

# KADAR D-DIMER PLASMA DI STROK ISKEMIK AKUT

## (D-Dimer Plasma Levels in Ischemic Stroke)

Yessi Mayke<sup>1</sup>, Adi Koesoema Aman<sup>2</sup>, Y. Anwar<sup>3</sup>

### ABSTRACT

*Ischemic stroke is a clinical sign of brain dysfunction or tissue damage caused by lack of blood flow to the brain that disrupts the blood and oxygen requirements in the brain tissue. In Indonesia, stroke is the third ranks after heart disease and malignancy. The prompt diagnosis can reduce morbidity and mortality. CT-scan is the gold standard, but it has some limitations that are difficult to recognize the early signs of ischemia on the first day and the cost of the related treatment is expensive. Because of these limitations, such case require another sign that is noninvasive, sensitive, specific, easier and cheaper to detect the presence of thrombus while the cause of ischemic stroke is D-dimer. This study was design to know the diagnostic value of plasma levels of D-dimer of the CT-scan in acute ischemic stroke by determination. A cross-sectional study was conducted, where forty patients with inclusion criteria were taken from The Neurology Department. The research was done at the Department of Clinical Pathology RSUP.H.Adam Malik/FK USU Medan. CT-scan as the gold standard for the D-dimer examination Plasma levels of D-dimer using latex agglutination method with a cut-off 500/mL. Statistical analysis using a 2x2 table to determine the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, prevalence and the likelihood ratio. The result found were as follows: sensitivity 77.7%, specificity 53.8%, positive predictive value 77.7%, negative predictive value 53.8%, prevalence 67.5%, likelihood ratio positive 1.74 and the likelihood ratio negative 0.43. Based on this study, the level plasma D-dimer could possibly can be used as an exclusion diagnostic in acute ischemic stroke case.*

**Key words:** Ischemic stroke, CT-scan, D-dimer

### ABSTRAK

Strok iskemik adalah tanda klinis gangguan fungsi atau kerusakan jaringan otak yang disebabkan aliran darahnya berkurang, sehingga mengganggu keperluan darah dan oksigen di jaringan otak. Di Indonesia, strok menduduki peringkat ketiga setelah penyakit jantung dan keganasan. Diagnosis yang tepat dapat mengurangi angka kesakitan dan kematian. CT-scan merupakan baku emas, tetapi memiliki keterbatasan, yaitu sulit mengenali tanda awal iskemik pada hari pertama, sehingga harga dan biaya perawatannya mahal. Akibat keterbatasan tersebut, maka diperlukan petanda lain yang tidak menyakitkan, peka, khas, lebih mudah dan murah untuk mendeteksi keberadaan darah beku yang merupakan penyebab strok iskemik yaitu D-dimer. Kajian ini dilakukan untuk mengetahui nilai diagnostik kadar D-dimer plasma terhadap CT-scan di strok iskemik akut. Penelitian dilakukan secara potong lintang. Sebanyak empat puluh pasien yang memenuhi patokan kesertaan diambil dari Departemen Ilmu Penyakit Saraf. Penelitian dilakukan di Departemen Patologi Klinik RSUP H. Adam Malik/FK USU Medan. Di situ dilakukan pemeriksaan D-dimer dan CT-scan sebagai bakuan emas. Kadar D-dimer plasma diperiksa menggunakan metode aglutinasi lateks dengan cut-off point 500 ng/mL. Analisa statistik menggunakan tabel 2x2 untuk menentukan kepekaan, kekhasan, nilai ramalan positif dan negatif, jumlah penyakit tertentu dan likelihood ratio. Didapatkan kepekaan 77,7%, kekhasan 53,8%, nilai ramalan positif 77,7%, nilai ramalan negatif 53,8%, jumlah penyakit tertentu 67,5%, likelihood ratio positive 1,74, likelihood ratio negative 0,43. Berdasarkan telitian ini, pemeriksaan kadar D-dimer plasma kemungkinan dapat digunakan sebagai diagnosis penyingkiran di strok iskemik akut.

**Kata kunci:** Strok iskemik akut, CT-scan, D-dimer

### PENDAHULUAN

Strok iskemik adalah tanda klinis gangguan fungsi atau kerusakan jaringan otak yang disebabkan aliran darah ke otak kurang, sehingga mengganggu keperluan darah dan oksigen di jaringan otak.<sup>1</sup> Strok secara nyata menjadi penyebab kematian dan kecacatan di seluruh dunia. Di Amerika Serikat hal tersebut menjadi penyebab kematian peringkat ketiga dan yang utama bagi kecacatan berat jangka panjang.<sup>2</sup>

Data di Indonesia, strok menempati posisi ketiga dari kelompok penyakit terkait degeneratif setelah penyakit jantung dan keganasan. Jumlah penyakit strok di Indonesia berdasarkan Riskesdas tahun 2008 mencapai 8,3 per 1.000 populasi.<sup>3</sup> Berdasarkan data dari Departemen Neurologi FK USU/RSUP H. Adam Malik Medan pada tahun 2011, dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal rawat inap bagian Neurologi sebanyak 661 orang sebanyak 281 orang (43%) di antaranya adalah pengidap strok iskemik.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Departemen Patologi Klinik FK USU/RSUP H. Adam Malik Medan. E-mail: ymayke@gmail.com

<sup>2</sup> Departemen Patologi Klinik Medan FK USU/RSUP H. Adam Malik Medan

<sup>3</sup> Departemen Ilmu Penyakit Syaraf FK USU/RSUP H. Adam Malik Medan

Diagnosis stroke iskemik berdasarkan riwayat sakit, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yang meliputi: pemeriksaan sinar Rontgen dan laboratorik. Diagnosis stroke iskemik ditentukan dengan baku emas menggunakan pemeriksaan *CT-scan* kepala. Namun, *CT-scan* sulit mengenali tanda awal iskemik pada hari pertama, karena baru tampak setelah 72 jam serangan. Di samping itu harga alat dan biaya perawatannya mahal.<sup>5</sup> Keterbatasan tersebut, menyebabkan diperlukan petanda tertentu lain yang bersifat tidak menyakitkan, peka, khas, pemakaiannya lebih mudah dan berbiaya murah untuk mendeteksi keberadaan bekuan darah yang merupakan penyebab stroke iskemik.<sup>6</sup>

D-dimer adalah hasil bentuk sederhana hubungan silang yang merupakan hasil akhir dari pemecahan bekuan fibrin oleh plasmin dalam sistem fibrinolisis. D-dimer merupakan salah satu reaktan fase akut di fungsi penghentian aliran darah. Pada tahapan akut stroke iskemik terjadi perubahan jaringan otak, neurotransmitter, biomolekular (imunologik), sejumlah hasil metabolit yang merusak, radikal bebas yang menyebabkan jaringan otak terganggu. Inflamasi yang menonjol di stroke iskemik akut berlangsung pada hari kedua (2) sampai hari ketiga (3) setelah serangan stroke.<sup>7-9</sup>

Telitian yang dilakukan oleh Ageno dkk<sup>10</sup> menunjukkan bahwa pemeriksaan kadar D-dimer dapat digunakan untuk penilaian awal subtype stroke iskemik apakah kardioemboli atau bukan. Pada *cut-off* 200 ng/mL didapat kepekaan 59,3% dan kekhasan 93,2%.<sup>10</sup>

Park dkk<sup>11</sup> menyatakan terdapat kenasaban positif antara peningkatan D-dimer dan volume infark terlihat di *CT-scan* pasien stroke iskemik.<sup>11</sup>

Pemeriksaan D-dimer dilakukan dengan metode aglutinasi lateks dan asas *immunoturbidimetri* yang memiliki kepekaan dan kekhasan yang cukup baik untuk mendeteksi kadar D-dimer. Nilai *cut-off* D-dimer dengan cara ini adalah 500 ng/mL.<sup>12</sup>

Namun demikian, belum banyak penelitian dilakukan di Indonesia, khususnya di Medan, sehingga peneliti ingin mengetahui kadar D-dimer plasma sebagai tolok ukur diagnostik untuk mendiagnosis stroke iskemik akut.

## METODE

Penelitian ini dilakukan secara potong lintang, bekerja sama antara Departemen Patologi Klinik dan Departemen Ilmu Penyakit Saraf FK USU/RSUP H. Adam Malik Medan. Penelitian dimulai sejak bulan Agustus sampai Oktober 2013, sampel diperoleh dari

ruang rawat inap Instalasi Neurologi sebanyak 40 orang yang memenuhi patokan kesertaan stroke iskemik akut. Diagnosis stroke iskemik ditetapkan dengan *CT-scan* kepala. Bila hasil *CT-scan* didapatkan gambaran jejas infark hipodens jaringan otak, maka dianggap menderita stroke iskemik. Semua subjek penelitian diperiksa kadar D-dimer, dengan menggunakan alat *Dimex Jr*, dengan metode aglutinasi lateks dan *cut-off point* 500 ng/mL dan nilai ini sesuai dengan yang terkait rujukan tolok ukur di laboratorium klinik yang digunakan di Indonesia.<sup>12</sup> Pasien yang tidak disertakan adalah: pasien stroke iskemik berulang, kehamilan, telah mendapatkan pengobatan antikoagulan/trombolisis, penyakit jantung dan yang tidak bersedia ikut dalam penelitian.

Analisis statistik menggunakan tabel 2×2 untuk menentukan kepekaan, kekhasan, nilai ramalan positif dan negatif, jumlah penyakit tertentu, *likelihood ratio*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan patokan yang telah ditetapkan kesertaan dan bukan, maka didapatkan 40 pasien sebagai subjek penelitian, dengan jumlah laki-laki dan perempuan masing-masing sebanyak 20 orang (50%) (lihat Tabel 1).

Tabel 1 menunjukkan kelompok usia terbanyak yaitu antara 60–69 tahun (32,5%). Hipertensi merupakan faktor bahaya terbanyak (62,5%) dan berdasarkan gambaran *CT-scan*, didapatkan subjek dengan hasil yang positif sebanyak 27 orang (67,5%).

Tabel 1. Ciri umum variabel penelitian

Variabel	Strok (n)	Iskemik akut (%)
<b>Jenis kelamin</b>		
Laki-laki	20	50,0
Perempuan	20	50,0
<b>Kelompok usia (tahun)</b>		
< 40	7	17,5
40–49	7	17,5
50–59	7	17,5
60–69	13	32,5
> 70	6	15
<b>Faktor bahaya</b>		
Hipertensi	25	62,5
Diabetes melitus	7	17,5
Dislipidemia	4	10,0
Hipertensi + DM	4	10,0
<b>CT-scan</b>		
Positif (jejas infark hipodens)	27	67,5
Negatif	13	32,5

Tabel 2. Sebaran kekerapan variabel penelitian dan rerata D-dimer

Variabel	Strok (n)	Iskemik akut (%)	Rerata D-Dimer ± SB (ng/mL)	Nilai P
Jenis kelamin				
Laki-laki	20	50	825,70±786,95	
Perempuan	20	50	1099,65±1187,71	0,395
Kelompok usia (tahun)				
< 40	7	17,5	426±264,98	
40-49	7	17,5	1288,86±1681,82	
50-59	7	17,5	1133,43±1015,58	0,395
60-69	13	32,5	802,92±593,05	
> 70	6	15	1355,16±1208,11	
CT-scan				
Positif (jejas infark hipodens)	27	67,5	1113,19±1095,54	
Negatif	13	32,5	650,08±720,70	0,175

Tabel 3. Hasil memeriksa kadar D-dimer dan gambaran CT-scan

Kadar D-dimer (ng/mL)	Gambaran CT-scan		Jumlah
	Positif	Negatif	
≥500 (positif)	21 (52,5%)	6 (15%)	27 (67,5)
<500 (negatif)	6 (15%)	7 (17,5%)	13 (32,5%)
Jumlah	27 (67,5%)	13 (32,5%)	40 (100%)

Tabel 2 menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara variabel jenis kelamin, usia, CT-scan dengan rerata D-dimer (bernilai  $p > 0,05$ ). Uji normalitas data yang digunakan di Tabel 2 ini dengan uji *Shapiro-Wilk*.

Untuk melihat beda rerata D-dimer antara laki-laki dan perempuan digunakan uji *t-independent*. Untuk melihat beda rerata D-dimer antara kelompok usia digunakan uji *Anova One Way*, dan untuk melihat beda rerata D-dimer di kelompok CT-scan digunakan uji *t-independent*.

Tabel 3 menunjukkan kadar D-dimer  $\geq 500$  ng/mL dengan CT-scan (+) sebanyak 52,5%, kadar D-dimer  $\geq 500$  ng/mL dengan CT-scan (-) sebanyak 15%, kadar D-dimer  $< 500$  ng/mL dengan CT-scan (+) sebanyak 15% dan kadar D-dimer  $< 500$  ng/mL dengan CT-scan (-) sebanyak 17,5%.

Hasil uji diagnostik yang didapatkan dari data telitian ini sesuai dengan yang (data penelitian) terdahulu dengan nilai kepekaan lebih besar dibandingkan dengan nilai kekhasannya. Hasil ini menggambarkan bahwa pemeriksaan D-dimer kemungkinan dapat digunakan sebagai diagnostik perkecualian di strok iskemik akut.

Penelitian dilakukan di RSUP. H. Adam Malik Medan sejak Agustus sampai Oktober 2013. Di situ didapatkan 40 subjek penelitian yang memenuhi patokan disertakan, yaitu penderita strok iskemik akut, dengan sebaran jenis kelamin antara lak-laki dan perempuan sama banyak, masing-masing 20 orang (50%).

Tabel 4. Hasil uji diagnostik D-dimer terhadap CT-scan

Uji Diagnostik	Hasil
Kepekaan	77,7%
Kekhasan	53,8%
Nilai ramalan positif	77,7%
Nilai ramalan negatif	53,8%
Jumlah penyakit tertentu	67,5%
Likelihood ratio positive	1,74
Likelihood ratio negative	0,43

Pada penelitian ini juga didapatkan kadar rerata D-dimer di perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki [(1099,65±1187,71) terhadap (825,70±786,95) ng/mL], tetapi secara statistik tidak berbeda bermakna (nilai  $p = 0,395$ ).

Usia subjek pada penelitian ini antara 27 sampai 86 tahun, dengan nilai rerata 56,80±15,04. Sebaran usia terbanyak adalah di kelompok antara 60-69 tahun (32,5%). Hal ini disebabkan karena pada usia lanjut merupakan rentang kehidupan tertentu yang ditandai dengan perubahan atau penurunan fungsi tubuh, yaitu subjek usia tua mengalami penurunan kelenturan pembuluh darah.<sup>13</sup>

Pada penelitian ini juga didapatkan peningkatan kadar D-dimer pada usia yang lebih tua. Beberapa teori menyatakan bahwa kejadian trombotik meningkat dengan bertambahnya usia. Bahkan usia dianggap sebagai faktor bahaya trombotik. Namun, mekanisme peningkatan kejadian trombotik pada usia lanjut belum diketahui secara pasti. Diperkirakan

faktor protrombosis meningkat pada usia lanjut tanpa diimbangi faktor pencegahannya.<sup>14</sup>

Pada penelitian ini didapatkan faktor bahaya terbanyak yang berperan stroke iskemik adalah hipertensi (62,5%). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Shan-Shan<sup>15</sup> di China.<sup>15</sup> Hipertensi merupakan faktor bahaya utama yang dapat meningkatkan terkait stroke yang antara 2–4 kali lipat terjadi. Hipertensi sangat berpengaruh pada peredaran darah otak karena menyebabkan penebalan dan pembentukan semula pembuluh darah terjadi, hingga memperkecil diameternya. Peningkatan tekanan darah akan lebih mempercepat plak terjadi, kerusakan pembuluh darah endotel dan memudahkan plak koyak kemudian terbentuk bekuan darah.<sup>16</sup>

Pada penelitian ini didapatkan kadar rerata D-dimer di kelompok *CT-scan* positif lebih tinggi dibandingkan dengan yang (kelompok *CT-scan*) negatif. Namun, secara statistik perbedaan ini tidak bermakna. Di beberapa subjek penelitian dengan hasil *CT-scan* negatif, didapatkan juga hasil D-dimer yang tinggi. Hal ini mungkin disebabkan karena jejas infark di *CT-scan* baru terlihat setelah 72 jam serangan terjadi. Pada penelitian ini didapatkan juga hasil kadar D-dimer yang tidak meningkat di *CT-scan* yang negatif. Hal ini sesuai dengan teori yang dikemukakan oleh Fisher dan Francis,<sup>10</sup> yaitu di stroke iskemik subtype lakunar, bekuan darah terlalu kecil untuk menghasilkan D-dimer meningkat untuk dapat dideteksi, sehingga kadarnya terdapat dalam batas normal dan kemungkinan lain ada proses bukan penyumbatan bekuan darah, kemunduran pembuluh darah yang berhubungan dengan hipertensi arteri atau penyakit diabetes melitus.<sup>10</sup>

Hasil uji diagnostik yang didapatkan dari penelitian ini yaitu kepekaan 77,7%, kekhasan 53,8%, nilai ramalan positif 77,7%, nilai ramalan negatif 53,8%, jumlah penyakit tertentu 67,5%, *likelihood ratio positive* 1,74 dan *likelihood ratio negative* 0,43.

Takano dkk<sup>17</sup> mendapatkan nilai kepekaan 80% dan kekhasan 77%, dengan *cut-off point* 300 ng/mL, membedakan stroke kardioemboli dengan aterotrombosis dan lakunar.<sup>17</sup> Ageno dkk<sup>10</sup> mendapatkan kepekaan sebesar 59,3%, kekhasan 93,2%, nilai ramalan positif 72,7% dan nilai ramalan negatif 88,2% dengan *cut-off* 200 ng/mL pada penentuan stroke lakunar. Sedangkan Isenegger<sup>10</sup> dalam penelitiannya menemukan kepekaan 100% dan kekhasan 52% pada penentuan stroke kardioemboli yang dilakukan adalah pengukuran kadar D-dimer setelah enam (6) jam awal.<sup>10</sup>

## SIMPULAN

Pemeriksaan plasma D-dimer dapat digunakan sebagai diagnostik penyingkiran di stroke iskemik akut mengingat nilai kepekaan lebih besar dibandingkan dengan kekhasannya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Caplan LR. *Stroke a Clinical Approach* 3<sup>rd</sup> Ed., Boston, Butterworth-Heinemann, 2000; 22–3.
2. Marsh JD, Keyrouz SG. *Stroke Prevention and Treatment*. Department of Internal Medicine. Arkansas, University of Arkansas for Medical Sciences. 2009; 683.
3. Sutrisno A. *Epidemis Strok Dalam Strok? You must know before you get it*. Jakarta, Gramedia Pustaka Utama, 2007; 28–30.
4. RSHAM Medan. *Medical Record Bagian Neurologi Medan, FK USU RSHAM*. 2011; 7–8.
5. Sjahri Hasan. *Stroke Iskemik*. Medan, Penerbit Yandira Agung Medan, 2003; 1–5.
6. Bick RL, Baker WF. *Clinical approach to the patient with thrombosis, thromboembolus and pulmonary embolus*. In: Bick RL, editor. *Disorder of thrombosis and hemostasis*. 3<sup>rd</sup> Ed., Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins. 2002; 251–64.
7. Rahajuningsih DS. *Patofisiologi Trombosis dalam: Hemostasis dan Trombosis*. Ed3., Jakarta, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2007; 39–40, 76–82.
8. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. *D-dimer antigen: current concepts and future prospects*. *The American Society of Hematology*. 2011; 2878–87.
9. Bennet ST, Lehman CM, Rodgers GM. *Laboratory Hemostasis, A Practical Guide for pathologist*. 2007; 93–4.
10. Ageno W, Finazzi S, Steidl L, et al. *Plasma Measurement of D-dimer Levels For The Early Diagnosis of Ischemic Stroke Subtype*. *Arch Intern Med*. 2002; 2589–93.
11. Park YW, Koh EJ, Choi HY. *Correlation between serum D-dimer level and volume in acute ischemic stroke*. *Journal Korean Neurosurgery Soc*. 2011; 50(2): 89–93.
12. SI Unit. *Tabel konversi Sistem Satuan SI-Konvensional & Nilai Rujukan Dewasa-Anak*. Parameter Laboratorium Klinik. Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Cabang Jakarta. 2004; 43.
13. Santrock JW. *Life Span Development: international*, 8<sup>th</sup> Ed., New York, McGraw-Hill, 2002; 51–4.
14. Wilkerson WR, Sane DC. *Aging and Thrombosis*. *Sermin thromb haemost*. 2002; 555–68.
15. Shan-Shan Y, Da T, Ding-Yun Y, Zhi-Qiang S, Fang L. *Association between fifteen risk factors and progressing ischemic stroke in the Han population of northest China*. *Chinese Medical Journal*. 2010; 123(11): 1392–6.
16. Djoenaidi W. *Klinis dan penatalaksanaan stroke dan kelainan neurovaskular lain*. Dalam: *Pertemuan Ilmiah Nasional I Neuroimaging di Malang*. Malang. Bagian Ilmu Penyakit Saraf Universitas Brawijaya. 2003; 17–35.
17. Takano K, Yamaguchi T, Uchida K. *Markers of a Hypercoagulable State Following Acute Ischemic Stroke*. *Journal of The American Heart Association*. 2012; 23(2): 194–8.