasma	1075	1244
Rata-rata D-Dimer Plasma (ng/mL)		2545,68	3206,68

(RECOVERY) yang dilakukan di Inggris dan melibatkan 177 rumah sakit. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dalam peningkatan *survival* maupun *clinical outcome* dari pasien yang mendapatkan terapi plasma konvalesen maupun pasien yang tidak mendapatkan terapi plasma konvalesen [RECOVERY \(2021\)](#).

Selain itu penelitian ini juga sejalan dengan PLACID trial yang diikuti 39 Rumah Sakit di India pada bulan April sampai Juli 2020. Pada PLACID trial didapatkan bahwa terapi plasma konvalesen tidak berhubungan dengan penurunan progresifitas penyakit ke arah yang lebih berat maupun kematian [Agarwal et al. \(2020\)](#). [Siminovich et al. \(2021\)](#) melakukan penelitian pada 331 pasien dan didapatkan bahwa pemberian terapi plasma konvalesen tidak memberikan perbedaan bermakna pada klinis pasien maupun mortalitas.

Terdapatnya antibodi anti SARS-CoV2 yang telah ada pada diri pasien sebelum pemberian transfusi plasma konvalesen dapat merupakan penyebab tidak adanya respon tubuh pasien terhadap pemberian plasma konvalesen [RECOVERY \(2021\)](#). Selain itu pada penelitian kami tidak dilakukan terlebih dahulu pengukuran kadar antibodi netralisasi pada pasien sebelumnya. Sedangkan manfaat transfusi plasma konvalesen bergantung pada tingginya titer antibodi netralisasi pada plasma konvalesen.

Pemberian plasma konvalesen direkomendasikan untuk diberikan pada tahap awal COVID-19 saat replikasi virus mendominasi [Joyner et al. \(2021\)](#), sedangkan pada penelitian kami tidak membedakan pasien berdasarkan waktu plasma konvalesen ini ditransfusikan.

Penelitian ini memiliki keterbatasan bahwasanya untuk plasma konvalesen tidak diperiksa titer antibodi yang dikandung terlebih dahulu. Selain itu penelitian ini juga tidak ada batasan waktu pemberian plasma konvalesen sehingga terdapat pasien yang diberikan kurang dari fase akut 3 hari dan ada yang diberikan lebih dari 7 hari setelah pasien rawat inap.

## KESIMPULAN

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini bahwa tidak terdapat perbedaan kadar D-Dimer plasma sebelum dan sesudah pemberian terapi plasma konvalesen.

## KONTRIBUSI PENULIS

Semua penulis berperan dalam proses penelitian dan penyusunan artikel.

## PENDANAAN

Sumber pendanaan penelitian ini berasal dari Hibah Internal Penelitian 2021 oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Nahdlatul Ulama Surabaya.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada seluruh responden dan pihak SDN X Waru atas bantuannya dalam proses pengambilan data penelitian ini..

## REFERENSI

- Agarwal, A., Mukherjee, A., Kumar, G., Chatterjee, P., Bhatnagar, T., & Malhotra, P. (2020). Convalescent Plasma In The Management Of Moderate Covid-19 In Adults In India: Open Label Phase II Multicentre Randomised Controlled Trial (PLACID Trial). *British Medical Journal*, 371. doi:10.1136/bmj.m3939.
- Huang, S., Shen, C., Xia, C., Huang, X., Fu, Y., & Tian, L. (2020). A Retrospective Study On The Effects Of Convalescent Plasma Therapy In 24 Patients Diagnosed With Covid-19 Pneumonia In February And March 2020 At 2 Centers In Wuhan, China. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 26, e928755-1. doi: 10.12659/MSM.928755
- Hunt, B. J., & Levi, M. (2020). Re The Source Of Elevated Plasma D-dimer Levels In COVID-19 Infection. *British Journal of Haematology*. Doi: 10.1111/bjh.16907

- Joyner, M. J., Carter, R. E., Senefeld, J. W., Klassen, S. A., Mills, J. R., Johnson, P. W., Theel, E. S., Wiggins, C. C., Bruno, K. A., Klompas, A. M., Lesser, E. R., Kunze, K. L., Sexton, M. A., Diaz Soto, J. C., Baker, S. E., Shepherd, J., van Helmond, N., Verdun, N. C., Marks, P., van Buskirk, C. M., ... Casadevall, A. (2021). Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384(11), 1015–1027. doi: 10.1056/NEJMoa2031893
- RECOVERY. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* (London, England), 397(10285), 1637. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00897-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00897-7).
- Rostami, M., & Mansouritorghabeh, H. (2020). D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert review of hematology*, 13(11), 1265–1275. doi: 10.1080/17474086.2020.1831383
- Salman, H. O., & Mohamed, H. S. A. (2020). Efficacy and safety of transfusing plasma from COVID-19 survivors to COVID-19 victims with severe illness. A double-blinded controlled preliminary study. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 36(1), 264–272. doi: 10.1080/1110849.2020.1842087
- Simonovich, V. A., Burgos Pratz, L. D., Scibona, P., Beruto, M. V., Vallone, M. G., Vázquez, C., Savoy, N., Giunta, D. H., Pérez, L. G., Sánchez, M., Gamarnik, A. V., Ojeda, D. S., Santoro, D. M., Camino, P. J., Antelo, S., Rainero, K., Vidiella, G. P., Miyazaki, E. A., Cornistein, W., Trabadelo, O. A., ... PlasmAr Study Group (2021). A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *The New England Journal Of Medicine*, 384(7), 619–629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304
- Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., ... & Hu, B. (2020). D-dimer as a Biomarker For Disease Severity And Mortality In COVID-19 Patients: a Case Control Study. *Journal Of Intensive Care*, 8(49). doi: 10.1186/s40560-020-00466-z
- Rojas, M., Rodríguez, Y., Monsalve, D. M., Acosta-Ampudia, Y., Camacho, B., Gallo, J. E., Rojas-Villarraga, A., Ramírez-Santana, C., Díaz-Coronado, J. C., Manrique, R., Mantilla, R. D., Shoenfeld, Y., & Anaya, J. M. (2020). Convalescent Plasma in Covid-19: Possible Mechanisms of Action. *Autoimmunity reviews*, 19(7), 102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Rachmayanti, Bermawi, Nugraha, and Ballihgoo. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.