

PERAN PEMERIKSAAN *D-DIMER* TERHADAP DIAGNOSIS TROMBOSIS

Andika Rediputra

RSUD Kabupaten Pesawaran-Provinsi Lampung

PENDAHULUAN

Trombosis merupakan penyebab kematian terbanyak di Amerika Serikat. Lebih dari 2 juta orang meninggal setiap tahun akibat thrombosis arteri atau vena atau penyakit-penyakit yang ditimbulkannya. Dalam jumlah yang sama dijumpai penderita thrombosis non-fatal seperti misalnya thrombosis vena dalam (deep vein thrombosis), emboli paru non-fatal, thrombosis serebrovaskuler, transient cerebral ischemic attack, penyakit jantung koroner non-fatal, thrombosis vaskuler retina, dan lain-lain. Jika dibandingkan dengan kematian akibat kanker sebesar 550.000 per tahun, thrombosis menimbulkan kematian 4 kali lebih banyak. Ini menunjukkan bahwa thrombosis memberikan dampak luar biasa pada morbiditas, mortalitas dan biaya perawatan medik. Sebagian morbiditas tersebut dapat dicegah dengan pencegahan primer, dan sebagian lagi dengan pencegahan sekunder sesudah terjadi serangan. Oleh karena itu pengertian tentang faktor risiko dan patogenesisnya menjadi sangat penting dalam rangka menyusun cara pencegahan dan pengobatan yang baik (Bick, 2003).

Kecenderungan yang sama dapat dijumpai di negara-negara berkembang termasuk Indonesia. Di Indonesia, thrombosis (penyakit jantung koroner dan stroke) merupakan penyebab kematian nomor satu, lebih sering dari penyakit infeksi. Data epidemiologik menunjukkan bahwa kejadian trombosis baik arteri ataupun vena semakin meningkat dengan meningkatnya usia sehingga mengakibatkan meningkatnya kejadian arterosclerosis. Hal tersebut sering dihubungkan dengan faktor imobilitas, penyakit metabolik, dan gaya hidup yang tidak baik (Bick, 2003).

Pemeriksaan D – dimer telah dikenal karena bersifat non invasive, sensitive, spesifik, memiliki stabilitas tinggi, lebih mudah dan murah untuk mendeteksi adanya thrombus. D-dimer adalah produk degenerasi fibrin yang berguna untuk mengetahui abnormalitas pembentukan bekuan darah atau kejadian trombotik dan untuk menilai adanya pemecahan bekuan atau proses fibrinolitik. Fibrinolisis adalah proses aktivitas enzim hidrolitik plasmin untuk mencerna fibrin dan fibrinogen yang secara progresif mereduksi bekuan (trombus). Plasmin menyebabkan degradasi fibrin, meningkatkan jumlah

produk degradasi fibrin yang terlarut. *Fibrin degradation product* (FDP) yang dihasilkan berupa fragmen X, Y, D dan E. Dua fragmen D dan satu fragmen E akan berikatan dengan kuat membentuk D-dimer. Hasil pemeriksaan kadar D-dimer yang normal mempunyai nilai sensitifitas dan nilai ramal negatif yang tinggi untuk kedua keadaan tersebut (Wells *et al*, 2003)

PEMBAHASAN

Mekanisme Homeostatis

Hemostatis adalah suatu sistem dalam tubuh manusia yang berfungsi untuk menjaga keenceran darah (blood fluidity) sehingga darah dapat mengalir dalam sirkulasi dengan baik, serta membentuk thrombus sementara (temporary thrombus) yang mengalami kerusakan (vascular injury). Hemostasis terdiri dari enam komponen utama, yaitu: platelet, endotel vaskuler, procoagulant plasma protein factors, natural anticoagulant proteins, protein fibrinolitik dan protein antifibrinolitik. Interaksi komponen ini dapat memacu terjadinya trombosis disebut sebagai sifat prothrombotik dan dapat juga menghambat proses trombosis yang berlebihan, disebut sebagai sifat antithrombotik. Terdapat beberapa mekanisme yang terjadi pada proses homeostatis yakni: (Rasche, 2001 dan Ruggeri *et al* 20017).

a. Vasokonstriksi

Jika pembuluh darah mengalami trauma maka akan terjadi proses vasokonstriksi yang berfungsi untuk mengurangi / menurunkan aliran darah ke daerah luka. Hal tersebut diperantai oleh kinerja trombosit teraktivasi di daerah luka yang melepas serotonin (*5-hydroxytryptamine*) sebagai vasokonstriktor lokal. *Thromboxane A2* (TX-A2) yang disintesis dan dilepaskan oleh trombosit yang teraktivasi juga menginduksi kontraksi otot polos pada konsentrasi yang amat kecil.

b. Plug trombosis

Apabila pembuluh darah rusak, struktur subendotelium termasuk basement membrane, kolagen dan mikrofibril terbuka. Trombosit akan menempel ke permukaan yang rusak untuk membentuk sumbat (platelet plug). Terdapat dua tahap trombosit dalam membentuk sumbat (platelet plug) yakni :

1. Adhesi trombosit

Adhesi trombosit adalah perlekatan trombosit ke permukaan non-trombosit. Proses ini terjadi setelah trauma vaskuler, dimana trombosit menempel (melekat) terutama pada serat kolagen di subendotelium. Adhesi trombosit sangat bergantung pada vWF, suatu protein plasma yang dihasilkan dan disekresi oleh sel-

sel endotel dan terdapat pada matriks subendotelium, dan juga disekresi oleh trombosit yang aktif. vWF dapat berikatan ke membran trombosit dengan pertolongan 3 reseptor yang berbeda yaitu reseptor GP Ib dekat N-terminal, reseptor GP IIb-IIIa pada C terminal, dan binding site N-terminal ketiga.

Setelah adhesi, trombosit mengalami perubahan bentuk dari bentuk disk menjadi bentuk yang lebih sferis dengan membentuk pseudopodia. Pada waktu yang sama terjadi proses sekresi dimana beberapa substansi yang aktif secara biologis yang disimpan dalam granula trombosit secara aktif dikeluarkan dari sel-sel yang melekat (reaksi pelepasan). Zat-zat yang dilepaskan termasuk *adenosin diphosphate* (ADP), serotonin, b-TG, PF4, PDGF, TX-A₂, dan vWF. Substansi-substansi yang dilepaskan mempercepat pembentukan plug trombosit dan berperan dalam proses perbaikan jaringan.

2. Agregasi trombosit

ADP yang dilepaskan oleh trombosit merangsang perlekatan trombosit dengan trombosit lain. Fenomena ini disebut agregasi

trombosit, yang akan meningkatkan ukuran plug pada tempat yang luka. Agregasi trombosit diikuti dengan pelepasan isi granula yang merangsang trombosit lain untuk beragregasi. Disamping ADP, berbagai agent termasuk epinefrin, kolagen, trombin, kompleks imun dan faktor yang mengaktifasi trombosit (*platelet-activating factor*) dapat menyebabkan agregasi dan sekresi trombosit.

Kolagen dan epinefrin mencetuskan aktivasi dari satu atau lebih fosfolipase yang ada dalam membran trombosit. Fosfolipase ini kemudian menghidrolisa fosfolipid membran, melepaskan asam arakhidonat. Asam arakhidonat dimetabolisme oleh enzim siklooksigenase untuk membentuk prostaglandin endoperoksida yang tidak stabil, dan ini kemudian dirubah menjadi tromboksan A₂. Tromboksan A₂ adalah suatu substansi yang sangat poten yang menginduksi agregasi dan sekresi trombosit. Fibrinogen diperlukan untuk agregasi trombosit. Fibrinogen berikatan dengan reseptor-reseptor spesifik pada permukaan trombosit yaitu glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa),

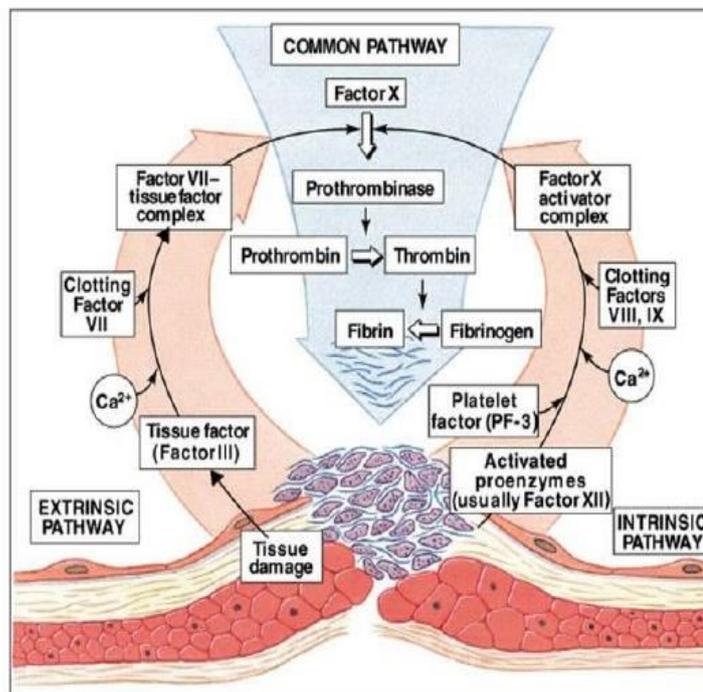
dan menghubungkan trombosit dengan trombosit lainnya.

c. Pembentukan bekuan darah

Pada pembuluh darah yang rusak, kaskade koagulasi secara cepat diaktifasi untuk menghasilkan trombin dan akhirnya untuk membentuk solid fibrin dari soluble fibrinogen, memperkuat plak trombosit primer. Koagulasi dimulai dengan dua mekanisme yang berbeda, yaitu proses aktifasi kontak dan kerja dari tissue factor. Aktifasi kontak mengawali suatu rangkaian dari reaksi-reaksi yang melibatkan faktor XII, faktor XI, faktor IX, faktor VIII, prekalikrein, High Molecular Weight Kininogen

(HMWK), dan platelet factor 3 (PF-3).

Reaksi-reaksi ini berperan untuk pembentukan suatu enzim yang mengaktifasi faktor X, dimana reaksi-reaksi tersebut dinamakan jalur instrinsik (*intrinsic pathway*). Sedangkan koagulasi yang dimulai dengan *tissue factor*, dimana suatu interaksi antara tissue faktor ini dengan faktor VII, akan menghasilkan suatu enzim yang juga mengaktifasi faktor X. Ini dinamakan jalur ekstrinsik (*extrinsic pathway*). Langkah selanjutnya dalam proses koagulasi melibatkan faktor X dan V, PF-3, protrombin, dan fibrinogen. Reaksi-reaksi ini dinamakan jalur bersama (*common pathway*).



The coagulation phase

Gambar 2.1. Mekanisme Koagulasi

Jalur ekstrinsik dimulai jika terjadi kerusakan vaskuler sehingga faktor jaringan /tissue factor (faktor III) mengalami pemaparan terhadap komponen darah dalam sirkulasi. *Tissue factor* dengan bantuan kalsium menyebabkan aktivasi faktor VII. *Tissue factor* berikatan dengan *zymogen* faktor VII (FVII) dan merubahnya menjadi bentuk aktif, FVIIa dengan afinitas yang lebih tinggi dari pada F-VII. TF/FVIIa memulai pembekuan dengan dua jalur (Brooks *et al*, 2011).

1. TF/FVIIa mengaktifasi FIX menjadi FIXa yang bersama -sama dengan kofaktor FVIIIa, merubah FX menjadi FXa pada adanya Ca²⁺ dan fosfolipid.
2. TF/FVIIa dapat langsung mengaktifasi FX menjadi FXa dan kofaktor FVa mengkatalisa perubahan dari protrombin (FII) menjadi thrombin (FIIa). F-IIa kemudian merubah fibrinogen menjadi fibrin.

Mula-mula kompleks TF-VIIa diperbesar oleh aktivasi *feedback* faktor VII oleh faktor Xa dan faktor IXa, akan tetapi kompleks itu secara cepat dihambat oleh *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI). Pada waktu itu trombin yang dihasilkan mengaktifasi faktor XI, begitu juga faktor V, faktor VIII, dan karena itu menambah pembentukan tenase dan akhirnya menghasilkan lebih banyak trombin. Fungsi utama trombin (FIIa) adalah untuk memecah fibrinogen

menjadi fibrin dan mengaktifasi faktor XIII yang menghasilkan cross-linked bekuan yang stabil.

Jalur intrinsik, memerlukan faktor VIII, faktor IX, faktor X, faktor XI, dan faktor XII. Juga memerlukan prekalikrein dan HMWK, begitu juga ion kalsium dan fosfolipid yang disekresi dari trombosit. Mula - mula jalur intrinsik terjadi apabila prekalikrein, HMWK, faktor XI dan faktor XII terpapar ke permukaan pembuluh darah yang merupakan stimulus primer untuk fase kontak. Kumpulan komponen-komponen fase kontak merubah prekallikrein menjadi kallikrein, yang selanjutnya mengaktifasi faktor XII menjadi faktor XIIa. Faktor XIIa kemudian dapat menghidrolisa prekallikrein lagi menjadi kallikrein, membentuk kaskade yang saling mengaktifasi. Faktor XIIa juga mengaktifasi faktor XI menjadi faktor XIa dan menyebabkan pelepasan bradikinin, suatu vasodilator yang poten dari HMWK. Dengan adanya Ca²⁺, faktor XIa mengaktifasi faktor IX menjadi faktor IXa, dan faktor IXa mengaktifasi faktor X menjadi faktor Xa Jalur ekstrinsik.

d. Penguraian bekuan darah

Segera setelah terbentuk, bekuan akan beretraksi (menyusut) akibat kerja protein kontraktile dalam trombosit. Jaringan – jaringan fibrin

dikontraksi untuk menarik permukaan yang terpotong agar saling mendekat dan untuk menyediakan kerangka kerja untuk perbaikan jaringan. Sistem fibrinolisis penting untuk menyingkirkan deposit fibrin yang berlebihan. Sistem fibrinolisis juga merupakan suatu sistem multikomponen yang terdiri dari proenzim, aktivator plasminogen dan inhibitor-inhibitor. Pada tempat jaringan yang rusak (*tissue injury*), fibrinolisis dimulai dengan perubahan plasminogen menjadi plasmin. Plasmin mempunyai banyak fungsi seperti degradasi dari fibrin, inaktivasi faktor V dan faktor VIII dan aktivasi dari metaloproteinase yang berperan penting dalam proses penyembuhan luka dan perbaikan jaringan (*tissue-remodeling*) (Gabriela, 2005).

Apabila bagian jaringan vaskular yang rusak telah diperbaiki, bekuan darah tidak lagi dibutuhkan dan dilisis oleh plasmin. Plasmin dibentuk dari prekursor inaktifnya, plasminogen, oleh aktivator plasminogen jaringan (TPA). Aktivator plasminogen jaringan mengikat plasminogen dan fibrin, sehingga plasmin dibebaskan secara langsung pada bekuan. Aktifitas plasminogen diatur oleh inhibitor-inhibitor plasmin seperti a-2 antiplasmin, a2- makroglobulin, dan

juga oleh *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1), yang merupakan inhibitor fisiologi dari tPA. Apabila plasminogen tersebut diaktifkan, akan terbentuk plasmin bebas dan plasmin yang terikat fibrin. Plasmin bebas akan dinetralkan oleh antiplasmin, apabila plasmin bebas terdapat dalam jumlah berlebihan sehingga melebihi kapasitas antiplasmin, maka plasmin bebas tersebut akan memecah fibrinogen, F.V dan F.VIII (Gabriela, 2005)

Plasmin merupakan enzim proteolitik yang akan memecah fibrin menjadi fragmen-fragmen yang disebut *fibrin degradation product* atau FDP. Mula-mula fibrinogen diubah menjadi fragmen X dengan memindah ikatan C-terminal pada 42 asam amino di rantai β , yang selanjutnya terpecah dan membentuk fragmen Y. Fragmen Y akan dipecah oleh plasmin menjadi fragmen D dan E. dan dua fragmen D inilah yang selanjutnya dikenal dengan nama D-dimer. D-dimer adalah produk degenerasi fibrin yang berguna untuk mengetahui abnormalitas pembentukan bekuan darah atau kejadian trombotik dan untuk menilai adanya pemecahan bekuan atau proses fibrinolitik. Pada umumnya FDP merupakan inhibitor pembekuan darah terutama fragmen Y yaitu dengan cara

menghambat kerja trombin dan menghambat polimerisasi fibrin. Selain itu, FDP juga mengganggu fungsi trombosit. Pada proses selanjutnya FDP akan dibersihkan dari sirkulasi darah oleh hati dan RES. Dengan cara ini, fibrinolisis secara enzimatis mengatur pembentukan fibrin sewaktu terbentuk di tempat pengendapan fibrin. Dalam hal ini, fibrinolisis adalah bagian yang amat integral pada hemostasis normal (Gabriela, 2005).

Trombosis

Trombosis adalah keadaan dimana terjadi pembentukan massa bekuan darah intravaskuler. Trombosis merupakan kebalikan patologis hemostasis sebagai pembentukan suatu bekuan darah (trombus) dalam pembuluh darah setelah mengalami cedera yang relatif ringan. Trombus merupakan massa seluler yang menjadi satu oleh jaringan fibrin. Trombus terbagi 3 macam yaitu; merah (trombus koagulasi), putih (trombus aglutinasi) dan trombus campuran.

Trombus merah dimana sel trombosit dan leukosit tersebar rata dalam suatu massa yang terdiri dari eritrosit dan fibrin, biasanya terdapat dalam vena. Trombus putih terdiri atas fibrin dan lapisan trombosit, leukosit dengan sedikit eritrosit, biasanya terdapat dalam arteri.

Bentuk yang paling banyak adalah bentuk campuran (Previtali *et al*, 2011).

Menurut triad of Virchow's trombosis terjadi karena kumpulan kelainan 3 faktor dari meliputi perubahan dinding pembuluh darah (disfungsi endotel), perubahan aliran darah dan perubahan daya beku darah (Makin, 2002).

a. Perubahan dinding pembuluh darah (disfungsi endotel)

Kerusakan pembuluh darah dapat berperan pada pembentukan trombosis vena, melalui :

1. Trauma langsung yang mengakibatkan teraktivasi faktor pembekuan
2. Aktifitasi sel endotel oleh cytokines yang dilepaskan sebagai akibat kerusakan jaringan dan proses peradangan.

Permukaan pembuluh darah yang menghadap ke lumen dilapisi oleh sel endotel. Endotel yang utuh bersifat non-trombo genetik karena sel endotel menghasilkan beberapa substansi seperti prostaglandin (PGI₂), proteoglikan, aktifator plasminogen dan trombo-modulin, yang dapat mencegah terbentuknya trombin.

Apabila endotel mengalami kerusakan, maka jaringan sub endotel akan terpapar. Keadaan ini akan

menyebabkan sistem pembekuan darah diaktifkan dan trombosit akan melekat pada jaringan sub endotel terutama serat kolagen, membran basalis dan mikro-fibril. Trombosit yang melekat ini akan melepaskan adenosin difosfat dan tromboksan A2 yang akan merangsang trombosit lain yang masih beredar untuk berubah bentuk dan saling melekat.

Kerusakan sel endotel sendiri juga akan mengaktifkan sistem pembekuan darah. Endothel tidak perlu dikikis atau dilukai secara fisik untuk menimbulkan trombosis. Setiap terjadi gangguan dalam keseimbangan efek protrombosis dan antitrombosis yang dinamis dapat mempengaruhi peristiwa pembekuan lokal. Oleh karena itu disfungsi endothel yang bermakna dapat terjadi karena tekanan hemodinamis pada hipertensi, aliran turbulen pada katup yang terdapat jaringan parut, atau endotoksin bakteri. Tanpa memperhatikan penyebab, hilangnya endothel secara fisik mengakibatkan pajanan kolagen subendothel (dan aktivator trombosit lain), perlekatan trombosit, pelepasan faktor jaringan, dan deplesi PGI2 dan PA lokal. Endothel yang mengalami disfungsi dapat menghasilkan faktor prokoagulasi dalam jumlah yang lebih besar (misalnya molekul adhesi untuk mengikat trombosit, faktor jaringan, PAI, dll) dan faktor antikoagulan dalam

jumlah yang lebih kecil (trombomodulin, PGI2, t-PA).

b. Perubahan aliran darah

Turbulensi turut berperan pada trombosis arteri dan trombosis cardiac dengan menyebabkan cedera atau disfungsi endothel, serta membentuk aliran balik dan kantong stasis lokal. Stasis merupakan faktor utama dalam pembentukan trombus vena. Aliran darah pada vena cenderung lambat, bahkan dapat terjadi stasis terutama pada daerah-daerah yang mengalami immobilisasi dalam waktu yang cukup lama. Stasis vena merupakan predisposisi untuk terjadinya trombosis lokal karena dapat menimbulkan gangguan mekanisme pembersih terhadap aktifitas faktor pembekuan darah sehingga memudahkan terbentuknya trombin.

Aliran darah normal adalah laminar sedemikian rupa sehingga unsur trombosit mengalir pada bagian sentral dari lumen pembuluh darah, yang terpisah dari endothel oleh suatu zona jernih plasma yang bergerak lebih lambat. Oleh karena itu, stasis atau turbulensi akan mengganggu aliran laminar dan melekatkan trombosit pada endothel, mencegah pengenceran faktor pembekuan yang teraktivasi oleh darah segar yang terus mengalir, menunda

aliran masuk inhibitor faktor pembekuan dan memungkinkan pembentukan thrombus dan meningkatkan aktivasi sel endothel, mempengaruhi pembentukan trombus lokal, perlekatan leukosit, serta efek endothel lain.

c. Perubahan daya beku darah

Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan dalam sistem pembekuan darah dan sistem fibrinolisis. Kecenderungan terjadinya trombus, apabila aktifitas pembekuan darah meningkat atau aktifitas fibrinolisis menurun. Trombus vena banyak terjadi pada kasus-kasus dengan aktifitas pembekuan darah meningkat, seperti pada hiperkoagulasi, defisiensi Antitrombin III, defisiensi protein C, defisiensi protein S dan kelainan. Hiperkoagulabilitas pada umumnya kurang berperan pada keadaan trombus tetapi merupakan komponen paling penting. Hiperkoagulabilitas kurang bisa ditentukan secara tegas seperti pada setiap perubahan pada jalur pembekuan yang memudahkan terjadinya trombus

Trombus arteri sering terbentuk di sekitar orifisim cabang arteri dan bifurkasio arteri. Di tempat ini terdapat turbulensi aliran darah sehingga terjadi perubahan

ateromatosa dan kerusakan endotel. Pembuluh darah yang terganggu atau tidak utuh merupakan faktor risiko trombus. Pada trombus arteri, proses dimulai dari endotel yang mengalami kerusakan dimana terjadi aktivasi trombosit yang menyebabkan adhesi dan agregasi trombosit pada dinding pembuluh darah. Terjadilah thrombus dengan komponen utamanya adalah trombosit yang diikat oleh serat-serat fibrin dan beberapa sel darah merah, maka thrombus ini berwarna agak keputihan, disebut sebagai white thrombus. Sedangkan pada trombus vena komponen utamanya adalah fibrin dengan banyak sel darah merah sehingga thrombus ini disebut sebagai red thrombus.

Perbedaan jenis thrombus ini ditentukan oleh perbedaan kecepatan aliran darah (shear rate) pada arteri dan vena. Pada arteri dijumpai high shear rate sedangkan pada vena low shear rate. Thrombus putih daya kohesinya lebih kuat sehingga tidak mudah terlepas, sedangkan thrombus merah lebih friable sehingga lebih mudah lepas sebagai emboli. Trombus vena pada umumnya timbul pada vena dalam (deep veins) tungkai bawah, kadang-kadang juga pada lengan, atau pada vena superfisial ekstremitas. Trombus

vena superfisial merupakan kelainan yang relatif ringan, kecuali terjadi perluasan ke vena profunda. Pada deep vein trombosis (DVT) thrombus sangat mudah lepas sehingga menimbulkan emboli, terutama emboli paru atau pulmonary emboli (PE). Oleh karena itu trombosis vena dan emboli dimasukkan sebagai venous thromboembolism atau VTE.

Faktor Resiko Trombosis (Previtali *et al*, 2011)

1. Usia

Resiko terjadinya trombosis vena dan arteri meningkat seiring bertambahnya usia. Mekanisme yang terjadi menyangkut adanya efek kumulatif rusaknya dinding pembuluh darah, kurangnya aktivitas fisik harian, meningkatnya imobilitas sehingga menyebabkan stasis vena, dan meningkatnya aktivasi koagulasi darah

2. Imobilitas

Seiring dengan bertambahnya usia, keadaan imobilitas seseorang meningkat seiring dengan berkembangnya jaman, hasil studi secara epidemiologi menunjukkan bahwa keadaan tersebut meningkatkan terjadinya trombosis arteri, dan

teraktivasinya keadaan inflamasi dari proses homeostatis

3. Obesitas dan penyakit metabolik

Obesitas dan sindroma metabolik dapat menimbulkan statis aliran darah dan penurunan aktifitas fibrinolitik yang mempermudah terjadinya trombosis vena.

Hal ini disebabkan oleh adanya perubahan pada dinding pembuluh darah, inflamasi sistemik, koagulasi, dan fibrinolisis

4. Merokok

Merokok dapat menaikkan fibrinogen darah, menambah agregasi trombosit, menaikkan hematokrit dan viskositas darah.

5. Proses keganasan

Pada jaringan yang berdegenerasi maligna di temukan "*tissue thrombo plastin-like activity*" dan "*factor X activating*" yang mengakibatkan aktifitas koagulasi meningkat. Proses keganasan juga menimbulkan menurunnya aktifitas fibrinolitik dan infiltrasi ke dinding vena. Keadaan ini memudahkan terjadinya trombosis.

Tindakan operasi terhadap penderita tumor ganas menimbulkan keadaan trombosis

2-3 kali lipat dibandingkan penderita biasa.

6. Kehamilan dan persalinan

Selama trimester ketiga kehamilan terjadi penurunan aktifitas fibrinolitik, statis vena karena bendungan dan peningkatan faktor pembekuan VII, VIII dan IX.

Pada permulaan proses persalinan terjadi pelepasan plasenta yang menimbulkan lepasnya plasminogen jaringan ke dalam sirkulasi darah, sehingga terjadi peningkatan koagulasi darah.

7. Infeksi

Infeksi akut dapat meningkatkan resiko terjadinya trombosis baik arteri maupun vena. Hal ini disebabkan karena adanya mekanisme hypercoagulability sistemik, dan proses imobilisasi.

Pada penderita dengan HIV terdapat peningkatan resiko terjadinya trombosis arteri dan vena, hal ini disebabkan karena efek infeksi dari virus dan efek terapi antiretroviral

8. Trauma dan tindakan operatif

Trauma dan tindakan operatif telah diketahui meningkatkan resiko terjadinya trombosis baik arteri maupun vena. Kemungkinan hal ini terjadi akibat adanya mekanisme

hypercoagulability sistemik, dan imobilitas para penderita yang telah menjalani tindakan operatif.

Hal ini juga didukung oleh adanya resiko trombosis arteri saat proses operasi dijalankan, terutama bagi pasien yang memiliki riwayat penyakit arterial. Hal tersebut dapat dicegah dengan pemeriksaan yang cermat dan pemberian obat – obatan seperti aspirin selama tindakan operatif

9. Thrombophilias

Inherited risk factor menunjukkan adanya mutasi genetik atau polimorfisme yang menyebabkan defisiensi antikoagulan alamiah (protein C, protein S atau AT), akumulasi faktor prokoagulan (prothrombin G20210A, atau enzim *methyltetrahydrofolate reductase*), atau faktor koagulan yang resisten terhadap inaktivasi antikoagulan alamiah (faktor V Leiden).

Semua keadaan ini menyebabkan terganggunya mekanisme regulasi koagulasi normal yang menghasilkan lebih banyak thrombin yang mengakibatkan peningkatan risiko trombosis.

Pemeriksaan *D-Dimer*

Definisi

D-Dimer adalah produk akhir degenerasi cross-linked fibrin oleh aktivitas kerja plasmin dalam sistem fibrinolitik. Sejak 1990, tes D-dimer digunakan untuk pemeriksaan trombosis.

Hasil pemeriksaan yang positif menunjukkan adanya trombus, namun tidak dapat menunjukkan lokasi kelainan dan menyingkirkan etiologi-etologi potensial lain (Adam, 2009)

Struktur dan sintesis D-dimer

Dalam proses pembentukan bekuan normal, bekuan fibrin terbentuk pada tahap terakhir proses koagulasi. Fibrin dihasilkan oleh aktivitas trombin yang memecah fibrinogen menjadi fibrin monomer. Fibrinogen adalah glikoprotein dengan formula $A\alpha$, $B\beta$, γ . Terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida yang tidak identik dan saling beranyaman yaitu 2 rantai $A\alpha$, 2 $B\beta$, dan 2γ . Molekul fibrinogen adalah dimer yang diikat oleh ikatan disulfida pada bagian terminal end. Pasangan rantai $A\alpha$ dan $B\beta$ memiliki fibrinopolipeptida berukuran kecil pada bagian terminal yang disebut sebagai fibrinopolipeptida A dan B (Mosesson, 1997 dan Lisyani, 2006).

Proses perubahan fibrinogen menjadi fibrin terdiri dari 3 tahap yaitu tahap enzimatik, polimerisasi dan stabilisasi. Pada tahap enzimatik, 2

molekul fibrinopeptida A dan 2 molekul fibrinopeptida B dipecah dan fibrinogen diubah oleh trombin menjadi monomer fibrin yang larut.

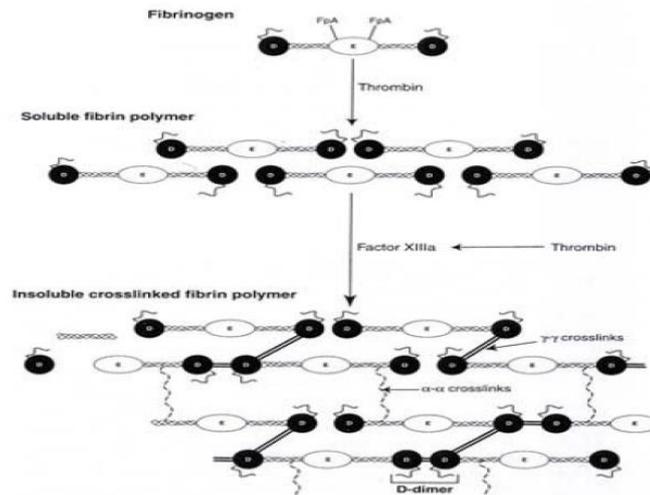
Tahap polimerisasi, fibrinopolipeptida A dilepas yang akan menimbulkan agregasi side to side disusul dengan pelepasan fibrinopeptida B yang mengadakan kontak dengan unit-unit monomer dengan lebih kuat dan membentuk bekuan yang tidak stabil. Tahap selanjutnya adalah stabilisasi dimana ada penambahan trombin, faktor XIIIa dan ion kalsium (Ca^{2+}) sehingga terbentuk unsoluble fibrin yang stabil (Mosesson, 1997 dan Lisyani, 2006)

Trombin menyebabkan aktivasi faktor XIII menjadi XIIIa yang berperan sebagai transamidinase. Faktor XIIIa menyebabkan ikatan silang (cross-linked) fibrin monomer yang saling berdekatan dengan membentuk ikatan kovalen yang stabil (fibrin Mesh). Rantai α dan γ berperan dalam pembentukan unsoluble fibrin yang stabil. Plasminogen yang secara normal terdapat dalam plasma akan diserap oleh fibrin. Saat di dalam fibrin, plasminogen diubah oleh tissue-plasminogen activator (tPA) menjadi plasmin (Lisyani, 2006)

Plasmin merupakan enzim fibrinolitik utama yang berfungsi memecah fibrinogen dan fibrin yang menghasilkan bermacam-macam produk degenerasi fibrinogen (Fibrin

Degradation Product / FDP). Jika plasmin melisiskan unsoluble fibrin, maka akan meningkatkan jumlah produk degradasi fibrin yang terlarut. Fibrin degradation product (FDP) yang

dihasilkan berupa fragmen X, Y, D dan E. Dua fragmen D dan satu fragmen E akan berikatan dengan kuat membentuk D-dimer (Lisyani, 2006 dan Adam, 2009)



Gambar 2.2 Skema pembentukan D-dimer

Metode pemeriksaan D-dimer

Prinsip pemeriksaan D-dimer adalah dengan menggunakan antibodi monoklonal yang mengenali epitop pada fragmen D-dimer. Ada beberapa metode pemeriksaan yaitu *Enzym Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), *Latex Agglutination* (LA) dan *Whole Blood Agglutination* (WBA). Metode ELISA dianjurkan untuk dipakai sebagai baku emas pemeriksaan. Sensitivitas dan nilai ramal negatif untuk D-dimer berkisar 90 %. Antibodi dengan afinitas tinggi terhadap D-dimer dilapiskan pada suatu dinding atau *microliter well* dan mengikat protein dalam plasma. Antibodi kedua ditambahkan dan jumlah substansi berlabel yang terikat secara

langsung sepadan dengan D-dimer yang diukur. Tes rapid ELISA menunjukkan sensitivitas mirip metode ELISA konvensional (American Association, 2006)

Metode *Latex agglutination* menggunakan antibodi yang dilapiskan pada partikel latex. Aglutinasi secara makroskopik terlihat bila ada peningkatan D-dimer dalam plasma. Cara ini kurang sensitif untuk uji saring. *Latex agglutination* yang dimodifikasi dengan menggunakan *analyzer otomatis* dapat dipakai untuk mengukur D-dimer secara kuantitatif dengan menilai sensitivitas 98 – 100 %. Contohnya adalah *Latex enhanced turbidimetric test*. Prinsip metode ini

adalah terbentuknya ikatan kovalen partikel polystyrene pada suatu antibodi monoklonal terhadap *cross-linkage* region dari D-dimer. Cross-linkage tersebut memiliki struktur *stereosimetrik*. Reaksi aglutinasi yang terjadi dideteksi dengan menggunakan turbidimetri. Hasil metode ini sebanding metode ELISA konvensional (American Association, 2006).

Bahan pemeriksaan D-dimer

Sampel darah vena yang dimasukan ke dalam *vacutainer* plastik berkapasitas volume 2,7 mL yang mengandung sodium citras dengan kadar 0,109 M (9:1). Dikirim ke laboratorium tanpa perlakuan khusus. Sampel disentrifugasi untuk mendapatkan supernatan untuk dilakukan pemeriksaan kadar D-dimer. Supernatan dapat disimpan pada suhu -20°C yang stabil sampai 1 bulan.

Intepretasi hasil tes D-dimer

Hasil pemeriksaan kadar D-dimer secara kuantitatif dinyatakan dalam satuan $\mu\text{g/L}$. Nilai *cut off* D-dimer dengan metode *latex agglutination* adalah $500 \mu\text{g/L}$. Kadar D-dimer yang lebih dari nilai normal rujukan menunjukkan adanya produk degradasi fibrin dalam kadar yang tinggi; mempunyai arti adanya pembentukan dan pemecahan trombus dalam tubuh.

Kadar D-dimer yang normal dapat digunakan untuk menyingkirkan diagnosis banding gangguan pembekuan darah sebagai penyebab dari gejala klinik yang ada. Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan yaitu :

1. Trauma, pasca tindakan bedah
2. Infeksi
3. Kehamilan, eklampsia
4. Penggunaan obat antikoagulan
5. Pengambilan sampel terlalu dini
6. Sampel lipemik (karena asupan tinggi lemak sebelum diperiksa) dan sampel hemolisis

Peran D dimer dalam diagnosis trombosis

Pemeriksaan D-dimer bermanfaat untuk mengetahui pembentukan bekuan darah yang abnormal atau adanya kejadian trombotik (indirek) dan untuk mengetahui adanya lisis bekuan atau proses fibrinolitik (direk).

Hasil pemeriksaan kadar D-dimer memiliki nilai sensitifitas dan nilai ramal negatif yang tinggi untuk dua keadaan tersebut. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ota *et al* tahun 2005, mengemukakan bahwa pemeriksaan D – dimer merupakan marker yang berguna untuk membantu diagnosis *deep vein trombhosis* (DVT) dan *pulmonary embolism* (PE) dengan sensitivitas 95 % dan spesitivitas 69,5%.

Penelitian serupa juga dilakukan oleh Christoph *et al* tahun 2004 yang meneliti kegunaan tes D -dimer untuk mendiagnosis *cerebral sinus thrombosis*, kesimpulan yang didapat adalah kadar D-dimer meningkat diatas nilai normal pada pasien dengan CST dengan sensitivitas 97,1 % dan spesivitas 91,2% dan D dimer secara positif berhubungan dengan tingkat trombosis (Quinn et al, 1999, Ota *et al*, 2005, Christoph *et al*, 2004)

PENUTUP

Kesimpulan

1. Menurut triad of Virchow`s trombosis terjadi karena kumpulan kelainan 3 faktor dari meliputi perubahan dinding pembuluh darah (disfungsi endotel), perubahan aliran darah dan perubahan daya beku darah.
2. Pemeriksaan D-dimer bermanfaat untuk mengetahui pembentukan bekuan darah yang abnormal atau adanya kejadian trombotik (indirek) dan untuk mengetahui adanya lisis bekuan atau proses fibrinolitik (direk).
3. Kadar D-dimer yang lebih dari nilai normal rujukan menunjukkan adanya produk degradasi fibrin dalam kadar yang tinggi; mempunyai arti adanya pembentukan dan pemecahan trombus dalam tubuh.

4. D – dimer merupakan marker yang berguna untuk membantu diagnosis deep vein trombosis (DVT) dan pulmonary embolism (PE) dengan sensitivitas 95 % dan spesivitas 69,5%.

DAFTAR PUSTAKA

Moore EL, Ware D. Hydatidiform Mole, available at <http://www.emedicine.com/med/topic1047.htm> last update June 24 2005.

Marjono AB, Penyakit Trofoblastik Gestasional, available at <http://www.geocities.com/yosemite/rapids/1744/cklgin7.htm> last update september 2006.

Pritchard JA, Macdonald PC, Gant NF. Penyakit Trofoblast Neoplastik dalam Obstetri Williams. Edisi ketujuh belas. Penerjemah: Hariadi R, dkk. Surabaya. Airlangga University Press, 1991: 514 – 524.

Joewarini E. Pendekatan Morfologik Pola Jaringan dan Morfofungsi Sel Trofoblas pada Mola Hidatidosa, available at <http://www.libunair@indo.net>.

Setiadi D, Martaadisoebrata D. Perkembangan Epidemiologi Klinik Penderita Mola Hidatidosa

- Komplit di RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung. Bandung : Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNPAD:2003. 2-11
- Wiknjosastro H, Syaifuddin AB, Rachimhadhi T, editors. Gangguan Bersangkutan dengan Konsepsidalam ilmu kebidanan. Edisi Ketiga. Jakarta. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 1999: 260 –266.
- Wiknjosastro H, Syaifuddin AB, Rachimhadhi T. Penyakit serta Kelainan Plasenta dan Selaput Janin dalam Ilmu Kandungan. Edisi kedua. Jakarta. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, 1999: 342 – 349.
- Bratakoesoema DS. Perkembangan Diagnosis, Klasifikasi dan Pengelolaan Penyakit Trofoblas Gestasional Masa Kini dalam Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah tahun XI Perkumpulan Obstetri Gynecology Indonesia, Semarang:Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1999: 339-357
- Saifuddin AB, Adriaansz G, Wiknjosastro GH, Wasposito D, editors. Mola Hidatidosa dalam Buku Acuan Nasional Pelayanan Kesehatan Maternal dan Neonatal. Jakarta: JNPKKR – POGI, 2001:157-159
- Suroso. Faktor Resiko Degenerasi Maligna pada Mola Hidatidosa dan Skor Prognosis Mola Hidatidosa. Yogyakarta: Karya Tulis Ilmiah di Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UGM,1998:22-29
- Wei TI. Hubungan Antara Mola Hidatidosa dengan Terjadinya Koriokarsinoma di RSUP dr. Sardjito (1986-1991). Yogyakarta: Karya Tulis Ilmiah di Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UGM,1993:17-23
- Martaadisoebrata D. Protokol Pengelolaan Penyakit Trofoblas Gestasional. Bandung : Bagian/SMF Obstetri dan Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer *antigen: current concepts and future prospects*. Blood 2009;113:2878-87
- American Association for Clinical Chemistry. Lab tests online. 2001-2006.
- Bick RL. *Introduction to thrombosis: proficienctand cost-effective approach to thrombosis*. Haematol/Oncol Clin N Amer 2003;17:1-8.

- Broos Katleen, Feys B Hendriks, De Meyer F simon, Vanhoorelbeke Karen, Deckmyn Hans. Platelets at Work in Primary Hemostasis. *Blood Review* 25 (2011) 155–167
- Determinants of ELISA D-Dimer sensitivity for unstable angina pectoris as defined by coronary catheterization. Available from URL : <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/108566847/DPFSTAR>
- Maus Cesarman Gabriela, Hajjar A. Katherine. *Molecular Mechanism of Fibrinolysis*. *British Journal of Haematology*. 2005, 129: 307 – 321.
- Ota Satoshi, Wada Hideo, Nobori Tsumoto, *et al. diagnosis of Deep Vein Trombosis by Plasma – Soluble Fibrin or D-Dimer*. *American Journal of Haematology*. 2005 ;79:274–280
- Lisyani BS. D-Dimer sebagai parameter tambahan untuk trombosis, fibrinolisis dan penyakit jantung. Dalam : Seminar Petanda Penyakit Kardiovaskular sebagai Point of Care Test di Semarang 25-27 Agustus 2006. Semarang; Bagian Patologi Klinik Universitas Diponegoro. 2006; p.31-41.
- Makin, A, and Silverman SH. *Peripheral Vascular Disease and Virchow's Triad for Thrombogenesis*. 2002, *Q J Med* ; 95: 199-210
- Konsiski M. Christoph, Mull Michael, Schwarz Michael *et al. Do Normal D-dimer Levels Reliably Exclude Cerebral Sinus Thrombosis?*. *Jouenal of The American Heart Association*. 2004;35:2820-2825
- Mosesson MW. *Fibrinogen and fibrin polymerization: the binding events that accompany fibrin generation and fibrin clot assembly*. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997;8:257–67.
- Previtali Emanuele, Bucciarelli Paolo, passamonti M, Serena, Martinelli Ida. *Risk Factor for Venous and Arterial Thrombosis*. *Blood TransFus*. 2011;9 (2): 120 – 138.
- Rasche H. *Haemostasis and Thrombosis: an Overview*. *Eur Heart J Supplements* 2001;(Suppl Q): Q3 – Q7.
- Ruggeri M Zaverio, Mendolicchio Loredana. *Adhesion Mechanism in Platelet Function*. *Circ Res*. 2007;100:1673-1685.

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. *N Engl J Med.* 2003;349:1227-35.

Quinn DA, Fogel RB, Smith CD, Laposata M, Thompson BT,

Johnson SM, et al. *D-Dimer in the diagnosis of pulmonary embolism.* *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1445 – 9.

Ginekologi FK UNPAD/ RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung: 2005. 3-17