

HUBUNGAN KADAR FIBRINOGEN PLASMA DENGAN LUARAN KLINIS STROK ISKEMIK AKUT

CORRELATION BETWEEN PLASMA FIBRINOGEN WITH CLINICAL DEGREES OF ACUTE ISCHEMIC STROKE

*Karman¹, Muhammad Akbar¹, Abdul Muis¹, CahyonoKaelan¹,
Mansyur Arif², Arifin Seweng³*

¹*Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar,*

²*Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar,*

³*Bagian Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Makassar*

Alamat Korespondensi :

Karman
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Makassar, 90245
HP: 081341674746/085299387425
Email: karmank@yahoo.co.id

ABSTRAK

Latar belakang. Fibrinogen berpengaruh kuat terhadap, hemostasis, hemeorologi, agregasi, trombosit, dan fungsi endotel. Sehingga merupakan salah satu faktor yang menentukan viskositas dan aliran darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar fibrinogen plasma dengan luaran klinis strok iskemik akut. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan cross sectional pada pasien strok iskemik akut yang dilakukan di rumah sakit Wahidin Sudirohusodo dan jejaringnya. Pasien strok iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi diperiksa kadar fibrinogen plasma dan luaran klinis yang dinilai dengan skor *National Institute Of Health Strok Scale (NIHSS)*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar fibrinogen plasma secara bermakna berhubungan dengan luaran strok iskemik akut. Disimpulkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara kadar fibrinogen plasma pada penderita stroke iskemik akut terhadap perubahan klinis berdasarkan skor NIHSS

Kata Kunci: Kadar fibrinogen plasma, strok iskemik akut, luaran klinis penderita, NIHSS

ABSTRACT

Background. Fibrinogen strong influence, hemostasis, hemeorologi, aggregation, platelets, and endothelial function. So that is one factor that determines the viscosity and blood flow. This study aimed to determine the relationship of plasma fibrinogen levels with clinical outcomes of acute ischemic stroke. The research aimed at finding out the relationship between the plasma fibrinogen content and the clinical outcome of the acute ischemic stroke. This was an observational research with the cross-sectional approach on the acute ischemic stroke patient. The research was carried out in Wahidin Sudirohusodo Hospital and its networks. The acute ischemic stroke patients who fulfilled the inclusive criterion were examined their plasma fibrinogen content and the clinical outcome which were assessed by the score of the *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)*. The research result indicates that the increase of the plasma fibrinogen content has significant relationship with the outcome of the acute ischemic stroke. It is concluded that there is a significant association between plasma fibrinogen levels in patients with acute ischemic stroke based on clinical changes NIHSS score

Key-words: Plasma fibrinogen content, acute ischemic stroke, patients clinical outcome, NIHSS

PENDAHULUAN

Di Indonesia, stroke merupakan penyebab kematian tertinggi sama dengan penyakit jantung (Riset Kesehatan Dasar 2007). Stroke juga merupakan penyebab utama kecacatan jangka panjang di Amerika utara, Eropa dan Asia, dan penyebab ke-2 terjadinya Demensia atau pikun (Yusak, NT 2009). Enam puluh persen penderita stroke berada di Negara berkembang, termasuk Indonesia (Bonita 2007).

Dari data di Bagian Ilmu Penyakit Saraf RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dari Januari 2000-Desember 2002 didapatkan penderita stroke sebanyak 571 penderita yang terdiri atas laki-laki 57,4% dan perempuan 42,6%, stroke iskemik kasus terbanyak yang dirawat dibanding dengan stroke hemoragik (61%:39%). (Aliah A, et al (2004)

Stroke iskemik terjadi karena adanya sumbatan atau hambatan aliran darah ke otak, yaitu apabila aliran darah ke otak kurang dari 20 ml per 100 gram otak permenit. Kondisi iskemia otak merupakan pemicu, yang menceetuskan berbagai proses seluler yang masing – masing dapat berjalan sendiri maupun saling berkaitan, namun semuanya bisa berakhir dengan kematian neuron dan kerusakan jaringan otak yang menetap, yang bermanifestasi sebagai defisit neurologis yang permanen.(Lamsudin, (2010), Greece Schwamm LH et al. (2009).

Pada daerah perbatasan iskemik area, terjadi *apoptosis*, terjadi 2 jam setelah onset stroke, dan maksimal terjadi pada 24 sampai 48 jam setelah onset stroke, pada daerah iskemik juga terjadi inflamasi lokal mencapai puncak pada 12 sampai 36 jam setelah onset, dan dimulai 2 minggu setelah onset terjadinya regenerasi dan perbaikan struktur sel otak. Sumbatan pada stroke iskemik disebabkan oleh trombosis atau emboli karena terbentuknya plak atau ateroma pada proses aterosklerosis.

Disfungsi endotel merupakan penyebab aterosklerosis yang paling populer saat ini. Akibat dari kerusakan endotel vaskuler akan mengganggu keseimbangan hemostasis, yaitu abnormalitas dari faktor koagulasi yang menghasilkan bekuan fibrin dan sistem fibrinolisis yang menghancurkan bekuan fibrin.

Mekanisme peranan fibrinogen dalam proses aterogenesis dan trombosis belum sepenuhnya jelas terungkap (Papageorgiou,et al (2010). Namun dapat dijelaskan bahwa kadar plasma fibrinogen merupakan komponen penting dalam kaskade koagulasi darah. Fibrinogen

berpengaruh kuat terhadap, hemostasis, hemeorologi, agregasi, trombosit, dan fungsi endotel. Sehingga merupakan salah satu faktor yang menentukan viskositas dan aliran darah.

Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa kadar fibrinogen plasma yang tinggi merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskuler (penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit pembuluh darah tepi). Paling sedikit ada empat mekanisme bagaimana fibrinogen berperan dalam patogenesis penyakit vascular yaitu : aterogenesis, agregasi trombosit, pembentukan thrombus, dan peningkatan viskositas plasma darah (Mc Coll.B.W.et al,(2008), dan Cheung, et al (2008)

Menurut Zhai Guo-Jie dkk, tingkat fibrinogen plasma berhubungan dengan ketebalan tunika intima-media arteri karotis, dan kejadian infark lakerun berkaitan erat dengan tingkat fibrinogen plasma.⁴ Penelitian J.A. Paramo dkk,pada populasi sampel orang dewasa tanpa klinis penyakit arterosklerosis yang jelas , peningkatan kadar fibrinogen berhubungan dengan ketebalan tunika intima-media arteri karotis dan plasma fibrinogen mungkin merupakan penanda sistemik arterosklerosis pada arteri karotis. (Mary L. Turgeon, (2010)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Turaj W dkk, berpendapat bahwa kadar fibrinogen yang tinggi secara bermakna mempengaruhi luaran stroke iskemik Turaj W 2006. (Turaj W et al., (2006) Pada penelitian yang dilakukan oleh GregoryJ.Del Zoppo berpendapat bahwa penanganan dengan menurunkan kadar fibrinogen plasma secara potensial penting dalam menangani stroke iskemik akut.

Pada penelitian yang dilakukan pada binatang menunjukkan bahwa kadar fibrinogen secara intrinsik dapat menyebabkan toksik terhadap sistem saraf pusat.(Ryu JK, et al,(2008) Meningkatkan apoptosis.(Adhami F et al., (2006) Neurodegenerasi.(Ryu JK et al, (2008) dan menghambat penyembuhan secara fungsional setelah kerusakan jaringan.(Shenhar-Tsarfaty S et al., (2008):

Terdapat banyak instrumen yang dapat digunakan untuk menilai status neurologis penderita *stroke*, diantaranya adalah *National Institute of Health Stoke Scale* (NIHSS). Skala ini memiliki keunggulan karena penilaianya meliputi beberapa aspek neurologis, yaitu: kesadaran, motorik, sensorik dan fungsi luhur. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar fibrinogen plasma dengan luaran klinis stroke iskemik akut.

BAHAN DAN METODE

Lokasi dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di poli rawat jalan pada beberapa rumah sakit pendidikan di Makassar (RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan jejaringnya). Penelitian ini

merupakan observasi dengan pendekatan longitudinal untuk mengetahui hubungan kadar fibrinogen dengan luaran klinis penderita stroke iskemik akut.

Populasi dan Sampel

Populasi penelitian adalah Semua penderita stroke iskemik akut yang ditegakkan dengan pemeriksaan klinis dan CT scan kepala. Sampel penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi.

Metode Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan, dianalisis menggunakan bantuan komputer program excel dan dianalisis statistik terhadap variabel-variabel yang diteliti dengan bantuan program *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows*.

Analisis Data

Data yang dikumpul diolah melalui analisis statistik, untuk melihat hubungan kadar fibrinogen plasma dengan luaran klinis strok iskemik akut, digunakan uji χ^2 .

HASIL PENELITIAN

pada tabel 1, memperlihatkan distribusi sampel penelitian berdasarkan jenis kelamin, umur dan faktor risiko, dimana diketahui bahwa sebagian besar penderita stroke iskemik berusia 45 – 65 tahun yakni sebanyak 32 (59,3%) orang dan usia > 65 sebanyak 16 (29,6%) orang, sedangkan faktor risiko yang terbanyak adalah hipertensi yakni sebanyak 43 (79,6%) orang dan DM sebanyak 20 (37,0%) orang.

Tabel 2. Menunjukkan hubungan antara kadar fibrinogen dengan skor NIHSS onset \leq 72 jam, pada kelompok fibrinogen tinggi didapatkan 31 orang(57.4%) dengan derajat klinik berat 16 orang (29.6%), derajat klinis sedang 11 orang (20.4%) dan derajat klinis ringan 4 orang (7.4%) Sedangkan pada kelompok fibrinogen normal didapatkan 23 orang (42.6%), dengan derajat klinis berat 1 orang (1.9%), derajat klinis sedang 21 orang (38.8%) dan klinis ringan 1 (1.9%). Setelah dianalisa secara statistik dengan menggunakan uji Kolmogorov – Smirnov, didapatkan hubungan bermakna antara kadar fibrinogen plasma dengan skor NIHSS onset \leq 72 jam.

Tabel 3, menunjukkan hubungan kadar fibrinogen plasma dengan skor NIHSS onset hari ke-14, dimana kadar fibrinogen tinggi didapatkan 31 orang (57.4%) dengan derajat klinis berat 2 orang (3.7%), derajat klinis sedang 22 orang (40.7%) dan derajat klinis ringan 7 orang (13.0%). Sedangkan untuk kadar fibrinogen normal didapatkan 23 orang (42.6%) dengan derajat klinis berat tidak ada (0%), derajat klinis sedang 5 orang (9.3%) dan 18 orang (33.3%) dengan derajat klinis ringan. Setelah di uji dengan *Kolmogorov-Smirnov test* di

dapatkan ada hubungan bermakna antara kadar fibrinogen plasma dengan skor NIHSS onset hari ke-14. ($P < 0,05$).

Tabel 4, menunjukkan hubungan kadar fibrinogen plasma terhadap perubahan NIHSS onset ≤ 72 jam dengan perubahan NIHSS onset hari ke-14, didapatkan 31 orang dengan kadar fibrinogen tinggi. Dimana NIHSS onset ≤ 72 jam didapatkan 16 orang (51.6%) dengan klinis berat, dan setelah pengukuran kedua yaitu pada hari ke-14 (NIHSS-14) didapatkan perubahan ke NIHSS sedang sebanyak 14 orang (45.2%) dan 2 orang (6.4%) yang tidak terjadi perubahan NIHSS. Pada NIHSS sedang didapatkan 11 orang (35.5%) setelah pengukuran NIHSS kedua terjadi perubahan NIHSS ke klinis ringan sebanyak 3 orang (9.7%) dan 8 orang (25.8%) yang tidak terjadi perubahan. Pada NIHSS ringan didapatkan 4 orang (12.9%) dan tetap ringan pada pengukuran kedua. Sedangkan pada kelompok kadar fibrinogen normal didapatkan 23 orang. Dimana NIHSS onset ≤ 72 jam didapatkan 1 orang (4.3%) dengan klinis berat, dan setelah pengukuran kedua yaitu pada hari ke-14 (NIHSS-14) terjadi perubahan ke NIHSS sedang. Pada NIHSS sedang didapatkan 21 orang (91.4%) setelah pengukuran NIHSS kedua terjadi perubahan NIHSS ke klinis ringan sebanyak 17 orang (74.0%) dan 4 orang (17.4%) yang tidak terjadi perubahan. Pada NIHSS ringan didapatkan 1 orang (4.3%) dan tetap ringan pada pengukuran kedua. Setelah dianalisa secara statistik dengan menggunakan uji Pearson Chi-square, didapatkan nilai $P < 0,05$ yang artinya terdapat hubungan bermakna antara kadar fibrinogen plasma terhadap perubahan NIHSS onset ≤ 72 jam dengan onset hari ke-14.

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian pada 54 penderita stroke iskemik akut. Dengan menggunakan *consecutive sampling*, yang memenuhi kriteria penelitian terdiri atas laki-laki sebanyak 21 orang (38,9%) dan perempuan sebanyak 33 orang (61,1%). Rata-rata umur penderita stroke iskemik akut adalah 58,87 ($\pm 9,78$) tahun, umur termuda adalah 41 tahun dan tertua adalah 79 tahun, dengan kelompok umur terbanyak adalah 45 – 65 tahun yaitu 32 orang (59,3%), sedangkan untuk kelompok umur > 65 tahun 16 orang (29,6) dan kelompok umur > 45 tahun 6 orang (11,1%).

Fibrinogen adalah petanda inflamasi jaringan pada fase akut, yaitu kadarnya meningkat akibat respon terhadap kerusakan jaringan dan inflamasi. Kadar fibrinogen meningkat langsung setelah awitan stroke, dan kejadian ini disebabkan oleh respon akut akibat iskemik otak dan nekrosis (Carter, et al (1997).

Pada Penelitian ini menunjukkan hubungan yang signifikan antara kadar fibrinogen plasma dengan derajat klinis dan luaran stroke iskemik akut pada onset <72 jam, hari ke 14 yang di ukur dengan skala NIHSS, dimana didapatkan nilai kemaknaan $p < 0.05$. Hasil ini sesuai dengan penelitian, (Del Zoppo,dkk.,2009), melaporkan hubungan kadar fibrinogen dan *outcome* pasien stroke iskemik. Dengan kadar fibrinogen plasma yang lebih rendah di bawah 4,5g/L memiliki *outcome* lebih baik.

Pada penelitian ini, konsentrasi fibrinogen plasma yang dinilai adalah pada fase akut. Perbedaan yang signifikan pada fase akut ini di sebabkan oleh beberapa hal yaitu, fibrinogen merupakan reaktan yang mudah dipengaruhi oleh banyak faktor luar. Alasan berikutnya adalah beberapa faktor risiko stroke berkorelasi dengan peningkatan kadar fibrinogen dan pada aterosklerosis lanjut. Kadar fibrinogen yang tinggi bisa berperan sebagai penanda subklinis aterosklerosis (Pongraz, et al (2006). Demikian pula disfungsi endotel dan penyakit mikrovaskuler dengan keterlibatan ginjal dan jantung, aktivasi sistem renin angiotensin, hipertrofi ventrikel kiri, kelainan pembuluh darah dan pembentukan fibrosis. Setelah 3 bulan akan tampak penurunan kadar fibrinogen ini dan hal ini berkaitan dengan pengobatan terhadap faktor risiko yang lain (Van Goor MPJ, et al(2005)

Penelitian juga menunjukkan hubungan yang bermakna antara kadar fibrinogen dengan selisih skor NIHSS <72 jam dan hari ke 14 ($p = 0.028$). Hasil ini sesuai dengan penelitian Kafoed, dkk 2003 dan penelitian Ewa, Wypasek, dkk., 2011, menyatakan bahwa fibrinogen merupakan suatu prediktor kejadian stroke dan penanda arterosklerosis.

Fibrinogen sebagai protein fase akut sangat terkait dengan arterosklerosis dan juga sejumlah faktor risiko kardiovaskuler terutama merokok. Kadar fibrinogen yang tinggi merupakan faktor risiko independen yang berhubungan dengan komposisi histologist pembentukan plak arterosklerosis yang berpredisposisi menjadi ruptur dan menimbulkan thrombosis.

KESIMPULAN DAN SARAN

Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar fibrinogen plasma pada Penderita strok iskemik akut dengan derajat klinis berdasarkan skor NIHSS pada onset ≤ 72 jam. Terdapat hubungan bermakna antara kadar fibrinogen plasma pada penderita strok iskemik akut terhadap perubahan NIHSS onset ≤ 72 jam dengan NIHSS onset hari ke-14. Kadar fibrinogen yang normal memberikan luaran klinis yang lebih baik dibanding dengan kadar fibrinogen tinggi berdasarkan skor NIHSS. Disarankan untuk penelitian lebih lanjut antara kadar fibrinogen plasma dan mediator inflamasi lainnya yang

dihubungkan dengan luaran klinis strok iskemik akut. Perlu penelitian lebih lanjut antara kadar fibrinogen plasma dan faktor resiko lainnya yang dihubungkan dengan luaran klinis strok iskemik akut. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan pemeriksaan kadar fibrinogen plasma pada penderita strok iskemik akut dihubungkan dengan luas lesi. Pengambilan sampel sebaiknya dilakukan 2 kali yaitu \leq 72 jam dari *onset* dan hari ke-14 dari *onset* untuk mengetahui hubungan dengan kadar fibrinogen plasma dengan luaran klinis strok iskemik akut. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan skala yang lebih besar dengan jumlah subjek yang lebih banyak sehingga diperoleh hasil yang lebih representative.

DAFTAR PUSTAKA

- Aliah A, Djoenaidi W. (2004). *Faktor Risiko Strok Pada Beberapa Rumah Sakit di Makassar Periode Januari-September 2000*. *Jurnal Medika Nusantara*. 25: 1-5.
- Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 2007; **339**: 342-4.
- Carter, A. & M., A. J. C. (1997). Gender-specific associations of the fibrinogen B β 448 polymorphism, fibrinogen levels, and acute cerebrovascular disease. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 17, 589-594.
- Cheung, E. Y. L., M. J. Bos, et al. (2008). "Variation in fibrinogen FGG and FGA genes and risk of stroke - The Rotterdam study." *Thrombosis and Haemostasis* 100(2): 308-313
- Riset Kesehatan Dasar 2007 (RISKESDA 2007) (2008). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Lamsudin, (2010). *Pertemuan Ilmia Nasional Perdossi : Stroke, Neurosonology, Neuroimaging, dan Neurointervention serta pertemuan Asean Stroke Advisory Panel Yogyakarta*.
- Mary L. Turgeon, E., MT (ASCP) (2010). *Clinical Hematology, Theory and Procedures*, Boston.
- McColl BW, Rothwell NJ, Allan SM (2008) inflamasi sistemik mengubah kinetika gangguan serebrovaskular persimpangan ketat setelah stroke eksperimental pada tikus. *J Neurosci* 28: 9.451-62
- Papageorgiou,N. Rasimos Siasos,In Hellenic J Cardiol (2010);. *Is Fibrinogen A Marker Of Inflammation In Coronary Artery Disease?* 51: 1-9.
- Pongracz, E., H. Andrikovics, et al. (2006). *Contribution of the-455G/A polymorphism at beta-fibrinogen gene and of the Leiden mutation to hemorheological parameters in ischemic stroke patients*. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 35(1-2): 75-82.
- Ryu JK & McLarnon JG (2008). VEGF receptor antagonist Cyclo-VEGI reduces inflammatory reactivity and vascular leakiness and is neuroprotective against acute excitotoxic striatal insult. *J Neuroinflammation*, 5, 18.
- Shenhar-Tsarfaty S, Ben Assayag E, Bova I, Shopin L, Cohen M, Berliner S, Shapira I & NM., B. (2008). Persistent hyperfibrinogenemia in acute ischemic stroke/transient ischemic attack (TIA). *Thromb Haemost*, 99, 169-173.

- Turaj W, Slowik A, Dziedzic T, Pulyk R, A. M., Strojny J & A., S. (2006). Increased plasma fibrinogen predicts one-year mortality in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*, 246, 13-19.
- Van Goor, M. P. J., E. B. Gomex-Garcia, et al. (2005). "The -148 C/T fibrinogen gene polymorphism and fibrinogen levels in ischaemic stroke: a case-control study." *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 76(1): 121-123.
- Yusak. (2009). Stroke dan Faktor Risikonya

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian berdasarkan jenis kelamin, umur dan faktor risiko

Penderita Stroke	Jumlah	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	21	38,9
Perempuan	33	61,1
Umur		
< 45 Tahun	6	11,1
45 - 65 Tahun	32	59,3
> 65 Tahun	16	29,6
Faktor Risiko		
HT		
- Ya	43	79,6
- Tidak	11	20,4
DM		
- Ya	20	37,0
- Tidak	34	63,0

Tabel 2. Hubungan antara kadar fibrinogen plasma dengan skor NIHSS onset ≤ 72 jam

NIHSS ≤ 72 jam						
		berat	sedang	ringan	Total	P*
Fibrinogen	Tinggi n	16	11	4	31	0,005
	%	29.6 %	20.4%	7.4 %	57.4%	
Normal n	1	21	1	23		
	%	1.9 %	38.8%	1.9%	42.6%	
Total	n	17	32	5	54	
	%	31.5 %	59.2%	9.38%	100,0%	

Tabel 3. Hubungan antara kadar fibrinogen plasma dengan skor NIHSS onset hari ke-14

		n	NIHSS onset hari ke-14			Total	<i>P*</i>
			Berat	sedang	ringan		
Fibrinogen	tinggi	n	2	22	7	31	0,001
		%	3.7 %	40.7 %	13.0 %	57.4%	
	Normal	n	0	5	18	23	
		%	0 %	9.3 %	33.3 %	42.6%	
Total		n	2	27	25	54	
		%	3.7 %	50.0%	46.3 %	100,0%	

Tabel 4. Hubungan kadar fibrinogen plasma terhadap perubahan NIHSS onset ≤ 72 jam dengan NIHSS onset hari ke-14.

		NIHSS-1					Total	P*
Fibrinogen Tinggi	NIHSS 14	Berat	n	Berat 2	Sedang 0	Ringan 0		
			%	6.4%	0 %	0 %	2	0,021
		Sedang	n	14	8	0	22	
			%	45.2%	25.8%	0 %	71.0%	
		Ringan	n	0	3	4	7	
			%	0 %	9.7%	12.9%	22.6%	
	Total		n	16	11	4	31	
			%	51.6%	35.5%	12.9%	100%	
Normal	NIHSS 14	Sedang	n	1	4	0	5	
			%	4.3%	17.4%	0%	21.7%	
		Ringan	n	0	17	1	18	
			%	0 %	74.0%	4.3%	78.3%	
	Total		n	1	21	1	23	
			%	4.3%	91.4%	4.3%	100%	