

D – DIMER PADA KEHAMILAN

dr Danny E J Luhulima SpPK
FK – UKI Jakarta

Abstrak

D-dimer adalah protein yang berada di dalam sirkulasi yang merupakan produk akhir degenerasi *cross-linked* fibrin oleh aktivitas plasmin dalam sistem fibrinolitik. Jadi D-dimer merupakan produk alamiah pada penyembuhan luka.

Proses kehamilan akan meningkatkan aktivitas koagulasi dan bersifat fisiologis karena merupakan usaha tubuh dalam menghentikan pendarahan, namun jika aktivitas koagulasi terlalu meningkat, dapat mengganggu kehamilan hingga kematian.

Preeklampsia berat (PEB) merupakan salah satu penyebab kematian utama ibu di Indonesia dan pre-eklamsia di urutan kedua. Preeklamsia dapat terjadi pada 7-10% wanita hamil dan sering menjadi penyebab kematian.^{1,2}

Kehamilan juga meningkatkan risiko terjadinya VTE (*venous thromboembolism*). Hal ini berkaitan dengan stasis vena akibat pembesaran uterus dan hiperaktivitas sistem koagulasi. Preeklampsia dan eklamsia berhubungan dengan meningkatnya aktivitas koagulasi, fungsi trombosit, sistem fibrinolitik, dan pembentukan trombin.

Proses koagulasi dan struktur D – Dimer

Mekanisme pembekuan darah adalah proses alamiah tubuh dalam upaya menghentikan perdarahan ataupun mempertahankan agar darah tetap dalam keadaan cair. Proses ini merupakan mekanisme yang rumit dan melibatkan empat faktor utama yaitu faktor trombosit, faktor koagulasi, faktor vaskuler dan proses fibrinolisis. Jika ada kerusakan endotel vaskuler maka secara otomatis keempat faktor diatas akan teraktivasi guna memperbaiki keadaan tersebut.^{3,4}

Khusus faktor koagulasi akan dimulai melalui dua jalur yaitu jalur intrinsik yang dicetuskan oleh aktivasi kontak dan melibatkan F XII, XI, IX VIII HMWK, PF3 dan ion kalsium, serta jalur ekstrinsik yang dicetuskan oleh tromboplastin jaringan dan melibatkan F VII, ion kalsium. Proses

ini berlangsung secara berurutan. Pada akhirnya kedua jalur ini akan bergabung menuju jalur bersama yang melibatkan F X, F V, PF3, protrombin dan fibrinogen.^{3,5}

Fibrinogen terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida yaitu 2 alfa, 2 beta, 2 gamma. Pada akhir dari jalur bersama, trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin monomer. Trombin akan memecah rantai alfa dan beta pada N-terminal menjadi fibrinopeptida A, B dan fibrin monomer. Fibrin monomer kemudian mengalami polimerisasi membentuk fibrin polimer.^{3,4}

Fibrinolisis adalah proses penghancuran deposit fibrin oleh sistem fibrinolitik sehingga aliran darah terbuka kembali. Proses ini bertujuan menjaga keseimbangan mekanisme hemostasis. Enzim yang bertanggungjawab terhadap proses ini adalah plasmin. Plasminogen (plasmin yang tidak aktif) akan diaktifkan untuk menghancurkan formasi fibrin dengan membuat FDP (*fibrin degeneration product*). Setelah itu proses berlanjut dengan membentuk fragmen X, selanjutnya akan dipecah menjadi fragmen Y, D dan E. Dua fragmen D dan satu fragmen E akan berikatan dengan kuat membentuk D – dimer, jadi D – dimer adalah fragmen terkecil hasil pemecahan fibrin. Dalam darah^{3,4}

D – Dimer memiliki waktu paruh cukup panjang berkisar 8 jam. Fragmen D-dimer ini tidak terbentuk pada degradasi fibrinogen atau *non cross-linked* fibrin, oleh karena itu spesifik untuk hasil lisis dari bekuan fibrin. D – dimer pertama kali diperkenalkan pada 1970-an, saat itu D – Dimer digunakan untuk membuktikan adanya DIC (*disseminated intravascular coagulation*).⁴

Beberapa keadaan yang dapat menyebabkan hiperkoagulabilitas darah, misalnya pada trombosis vena dalam (DVT/ *deep vein thrombosis*), dimana darah mengalami kecenderungan membeku melebihi ukuran normal, maka kadar D – Dimer akan meningkat. Keadaan lain yang dapat meningkatkan produksi D – Dimer seperti kehamilan, peradangan, kanker, dan pembedahan. Oleh karena itu, peningkatan D-dimer bukanlah tes khusus untuk VTE.⁴

Umumnya bekuan darah terjadi di vena, tetapi juga dapat terjadi pada arteri. Kombinasi dari dua jenis trombosis ini diistilahkan dengan tromboembolisme vena (VTE). Jika bekuan darah menyumbat aliran darah ke organ-organ vital seperti ginjal, otak atau jantung, dapat menyebabkan kerusakan yang tidak bisa disembuhkan dan dapat menyebabkan gagalnya organ tersebut. Pada keadaan ini kadar D – Dimer juga akan meningkat.⁴

Sampai saat ini belum ada standarisasi nilai normal pemeriksaan D – Dimer. Beberapa laboratorium menerapkan nilai normal yang berbeda berdasarkan metode ataupun alat yang dipakai. Umumnya nilai normal D – Dimer berkisar 0-300 ng/ml.⁶

Perubahan hemostasis pada kehamilan

Pada kehamilan proses koagulasi akan teraktivasi dan terjadi peningkatan fibrinogen, F II,VII, VIII, X dan XII sebanyak 20 – 200%. Kadar fibrinogen saat tidak hamil berkisar 300 mg/dL dan dapat meningkat hingga 600 mg/dL pada masa kehamilan. *Von Willie brand factor, fibrinolytic inhibitor* seperti PAI-1 dan PAI-2, produk hasil pemecahan thrombin, inhibitor protein C dan trombin juga akan meningkat selama kehamilan. Faktor V dan IX, antithrombin, Protein C, *Clotting time* dan *bleeding time* relatif tidak berubah selama kehamilan.^{5,7}

Selama kehamilan, Prothrombin dan plasma thromboplastin time dapat menurun sekitar 20% demikian juga FXI, XIII, Protein S dan fibrinolysis akan mengalami Penurunan, namun secara umum sistem hemostasis akan meningkat selama kehamilan.^{5,7}

Beberapa studi menyatakan bahwa nilai normal D – Dimer tidak dapat diterapkan pada kehamilan karena kadar D-dimer biasanya akan meningkat. Dyhan et al menyatakan bahwa kadar rerata D-Dimer menurut kondisi kehamilan akan semakin tinggi sebanding dengan kondisi beratnya kehamilan. Rahayuningsih et al menyatakan peningkatan kadar D – Dimer ditemukan pada 27% perempuan hamil trimester pertama, 87% trimester kedua dan 100% pada trimester ketiga.^{5,8}

Pada kehamilan terjadi peningkatan risiko VTE. Hal ini dikaitkan dengan stasis vena karena kondisi uterus yang semakin membesar dan merangsang hiperkoagulatif. Para ahli berpendapat bahwa keadaan hiperkoagulatif dalam kehamilan adalah mekanisme alami untuk mengantisipasi pendarahan saat persalinan.^{5,8}

Preeklampsia dan eklamsi berhubungan dengan kompleks abnormalitas koagulasi yang berkaitan dengan peningkatan fungsi dari trombosit, aktivasi sistem fibrinolitik, formasi trombin dan percepatan keadaan hiperkoagulasi. Preeklamsi dan eklamsi sering menyebabkan kematian.^{1,9,-11}

Salah satu komplikasi yang ditakutkan dan mengancam pada preeklampsia berat dan eklampsia adalah terjadinya koagulopati atau DIC. Pada keadaan ini terjadi kelainan hematologi berupa proses pembekuan bersamaan dengan terjadinya perdarahan karena fibronolisis. Karena pada DIC terjadinya koagulopati dan kondisi yang akan mengancam nyawa ibu maupun janin yang dikandung. Pada keadaan ini D – Dimer memerankan peran penting dalam memprediksi kegawatan maupun proses penyembuhan.^{2,7,9-12}

Apabila vaskuler mengalami trauma sehingga terjadi perdarahan, maka terjadi rangsangan pengaktifan faktor pembekuan. Pengaktifan ini akan terjadi secara berurutan sehingga terjadi pembekuan darah (proses kaskade koagulasi). Proses ini diperlukan untuk menghentikan perdarahan. dan membentuk suatu plak/ gumpalan yang menyumbat luka.³

Proses kehamilan juga berefek ke trombosit, dimana terjadi peningkatan aktivitas dan konsumsi trombosit. Hemodilusi juga terjadi pada kehamilan sehingga kedua keadaan diatas akan membuat jumlah trombosit lebih rendah dibandingkan Wanita tidak hamil. Disamping itu terjadi peningkatan produksi trombosit dan volume trombosit yang ditandai peningkatan *platelet width*. Thromboxane A2 juga meningkat. Agregasi trombosit juga dilaporkan meningkat.⁵

Metode Pemeriksaan D - Dimer

Prinsip pemeriksaan D – Dimer adalah dengan menggunakan antibodi monoclonal yang mengenali epitop pada fragmen D – Dimer Sampai saat ini telah ada beberapa metode pemeriksaan yaitu *Enzym Linked Immunosorbent Assay, Latex Agglutinatio, Whole Blood Agglutination*, imunoturbidimetri dan imunofiltrasi. Metode ELISA merupakan *gold standard* untuk pemeriksaan D – Dimer.¹³

Pemeriksaan D – Dimer dengan metode aglutinasi dengan latex slide yaitu menemukan gumpalan butiran (partikel) antigen-antibodi secara kasatmata (makroskopis). Metode ini paling sering dilakukan karena prosedur pemeriksaannya yang mudah dan cepat, tidak memerlukan peralatan dan keterampilan khusus serta biaya yang relatif murah. Dengan perkembangan teknologi metode ini sudah dapat dilakukan dengan menggunakan alat otomatisasi sehingga tingkat kecermatan menjadi lebih baik. Metode ini telah disetujui oleh FDA untuk menilai kadar D – Dimer terutama menilai kelainan VTE.

Pemeriksaan D – Dimer dengan imunoturbidimetri merupakan metode dengan prinsip menemukan dan menilai secara kuantitatif reaksi antigen-antibodi, sehingga terjadi kekeruhan (*turbid*) dengan menggunakan alat otomatis dan dapat mendeteksi kadar D – Dimer yang kurang dari 0.5 µg/mL. Metode ini berkorelasi baik dengan metode ELISA.¹⁴

Pemeriksaan D – Dimer menggunakan cara metode imunofiltrasi adalah metode untuk mendeteksi reaksi antigen-antibodi dengan cara mengukur kekebalan melalui aliran (*immunometric flowthrough*), molekul D – Dimer menempel pada membran yang telah dilapisi antibodi monoklonal yang spesifik untuk D – Dimer, Lalu ditambahkan konjugat untuk mengikat D – Dimer. Jika terdapat D – Dimer maka akan tampak perubahan warna yang akan dibaca oleh alat reader. Penggunaan alat dengan metode imunofiltrasi bersifat mudah, cepat dikerjakan dan tidak memerlukan sumber daya manusia yang terlatih serta biaya yang murah. David Rustandi et al menyatakan bahwa metode ini juga dapat diandalkan pada pemeriksaan D – Dimer.¹⁴

Pustaka

1. Ajeng Dwi Imelda. Penanganan Awal Kejadian Preeklamsia Berat dan Eklamsia Salah Satu Rumah Sakit di Provinsi Lampung, https://www.researchgate.net/publication/334744930_Penanganan_Awal_Kejadian_Preeklamsia_Berat_dan_Eklamsia_Salah_Satu_Rumah_Sakit_di_Provinsi_Lampung/link/5d3f177ea6fdcc370a6a84e4/download, diunduh 13 Januari 2020.
2. Nova Muhani, Pre-eklamsia Berat dan Kematian Ibu <http://journal.fkm.ui.ac.id/index.php/kesmas/article/view/884>, unduh 12 februari 2020.
3. Wintrobe, Clinical Hematology, Williams and Wilkins 351 West Camden Street, Baltimore USA, Tenth edition, P1557 – 178.
4. Linkins L A; Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijlh.12665>, diunduh 12 februari 2020.
5. Olukayode Akinlaja, Hematology change in pregnancy, Obstetrics & Gynecology International Journal, Med Crave, <http://medcraveonline.com/OGIJ/OGIJ-04-00109.pdf>, diunduh 10 feb 2020
6. Desal (2000), Clinician's Guide to Laboratory Medicine, LEXI-COMP INC Houston, 2000
7. Moiz Bushra, A Review of Hemostasis in Normal Pregnancy and Puerperium, National Journal of Health Sciences, 2017, 2, 123-127,

8. https://www.researchgate.net/publication/319707643_A_Review_of_Hemostasis_in_Normal_Pregnancy_and_Puerperium, diunduh 10 feb 2020
9. Rahayuningsih, Vol 7, No 4 October 2019, <http://garuda.ristekdikti.go.id/documents/detail/1240051>, diunduh 10 feb 2020
10. Endo N, Higher D-dimer level in the early third trimester predicts the occurrence of postpartum hemorrhage, *J. Perinat. Med.* 2016; aop, <http://europepmc.org/article/med/26756085>, diunduh 20 feb 2020.
11. Birawa A D, Kadar D-dimer pada ibu hamil dengan preeklampsia berat dan normotensi di RSUP Dr. Kariadi, <http://www.inajog.com/index.php/journal/article/view/186/17>, diunduh 12 Januari 2020.
12. Panjaitan M, Kadar D-Dimer pada kehamilan tanpa komplikasi, <http://lib.ui.ac.id/opac/ui/detail.jsp?id=20330160&lokasi=lokal>, diunduh 10 feb 2020
13. Bishop ML (2005), *Clinical Chemistry Principles, Procedures, Correlations*, fifth edition, Salt Lake Utah; Lippincott William & Wilkins, page 28, 509,513.
14. Rustandi D, The Validity Examination D-Dimer Assay Between Immunofiltration Method and Immunoturbidimetric Method, Department of Clinical Pathology Faculty of Medicine Padjadjaran University dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung, *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, Vol 17. No. 1, <https://indonesianjournalofclinicalpathology.org/index.php/patologi/article/view/1049>, diunduh 10 feb 2020