

## Uji diagnostik pemeriksaan kadar D-dimer plasma pada diagnosis stroke iskemik

Andreas C. Widjaja\*, Imam BW\*\*, Indranila Ks\*\*

\* PPDS-1 Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

\*\* Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

### 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-infasif 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

## PENDAHULUAN

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.<sup>1</sup> Sumber terbaru tahun 2006 menyatakan penderita stroke mencapai lebih dari 700.000 orang per tahun dengan 550.000 diantaranya adalah kasus stroke baru.<sup>2</sup> Beberapa sumber lain memperkirakan terdapat 750.000 kasus stroke setiap tahun, dengan angka kematian mencapai 150.000 orang per tahun.<sup>3</sup>

Data di Indonesia, mortalitas stroke dari survei rumah tangga adalah 37,3 per 100.000 penduduk.<sup>4</sup> Selama tahun 1994 – 1995 di RSUP Dr. Sardjito, stroke merupakan penyebab kematian ketiga setelah penyakit keganasan dan kardiovaskular.<sup>5</sup> 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.<sup>6,7,8</sup> Terdapat 954 pasien stroke di RSUP Dr. Kariadi Semarang selama tahun 2008, 635 pasien diantaranya (66,5 %) stroke iskemik.<sup>9</sup>

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 arterosklerosis 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.<sup>10-13</sup>

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.<sup>14,15</sup> Mortalitas stroke iskemik berkorelasi

dengan luas infark, dimana makin dini diagnosis dan terapi dimulai, prognosinya makin baik.<sup>16-18</sup>

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 skirining stroke iskemik.<sup>16-19</sup> 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.<sup>20,21</sup>

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  $\beta$ , 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.<sup>22,23</sup>

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

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.<sup>27,28</sup>

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*.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain uji diagnostik. Studi dilakukan pada pasien dengan gejala stroke akut, dengan pengambilan data pada bulan November 2009 hingga Januari 2010. Populasi penelitian adalah pasien dengan gejala klinik stroke akut yang datang di instalasi gawat darurat RSUP. Dr. Kariadi Semarang. Syarat penerimaan sampel adalah gejala klinis stroke hingga hari ke-7 sejak onset, tidak sedang mendapat terapi antikoagulan / trombolisis, tidak mengalami trauma atau pasca operasi bedah mayor, tidak sedang mengalami penyakit jantung, tidak mengalami arthritis reumatik, tidak sedang mengalami infeksi / sepsis, tidak sedang hamil bagi perempuan dan bersedia ikut serta dalam penelitian ini. Sampel ditolak bila hemolisis dan lipolisis. Subjek penelitian dipilih berdasarkan metode *consecutive sampling*. Data yang diperoleh dihitung dengan tabel 2x2, kemudian dilakukan perhitungan sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif, nilai ramal negatif dan *likelihood ratio*.

## HASIL

Berdasarkan pasien yang terkumpul selama bulan November 2009 hingga Januari 2010, didapatkan 35 pasien yang memenuhi kriteria penelitian. Dari data tersebut memiliki distribusi frekuensi jenis kelamin, usia dan rerata kadar D-dimer subjek penelitian yang 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			

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 ± SB
Positif	21	60,0	949,3 ± 762,2
Negatif	14	40,0	807,6 ± 665,3
J u m l a h	35	100,0	

Tabel uji diagnostik kadar D-dimer dan gambaran *CT scan* dapat dilihat pada tabel 3 di bawah ini.

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%)
≤ 500 (Negatif)	6 (28,6%)	5 (35,7%)	11 (31,4%)
J u m l a h	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 : sensitivitas 71,4 %, spesifisitas 35,7 %, nilai ramal positif 62,5 %, nilai ramal negatif 45,5 %, *likelihood ratio* positif 1,09 dan *likelihood ratio* negatif 0,82

## PEMBAHASAN

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 ± 652,9 µg/L sedangkan pada perempuan 983,6 ± 791,4 µg/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.<sup>29</sup>

Kelompok umur terbanyak berkisar antara 51 – 60 tahun (42,9 %). Nilai rerata umur subjek penelitian adalah 59 ± 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.<sup>26,29</sup>

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.<sup>30-32</sup> 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.

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 %.<sup>33</sup> 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%.<sup>34</sup> Penelitian Schutgens menyatakan sensitivitasnya 99 % dan nilai ramal negatif 99 %.<sup>35</sup> 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 %.<sup>31</sup> 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.<sup>31-35</sup> 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*.<sup>31,35,36</sup> 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.<sup>29</sup> Nilai ramal positif 62,5 % menunjukkan besarnya peluang subjek mengalami stroke iskemik bila kadar D-dimer plasma di atas 500 µg/L. Nilai ramal negatif 45,5 % menunjukkan besarnya peluang subjek tidak mengalami stroke iskemik bila kadar D-dimer kurang dari 500 µg/L. *Likelihood ratio* positif 1,09 artinya pada kadar D-dimer plasma lebih dari 500 µg/L mempunyai kemungkinan mengalami stroke iskemik 1,09 kali lebih besar dibanding kadar di bawah 500 µg/L. *Likelihood ratio* negatif 0,82 artinya pada kadar D-dimer kurang dari 500 µg/L mempunyai kemungkinan tidak mengalami stroke iskemik 1,25 kali lebih besar dibanding dengan kadar di atas 500 µg/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.

## **SIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa nilai sensitivitas pemeriksaan D-dimer pada stroke iskemik adalah 71,4 %, spesifisitas 35,7 %, nilai ramal positif 62,5 %, nilai ramal negatif 45,5 %, *likelihood ratio* positif 1,09 dan *likelihood ratio* negatif 0,82

## **SARAN**

Pemeriksaan kadar D-dimer plasma dapat digunakan untuk uji diagnostik (uji saring) terhadap CT scan mengingat nilai sensitivitas lebih besar dari spesifisitasnya dan 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, 6<sup>th</sup> 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*. 3<sup>rd</sup> 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.* 11<sup>th</sup> 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.* 3<sup>rd</sup> 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.* 11<sup>th</sup> 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. Rahajuningsih DS. Patofisiologi trombosis. Dalam: *Hemostasis dan trombosis.* Ed.3. Jakarta. 2007; p.39-40, 76-82.
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](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. 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>
33. 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
34. 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
35. 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
36. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood* 2009;113:2878-87