

PENINGKATAN D-DIMER DAN LUARAN KLINIS PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19 YANG MENGALAMI STROKE DI RSUP SANGLAH: SERIAL KASUS

Ida Ayu Sri Indrayani, Andre Dharmawan Wijono, Aurelia Vania, Edwin Pranata Laban, Johann Andrasilli,
Muhammad Arismunandar, Fuji Restu Firma

Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Denpasar, Bali

Diterima 1 Mei 2021
Disetujui 31 Mei 2021
Publikasi 31 Mei 2021
Korespondensi: indrayani@unud.ac.id

Cara merujuk artikel ini: Indrayani (et al). 2021. Peningkatan D-Dimer Dan Luaran Klinis Pasien Terkonfirmasi Covid-19 Yang Mengalami Stroke Di Rsup Sanglah: Serial Kasus. Callosum Neurology Journal 4(2): 80-85
DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v3i2/164>

ABSTRAK

Latar Belakang: COVID-19 sering dihubungkan dengan terjadinya hiperkoagulabilitas yang menyebabkan komplikasi pada sistem neurovaskular, salah satunya adalah stroke. D-dimer merupakan salah satu pemeriksaan yang dapat digunakan untuk melihat adanya koagulopati.

Kasus: Dari data yang diambil di RSUP Sanglah bulan Juni sampai dengan Agustus 2020, didapatkan 4 pasien stroke non hemoragik yang terkonfirmasi COVID-19. Semua pasien menunjukkan peningkatan angka D-dimer dengan angka masing-masing 0.73, 1.03, 7.03, dan 1.51. Pasien dengan D-dimer 7.03 memiliki skor *National Institutes of Health Stroke Scale* tertinggi yaitu 8.

Diskusi: Proses apoptosis sel-sel endotel dari struktur vaskular mengakibatkan terjadinya koagulopati dan peningkatan D-dimer. D-dimer meningkat pada 36% pasien dengan COVID-19 di Wuhan, yang dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi.

Simpulan: Peningkatan kadar D-dimer berkorelasi dengan keparahan penyakit dan merupakan suatu penanda prognostik tingkat keparahan pada pasien yang dirawat karena COVID-19.

Kata kunci: D-dimer, COVID-19, stroke, luaran klinis

ABSTRACT

Background: COVID-19 is often associated with hypercoagulabilities that cause complications in the neurovascular system, one of which is stroke. D-dimer test can be used to evaluate coagulopathy.

Case: From data taken at Sanglah Hospital from June to August 2020, 4 non-hemorrhagic stroke patients were confirmed to have COVID-19. After the D-dimer examination, all patients showed an increase in the D-dimer value by 0.73, 1.03, 7.03, and 1.51 respectively. Patient with D-dimer 7.03 had the highest *National Institutes of Health Stroke Scale* score of 8.

Discussion: The apoptotic process of endothelial cells of the vascular structure results in coagulopathy and an increase in D-dimer. D-dimer was elevated in 36% of patients with COVID-19 in Wuhan, which was associated with a higher risk of death.

Conclusion: Higher D-dimer level correlates with disease severity and is a prognostic marker of severity in patients with COVID-19.

Keywords: D-dimer, COVID-19, stroke, clinical outcome

Latar Belakang

Sejak Desember 2019, Coronavirus baru (SARS-CoV-2) telah menyebabkan wabah penyakit pernapasan yang disebut sebagai penyakit coronavirus 2019 (COVID-19).¹ Penyakit ini pertama kali dilaporkan di kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada akhir desember 2019.² Hingga saat ini, Covid-19 masih menyebar dengan cepat di seluruh dunia.^{3, 3,4} Dari data yang diperoleh WHO hingga tanggal 09 Oktober 2020, dilaporkan terdapat 36.361.054 kasus terkonfirmasi positif COVID-19 dan angka kematian mencapai 1.056.186 di seluruh dunia.⁵

Salah satu studi di Wuhan melaporkan bahwa manifestasi neurologis ditemukan pada 36,4% pasien dimana salah satunya bermanifestasi pada penyakit serebrovaskular.⁶⁻⁸ COVID-19 sering dihubungkan dengan terjadinya hiperkoagulabilitas yang menyebabkan komplikasi stroke.⁹⁻¹⁰ D-dimer merupakan salah satu parameter yang berasal dari pembentukan dan lisis ikatan silang fibrin yang mencerminkan aktivasi koagulasi dan fibrinolisis.¹¹ Laporan serial kasus ini bertujuan untuk melihat pentingnya pemeriksaan D-dimer pada pasien COVID-19 yang mengalami stroke.

Laporan Kasus

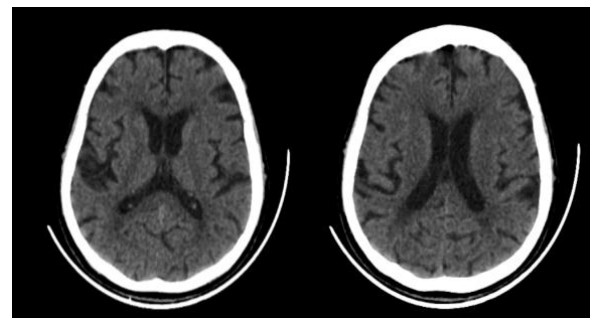
Kasus 1

Seorang laki-laki berusia 80 tahun, suku Jawa, kinan, datang diantar oleh keluarga dengan keluhan penurunan kesadaran yang terjadi mendadak sejak 7 jam sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Pasien tidak bisa menjawab dengan tepat pada setiap pertanyaan yang ditanyakan padanya. Keadaan ini menetap hingga pasien dibawa ke rumah sakit. Pasien memiliki riwayat demam sejak 3 hari sebelum masuk ke rumah sakit. Pasien memiliki riwayat hipertensi yang tidak terkontrol dimana pasien tidak pernah minum obat antihipertensi.

Saat di unit gawat darurat, tekanan darah pasien saat masuk 140/80 mmHg, nadi 90 kali per menit, laju napas 26 kali per menit reguler, dengan saturasi oksigen 92% dengan *non re-breathing mask* (NRM) 10 liter per menit. Pasien mengalami delirium dengan *Glasgow Coma Scale* (GCS) E4V4M6. Pemeriksaan neurologis didapatkan paresis nervus VII sinistra tipe sentral dan hemiparesis sinistra. Nilai *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) saat pasien masuk ke rumah sakit adalah 2.

Pemeriksaan penunjang laboratorium menunjukkan sedikit peningkatan D-dimer sebesar 0.73 µgFEU/ml (normal 0,0 – 0,4 µg/mL). Pada saat masuk rumah sakit, pasien dilakukan tes swab PCR COVID-19 sebanyak dua kali dan didapatkan hasil positif sebanyak dua kali. Pemeriksaan *Computed Tomography* (CT)-scan kepala dilakukan langsung ketika pasien sampai di rumah sakit dan menunjukkan hasil infark serebral akut pada kornu anterior kapsula interna kanan.

Diagnosis stroke iskemik *et causa* trombus ditegakkan dan segera mendapat terapi. Pasien diberikan infus NaCl 0,9% 20 tetes per menit, citicoline 500 mg tiap 12 jam intra vena, dan asetosal 80 mg tiap 24 jam intra oral. Setelah lima hari dirawat, pasien diberikan terapi antihipertensi amlodipine 5 mg tiap 24 jam intra oral dan candesartan 8 mg tiap 24 jam intra oral. Fisioterapi dilakukan selama perawatan. Selama 12 hari perawatan, pasien menunjukkan adanya perbaikan klinis berupa peningkatan kekuatan motorik dengan nilai NIHSS 1. Pasien diperbolehkan pulang dan dianjurkan untuk kontrol ke poli.



Gambar 1. Gambar CT-Scan kepala Kasus 1

Kasus 2

Seorang laki-laki berusia 75 tahun, suku Bali, kinan, datang diantar oleh keluarga dengan keluhan kelemahan pada anggota gerak kanan sejak 8 jam sebelum masuk rumah sakit. Keluhan tersebut terjadi mendadak ketika pasien sedang duduk menonton televisi. Pasien juga mengeluhkan nyeri kepala berdenyut dengan intensitas sedang pada semua area kepala sebelum gejala kelemahan ekstremitas muncul. Keluhan sesak napas, demam, batuk, dan pilek disangkal oleh pasien dan keluarga.

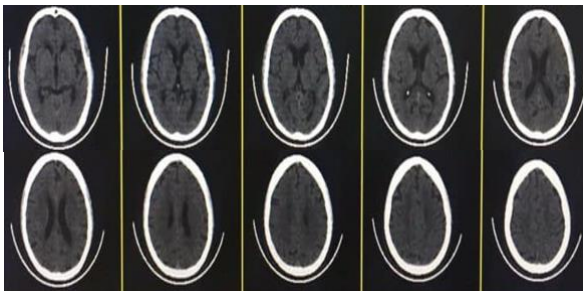
Saat di unit gawat darurat, tekanan darah pasien saat masuk 160/80 mmHg, nadi 83 kali per menit, laju napas 20 kali per menit, dengan

saturasi oksigen 98% dengan nasal kanul 4 liter per menit. Pasien compos mentis. Pemeriksaan neurologis menunjukkan paresis nervus VII dan XII dekstra tipe sentral, serta hemiparesis dekstra. Nilai NIHSS pasien adalah 5.

Pemeriksaan penunjang laboratorium menunjukkan peningkatan D-dimer yaitu sebesar 1.03 $\mu\text{gFEU/ml}$. Pemeriksaan swab PCR COVID didapatkan hasil positif, Pemeriksaan CT-scan kepala dilakukan langsung ketika pasien sampai di rumah sakit dan menunjukkan hasil *chronic lacunar cerebral infarction* di korona radiata kiri, *anteroposterior limb* kapsula interna bilateral, nucleus lentiformis kiri, dan thalamus kanan.

Diagnosis stroke iskemik *et causa* trombus ditegakkan dan segera mendapat terapi sesuai prosedur. Pasien diberikan cairan, citicoline 500 mg tiap 12 jam intra vena, dan asetosal 80 mg tiap 24 jam intra oral. Fisioterapi dilakukan selama perawatan. Selama 12 hari perawatan, pasien menunjukkan adanya perbaikan klinis berupa peningkatan kekuatan motorik dan nilai NIHSS 3. Pasien diperbolehkan pulang dan dianjurkan untuk kontrol ke poli.

Gambar 2. Gambar CT-Scan kepala Kasus 2



Kasus 3

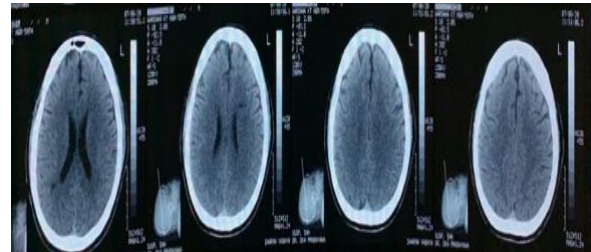
Seorang laki-laki, berusia 59 tahun suku Bali, kinan, mengeluhkan kelemahan separuh tubuh kanan yang terjadi mendadak sejak 5 jam sebelum masuk rumah sakit. Pasien juga mengeluh adanya bicara pelo dan bibir terlihat mencong. Pasien juga mengeluhkan sesak napas. Setelah 3 hari, pasien dirujuk ke RSUP Sanglah karena mengalami perburukan dengan diagnosis stroke iskemik, pneumonia, dan *impending respiratory failure* et causa pneumonia viral.

Saat di RSUP Sanglah, tekanan darah pasien saat masuk 150/80 mmHg, nadi 84 kali per menit reguler, laju nafas 26 kali per menit reguler, dengan saturasi oksigen 98% dengan NRM 10 liter per menit. Pasien compos mentis. Pemeriksaan neurologis menunjukkan paresis

nervus VII dan XII dekstra tipe sentral, serta hemiparesis dekstra dan refleks patologis Babinski dextra. Nilai NIHSS pasien adalah 8.

Pemeriksaan penunjang laboratorium rutin menunjukkan adanya leukositosis dan peningkatan D-dimer sebesar 7.03 $\mu\text{gFEU/ml}$. Pada saat masuk rumah sakit, pasien dilakukan tes swab PCR COVID 19 dengan hasil positif sebanyak dua kali. Pemeriksaan CT-scan kepala dilakukan dan menunjukkan hasil lesi hipodens pada lobus parietalis kiri.

Diagnosis stroke iskemik *et causa* gangguan koagulasi ditegakkan dan mendapat terapi sesuai prosedur. Gangguan koagulasi ditegakkan berdasarkan hasil D-dimer yang menunjukkan hasil di atas normal (normal 0,0 – 0,4 $\mu\text{g/ml}$). Pasien diberikan terapi cairan, citicoline 500 mg tiap 12 jam intra vena, asetosal 80 mg tiap 24 jam intra oral, dan enoxaparin 0.6 cc tiap 12 jam sub kutan selama 5 hari. Fisioterapi dilakukan selama perawatan. Selama 14 hari perawatan, pasien menunjukkan adanya perbaikan klinis dengan nilai NIHSS menjadi 7.



Gambar 3. Gambar CT-Scan kepala Kasus 3

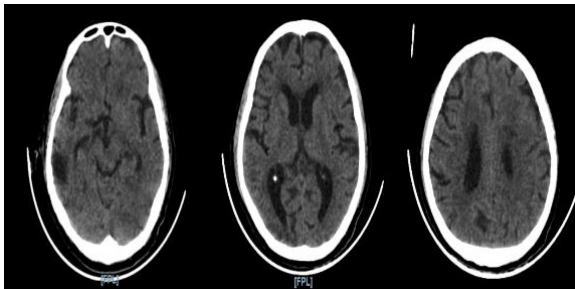
Kasus 4

Seorang laki-laki, berusia 76 tahun, datang dengan penurunan kesadaran mendadak sejak 6 jam sebelum masuk rumah sakit saat sedang menonton televisi. Saat pemeriksaan pasien cenderung menutup mata, tapi komunikasi masih baik dan dapat mengikuti perintah sederhana. Sisi tubuh kanan pasien tampak lebih lemas, bibir mencong dan bicara cenderung lebih pelo. Pasien mengeluhkan sesak napas. Pasien memiliki riwayat hipertensi terkontrol dan diabetes, menggunakan insulin secara rutin.

Tekanan darah pasien 140/100 mmHg, nadi 83 kali per menit reguler, laju nafas 26 kali per menit, dengan saturasi oksigen 88% dengan NRM 10 liter per menit. Pasien memiliki GCS 14(E3V5M6). Pemeriksaan menunjukkan paresis nervus XII dekstra tipe sentral dan hemiparesis

dekstra. NIHSS pasien 6. D-dimer meningkat yaitu 1.51 µgFEU/ml. Swab PCR COVID 19 positif sebanyak dua kali. CT-scan kepala tanpa kontras menunjukkan *chronic cerebral infarction* pada lobus temporal kanan dan *chronic lacunar infarction* korona radiata kiri, periventrikuler ventrikel lateralis kiri, *anterior limb* kapsula interna.

Diagnosis stroke iskemik *et causa* trombus ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan hasil pemeriksaan pada pasien dimana gejala klinis pada pasien ini menetap hingga pasien dibawa ke rumah sakit. Pasien diberikan terapi cairan, citicoline 500 mg tiap 12 jam intra vena, asetosal 80 mg tiap 24 jam intra oral. Fisioterapi dilakukan selama perawatan. Setelah 14 hari perawatan, pasien menunjukkan adanya perbaikan klinis dengan nilai NIHSS menjadi 5.



Gambar 4. Gambar CT-Scan kepala tanpa kontras kasus 4

Diskusi

Meskipun faktor resiko dari COVID-19 masih belum jelas, banyak studi melaporkan bahwa perbandingan signifikan dari pasien-pasien adalah yang mempunyai faktor penyakit penyerta.¹² Penelitian dari Chen dkk. menunjukan bahwa 50,5% dari 51 orang pasien COVID-19 yang juga memiliki penyakit kronis, umumnya berasal dari penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular.¹³ Beberapa penelitian sebelumnya seperti dari Guan dkk. menunjukkan bahwa penyakit penyerta terbanyak dari kasus COVID-19 adalah hipertensi diikuti dengan diabetes mellitus.¹⁴ Pasien dengan COVID-19 berat nampaknya mempunyai kondisi komorbid lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa komorbid. Faktor lain yang berhubungan dengan peningkatan derajat keparahan kasus tersebut adalah laki-laki, usia tua, faktor pneumonia serta keterlambatan dalam mendiagnosis.¹⁵

Gejala spesifik gangguan sistem saraf pusat pada COVID-19 dapat berupa penyakit serebrovaskular akut, kejang, gangguan

kesadaran, meningitis atau ensefalitis, dan ensefalopati. Mao dkk. melaporkan manifestasi sistem saraf secara signifikan lebih sering ditemukan pada infeksi yang lebih berat daripada infeksi yang lebih ringan (45,5% vs 30,2%, $p=0,02$). Dari studi yang sama, gangguan kesadaran ditemukan pada 7,5% pasien dan penyakit serebrovaskular akut pada 2,8% pasien.¹⁶ Chen dkk. juga menemukan penurunan kesadaran lebih sering ditemukan pada pasien meninggal dunia daripada pasien yang sembuh (22% vs 1%). Penyebab penurunan kesadaran pada pasien COVID-19 antara lain ensefalitis viral, gangguan metabolik, ensefalopatik toksik, kejang dengan disorientasi postictal, dan stroke.¹³

Penyakit serebrovaskular pada COVID-19 diduga disebabkan oleh beberapa mekanisme. Studi menemukan pasien COVID-19 dengan gejala serebrovaskular memiliki karakteristik usia tua dan memiliki penyakit komorbid lainnya seperti hipertensi, diabetes mellitus (DM) yang telah diketahui sebelumnya merupakan faktor risiko stroke. Studi juga melaporkan hasil laboratorium D-dimer yang lebih tinggi pada kondisi COVID-19 berat atau COVID-19 dengan gangguan serebrovaskular di mana hasil ini menunjukkan adanya gangguan sistem koagulasi. Mekanisme gangguan serebrovaskular tanpa faktor risiko vaskular sebelumnya diduga berasal dari kondisi hiperkoagulasi yang menyebabkan pembentukan trombus dalam pembuluh darah.¹⁶ Infeksi virus secara langsung dan hipoksia diduga berperan dalam terjadinya penyakit serebrovaskular. Sindrom badai sitokin yang dicetuskan oleh infeksi SARS-CoV-2 menjadi salah satu faktor penyebab terjadinya penyakit serebrovaskular.

Pada pasien COVID-19 berat, respon imun ini dapat berlebihan dan menyebabkan badai sitokin sistemik yang mencetuskan terjadinya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). Respon inflamasi sistemik berlebihan dapat menyebabkan terjadinya jejas endotel sistemik dan keadaan hiperkoagulasi yang meningkatkan risiko terjadinya makrotrombosis dan mikrotrombosis sistemik. Manifestasi makrotrombosis dapat berupa tromboemboli vena (misalnya trombosis vena dalam dan emboli paru) atau tromboemboli arteri (misalnya stroke).¹⁷

Proses apoptosis sel-sel endotel dari struktur vaskular mengakibatkan terjadinya

koagulopati dan peningkatan D-dimer. Studi melaporkan hasil laboratorium D-dimer yang lebih tinggi pada kondisi COVID-19 berat atau COVID-19 dengan gangguan serebrovaskular di mana hasil ini menunjukkan adanya gangguan sistem koagulasi. Mekanisme gangguan serebrovaskular tanpa faktor risiko vaskular sebelumnya diduga berasal dari kondisi hiperkoagulasi yang menyebabkan pembentukan trombus dalam pembuluh darah. D-dimer meningkat pada 36% pasien dengan COVID-19 di Wuhan, yang dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi. Pada kasus serial ini juga ditemukan bahwa pasien dengan tes swab PCR

positif, semuanya menunjukkan hasil peningkatan D-Dimer dan merupakan pasien yang terdiagnosa stroke non hemoragik.¹⁶

Simpulan

D-dimer biasanya meningkat pada pasien dengan COVID-19. Kadar D-dimer berkorelasi dengan keparahan penyakit dan merupakan suatu penanda prognostik tingkat keparahan pada pasien yang dirawat karena COVID-19. Penting bagi seorang klinisi untuk memeriksakan D-dimer pada pasien stroke dengan COVID-19.

Daftar Pustaka

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Jan;382:727-733.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061.
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1023-1026.
- WHO. WHO Coronavirus Disease Dashboard (2020). Available online at: <https://covid19.who.int/>
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:55-58.
- Alberti P, Beretta S, Piatti M, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020 Jul;7(4):e741.
- Montalvan V, Lee J, Bueso T, et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020 Jul;194:105921.
- Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*. 2020 Mar;87:18-22.
- Jin H, Hong C, Chen S, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke and Vascular Neurology*. 2020 Jun;5(2).
- Zhang L, Long Y, Xiao H, Yang J, Toulon P, Zhang Z. Use of D-dimer in oral anticoagulation therapy. *Int J Lab Hematol*. 2018;40:503-507
- Guan, W.J; Ni, Z.Y; Hu, Y, dkk. Clinical characteristics of 2019 Nover Coronavirus Infection in China. *MedRxiv*. 2020.
- Chen, N; Zhou, M; Dong, X, dkk. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–513.
- Guan, W.J; Ni, Z.: Hu, Y dkk. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med*. 2020, 382: 1708–1720.
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Apr;77(6):683-690.
- Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain, behavior, and immunity*. 2020 Jul;87:115-119.
- Willim HA, Hardigaloeh AT, Supit AI, et al. Koagulopati pada Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(3):749-756.

