

**UJI DIAGNOSTIK PEMERIKSAAN KADAR D-dimer
PLASMA PADA DIAGNOSIS STROKE ISKEMIK**

*DIAGNOSTIC TEST OF PLASMA D-dimer ASSAY
IN DIAGNOSING ISCHEMIC STROKE*



Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Patologi Klinik

Andreas Christian Widjaja

G4A006018

**PROGRAM PASCASARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK DAN
PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
BAGIAN PATOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO / RS. Dr. KARIADI
SEMARANG
2010**

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Mei 2010

Penulis

RIWAYAT HIDUP

I. Identitas

Nama : dr. Andreas Christian Widjaja
NIM Magister Biomedik : G4A006018
NIM PPDS-I Patologi Klinik : G3R006123
Tempat tanggal lahir : Purwokerto, 25 Desember 1981
Agama : Katholik
Jenis kelamin : Laki-laki

II. Riwayat Pendidikan

1. Sekolah Dasar : SD Kanisius 1 Pati
2. SLTP : SLTP Negeri 1 Pati
3. SLTA : SLTA Negeri 1 Pati
4. Dokter Umum : FK. Unissula Semarang

III. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter Umum Klinik Bina Sehat Semarang (2005 – 2006)
2. Dokter Mitra Paruh Waktu RS. St. Elisabeth Semarang (2007 – sekarang)

III. Riwayat Keluarga

Nama Istri : -
Nama Anak : -

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa sehingga atas berkat dan karuniaNya kami dapat menyelesaikan tugas laporan penelitian guna memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Dokter Spesialis I dalam bidang Patologi Klinik dan Program Magister Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Kepada **dr. Imam Budiwiyono, SpPK(K)** selaku pembimbing utama dan kepada **dr. Indranila Kustarini, SpPK(K)** selaku pembimbing kedua atas segala doa, dukungan dan semangat yang telah diberikan untuk mengerjakan dan menyelesaikan penelitian ini. Kami menyampaikan rasa terima kasih dengan tulus atas bimbingan sekaligus sebagai guru kami yang dengan sabar dan bijaksana telah meluangkan waktu membantu dan mengarahkan demi terselesainya program pendidikan kami. Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. **Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MS.Med, Sp.And,** Rektor Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS-I Patologi Klinik.
2. **Prof. Drs. Y. Warella, MPA, PhD,** Direktur Pasca Sarjana Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan Program Pasca Sarjana Ilmu Biomedik.
3. **Dr. dr. Winarto, SpMK, SpM(K), DMM,** Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro atas kesempatan dan

fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan Program Pasca Sarjana Ilmu Biomedik.

4. **dr. Purwanto AP, SpPK(K)**, Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Klinik, dan **dr. Imam Budiwiyono, SpPK(K)** selaku Kepala Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah membimbing dan membantu kami selama pendidikan ini
5. **dr. Soejoto, PAK, SpKK(K)**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS-I Patologi Klinik.
6. **dr. Hendriani Selina, SpA(K)**, Direktur RS Dr. Kariadi atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS-I Patologi Klinik.
7. Seluruh staf pengajar PPDS-I Patologi Klinik FK UNDIP, para guru kami : **Prof. dr. Lisyani B. Suromo, SpPK(K) ; dr. Purwanto AP, SpPK(K); dr. Imam Budiwiyono, SpPK(K) ; dr. Hj. Banundari RH, SpPK(K) ; dr. M.I. Tjahjati, SpPK ; dr. Indranila KS, SpPK(K) ; dr. Herniah AW, SpPK ; dr. Ria Triwardhani, SpPK ; dr. Nyoman Suci, Mkes, SpPK** yang telah membimbing dan membantu kami selama pendidikan ini.
8. Seluruh tim penguji, **Prof. Dr. dr. H. Tjahjono, SpPA(K), FIAC ; d Hj. Banundari RH, SpPK(K) ; dr. Niken Puruhita, MMed.Sc, SpGK ; dr. Pujadi, SU ; dr. Neni Susilningsih, M.Si; DR. dr. Andrew Johan, M.Si**
9. **Ayah (Alm) Ir. Ekawidjaja dan Ibu Dra. Lindriani** tercinta, yang dengan penuh kasih sayang dan pengorbanan telah mengasuh, membesarkan, mendidik

dan menanamkan rasa disiplin dan tanggung jawab, sujud dan bakti kami haturkan dengan tulus.

10. **Anastasia Maria A.I, S.Ked** tunanganku yang selalu memberikan doa, dukungan, semangat dan bantuan moril serta spirituil
11. Teman-teman seangkatan dan seperjuangan **dr. Birhasani, Msi.Med, SpPK** dan **dr. Widiastuti, Msi.Med, SpPK** yang telah memberikan bantuan, dukungan dan kerja sama selama pendidikan.
12. Teman-teman sejawat Residen Patologi Klinik **dr. Emmy W; dr. Kristiawan A; dr. Muji R; dr. Benny I; dr. Inda W; dr. Rini; dr. Emma; dr. Dian W; dr. Laily A; dr. Meita H; dr. Made Ety; dr. Fraulen A; dr. M. Kaban; dr. Nurmalia; dr. Rosyid A; dr. Agus I; dr. Ferika I; dr. Siti K; dr. Sri H; dr. Yinyin W; dr. Indra S; dr. Srilaning; dr. Monik; dr. Alfred S; dr. Agus R; dr. Edward K; dr. Darmawan B; dr. Dyah K; dr. Jimmy; dr. Nurul; dr. Ratri; dr. Anita FS; dr. Sutamti**, yang selalu memberi bantuan, dukungan dan semangat selama pendidikan ini.
13. Para sejawat alumni Patologi Klinik FK UNDIP : **dr. Indrayani Ps, MSi.Med, SpPK; dr. Junaedi W, MSi.Med, SpPK; dr. Edy P, MSi.Med, SpPK; dr. Prima A, MSi.Med, SpPK; dr. Lily V, MSi.Med, SpPK; dr. Danis P, MSi.Med, SpPK; dr. Juwairiyah, MSi.Med, SpPK; dr. Yekti H, MSi.Med, SpPK; dr. Tjhi Megawati, MSi.Med, SpPK; dr. Rachmania Q, SpPK; dr. Agus M, SpPK; dr. Ima AL, MSi.Med, SpPK**, yang banyak mendukung dan mendoakan selama selama pendidikan ini.

14. Seluruh **staf laboratorium RS Dr.Kariadi dan staf UGD** yang telah membantu dan berpartisipasi dalam penelitian ini

15. **Semua pihak** yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu, yang turut membantu dan mendukung pendidikan kami selama ini.

Akhirnya kami menyadari bahwa karya akhir ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu sumbang saran dan kritik dari para guru serta pembaca lainnya akan kami terima dengan senang hati demi perbaikan di masa mendatang. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat dan memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan. Tak lupa kami mohon maaf yang sebesar-besarnya apabila selama menempuh pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada hal-hal yang kurang berkenan. Semoga Tuhan melimpahkan berkat dan kemurahanNya kepada kita semua. Amin

Semarang Mei 2010

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.5. Originalitas Penelitian	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Stroke iskemik	8
2.1.1. Definisi	8
2.1.2. Patofisiologi	8
2.1.2.1. Aterosklerosis	9
2.1.2.2. Trombosis	1

	2.1.3. Faktor risiko stroke iskemik	13
	2.1.4. Gambaran klinis stroke iskemik	15
	2.1.5. Diagnosis stroke iskemik	16
	2.1.5.1. Pemeriksaan radiologis	16
	2.1.5.1.1. CT scan	16
	2.1.5.1.2. MRI	16
	2.1.5.2. Pemeriksaan laboratorium	17
	2.2. D-Dimer	18
	2.2.1. Definisi	18
	2.2.2. Struktur dan sintesis D-Dimer	18
	2.2.3. Peran pemeriksaan D-Dimer	20
	2.2.4. Metode pemeriksaan D-dimer	21
	2.2.5. Bahan pemeriksaan D-dimer	22
	2.2.6. Interpretasi hasil tes D-dimer	22
	2.2.7. Faktor interferensi	23
	2.3. Hubungan D-dimer dengan stroke iskemik	23
	2.4. Uji Diagnostik	24
BAB 3	KERANGKA TEORI DAN KONSEP	
	3.1. Kerangka teori	27
	3.2. Kerangka konsep	28
BAB 4	METODE PENELITIAN	
	4.1. Disain penelitian	29
	4.2. Ruang lingkup penelitian	29
	4.3. Tempat dan waktu penelitian	29
	4.4. Populasi dan Sampel	29
	4.5. Variabel dan definisi operasional	31
	4.6. Alur penelitian	32
	4.7. Alat dan bahan penelitian	3
	4.7.1. Alat / instrumen penelitian	32
	4.7.2. Bahan dan reagen penelitian	33
	4.8. Cara kerja	33

4.9.	Prosedur pemeriksaan D-dimer	33
4.10.	Analisis Data	34
4.11.	Etika Penelitian	35
BAB 5.	HASIL PENELITIAN	
5.1.	Karakteristik subjek penelitian	37
5.2.	Gambaran CT scan	38
5.3.	Uji diagnostik kadar D-dimer menurut gambaran CT scan	38
BAB 6.	PEMBAHASAN	
6.1.	Data umum	40
6.2.	Hasil uji diagnostik	41
BAB 7.	SIMPULAN DAN SARAN	
7.1.	Simpulan	44
7.2.	Saran	44
	DAFTAR PUSTAKA	45

DAFTAR SINGKATAN

ADP	Adenosin diphosphate
Apo B	Apolipoprotein B
AT	Arterial thrombosis
AT-III	Antithrombin-III
CRP	C-reaktive protein
DIC	Disseminated intravascular coagulation
DVT	Deep vein thrombosis
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
ET	Endothelin
FDP	Fibrinogen degradation product
FPA	Fibrinopeptida A
FPB	Fibrinopeptida B
HDL-c	High density lipoprotein-c
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
IL-6	Interleukin-6
LA	Latex agglutination
LDL-c	Low density lipoprotein-c
PAI-I	Plasminogen activator inhibitor-I
PE	Pulmonary embolism
SKRT	Survei kesehatan rumah tangga
TNF- α	Tumor necrotic factor- α
TxA2	Tromboksan A2
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
VT	Venous thrombosis
WBA	Whole blood agglutination

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Tahap-tahap pembentukan trombus	12
2. Trombus pada pembuluh darah	13
3. Alur pembentukan <i>cross-linked</i> fibrin	19
4. Skema pembentukan D-dimer	20
5. Tabel uji diagnostik	25

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Distribusi frekuensi jenis kelamin, usia, rerata kadar D-dimer	37
2.	Distribusi frekuensi gambaran CT scan, rerata dan SB kadar D-dimer	38
3.	Tabel uji diagnostik kadar D-dimer dan gambaran CT scan	38

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 : *Ethical clearance*
- Lampiran 2 : *Informed consent*
- Lampiran 3 : Kuesioner penelitian
- Lampiran 4 : Data dasar penelitian
- Lampiran 5 : SPSS hasil penelitian

ABSTRACT

Background : Ischemic stroke is one type of stroke which is caused by thrombus. Early diagnose can reduce morbidity and mortality. CT scan is an objective test for ischemic stroke. CT scan has some limitation such as could not give a good result less than 6 hours onset, expensive, depend on radiologist, radiation side effect and not routine. An alternative diagnostic approach is to measure laboratoric marker, D-dimer, a fibrin degradation product which is used to detect trombotic case and fibrinolysis.

Objective : This study was designed to investigate the diagnostic value of plasma D-dimer in diagnosing ischemic stroke.

Method : Thirty five patients with acute stroke symptoms in Kariadi hospital emergency room between November 2009 and January 2010 had been drawn for plasma blood samples; consecutive sampling and involve inclusion criteria, consist of men and women. CT scan was used as gold standard to diagnose ischemic stroke. The level of plasma D-dimer was measured by latex agglutination method. Statistical analysis was done by two twice two table to determine sensitivity, spesificity, positive predictive value and negative predictive value.

Results : D-dimer had 71,4% of sensitivity, 35,7% of spesificity, 62,5% of positive predictive value and 45,5% of negative predictive value, 1,09 of positive likelihood ratio and 0,82 of negative likelihood ratio by the cut off latex agglutination method, 500 µg/L.

Conclusion : Plasma D-dimer can be considered as a diagnostic test to investigate trombosis in ischemic stroke.

Keywords : Ischemic stroke, D-dimer, CT scan

ABSTRAK

Latar belakang : Stroke iskemik merupakan stroke akibat gangguan vaskular oleh trombus. Diagnosis yang tepat dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas. *CT scan* merupakan pemeriksaan obyektif stroke iskemik, yang keterbatasannya adalah kurang jelas pada onset kurang dari 6 jam, tidak semua rumah sakit memiliki, mahal, ketergantungan pada operator, efek radiasi dan bukan pemeriksaan rutin. Pemeriksaan diagnostik non-invasif dilakukan dengan petanda laboratorik. D-dimer, suatu produk degenerasi fibrin yang menunjukkan adanya trombosis ataupun fibrinolisis.

Tujuan : Mengetahui nilai diagnostik kadar D-dimer plasma pada diagnosis stroke iskemik.

Metode penelitian : Tiga puluh lima penderita stroke akut di IGD RSUP. Dr. Kariadi Semarang selama bulan November 2009 hingga Januari 2010 diambil sampel darah plasmanya secara konsekutif; memenuhi kriteria inklusi, terdiri laki-laki dan perempuan. *CT scan* digunakan sebagai baku emas diagnosis. Kadar D-dimer plasma ditentukan dengan metode *latex agglutination*. Analisis statistik menggunakan tabel 2x2 untuk menentukan sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif.

Hasil : Dengan menggunakan *cut off* metode *latex agglutination* sebesar 500 µg/L didapatkan hasil sensitivitas 71,4 %, spesifisitas 35,7 %, nilai ramal positif 62,5 % dan nilai ramal negatif 45,5 %, *likelihood ratio* positif 1,09 dan *likelihood ratio* negatif 0,82.

Simpulan : Pemeriksaan kadar D-dimer plasma dapat digunakan untuk uji diagnostik (uji saring) terhadap *CT scan* pada diagnosis stroke iskemik.

Kata kunci : Stroke iskemik, D-dimer, *CT scan*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stroke merupakan kegawatan neurologi yang serius, menduduki peringkat tinggi sebagai penyebab kematian. Tahun 2002 di Amerika Serikat, stroke menduduki peringkat ke-3 sebagai penyebab kematian setelah penyakit jantung dan kanker.¹ Sumber terbaru tahun 2006 menyatakan penderita stroke mencapai lebih dari 700.000 orang per tahun dengan 550.000 diantaranya adalah kasus stroke baru.² Beberapa sumber lain memperkirakan terdapat 750.000 kasus stroke setiap tahun, dengan angka kematian mencapai 150.000 orang per tahun.³

Data di Indonesia, mortalitas stroke dari survei rumah tangga adalah 37,3 per 100.000 penduduk.⁴ Selama tahun 1994 – 1995 di RSUP Dr. Sardjito, stroke merupakan penyebab kematian ketiga setelah penyakit keganasan dan kardiovaskular.⁵ Data lain dari bagian Ilmu Penyakit Saraf FKUI-RSCM, dari seluruh pasien yang dirawat selama tahun 2003 di bangsal IRNA B, terdapat 361 pasien stroke iskemik dan 42 pasien (11,6 %) meninggal.^{6,7,8} Terdapat 954 pasien stroke di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama tahun 2008, yang terdiri dari 635 pasien (66,5 %) stroke iskemik, 27 pasien (2,8 %) *transient ischemic attack* (TIA), dan 292 pasien (30,6 %) stroke hemoragik baik yang berupa *intracerebral hemorrhagic* (ICH) ataupun *subarachnoid hemorrhagic* (SAH).⁹

Stroke iskemik disebabkan oleh sumbatan aliran darah yang tiba-tiba pada pembuluh darah otak, menyebabkan iskemi jaringan bagian distal pembuluh darah dan memicu nekrosis bila tidak segera diperbaiki. Penyebab utama stroke iskemik adalah

arteriosklerosis yang mengenai arteri besar dan medium pada leher dan kepala. Trombosis arteri berasal dari hancurnya plak aterosklerotik atau dapat juga berasal dari emboli yang terbentuk di arteri karotis dan aorta asenden. Trombus terbentuk karena beberapa faktor yang meliputi pembuluh darah yang tidak baik, adanya timbunan lemak, kalsium dan faktor pembekuan darah.^{10,11,12,13}

Diagnosis stroke iskemik didasarkan pada riwayat penyakit, anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yang meliputi pemeriksaan radiologis dan laboratoris. Penentuan jenis stroke secara klinis biasanya dilakukan dengan menggunakan beberapa sistem skoring, diantaranya dengan *Siriraj Stroke Score*, tetapi cara tersebut memiliki bias yang sangat tinggi. Diagnosis awal kejadian stroke iskemik saat di UGD memungkinkan dimulainya terapi yang intensif sehingga angka kecacatan, defisit neurologis akibat infark jaringan otak dan angka kematian dapat dikurangi.^{14,15} Mortalitas stroke iskemik berkorelasi dengan luas infark, dimana makin dini diagnosis dan terapi dimulai, prognosisnya makin baik.^{16,17,18}

Pemeriksaan diagnostik obyektif didapatkan dari *Computerized Tomography scanning (CT-scan)*. Menurut penelitian Marks, *CT-scan* digunakan untuk mengetahui adanya lesi infark di otak dan merupakan baku emas untuk diagnosis stroke iskemik karena memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Pemeriksaan ini mempunyai keterbatasan, yaitu tidak dapat memberikan gambaran yang jelas pada onset kurang dari 6 jam, tidak semua rumah sakit memiliki, mahal, ketergantungan pada operator dan ahli radiologi, memiliki efek radiasi dan tidak untuk pemeriksaan rutin skrining stroke iskemik.^{16,17,18,19} Adanya keterbatasan tersebut maka diperlukan suatu petanda lain yang

bersifat non invasif, sensitif, spesifik, memiliki stabilitas tinggi, lebih mudah dan murah untuk mendeteksi adanya trombus, yang merupakan penyebab stroke iskemik.^{20,21}

Tahun 1952, Ferry menjelaskan proses polimerisasi pembentukan fibrin yang merupakan komposisi trombus. Marder (1983) menemukan skema pemecahan fibrin dimana 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 D dan fragmen E. Ikatan dimer antara satu fragmen E dan dua fragmen D inilah yang selanjutnya dikenal dengan nama D-dimer.^{22,23}

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).¹³ Plasmin menyebabkan degradasi fibrin, meningkatkan jumlah produk degradasi fibrin yang terlarut.^{13,24} *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.^{24,25,26} Hasil pemeriksaan kadar D-dimer yang normal mempunyai nilai sensitifitas dan nilai ramal negatif yang tinggi untuk kedua keadaan tersebut.^{27,28}

Indikasi pemeriksaan kadar D-dimer yang selama ini dilakukan adalah : *disseminated intravascular coagulation* (DIC); menyingkirkan *deep vein thrombosis* (DVT), *pulmonary embolism* (PE), *venous thrombosis* (VT) dan *arterial thrombosis* (AT); sebagai pertimbangan pada pemberian terapi antikoagulan untuk pasien trombosis; dan sebagai parameter tambahan untuk penyakit jantung koroner.^{27,28}

Berdasarkan beberapa penelitian terdahulu, ditemukan bahwa kadar D-dimer meningkat pada fase akut stroke. Ada pula yang menyebutkan bahwa kadar D-dimer plasma (bersama dengan tekanan darah arteri rata-rata) merupakan prediktor independen perkembangan stroke iskemik. Penelitian Kosinski menemukan bahwa kadar D-dimer berkorelasi negatif dengan durasi gejala stroke iskemik.²⁹

D-dimer diperkirakan dapat menurunkan jumlah pemeriksaan stroke iskemik dengan *CT scan* atau pencitraan yang lain sehingga menurunkan biaya perawatan. D-dimer juga digunakan untuk diagnosis, prediktor perkembangan, stratifikasi risiko, prognosis dan pemantauan terapi penderita stroke iskemik dengan obat-obat antikoagulan dan trombolisis.^{27,28,29}

Pemeriksaan D-dimer saat ini dilakukan dengan metode *latex enhance turbidimetric test*. Metode ini merupakan modifikasi dari metode *latex agglutination* (LA) konvensional; dan memiliki sensitivitas serta spesifisitas yang sangat baik untuk mendeteksi kadar D-dimer.³⁰ Nilai *cut off* D-dimer dengan metode ini adalah 500 µg/L.³¹

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui nilai diagnostik pemeriksaan kadar D-dimer plasma terhadap *CT scan* sebagai baku emas dalam mendiagnosis stroke iskemik. Uji diagnostik yang dilakukan akan mendapatkan hasil berupa sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif, nilai ramal negatif dan *likelihood ratio*.

1.2. Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan uraian di atas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

Berapakah nilai diagnostik pemeriksaan kadar D-dimer terhadap *CT scan* pada diagnosis stroke iskemik ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menentukan nilai diagnostik pemeriksaan kadar D-dimer pada diagnosis stroke iskemik.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur sensitivitas pemeriksaan D-dimer terhadap *CT scan*
2. Mengukur spesifisitas pemeriksaan D-dimer terhadap *CT scan*
3. Menentukan nilai ramal positif pemeriksaan D-dimer terhadap *CT scan*
4. Menentukan nilai ramal negatif pemeriksaan D-dimer terhadap *CT scan*
5. Menentukan *likelihood ratio* pemeriksaan kadar D-dimer

1.4. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi :

1. Klinisi tentang pemeriksaan non invasif yang lebih mudah dan murah untuk diagnosis stroke iskemik sehingga dapat dilakukan penanganan yang cepat dan tepat untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas.
2. Dapat dipergunakan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.5. Originalitas Penelitian

No	Peneliti dan Judul Penelitian	Jumlah Kasus	Tujuan dan Hasil Penelitian
1	Mark Barber, et al. D-dimer Predicts Early Clinical Progression in Ischemic Stroke Confirmation Using Routine Clinical Assays (Stroke. 2006;37:1113-5) ²⁷	219	<ul style="list-style-type: none"> - Kadar D-dimer plasma sebagai prediktor independen stroke iskemik diukur dengan 3 alat assay laboratorium komersial - Terdapat korelasi kuat antara hasil D-dimer yang diukur dengan Biopool AB, MDA dan VIDAS; koefisien korelasi $r = 0,91$ hingga $0,94$, $P < 0,001$ - Pada analisis regresi logistik binary, D-dimer yang diukur dengan 3 alat, dinyatakan sebagai prediktor independen stroke (OR 1.87 – 2.45, $P < 0,001$)
2	Ann Smith, et al. Which Hemostatic Markers Add to the Predictive Value of Conventional Risk Factors for Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke? The Caerphilly Study (Circulation.2005;112:3080-7) ³²	2398	<ul style="list-style-type: none"> - Menguji petanda hemostatik sebagai faktor risiko independen pada penyakit koroner dan stroke iskemik - Fibrinogen, D-dimer, aktifitas PAI-1 dan faktor VIIc memiliki potensi peningkatan dalam memprediksi penyakit koroner / stroke iskemik pada pria paruh baya
3	Christoph M. Kosinski, et al. Do Normal D-dimer Levels Reliably Exclude Cerebral Sinus Thrombosis? (Stroke. 2004;35:2820-5) ²⁹	343	<ul style="list-style-type: none"> - Meyelidiki apakah D-dimer sensitif untuk menyingkirkan diagnosis Cerebral Sinus Thrombosis (CST)? - Pengukuran D-dimer berguna pada pasien dengan kecurigaan CST - D-dimer berkorelasi negatif terhadap durasi dari gejala
4	Robert Côté et al. Hemostatic Markers in Patients at Risk of Cerebral Ischemia. (Stroke 2000;31;1856-62) ³³	304	<ul style="list-style-type: none"> - Meneliti peningkatan petanda hemostasis pada gangguan neurologis dan adanya peningkatan risiko kejadian iskemik - D-dimer bersama protrombin fragmen, fibrinopolipeptida A dan PAI-1 merupakan prediktor waktu kejadian iskemia otak dan jantung (RR: 1.46; 95% CI, 1.18 - 1.81)
5	Sabine Eichinger et al. D-Dimer Levels and Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. (JAMA.2003;290(8):1071-4) ³⁴	610	<ul style="list-style-type: none"> - Menyelidiki hubungan antara risiko kekambuhan venous tromboemboli dan kadar D-dimer - Terdapat peningkatan kadar D-dimer yang bermakna pada pasien yang alami kekambuhan
6	Komarov AL et al. D-dimer & platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease (Eur Heart J,2002;23:1309-16) ³⁵	123	<ul style="list-style-type: none"> - Meneliti frekuensi kejadian trombosis arteri pada pasien dengan penyakit penyumbatan ateri perifer dengan follow up 3 - 5 tahun - Kejadian trombosis meningkat secara bermakna pada kenaikan kadar D-dimer (RR: 14.1; 95% CI 1.7 - 15.8; $p < 0,05$)

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya dimana pada penelitian ini populasi penelitian adalah semua pasien dengan gejala klinis stroke akut, sedangkan pada penelitian sebelumnya hanya dilakukan pada pasien yang sudah jelas mengalami stroke iskemik.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Stroke iskemik

2.1.1. Definisi

Stroke iskemik didefinisikan sebagai sekumpulan tanda klinik yang berkembang oleh sebab vaskular. Gejala ini berlangsung 24 jam atau lebih; pada umumnya terjadi akibat berkurangnya aliran darah ke otak, yang menyebabkan cacat atau kematian.^{14,36,37} Stroke jenis ini memiliki ciri khas onset defisit neurologis setempat yang tiba-tiba. Beberapa pasien mengalami perkembangan gejala yang bertahap. Defisit neurologis yang lazim ditemukan meliputi dysphasia, dysarthria, hemianopia, hemiparesis, ataxia, dan *sensory loss*. Gejala dan tandanya biasanya satu sisi (*unilateral*).³⁸

Stroke iskemik juga disebabkan karena ateroma dan komplikasinya. Arteriosklerosis merupakan penyebab stroke iskemik, biasanya berupa tromboemboli, sedangkan penyebab lainnya antara lain *cardioembolism*, stenosis arteri karotis dan gangguan vaskular lain.³⁸

2.1.2. Patofisiologi

Arteriosklerosis merupakan suatu keadaan dimana *fatty plaque* terbentuk pada arteri berukuran besar dan sedang sebagai akibat dari deposisi kolesterol, lipid dan sisa sel. Plak dalam arteri yang menuju ke otak menjadi makin padat sehingga aliran darahnya menjadi sangat terbatas. Dapat juga terjadi pembentukan trombus / emboli di

tempat lain yang kemudian terlepas dan bergerak menuju ke pembuluh darah yang menuju otak. Kondisi tersebut akan menyebabkan jaringan otak mengalami iskemia. Bila berlanjut, maka jaringan otak akan mengalami kematian (infark).^{38,39}

Iskemia jaringan otak biasanya disebabkan oklusi mendadak pada arteri di daerah otak (biasanya arteri vertebrobasilar) bila ada ruptur *plaque* yang kemudian akan mengaktivasi sistem pembekuan. Interaksi antara ateroma dengan bekuan akan mengisi lumen arteri sehingga aliran darah mendadak tertutup.^{39,40}

Aterosklerosis berhubungan erat dengan banyak faktor risiko, seperti hipertensi, obesitas, merokok, diabetes mellitus, usia dan kadar kolesterol yang tinggi.⁴¹

2.1.2.1. Aterosklerosis

Dalam patofisiologi aterosklerosis, terjadi proses inflamasi sejak terbentuknya lesi awal yang disebut *fatty streak*. *Fatty streak* mengandung makrofag (berasal dari monosit) dan limfosit T. *Fatty streak* sering terjadi pada orang-orang muda, tidak disertai gejala klinis dan dapat berkembang menjadi ateroma atau hilang dengan sendirinya.^{42,43}

Lesi aterosklerotik (ateroma) terdiri dari sel-sel, elemen jaringan ikat, lipid dan debris. Ateroma diawali oleh *fatty streak*, akumulasi sel-sel (makrofag, bersama dengan sel T) yang terbungkus lemak di bagian bawah endotelium.⁴³ Aterosklerosis biasanya terjadi pada arteri-arteri dengan aliran dan tekanan yang tinggi, seperti jantung, otak, ginjal dan aorta, khususnya pada percabangan arteri. Ini disebabkan karena area tersebut sering terdapat gangguan aliran darah, sehingga mengurangi aktivitas molekul ateroprotektif endotel seperti nitrit oksida (NO) dan menyebabkan ekspresi *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1).^{42,44}

Menurut teori *response to injury*, permukaan sel endotel akan mengalami mikrolesi yang berulang atau dapat juga terjadi makrolesi karena perubahan dinamik gaya gesek pulsatil atau proses stres oksidatif lainnya. Sel endotel akan memberikan respon imunologik untuk mengatasi secara berkesinambungan.⁴⁵

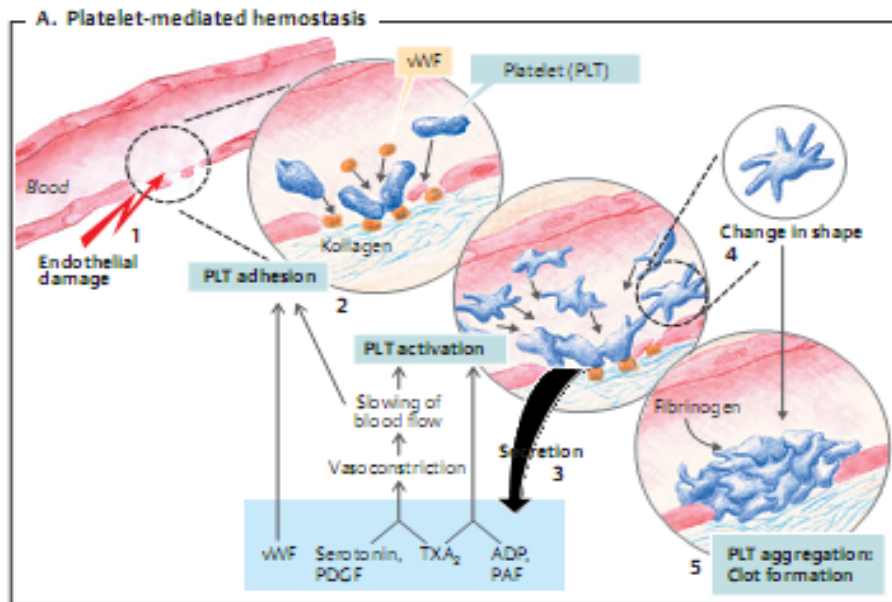
Sel endotel normal tidak mengikat leukosit.⁴² Adanya rangsangan proinflamasi, termasuk diet tinggi lemak jenuh, hiperkolesterolemia, obesitas, hiperglikemi, diabetes melitus, hipertensi dan merokok, memicu ekspresi molekul adhesi endotel seperti VCAM-1, *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). *P-selectin* akan mengadhesi limfosit dan monosit dalam sirkulasi sehingga terjadi disfungsi endotel, yang merupakan kelainan sistemik dan proses awal terjadinya arterosklerosis.^{42,46} Ciri khas disfungsi endotel adalah adanya ketidakseimbangan antara faktor-faktor vasodilatasi dan vasokonstriksi yang tergantung endotel sama halnya dengan faktor antitrombosis dan protrombosis.⁴⁶ Disfungsi endotel ini merupakan salah satu faktor yang memicu terjadinya trombosis.

Pada disfungsi endotel dan arterosklerosis terjadi inflamasi disertai adanya tanda inflamasi antara lain IL-6, TNF- α , PAI-1 dan pada orang dengan obesitas dapat terjadi resistensi insulin dan hipertensi. Terjadi kenaikan IL-6, TNF- α , LDL-C serta penurunan HDL-C dan adiponektin. Inflamasi ini dapat menstimulasi hati untuk mengeluarkan fibrinogen dan CRP, Apo B, trigliserida menimbulkan ateroma yang dengan aktivasi trombosit dapat terjadi keadaan "*prothrombotic state*" hingga menimbulkan thrombus.^{40,42,43}

2.1.2.2. Trombosis

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. Trombosis arteri banyak terjadi di daerah percabangan karena ada perubahan aliran darah sehingga mudah terjadi kerusakan endotel. Hilangnya sifat non-trombogenik menyebabkan aktivasi trombosit dan sistem pembekuan darah yang menghasilkan trombus. Trombus arteri biasanya berupa *white thrombus* yang terutama terdiri dari trombosit. Faktor risiko trombosis arteri adalah berbagai kondisi yang menyebabkan kerusakan endotel atau adanya kelainan trombosit. Bila ada kerusakan endotel, jaringan subendotel akan terpapar dan menyebabkan sistem pembekuan darah diaktifkan. Trombosit melekat pada jaringan subendotel terutama serat kolagen dan membran basalis. Adhesi trombosit sangat tergantung pada protein plasma yang disebut faktor von Willebrand's (vWF) yang disintesis oleh endotel dan megakariosit. Faktor ini berperan sebagai perantara trombosit dan jaringan subendotel.^{28,46}

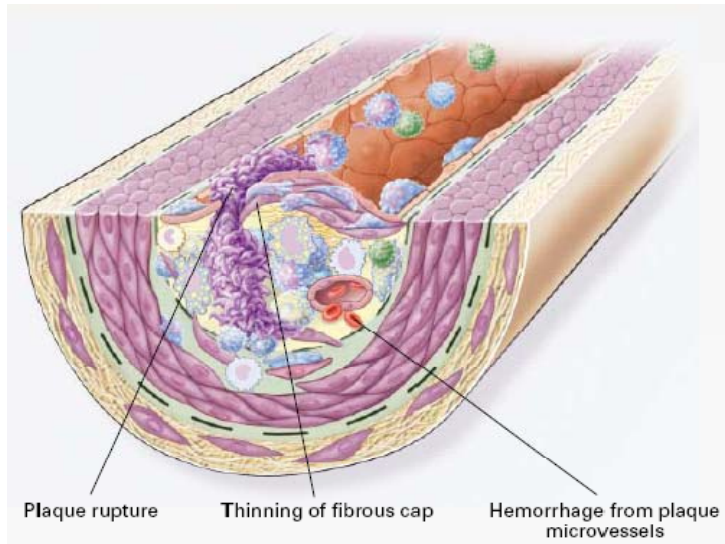
Trombosit melepas *adenosin diphosphate* (ADP) dari granula padat dan menghasilkan tromboksan A₂ (TxA₂). Zat tersebut merangsang trombosit lain yang masih beredar untuk berubah bentuk dan kemudian saling melekat (agregasi). Trombosit yang beragregasi akan melepaskan lagi ADP dan TxA₂ yang akan merangsang agregasi lebih lanjut.^{40,46}



Gambar 1. Tahap-tahap pembentukan trombus
(Dikutip sesuai aslinya dari Despopoulos⁴⁷)

Dalam proses pembentukan trombus, fibrinogen akan berikatan dengan trombosit yang beragregasi dengan perantara GP IIb/IIIa, yaitu suatu senyawa glikoprotein yang berfungsi untuk menghubungkan antara trombosit dan fibrinogen yang akan menjadi benang-benang fibrin (*fibrin mesh*) oleh pengaruh trombin sehingga terbentuklah trombus.^{40,46}

Trombosis dibedakan menurut patofisiologi penyakit yang terdiri dari kelainan bawaan dan kelainan didapat. Kelainan bawaan disebabkan oleh adanya kekurangan AT-III, defisiensi protein S, dan C, defisiensi faktor XII, gangguan fibrinolisis, homosisteinemia. Sedangkan kelainan yang didapat oleh karena adanya kelainan endotel vaskuler, kelainan reologi, kelainan trombosit, gangguan koagulasi dan fibrinolisis.⁴⁶



Gambar 2. Trombus pada pembuluh darah
(Dikutip sesuai aslinya dari Ross ⁴⁸)

2.1.3. Faktor risiko stroke iskemik

Stroke dapat dicegah dengan memanipulasi faktor – faktor risikonya.³⁶ Faktor risiko stroke ada yang tidak dapat diubah, tetapi ada pula yang dapat dimodifikasi dengan perubahan gaya hidup atau secara medik. Menurut Sacco 1997, Goldstein 2001, faktor – faktor risiko pada stroke adalah sebagai berikut :

1. Hipertensi

Hipertensi merupakan faktor risiko mayor yang dapat diobati. Insidensi stroke bertambah dengan meningkatnya tekanan darah dan berkurang bila tekanan darah dapat dipertahankan di bawah 140/90 mmHg, baik pada stroke iskemik, perdarahan intra-kranial maupun perdarahan subarahnoid.^{14,36}

2. Penyakit jantung

Meliputi penyakit jantung koroner, kongestif, hipertrofi ventrikel kiri, aritmia jantung dan atrium fibrilasi merupakan faktor risiko stroke.^{14,36}

3. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus adalah faktor risiko stroke iskemik. Risiko pada wanita lebih besar daripada pria. Bila disertai hipertensi, risiko menjadi lebih besar.^{14,36}

4. Viskositas darah

Meningkatnya viskositas darah baik karena meningkatnya hematokrit maupun fibrinogen akan meningkatkan risiko stroke.^{14,36}

5. Pernah stroke sebelumnya atau TIA (*Transient Ischemic Attack*)

50 % stroke terjadi pada penderita yang sebelumnya pernah stroke atau TIA. Beberapa laporan menyatakan bahwa 1/3 penderita TIA kemungkinan akan mengalami TIA ulang, 1/3 tanpa gejala lanjutan dan 1/3 akan mengalami stroke.^{14,36}

6. Peningkatan kadar lemak darah

Ada hubungan positif antara meningkatnya kadar lipid plasma dan lipoprotein dengan arterosklerosis serebrovaskular; ada hubungan positif antara kadar kolesterol total dan trigliserida dengan risiko stroke; dan ada hubungan negatif antara meningkatnya HDL dengan risiko stroke.^{14,36}

7. Merokok

Risiko stroke meningkat sebanding dengan banyaknya jumlah rokok yang dihisap per hari.³⁶

8. Obesitas

Sering berhubungan dengan hipertensi dan gangguan toleransi glukosa. Obesitas tanpa hipertensi dan DM bukan merupakan faktor risiko stroke yang bermakna.¹⁴

9. Kurang aktivitas fisik / olah raga

Aktivitas fisik yang kurang memudahkan terjadinya penimbunan lemak. Timbunan lemak yang berlebihan akan menyebabkan resistensi insulin sehingga akan menjadi diabetes dan disfungsi endotel.¹⁴

10. Usia tua

Usia berpengaruh pada elastisitas pembuluh darah. Makin tua usia, pembuluh darah makin tidak elastis. Apabila pembuluh darah kehilangan elastisitasnya, akan lebih mudah mengalami aterosklerosis.¹⁴

11. Jenis kelamin (pria > wanita)¹⁴

12. Ras (kulit hitam > kulit putih)¹⁴

2.1.4. Gambaran klinis stroke iskemik

Stroke iskemik merupakan penyakit yang progresif dengan berbagai macam tampilan klinis, dari yang ringan hingga yang berat. Gambaran klinis stroke iskemik dapat berupa kelemahan anggota tubuh (jarang pada kedua sisi), hiperrefleksia anggota tubuh, kelemahan otot-otot wajah, *dysarthria*, *dysfagia*, peningkatan reflex muntah, *diplopia*, *nystagmus*, kelemahan otot mata, dan penurunan kesadaran.³⁹

2.1.5. Diagnosis stroke iskemik

Untuk mendiagnosis kasus stroke, idealnya ditentukan dengan 2 alur yang sejalan yaitu berdasarkan observasi klinis dari karakteristik sindroma / kumpulan gejala dan perjalanan penyakit; serta karakteristik patofisiologi dan mekanisme penyakit yang dikonfirmasi dengan data – data patologis, laboratoris, elektrofisiologi, genetik, atau radiologis.¹⁵

2.1.5.1. Pemeriksaan radiologis

2.1.5.1.1. CT-scan

CT-scan merupakan alat pencitraan yang dipakai pada kasus-kasus emergensi seperti emboli paru, diseksi aorta, akut abdomen, semua jenis trauma dan menentukan tingkatan dalam stroke. Pada kasus stroke, *CT-scan* dapat menentukan dan memisahkan antara jaringan otak yang infark dan daerah penumbra. Selain itu, alat ini bagus juga untuk menilai kalsifikasi jaringan. Berdasarkan beberapa studi terakhir, *CT-scan* dapat mendeteksi lebih dari 90 % kasus stroke iskemik, dan menjadi baku emas dalam diagnosis stroke.^{29,49,50}

2.1.5.1.2. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)

Secara umum lebih sensitif dibandingkan *CT-scan*. MRI juga dapat digunakan pada kompresi spinal. Kelemahan alat ini adalah tidak dapat mendeteksi adanya emboli paru, udara bebas dalam peritoneum dan fraktur. Kelemahan lainnya adalah prosedur pemeriksaan yang lebih rumit dan lebih lama, hanya sedikit sekali rumah sakit yang mempunyai, harga pemeriksaan yang sangat mahal serta tidak dapat dipakai pada pasien yang memakai alat *pacemaker* jantung dan alat bantu pendengaran^{49,50}

2.1.5.2. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan pada stroke akut meliputi beberapa parameter yaitu hematologi lengkap, kadar gula darah, elektrolit, ureum, kreatinin, profil

lipid, enzim jantung, analisis gas darah, *protrombin time* (PT) dan *activated thromboplastin time* (aPTT), kadar fibrinogen serta D-dimer.^{38,46,51}

Hematologi lengkap memberikan data tentang kadar hemoglobin, hematokrit, jumlah eritrosit, leukosit dan trombosit serta morfologi sel darah. Polisitemia vera dan trombositemia esensial merupakan kelainan darah yang dapat menyebabkan stroke. Polisitemia, nilai hematokrit yang tinggi sebabkan hiperviskositas dan mempengaruhi darah otak. Trombositemia meningkatkan kemungkinan terjadinya agregasi dan terbentuknya trombus. Kadar glukosa darah untuk mendeteksi adanya hipoglikemia dan hiperglikemia dimana dapat dijumpai gejala neurologis. Pemeriksaan elektrolit bertujuan mendeteksi gangguan natrium, kalium, kalsium, fosfat dan magnesium yang semuanya dapat menyebabkan depresi susunan saraf pusat. Analisis gas darah perlu dilakukan untuk mendeteksi penyebab metabolik, hipoksia dan hiperkapnia. Profil lipid dan enzim jantung untuk menilai faktor risiko stroke. PT dan aPTT untuk menilai aktivitas koagulasi serta monitoring terapi. Sedangkan D-dimer diperiksa untuk mengetahui aktivitas fibrinolisis.^{46,51}

2.2. D-dimer

2.2.1. 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.⁴⁶

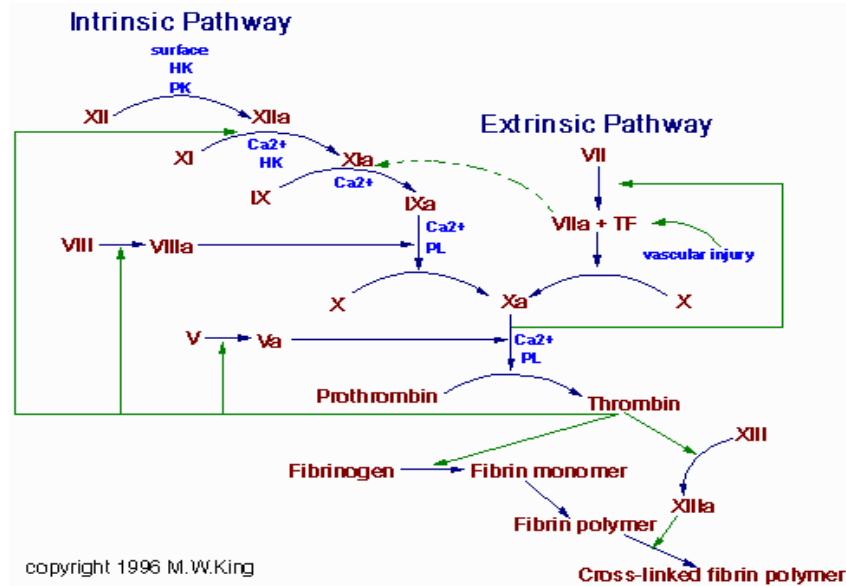
2.2.2. Struktur dan sintesis D-dimer

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.^{28,46,52}

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.^{25,27,28,46,52}

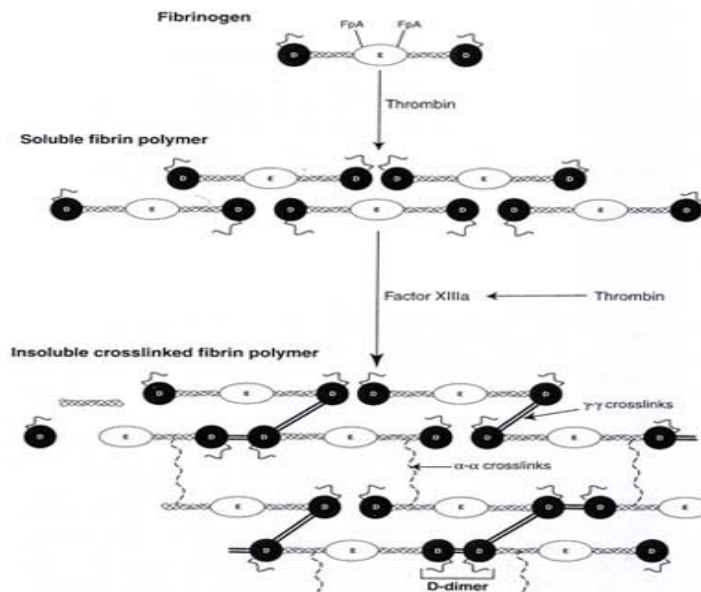
Trombin menyebabkan aktivasi faktor XIII menjadi XIIIa yang berperan sebagai transamidinase. Faktor XIIIa menyebabkan ikatan silang (*cross-linked*) fibrin monomer yang saling berdekatan dengan membentuk ikatan kovalen yang stabil (*fibrin Mesh*). Rantai α dan γ berperan dalam pembentukan *unsoluble fibrin* yang stabil.^{25,27,46,53}

Plasminogen yang secara normal terdapat dalam plasma akan diserap oleh fibrin. Saat di dalam fibrin, plasminogen diubah oleh *tissue-plasminogen activator* (tPA) menjadi plasmin.^{46,53}



Gambar 3. Alur pembentukan *cross-linked* fibrin (Dikutip dari : King⁵⁴)

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 *insoluble fibrin*, maka akan meningkatkan jumlah produk degradasi fibrin yang terlarut.^{13,24} *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.^{24,25,26}



Gambar 4. Skema pembentukan D-dimer
(Dikutip dari : Adam⁵⁵)

2.2.3. Peran pemeriksaan D-dimer

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.^{27,28,46}

Indikasi pemeriksaan D-dimer yaitu *disseminated intravascular coagulation* (DIC), *deep vein thrombosis* (DVT), *pulmonary embolism* (PE), *venous* dan *arterial thrombosis* (VT dan AT), terapi antikoagulan dan trombolitik serta sebagai parameter tambahan pada penyakit jantung koroner.^{22,27,28,46}

2.2.4. 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).^{28,56}

Metode ELISA dianjurkan untuk dipakai sebagai baku emas pemeriksaan. Sensitivitas dan nilai ramal negatif untuk D-dimer berkisar 90 %.⁵⁷ 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.^{30,57}

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.³⁰ *Latex agglutination* yang dimodifikasi dengan menggunakan *analyzer otomatis* dapat dipakai untuk mengukur D-dimer secara kuantitatif dengan menilai sensitivitas 98 – 100 %.⁵⁶ 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.³⁰

2.2.5. Bahan Pemeriksaan D-dimer

Sampel darah vena yang dimasukkan 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.⁵⁸

2.2.6. Interpretasi hasil tes D-dimer

Hasil pemeriksaan kadar D-dimer secara kuantitatif dinyatakan dalam satuan µg/L. Nilai *cut off* D-dimer dengan metode *latex agglutination* adalah 500 µg/L.³¹ 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.^{30,31}

2.2.7. Faktor interferensi^{30,31,58}

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
7. Penundaan pemeriksaan setelah beberapa hari

2.3. Hubungan D-dimer dengan stroke iskemik

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar D-dimer meningkat pada fase akut stroke iskemik.²⁸ Stroke iskemik disebabkan oleh adanya sumbatan trombus atau embolus pada vaskular otak. Trombus tersusun oleh fibrin bersama dengan trombosit, GP Ib, GP IIb/IIIa, faktor von Willebrand dan faktor jaringan (kolagen). Adanya trombus yang menyumbat aliran darah membuat tubuh akan melakukan homeostasis untuk menghancurkan trombus tersebut. D-dimer merupakan hasil akhir pemecahan fibrin oleh plasmin. Jadi pemeriksaan D-dimer akan sangat bermanfaat baik secara langsung ataupun tidak langsung untuk mengetahui adanya pembentukan maupun pemecahan trombus. Hanya saja kelemahan dari D-dimer ini adalah tidak dapat menunjukkan lokasi terjadinya trombus.

Pada penelitian Smith, ditemukan bahwa fibrinogen, D-dimer, aktifitas PAI-1 dan faktor VIIa memiliki potensi peningkatan dalam memprediksi penyakit koroner / stroke iskemik pada pria paruh baya. Barber dalam penelitiannya menyatakan bahwa Kadar D-dimer plasma yang diukur dengan 3 alat *assay* laboratorium komersial dapat digunakan sebagai prediktor independen stroke iskemik.²⁷ Dari hasil-hasil penelitian tadi, sebagian besar menyiratkan D-dimer dapat menjadi suatu petanda trombosis pada manusia

2.4. Uji Diagnostik⁵⁹

Uji diagnostik merupakan suatu uji penelitian yang bertujuan yaitu untuk menegakkan diagnosis atau menyingkirkan penyakit, untuk skrining, pengobatan pasien

dan untuk studi epidemiologi. Uji diagnostik baru harus memberi manfaat yang lebih dibanding uji yang sudah ada, meliputi beberapa hal yaitu :^{59,60,61}

1. nilai diagnostik tidak jauh berbeda dengan uji diagnostik standar
2. memberi kenyamanan bagi pasien (tidak invasif)
3. lebih mudah atau sederhana
4. lebih murah atau dapat mendiagnosis pada fase lebih dini

Struktur uji diagnostik memiliki variabel prediktor yaitu hasil uji diagnostik dan variabel hasil akhir atau *outcome* yaitu sakit tidaknya seorang pasien yang ditentukan oleh pemeriksaan dengan baku emas. Apabila hasil uji merupakan variabel berskala numerik, maka harus dibuat titik potong (*cut off point*) untuk menentukan apakah hasil tersebut normal atau abnormal.^{59,60,61}

Hasil pengukuran pada uji ini dapat dinyatakan dalam berbagai skala yaitu skala dikotom (skala nominal yang mempunyai 2 nilai, positif dan negatif), skala ordinal (hasil pemeriksaan bertingkat atau semi-kuantitatif) dan skala numerik (dinyatakan dalam angka atau kuantitatif). Karena uji diagnostik selalu berbentuk tabel 2 x 2, maka berbagai skala tersebut (ordinal dan numerik) harus diubah ke dalam skala nominal dikotom yaitu normal-abnormal, positif-negatif dengan menggunakan titik potong (*cut off point*) tertentu.^{59,60}

Baku emas atau *gold standard* adalah standar untuk pembuktian ada atau tidaknya penyakit pada pasien, dan merupakan sarana diagnostik terbaik yang ada. Baku emas yang ideal selalu memberikan hasil positif pada semua subjek dengan penyakit dan hasil negatif pada semua subjek sehat. Dalam praktek hanya sedikit baku emas yang ideal, sehingga kita sering memakai uji diagnostik terbaik yang ada sebagai baku emas.

Kata terbaik memiliki makna bahwa uji diagnostik tersebut mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.^{59,60}

		Condition (as determined by " <u>Gold standard</u> ")		
		Positive	Negative	
Test outcome	Positive	True Positive	False Positive (Type I error, P-value)	→ Positive predictive value
	Negative	False Negative (Type II error)	True Negative	→ Negative predictive value
		↓ Sensitivity	↓ Specificity	

Gambar 5. Tabel uji diagnostik
(Dikutip dari : Altman⁶⁰)

Hasil uji diagnostik disajikan dalam tabel 2 x 2. Hasil positif benar dimasukkan dalam sel a, hasil positif semu dalam sel b, hasil negatif semu dalam sel c, dan hasil negatif benar dalam sel d. Dari hasil tersebut dihitung nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif, nilai ramal negatif dan *likelihood ratio* dengan rumus sebagai berikut :⁵⁹⁻⁶²

- Sensitivitas = $a : (a + c)$
- Spesifisitas = $d : (b + d)$
- Nilai ramal positif = $a : (a + b)$
- Nilai ramal negatif = $d : (c + d)$
- *Likelihood ratio* positif = sensitivitas : (1 – spesifisitas) = $a/(a+c) : b/(b+d)$
- *Likelihood ratio* negatif = (1 – sensitivitas) : spesifisitas = $c/(a+c) : d/(b+d)$

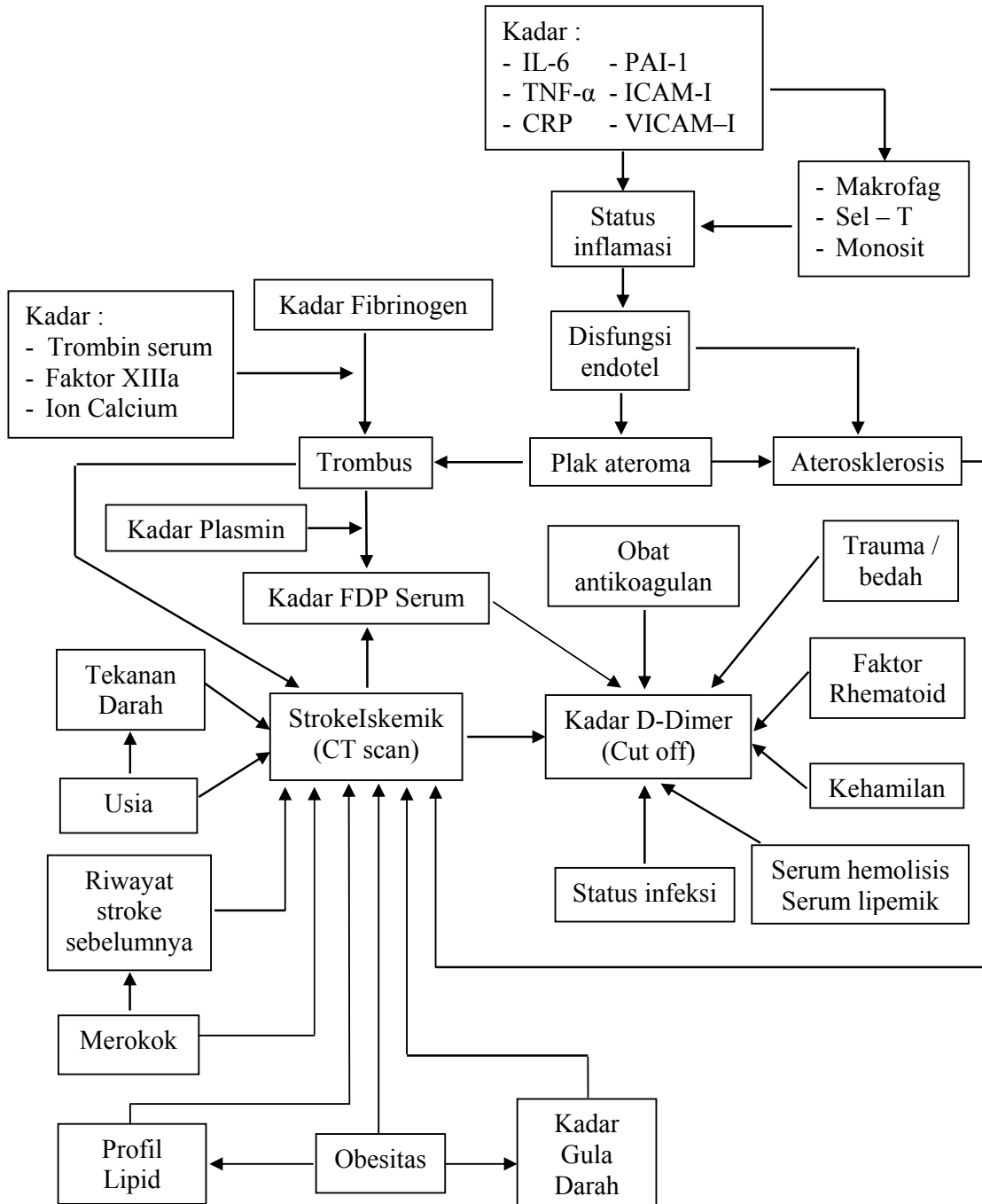
Sensitivitas merupakan tolok ukur kemampuan alat diagnostik untuk mendeteksi penyakit. Spesifisitas menunjukkan kemampuan alat diagnostik untuk

menentukan bahwa subjek tidak sakit. Nilai ramal positif adalah probabilitas seseorang menderita penyakit apabila uji diagnosisnya positif. Nilai ramal negatif adalah probabilitas seseorang tidak menderita penyakit apabila hasil ujinya negatif. *Likelihood ratio positif* adalah perbandingan antara proporsi subjek yang sakit yang memberi hasil uji positif dengan proporsi subjek sehat yang memberi hasil uji positif. Sedangkan *likelihood ratio negatif* adalah perbandingan antara proporsi subjek yang sakit yang memberi hasil uji negatif dengan subjek sehat yang memberi hasil uji negatif.^{59,62}

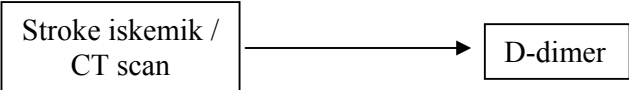
BAB 3

KERANGKA TEORI DAN KONSEP

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Disain Penelitian

Disain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah uji diagnostik.

4.2. Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup bidang ilmu yang diteliti adalah bidang ilmu penyakit saraf dan ilmu patologi klinik dengan titik berat pada cabang ilmu hematologi koagulasi.

4.3. Tempat dan Waktu Penelitian

Tempat penelitian adalah Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSUP. Dr. Kariadi Semarang. Pemeriksaan laboratorium dilakukan di laboratorium RSUP. Dr. Kariadi Semarang. Waktu penelitian adalah bulan November 2009 hingga Januari 2010.

4.4. Populasi dan Sampel

Populasi penelitian :

Populasi penelitian ini adalah pasien dengan gejala klinik stroke akut yang datang di instalasi gawat darurat RSUP. Dr. Kariadi Semarang dengan kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut :

Kriteria inklusi :

1. Pasien dengan gejala klinis stroke hingga hari ke-7 sejak onset

2. Tidak sedang mendapat terapi antikoagulan / trombolisis
3. Tidak mengalami trauma atau pasca operasi bedah mayor
4. Tidak sedang mengalami penyakit jantung
5. Tidak mengalami arthritis reumatik
6. Tidak sedang mengalami infeksi / sepsis
7. Tidak sedang hamil bagi perempuan
8. Bersedia ikut serta dalam penelitian ini

Kriteria eksklusi :

1. Sampel darah hemolisis
2. Sampel darah lipemik

Pengambilan sampel :

Pengambilan sampel secara konsekutif

Besar sampel :

Untuk uji diagnostik digunakan rumus besar sampel tunggal : ⁶³

$$n = Z^2 \frac{PQ}{d}$$

P = proporsi penyakit atau keadaan yang dicari

Karena proporsi sebelumnya tidak diketahui, maka digunakan P = 0,50

d = tingkat ketepatan absolute yang dikehendaki (ditetapkan oleh peneliti)

$$d = 15 \%$$

$$Z\alpha = 1,645 \text{ (tingkat kesalahan } 0,05)$$

Jadi ukuran sampel penelitian adalah :

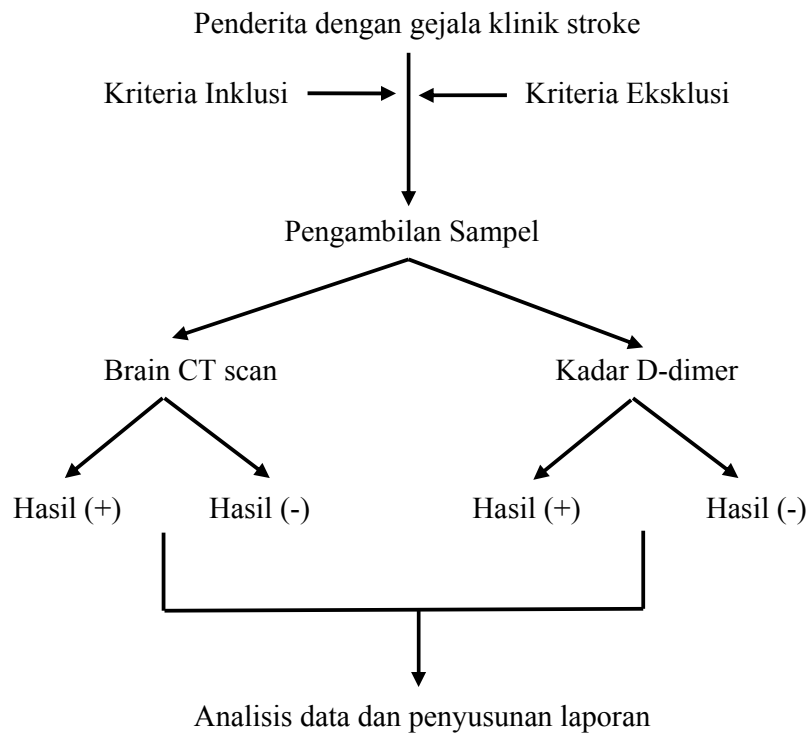
$$Z\alpha = 1,645 \rightarrow n = \frac{1,645^2 \times 0,50 \times (1 - 0,50)}{(0,15)^2} = 30,25$$

Dengan memperhitungkan faktor drop out sebesar 10 %, maka didapatkan besar sampel penelitian adalah : $31 + 3,1 = 34,1$ yang dibulatkan menjadi 35

4.5. Variabel dan Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi	Skala
1	Stroke iskemik	adalah sekumpulan tanda klinik yang berkembang oleh sebab vaskular, berlangsung 24 jam atau lebih dengan tanda defisit neurologis yang <i>unilateral</i> . - Hasil (+) : bila ditemukan lesi hipodens atau gambaran infark pada jaringan otak pada CT scan - Hasil (-) : bila tidak terdapat gambaran infark atau gambaran kelainan otak yang lainnya pada CT scan	Nominal
2	Kadar D-Dimer	adalah konsentrasi D-Dimer dalam plasma yang diukur menggunakan metode <i>Latex enhance turbidimetric test</i> dengan <i>coagulometer Sysmex CA-1500</i> . Satuan untuk kadar D-dimer adalah $\mu\text{g/L}$ - Hasil (+) : bila kadar D-dimer plasma di atas atau sama dengan $500 \mu\text{g/L}$ - Hasil (-) : bila kadar D-dimer plasma di bawah nilai $500 \mu\text{g/L}$	Nominal

4.6. ALUR PENELITIAN



4.7. Alat dan bahan penelitian

4.7.1. Alat / instrumen penelitian

1. Spuit 3 cc / Venoject
2. *Vacutainer tube* Na citras 3,2 %
3. Torniquete
4. Pemeriksaan kadar D-dimer : Coagulometer Sysmex CA-1500
5. Sarung tangan karet

4.7.2. Bahan dan reagen penelitian

1. Reagen untuk pemeriksaan kadar D-dimer, terdiri dari *D-Dimer Innovance Reagen*, *D-Dimer Innovance Accelerator*, dan *D-Dimer Innovance Reconstitution Medium*
2. *Coagulometer Sysmex CA-1500*

4.8. Cara kerja

1. Data penderita dikumpulkan dari catatan medik dan anamnesis. Pengumpulan data dimulai dari pengumpulan data penderita dengan gejala klinik stroke akut yang masuk ke instalasi gawat darurat
2. Dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pengambilan sampel darah sebelum dilakukan *CT scan*.
3. Darah diambil dari vena mediana cubiti sebanyak 3 cc dan dimasukkan ke dalam tabung vakum berisi natrium citras 3,2 %
4. Sampel darah yang didapat akan diperiksa kadar D-dimer dengan teknik *Latex enhance turbidimetric test* dengan satuan $\mu\text{g} / \text{L}$.
5. Bila hasil *CT scan* didapatkan lesi atau gambaran infark pada jaringan otak, maka dianggap menderita stroke iskemik, sedangkan bila hasil *CT scan* tidak didapatkan lesi infark, maka dianggap bukan stroke iskemik
6. Dilakukan pengolahan data dan uji diagnostik dari hasil yang didapatkan

4.9. Prosedur Pemeriksaan D-dimer

1. Tidak ada persiapan khusus untuk pemeriksaan D-dimer

2. Spesimen yang digunakan adalah plasma darah dengan antikoagulan natrium citras 3,2 %
3. Siapkan seluruh reagen, standar kerja dan specimen.
4. Darah dihomogenkan, disentrifugasi 3000 rpm selama 5 menit.
5. Diambil supernatannya dan disimpan di suhu $< -20^0$ C. Stabilitas sampel pada suhu ini dapat mencapai 1 bulan
6. Kadar D-dimer diperiksa menggunakan alat dan reagen dari Coagulometer Sysmex CA-1500 dengan metode *Latex enhance turbidimetric test*.
7. Hasil akan tercetak secara otomatis
8. *Cut off* kadar D-dimer metode ini adalah 500 $\mu\text{g} / \text{L}$.

4.10. Analisis data

Data pemeriksaan kadar D-dimer dan *CT scan* yang telah terkumpul ditabulasi dan dimasukkan ke dalam tabel 2 x 2 dimana jika mencapai angka di atas batas yang ditentukan dimasukkan kategori positif dan di bawah batas yang ditentukan masuk kategori negatif. Kemudian dilakukan penghitungan untuk mencari sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif.

		Pemeriksaan <i>CT scan</i>	
		(+)	(-)
Kadar D-dimer	(+)	a	b
	(-)	c	d

Kadar D-dimer plasma :

(+) : jika kadar D-dimer plasma di atas atau sama dengan nilai *cut off*
500 $\mu\text{g/L}$

(-) : jika kadar D-dimer plasma di bawah nilai *cut off* 500 $\mu\text{g/L}$

Pemeriksaan CT-scan :

(+) : jika didapatkan gambaran lesi infark hipodens

(-) : jika tidak didapatkan gambaran lesi infark hipodens atau terdapat
gambaran selain lesi infark hipodens

Rumus perhitungan :

- Sensitivitas = $a : (a + c)$
- Spesifisitas = $d : (b + d)$
- Nilai ramal positif = $a : (a + b)$
- Nilai ramal negatif = $d : (c + d)$
- *Likelihood ratio* positif = sensitivitas : $(1 - \text{spesifisitas}) = a/(a+c) : b/(b+d)$
- *Likelihood ratio* negatif = $(1 - \text{sensitivitas}) : \text{spesifisitas} = c/(a+c) : d/(b+d)$

4.11. Etika Penelitian

Sebelum penelitian dilakukan, seluruh subyek penelitian akan diminta persetujuan dengan *informed consent* tertulis. *Informed consent* diperoleh dari penderita dengan diketahui oleh keluarga yang bersangkutan. Identitas pasien akan dirahasiakan

dan seluruh biaya yang berhubungan dengan penelitian ini akan menjadi tanggung jawab peneliti.

Ijin penelitian dilakukan dengan meminta *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RS. Dr. Kariadi Semarang.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik subjek penelitian

Berdasarkan data pasien di Instalasi Gawat Darurat (IGD) RSUP Dr. Kariadi yang terkumpul selama periode November 2009 hingga Januari 2010, didapatkan 35 pasien sebagai subjek penelitian sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Data yang didapat mengenai distribusi frekuensi jenis kelamin, usia dan rerata kadar D-dimer subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1

Tabel 1. Distribusi frekuensi jenis kelamin, usia dan rerata kadar D-dimer

Karakteristik subjek	n	%	Minimum	Maksimum	Rerata ± SB
1. Jenis kelamin					
• Laki-laki	18	51,4	190	2830	806,7 ± 652,9
• Perempuan	17	48,6	190	2882	983,6 ± 791,4
2. Kelompok umur					
• < 41 tahun	2	5,7			
• 41 – 50 tahun	2	5,7			
• 51 – 60 tahun	15	42,9			
• 61 – 70 tahun	11	31,4			
• > 70 tahun	5	14,3			

Usia penderita yang mengalami gejala stroke akut, subyek penelitian mempunyai usia yang terdiri dari beberapa kelompok; pengelompokan dibuat dalam interval 10 tahun. Usia rata-rata subyek penelitian ini adalah $59 \pm 9,67$ tahun. Hasil pemeriksaan kadar D-dimer antara laki-laki dan perempuan dinyatakan dengan rerata dan simpang baku. Nilai rata-rata kadar D-dimer pada laki-laki adalah $806,7 \pm 652,9$ $\mu\text{g/L}$ dan pada perempuan $983,6 \pm 791,4$ $\mu\text{g/L}$.

5.2. Gambaran *CT scan*

Distribusi frekuensi gambaran *CT scan*, nilai rerata dan simpang baku kadar D-dimer menurut gambaran *CT scan* pada subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 2 di bawah ini.

Tabel 2. Distribusi frekuensi gambaran *CT scan*, rerata dan simpang baku kadar D-dimer

Gambaran <i>CT scan</i>	n	%	Rerata \pm SB
Positif	21	60,0	949,3 \pm 762,2
Negatif	14	40,0	807,6 \pm 665,3
Jumlah	35	100,0	

Tabel tersebut menunjukkan nilai rerata kadar D-dimer pada kelompok *CT scan* positif lebih tinggi dibanding rerata kadar D-dimer pada kelompok *CT scan* negatif. Didapatkan juga peningkatan kadar D-dimer plasma pada hasil *CT scan* yang negatif.

5.3. Uji diagnostik kadar D-dimer menurut gambaran *CT scan*

Tabel 3. Tabel uji diagnostik kadar D-dimer dan gambaran *CT scan*

Kadar D-dimer	Gambaran <i>CT scan</i>		Jumlah
	Positif	Negatif	
> 500 (Positif)	15 (71,4%)	9 (64,3%)	24 (68,6%)
\leq 500 (Negatif)	6 (28,6%)	5 (35,7%)	11 (31,4%)
Jumlah	21 (60,0%)	14 (40,0%)	35 (100%)

Hasil uji diagnostik berupa sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif dan *likelihood ratio* dengan menggunakan nilai *cut off point* metode *latex*

agglutination dan reagen yang digunakan dalam penelitian ini yaitu sebesar 500 µg/L, adalah sebagai berikut :

$$\text{Sensitivitas} = a / a + c = 15 / 15 + 6 = 71,4 \%$$

$$\text{Spesifisitas} = d / b + d = 5 / 9 + 5 = 35,7 \%$$

$$\text{Nilai ramal positif} = a / a + b = 15 / 15 + 9 = 62,5 \%$$

$$\text{Nilai ramal negatif} = d / c + d = 5 / 6 + 5 = 45,5 \%$$

$$\text{Likelihood ratio positif} = \text{sensitivitas} / 1 - \text{spesifisitas} = 0,71 / 1 - 0,35 = 1,09$$

$$\text{Likelihood ratio negatif} = 1 - \text{sensitivitas} / \text{spesifisitas} = 1 - 0,71 / 0,35 = 0,82$$

Hasil uji diagnostik yang didapatkan dari data penelitian ini, menunjukkan bahwa sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif cukup sesuai dengan data dan penelitian yang terdahulu dimana nilai sensitivitasnya lebih besar dibandingkan nilai spesifisitas. Hasil ini menggambarkan kemampuan pemeriksaan D-dimer plasma terhadap CT scan cukup baik untuk digunakan sebagai uji saring. Tetapi hasil uji diagnostik penelitian ini tidak sebesar penelitian-penelitian sebelumnya.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1. Data umum

Selama kurun waktu November 2009 hingga Januari 2010 didapatkan 35 sampel yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu penderita dengan gejala stroke akut yang datang ke IGD RSUP. Dr. Kariadi Semarang

Distribusi jenis kelamin pada penelitian ini lebih banyak laki-laki (51,4 %) dibanding perempuan. Nilai rerata kadar D-dimer pada laki-laki $806,7 \pm 652,9 \mu\text{g/L}$ sedangkan pada perempuan $983,6 \pm 791,4 \mu\text{g/L}$. Terdapat perbedaan kadar D-dimer pada laki-laki dan perempuan, tetapi secara statistik tidak bermakna. Jenis kelamin tidak mempengaruhi kadar D-dimer pada deteksi kejadian tromboemboli.⁴⁶

Kelompok umur terbanyak berkisar antara 51 – 60 tahun (42,9 %). Nilai rerata umur subjek penelitian adalah $59 \pm 9,67$ tahun. Terdapat peningkatan kadar D-dimer pada subjek yang lebih tua disebabkan pada subjek yang berusia tua mengalami penurunan elastisitas pembuluh darah. Hilangnya elastisitas pembuluh darah yang ditambah dengan timbunan lemak darah dan proses degeneratif pada usia tua, akan menyebabkan gangguan hemoreologi, aktivasi trombosit dan faktor-faktor koagulasi yang dapat meningkatkan proses terjadinya pembentukan trombus.^{26,46}

Hasil rerata kadar D-dimer baik menurut jenis kelamin ataupun gambaran CT scan, didapatkan nilai simpang baku yang cukup besar. Rentang hasil kadar D-dimer juga cukup besar. Hal ini disebabkan karena kadar D-dimer dipengaruhi oleh banyak faktor. Faktor yang mempengaruhi antara lain adalah trauma, pasca bedah, infeksi,

kehamilan, eklampsia, obat antikoagulan, usia, riwayat stroke sebelumnya, faktor rheumatoid dan aterosklerosis.^{30,31,58} Sebagian besar faktor tersebut sudah disingkirkan saat menetapkan kriteria inklusi penelitian. Tetapi beberapa faktor seperti usia, aterosklerosis dan riwayat stroke sebelumnya belum disingkirkan sehingga dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan kadar D-dimer pada penelitian ini. Hal tersebut menjadi beberapa kelemahan penelitian ini.

6.2. Hasil uji diagnostik

Hasil uji diagnostik yang didapatkan dari data subjek penelitian dengan menggunakan *cut off point* metode *latex agglutination* dan reagen yang dipakai sebesar 500 µg/L, menunjukkan bahwa sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif cukup sesuai dengan hasil penelitian terdahulu, dimana nilai sensitivitas D-dimer pada *cut off* 500 µg/L lebih besar dari spesifistasnya. Hal ini didukung oleh penelitian Janssen, untuk beberapa penyakit yang disebabkan oleh trombus, dengan menggunakan metode LA dan *cut off point* 500 µg/L, didapatkan sensitivitas sebesar 99 %, spesifisitas 33 %, nilai ramal positif 76 % dan nilai ramal negatif 93 %.⁶⁴ Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian Van der Graaf yang menggunakan metode dan *cut off* yang sama untuk mendiagnosis DVT. Hasil penelitiannya menyatakan sensitivitas sebesar 100 %, sementara spesifisitasnya 39%.⁶⁵ Penelitian Schutgens menyatakan sensitivitasnya 99 % dan nilai ramal negatif 99 %.⁶⁶ Quinn dalam penelitiannya menyatakan sensitivitas D-dimer pada diagnosis pulmonary embolism dengan *cut off* 500 µg/L mencapai 97 – 100 %, spesifisitas 19 – 29 %, dan nilai ramal negatif 94 – 100 %.⁶⁷

Ada beberapa perbedaan antara penelitian ini dengan penelitian-penelitian sebelumnya. Penelitian ini menggunakan populasi ras Asia khususnya Indonesia, sementara pada penelitian sebelumnya populasi sampel yang digunakan yang semuanya ras Kaukasia.⁶⁴⁻⁶⁷ Belum ada teori yang menyatakan bahwa faktor ras berpengaruh terhadap hasil pemeriksaan kadar D-dimer, tapi kemungkinan terdapat beberapa perbedaan khususnya yang berkaitan dengan postur tubuh dan pola hidup.

Perbedaan selanjutnya adalah pada beberapa penelitian sebelumnya, kasus yang digunakan sebagai subjek bukan stroke iskemik tetapi penyakit karena trombus yang lainnya. Kasus yang digunakan antara lain adalah *pulmonary embolism*, *venous thromboembolism*, DVT, DIC, dan *coronary heart disease*.^{66,67,68} Pada penelitian ini masih terdapat faktor pengaruh yang belum dapat disingkirkan semuanya yaitu usia, aterosklerosis dan riwayat stroke sebelumnya yang menjadi kelemahan penelitian ini.

Berdasarkan data yang didapat pada penelitian ini, hasil sensitivitas sebesar 71,4 %; spesifisitas 35,7 %; nilai ramal positif 62,5 %; dan nilai ramal negatif 45,5 %.

Nilai sensitivitas 71,4 % menunjukkan kemampuan pemeriksaan D-dimer plasma terhadap CT scan cukup baik mengingat keuntungan pemeriksaan D-dimer yang mudah dan praktis dikerjakan. Sebaliknya, memiliki spesifisitas sebesar 35,7 % menunjukkan bahwa kemampuan pemeriksaan kadar D-dimer plasma dalam menyingkirkan subjek bukan stroke iskemik kurang baik. Hal ini sesuai dengan teori sebelumnya yang menyatakan bahwa kadar D-dimer yang meningkat tidak dapat menunjukkan lokasi kelainan dan menyingkirkan etiologi-etologi potensial lainnya.⁴⁶ Nilai ramal positif 62,5 % menunjukkan besarnya peluang subjek mengalami stroke iskemik bila kadar D-dimer

plasma di atas 500 $\mu\text{g/L}$. Nilai ramal negatif 45,5 % menunjukkan besarnya peluang subjek tidak mengalami stroke iskemik bila kadar D-dimer kurang dari 500 $\mu\text{g/L}$.

Likelihood ratio positif 1,09 artinya pada kadar D-dimer plasma lebih dari 500 $\mu\text{g/L}$ mempunyai kemungkinan mengalami stroke iskemik 1,09 kali lebih besar dibanding kadar di bawah 500 $\mu\text{g/L}$. *Likelihood ratio* negatif 0,82 artinya pada kadar D-dimer kurang dari 500 $\mu\text{g/L}$ mempunyai kemungkinan tidak mengalami stroke iskemik 1,25 kali lebih besar dibanding dengan kadar di atas 500 $\mu\text{g/L}$.

Berdasarkan penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan kadar D-dimer plasma dapat digunakan untuk uji diagnostik (uji saring) terhadap CT scan mengingat nilai sensitivitas lebih besar dibandingkan nilai spesifisitasnya.

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. Simpulan

1. Sensitivitas pemeriksaan D-dimer pada stroke iskemik adalah 71,4 % dibandingkan dengan pemeriksaan *CT scan*
2. Spesifisitas pemeriksaan D-dimer pada stroke iskemik adalah 35,7 % dibandingkan dengan pemeriksaan *CT scan*
3. Nilai ramal positif pemeriksaan D-dimer pada stroke iskemik adalah 62,5 % dibandingkan dengan pemeriksaan *CT scan*
4. Nilai ramal negatif pemeriksaan D-dimer pada stroke iskemik adalah 45,5 % dibandingkan dengan pemeriksaan *CT scan*
5. *Likelihood ratio* positif 1,09 dan *likelihood ratio* negatif 0,82

7.2. Saran

1. Pemeriksaan kadar D-dimer plasma dapat digunakan untuk uji diagnostik (uji saring) terhadap CT scan mengingat nilai sensitivitas lebih besar dari spesifisitasnya
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai peranan D-dimer plasma pada stroke iskemik dengan menyingkirkan faktor-faktor pengaruh yang belum dapat disingkirkan pada penelitian ini dan menggunakan populasi yang lebih luas

DAFTAR PUSTAKA

1. Adams RD, Victor M, Rapper AH. Cerebrovascular disease In : Principles of Neurology, 6th ed. New York: MC Graw-Hill Book, 2004; p.423-57
2. Janice LH, Mc Kenna. Acute ischemic stroke review, 2007;39(5):285.
3. Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *Emerg Med J* 2003;20:319–25
4. Budiarmo, LR Bakri Z, Kartati Ds. New avenues in the treatment of stroke. 2002 [cited 2008 Jun 19]. Available from : <http://www.Pharmacyconnects.com/content/phpractice/2002/02-00/ce-02-00.html>
5. Sinta M, Sutarni S. Mortalitas stroke di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta Januari 1994 – 1995. Dipresentasikan pada Pertemuan Regional XIV Perdossi di Magelang, 19 Juli 1997. Magelang, 1997; p. 34-9
6. Misbach J, Ali W. Pattern of hospitalized acute ischemic stroke in 28 hospitals in Indonesia. *Jakarta. Neurona*, 2000;17:34-44.
7. Medical record. Bagian Neurologi FKUI RSUPN-CM. Jakarta. 2002-2003.
8. Misbach J. The progress of primary and secondary stroke prevention. Proceedings of the Symposium Up Date on Stroke Management. Jakarta 19-21 April 2001. Jakarta. Bagian Neurologi FKUI. 2001; p.1-18
9. Bagian Neurologi FK Undip RSUP Dr. Kariadi. Medical record. Semarang. 2008.
10. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. In: *Lancet*. 2008; 371 (9624):1612-23.
11. Stroke (ischemic, thrombotic, embolic and transient ischemic attack). 2003 [cited 2008 Jun 19]. Available from: <http://www.lef.org>.
12. Hill M. Diagnostic biomarkers for stroke : a stroke neurologist's perspective. *Clin Chem*; 2001-2002:51(11).
13. Castellone D. Overview of hemostasis and platelet physiology. In: Cielsa B, editor. *Hematology in practice*. Philadelphia, USA: FA Davis Company, 2007; p.230-40.
14. Djoenaidi W. Klinis dan penatalaksanaan stroke dan kelainan neurovaskular lain. Dalam : Pertemuan Ilmiah Nasional I Neuroimaging di Malang 12-15 Mei 2003. Malang, Bagian Ilmu Penyakit Syaraf Universitas Brawijaya. 2003; p. 17-35.
15. Kidwell CS, Warach S. Acute ischemic cerebrovascular syndrome diagnostic criteria. *Stroke*. 2003;34:2995-8
16. Eastwood JD. Stroke. In : Haaga JR, Lanzieri CF, Gilkeson RC, editors. *CT and MR imaging of the whole body*. 4 ed. Vol 1. Philadelphia, USA: Mosby Inc, 2003; p. 246-80.
17. Brandt T, Seinke W, Thie A. Posterior cerebral artery territory infarcts: clinical features, infarct topography, causes and outcome. *Cerebrovascular disease*. 2000;10:170-2.
18. Marks MP, Holmgren EB, Fox AJ, Patel S, von Kummer R, Froehlich J. Evaluation of early computed tomographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30:389-92.
19. Wijman CA, Babikian VL, Winter MR, Pochay VE. Distribution of cerebral microembolism in the anterior and middle cerebral arteries. *Acta Neurol Scand*, 2000;101:122-27.

20. Bick RL, Baker WF. Clinical approach to the patient with thrombosis, thromboembolus and pulmonary embolus. In : Bick RL, editor. Disorders of thrombosis and hemostasis. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002; p.251-64.
21. 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.
22. Wintrobe MM, Greer JP, Foerster J, Lukens JN. Clinical hematology. 11th ed. Vol. 1. Baltimore, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p.722-32.
23. Yang Z, Spraggon G, Pandi L. Crystal structure of fragment D from lamprey fibrinogen complexed with the peptide Gly-His-Arg-Pro-amide. *Biochemistry.* 2002;41:10218–24.
24. Hoffman. Hematology : Basic principles and practice. 3rd ed. Philadelphia : Churchill Livingstone Inc, 2000; p.1000-33.
25. Brummel-Ziedins K, Orfeo T, Jenny NS, Everse SJ, Mann KG. Blood coagulation and fibrinolysis. In : Greer JP, Foerster J, Lubens JN, editors. Wintrobe's clinical hematology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003; p.724-8
26. Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT. Fibrinolysis and thrombolysis. In: Williams hematology. 7ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2007.
27. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. D-dimer predicts early clinical progression in ischemic stroke: confirmation using routine clinical assays. 2006 April [cited 2008 Jun 18]. Available from: <http://www.strokeaha.org>.
28. 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.
29. Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, Koch B, Biniek R, Schlafer J et al. Do normal D-dimer level reliably exclude cerebral sinus thrombosis?. *Stroke.* 2004;35:2820-2.
30. Hassett AC. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. Institute for transfusion medicine update. February 2000 [cited 2008 Dec 29] Available from : URL: http://www.itmx.org/imu_2000/tmu_2-2000.htm
31. Quinn DA, Fogel RB, Smith CD, Laposata M, Thompson BT, Johnson SM, et al. D-Dimers in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1445–9.
32. Smith A, Patterson C, Yarnell J, Rumley A, Shlomo YB, Lowe G. Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke?: the caerphilly study. *Circulation.* 2005;112:3080-87.
33. Côté R, Wolfson C, Solymoss S, Mackey A, Leclerc JR, Simard D, et al. Hemostatic markers in patients at risk of cerebral ischemia. *Stroke.* 2000;31:1856-62.
34. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA.* 2003;290(8):1071-74.
35. Komarov AL, Panchenko EP, Dobrovolsky AB, Karpov YA, Deev AD, Titaeva EV, et al. D-dimer and platelet aggregability are related to thrombotic events in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Eur Heart J.* 2002;23:1309–16.

36. Noerjanto. Diagnosis stroke. Dalam :Simposium penanganan stroke secara komprehensif menyongsong millennium baru. Semarang. Badan penerbit Undip. 2000; p. 33-46.
37. Indrasti M, Parsudi I. Hipertensi dan stroke. Dalam :Simposium penanganan stroke secara komprehensif menyongsong millennium baru. Semarang. Badan penerbit Undip. 2000; p.20-26.
38. Worp VDB, Gijn VJ. Acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2007;357:572-9.
39. Savitz S, Caplan LR. Current concepts vertebrobasilar disease. *N Engl J Med.* 2005;352:2618-26.
40. Bruce F, Barbara CF. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359:938-49.
41. Setianto B. Sindroma koroner akut : patofisiologi. Dalam : Kaligis RWM, Kalim H, Yusak M, Ratnaningsih E, Soesanto AM, Hersunarti M, dkk. eds. *Diagnosis dan tata laksana hipertensi, sindrom koroner akut dan gagal jantung.* Jakarta: Balai Penerbit Rumah Sakit Jantung Harapan Kita; 2001: p. 59-66.
42. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem.* 2008;54(1):24-38.
43. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.
44. Boudi FB, Ahsan CH, Orford JL, Selwyn AP. Atherosclerosis. 2003 [cited 2008 Mar 14]. Available from: <http://www.eMedicine.com/atherosclerosis>.
45. Baraas F. Respons imunologi. Dalam : *Kardiologi molekuler.* Jakarta : Bagian Kardiologi FKUI / RS Jantung Harapan Kita ; 2006: p. 194-264.
46. Rahajuningsih DS. Patofisiologi trombosis. Dalam: *Hemostasis dan trombosis.* Ed.3. Jakarta. 2007; p.39-40, 76-82.
47. Despopoulos A, Silbernagl S. *Color atlas of physiology.* 5th ed. Germany. Thieme. 2003; p.102-5.
48. Ross, Epstein FH. Artherosclerosis-an inflamatory disease. *N Engl J Med.* 1999; p. 340(2):115-26.
49. Browaeys P, Binaghi S, Meuli RA. Multislice computed tomography in acute stroke. In : Knollmann F, Coakley FV, editors. *Multislice CT: principles and protocols.* Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006; p.1-16.
50. Wintermark M, Reichhart M, Cuisenaire O. Comparison of admission perfusion computed tomography and qualitative diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke patients. *Stroke.* 2002;33:2025-31.
51. Hinton R. Thrombosis and cerebrovascular disease. *Med Clin N Amer.* 1998;82(3):523-44.
52. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin polymerization: the binding events that accompany fibrin generation and fibrin clot assembly. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1997;8:257-67.
53. Bachmann F. Plasminogen-plasmin enzyme system. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p.275-320.
54. King MW. The clotting cascades. 1996 [cited 2009 Okt 3]. Available from: <http://themedicalbiochemistrypage.org/>

55. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. 2000 [cited 2009 Okt 7] Available from: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/full/113/13/2878>.
56. Laffan M, Manning R. Investigation of thrombotic tendency. In : Lewis SM, Bain BJ, Bates I. Dacie and Lewis Practical Haematology. 1^{0th} ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2006; p.441-64
57. American Association for Clinical Chemistry. Lab tests online. 2001-2006 [Cited 2008 Dec 29]. Available from : [URL:http://www.labtesonline.org/understanding/analytes/d-dimer/test.html](http://www.labtesonline.org/understanding/analytes/d-dimer/test.html)
58. Determinants of ELISA D-D-mer sensitivity for unstable angina pectoris as defined by coronary catheterization. Available from URL : <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/108566847/DPFSTAR>
59. Puspongoro HD, Wirya W, Pudjiadi AH, Bisanto J, Zulkarnain SZ. Uji diagnostic. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Edisi 2. Jakarta: Sagung Seto, 2002; p.166-83
60. Altman DG, Bland JM. Diagnostic test 1: Sensitivity and specificity. 1994. *BMJ* 308 (6943): 1552
61. Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA, Moore CL, Richman PB, Plewa MC, et al. Potential impact of adjusting the threshold of the quantitative D-dimer based on pretest probability of acute pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*. 2009;16(4):325-32
62. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice. *Acta Paediatr*. 2007;96(4):487-91.
63. Dahlan S. Menentukan rumus besar sampel. Dalam: Dahlan S. Besar sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan, edisi 2. Jakarta: Arkans, 2005: p.14-8
64. Janssen MC, Heebels AE, de Metz, Verbruggen, Wollersheim H, Schuurmans MM, et al. Reliability of five rapid D-dimer assays compared to ELISA in the exclusion of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;77(2):262-6
65. van der Graaf F, van den Borne H, van der Kolk M, de Wild PJ, Janssen GW, van Uum SH. Exclusion of deep vein thrombosis with D-dimer testing comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb Haemost* 2000;83(2):191-8
66. Schutgens REG, Haas FJ, Gerritsen WBM, van der Horst F, Nieuwenhuis HK, Biesma DH. The usefulness of five D-dimer assays in exclusion of deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003;1:976-81
67. Quinn DA, Fogel RB, Smith CD, Laposata M, Thompson BT, Johnson SM, et al. D-Dimers in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1445-9.
68. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009;113:2878-87

LAMPIRAN

KUESIONER
UJI DIAGNOSTIK PEMERIKSAAN KADAR D-dimer PLASMA
PADA DIAGNOSIS DINI STROKE ISKEMIK

I. IDENTITAS RESPONDEN

N a m a :
Alamat :
U m u r :
Pekerjaan :

II. IDENTITAS PASIEN

N a m a :
No CM :
Tanggal masuk RS :
Jenis kelamin : 1. Pria
2. Wanita
Umur :

III. PAPARAN INTERFERENSI HASIL

NO	Pertanyaan	Ya	Tidak
1	Riwayat trauma / tindakan bedah (< 4 minggu sebelum penelitian)		
2	Apakah sedang minum obat untuk mengencerkan darah (antikoagulan) selama 1 minggu sebelum penelitian		
3	Untuk wanita; apakah hamil (trimester III)		
4	Apakah mempunyai penyakit pada persendian		
5	Apakah sedang demam :		
6	Apakah merasa nyeri dada kiri:		

gender

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	laki-laki	18	51.4	51.4	51.4
	perempuan	17	48.6	48.6	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

Group Statistics

hasil ct	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kadar dd positif	21	949.29	762.221	166.330
negatif	14	807.64	665.330	177.817

hasil ct

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	positif	21	60.0	60.0	60.0
	negatif	14	40.0	40.0	100.0
	Total	35	100.0	100.0	

COP500 * hasil ct Crosstabulation

			hasil ct		Total
			positif	negatif	
COP500	> 500	Count	15	9	24
		% within hasil ct	71.4%	64.3%	68.6%
	<= 500	Count	6	5	11
		% within hasil ct	28.6%	35.7%	31.4%
Total		Count	21	14	35
		% within hasil ct	100.0%	100.0%	100.0%

