

HUBUNGAN ANTARA STATUS AGREGASI TROMBOSIT, FIBRINOGEN, DAN PROFIL LIPID PADA STROKE NON-HEMORAGIK

Corrie Abednego, Indranila K.S

Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
RSUP Dr. Kariadi Semarang

ABSTRAK

Latar Belakang : agregasi trombosit merupakan salah satu peran hemostasis dalam menghentikan perdarahan akibat cedera vaskular. Peningkatan fibrinogen merupakan faktor risiko independen pada penyakit aterosklerosis seperti miokard infark dan stroke. Peningkatan kadar kolesterol total, LDL, dan penurunan HDL terjadi pada stroke non-hemoragik.

Tujuan menentukan hubungan status agregasi trombosit, fibrinogen dan profil lipid pada SNH

Material dan metode: Sebanyak 60 pasien SNH (30 kasus SNH normoagregasi trombosit dan 30 kasus SNH hiperagregasi trombosit) diperiksa fibrinogen, dan profil lipid. Menggunakan uji t-independen, $p < 0,05$ dianggap bermakna

Hasil: terdapat hubungan yang bermakna antara status agregasi trombosit dengan fibrinogen dan total kolesterol, $p < 0.05$.

Simpulan dan saran : Peningkatan kadar fibrinogen plasma dan kolesterol total dapat digunakan untuk menentukan status agregasi trombosit pada pasien stroke non-hemoragik; saran membandingkan parameter penelitian ini pada kasus stroke hemoragik

Kata kunci : Normoagregasi trombosit, hiperagregasi trombosit, fibrinogen, profil lipid, stroke non-hemoragik

ABSTRACT

Background : Platelet aggregation is the one of the initial haemostatic events that stops bleeding resulting from a vascular injury. Increased fibrinogen content is an independent risk factor for atherosclerotic diseases such as myocardial infarction/stroke. Higher levels of serum total cholesterol, LDL cholesterol and lower HDL cholesterol have been implicated in the development of non-hemorrhagic stroke.

Objective : the present study was planned to determine the correlation among platelet aggregation state, fibrinogen, and lipid profile in non-hemorrhagic stroke patients.

Material and Method : A total number of 60 subjects non-hemorrhagic stroke patients (30 normoaggregate platelet cases and 30 hyperaggregation platelet cases). Lipid profile and plasma fibrinogen were estimated. t-Independen test is used, significantly, $p < 0.05$

Result : there is significant correlation between aggregation state with fibrinogen and total cholesterol with $p = 0.00$, respectively.

Conclusion and suggestion : increased plasma fibrinogen and total cholesterol levels could be used to determine platelet aggregation state in non-hemorrhagic stroke

Keyword : Platelet Normoaggregation, platelet hyperaggregation, fibrinogen, lipid profile, non-hemorrhagic stroke

Latar belakang

Stroke adalah gangguan fungsional otak fokal maupun global akut, lebih dari 24 jam, berasal dari gangguan aliran darah otak dan bukan disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak seintas, tumor otak, stroke sekunder karena trauma maupun infeksi. Stroke iskemi/ non-hemoragik (SNH) adalah tanda klinis disfungsi atau kerusakan jaringan otak yang disebabkan kurangnya aliran darah ke otak sehingga mengganggu kebutuhan darah dan oksigen di jaringan otak. Tingginya angka stroke bukan hanya di negara maju saja, tapi juga menyerang negara berkembang seperti Indonesia karena perubahan tingkah laku dan pola hidup masyarakat. Berdasarkan laporan WHO, kasus stroke yang terjadi di Indonesia tahun 2002 telah menyebabkan kematian lebih dari 123.000 orang. Jumlah kematian akibat stroke ini diperkirakan akan meningkat setiap tahunnya karena belum ada strategi penanganan yang baku.⁽¹⁾

Agregasi trombosit adalah saling merekatnya trombosit satu dengan yang lain untuk membentuk suatu sumbat yang berguna bagi keadaan luka. Agregasi trombosit dapat diperiksa dengan beberapa cara mulai dari pemeriksaan manual mikroskopis hingga cara otomatisasi seperti menggunakan agregometer. Dewasa ini dalam penggunaan sehari-hari agregasi trombosit diperiksa secara otomatisasi dengan menggunakan alat agregometer dan dalam hal ini agregasi trombosit dinilai dalam nilai % amplitudo maksimal yaitu tinggi gelombang maksimum yang terjadi. Status agregasi trombosit dinyatakan dalam hiperagregasi, normoagregasi, dan hipoagregasi trombosit.⁽²⁾

Mekanisme peranan fibrinogen dalam proses aterogenesis dan trombosis belum sepenuhnya jelas terungkap. 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.⁽³⁾

Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa kadar fibrinogen plasma yang tinggi merupakan faktor risiko utama penyakit 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.

Trigliserida merupakan penyebab utama terjadinya penyakit pembuluh darah arteri. Peningkatan LDL menjadi predisposisi utama aterosklerosis yang dapat menyebabkan pembentukan thrombus oleh karena trombosit penderita dengan kadar LDL yang meningkat lebih sensitif terhadap agen agregasi daripada seseorang dengan kadar kolesterol darah dalam batas normal, sebab fibrinogen yang diinduksi ADP yang terikat pada trombosit akan meningkat berdasarkan kadar LDL.^(4,5)

Fungsi antitrombotik HDL berkaitan dengan kemampuan HDL dalam mengurangi ekspresi faktor jaringan, selektin dan downregulation pertumbuhan trombin melalui jalur protein C, penurunan aktivasi trombosit dan menurunkan adhesi dan agregasi trombosit sehingga sangat bermanfaat dalam penatalaksanaan penderita aterosklerosis dan trombosis.^(5,6,7)

Penelitian ini akan ditujukan untuk membuktikan hubungan antara status agregasi trombosit, fibrinogen, dan profil lipid pada pasien stroke non-hemoragik dengan cara menilai kurva agregasi trombosit dan melihat kadar fibrinogen serta kadar HDL, LDL, trigliserida, dan kolesterol total.

Materi dan Metode

Penelitian uji beda dengan populasi target pasien stroke dan populasi terjangkau pasien SNH yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode penelitian Januari 2013- Februari 2015. Pemilihan subyek penelitian dilakukan secara *consecutive sampling random* sesuai dengan kriteria penelitian. Kriteria inklusi penelitian adalah pasien dewasa berusia lebih dari 30 tahun, memenuhi diagnosis stroke SNH pertama kali. Pasien dengan stroke hemoragik, memakai obat anti-agregasi trombosit, pasien dengan cedera kepala akut, pasien dengan riwayat penyakit autoimun, dan keganasan otak tidak diikutsertakan dalam penelitian. Penelitian ini dilakukan dengan mengambil data dari rekam medik RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Data diolah menggunakan Program Komputer SPSS 20. Analisis data dinyatakan sebagai status agregasi trombosit, kadar fibrinogen, dan profil lipid. Dilakukan uji Normalitas data usia dengan Kolmogorov-Smirnov, data lainnya dengan Shapiro-Wilk dan uji t-Independen. Ditetapkan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

Hasil

Subjek penelitian ini berusia 50 sampai 76 tahun, diagnosis stroke nonhemoragik dengan normoagregasi trombosit dan hiperagregasi trombosit. Data mengenai karakteristik subjek penelitian secara keseluruhan dapat dilihat pada tabel di bawah ini. Data dengan distribusi normal ditunjukkan dengan rerata $\pm$ SD (standar deviasi/simpang baku), sedangkan data dengan distribusi tidak normal ditunjukkan dengan median (nilai minimum; maksimum). Uji statistik untuk mengetahui normalitas data usia dengan menggunakan uji normalitas Kolmogorov-smirnov karena besar sampel > 50 . Sedangkan data status agregasi trombosit menggunakan uji normalitas Shapiro-Wilk karena besar sampel < 50 .

Tabel 1. Karakteristik pasien stroke non-hemoragik

	Normoagregasi			Hiperagregasi		
	n (%)	p	Mean $\pm$ SD	n (%)	p	Mean $\pm$ SD
Umur		0.884	63.37 $\pm$ 12.527		0.894	62.23 $\pm$ 10.737
Jenis kelamin						
Laki-laki	17 (56.7)			17 (56.7)		
Perempuan	13 (43.3)			13 (43.3)		

Tabel 2. Karakteristik Parameter Laboratorium

Parameter	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)
Fibrinogen		424.55 (177.5-782.1)
Total kolesterol	191.23 $\pm$ 55.65	
HDL		37.0(25-64)
LDL	135.98 $\pm$ 36.307	
TG	127.6 $\pm$ 45.693	

Tabel 3. Hubungan status agregasi trombosit dengan fibrinogen dan profil lipid pada SNH

Parameter	Normoagregasi (Mean $\pm$ SD)	Hiperagregasi (Mean $\pm$ SD)	p
Fibrinogen	287.37 $\pm$ 58.69	594.803 $\pm$ 94.51	0.00
Total kolesterol	164.77 $\pm$ 39.46	217.7 $\pm$ 57.405	0.00
HDL	38.83 $\pm$ 8.937	37.87 $\pm$ 9.72	0.69
LDL	133.0 $\pm$ 33.03	138.97 $\pm$ 39.652	0.53
TG	135.43 $\pm$ 43.498	119.77 $\pm$ 47.21	0.19

Uji hubungan antara status agregasi trombosit dengan fibrinogen dan profil lipid dilakukan dengan uji t-Independen. Hasil uji statistik menunjukkan adanya hubungan antara status agregasi trombosit dengan fibrinogen dan total kolesterol ($p < 0.05$).

Pembahasan

Pada penelitian ini usia penderita rata-rata 63.37 ± 12.527 pada normoagregasi dan 62.23 ± 10.737 pada hiperagregasi, usia tidak menunjukkan hubungan yang bermakna pada pasien stroke non-hemoragik (SNH). Namun kejadian SNH lebih banyak terjadi pada usia 60 tahun ke atas, dapat dilihat pada tabel 1. Uji normalitas distribusi frekuensi usia menggunakan Kolmogorov-Smirnov. Penelitian Nascetti, dkk (2001) dan Assanelli D, dkk (2002), menyatakan bahwa konsentrasi serum fibrinogen meningkat sejalan dengan bertambahnya usia⁽¹³⁾. Penelitian di Framingham (2001), trombosit terkait agonis berhubungan dengan usia, indeks masa tubuh, kadar trigliserida, *high-density lipoprotein* (HDL), dan diabetes.⁽⁴⁾

Berdasarkan status agregasi, uji normalitas data menggunakan Shapiro-Wilk. Wanita lebih banyak menderita stroke jika dibandingkan dengan laki-laki ($n = 17\%$ baik pada kelompok hiperagregasi maupun normoagregasi) pada tabel 1. Hasil penelitian di Jepang (2011), agregasi trombosit lebih banyak terjadi pada wanita. Wanita memiliki jumlah trombosit dan agregasi trombosit yang lebih tinggi terkait dengan respon terhadap kolagen, adenosine diphosphate (ADP), asam arakhidonat, dan epinephrine di dalam *whole blood* dan *platelet-rich plasma*, lebih besar pada wanita jika dibandingkan dengan pria. Perbedaan gender ini berpengaruh pada profil lipid pada wanita pos-menopause, baik kolesterol total maupun LDL yang meningkat pada wanita pos-menopause⁽¹⁴⁾. Hal ini sesuai pada penelitian ini yang menunjukkan korelasi positif antara agregasi trombosit dan kolesterol total.

Pada penelitian ini, pasien stroke non-hemoragik terjadi peningkatan fibrinogen [424.55 (177.5-782.1)], total kolesterol masih dalam batas atas normal [191.23 ± 55.65], kadar HDL turun [37.0(25-64)], kadar LDL naik [135.98 ± 36.307], dan kadar trigliserida masih dalam batas normal [135.98 ± 36.307]. Penelitian Gabriel, S.A, dkk (2006) tidak menemukan hubungan antara status agregasi trombosit dengan fibrinogen⁽¹⁵⁾ namun penelitian sebelumnya oleh Cattaneo, dkk (1987) menyatakan kadar fibrinogen berperan penting terhadap agregasi trombosit karena pasien dengan afibrinogenemia memiliki respon yang rendah terhadap adenosine diphosphate (ADP).⁽³⁾ Agregasi trombosit pada pasien dengan afibrinogenemia dimediasi oleh VWF (Von Willebrand Factor).⁽¹⁶⁾

Kadar fibrinogen merupakan faktor utama yang mempengaruhi agregasi trombosit.⁽¹⁷⁾ Kadar fibrinogen yang semakin tinggi berhubungan dengan peningkatan *epinephrine-induced aggregation*. Peningkatan trombosit yang reaktif dapat mengidentifikasi individu dengan risiko penyakit aterotrombosis.⁽¹⁴⁾

LDL merupakan lipoprotein aterogenik dan dapat meningkatkan aktivasi trombosit. Trombosit berhubungan langsung LDL dalam darah. LDL oksidatif menginduksi aktivasi trombosit, diikuti oleh perubahan bentuk yang cepat dan agregasi yang berkontribusi pada pembentukan thrombus setelah plak pecah/ruptur. Sedangkan, HDL bersifat antiatherogenik, mencakup anti-inflamasi, antitrombotik, antioksidatif, dan vasodilasi.⁽¹⁸⁾ Penemuan penelitian di Jepang (2011) menyatakan bahwa HDL bersifat *antiplatelet actions*, pada penelitian di Jepang (2011) dan di Framingham (2001) menyatakan HDL kolesterol tidak berhubungan dengan *collagen-induced platelet aggregation*. Sedangkan pada penelitian ini HDL tidak berhubungan dengan *ADP-induced platelet aggregation*, HDL tidak berhubungan dengan status agregasi pada pasien stroke non-hemoragik penelitian ini.

Pada penelitian ini, status agregasi trombosit memiliki hubungan yang bermakna terhadap kadar fibrinogen ($p < 0.05$) dan total kolesterol ($p < 0.05$). Semakin tinggi kadar fibrinogen atau kolesterol total, semakin mengarah pada status hiperagregasi trombosit. Penelitian Anggraini, Rinaras (2008) bahwa hiperagregasi trombosit terbukti secara signifikan merupakan faktor risiko stroke non-hemoragik. Hubungan hiperagregasi sebagai faktor risiko stroke non-hemoragik ini independen terhadap faktor risiko stroke yang lain seperti hipertensi, hiperkolesterol, diabetes mellitus, penyakit jantung, dan merokok. Status agregasi trombosit berhubungan dengan stroke infark merupakan hubungan yang menggambarkan *dose-effect*, yaitu semakin tinggi status agregasi trombosit semakin besar risiko terjadi stroke non-hemoragik.⁽¹⁾

Simpulan Peningkatan kadar fibrinogen plasma dan kolesterol total dapat digunakan untuk menentukan status agregasi trombosit pada pasien stroke non-hemoragik

Saran : Membandingkan parameter penelitian ini pada kasus stroke hemoragik dengan jumlah sampel yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anggraini, Rinaras. Hiperagregasi Trombosit Sebagai Faktor Risiko Stroke Infark. Program Studi S2 Ilmu Penyakit Saraf, Universitas Gadjah Mada. 2008.
2. Davis JW, Phillips PE, Lewis HD Jr, Davis RF. Relationship of the platelet aggregate ratio to serum cholesterol concentration, smoking and age. *Postgrad Med J*. 1981;57(665):150-2
3. Cattaneo M., Kinlough-Rathbone R L., Lecchi A. Fibrinogen –Independent Aggregation and Deaggregation of Human Platelets : Studies in Two Afibrinogenemic Patients. *Blood Journal* 1987; 70(1): 221-226
4. Assanelli D, Ferrari R, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Galeazzi GL, Boldini A et al. Plasma fibrinogen variability in healthy citizens. *Thromb Res*. 2002;108(5-6):287-9
5. Mertens A, Holvoet P, Oxidized LDL and HDL : agonists in atherotrombosis. *FASEB J* 2009; 15: 2073-80
6. Sormin IP. Regulasi Kuantitas HDL pada Reverse Cholesterol Transport Jakarta, Forum Diagnosticum, 2006 (4)
7. Valiyaveetil M, Kar N, Ashraf MZ, Byzova TV, Febbraio M, Podrez EA. Oxidized high-density lipoprotein inhibits platelet activation and aggregation via scavenger receptor BI. *Blood*. 2008 Feb 15; 111(4): 1962-71
8. Hassal DG, Forrest LA, Bruckdorfer KR, Marenah CB, Turner P, Cortese C, et al. Influence of plasma lipoproteins on platelet aggregation in a normal male population. *Arteriosclerosis*. 1983;3(4):332-8
9. Ashen MD, Blumenthal RS. Low HDL Cholesterol Levels. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1252-60
10. Shepherd J. Raising HDL-cholesterol and lowering CHD risk: does intervention work? *Eur Heart J Suppl* 2005; 7(suppl F): F15-F22.
11. Suromo LB. Hasil Tes Agregasi Trombosit pada subjek sehat kelompok usia

- 19-39 tahun dibandingkan dengan 40 tahun ke atas. *M Med Indones* 2006; 41(2):69
12. Korporeal SJA, Akkerman JWN. Platelet Activation by Low Density Lipoprotein and High Density Lipoprotein. *Pathophysiol Haemos Thromb* 2006;35:27080
13. Nascetti S, Elosua R, Pena A, Covas MI, Senti M, Marrugat J. REGICOR Investigators. Variables associated with fibrinogen in a population-based study: interaction between smoking and age on fibrinogen concentration. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(10):953-8.
14. Kameda S., Sakata T., Kokubo Y. Mitsuguro M. Association of Platelet Aggregation with Lipid Levels in the Japanese Population: the Suita Study. *Journal of Atherosclerosis and Trombosis*. 2011; 18: 560-567
15. Gabriel, S.A, Tristao C., Izar L. Evaluation of platelet aggregation and level of fibrinogen in patients with cardiovascular diseases and the correlation of taking aspirin with coronary risk factors. *Brazil Journal of Cardiovascular Surgery*. 2006; 21(3): 289-294.
16. Yang H., Rehemian A., Chen P. Fibrinogen and vonWillebrand Factor-Independent Platelet Aggregation in vitro and in vivo. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 4: 2230-2237
17. Landolfi, R., Cristofaro. R. Effect of Fibrinogen Concentration on the Velocity of Platelet Aggregation. *The American Society of Hematology*. 1991; 78:377-381
18. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW: Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res*, 2006; 98: 1352-1364