

Pemeriksaan D-Dimer pada Anak: Kapan diperiksa?

Teny Tjitra Sari, Ganda Ilmana

Tujuan:

1. Mengetahui proses pembentukan D-dimer
2. Mengetahui indikasi pemeriksaan D-dimer
3. Mengetahui *pitfalls* dalam pemeriksaan D-dimer
4. Mengetahui indikasi terapi antikoagulan

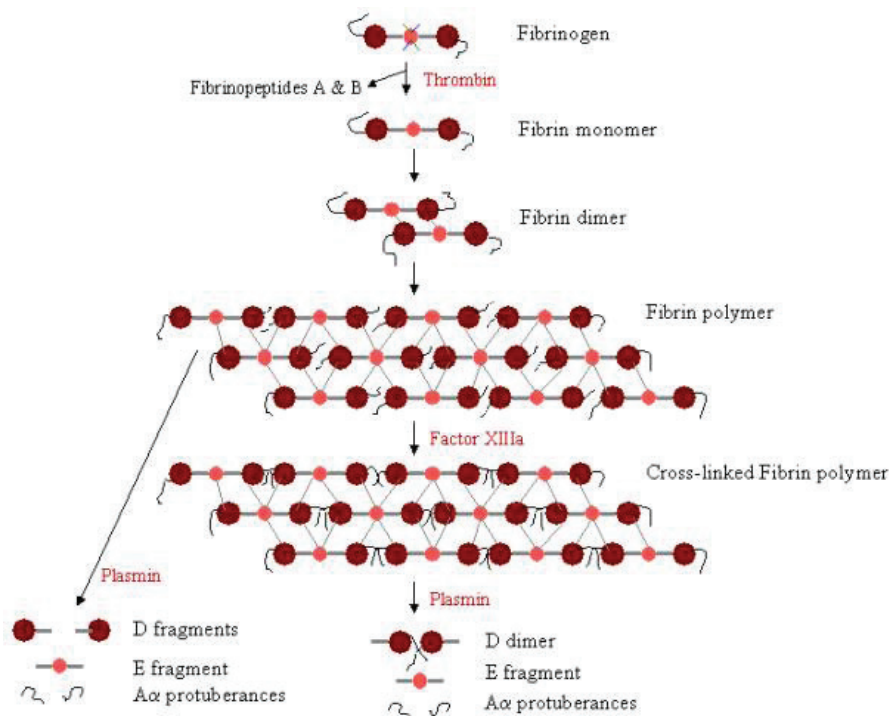
Proses pembentukan D-dimer

D-dimer merupakan molekul yang dihasilkan dari degradasi ikatan fibrin saat proses fibrinolisis. Pembentukan D-dimer membutuhkan aktivasi 3 enzim, yaitu trombin, faktor XIII teraktivasi (F XIIIa), dan plasmin. Proses dimulai ketika trombin yang dihasilkan dari sistem koagulasi mengubah fibrinogen menjadi fibrin monomer, yang tersusun atas fragmen D dan fragmen E. Fibrin monomer ini kemudian bergabung menjadi fibrin dimer. Selanjutnya fibrin dimer membentuk polimer melalui ikatan non-konvalen. Dengan bantuan faktor XIII, terbentuk ikatan-silang pada domain D antara fibrin monomer yang bersebelahan. Selanjutnya, plasmin memutus ikatan antara fragmen D dan E sehingga dihasilkan molekul D-dimer (**Gambar 1**).^{1,2}

Waktu paruh dari D-dimer di dalam plasma adalah 8 jam, lebih panjang dari kompleks trombin–antitrombin (10-15 menit), atau protrombin (90 menit). Pada keadaan fisiologis, sekitar 2-3% dari fibrinogen dikonversi menjadi fibrin, yang segera masuk ke dalam jalur fibrinolitik. Oleh karena itu, D-dimer dapat diukur dalam jumlah kecil pada orang sehat.^{3,4}

Nilai D-dimer

Nilai normal D-dimer bergantung pada usia anak. Makin bertambah usia anak, nilai D-dimer makin mendekati nilai seperti orang dewasa.



Gambar 1. Proses pembentukan d-dimer.¹

Tabel 1. Nilai normal D-dimer^{5,6}

Usia	Nilai normal D-dimer (ng/mL)
Minggupertama	2.440 - 2.450
Minggukedua	1.710 - 1.760
Mingguketiga	890 - 1.260
Minggukeempat	660 - 880
1 bulan - < 1 tahun	110 - 420
1 - 5 tahun	90 - 530
6 - 10 tahun	100 - 560
11-16 tahun	160 - 390
> 16 tahun	<500

Indikasi pemeriksaan D-dimer

Pemeriksaan D-dimer bertujuan untuk mendeteksi adanya aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolitik karena molekul ini hanya bisa dihasilkan ketika terdapat trombin dan degradasi ikatan silang fibrin polimer. Oleh karena itu,

pemeriksaan D-dimer secara tidak langsung menggambarkan adanya proses trombosis dan aktivasi trombolitik.^{4,7}

Indikasi klinis pemeriksaan D-dimer:

- Menyingkirkan diagnosis trombosis vena dalam, emboli paru, dan koagulasi intravaskular diseminata.^{4,7}
- Menilai status hiperkoagulasi dan risiko trombosis pada pasien dengan kondisi hiperinflamasi, seperti pada *multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C).⁸

Pengukuran D-dimer dalam mendiagnosis trombosis mempunyai nilai sensitivitas yang baik, tetapi spesifitasnya kurang baik. Dengan kata lain, hasil D-dimer normal atau rendah dapat meyakinkan kita bahwa pasien tidak mengalami trombosis, tetapi hasil D-dimer yang meningkat belum tentu bermakna pasien mengalami trombosis.^{4,7}

Kita perlu mengingat bahwa peningkatan D-dimer juga dapat ditemukan pada berbagai kondisi lain, seperti tercantum dalam **Tabel 2**.⁵ Pada kondisi inflamasi terjadi aktivasi *tissue factor* yang selanjutnya menyebabkan aktivasi system koagulasi dan peningkatan produksi D-dimer.⁹ Pada pasien dengan penyakit hati terjadi penurunan produksi faktor pembekuan dan hiperfibrinolisis sehingga terjadi peningkatan produksi D-dimer.¹⁰

Tabel 2. Kondisi yang menyebabkan peningkatan D-dimer.⁷

Non-patologis	Patologis
Usia semakin tua	Trombosis arteria atau vena
Ras	Trauma
Kehamilan	Pre-eklampsia
Post-operasi	Keganasan
	Infeksi
	Penyakit inflamasi kronis
	Koagulasi intravascular diseminata
	Penyakit jantung koroner
	Fibrilasi atrium
	Penyakit jantung kongestif
	Penyakit arteri perifer
	Perdarahan

Sebagaimana disebutkan, D-dimer juga digunakan sebagai parameter dalam berbagai skoring diagnosis DIC. Salah satunya yaitu skoring DIC menurut ISTH dimana DIC ditegakkan pada skor ≥ 5 , pada penilaian sebagai berikut.¹¹

Tabel 3. Skoring DIC¹¹

No	Parameter	Skor
1.	Jumlah trombosit (/μL)	>100.000=0 50.000-100.000=1 <50.000/μL=2.
2.	Kadar D-dimer (μg/L)	0-500=0 500-1000=2 >1000=3
3.	Pemanjangan PT (detik)	Memanjang<3 = 0 3-6=1 >6=2
4.	Kadar fibrinogen (mg/dL)	>100=0 ≤100=1

***Pitfalls* dalam pemeriksaan D-dimer**

Secara keseluruhan kesalahan terbanyak dalam pemeriksaan hemostasis secara berurutan adalah dari tahap preanalisis (60-70%), analisis (10-15%), dan postanalisis (15-20%). Sebagai tenaga medis yang bekerja di lapangan, yang dapat kita lakukan adalah mengurangi kesalahan dalam tahap preanalisis. Pengambilan sampel direkomendasikan menggunakan jarum dengan ukuran 19-22 gauge (G). Sampel darah harus diambil secara nontraumatis, Manipulasi vena yang berlebihan harus dihindari karena dapat merangsang terbentuknya *clot* dan terkesan meningkatkan D-dimer.⁴ Penggunaan *wing needle* untuk pengambilan darah dapat disarankan jika akses sulit. Walaupun aliran darah sepanjang selang *wing needle* dikhawatirkan menyebabkan *shear stress* sehingga mengaktivasi aktivasi hemostasis, tetapi penelitian yang dilakukan oleh Lippi dkk.¹² membuktikan tidak ada perbedaan bermakna nilai D-dimer yang diambil melalui *wing needle* ataupun jarum biasa.

Penggunaan turniket untuk membantu visualisasi vena hanya dibolehkan selama kurang dari 1 menit. Penggunaan selama 1 menit akan menyebabkan peningkatan nilai D-dimer 7,9%, sedangkan penggunaan selama 3 menit akan menyebabkan peningkatan nilai D-dimer 13,4%.¹² Rasio darah dibanding antikoagulan dalam tabung direkomendasikan 9:1.⁴ Sampel darah harus dikirim ke laboratorium pada suhu 15-22°C dalam waktu kurang dari 1 jam. Pengaruh penggunaan *pneumatic tube system* dibandingkan pengiriman konvensional untuk pengiriman sampel terhadap nilai D-dimer menunjukkan hasil yang berbeda-beda.^{13,14}

Indikasi terapi antikoagulan

Pemberian antikoagulan sebagai terapi hanya diindikasikan jika terdapat trombus, tidak semata-mata karena nilai D-dimer yang meningkat. Sementara itu, pemberian antikoagulan sebagai profilaksis hanya diindikasikan pada pasien anak dengan risiko trombosis tinggi. Untuk menentukan hal ini, perlu dievaluasi apakah pasien tersebut mempunyai faktor risiko trombosis, yaitu perawatan >72 jam, kanker, akses kateter vena sentral, terapi estrogen, penyakit inflamasi, perawatan di ruang rawat intensif, ventilasi mekanik, obesitas, usia post pubertal, dehidrasi berat, operasi dengan durasi >90 menit, dan infeksi sistemik.¹⁵

Hingga saat ini, belum ada parameter laboratorium yang disepakati untuk menentukan insiasi pemberian antikoagulan profilaksis pada anak yang mempunyai faktor risiko trombosis, kecuali pada kasus COVID-19, yaitu peningkatan D-dimer ≥ 5 kali nilai batas atas.¹⁶ Namun, pada praktik sehari-hari sering kali nilai D-dimer dijadikan parameter untuk memberikan antikoagulan, padahal seperti yang telah dibahas sebelumnya bahwa berbagai kondisi juga dapat menyebabkan peningkatan D-dimer. Nilai D-dimer hanya bermanfaat untuk membantu menyingkirkan diagnosis tromboemboli vena (jika nilai D-dimer rendah) ataupun evaluasi kemungkinan rekurensi tromboemboli vena setelah terapi antikoagulan dihentikan (jika nilai D-dimer tinggi setelah 1 bulan terapi dihentikan).¹⁷ Perlu diingat bahwa pencegahan yang utama pada pasien dengan risiko trombosis adalah mobilisasi dini (jika memungkinkan) dan kompresi mekanik.¹⁵ Jika klinisi memutuskan untuk memberikan terapi antikoagulan, maka injeksi intramuskular dan pungsi arteri sebaiknya dihindari, menghindari obat golongan antiinflamasi nonsteroid, serta memberikan edukasi kepada orangtua dan anak mengenai risiko, manfaat, dan pemantauan terkait terapi antikoagulan.¹⁸

Simpulan

D-dimer merupakan hasil degradasi ikatan fibrin sehingga digunakan untuk mendeteksi aktivasi system koagulasi dan fibrinolitik. D-dimer mempunyai nilai sensitivitas yang baik untuk menyingkirkan diagnosis trombosis vena dalam, emboli paru, dan koagulasi intravascular diseminata. Selain itu, D-dimer juga dapat digunakan untuk menilai status hiperkoagulasi dan risiko trombosis pada COVID-19. Namun, D-dimer juga dapat ditemukan pada kelainan hati atau kondisi inflamasi, seperti keganasan, infeksi, dan trauma. Pitfalls utama dalam pemeriksaan D-dimer adalah pada fase pra-analisis, mulai dari teknik pengambilan darah hingga pengiriman sampel laboratorium. D-dimer tidak

dapat dijadikan sebagai patokan untuk memulai antikoagulan pada anak, kecuali untuk kasus COVID-19. Identifikasi adanya trombus atau faktor risiko trombotik merupakan kunci utama untuk memulai terapi antikoagulan.

Daftar pustaka

1. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol.* 2019;94:833-9.
2. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood.* 2009;113:2878-87.
3. Hardy M, Lecompte T, Douchfils J, Lessire S, Dogné JM, Chatelain B, dkk. Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: guidance for the hemostasis laboratory. *Thromb J.* 2020;18:17-33.
4. Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacqmin H, Ten Cate H, dkk. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018;55:548-77.
5. Khalilov ZI, Unsal A, Altuntaş N. The D-dimer reference intervals in healthy term newborns. *Transfus Apher Sci.* 2022;61:103493.
6. North West London Pathology. D-dimer [Internet]. 2006 [disitasi pada 8 Februari 2023]. Dapat diakses di: <https://www.nwlp pathology.nhs.uk/tests-database/d-dimer/>
7. Prisco D, Grifoni E. The role of D-dimer testing in patients with suspected venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:50-9.
8. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, dkk. COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) guidelines; a western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol.* 2020;101232.
9. Foley JH, Conway EM. Cross talk pathways between coagulation and inflammation. *Circ Res.* 2016;118:1392-408.
10. Tsutsumi T, Saito M, Nagai H, Yamamoto S, Ikeuchi K, Lim LA, dkk. Association of coagulopathy with liver dysfunction in patients with COVID-19. *Hepatol Res.* 2021;51:227-32.
11. Kunwar S, Alam M, Ezekwueme F, Yasir M, Lawrence JA, Shah S, Gordon DK. Diagnostic scores and treatment options for acute disseminated intravascular coagulation in children. *Cureus.* 2021;13:e17682.
12. Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC. No influence of a butterfly device on routine coagulation assays and D-dimer measurement. *J Thromb Haemost.* 2005;3:389-91.
13. Le Quellec S, Paris M, Nougier C, Sobas F, Rugeri L, Girard S, dkk. Pre-analytical effects of pneumatic tube system transport on routine haematology and coagulation tests, global coagulation assays and platelet function assays. *Thromb Res.* 2017;153:7-13.
14. Wallin O, Soderberg J, Grankvist K, Jonsson PA, Hultdin J. Preanalytical effects of pneumatic tube transport on routine haematology, coagulation parameters, platelet function and global coagulation. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:1443-9.

15. Newall F, Branchford B, Male C. Anticoagulant prophylaxis and therapy in children: current challenges and emerging issues. *J ThrombHaemost.* 2018;16:196-208.
16. Schmitz AH, Wood KE, Burghardt EL, Koestner BP, Wendt LH, Badheka AV, dkk. Thromboprophylaxis for children hospitalized with COVID-19 and MIS-C. *Res PractThrombHaemost.* 2022;6:e12780-93.
17. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdres L, Lunghi B, Bernardi F, dkk. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation.* 2003;108:313-8.
18. Chozie NA, Sarita RC. Terapiantikoagulan pada anak. *Sari Pediatri.* 2021;23:205-14.