

ARTIKEL PENELITIAN

**Nilai Prognostik Parameter Fibrinogen dan Uji Reliabilitas terhadap
Outcome Stroke Iskemik Akut****Kiking Ritarwan¹, Yenita²**¹Departemen Neurologi FK USU/ RSUP Haji Adam Malik Medan²Departemen Farmakologi FK UMSU Medan

Email: kikingritarwan@gmail.com

Abstrak: 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. Fibrinogen pada stroke iskemik akut dijumpai kadarnya akan meningkat terutama pada pria, usia muda dan genetik. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat nilai rata-rata kadar fibrinogen plasma dan kesepakatan penilaian *outcome* pada dua pengamat. Metode Penelitian ini adalah studi rancangan kohort yang dilakukan sejak April 2013 hingga Agustus 2013 di Rumah Sakit Umum Adam Malik Medan. Dilakukan pemeriksaan darah rutin di instalasi gawat darurat (IGD) dan pengukuran kadar fibrinogen dengan menggunakan metode Clauss. *Outcome* stroke diukur dengan menggunakan *Modified Ranking Scale (mRS)*. Analisa statistik dilakukan secara bivariat dengan menggunakan uji Wilcoxon. Dari 136 pasien stroke iskemik akut yang diteliti, diperoleh seimbang kelompok usia muda dan usia tua sebanyak 50%. Perempuan lebih banyak dari laki-laki sebanyak 55.1%. Nilai rerata umur subyek penderita stroke iskemik akut pada penelitian sekitar 56.85 (SE 1.123); dengan umur terendah 24 tahun dan tertinggi umur 84 tahun. Nilai reliabilitas kappa yang dilakukan pada dua pengamat adalah 0,566 yang artinya dijumpai *moderate agreement* pada kedua pengamat. Terdapat perbedaan yang bermakna antara hari pertama kadar fibrinogen plasma sebelum pemakaian aspirin dan hari ke sembilan puluh setelah pemakaian aspirin ($p < 0,005$).

Kata kunci: fibrinogen, fase akut stroke iskemik, *outcome* stroke

***Prognostic Value of Fibrinogen and Reliability Test of Acute Ischemic
Stroke Outcome***

Abstract: Fibrinogen is an acute phase protein which levels will rise in response to infection, inflammation, stress, surgery, trauma and tissue necrosis, due to an increase in the fibrinogen level will cause an increase in plasma viscosity and increased platelet

aggregation and erythrocyte aggregation. Fibrinogen in acute ischemic stroke found levels will rise, especially in men, young age and genetic. The objective of this research was to see the average value of plasma fibrinogen levels and outcome assessment agreement on two observers. Cohort design study was conducted from April 2013 to August 2013 at the Adam Malik General Hospital. Routine blood examination in emergency department (ED) installation and measured levels of fibrinogen using the Clauss method. Outcome of stroke was measured using the modified Ranking Scale (MRS). Bivariate statistical analyzes were performed using the Wilcoxon test. There are 136 acute ischemic stroke patients studied obtained a balanced group of young and old age as much as 50%. More women than men as much as 55.1%. Mean age value of the subject of acute ischemic stroke patients in the study approximately 56.85 (SE 1,123), with the lowest age of 24 years and age 84 years. Highest value of reliability kappa conducted on two observers was 0.566, which means moderate agreement found in both observers. There was difference significantly between the first day of plasma fibrinogen levels before the used of aspirin and ninety days after the used of aspirin ($p < 0.005$).

Keyword: *fibrinogen, acute phase of ischemic stroke, outcome stroke*

PENDAHULUAN

Jam-jam pertama setelah stroke iskemik akut adalah krusial, dimana waktu tersebut merupakan waktu yang sangat bermanfaat terutama untuk tindakan intervensi. Sehingga sangat penting untuk menentukan faktor-faktor prognostik secepat mungkin. Beberapa penelitian telah menggaris bawahi pentingnya prognostik dari berbagai parameter laboratorium seperti gula darah, kadar fibrinogen, *total leucocyte count*, dan laju endap darah (LED) pada kasus stroke iskemik.^{1,2}

Stroke merupakan penyakit saraf yang serius dan paling banyak dijumpai baik dinegara maju maupun dinegara berkembang dengan angka

kematian cukup tinggi. Diperkirakan 50% dari penderita penyakit saraf yang dirawat diruang perawatan penyakit saraf adalah stroke.³ Di Amerika Serikat, sekitar 795.000 orang setiap tahunnya mengalami serangan stroke yang baru atau berulang. Sekitar 610.000 orang diantara mereka merupakan serangan pertama dan 180.000 orang merupakan serangan ulang. Diperkirakan bahwa setiap menit ada ada 1 orang yang menderita stroke dan hampir 20 orang akan meninggal tiap jam.^{4,5} Dari jumlah tersebut sebanyak 150.000 orang (terdiri dari 90.000 orang perempuan dan 60.000 orang laki-laki) mati akibat stroke. Di

China, kira-kira 1,5 juta penduduk mati setiap tahunnya oleh karena stroke.⁶ Stroke juga merupakan penyebab kematian ketiga setelah penyakit jantung dan kanker serta dapat mengakibatkan disabilitas jangka panjang. Di Eropa angka kematian penderita stroke antara 63,5 sampai 273,4 per100.000 penduduk pertahun. Di United Kingdom angka kematian penderita stroke hemoragik 10 per 100.000 penduduk pertahun serta 5 per 100.000 penduduk pada penderita stroke iskemik^{8,9}

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.³ Kadar fibrinogen yang tinggi berhubungan dengan proses aterosklerosis dan juga dilaporkan pada pasien dengan *coronary heart disease*, *peripheral vascular disease* dan *carotid stenosis*.^{10,11} Beberapa penelitian menunjukkan tingginya kadar fibrinogen hampir dua kali lipat pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler,

serta penelitian secara kohort pada penderita *transient ischemic attack* (TIA) atau stroke iskemik.¹¹

Penelitian *The CardioVascular Disease Risk Factor Two-towns hip Study* (CVDFACTS) yang dilakukan Chuangdkk (2009) di Taiwan menemukan bahwa hipertensi, diabetes mellitus dan fibrinogen merupakan faktor prediktor untuk terjadinya stroke iskemik.¹²

Fibrinogen telah dikenal secara luas sebagai faktor resiko independen untuk penyakit jantung koroner, bersama-sama dengan faktor resiko kardiovaskular yang lain serta memiliki hubungan dengan penyakit vaskular dan merokok.¹³

Untuk mengetahui kesesuaian (agreement) hasil pemeriksaan *outcome* stroke iskemik seperti *Modified Ranking Scale* (MRS) dilakukan uji kesesuaian hasil pemeriksaan, yaitu dengan *statistic kappa* (koefisien kappa). Hasil pemeriksaan dibandingkan dengan interpretasi nilai kesesuaian kappa.¹ Penelitian ini bertujuan untuk melihat nilai rata-rata kadar fibrinogen plasma iskemik akut dan melihat uji reliabilitas pada *outcome* penderita stroke.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort yang dilakukan pada pada pasien-pasien stroke iskemik akut yang dirawat di RSUP. H. Adam Malik Medan dari tanggal April 2013 sampai Agustus 2013. Subjek penelitian diambil secara *consecutivenon-randomsampling* dan memberikan persetujuan untuk ikut dalam penelitian ini. Pasien-pasien yang tidak dikonfirmasi dengan pemeriksaan CT-Scan otak, stroke berulang, pasien dengan infeksi sistemik, obesitas, hipofibrinogenemia serta pasien tidak kooperatif (afasia, demensia, tunanetra) dieksklusikan dari penelitian ini.

Pemeriksaan kadar fibrinogen plasma diukur berdasarkan Metode

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik demografik	Frekuensi	%
Kelompok Usia		
Usia muda (< 55 tahun)	68	50
Usia tua (\geq 55 tahun)	68	50
Jenis Kelamin		
Laki-laki	61	44.9
Perempuan	75	55.1
Suku Bangsa		
Aceh	8	5.9
Batak Karo	26	19.1
Batak Mandailing	18	13.2

Clauss dengan menggunakan Siemens. Outcome stroke diukur dengan menggunakan skala *outcome* secara global dengan rentang nilai dari 0 (tidak ada gangguan) hingga 5 (hanya berbaring di tempat tidur dan membutuhkan perawatan berkelanjutan) dan 6 (fatal). Nilai MRS 0-2 dikategorikan sebagai *outcome* baik dan nilai MRS 3-6 dikategorikan sebagai *outcome* buruk.

HASIL

Diteliti 136 pasien stroke iskemik akut, karakteristik kelompok usia, jenis kelamin, suku bangsa, pekerjaan penderita

Batak Toba	23	16.9
Melayu	18	13.2
Minangkabau	23	16.9
Jawa	20	14.7
Pekerjaan		
Pegawai negeri sipil	83	61
Ibu rumah tangga	32	23.5
Wiraswasta	21	15.4

Pada tabel 1 menunjukkan dari 136 pasien stroke iskemik akut yang diteliti diperoleh seimbang kelompok usia muda dan usia tua sebanyak 50%. Perempuan lebih banyak dari laki-laki

sebanyak 55.1%. Proporsi suku bangsa yang terbanyak adalah batak karo sebanyak 19.1% dan proporsi pekerjaan penderita yang terbanyak adalah Pegawai Negeri Sipil sebanyak 61%.

Tabel 2. Deskripsi umur usia tua dan muda penderita stroke iskemik akut

Keterangan	Statistik	Std Error (SE)
Rerata	56.85	1.123
<i>Median</i>	54.60	
Simpang baku	13.093	
Minimum	24	
Maksimum	84	
<i>Range</i>	60	

Tabel 2 menunjukkan nilai rerata umur subyek penderita stroke iskemik akut sekitar 56.85 (SE 1.123);

dengan umur terendah 24 tahun dan tertinggi 84 tahun.

Tabel 3. Deskripsi kadar fibrinogen plasma hari pertama dan hari ke 90

Keterangan	Fibrinogen hari pertama		Fibrinogen hari ke 90	
	Statistik	Std Error (SE)	Statistik	Std Error (SE)
Rerata	305.48	8.412	242.19	7.865

<i>Median</i>	273.00	222.45
Simpang baku	98.109	91.725
Minimum	146	77.01
Maksimum	531.21	474.30
<i>Range</i>	385.21	397.29

Tabel 3 menunjukkan nilai rerata kadar fibrinogen plasma hari pertama adalah 305.48 (SE 8.412) mg/dl; dengan nilai kadar fibrinogen minimum 146 mg/ dl dan maksimum 531.21 mg/ dl. Pada kadar fibrinogen hari ke 90 menunjukkan nilai rerata 242.19 (SE 7.865) mg/ dl dengan nilai

kadar fibrinogen minimum 77.01 mg/dl dan maksimum 474.30 mg/dl.

Pada tabel 4 ini dilakukan penilaian uji reliabilitas kappa pada dua orang spesialis saraf di bangsal Rindu A2 RSUP Haji Adam malik pada 30 pasien stroke iskemik akut.

Tabel 4 Pengamat dua * Pengamat satu Crosstabulation

		Pengamat satu						Total	
		1	2	3	4	5	6		
Pengamat dua	1	Count	1	3	2	0	0	0	6
		Expected Count	.2	2.2	2.4	.4	.6	.2	6.0
	2	Count	0	7	3	0	0	0	10
		Expected Count	.3	3.7	4.0	.7	1.0	.3	10.0
	3	Count	0	1	7	0	0	0	8
		Expected Count	.3	2.9	3.2	.5	.8	.3	8.0
	4	Count	0	0	0	2	1	0	3
		Expected Count	.1	1.1	1.2	.2	.3	.1	3.0
	5	Count	0	0	0	0	2	0	2
		Expected Count	.1	.7	.8	.1	.2	.1	2.0
	6	Count	0	0	0	0	0	1	1

	Expected Count	.0	.4	.4	.1	.1	.0	1.0
Total	Count	1	11	12	2	3	1	30
	Expected Count	1.0	11.0	12.0	2.0	3.0	1.0	30.0

Symmetric Measures

Measure of Agreement	Kappa	Asymp. Std.		Approx. T ^b	Approx. Sig.
		Value	Error ^a		
		.556	.113	5.854	.000
N of Valid Cases		30			

Pada tabel 4 ini dijumpai nilai realibilitas kappa 0,566 yang artinya

dijumpai *moderate agreement* pada kedua pengamat.

Tabel 5. Kadar fibrinogen hari pertama dan hari ke 90 pada penderita stroke iskemik setelah pemakaian aspirin

	Kadar Fibrinogen		P
	Hari pertama	Hari ke 90	
Jumlah sampel	136	136	0,000
Mean	305,48	242,19	
Standar Deviasi	98,10	91,72	
Minimum	146	77,01	

Pada tabel 5, dengan menggunakan uji wilcoxon, diperoleh nilai signifikansinya 0,000 ($p < 0,005$) dengan demikian terdapat perbedaan kadar fibrinogen yang bermakna antara hari pertama kadar fibrinogen plasma sebelum pemakaian aspirin dan hari ke

sembilan puluh setelah pemakaian aspirin

DISKUSI

Nilai rerata kadar fibrinogen pada hari ke 0 adalah 305.48 (SE 8.412) mg/dl dan pada hari ke 30 adalah

242.19 (SE 7.865) mg/ dl. Hal ini menunjukkan bahwa kadar fibrinogen pada fase awal stroke akan meningkat setelah terjadi stroke. Eidelman (2007) mengatakan kadar fibrinogen meningkat setelah terjadinya stroke akut. Pada pasien dengan riwayat TIA atau stroke iskemik, risiko kejadian stroke ulang dan serangan jantung akut menurun sesuai dengan tingkat kadar fibrinogen darah. Sedangkan Feiberg(1996) kadar fibrinogen bahkan sangat meningkat pada pasien stroke akut dan akhirnya meninggal dalam perawatan.^{8,9}

Nilai rerata umur subyek penderita stroke iskemik akut pada penelitian sekitar 56.85 (SE 1.123); dengan umur terendah 24 tahun dan tertinggi 84 tahun. Peneliti Rothwell et al (2004) dan Kofoeda et al (2003) peningkatan kadar fibrinogen bisa menjadi prediksi terjadi stroke iskemik di kemudian hari, terutama pada pria berusia muda dan menengah.¹¹

Peneliti Bielak et al (2000) mengatakan fibrinogen meningkat sesuai peningkatan usia, merokok, ukuran badan, diabetes, insulin serum puasa, LDL, hitung leukosit dan menopause. Kadarnya menurun pada peminum alkohol, latihan, HDL dan

penggunaan hormone wanita post menopause.¹⁵Peneliti lainnya seperti Hamsten et al (1987) dan Humphries et al (1987) mengatakan kadar fibrinogen tampaknya sangat ditentukan oleh faktor genetik.⁹Sabeti et al(2005) mengatakan perubahan hemorheologik akibat hiperfibrinogenemia bias terjadi penurunan aliran darah sehingga cenderung terjadi thrombosis dan kecendrungan timbulnya aterogenesis.⁸

Kadar fibrinogen plasma merupakan faktor independen terhadap stroke.⁸Pada penelitian ini dilakukan penilaian *outcome* stroke dengan menggunakan skor *Modified Ranking Scale* (MRS) dimana dijumpai yang terbanyak pada nilai 3 yang artinya disabilitas sedang (memerlukan sedikit pertolongan akan tetapi bisa berjalan tanpa bantuan). Kemudian dilakukan uji reliabilitas pada dua pengamat dijumpai nilai reliabilitas kappa 0,566 yang artinya dijumpai *moderate agreement* pada kedua pengamat.. Pada penelitian ini menggunakan obat aspirin. Hankey et al (2010) mengatakan nilai rerata skor MRS pada awal masuk adalah 3,6 + 1,8 pada subyek yang akan mendapatkan aspirin ditambah clopidogrel dan 3,4 + 1,8 pada subyek yang akan mendapatkan aspirin

ditambah placebo. Dan setelah dilakukan pemberian obat pada kedua subyek penelitian di hari ke tiga puluh dengan nilai rerata skor MRS tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.⁸

KESIMPULAN

Dari 136 pasien stroke iskemik akut yang diteliti diperoleh seimbang kelompok usia muda dan usia tua sebanyak 50%. Perempuan lebih banyak dari laki-laki sebanyak 55.1%.. Proporsi suku bangsa yang terbanyak adalah batak karo sebanyak 19.1% dan proporsii pekerjaan penderita yang terbanyak adalah Pegawai Negeri Sipil sebanyak 61%.

Nilai rerata umur subyek penderita stroke iskemik akut pada penelitian sekitar 56.85 (SE 1.123); dengan umur terendah 24 tahun dan tertinggi umur 84 tahun.

Nilai reliabilitas kappa yang dilakukan pada dua pengamat adalah 0,566 yang artinya dijumpai *moderate agreement* pada kedua pengamat. Terdapat perbedaan signifikan kadar fibrinogen hari pertama dengan hari ke sembilan puluh pada stroke iskemik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bathia, R.S., Garg, R.K., Guar, S.P.S., Kar, A.M., Shukla, R., Agarwal, A. dan Verma, R. Predictive Value of Routine Hematological and Biochemical Parameters on 30-day Fatality in Acute Stroke. *Neurology India*. 2004;52:220-3
2. Chamorro. A., Vila. N., Ascaso, C., Saiz, A., Montalvo, J., Alonso, P. and Tolosa, E. Early Prediction of Stroke Severity: Role of the Erythrocyte Sedimentation Rate. *Stroke*. 1995;26:573-6
3. Adams,R.D., Victor, M., andRopper, A.H.. *PrincipleofNeurology*, 7th ed. Mc.Graw-Hill. New York.2001
4. Hacke,W., Kaste, M, Bogousslavsky, J., Brainin, M., Gugging, M., Chamorro, A., Less,K., Leys, D., Kwiecinski, H., Toni, D. European Stroke Initiative: Ischemic Stroke Prophylaxis and Treatment. EUSI. Heidelberg.2003
5. Goldstein, L.B.Guidelines for the Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guidelines From The American Heart Association/

- American Stroke Association
Stroke.2006:37:1583-1633.
6. Sacco R.L..Pathogenesis, ClassificationandEpidemiologyof CerebrovascularDissease. In: Rowland L.P. ed. Merrit'sNeurology.2000. 10th ed. Pp. 217 – 229. Lippincott Williams andWilkins. Philadelphia.
 7. Caplan, L.R. Caplan's stroke: A clinical Approach. 3rd ed. Butterworth-heinemann. Boston.2000
 8. Hankey, G.J., Hacke, W., Easton, D., Johnston, S.E., Mas, J.L. 2010. EffectofClopidogrelonthe Rate andFunctionalSeverity Stroke AmongHighVascularRiskPatients . Stroke 2010: .41: 1679-1683.
 9. Zhang, Y.,Chapman, A.M.,Plested, M., Jackson D.,Purroy, F. The Incidence, Prevalence, and Mortality Stroke in France, Germany, Italia, Spain, the UK, and the USA: A Literature Review. Stroke Research and Treatment.2012: 1- 11
 10. Escobar, C.E., Harmening, D.M., Maier, D.M., Simmons, V.L., Smith-Moore, K.M., Wyrick-Glatzel,J. Introductionto Hemostasis. In: Harmening, D.M. editors. ClinicalHematologyandFundame ntalsof Hemostasis. 4thedition. F.A. Davis Company. Philadelphia. 2002. p. 441-468
 11. Rothwell PM, Howard SC, Power DA. Fibrinogen Concentration and Risk of Ischemic Stroke and Acute Coronary Events in 5113 Patients With Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke. Stroke.2004: 35:2300-2305
 12. Chuang, S.Y., Bai, C.H., Chen, W.H., Lien, L.M., Pan, W.H. Fibrinogen IndependentlyPredictsthe Development ofIschemic Stroke in a TaiwanesePopulation. CVDFACTS Study. Stroke.2009:40: 1578-1584.
 13. Freeman,M.S., Mansfield,M.W., Barret,J.H., Grant, P.J.. GeneticControbutiontoCirculating LevelsofHemostaticFactors in HealthyFamilieswitheffectsofknownGeneticPolymorphismsonHerit ability.

- ArteriosclThrombVascBiol.2002;
22:506-510.
14. Vierra A.J and Garret, J.M.
Understanding Interobserver
Agreement; The Kappa Statistic.
Fam Med. 2005, 37(5).pp. 360-3.
15. Bielak LF, Klee GG, Sheedy PF,
Turner ST, Schwartz RS, Peyser
PA. Association of Fibrinogen
With Quantity of Coronary Artery
Calcification Measured by
Electron Beam Computed
Tomography. *Arterioscler
Thromb Vasc Biol.*2000; 20:2167-
2171.