



Peran Pemeriksaan
Laboratorium pada Diagnosis
Anti-phospholipid Syndrome
(APS)

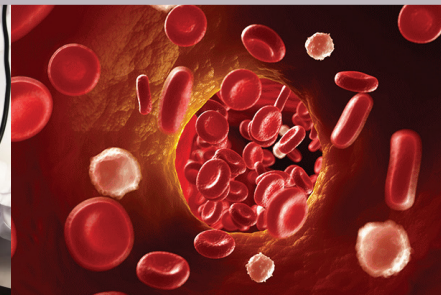
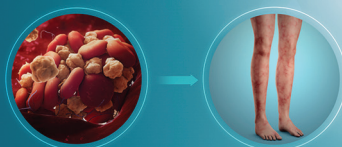
1

Rasio sFlt-1/PlGF sebagai
Penanda Prediktif Preeklamsia

3

D-Dimer dan Penyakit
Kardiovaskular

6



INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 2/2022

PERAN PEMERIKSAAN LABORATORIUM PADA DIAGNOSIS *ANTI-PHOSPHOLIPID SYNDROME* (APS)

PENDAHULUAN

Anti-phospholipid Syndrome (APS) adalah gangguan autoimun yang ditandai dengan trombosis vaskular berulang dan/atau morbiditas kehamilan dengan adanya antibodi antifosfolipid (aPL) persisten, yaitu lupus antikoagulan (LA), antibodi anticardiolipin (ACA), dan/atau antibodi anti-B2 glikoprotein I (aB2GPI). Meskipun adanya satu atau lebih aPL dalam serum disebut sebagai penyebab terjadinya APS, patogenesis spesifik dari APS masih belum diketahui secara pasti. Meskipun APS saat ini dianggap sebagai penyakit tunggal, kemunculannya ditandai dengan berbagai gejala klinis dan karakteristik biologis. Diagnosis klinis APS pada pasien dengan gejala dan tanda tergantung pada adanya hasil positif yang persisten dalam uji aPL (1).

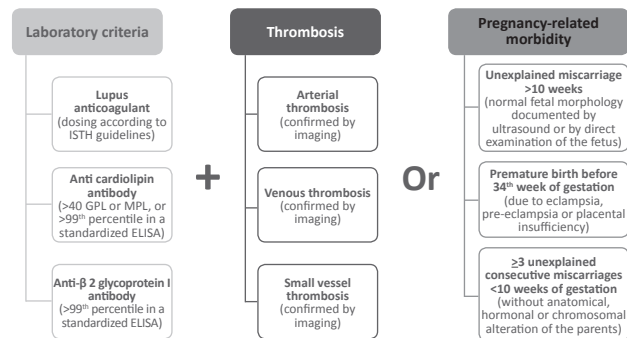
ANTI-PHOSPHOLIPID SYNDROME (APS)

APS dapat terjadi secara independen (primer) atau bersamaan dengan penyakit autoimun lain (sekunder), misalnya *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE). Sekitar

30% pasien SLE memiliki antibodi antifosfolipid dalam serum dan 15% diantaranya mengalami APS. Selain SLE, penyakit autoimun lainnya yang menyertai APS diantaranya *Rheumatoid Arthritis* (RA), *Sjogren's Syndrome* (SS) dan *Inflammatory Myopathies*. Meskipun dianggap sebagai penyakit langka (insiden, diperkirakan lima kasus per 100.000 orang per tahun), namun penyakit ini sebagian besar mempengaruhi orang dewasa muda usia reproduktif. Selain gejala fisik yang disebabkan oleh kejadian trombotik, dampak emosional yang cukup besar juga terjadi karena keguguran berulang (2).

APS adalah penyebab trombofilia yang paling umum dan menyumbang sekitar 15 sampai 20% dari semua episode *Deep Vein Thrombosis* (DVT), sepertiga dari kasus *Cerebrovascular accident* (CVA) yang terjadi pada pasien berusia kurang dari 50 tahun, dan sekitar 10 hingga 15% dari keguguran berulang. Selain itu, ibu hamil dengan aPL positif memiliki risiko 80% mengalami gangguan kehamilan berulang, seperti keguguran dan/atau kelahiran prematur (3).

APS adalah kelainan yang ditandai secara klinis oleh kejadian tromboemboli vena dan/atau arteri berulang, atau morbiditas kehamilan. Selain manifestasi klinis tersebut, penanda lain untuk sindrom ini adalah adanya kumpulan autoantibodi unik yang terus-menerus menyerang protein pengikat fosfolipid spesifik atau aPL (3).



Gambar 1. Klasifikasi APS berdasarkan kriteria Sapporo (4).

Kriteria klasifikasi untuk APS dikembangkan pada tahun 1999 di Sapporo dan kemudian direvisi pada tahun 2006 pada kongres internasional yang diadakan di Sydney. Saat ini, klasifikasi terdiri dari persyaratan setidaknya satu kriteria klinis (kejadian trombus atau morbiditas gestasional) dan setidaknya satu kriteria laboratorium (aPL positif dikonfirmasi dua kali atau lebih dengan interval minimum 12 minggu). Kriteria untuk klasifikasi APS berdasarkan Sidney 2006 dapat dilihat pada Gambar 1 (3).

ASPEK LABORATORIUM ANTI-PHOSPHOLIPID SYNDROME (APS)

Istilah aPL mencakup berbagai jenis antibodi dengan target antigen yang heterogen, sehingga tidak ada satu pemeriksaan laboratorium yang dapat menangkap semua aPL secara bersamaan. Maka, deteksi aPL untuk penegakan diagnosa APS harus dilakukan menggunakan panel yang terdiri dari beberapa pemeriksaan. Diagnosis APS berdasarkan kriteria Sydney termasuk pemeriksaan laboratorium anticardiolipin (IgG dan/atau IgM), anti-β2GPI (IgG dan/atau IgM) dan lupus antikoagulan (LA). Dua pengukuran antibodi positif dipisahkan dengan interval minimal 12 minggu. Hal ini dilakukan untuk mengesampingkan kemungkinan positif palsu yang diinduksi oleh infeksi atau obat-obatan (3).

LUPUS ANTIKOAGULAN (LA)

LA adalah tes yang paling spesifik untuk APS dan harus dilakukan menurut *International Society for Thrombosis and Hemostasis* (ISTH). Prosedur tes ini terdiri dari tiga tahap. Pertama adalah tes skrining menggunakan setidaknya dua tes berikut: APTT, *dilute Russell viper venom test* (dRVVt) atau *Kaolin clotting time* yang menggunakan *phospholipid-dependant*. Perpanjangan waktu pembekuan darah pada tes ini mengindikasikan adanya inhibitor atau adanya defisiensi faktor koagulasi. Pada tahap selanjutnya plasma dari pasien dicampurkan dengan plasma individu normal

dengan rasio 1:1. Pada kasus defisiensi faktor koagulasi, akan ada koreksi tes yang digunakan dalam skrining, karena plasma normal mengandung faktor-faktor yang diperlukan. Pada kasus adanya inhibitor, yaitu LA, pembekuan darah akan tetap memanjang. Pada tahap ketiga, kelebihan fosfolipid akan ditambahkan dengan tujuan menetralkan antibodi antifosfolipid dan mengoreksi waktu koagulasi. Pemakaian *unfractionated heparin* dapat menyebabkan hasil pemeriksaan menjadi positif palsu, sehingga harus dilakukan penghentian konsumsi obat pada pasien yang akan diperiksa LA. Jika *International Normalized Ratio* (INR) melebar karena konsumsi Warfarin, maka sampel harus dinormalisasi sebelum tes dilakukan (3).

ANTIBODI ANTICARDIOLIPIN (ACA)

Antibodi Anticardiolipin (ACA) merupakan pemeriksaan yang paling sensitif untuk APS. Antibodi ini mengganggu proses pembekuan darah yang dapat mengakibatkan pembekuan yang tidak tepat atau berlebihan. Adanya antibodi anticardiolipin meningkatkan risiko seseorang mengalami pembekuan darah berulang di pembuluh darah dan arteri, dengan komplikasi mulai dari yang ringan hingga yang mengancam jiwa. Antibodi anticardiolipin positif tidak selalu menunjukkan APS. Konsentrasi antibodi yang rendah ditemukan juga pada pasien HIV, kanker dan infeksi tertentu, orang tua, serta individu yang menggunakan obat-obatan seperti fenotiazin dan prokainamid. Oleh karena itu pasien yang dites positif harus diuji ulang 6-8 minggu setelah tes awal. Diagnosis APS hanya dapat ditegakkan pada hasil tes positif yang berulang. Pemeriksaan ini dilakukan dengan metode standar *enzyme-linked immunoassay* (ELISA). Pemeriksaan ini menggunakan kontrol positif sehingga variabilitasnya rendah dan memenuhi standar internasional. Pemeriksaan ini tidak terpengaruh oleh penggunaan Warfarin dan heparin (3,5).

ANTIBODI ANTI-β2 GLIKOPROTEIN I (Aβ2GPI)

Umumnya antibodi anti-β2 glikoprotein I yang pertama diperiksa adalah jenis IgM atau IgG, jika hasil negatif, maka laboratorium akan menyarankan pemeriksaan Antibodi anti-β2 glikoprotein I IgA. Jika antibodi anti-β2 glikoprotein I terdeteksi dalam darah, tes yang sama akan diulang 12 minggu kemudian untuk menentukan apakah keberadaannya persisten atau sementara. Jika konsentrasi terdeteksi tinggi setelah 12 minggu, dan hasil antibodi antifosfolipid lainnya juga bernilai positif, maka kemungkinan orang tersebut benar mengalami APS. Jika



seseorang memiliki hasil antibodi anti-β2 glikoprotein I positif lemah atau sedang, namun antibodi antifosfolipid lainnya negatif, maka keberadaan antibodi mungkin disebabkan oleh kondisi selain APS. Hasil antibodi anti-β2 glikoprotein I positif tunggal tidak dapat mendiagnosis APS, dan hasil negatif tidak menyingkirkan adanya antibodi antifosfolipid. Sehingga interpretasi antibodi anti-β2 glikoprotein I untuk diagnosis APS harus dilakukan bersamaan dengan 2 antibodi antifosfolipid lainnya. Belum ada standarisasi metode untuk melakukan tes ini, namun pada umumnya pemeriksaan dilakukan dengan metode ELISA (5).

PENUTUP

APS adalah kondisi *multi-faceted* yang menantang terutama ditandai dengan gangguan vaskular trombotik (arteri dan/atau vena) dan/atau kematian kehamilan, dan juga terkait dengan adanya antiphospholipid antibody (aPL). Upaya penegakan diagnosis dari APS dilakukan dari hasil anamnesa klinis juga hasil pemeriksaan laboratorium. Terdapat 3 biomarker utama untuk menunjang diagnosis APS, yaitu lupus antikoagulan (LA), antibodi anticardiolipin (ACA), dan/atau antibodi anti-β2 glikoprotein I (aβ2GPI) harus diinterpretasikan secara bersamaan untuk mendapatkan hasil yang komprehensif.

Gianni Yosephine

Rujukan:

1. Pericleous C, Ripoll VM, Giles I, Ioannou Y. Laboratory tests for the antiphospholipid syndrome. *Methods Mol Biol.* 2014;1134:221-35.
2. Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Di.* 2006; 64(1-2):57-9
3. Limper M, de Leeuw K, Lely AT, Westerink J, Teng YKO, Eikenboom J, Otter S, Jansen AJG, V D Ree M, Spierings J, Kruijff ND, van der Molen R, Middeldorp S, Leebeek FWG, Bijl M, Urbanus RT. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper. *Neth J Med.* 2019 Apr;77(3):98-108.
4. Pignatelli P, Ettore E, Menichelli D, Pani A, Violi F, Pastori D. Seronegative antiphospholipid syndrome: refining the value of “non-criteria” antibodies for diagnosis and clinical management. *Haematologica.* 2020;105(3):562-72.
5. Lopes M, Danowski A, Funke A, Rego J, Levy R, Andrade d. Update on antiphospholipid antibody syndrome. *Rev Assoc Med Bras.* 2017;63(11):994-9.
6. Favaloro, E. J., & Wong, R. C. W. Laboratory testing for the antiphospholipid syndrome: making sense of antiphospholipid antibody assays. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(3):447-61
7. Scientific Animations Inc. <http://www.scientificanimations.com/wiki-images/>

RASIO SFLT-1/PLGF SEBAGAI PENANDA PREDIKTIF PREEKLAMISIA

PENDAHULUAN

Preeklamsia merupakan penyakit yang terjadi selama kehamilan yang memengaruhi hampir 1 dari 20 wanita di seluruh dunia. Penyakit ini menjadi ancaman signifikan bagi kesehatan wanita yang melibatkan berkurangnya aliran darah yang membawa oksigen dan nutrisi melalui plasenta ke janin, sehingga tidak memadai untuk janinnya. Apabila penyakit ini tidak terdeteksi, dapat menyebabkan konsekuensi kesehatan yang serius bagi ibu dan bayi. Secara global, preeklamsia memengaruhi 3 hingga 8% kehamilan di seluruh dunia, menyebabkan 15% dari semua kelahiran prematur dan 42% dari semua kematian ibu (1). Di Indonesia preeklamsia ini berkontribusi sebesar 23,8% dari seluruh kematian ibu saat kehamilan selama tahun 2020 (2). Perkembangan teknologi untuk dapat memprediksi risiko terjadinya kondisi ini sangat baik untuk bisa dilakukan agar dapat menekan angka kematian ibu akibat kondisi tersebut.

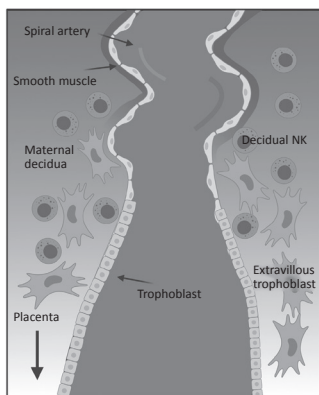
PREEKLAMISIA

Preeklamsia adalah gangguan kehamilan multiorgan yang terkait dengan morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi yang signifikan. Preeklamsia ditandai oleh hipertensi awitan baru atau hipertensi gestasional dengan proteinuria 0,3 g/24 jam atau dengan rasio albumin kreatinin sebesar >30 mg/mmol setelah usia kehamilan 20 minggu (3,4). Selain itu preeklamsia juga disertai gangguan fungsi ginjal dengan kreatinin serum >1 mg/dL, gangguan fungsi hati seperti SGPT >50 IU/L dan/atau nyeri epigastrium/kuadran kanan atas pada ibu. Gejala lainnya termasuk gejala neurologis seperti kejang (eklampsia), hiperrefleksia dengan klonus, sakit kepala hebat dengan hiperrefleksia, serta adanya trombositopenia dan hemolisis (4). Kondisi ini dapat berkembang menjadi disfungsi multiorgan jika janin dan plasenta tidak dilahirkan. Karakteristik patofisiologi preeklamsia belum sepenuhnya ditetapkan, tetapi semakin banyak bukti mendukung pandangan bahwa kondisi tersebut dapat disubklasifikasikan menjadi preeklamsia onset dini apabila perkembangan terjadi sebelum 34 minggu kehamilan dan onset lambat/akhir apabila perkembangannya terjadi setelah 34 minggu kehamilan (3).

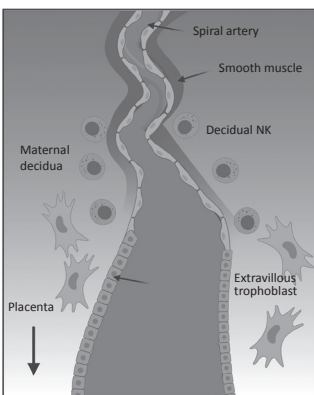
PATOFISIOLOGI PREEKLAMPSIA

Pada proses plasentasi normal, terjadi invasi sitotrofoblas janin ke dalam arteri spiralis ibu yang berubah menjadi pembuluh darah dengan kapasitas kaliber yang besar, dimana pembuluh darah ini mampu memberikan perfusi yang cukup pada plasenta untuk dapat menopang pertumbuhan janin. Selama proses invasi pembuluh darah tersebut, sitotrofoblas berdiferensiasi dari epitel menjadi endotel, yang digambarkan pada Gambar 1A. Sedangkan pada kondisi preeklamsia, sitotrofoblas tidak mampu atau gagal untuk mengadopsi perubahan endotel tersebut dan sebaliknya invasi ke arteri spiralis menjadi sangat dangkal sehingga tidak terjadi perubahan pembuluh darah yang memiliki kaliber besar. Hal ini menyebabkan terjadinya iskemia pada plasenta akibat hipoksia dan stress pada plasenta (Gambar 1B). Iskemia plasenta ini menyebabkan perkembangan plasenta menjadi abnormal (5).

1 A | Normal Pregnancy



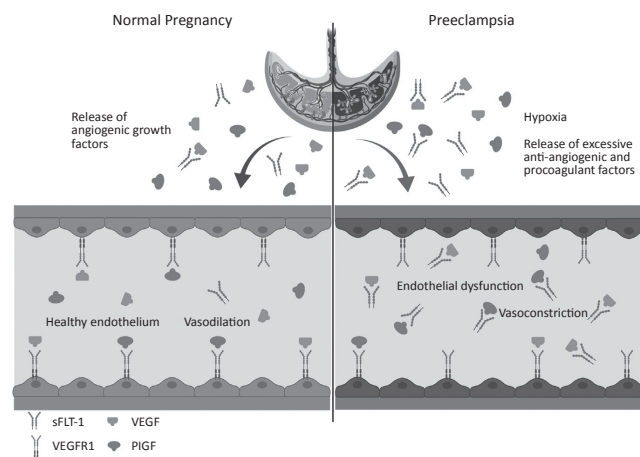
1B | Preeclampsia



Gambar 1. Perkembangan proses plasentasi pada kondisi normal(1A) dan preeklamsia(1B) (5).

Perkembangan abnormal tersebut mengakibatkan pelepasan faktor antiangiogenik ke dalam sirkulasi darah yang menyebabkan perubahan fungsi endotel secara sistemik dan menyebabkan hipertensi. Gangguan atau disfungsi endotel yang terjadi pada preeklamsia ini disebabkan oleh ketidakseimbangan faktor pro angiogenik dan anti angiogenik dari plasenta. *Placental growth factor* (PlGF) merupakan suatu glikoprotein yang mengatur perkembangan pembuluh darah dan merupakan bagian dari *vascular endothelial growth factor* (VEGF). PlGF meningkatkan aktivitas dari VEGF dengan berikatan secara kompetitif dengan reseptor VEGF 1 (VEGF-R1) dan meningkatkan interaksi dari reseptor 2 VEGF (VEGF-R2) dimana hal ini dapat menstimulasi terjadinya proses angiogenesis. Di sisi lain, varian dari VEGF-R1 yang juga dikenal dengan *soluble fms like tyrosine kinase-1* (sFlt-1), merupakan varian yang diinduksi akibat dari kondisi iskemia plasenta. sFlt-1 ini menghambat proses angiogenesis dengan

mengurangi jumlah VEGF dan PlGF yang bersirkulasi secara bebas, sehingga hal ini menyebabkan penurunan fungsi dari faktor pro angiogenik dengan menurunkan kemampuan berikatan dari VEGF dan PlGF tersebut dengan reseptor. Sekresi dari sFlt-1 ini mengarahkan kepada penghambatan efek yang menguntungkan dari faktor pro angiogenik pada endotel maternal, seperti pada Gambar 2 (5,6).



Gambar 2. Sekresi sFlt-1 pada endotel maternal (5).

PREDIKSI PREEKLAMPSIA

Umumnya gejala awal preeklamsia menyerupai efek normal kehamilan sehingga sulit untuk ditentukan dengan tepat. Diagnosis standar sampai saat ini adalah dengan mengukur tekanan darah tinggi setelah 20 minggu dan deteksi protein dalam urin. Namun kedua indikator tersebut merupakan prediktor yang buruk, karena tidak dapat mengetahui wanita hamil yang mana yang akan mengalami kondisi buruk atau yang akan melanjutkan kehamilan normal. Sekitar 80% wanita hamil dengan tanda-tanda preeklamsia tidak mengalami kondisi tersebut. Seringkali para wanita tersebut tidak perlu dirawat di rumah sakit yang dapat menyebabkan kecemasan ibu dan meningkatkan biaya pengobatan. Berdasarkan hal tersebut, prevalensi preeklamsia yang meningkat membuka paradigma terkait pentingnya melakukan prediksi untuk dapat mengatasi hal tersebut. Deteksi dini dan perawatan yang efektif dapat sangat mengurangi jumlah kematian terkait preeklamsia. Saat ini pemeriksaan deteksi dini preeklamsia baru telah dikembangkan dengan mengukur dua protein yang ditemukan dalam darah ibu, yaitu PlGF dan sFlt-1. Pemeriksaan ini dapat memprediksi wanita hamil dengan dugaan preeklamsia yang akan atau tidak akan mengalami perkembangan ke arah kondisi yang buruk, dengan akurasi lebih baik daripada diagnostik standar. Perkembangan plasenta yang abnormal mengakibatkan kelebihan serum sFlt-1 yang diproduksi di plasenta, sehingga menghambat serum PlGF yang mengarah ke penurunan sinyal angiogenik. Akibatnya, ketidakseimbangan



faktor angiogenik dalam sirkulasi yang menginduksi disfungsi endotel ibu terkait dengan tanda dan gejala preeklamsia. Oleh karena itu pengukuran faktor pro dan anti angiogenik dari serum PlGF dan sFlt-1 dapat digunakan selain sebagai prediktif perkembangan terjadinya kondisi preeklamsia, dapat juga dijadikan untuk memastikan tingkat keparahan kondisi dan luaran yang merugikan terkait preeklamsia (7).

Hasil studi besar yang dikenal dengan studi PROGNOSIS dalam publikasi internasional "New England Journal of Medicine" dengan subjek penelitian lebih dari 1.200 ibu hamil yang di duga mengalami preeklamsia di 30 lokasi di Eropa, Kanada, Amerika Selatan, Australia dan Selandia baru, menunjukkan bahwa pemeriksaan rasio sFlt-1/PlGF mampu memprediksi wanita mana yang tidak akan mengalami preeklamsia pada minggu berikutnya dengan tingkat kepercayaan lebih dari 99% (8). Nilai rasio sFlt-1/PlGF diatas 38 dapat digunakan untuk diagnosis akan terjadinya preeklamsia dalam waktu empat minggu, memiliki sensitivitas 66.2% dan spesifisitas 83.1% serta menyajikan nilai prognostik negatif (NPV) penanda angiogenik untuk menyingkirkan preeklamsia sebesar 99,3% dan dengan nilai prediksi positif (PPV) untuk menentukan preeklamsia sebesar 36,7%. Nilai PPV rasio sFlt-1/PlGF tersebut masih menguntungkan dibandingkan dengan pemeriksaan saat ini yaitu pengukuran tekanan darah dan proteinuria yang hanya memiliki PPV sekitar 20% untuk menunjukkan kemungkinan terjadinya preeklamsia (6,8). Dengan demikian pemeriksaan rasio sFlt-1/PlGF ini dapat memberikan manfaat nilai prediksi yang lebih baik untuk klinisi, dengan menentukan tidak adanya preeklamsia selama satu minggu, dan perkembangan preeklamsia dalam empat minggu berikutnya. Hal ini memberikan dokter wawasan yang diperlukan untuk memprediksi atau menyingkirkan kemungkinan terjadinya preeklamsia lebih awal. Selain itu juga memberikan manfaat bagi pasien dengan memberikan rasa nyaman dan aman, apabila didapatkan hasil prediktif negatif untuk berkembang kearah preeklamsia, maka pasien akan terhindar dari kondisi stres, kemungkinan tinggal di rumah sakit, dan peningkatan biaya terkait perawatan tambahan. Sementara untuk pasien yang berisiko dapat menerima perawatan khusus sejak dini (9).

PENUTUP

Pemeriksaan rasio sFlt-1/PlGF hadir untuk memprediksi preeklamsia yang akan datang, dimana seringkali preeklamsia disebut dengan penyakit teori, bahkan sampai hari ini penyebabnya masih belum dipahami sepenuhnya. Dari hasil penelitian yang sudah dilakukan, manfaat dari pemeriksaan nilai sFlt-1/PlGF secara teratur dapat membantu menyingkirkan kemungkinan terjadinya preeklamsia, dan saat ini telah direkomendasikan dalam pedoman klinis dengan kegunaan sebagai penilaian klinis standar dan tindak lanjut untuk

membantu menyingkirkan perkembangan preeklamsia secara akurat dan cepat pada pasien dengan dugaan preeklamsia.

Siska Darmayanti

Rujukan:

1. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):1-7.
2. Profil-Kesehatan-Indonesia-Tahun-2020.pdf [Internet]. [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://www.kemkes.go.id/downloads/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Profil-Kesehatan-Indonesia-Tahun-2020.pdf>
3. Nikuei P, Rajaei M, Roozbeh N, Mohseni F, Poordarvishi F, Azad M, et al. Diagnostic accuracy of sFlt1/PlGF ratio as a marker for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):80.
4. Lukito AA, Harmeiwaty E. Perhimpunan Dokter Hipertensi Indonesia. 2019;118.
5. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 ;226(2):S1019-34.
6. Pant V, Yadav BK, Sharma J. A cross sectional study to assess the sFlt-1:PlGF ratio in pregnant women with and without preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):266.
7. Leañós-Miranda A, Graciela Nolasco-Leañós A, Ismael Carrillo-Juárez R, José Molina-Pérez C, Janet Sillas-Pardo L, Manuel Jiménez-Trejo L, et al. Usefulness of the sFlt-1/PlGF (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1/Placental Growth Factor) Ratio in Diagnosis or Misdiagnosis in Women With Clinical Diagnosis of Preeclampsia. *Hypertension.* 2020;76(3):892-900.
8. Zeisler H, Llurba E, Chantaine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13-22.
9. Hodel M, Blank PR, Marty P, Lapaire O. sFlt-1/PlGF Ratio as a Predictive Marker in Women with Suspected Preeclampsia: An Economic Evaluation from a Swiss Perspective. *Dis Markers.* 2019;2019:1-10.

D-DIMER DAN TROMBOSIS

PENDAHULUAN

Pada 20019, diperkirakan 17,9 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskular, mewakili 32% dari semua kematian global. Dari kematian tersebut, 85% disebabkan oleh serangan jantung dan stroke. Salah satu patofisiologi paling mendasar dari penyakit kardiovaskular terkait sistem pembuluh darah adalah trombosis. Trombosis merupakan komplikasi penyakit kardiovaskular yang paling ditakuti dan salah satu penyebab kematian tertinggi di seluruh



dunia, menjadikannya tantangan utama bagi layanan kesehatan. Trombosis terjadi karena ketidakseimbangan terhadap kapasitas pembekuan darah yang dapat terjadi baik di pembuluh darah arteri maupun vena. Dalam hal ini, diperlukan penanda biologi untuk mengetahui aktivitas koagulasi pada keadaan trombosis yang dapat mengarah ke berbagai kondisi penyakit kardiovaskular (1).

TROMBOSIS DAN RISIKO TERHADAP PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Berbagai macam masalah dapat muncul dalam sistem kardiovaskular, beberapa di antaranya termasuk endokarditis, penyakit jantung rematik, dan kelainan sistem konduksi. Penyakit kardiovaskular, juga dikenal sebagai penyakit jantung, mengacu pada 4 jenis yaitu *Coronary Artery Disease* (CAD) yang juga disebut sebagai penyakit jantung koroner (PJK), penyakit serebrovaskular, *peripheral artery disease* (PAD), dan aterosklerosis aorta. CAD terjadi akibat penurunan perfusi miokard yang menyebabkan angina karena iskemia dan dapat menyebabkan infark miokard (MI), dan/atau gagal jantung yang menyumbang sepertiga hingga setengah dari semua kasus penyakit kardiovaskular. Penyakit serebrovaskular adalah entitas yang terkait dengan stroke, juga disebut kecelakaan serebrovaskular, dan *transient ischemic attack* (TIA). PAD adalah penyakit arteri yang terutama melibatkan anggota badan yang dapat menyebabkan klaudikasio. Aterosklerosis aorta adalah entitas yang terkait dengan aneurisma dada dan perut (2).

Trombosis adalah komplikasi utama penyakit kardiovaskular, yang menyebabkan infark miokard, stroke iskemik akut, gagal jantung, sindrom koroner akut atau tromboemboli vena. Trombosis terjadi ketika trombus terbentuk di dalam pembuluh darah yang mengganggu aliran darah (3). Sistem koagulasi merupakan hal yang berperan dalam trombosis salah satunya terkait sindrom koroner akut. Ada 2 jenis trombosis antara lain Trombosis vena yaitu ketika bekuan darah menyumbat vena sedangkan Trombosis arteri adalah ketika gumpalan darah menyumbat arteri (Gambar 1) (4). Trombosis bersama dengan inflamasi memainkan peran penting tidak hanya dalam patofisiologi sindrom iskemik akut tetapi juga dalam proses aterogenesis, terutama dalam perkembangan penyakit. Sindrom koroner akut (ACS) ditandai dengan perpecahan, kerentanan, plak dan pembentukan trombus intraluminal yang mengakibatkan penghentian aliran darah dan kemungkinan infark miokard (MI). Pada penelitian yang dilakukan Lowe,dkk (2004) menunjukkan peningkatan aktivitas koagulasi dengan peningkatan kadar penanda biokimia pembentukan trombus dan D-dimer. Peningkatan metabolisme *fibrin X-Linked* pada plak aterosklerotik menyebabkan peningkatan konsentrasi

plasma D-dimer. Konsentrasi D-dimer meningkat pada pasien dengan MI akut dan D-Dimer juga telah terbukti memprediksi masa depan kejadian kardiovaskular di antara individu yang sehat(5,6).

Pada studi yang dilakukan Yan W, dkk (2019) D-dimer yang tinggi pada saat perawatan rumah sakit dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian pada pasien usia lanjut dengan gagal jantung kronis. Studi tersebut menyarankan bahwa pengukuran D-dimer dapat membantu stratifikasi risiko pasien lanjut usia yang dirawat di rumah sakit dengan gagal jantung kronis. Selain itu, konsentrasi D-dimer yang tinggi dapat dianggap sebagai tanda peringatan untuk mengintensifkan terapi sehingga D-Dimer memiliki potensi kuat untuk menjadi prognostik yang berguna penanda CHF di masa depan sebagai faktor risiko. Studi lain juga menyatakan konsentrasi plasma D-dimer >0,25mg/L meningkatkan risiko hampir 4 kali lipat sehingga, D-dimer merupakan faktor risiko independen untuk kematian kardiovaskular yang dapat digunakan untuk stratifikasi risiko pasien dengan gagal jantung (7,8) .

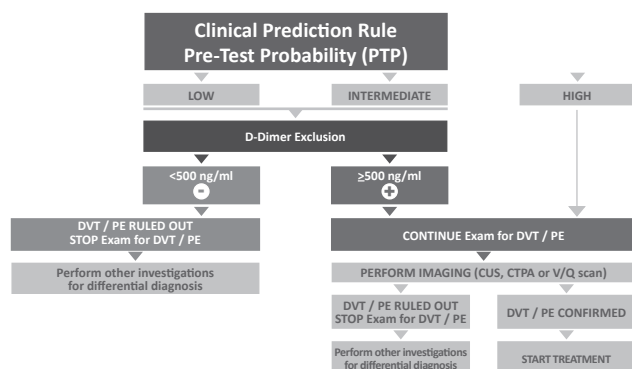
Pada kasus stroke, temuan Choi, dkk (2021) menunjukkan bahwa tingkat D-dimer awal adalah biomarker penilaian risiko potensial untuk stroke berulang di masa depan, terutama stroke iskemik embolik. Tingkat d-dimer yang lebih tinggi dapat dikaitkan dengan risiko stroke emboli berulang yang lebih tinggi. Oleh karena itu, kadar d-dimer pada pasien dengan *Embolic Stroke of Undetermined Source* (ESUS) mungkin memiliki implikasi klinis tidak hanya untuk prediksi kekambuhan stroke tetapi juga untuk identifikasi kandidat yang tepat yang mungkin mendapat manfaat dari antikoagulasi. Pemahaman yang lebih baik tentang peran tingkat D-dimer yang tinggi pada pasien dengan ESUS dapat menciptakan peluang baru untuk pencegahan stroke sekunder. Mengurangi risiko stroke berulang setelah ESUS pada individu dengan tingkat D-dimer tinggi tetap menjadi tantangan, dan uji klinis lebih lanjut diperlukan(9). Selanjutnya, peningkatan kadar D-dimer dikaitkan juga dengan peningkatan 2 kali lipat risiko kejadian trombotik arteri dan mortalitas kardiovaskular pada pasien PAD dan karena itu dapat menjadi penanda untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko. Konsentrasi D-dimer tinggi kemungkinan dapat menjadi prediktor yang lebih baik untuk kejadian arterial trombotik dan mortalitas kardiovaskular jangka pendek (<4 tahun) daripada risiko jangka panjang (10).

Sebuah tinjauan baru-baru ini oleh Soomro et al. menunjukkan peran dari D-Dimer sebagai biomarker tersirkulasi. Dalam pasien dengan PAD, tingkat D-Dimer meningkat secara linier dengan tingkat keparahan penyakit, baik secara laki-laki dan perempuan. Selain perkembangan

PAD, D-Dimer terbukti juga memprediksi kejadian koroner di masa depan. Peningkatan D-Dimer pada pasien dengan aterosklerosis terkait dengan proses aterosklerotik dan menyebabkan fibrinolisis. Kesimpulannya, keseluruhan bukti menunjukkan bahwa konsentrasi D-Dimer dapat membantu untuk diagnostik dan stratifikasi risiko pasien dengan keadaan jantung akut serta aterosklerosis, dalam hal ini berfokus pada hubungan antara peradangan dan hemostasis untuk mengidentifikasi mekanisme biologis D-Dimer dan efeknya. Selain itu, masih diperlukan studi khusus yang bertujuan untuk mengidentifikasi *cut-off* D-Dimer yang sesuai pada pasien dengan aterosklerosis sehingga memungkinkan penggunaannya dalam praktik klinis (11).

PEMERIKSAAN D-DIMER DAN INTERPRETASINYA

Pemeriksaan D-dimer yang dipercaya sangat penting dalam membantu dokter dalam membuat keputusan klinis, di mana pemeriksaan mampu menyingkirkan dugaan DVT/PE dengan baik sehingga tidak merugikan pasien baik secara finansial maupun klinis. Tidak semua pemeriksaan D-dimer sama efektif dalam menyingkirkan dugaan DVT/PE. Pemeriksaan D-Dimer di Prodia menggunakan reagen yang sudah FDA-cleared untuk menyingkirkan DVT/PE dengan nilai prediksi negatif (NPV) sebesar 99,9% pada cut off 500 ng/ml. Untuk panduan dalam evaluasi pasien dapat menggunakan alur pada Gambar 1 di bawah ini (12).



Gambar 1. Alur Eksklusi kondisi DVT dan PE dengan D-Dimer (12)

PENUTUP

Trombosis merupakan salah satu komplikasi dari sistem pembuluh darah yang menyebabkan berbagai penyakit kardiovaskular. Trombosis disebabkan oleh ketidakseimbangan aktivasi koagulasi yang menyebabkan trombus di pembuluh darah. Dalam hal ini, pemeriksaan

D-dimer merupakan pemeriksaan yang protein penanda aktivasi koagulasi dan fibrinolisis sehingga dapat menjadi salah satu penanda untuk mengetahui kondisi dan prognosis trombosis pada penyakit kardiovaskular seperti infark miokard, stroke, sindrom koroner akut atau gagal jantung.

Bena Zaira

Rujukan:

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363-71.
2. Olvera Lopez E, Ballard BD, Jan A. Cardiovascular Disease. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
3. Zannad F, Stough WG, Regnault V, et al. Is thrombosis a contributor to heart failure pathophysiology? Possible mechanisms, therapeutic opportunities, and clinical investigation challenges. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1772-82.
4. Ashorobi D, Ameer MA, Fernandez R. Thrombosis. [Updated 2021 Dec 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
5. Akgul O, Uyarel H. D-dimer: a novel predictive marker for cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):4930-31.
6. Lowe GD, Sweetnam PM, Yarnell JW, et al. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and risk of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(10):1957-62.
7. Yan W, Liu J, Liu H, et al. Elevated D-dimer levels predict adverse outcomes in hospitalised elderly patients with chronic heart failure. *Intern Med J.* 2019;49(10):1299-306.
8. Alehagen U, Dahlström U, Lindahl TL. Elevated D-dimer level is an independent risk factor for cardiovascular death in out-patients with symptoms compatible with heart failure. *Thromb Haemost.* 2004;92(6):1250-58.
9. Choi KH, Kim JH, Kim JM, et al. d-dimer Level as a Predictor of Recurrent Stroke in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2021;52(7):2292-301.
10. Kleinegris MC, ten Cate H, ten Cate-Hoek AJ. D-dimer as a marker for cardiovascular and arterial thrombotic events in patients with peripheral arterial disease. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2013;110(2):233-43.
11. Myasoedova VA, Poggio P, Parolari A. A prominent role of D-dimer in inflammation and atherosclerosis. 2017;(August):4-6.
12. Bounameaux H, Perrier A. Diagnostic approaches to suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Hematol.* 2003; 4(2): 97-103

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 2/2022

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm

Anggota Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.
Ardian Susanto, M.Farm.
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS

Maret 2022 - PR0004652