

BAB II

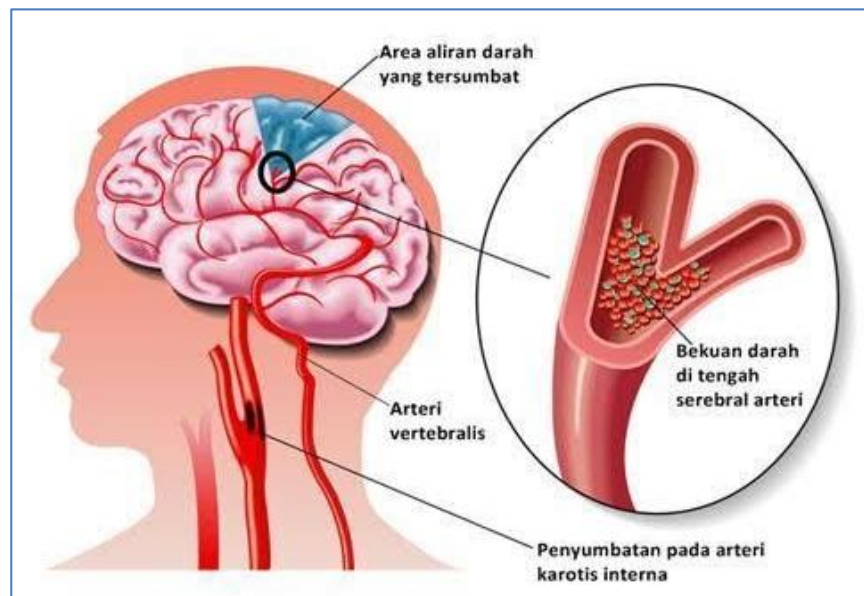
TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Stroke iskemik

Stroke iskemik disebabkan penyumbatan pembuluh darah otak (infark). Otak dapat berfungsi dengan baik jika aliran darah yang menuju ke otak lancar dan tidak ada hambatan. Namun jika persediaan oksigen dan nutrisi yang dibawa oleh sel-sel darah dan plasma terhalang oleh suatu bekuan darah atau terjadi thrombosis pada dinding arteri yang mensuplai otak maka akan terjadi stroke iskemik yang dapat mengakibatkan kematian jaringan otak (Junaidi, 2011).

Terhalangnya aliran darah yang menuju ke otak disebabkan oleh suatu thrombosis atau emboli. Keduanya merupakan jenis bekuan darah dan pengerasan arteri yang disebut plak aterosklerosis melalui proses aterosklerosis yang merupakan penumpukan dari lemak, kolesterol, kalsium pada dinding pembuluh darah arteri yang disebut ateroma (Junaidi, 2011).



sumber : <https://www.homeshamiltoncounty.com/pengertian-stroke-iskemik>

Gambar 2.2 Stroke Iskemik

a. Patofisiologi stroke iskemik

Stroke iskemik terjadi karena aliran darah ke otak berkurang karena sumbatan sehingga oksigen yang sampai ke otak juga berkurang atau tidak ada tergantung berat ringannya aliran darah yang tersumbat. Sumbatan oleh kerak (plak) arteosklerotik, trombus (pecahan bekuan darah/plak), emboli (udara, lemak) pada arteri otak yang bersangkutan merupakan sumbernya. Iskemia otak terjadi apabila aliran darah ke otak kurang dari 20 ml per 100 gram ke otak per menit. Plak penyebab sumbatan karena adanya terjadi arteosklerosis yang diperkuat dengan hadir berbagai faktor resiko (Junaidi, 2012).

Terdapat 2 penyebab utama infark otak yaitu trombus dan emboli. Kebanyakan kasus infark otak terjadi setelah adanya thrombosis pada pembuluh darah yang aterosklerotik. Thrombosis menyerang individu-individu yang memiliki satu atau lebih faktor resiko yang memacu terbentuknya aterosklerosis. Seperti yang diketahui aliran darah yang melalui suatu arteria mengikuti hukum dari Hagen Poiseuille, dimana dinyatakan bahwa kecepatan aliran (Q) berbanding lurus dengan baik turunya tekanan perpusi (P), jari-jari penampang arteri pangkat 4 (r) dan berbanding terbalik dengan viskositas darah (N), dan panjang arteri (L). Kelainan dari faktor-faktor tersebut akan mengakibatkan terjadinya iskemik dan berakhir dengan kematian jaringan otak (Bustan M.N, 2015).

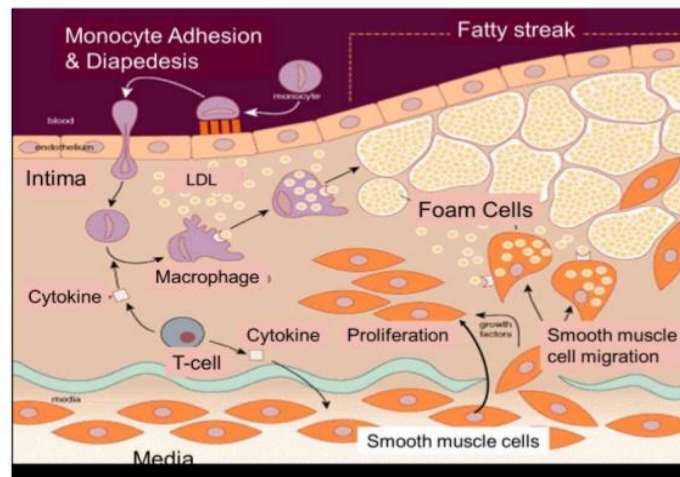
1) Aterosklerosis

Aterosklerosis di definisikan untuk berupa penyakit, dimana dinding arteri menjadi lebih tebal dan kurang lentur. Aterosklerosis bisa terjadi pada arteri di otak, jantung, ginjal, organ vital yang lainnya, dan lengan serta tungkai. Jika aterosklerosis terjadi didalam arteri yang menuju otak (arteri karotid), maka bisa terjadi stroke. jika terjadi didalam arteri yang menuju ke jantung (arteri koroner) bisa terjadi serangan jantung (Ramadhan A.J, 2010).

Aterosklerosis ditandai dengan inflamasi kolesterol dan terbentuknya sel-sel busa di lesi-lesi dinding arteri. Keadaan ini di ikuti dengan suatu rangkaian perubahan yang kompleks yang melibatkan trombosit, makrofag, sel-sel otot polos dan faktor pertumbuhan yang menghasilkan lesi-lesi abnormal yang

akhirnya mengalami proliferasi. Perubahan-perubahan ini mengubah bentuk pembuluh darah menjadi kaku (Ganong, 2002)

Aterosklerosis dimulai dengan pembentukan *fatty streak*. Sekitar 65% dari anak berusia 12 sampai dengan 14 tahun telah memiliki lesi ini. Di dalam *fatty streak*, lipid berhubungan dengan komponen matriks ekstraseluler seperti *proteoglikan* yang memperlambat keluarnya lipid *fatty streak*. Lipid bertahan di intima terisolasi dari antioksidan plasma sehingga mempermudah terjadinya oksidasi. Partikel lipoprotein yang teroksidasi dapat memicu ekspresi molekul adesi seperti *P-selectin* dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) yang menjadi perantara perlekatan monosit dan limfosit ke sel endotel, serta *monocyte chemoattractant protein -1* (MCP-1) yang mengatur migrasi dan diapedesis monosit. Monosit yang berlangsung berinteraksi dengan sel endotel meningkatkan produksi *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9). MMP-9 dapat mendegradasi matriks sehingga monosit dapat menginfiltrasi intima melalui lapisan endotel dan membran basalis. Di intima monosit berubah menjadi makrofag dan mengekskresikan *scavenger receptor* sehingga dapat mengfagositosis lipoprotein yang termodifikasi dan terbentuk sel busa (Setiabudy, 2012).



Sumber : Dikutip dari (Setiabudy, 2012)

Gambar 2.2 proses terjadi arterosklerosis

Aterosklerosis sendiri bukanlah bentuk akhir dari suatu penyakit, tetapi merupakan kumpulan perubahan patologis pada arteri yang pada dasar perubahan adanya inflamasi, hilangnya elastisitas arteri dan menyempitkan

lumen pembuluh darah. Aterosklerosis lebih berefek pada arteri dibandingkan dengan vena, ini kemungkinan disebabkan arteri lebih tebal karena adanya otot polos dibandingkan dengan vena. Sel otot polos banyak membentuk kumpulan plak aterosklerosis (Junaidi, 2012).

2) Trombosis

Trombosis adalah pembentukan suatu massa abnormal didalam sistem peredaran darah makhluk hidup yang berasal dari komponen-komponen darah. Massa abnormal itu disebut trombus dan bila terlepas dari dinding pembuluh darah disebut embolus (Setiabudy, 2012). Trombus adalah massa padat atau sumbatan yang terbentuk dari unsur-unsur dalam sirkulasi (Hoffbrand A.V, 2005).

Berdasarkan *Triad of Virchow's*, trombosis dapat terjadi karena adanya disfungsi dinding pembuluh darah, aliran darah dan komponen darah. Peningkatan enzim koagulasi baik dengan atau tanpa muatan negatif dari phospholipid, dapat membentuk trombin. Pertama kali trombosis dapat terbentuk karena ketidakseimbangan faktor pembekuan darah akibat kelainan molekular didapat ataupun keturunan. Kedua, gangguan aliran darah akan memperlambat aliran inhibitor faktor pembekuan darah, sehingga mencegah berkurangnya faktor pembekuan darah yang aktif dan menyebabkan trombosit kontak dengan endothelium. Ketiga, kerusakan endothelial akan terpapar pada zat-zat yang trombogenik sehingga terjadi proses adhesi dan aktivasi trombosit serta faktor jaringan yang mengaktifasi proses koagulasi yang menghasilkan trombus (Durachim Adang, 2018).

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. 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. Trombus arteri biasanya berupa *white thrombus* yang terutama terdiri dari trombosit. Faktor resiko trombotik adalah sebagai kondisi yang menyebabkan kerusakan endotel atau adanya kelainan trombosit. Bila keadaan kerusakan endotel, jaringan subendotel akan terpapar dan menyebabkan sistem pembekuan darah diaktifkan. Trombosit melekat pada jaringan subendotel terutama pada serat kolagen dan membran basalis. Adesi 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 (Setiabudy, 2012).

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.

Trombosis dibedakan menurut patofisiologi penyakit yang terdiri dari kelainan bawaan dan kelainan didapat. Kelainan bawaan disebabkan oleh adanya kekurangan ATP 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 (widjaja, 2010).

b. Klasifikasi Stroke Iskemik

Pembagian stroke iskemik berdasarkan perjalanan klinisnya dibagi menjadi :

- 1) *Transient Ischemic Attack* (TIA) yaitu serangan stroke sementara, gejala defisit neurologis hanya berlangsung kurang dari 24 jam
- 2) *Reversible Ischemic Neurologic Deficit* (RIND) yaitu gejala neurologis akan menghilang antara > 24 jam sampai dengan 21 hari.
- 3) *Progressing Stroke* atau *Stroke In Evolution* yaitu kelainan atau defisit neurologis yang berlangsung secara bertahap dari yang ringan sampai menjadi berat.
- 4) *Stroke Komplite*
- 5) *pleted stroke* yaitu kelainan neurologis sudah lengkap menetap dan tidak berkembang lagi (Ramadhan A.J, 2010).

c. Penyebab Stroke Iskemik

Stroke iskemik sesuai namanya disebabkan oleh penyumbatan pembuluh darah Otak (stroke non pendarahan= infark). Otak dapat berfungsi dengan baik jika aliran darah yang menuju ke otak lancar dan tidak mengalami hambatan. Namun jika persediaan oksigen dan nutrisi yang dibawa oleh sel-sel darah dan plasma terhalang oleh suatu bekuan darah atau terjadi trombosis pada dinding arteri yang mensuplai otak maka akan terjadi stroke iskemik yang dapat berakibat kematian jaringan otak yang disuplai.

1) Atheroma

Pada stroke iskemik, penyumbatan bisa terjadi di sepanjang jalur arteri yang menuju ke otak, misalnya suatu *atheroma* (endapan lemak) bias terbentuk didalam *arteri karotis* sehingga menyebabkan berkurangnya aliran darah. Keadaan ini sangat serius karena setiap arteri jalur utama memberikan darah ke sebagian besar otak.

2) Emboli

Emboli lemak terbentuk jika lemak dari sumsum tulang yang pecah dilepaskan ke dalam aliran darah dan akhirnya tersumbat didalam sebuah arteri (kecil), sehingga stroke terjadi karena sumbatan emboli jarang terjadi.

3) Infeksi

Stroke juga bisa terjadi bila suatu peradangan atau infeksi menyebabkan menyempitannya pembuluh darah yang menuju ke otak. Selain peradangan

umum oleh bakteri,perdangan juga bsa dipicu oleh asam urat (penyebab reatik *gout*) yang berlebih dalam darah .

4) Obat-obat

Obat-obat juga bias menyebabkan stroke,seperti kokain,amfetamin,epinefrin,adrenalin dan sebgainya dengan jalan mempersempit diameter pembuluh darah di otak dan menyebabkan stroke. Fungsi obat-obatan diatas menyebabkan kontraksi arteri sehingga diameter mengecil(Junaidi, 2011).

d. Gejala Stroke Iskemik

Stroke iskemik disebabkan karena trombus dan emboli. Gejala dan tandanya sesuai dengan bagian yang terserang pada sistem karotis atau vertebrobasilaris. Apabila yang terserang sistem karotis maka akan terjadi gangguan penglihatan pada mata disertai rasa nyeri (*amaurosis fugax*), terutama bila disertai dengan:Kelumpuhan lengan, tungkai, atau keduanya pada sisi yang sama; Defisit motorik dan sensorik pada wajah. Wajah dan lengan atau tungkai saja secara unilateral; Kesulitan untuk berbahasa, sulit mengerti atau berbicara. Pemakaian kata-kata yang salah atau diubah .

Gejalayang terjadi apabila terserangnya sistem vertebrobasilaris adalah : vertigo dengan atau tanpa muntah; mendadak tidak stabil; gangguan visual, motorik, sensorik, unilateral, atau bilateral; Hemianopsia homonim; Serangan drop atau drop attack (Junaidi, 2011)

Tabel 2.1 Gambaran Klinis untuk Menentukan Jenis Stroke

Jenis Sroke	Nyeri Kepala	Gangguan Kesehatan	DefisitFokal Atau Kelumpuhan
Stroke Iskemik	TidakAda/Ringan	TidakAda/Ringan	Berat
StrokeHemoragik (PIS)	Berat	Berat	Berat
StrokeHemoragik (PSA)	Sedang – Berat	Sedang	Ringan/ Tidak Ada

Sumber: Junaidi, 2011

e. Diagnosis stroke iskemik

Stroke iskemik biasanya ditegakkan berdasarkan perjalanan penyakit dan hasil pemeriksaan fisik. Pemeriksaan fisik dapar membantu menentukan lokasi

kerusakan pada otak. Ada dua jenis teknik pemeriksaan *imaging* (pencitraan) untuk mengevaluasi kasus stroke atau penyakit pembuluh darah otak (Cerebrovascular Disease/ CVD), yaitu *Computed Tomography* (CT scan), dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) (Ramadhan A.J, 2010).

Semua pasien dengan suspek stroke harus dilakukan beberapa pemeriksaan seperti dibawah ini :

1) Elektrokardiogram (EKG)

Elektrokardiogram (EKG) adalah grafik yang dibuat oleh sebuah elektrokardiograf. Dimana tes untuk mengukur dan merekam aktivitas listrik jantung menggunakan mesin pendeteksi impuls

2) Pencitraan otak : CT scan atau MRI (*magnetic resonance imaging*)

3) Pemeriksaan laboratorium, antara lain hematologi rutin, gula darah sewaktu, tes fungsi ginjal (*ureum, creatinin*), asam urat, profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL dan trigliserida), PT, APTT, *C-Reactive Protein* (CRP). Pemeriksaan atas indikasi seperti: enzim jantung (*troponin/CKMD*), pemeriksaan elektrolit, dan tes fungsi hati (PERDOSI, 2011).

Pemeriksaan tambahan yang disesuaikan dengan indikasi meliputi:

1) Duplex/*Doppler ultrasound* ekstrakranial dan transkranial

2) MRA atau CTA

3) Ekokardiografi (*transthoracic clan/ transoesophageat*)

4) Foto rotgen dada

5) Saturasi oksigen dan analisis gas darah

6) Pungsi lumbal jika dicurigai adanya perdarahan *subaraknoid* dan CT scan tidak ditemukan adanya perdarahan

7) EEG jika dicurigai adanya kejang

8) Skrining toksikologi (alkohol dalam darah dan kecanduan obat terlarang)

9) Pemeriksaan anti kardiolipin, jika dicurigai adanya lupus (PERDOSI, 2011)

2. Fibrinogen

a. Definisi Fibrinogen

Fibrinogen merupakan protein fase akut dimana kadarnya akan meningkat sebagai respon terhadap terjadinya infeksi, peradangan, stress, tindakan bedah, trauma dan nekrosis jaringan, akibat peningkatan kadar fibrinogen ini akan

menyebabkan peningkatan viskositas plasma dan peningkatan agregasi trombosit serta agregasi eritrosit. Kadar fibrinogen yang tinggi berhubungan dengan proses aterosklerosis dan juga dilaporkan pada pasien dengan *coronary heart disease*, *peripheral vascular disease* dan *carotid stenosis*. Tingginya kadar fibrinogen hampir dua kali lipat pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler ((Ritarwan & Yenita, 2017).

Fibrinogen saat ini dianggap sebagai penanda inflamasi yang mengatur keseimbangan antara hemostasis dan thrombosis, koagulasi dan fibrosis yang merupakan perlindungan dari infeksi dan peradangan yang luas. Kadar fibrinogen yang tinggi berhubungan dengan ukuran infark yang luas dan mendukung hipotesis bahwa inflamasi yang terjadi pada stroke akut menggambarkan fase akut yang merupakan respons dari lokasi otak yang terkena (Tunjungsari Dian, dkk, 2015).

Fungsi yang paling nyata adalah membentuk bekuan darah pada proses koagulasi dan meningkatkan viskositas darah. Mekanisme koagulasi dari jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik hasil akhirnya akan membentuk trombin dari protrombin. Trombin yang terbentuk akan memecah fibrinogen menjadi fibrin dan setelah fase agregasi trombosit akan terjadi proses pembekuan darah. Kemudian agar tidak terbentuk trombus maka fibrin dipecah oleh plasmin menjadi *fibrinogen degradation product* (FDP). Aktivasi plasmin dan plasminogen akan dirangsang oleh aktivator fibrinolisis, diantaranya adalah *tissue plasminogen activator* (t-PA). FDP akan menghambat polimerasi fibrin dan kerja trombin melalui mekanisme umpan balik (Setiabudy (Sutoto Ina, 2012).

Peningkatan kadar fibrinogen pada penderita arterosklerosis telah banyak dibuktikan terutama yang berhubungan dengan penyakit jantung coroner. Fibrinogen juga merupakan unsur penting dalam pembentukan protein plasma yang mengendap dalam suhu dingin atau mengalami presiptasi dalam suhu dingin yang dikenal dengan sebagai *cyrofibrinogen*. *Cyrofibrinogen* ini dapat mengendap pada dinding pembuluh darah sehingga menimbulkan thrombosis intravascular. Adanya kerusakan dinding ini mengakibatkan sistem hemostasis yang pada akhirnya akan menimbulkan thrombus pada dinding pembuluh

darah yang rusak. Unsur penyebab timbulnya suatu stroke iskemik yang antara lain ; embolus, thrombus, hemodinamik, inflamasi/imunologi. Maka adanya peningkatan fibrinogen yang dapat menyebabkan gangguan hemoreologi dan hemodinamik serta hemostasis akan menyebabkan terjadinya stroke iskemik berdasarkan penyebab diatas (Marpaung Edison, 2003)

b. Metode Fibrinogen

Pemeriksaan ini berdasarkan metode clauss, dimana sejumlah (bovine) trombin ditambahkan pada plasma sitrat miskin trombosit yang telah diencerkan 1:10. Lamanya waktu untuk terbentuknya bekuan berbanding terbalik dengan konsentrasi fibrinogen dalam plasma sampel. Kadar fibrinogen dapat ditentukan dengan membuat kurva kalibrasi menggunakan standar fibrinogen yang telah diencerkan 1:5, 1:10 dan 1:15. Hasil pembacaan standar digambarkan pada kertas millimeterblog, maka akan terbentuk garis linear antara konsentrasi fibrinogen plasma dengan masa pembekuan. Konsentrasi fibrinogen pada plasma sampel dapat ditetapkan menggunakan kurva tersebut dan diperhitungkan sesuai dengan pengenceran yang dilakukan.

c. Pemeriksaan Fibrinogen



Sumber :InfoLabMed, 2019. Pemeriksaan fibrinogen
<https://www.infolabmed.com/2019/07/pemeriksaan-fibrinogen>
Gambar 2.3 Alat pemeriksaan fibrinogen

Pemeriksaan fibrinogen dilakukan secara kuantitatif metode clauss antara lain:

- 1) Spesimen yang digunakan adalah plasma darah dengan antikoagulan natrium sitrat 3,2%
- 2) Siapkan reagen dan specimen

- 3) Disediakan tabung khusus (tabung *vacumtainer*) mengandung 3,2 % dengan perbandingan darah 1:9
- 4) Dilakukan pengambilan darah pada bagian vena mediana cubiti dengan jarum *vacumtainer*, setelah yakin masuk ke vena jarum dipertahankan dengan posisi tetap dan ditancapkan tabung *vacumtainer* sampai darah tidak mengalir lagi yang berarti berisi 3 ml dan seterusnya dibolak- balik (dihomogenkan), dan darah dikirim ke laboratorium.
- 5) Dilakukan *centrifuge* selama 5 menit, dan plasma siap untuk dilakukan pemeriksaan pembekuan (koagulasi).
- 6) Plasma dibuat pengenceran 1 : 9 (1 bagian plasma dengan 9 bagian *buffer owrens*)
- 7) Dari campuran tersebut, diambil 0,2 ml ditambahkan 0,1 ml reagen thrombin dan lihat berapa detik terjadi bekuan
- 8) Dan hasil ini dicocokkan dengan kurve kalibrasi alat.
- 9) Nilai normal kadar fibrinogen adalah 150-200 mg/dl. (Durachim Adang dan Astuti Dewi,2018).

d. Interpretasi hasil fibrinogen

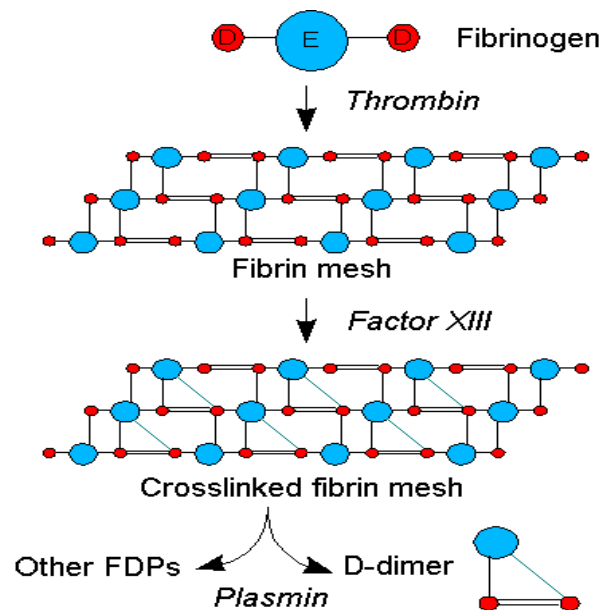
Hasil pemeriksaan kadar fibrinogen secara kuantitatif dinyatakan dalam satuan mg/dl. Nilai normal kadar fibrinogen adalah 150-200 mg/dl. Kadar fibrinogen yang tinggi berhubungan dengan proses aterosklerosis dan juga dilaporkan pada pasien dengan *coronary heart disease, peripheral vascular disease* dan *carotid stenosis*. Tingginya kadar fibrinogen hampir dua kali lipat pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler dan stroke.

3. D-dimer

a. Definisi D-dimer

D-Dimer dikenal sebagai produk degradasi *cross linked* yang merupakan hasil akhir dari pemecahan bekuan fibrin oleh plasmin dalam sistem fibrinolitik. Konsentrasi D-dimer plasma dapat mewakili indikasi fibrinolisis. Sejak tahun 1990, tes D-dimer ini sangat penting dalam menentukan pasien yang dicurigai mengalami trombosis. Suatu hasil tes yang menunjukkan kadar D-dimer dibawah nilai rujukan dapat mengesampingkan kecurigaan akan adanya trombosis, namun pada hasil yang menunjukkan kadar

D-dimer diatas nilai rujukan dapat menandai adanya trombus tapi tidak dapat mengesampingkan etiologi-etologi potensial lainnya(Erlando,2012). Trombin menyebabkan aktivasi faktor XIII menjadi XIIIa yang berperan sebagai transamidinase.Faktor XIIIa menyebabkan ikatan silang (*cross-linked*) fibrin monomer yang saing berdekatan dengan membentuk ikatan kovalen yang stabil (*fibrin Mesh*). Rantai α dan γ berperan dalam pembentukan unsoluble fibrin yang stab yang secara normal terdapat dalam plasma akan diserap oleh fibrin. Saat di dalam fibrin, plasminogen diubah oleh tissue-plasminogen activator (tPA) menjadi plasmin.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 unsoluble fibrin, maka akan meningkatkan jumlah produk degradasi fibrin yang terlarut. *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.



Sumber : Dikutip dari (Adam, 2000)
Gambar 2.4 .proses pembentukan D-dimer

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(Abdi Zainal *et al.*, 2012).Fibrinolisis adalaah proses penghancur deposit fibrin oleh sistem

fibrinolitik sehingga aliran darah akan terbuka kembali. Sistem fibrinolitik dicetuskan oleh adanya aktivator plasminogen yang akan memecah plasminogen menjadi plasmin (Setiabudy, 2012).

b. 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). Metode ELISA dianjurkan untuk dipakai sebagai gold standar pemeriksaan. Sensitivitas dan nilai negatif untuk D-dimer berkisar 90 %. 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.

Metode *Latex agglutination* menggunakan antibody yang dilapiskan pada partikel latex. Aglutinasi secara makroskopik terlihat bila ada peningkatan D-dimer dalam plasma. Cara ini kurang sensitive untuk uji saring. *Latex agglutination* yang dimodifikasi dengan menggunakan analyzer automatic dapat dipakai untuk mengukur D-dimer secara kuantitatif dengan menilai sensitivitas 98-100%. Prinsip metode ini adalah terbentuknya ikatan kovalen partikel *polystyrene* pada suatu antibody monoklonal terhadap *cross linkage region* dari D-dimer. *Cross-linkage* tersebut memiliki struktur stereoisometrik. Reaksi aglutinasi yang terjadi dideteksi dengan menggunakan turbidimetri. Hasil metode ini sebanding dengan metode ELISA konvensional (Widjaja, 2010).

c. 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 sensitivitas dan nilai negatif yang tinggi untuk dua keadaan tersebut.

Pemeriksaan ini dilakukan untuk mengetahui nilai diagnostik pemeriksaan kadar D-dimer plasma terhadap CT scan sebagai gold standar dalam mendiagnosis stroke iskemik. Uji diagnostik yang dilakukan akan mendapatkan hasil berupa sensitivitas, spesifisitas, nilai positif, nilai negatif (Widjaja, 2010). D-dimer diperkirakan dapat menurunkan jumlah pemeriksaan stroke iskemik dengan CT-scan atau pencitraan yang lain sehingga menurunkan biaya perawatan. Banyak penelitian dilakukan untuk melihat peningkatan kadar D-dimer yang dapat digunakan untuk diagnosis, prediktor perkembangan, stratifikasi risiko, prognosis dan pemantauan terapi penderita stroke iskemik dengan obat-obat antikoagulan dan trombolisis (Mayke, 2013).



Sumber :InfoLabMed, 2019. Pemeriksaan D-dimer
<https://www.infolabmed.com/2019/07/pemeriksaan-D-dimer>
 Gambar 2.5 Alat Pemeriksaan D-dimer

Prosedur Pemeriksaan D-dimer antara lain:

- 1) Spesimen yang digunakan adalah plasma darah dengan antikoagulan natrium sitrat 3,2%.
- 2) Siapkan reagen dan specimen
- 3) Disediakan tabung khusus (tabung *vacumtainer*) mengandung 3,2 % dengan perbandingan darah 1 : 9.
- 4) Dilakukan pengambilan darah pada bagian vena mediana cubiti dengan jarum *vacumtainer*, setelah yakin masuk ke vena jarum dipertahankan dengan posisi tetap dan ditancapkan tabung *vacumtainer* sampai darah tidak mengalir lagi yang berarti berisi 3 ml dan seterusnya dibolak- balik (dihomogenkan), dan darah dikirim ke laboratorium.

- 5) Dilakukan *centrifuge* selama 5 menit, dan plasma siap untuk dilakukan pemeriksaan pembekuan (koagulasi).
- 6) Diambil supernatannya dan disimpan disuhu $< -20^{\circ}$ C. Stabilitas sampel pada suhu ini dapat mencapai 1 bulan.
- 7) Kadar D-dimer diperiksa menggunakan alat dan reagen dari coagulometer Sysmex CA-1500 dengan metode *Latex enhance turbidimetri test*.
- 8) Hasil akan tercetak secara otomatis
- 9) *Cut off* kadar D-dimer metode ini adalah < 300 mg/dl (Widjaja, 2010).

e. Interpretasi hasil D-dimer

Hasil pemeriksaan kadar D-dimer secara kuantitatif dinyatakan dalam satuan mg/dl. nilai *Cut off* D-dimer dengan latex agglutination adalah < 300 mg/dl. Kadar D-dimer yang lebih dari normal menunjukkan adanya produk degradasi fibrin dalam kadar yang tinggi, mempunyai arti adanya pembentukan dan pemecahan thrombus dalam tubuh. Kadar D-dimer yang normal dapat digunakan untuk menyingkirkan diagnosis banding gangguan pembekuan darah sebagai penyebab dari gejala klink yang ada (Mayke, 2013).

d. Hubungan D-dimer dengan stroke iskemik

D-dimer memiliki hubungan dalam stroke iskemik, Dimana stroke iskemik disebabkan oleh adanya trombus dan emboli pada vaskular otak. Trombus tersusun oleh fibrin bersama dengan adanya trombosit, faktor von Willerbrand dan faktor jaringan (kolagen). Adanya trombus yang menyambat aliran darah membuat tubuh akan melakukan hemostasis untuk menghancurkan trombus tersebut. Dimana D-dimer ini merupakan hasil akhir dari pemecehan fibrin oleh plasmin. Jadi pemeriksaan D-dimer akan sangat bermanfaat baik secara langsung maupun tidak langsung untuk mengetahui adanya pembekuan maupun pemecahan trombus. Tetapi didapatkan kelemahan D-dimer ini ialah tidak dapat menunjukkan lokasi terjadi trombus (Widjaja, 2010).

B. Hipotesis Penelitian

Ha : Tidak Terdapat kadar fibrinogen dan D-dimer yang tinggi pada stroke iskemik

Ho : Terdapat kadar fibrinogen dan D-dimer yang tinggi pada stroke iskemik

C. Variabel Penelitian

Variabel bebas : Kadar fibrinogen dan kadar D-dimer

Variabel terikat : Pasien stroke iskemik