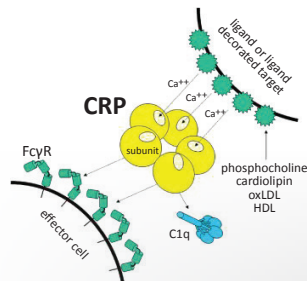




Cakupan Manfaat *high sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)* dalam Menilai Inflamasi Akut Hingga *Low Grade Systemic Inflammation* **1**

Pembuatan dan Penggunaan Antibiotogram sebagai Sarana Kontrol Infeksi **3**

D-dimer Sebagai Penanda Trombosis pada Kanker **5**



INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 4/2023

CAKUPAN MANFAAT *HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN (hs-CRP)* DALAM MENILAI INFLAMASI AKUT HINGGA *LOW GRADE SYSTEMIC INFLAMMATION*

PENDAHULUAN

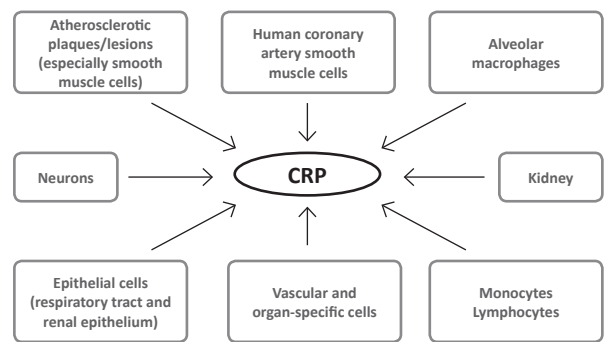
C-reactive protein (CRP) adalah molekul polipeptida yang sering dikatakan sebagai protein fase akut. Produksi dari CRP diatur oleh sitokin, khususnya interleukin-6. Sudah sejak lama pengukuran terhadap konsentrasi CRP digunakan sebagai indikator dari inflamasi akut. Konsentrasi CRP meningkat 4 sampai 6 jam setelah cedera jaringan akut atau inflamasi dan menurun dengan cepat seiring proses perbaikan cedera. Konsentrasi CRP serum meningkat pada berbagai kondisi peradangan seperti infeksi akut, cedera, dan trauma. Hasil studi beberapa dekade terakhir menunjukkan bahwa, terjadi sedikit peningkatan CRP pada inflamasi derajat rendah seperti diabetes melitus, aterosklerosis, obesitas, serta dislipidemia. Dahulu metode pemeriksaan CRP hanya mampu mengukur konsentrasi CRP pada kasus peradangan tingkat tinggi. Namun, dengan kemajuan teknologi laboratorium saat ini digunakan pemeriksaan CRP

yang mampu mengukur CRP pada konsentrasi yang sangat rendah hingga pada konsentrasi tinggi, pemeriksaan CRP ini disebut *high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)*. Oleh sebab itu pemeriksaan hs-CRP dapat digunakan untuk pemantauan penyakit inflamasi derajat rendah dan inflamasi derajat tinggi (1,2).

PENGEMBANGAN METODE *HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN (hs-CRP)*

CRP diproduksi di banyak tempat di dalam tubuh manusia. Senyawa ini terutama diproduksi di hati sebagai respons terhadap IL-6. Selain itu, CRP juga diproduksi dengan konsentrasi rendah oleh sel-sel non-hati seperti neuron, plak aterosklerotik, monosit, sel Kupffer dan lymphocytes (Gambar 1). Beberapa penelitian telah mengonfirmasi peran CRP pada peradangan subklinis selama perjalanan inflamasi derajat rendah yang berhubungan dengan progresi aterosklerosis yang terkait dengan MetS (MS), diabetes melitus tipe 2 (DM2) dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Untuk memfasilitasi hal ini pemeriksaan CRP telah dikembangkan menjadi *high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)* sehingga dapat digunakan tidak hanya untuk inflamasi derajat tinggi namun juga untuk memprediksi terjadinya penyakit jantung koroner di kemudian hari. Teknik uji *high sensitivity* seperti imunonefelometri, dan imunoturbidimetri, dapat mendeteksi konsentrasi dari CRP

dengan rentang sensitivitas 0,2 hingga 500 mg/L. Jadi secara singkat hs-CRP adalah tes biokimia yang mampu mengukur CRP dengan sensitivitas analitik yang sangat baik (3,4).



Gambar 1. Sumber-sumber CRP (5).

IMPLEMENTASI **HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN (hs-CRP)** PADA INFLAMASI DERAJAT RENDAH

Pada proses patofisiologi aterosklerosis CRP memiliki peran penting. Oleh sebab itu, pengukuran hs-CRP dapat dimanfaatkan untuk mengetahui prognosis sindrom metabolik yang mengarah ke kardiovaskular dan arterosklerosis. Pengukuran dengan metode hs-CRP juga berguna untuk mengidentifikasi orang-orang yang berisiko tinggi terhadap penyakit kardiovaskular di masa mendatang. Menurut *Centers For Disease Control and Prevention* (CDC) dan *American Heart Association* (AHA) (Tabel 1), risiko rendah untuk penyakit kardiovaskular didefinisikan sebagai hs-CRP <1 mg/L, risiko rata-rata 1 sampai 3 mg/L, dan risiko tinggi >3 mg/L. Tingkat hs-CRP >10 mg /L telah diamati banyak ditemukan pada kasus rupture/koyak plak akut, yang dapat menyebabkan trombotik (7,8). Sebuah meta analisis yang mencakup 160.309 pasien tanpa riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya membuktikan bahwa setiap peningkatan pengukuran CRP dengan metode *high sensitivity* dikaitkan dengan peningkatan risiko *coronary artery disease* (CAD), stroke iskemik dan kematian kardiovaskular masing-masing sebesar 37% dan 55%. Studi yang sama juga menunjukkan bahwa besarnya risiko tersebut adalah sebanding dengan yang terkait dengan faktor

Tabel 1. Pembagian risiko kardiovaskular berdasarkan hasil hs-CRP (6).

Risk Classification	hsCRP (mg/L) concentration
Low risk	<1
Medium risk	1-3
High risk	>3

risiko kardiovaskular tradisional termasuk kolesterol total (16%), kolesterol non-HDL (28%) dan tekanan darah sistolik arteri (35%) (9).

hs-CRP juga diadopsi oleh beberapa rekomendasi tatalaksana penyakit internasional contohnya seperti *National Cholesterol Education Program Adult Treatment panel III Guidelines* (NCEP ATP III) yang menyatakan bahwa pasien dislipidemia dengan konsentrasi hs-CRP yang tinggi menandakan memiliki inflamai kronis yang cukup tinggi sehingga perlu menerima terapi penurunan lipid yang lebih agresif. Selain itu, *The National Lipid Association* (NLA) juga merekomendasikan bahwa pasien dengan hasil pemeriksaan hs-CRP ≥2 mg/L yang didukung dengan faktor risiko kardiovaskular lainnya perlu untuk di klasifikasikan ke dalam individu berisiko tinggi penyakit kardiovaskular (10).

IMPLEMENTASI **HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN (hs-CRP)** PADA INFLAMASI DERAJAT TINGGI

Pemanfaat CRP pada inflamasi derajat tinggi telah luas diketahui, namun masih banyak yang belum memahami bahwa metode hs-CRP juga dapat dimanfaatkan pada kondisi ini. Metode pemeriksaan hs-CRP memiliki range yang luas sehingga dimanfaatkan juga oleh para klinisi untuk pemantuan/diagnosis penyakit dengan inflamasi derajat tinggi. Umumnya, inflamasi yang disebabkan infeksi virus menyebabkan peningkatan konsentrasi CRP ke kisaran 10 sampai 40 mg/L, sementara inflamasi yang tinggi dan infeksi bakteri menyebabkan konsentrasi CRP antara 40 sampai 200 mg/L. Selain itu beberapa penyakit juga diketahui dapat menyebabkan peningkatan CRP yang tinggi seperti vaskulitis (2-40 mg/L), beberapa penyakit autoimun seperti *Rheumatoid Arthritis* (RA) dan *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) juga meningkatkan konsentrasi CRP berkisar 1-10 mg/L (Tabel 2) (5).

Tabel 2. Konsentrasi CRP pada inflamasi derajat tinggi (5).

Penyakit	Konsentrasi CRP (mg/L)
Infeksi bakteri	40-200
Infeksi virus	10-40
Sepsis	10.6-11.7
Rheumatoid arthritis	Sub-akut ≤10
	Akut >10
Chron disease	≥10
SLE	1-10
Systematic inflammatory disease	Dengan Vasculitis 74.9
	Tanpa Vasculitis 44.45
Inflammatory bowel disease	5-14



PENUTUP

Pemeriksaan hs-CRP memiliki tingkat sensitivitas analitik yang sangat baik sehingga dapat digunakan sebagai penanda inflamasi kronis. Inflamasi kronis merupakan salah satu risiko penyakit kardiovaskular sehingga pemeriksaan konsentrasi CRP dengan metode *high sensitivity* banyak digunakan sebagai penanda risiko penyakit kardiovaskular. Perluasan tingkat sensitivitas ini memberikan nilai tambah dari pemeriksaan CRP sehingga dapat mengukur inflamasi dari derajat tinggi seperti pada peradangan infeksi bakteri sampai ke inflamasi pada derajat rendah.

Matthew Justyn

Referensi:

1. Zhuang Q, Shen C, Chen Y, Zhao X, Wei P, Sun J, et al. Association of high sensitive C-reactive protein with coronary heart disease: A mendelian randomization study. *BMC Med.* 2019;20(1).
2. Tajfard M, Tavakoly Sany SB, Avan A, Latiff LA, Rahimi HR, Moohebaty M, et al. Relationship between serum high sensitivity c-reactive protein with angiographic severity of coronary artery disease and traditional cardiovascular risk factors. *J. Cell. Physiol.* 2018;234(7):10289-99.
3. Mirhafez SR, Ebrahimi M, Saberi Karimian M, Avan A, Tayefi M, Heidari-Bakavoli A, et al. Serum high-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in patients with metabolic syndrome: Evidence-based study with 7284 subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016;70(11):1298-304.
4. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9.
5. S C. C - reactive protein: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis. *J. Clin. rheumatol. Immunol.* 2014;2(S1).
6. Castro AR, Silva SO, Soares SC. The use of high sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease detection. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2018;21:496-503.
7. Ridker PM. A test in context: High Sensitivity C-Reactive Protein. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(6):712-23.
8. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J. Cardiol.* 2019;73(1):22-7.
9. Kaptoge S, Danesh J, Collins R, Thompson SG, Pepys mark B, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis. *The Lancet.* 2010;375(9709):132-40.
10. Knight NL. The application of high-sensitivity c-reactive protein in clinical practice: A 2015 update. *U.S. Pharm.* 2015;40(2): 50-53

PEMBUATAN DAN PENGGUNAAN ANTIBIOGRAM SEBAGAI SARANA KONTROL INFEKSI

PENDAHULUAN

Resistensi antibiotik merupakan permasalahan yang mengancam kesehatan secara global. Hal tersebut telah disampaikan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) sejak tahun 2013. Berkembangnya resistensi antibiotik pada dasarnya berkaitan dengan kemampuan alami suatu organisme untuk bertahan hidup, dalam hal ini kemampuan bakteri dalam membentuk pertahanan terhadap paparan antibiotik. Dengan semakin meningkatnya frekuensi penggunaan antibiotik, maka tidak bisa dipungkiri secara alami berpengaruh dalam mempercepat munculnya resistensi. Hal tersebut diperparah dengan hasil studi yang menunjukkan bahwa 40% - 62% antibiotik digunakan pada kasus-kasus yang sesungguhnya tidak memerlukan antibiotik. Berdasarkan laporan dari WHO *Global Action Plan (GAP) on antimicrobial resistance*, penggunaan antibiotik yang tidak tepat merupakan salah satu pemicu utama berkembangnya resistensi terhadap antibiotik-antibiotik yang umum digunakan (1,2).

Pengawasan terhadap *trend* resistensi antibiotik merupakan salah satu pilar dari *Global Action Plan* yang dicanangkan oleh WHO untuk dapat memahami epidemiologi resistensi antibiotik. Data dari *Surveillance* dapat digunakan sebagai informasi yang efektif untuk menyusun suatu strategi berbasis bukti dalam pembuatan keputusan tatalaksana penggunaan antibiotik. Dalam konteks lokal, pengawasan terhadap *trend* resistensi antibiotik ini juga dapat dilakukan dengan menyusun data kumulatif secara periodik mengenai kepekaan antibiotik berdasarkan pemeriksaan kultur yang dilakukan di suatu fasilitas kesehatan. Data kumulatif kepekaan antibiotik atau antibiogram dapat memberi gambaran pola resistensi yang terjadi secara lokal di suatu instansi, serta dapat dimanfaatkan oleh klinisi dalam memandu pemilihan antibiotik empiris yang tepat. Maka dari itu, ketersediaan antibiogram menjadi hal yang esensial bagi fasilitas kesehatan untuk menunjang strategi penanganan infeksi (2).

TERAPI EMPIRIS BERDASARKAN ANTIBIOGRAM

Memberikan antibiotik yang tepat bagi pasien dengan infeksi merupakan suatu tantangan tersendiri bagi klinisi. Sebelum hasil kultur keluar, terapi antibiotik secara empiris akan diberikan kepada pasien menggunakan jenis antibiotik



berspektrum luas, yang kemudian akan disesuaikan kembali ketika hasil identifikasi bakteri telah didapatkan. Namun, hal ini bukan berarti tanpa konsekuensi, sebab, paparan antibiotik spektrum luas yang berlebihan akan mendorong terjadinya resistensi. Sementara itu, resistensi antibiotik dapat memberikan dampak yang buruk bagi kesehatan pasien serta memperbesar biaya yang dibutuhkan untuk pengobatan. Maka dari itu, terapi antibiotik empiris yang tepat sangat perlu untuk dilakukan. Antibiotik merupakan salah satu sarana untuk dapat mencapai hal tersebut (3).

Pada studi yang dilakukan oleh Savage-Reid *et al.* (2020), diketahui bahwa penggunaan antibiotik kumulatif sebagai panduan penentuan antibiotik empiris dapat menurunkan angka prevalensi dan resistensi pada bakteri *Acinetobacter baumannii* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Studi tersebut menunjukkan bahwa monitoring aspek mikrobiologis merupakan suatu hal yang fundamental dalam tatalaksana pemilihan antibiotik. Selain itu terdapat pula penelitian yang menunjukkan bahwa kebijakan mengenai antibiotik empiris yang dikombinasikan dengan data antibiotikogram adekuat terhadap 90% kasus infeksi pada instansi tersebut, sehingga mengurangi kebutuhan akan antibiotik dengan spektrum sangat luas. Pada akhirnya, jika suatu faskes memiliki data antibiotikogram, maka faskes tersebut dapat memiliki sumber data yang akurat untuk mendukung pembuatan keputusan klinis serta pembuatan strategi terkait kontrol infeksi, sehingga dapat terselenggara perawatan dan pengelolaan pasien infeksi secara tepat (3,4).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) merekomendasikan kepada fasilitas perawatan jangka panjang, seperti *Nursing Home* maupun Fasilitas *Assisted Living*, supaya mengembangkan juga laporan antibiotikogram tahunan, sehingga dapat membantu klinisi yang bertanggung jawab pada fasilitas tersebut dalam hal menentukan terapi antibiotik empiris. Tidak dapat dipungkiri bahwa fasilitas perawatan jangka panjang tentunya akan memiliki berbagai tantangan dalam penyediaan antibiotikogram dengan hasil uji kepekaan yang representatif, karena akurasi antibiotikogram yang dimiliki akan sangat tergantung pada praktik pemeriksaan kultur di instansi tersebut. Maka dari itu, rekomendasi *best practice* yang ada saat ini adalah dengan melakukan pemeriksaan kultur dan sensitivitas secara rutin kepada semua penghuni fasilitas yang dicurigai infeksi, dengan maksud supaya dapat meningkatkan perawatan pasien dengan adanya antibiotikogram yang akurat. Fasilitas perawatan jangka panjang kemungkinan tidak memiliki laboratorium mikrobiologi sendiri, sehingga jika diperlukan pemeriksaan kultur, maka spesimen akan dirujuk ke laboratorium yang ada. Penting bagi fasilitas perawatan ini untuk merujuk ke satu fasilitas saja sehingga dapat dipastikan tidak ada variasi dalam metode pemeriksaan dan interpretasi *breakpoints* (6).

POIN PENTING PELAPORAN ANTIBIOGRAM

Antibiogram berisi data kumulatif uji kepekaan antibiotik dari organisme yang diisolasi dari sampel pasien di suatu institusi tertentu dan dalam periode waktu tertentu. Pelaporan antibiotikogram harus mencakup nama organisme dan % *susceptible* dari antibiotik-antibiotik yang diujikan. Terdapat pedoman pelaporan antibiotikogram dari *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI) dalam bundle M39 Guidance, antara lain (5,6):

1. Antibiotikogram harus dianalisis dan dipresentasikan setiap tahun.
2. Hanya melaporkan isolat yang jumlahnya lebih dari 30, atau melampirkan catatan kaki jika jumlah isolat kurang dari 30 namun perlu untuk dicantumkan.
3. Definisi disediakan untuk semua singkatan.
4. Presentase kerentanan yang dicantumkan hanya untuk agen antimikroba yang sesuai untuk spesies (terdapat pada Tabel 2 CLSI M100).
5. Laboratorium hanya melaporkan %S namun dengan mengeksklusi % *Intermediate* dan % *Susceptible Dose-Dependent* (SDD) dari statistik *susceptible*.

Dalam pembuatan laporan antibiotikogram, laboratorium mikrobiologi harus selalu mengikuti standard *breakpoint* dari CLSI. *Breakpoint* yang ditetapkan oleh CLSI akan mengalami pembaharuan, setidaknya setiap tahun, terutama untuk jenis-jenis antibiotik yang lama. Perubahan *breakpoint* tersebut perlu diperhatikan dan dikelola terutama karena dapat memiliki dampak yang signifikan terhadap persentase kerentanan yang dilaporkan di dalam antibiotikogram. Laboratorium Mikrobiologi di Prodia telah mengerjakan kultur secara rutin beserta fasilitas pembuatan antibiotikogram bagi faskes yang telah memiliki data pemeriksaan kultur di Prodia setidaknya dalam periode 1 tahun (Tabel 1).

LIMITASI PENGGUNAAN ANTIBIOGRAM

Meskipun keberadaan antibiotikogram sangat diperlukan, namun antibiotikogram tradisional memiliki potensi keterbatasan yang dapat menghambat penerapannya. Yang pertama, antibiotikogram hanya menyajikan data biner berupa persentase kerentanan antibiotik dan tidak menyertakan nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC). Konsekuensinya, pola resistensi yang tidak kentara, yakni dengan nilai MIC sedikit di bawah ambang, menjadi tidak terlihat. Data yang disajikan juga tidak memperhitungkan latar belakang pasien seperti riwayat infeksi dan penggunaan agen antimikroba di masa lalu, sehingga penggunaan antibiotikogram bisa jadi memiliki keterbatasan dalam pemilihan terapi empiris bagi pasien dengan infeksi berulang. Meski demikian, berkembangnya teknologi seperti *machine learning* memiliki potensi untuk

Tabel 1. Contoh Laporan Antibiotogram yang Dibuat oleh Prodia

Organisme	Total isolat	Amikacin		Ampicillin		Ampicillin-sulbactam		Azithromycin	
		S	% S	S	% S	S	% S	S	% S
<i>A cinetobacter baumannii</i>	2					1	50.00%		
<i>Bulchorderia cepacia</i>	1								
<i>Citrobacter koseri</i>	1	1	100.00%			1	100.00%		
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	5	100.00%			0	0.00%		
<i>Escherichia coli</i>	14	14	100.00%	1	7.14%	5	35.71%		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25	25	100.00%			25	100.00%	1	4.00%
<i>Proteus mirabilis</i>	3	3	100.00%			1	33.30%		
<i>Providentia staurtii</i>	2	2	100.00%						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26	26	100.00%						
<i>Citrobacter farmeri</i>	1	1	100.00%			1	100.00%		
<i>A chromobacter xylosoxidans</i>	1								

Organisme	Total isolat	Aztreonam		Cefepime Total		Cefixime		Cefpodoxime	
		S	% S	S	% S	S	% S	S	% S
<i>A cinetobacter baumannii</i>	2			1	50%				
<i>Bulchorderia cepacia</i>	1								
<i>Citrobacter koseri</i>	1	1	100.00%	1	100%				
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	2	40.00%	2	40%				
<i>Escherichia coli</i>	14	12	85.71%	13	92.86%				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25	24	96.00%	23	96.00%	1	4.00%	1	4.00%
<i>Proteus mirabilis</i>	3	3	100.00%	3	100.00%				
<i>Providentia staurtii</i>	2	1	50.00%	2	100.00%				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26	25	96.15%	26	100.00%				
<i>Citrobacter farmeri</i>	1	1	100.00%	1	100.00%				
<i>A chromobacter xylosoxidans</i>	1								

mengikis keterbatasan antibiogram di masa yang akan datang, misalnya dengan membuat antibiogram yang dipersonalisasi berdasarkan data riwayat pasien (4).

PENUTUP

Resistensi antibiotik merupakan permasalahan kesehatan yang mengkhawatirkan, sehingga berbagai strategi terkait kontrol infeksi perlu dilakukan, salah satunya adalah dengan pembuatan antibiogram di institusi kesehatan. Dengan tersedianya data antibiogram, suatu institusi kesehatan dapat memonitor pola resistensi secara lokal dan memiliki sumber data yang cukup untuk mengembangkan strategi intervensi terkait kontrol infeksi, sehingga dapat menyelenggarakan perawatan dan pengelolaan yang baik bagi pasien infeksi.

Amadea Risanggita Kinanthi

Referensi:

1. Shania IC, Pratiwi DIN, Rahmiati, Muthmainnah N, Yasmina A. Antibiotics Sucpetibility Pattern of MRSA at Intensive Care Room of Ulin General Hospital Banjarmasin. *IJCPML*. 2021;27(2)177-83.

2. Darboe S, Mirasol R, Adejuyigbe B, et al. Using Antibiogram Profile to Improve Infecition Control and Rational Antimicrobial Therapy in an Urban Hospital in The Gambia, Strategies and Lessons for Low-and Middle-Income Countries. *Antibiotics*. 2023; 12(4):790.

3. Savage-Reid S, Moeng MS, Thomas T. Empirical Antibiotic Choice Alters Microbiological Outcomes: Findings from Comparative Antibiograms in a Trauma Intensive Care Unit. *South Afr J Crit Care*. 2020;36 (2).

4. Truong WR, Hidayat L, Bolaris MA, Nguyen L, Yamaki J. The antibiogram: Key Considerations for its Development and Utilization. *JAC Antimicrob Resist*. 2021;3 (2).

5. Dakorah MP, Agyare E, Acolatse JEE, et al. Utilising Cumulative Antibiogram Data to Enhance Antibiotic Stewardship Capacity in the Cape Coast Teaching Hospital, Ghana. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11(122).

6. Simner PJ, Hindler JA, Bhomwick T. What’s New in Antibiograms? Updating CLSI M39 Guidance with Current Trends. *J Clin Microbiol*. 2022;6 (10).

D-DIMER SEBAGAI PENANDA TROMBOSIS PADA KANKER

PENDAHULUAN

Pada pasien kanker, sel kanker/tumor dapat menekan vena, mengakibatkan kondisi stasis, hal ini dapat memicu terjadinya trombosis. *Venous thromboembolism* (VTE) secara signifikan berkontribusi terhadap angka mortalitas dan morbiditas pasien kanker, dimana kejadian emboli paru adalah 3x lebih

sering pada pasien kanker dibandingkan pada pasien non-kanker. Oleh sebab itu pemantauan risiko trombotis pada pasien kanker perlu dilakukan. Sarana diagnostik yang dapat membantu klinisi menyingkirkan dugaan trombotis pada pasien tentu sangat diperlukan. Salah satu pemeriksaan non invasif yang dapat dimanfaatkan untuk menyingkirkan VTE/PE adalah D-dimer (1). D-dimer adalah penanda pembentukan dan penghancuran bekuan darah, dan peningkatannya dapat dilihat pada berbagai kondisi, termasuk trombotis terkait kanker (2).

FAKTOR RISIKO TROMBOTIS PADA KANKER

Trombotis merupakan komplikasi umum pada pasien kanker, dan patofisiologi yang mendasari peningkatan risiko trombotis pada kanker bersifat multifaktorial. Penyebab kematian akibat kanker sebagian besar disebabkan oleh progresi kanker, tetapi tromboemboli juga menyumbang 10% sampai 20%. Risiko tromboemboli vena (VTE) pada pasien kanker 6 kali lebih tinggi dibandingkan kontrol kelompok. VTE pada pasien kanker adalah biasanya terkait dengan hiperkoagulabilitas plasma, kerusakan sel endotel, dan stasis aliran darah (3). Berikut adalah beberapa mekanisme terkait patofisiologi risiko trombotis pada kanker:

1. Faktor terkait perawatan:

- 1.a. Pembedahan dan trauma: Pasien kanker yang menjalani pembedahan atau mengalami trauma berisiko lebih tinggi mengalami trombotis karena kerusakan jaringan, peradangan, dan imobilisasi (4).
- 1.b. Kemoterapi dan terapi bertarget: Agen kemoterapi tertentu dan terapi bertarget dapat secara langsung memengaruhi sistem koagulasi, yang menyebabkan peningkatan risiko trombotis. Misalnya, beberapa penghambat angiogenesis dapat mengganggu keseimbangan antara faktor prokoagulan dan antikoagulan (5).

2. Faktor terkait tumor:

- 2.a. Ekspresi faktor jaringan (*Tissue Factor*): Banyak sel kanker mengekspresikan faktor jaringan, inisiator utama kaskade koagulasi. TF mempromosikan trombotis dengan mengaktifkan faktor koagulasi dan memicu pembentukan bekuan darah (5).
- 2.b. Pelepasan faktor prokoagulan: Sel kanker dapat melepaskan berbagai faktor prokoagulan, seperti prokoagulan kanker dan partikel mikro, yang mendorong pembentukan gumpalan (6).
- 2.c. Peradangan dan sitokin: Kanker menginduksi keadaan peradangan kronis, menghasilkan pelepasan sitokin proinflamasi, seperti interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α). Sitokin ini dapat merangsang

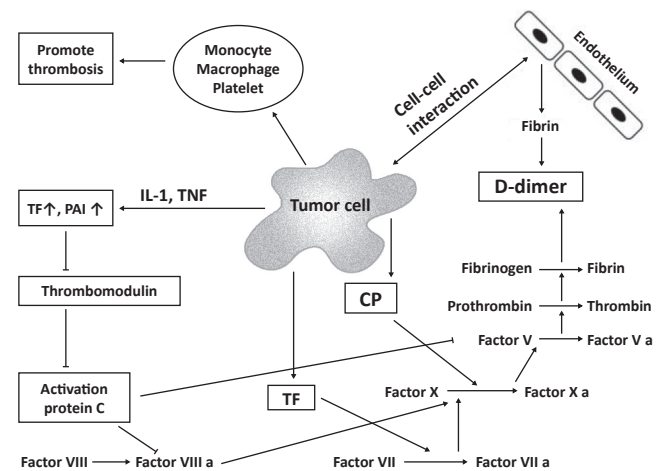
aktivitas prokoagulan sel endotel dan berkontribusi terhadap trombotis (7).

3. Faktor terkait pasien:

- 3.a. Hiperkoagulabilitas: Pasien kanker seringkali menunjukkan keadaan hiperkoagulasi, yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi faktor pembekuan, penurunan konsentrasi antikoagulan alami (misalnya antitrombin, protein C, protein S), dan gangguan fibrinolisis. Kelainan ini berkontribusi pada lingkungan protrombotik (8).
- 3.b. Disfungsi endotel: Kanker dapat mengganggu fungsi sel endotel, menyebabkan gangguan produksi faktor antitrombotik seperti oksida nitrat dan peningkatan ekspresi faktor protrombotik seperti faktor von Willebrand dan P-selectin (9).

Aktivasi koagulasi, khususnya pembentukan dan pemecahan trombin dan fibrin, terlibat dalam proses angiogenesis, invasi sel tumor, perkembangan tumor, dan penyebaran metastatik. Sel tumor juga memiliki aktivitas prokoagulan yang kuat yang menginduksi aktivasi lokal dari sistem koagulasi dan deposisi fibrin, yang memiliki peran penting dalam pembentukan stroma tumor dan penyebaran sel tumor secara hematogen. Interaksi fibrin, trombosit dan sel tumor mengarah pada pembentukan agregat sel tumor-fibrin-trombosit yang mempromosikan adhesi endotel dan penyebaran metastatik, serta pertumbuhan sel tumor dan kelangsungan hidup sel tumor. Selain itu, produk degradasi fibrin telah terbukti menunjukkan sifat angiogenik yang kuat. D-dimer adalah biomarker yang secara global menunjukkan aktivasi hemostasis dan fibrinolisis.

Skema kemungkinan mekanisme hiperkoagulabilitas ditunjukkan pada Gambar 1. Pada gambar, proses koagulasi diperburuk oleh interaksi langsung antara sel kanker dan sel endotel, dengan mengaktifkan sel darah seperti monosit, makrofag, dan trombosit, dan melalui *tissue factor*, *cancer*



Gambar 1. Mekanisme pembentukan D-dimer yang diinduksi sel kanker.



procoagulant dan sitokin dari sel kanker. Produk koagulasi ini juga terkait dengan pertumbuhan, perkembangan, metastasis, dan angiogenesis kanker. Oleh karena itu, tromboemboli tidak hanya penyebab langsung kematian pada pasien kanker tetapi juga erat berhubungan dengan kematian akibat perkembangan kanker. Pada studi lain, kelainan koagulasi terkait dengan tingkat kelangsungan hidup yang rendah pada pasien kanker (3).

MANFAAT KLINIS D-DIMER PADA PASIEN KANKER

D-dimer banyak digunakan sebagai penilaian untuk diagnosis dan pengobatan trombosis. Peran D-dimer sebagai faktor prognostik telah dievaluasi sebagian besar di kanker kolorektal, pankreas, dan paru-paru yang dapat dioperasi. Proses ini melibatkan perubahan dalam respons imun, aktivasi endotel, dan aktivasi trombosit, yang semuanya berkontribusi pada peningkatan risiko terjadinya trombosis (3). Pada kondisi kanker, D-dimer dapat dimanfaatkan sebagai pemeriksaan untuk:

1. Eksklusi : konsentrasi D-dimer plasma telah memainkan peran penting dalam menyingkirkan trombosis yang terkait dengan klinis kanker. Peningkatan konsentrasi D-dimer mungkin memerlukan evaluasi lebih lanjut, seperti USG Doppler untuk mengetahui aliran darah di pembuluh [10]. Kondisi trombosis dieksklusi apabila dibawah nilai *cut off*. Pemeriksaan D-dimer di Prodia memiliki *cut off* 500 ng/ml. Prodia menggunakan reagen Gold Standard untuk pemeriksaan D-Dimer dan telah mendapatkan FDA-cleared untuk menyingkirkan DVT/ PE dengan nilai prediksi negatif (NPV) sebesar 99,9% sehingga hampir 100% dapat menyingkirkan kondisi trombosis.
2. Penanda Prognostik: Peningkatan konsentrasi D-dimer pada pasien kanker telah dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan tromboemboli vena (VTE), yang meliputi DVT dan PE. Selain itu, tingkat D-dimer yang lebih tinggi dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk pada pasien kanker, termasuk penurunan kelangsungan hidup pasien dan prognosis secara keseluruhan.
3. Pemantauan Pengobatan: Tingkat D-dimer dapat dipantau selama pengobatan kanker untuk menilai respons terhadap terapi antikoagulan atau untuk mengevaluasi efektivitas pengobatan anti-kanker. Penurunan konsentrasi D-dimer dari waktu ke waktu dapat mengindikasikan respons positif terhadap terapi (2,11).

Pemeriksaan D-dimer yang dipercaya sangat penting dalam membantu dokter dalam membuat keputusan klinis. Oleh karena itu, evaluasi komprehensif oleh klinisi diperlukan

untuk menginterpretasikan hasil D-dimer sesuai klinis masing-masing pasien.

PENUTUP

Pada pasien kanker sangat rentan terhadap kejadian trombosis karena berbagai faktor termasuk kanker itu sendiri, pengobatan, dan faktor terkait pasien. D-dimer berfungsi sebagai biomarker untuk menilai risiko trombosis pada pasien kanker. Peningkatan konsentrasi D-dimer menunjukkan peningkatan koagulasi dan fibrinolisis, dan beberapa penelitian telah menunjukkan hubungannya dengan peningkatan risiko VTE. Pemantauan konsentrasi D-dimer dapat membantu stratifikasi risiko, memungkinkan intervensi tepat waktu untuk mencegah kejadian trombotik pada pasien kanker.

Bena Zaira

Referensi:

1. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharom P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2018;10(10):380.
2. Siddiqui NA, Malik M, Wijeratne Fernando R, Sreekantan Nair A, Illango J, Gor R, Hamid P. D-Dimer: A Potential Solution to Problems of Cancer Screening, Surveillance, and Prognosis Assessment. *Cureus*. 2021 May 16;13(5):e15064.
3. Go SI, Lee MJ, Lee WS, et al. D-Dimer Can Serve as a Prognostic and Predictive Biomarker for Metastatic Gastric Cancer Treated by Chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(30):e951.
4. Fernández MM, González-Castro A, Uresandi F, et al. Thrombosis and cancer. *MedClin (Barc)*. 2017;149(9):400-7.
5. Khorana AA. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:626-30.
6. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost*. 2013;11(2):223-33.
7. Zwicker JI. Predictive models in cancer-associated thrombosis. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl 1:S49-S53.
8. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-23.
9. Hisada Y, Geddings JE, Ay C, et al. Venous thrombosis in mice is associated with delayed clot resolution and mild systemic coagulation activation. *J Thromb Haemost*. 2018;16(5):841-52.
10. Ma M, Cao R, Wang W, et al. The D-dimer level predicts the prognosis in patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):243.
11. Dai H, Zhou H, Sun Y, et al. D-dimer as a potential clinical marker for predicting metastasis and progression in cancer. *Biomed Rep*. 2018;9(5):453-7.

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 4/2023

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.
Bernadette Vania Lundina Arman S.Ked., M.A.
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si.
Amadea Risanggita Kinanthi, S.Si

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada, Tbk.
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

Juli 2023 - PR0006653