

Perbandingan status koagulasi penderita stroke iskemik dengan non stroke

Zainal Abdi¹, Rusli Dhanu², Savita Handayani¹, Dairion Gatot¹

Departemen Ilmu Penyakit Dalam¹, Departemen Neurologi², Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, RSUP H. Adam Malik

Abstrak

Latar belakang: Trombosis merupakan salah satu penyebab meningkatnya angka kesakitan, kecacatan, dan kematian pada penderita stroke iskemik. Dasar terjadinya adalah keadaan hiperkoagulasi sehingga dengan mengenalinya secara dini dapat mencegah dan mengurangi kejadian trombosis yang mengakibatkan stroke iskemik.

Tujuan: Mengetahui kejadian hiperkoagulasi pada penderita stroke iskemik dan non stroke.

Metode: Sebanyak 21 pasien stroke iskemik dan 21 pasien non stroke ikut dalam penelitian dan dilakukan pemeriksaan hemostasis yang terdiri dari masa prothrombin (PT), INR, masa tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT), kadar fibrinogen dan D-dimer. Untuk membandingkan nilai hemostasis kedua kelompok penelitian digunakan uji t-independen bila data berdistribusi normal, atau uji Mann Whitney bila tidak berdistribusi normal. Nilai akan bermakna bila $P < 0.05$.

Hasil: Berdasarkan karakteristik populasi penelitian, didapatkan variabel yang berbeda secara bermakna yakni tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, INR, rasio aPTT dan D-dimer. Keadaan hiperkoagulasi pada kelompok stroke iskemik sebanyak 47.6% (n=10) dan non hiperkoagulasi sebanyak 52.4% (n=11), sedangkan pada kelompok non stroke didapatkan keadaan hiperkoagulasi sebanyak 23.8% (n=5) dan non hiperkoagulasi sebanyak 76.2% (n=16). Berdasarkan analisa statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna keadaan hiperkoagulasi antara penderita stroke iskemik dengan non stroke ($P > 0.05$). **Kesimpulan:** Tidak ada perbedaan yang signifikan hiperkoagulasi pada grup stroke iskemik dengan grup non stroke. **Kata kunci :** *stroke iskemik; pemeriksaan hemostasis; hiperkoagulasi; trombosis*

Abstract

Background: Thrombosis is one of causes increasing morbidity, disablement, and mortality in ischemic stroke's patient. The basic mechanism of thrombosis is hypercoagulation state, so by finding it earlier can prevent and reduce thrombosis that cause ischemic stroke.

Objective: This study to assess the event of hypercoagulation between ischemic stroke's patient and non stroke. **Methods:** A total of 21 subjects with ischemic stroke's patient and 21 subjects with non stroke entered into the study. All participants were examined for hemostatic parameters included prothrombin time (PT), INR, activated partial thromboplastin Time (aPTT), Fibrinogen, D-dimer. To compare the result of hemostatic both of groups were used t independent test if the distribution was normal or used Mann Whitney test if the distribution wasn't normal. The result would be significant if $P < 0.05$. **Result:** According to characteristic of population, it was found some variables significantly, included systolic blood pressure, diastolic blood pressure, INR, aPTT ratio and D-dimer. Hypercoagulation in ischemic stroke group was found 47.6% (n=10) and non hypercoagulation group was 52.4% (n=11), but in non stroke group, hypercoagulation was found about 23.8% (n=5) and non hypercoagulation was 76.2% (n=16). According to statistical analysis there wasn't significant hypercoagulation between ischemic stroke's patient and non stroke ($P > 0.05$).

Conclusion: There isn't significant hypercoagulation between ischemic stroke group with non stroke group. **Keywords:** *ischemic stroke; hemostatic measurement; hypercoagulation; thrombosis*

PENDAHULUAN

Pada keadaan normal darah senantiasa berada di dalam sistem pembuluh darah dan berbentuk cair. Keadaan ini dipertahankan bila terdapat keseimbangan antara aktivitas koagulasi dengan aktivitas fibrinolisis pada sistem hemostasis yang melibatkan endotel pembuluh darah, trombosit, protein pembekuan, protein antikoagulan dan enzim fibrinolisis.¹

Terjadinya defek pada salah satu atau beberapa komponen ini akan menyebabkan terjadinya gangguan keseimbangan hemostasis dan menimbulkan komplikasi perdarahan atau trombosis.²

Oleh karena perbedaan nilai-nilai pemeriksaan hemostasis diatas yang berhubungan dengan faktor risiko trombosis dan stroke iskemik, dan karena belum adanya data mengenai abnormalitas hemostasis pada penderita stroke iskemik, oleh karena itu penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai status hemostasis pada kelompok penderita ini.

METODE

Penelitian bersifat deskriptif analitik dengan metode pengumpulan data dilakukan secara potong lintang. Penelitian dilakukan pada bulan Februari-Agustus 2009 di salah satu RS swasta di Medan.

Populasi penelitian adalah semua penderita stroke iskemik yang menjalani perawatan inap di salah satu RS swasta di Medan. Sampel penelitian sebanyak 21 orang yang dihitung menggunakan rumus penghitungan besar sampel dengan perbandingan prevalensi penderita stroke iskemik di RSUP Adam Malik sebesar 0.33 pada 2008.

Sampel dipilih jika memenuhi kriteria inklusi, yaitu penderita stroke iskemik 1 minggu berdasarkan klinis dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan CT scan otak. Sedangkan pasien yang tidak dikonfirmasi, menggunakan antikoagulan, mengalami gangguan fungsi hati atau fungsi ginjal, gagal jantung, riwayat operasi besar <3 bulan, kehamilan, keganasan atau mengalami stroke hemoragik setelah dikonfirmasi, tidak diikutsertakan dalam penelitian. Individu yang sepadan dengan umur, jenis kelamin, tanpa mempunyai faktor risiko timbulnya stroke dan tanpa riwayat pernah menderita stroke diambil sebagai kontrol.

Seluruh subjek penelitian dimintakan persetujuan secara tertulis tentang kesediaan mengikuti penelitian (*informed consent*). Dilakukan pengambilan data subjek penelitian meliputi umur, jenis kelamin, kadar gula darah, tes fungsi hati, fungsi ginjal, tekanan darah sistolik, dan tekanan darah diastolik.

Setelah diagnosa stroke iskemik ditegakkan melalui CT-Scan otak, sampel darah diambil pemeriksaan penyangk hemostasis meliputi PT, aPTT, INR, fibrinogen, dan D-dimer. Kemudian data dianalisa dan ditampilkan dalam bentuk tabel.

HASIL

Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret 2009 sampai Oktober 2009, dilakukan di RSU swasta di kota Medan.

Didapatkan sebanyak 21 pasien stroke iskemik dan 21 orang kontrol yang memenuhi kriteria penelitian.

Tabel 1. Karakteristik populasi penelitian

Karakteristik	Stroke iskemik N=21	Kontrol N=21	P
Umur, mean (SD) tahun	60.5 (SD 11.9)	59.1 (SD 10.8)	0.705
Jenis kelamin (L/P)	14/7	13/8	1.00
KGD, mean (SD)	153 (SD 63.5)	130 (SD 21.5)	0.134
SGOT, mean (SD)	25.4 (SD 5.6)	25.6 (SD 5.7)	0.935
SGPT, mean (SD)	25.3 (SD 8.0)	28.2 (SD 5.2)	0.164
Ureum, mean (SD)	26.1 (SD 4.9)	26.5 (SD 6.6)	0.833
Kreatinin, mean (SD)	1.04 (SD 0.19)	0.95 (SD 0.22)	0.385
Sistolik, mean (SD)	153 (SD 23.7)	111 (SD 13)	0.00
Diastolik, mean (SD)	86 (SD 10.70)	71 (SD 7.7)	0.00
Rasio PT, mean (SD)	0.99 (SD 0.14)	1.01 (SD 0.12)	0.598
INR, mean (SD)	1.14 (SD 0.18)	0.96 (SD 0.17)	0.003
Rasio aPTT, mean (SD)	0.88 (SD 0.11)	0.95 (SD 0.09)	0.027
Fibrinogen, mean (SD)	314.7 (SD 125.6)	293.9 (SD 111.3)	1.00
D-Dimer, mean (SD)	385.3 (SD 864.01)	99.0 (SD 0.0)	0.00

Pada tabel 1 dapat dilihat perbandingan nilai rata rata dari variabel umur, jenis kelamin, kadar gula darah, ureum, kreatinin, SGOT, SGPT, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, rasio PT, INR, rasio aPTT, Fibrinogen, D-dimer antara kelompok stroke iskemik dengan kelompok non stroke.

Analisa statistik dengan menggunakan uji t tidak berpasangan dan Mann-Whitney menunjukkan bahwa pada variabel tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, INR, rasio aPTT dan D-dimer yang didapatkan berbeda secara bermakna ($P < 0.05$).

Tabel 2. Perbandingan gambaran hiperkoagulasi dan non hiperkoagulasi pada subjek penelitian.

Karakteristik	Stroke iskemik N=21	Non stroke N=21	P
Hiperkoagulasi, n (%)	10 (47.6)	5 (23.8)	0.591
Non hiperkoagulasi, n (%)	11 (52.4)	16 (76.2)	

Pada tabel ini didapatkan keadaan hiperkoagulasi sebanyak 47.6% dan non hiperkoagulasi sebanyak 52.4% pada kelompok stroke iskemik, sedangkan pada kelompok non stroke dijumpai hiperkoagulasi sebanyak 23.8% dan non hiperkoagulasi sebanyak 76.2%.

Tabel 3. Gambaran kejadian hiperkoagulasi pada subjek penelitian

Parameter hiperkoagulasi	Keadaan hiperkoagulasi	
	Stroke iskemik N= 10	Kontrol N= 5
1	8	2
• 2*	2	3

*Rasio PT, aPTT, INR, Fibrinogen, D-Dimer

Dari tabel 3 dapat terlihat bahwa kejadian hiperkoagulasi pada kelompok stroke iskemik didapatkan sebanyak 38.1% (8 orang) yang ditemukan 1 parameter hiperkoagulasi, sebanyak 9.5% (2 orang) didapatkan • 2 parameter hiperkoagulasi,

sementara pada kelompok kontrol sebanyak 9.5% (2 orang) ditemukan 1 parameter hiperkoagulasi, sebanyak 14.3% (3 orang) dijumpai • 2 parameter hiperkoagulasi.

Proporsi kejadian hiperkoagulasi penderita stroke iskemik lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol, tetapi berdasarkan analisa statistik kejadian hiperkoagulasi antara kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($P > 0.05$).

PEMBAHASAN

Stroke merupakan penyakit yang bersifat heterogen dengan penyebab yang berbeda-beda. Penentuan mekanisme stroke sangatlah penting dalam memilih pengobatan yang optimal untuk mencegah kekambuhan.³ Bushnell dan Goldstein dikatakan bahwa penyebab stroke iskemik masih belum dapat ditemukan sekitar 40% pasien.⁴

Gangguan hemostasis yang didapat pada stroke berhubungan dengan koagulopati. Aktivasi hemostasis dapat berkontribusi menyebabkan stroke iskemik dan progresivitasnya.⁵

Pada penelitian ini pemeriksaan hemostasis yang dilakukan adalah PT (penilaian dari fVII melalui jalur ekstrinsik), aPTT (penilaian dari fVIII, IX, XI, XII melalui jalur intrinsik), INR, Fibrinogen dan D-dimer. Satu atau lebih dari pemeriksaan hemostasis tersebut menunjukkan hiperkoagulasi dapat meningkatkan resiko trombotik.

Studi oleh Natalya et al, didapatkan bahwa trombotik berhubungan dengan faktor koagulasi melalui jalur intrinsik dan ekstrinsik.⁶ Sedangkan studi oleh Suri et al dan Yang et al mendapatkan bahwa hanya faktor XI yang berhubungan dengan peningkatan resiko stroke iskemik.^{7,8}

Studi oleh Barber et al, dari pertanda hemostasis yang dinilai fVIIc, VIIIc, IXc, protrombin fragmen 1+2, Trombin Anti Trombin kompleks (TAT), D-dimer, fibrinogen, Von willebran, Tissue Plasminogen Activator, didapatkan peningkatan kadar protrombin 1+2, TAT, dan D-dimer pada progresif stroke. Berdasarkan analisis multivariat, ternyata nilai D-dimer didapat lebih signifikan.²⁶

D-dimer merupakan produk degenerasi fibrin yang berguna untuk mengetahui abnormalitas pembentukan bekuan darah atau kejadian trombotik dan untuk menilai adanya pemecahan bekuan atau proses fibrinolitik.⁸

Pada studi lain, kadar fibrinogen, D-dimer, PAI-1 dan F VIIc berpotensi meningkatkan kejadian stroke iskemik dan penyakit koroner pada laki-laki umur pertengahan.⁹

Sementara pada studi FINRISK dari pemeriksaan fibrinogen, plasminogen, faktor VII dan lipoprotein, tidak satupun sebagai prediktor iskemik.¹⁰

Pada penelitian ini ditemukan keadaan hiperkoagulasi sebanyak 47.6% pada penderita stroke iskemik, dan sebanyak 52.4% yang non hiperkoagulasi.

Dari beberapa penelitian diatas, faktor koagulasi yang berhubungan dengan jalur ekstrinsik melalui pemeriksaan PT dan jalur intrinsik dengan pemeriksaan aPTT, mempunyai hasil yang berbeda beda, ada yang berhubungan dengan meningkatnya resiko stroke, dan ada yang tidak bermakna.

Pada penelitian ini, keadaan hiperkoagulasi yang dinilai dari pemeriksaan rasio PT hanya sebanyak 4.7% dan pada pemeriksaan aPTT dijumpai sebanyak 19%. Artinya, tidak ditemukan kecenderungan peningkatan kadar PT dan aPTT yang bermakna.

Bila nilai rasio PT pada kontrol dianggap sebagai *cut off point* yang normal, maka didapatkan keadaan hiperkoagulasi sebanyak 19% dan pada aPTT didapatkan sebanyak 33.3%.

Pada suatu studi, kadar fibrinogen berhubungan erat dengan beratnya stroke pada hampir seluruh populasi. Karena fibrinogen merupakan akut fase protein, konsentrasi yang tinggi berhubungan dengan stroke dan faktor resiko tersebut menyebabkan kerusakan otak dan sebagai dasar penyakit pada dinding pembuluh darah.

Mario dan Puneetpal mencari hubungan fibrinogen dengan stroke iskemik dan menunjukkan pasien dengan nilai fibrinogen yang rendah mempunyai hasil yang lebih baik meskipun sudah dikoreksi terhadap faktor umur dan beratnya stroke. Prognosis stroke dengan menurunkan kadar fibrinogen masih belum dapat ditetapkan.

Pada saat ini tidak adanya bukti bahwa dengan menurunkan kadar fibrinogen akan memperbaiki prognosis,¹¹ sementara pada studi ARIC menunjukkan tidak ada hubungan kadar fibrinogen dengan stroke iskemik.¹²

Studi oleh Rotwell et al, bahwa pada pasien stroke iskemik ataupun TIA sebelumnya, resiko kambuhnya stroke akan berbanding lurus dengan peningkatan kadar fibrinogen.¹³

Studi oleh Meng et al, dari pemeriksaan AT III didapatkan kadar yang lebih rendah pada grup stroke dibandingkan non stroke, dan kadar TAT, fibrinogen dan CRP yang lebih tinggi dibandingkan dengan grup non stroke, tetapi hanya AT III dan Fibrinogen yang berhubungan erat dengan manifestasi klinik defisit neurologik fokal akut.¹⁴

Perbandingan kadar fibrinogen pada stroke iskemik dan hemoragik juga pernah dilakukan penelitian dan didapatkan kadar yang lebih tinggi pada stroke iskemik tetapi tidak signifikan.¹⁵

Studi oleh Qizilbash et al, mendapatkan bahwa kadar fibrinogen dan lemak merupakan faktor resiko penting pada stroke iskemik.¹⁶

Dari beberapa penelitian diatas, fibrinogen dapat sebagai prediktor stroke akan tetapi juga tidak berhubungan dengan stroke.

Pada penelitian ini, pasien stroke iskemik yang mempunyai kadar fibrinogen meningkat hanya ditemukan 14.3%, begitu juga bila nilai kontrol dianggap sebagai *cut of point* yang normal didapatkan keadaan hiperkoagulasi sebanyak 14.3%.

Pada studi Berge et al, didapatkan kadar D-dimer dan protrombin fragmen 1+2 berhubungan dengan beratnya stroke. Tingginya kadar D-dimer dan F1+2 serta rendahnya antitrombin dan protein C berhubungan dengan terjadinya emboli dan atrial fibrilasi.³

Pada beberapa pasien dengan tingginya f1+2 dapat meningkatkan resiko iskemik dan respon yang lebih baik dengan antikoagulan daripada anti platelet karena dengan warfarin akan menurunkan kadar F1+2 daripada aspirin.¹⁸

Oiwa et al mendapatkan tingginya TAT dan kadar D-dimer pada stroke kardioembolik daripada stroke aterotrombotik dan stroke lakunar.¹⁹ Menurut Koch et al, pasien yang mendapat stroke kardioemboli dijumpai kadar D-dimer yang meningkat signifikan daripada kontrol yang mendapat TIA.²⁰

Suatu studi prospektif di Amerika pada laki-laki dan perempuan yang dominan berkulit putih didapatkan adanya resiko merokok dan diabetes meningkatkan resiko lakunar stroke, bukan embolik atau aterotrombotik stroke.²¹

Dari beberapa penelitian diatas, didapatkan bahwa kadar D-dimer merupakan prediktor stroke iskemik, tetapi tidak semua penderita stroke iskemik mempunyai kadar D-dimer yang meningkat.

Pada stroke tipe kardioemboli pada umumnya memiliki nilai D-dimer yang meningkat. Begitu juga pada penelitian ini, dimana kadar D-dimer yang meningkat >500ng/ml hanya ditemukan 14.2%, kemungkinan pada stroke ini adalah stroke kardioembolik dan lainnya dapat merupakan stroke aterotrombotik atau lakunar. Oleh karena jauhnya perbedaan nilai rata-rata D-dimer pada kontrol (<100ng/ml) dengan batas normal nilai ketetapan saat ini (500ng/ml), maka nilai D-dimer kontrol belum dapat dijadikan *cut off point* yang baik.

Dikatakan, hiperkoagulasi apabila didapatkan satu atau lebih peningkatan parameter koagulasi, maka pada penelitian ini jumlah hiperkoagulasi bervariasi, mulai dari peningkatan satu parameter hingga lebih dari 3 parameter hiperkoagulasi, tetapi yang terbanyak adalah peningkatan satu parameter hiperkoagulasi (8 dari 10 orang). Ini menunjukkan bahwa hanya dengan satu saja peningkatan parameter hiperkoagulasi akan beresiko timbulnya trombotosis.

Secara keseluruhan jumlah hiperkoagulasi pada stroke iskemik lebih tinggi dibandingkan kontrol, tetapi secara statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.

KESIMPULAN

Kejadian hiperkoagulasi pada penderita stroke iskemik pada penelitian ini sebesar 47.6% dibandingkan dengan non stroke sebanyak 23.8%.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suharti C. Dasar-dasar hemostasis. In: Sundaru AW, et al, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 4th ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2006.
2. Oesman F, Setiabudy RD. Fisiologi hemostasis dan fibrinolisis. In: Setiabudy RD, editor. Hemostasis dan trombotosis. 3rd ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007.
3. Cucciarra BL. Evaluation and management of stroke. 2009;293-301.
4. Bushnell CD, Goldstein LB. Diagnostic testing for coagulopathies in patients with ischemic stroke. Stroke. 2000;31:3067-78.
5. Couli BM, Clark WM. Abnormalities of hemostasis in ischemic stroke. Med Clin North Am. 1993;77:77-94.
6. Natalya MA, Diana VK, Midori S, Evgueni LS. Intrinsic pathway of blood coagulation contributes to thrombogenicity of atherosclerotic plaque. Blood. 2002;99:4475-85.
7. Suri MFK, Yamagishi K, Aleksic N, et al. Novel hemostatic factor levels and risk of ischemic stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Cerebrovasc Dis. 2010;29(5):497-502.
8. Skoloudik D, Bar M, Sanak D, et al. D-dimers increase in acute ischemic stroke patients with the large artery occlusion, but not depend on the time of artery recanalization. J Thromb Thrombolysis. 2010;29(04):277-482.
9. Ann S, Chris P, John Y, et al. Which hemostatic marker add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke. Circulation. 2005;112:3080-87.
10. Razecki M, Pajunen P, Jousilahti P, et al. Haemostatic factors as predictor of stroke and cardiovascular disease: the FINRISK 92 hemostasis study. PubMed. 2005;119-24.
11. Mario ND, Puneetpal S. Is plasma fibrinogen useful in evaluating ischemic stroke patients? Why, how, and when. Stroke. 2009;40:1549-52.
12. Shinichi S, Hiroyasu I, Hiroyuki, et al. Plasma fibrinogen concentration and risk of stroke and its subtypes among Japanese men and women. Stroke. 2006;37:2488-92.
13. Rothwell PM, Howard SC, Power DA, et al. Fibrinogen concentration and risk of ischemic stroke and acute coronary events in 5113 patients with transient ischemic attack and minor ischemic. Stroke. 2004;35:2300-05.
14. Meng R, Yong Li Z, Xunming J, et al. Antithrombin III associated with fibrinogen predicts the risk of cerebral ischemic stroke. Clin Neurology & Neurosurgery. 2011; 113:380-6.
15. Chitsaz A, Mousavi SA, Yousef Y, et al. Comparison of changes in serum fibrinogen level in primary intracranial hemorrhage and ischemic stroke. Arya Atherosclerosis. 2012;7:4.
16. Qizilbash N, Jones L, Warlow Celal. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischemic attacks and minor ischemic strokes. BMJ. 1991;303:605-609.
17. Berge E, Friis P, Sanset PM. Hemostatic activation in acute ischaemic stroke. International congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 2001; Paris, Francis; 1992. p. 13-21.
18. Robert C, Christina W, Susan S, et al. Hemostatic marker in patients at risk of cerebral ischemia. Stroke. 2000;31: 1856-62.
19. Oiwa K, Yamamoto Y, Hayashi M, et al. Hemostatic molecular markers in acute ischemic stroke, differences between various subtypes of atherothrombotic infarction. Japanese J of Stroke. 2002;24:277-82.
20. Koch HJ, Horn M, Bogdahn U, et al. The relationship between plasma D-dimer concentrations and acute ischemic stroke subtypes. J of Stroke & Cerebrovascular Disease. 2005;14:75-9.
21. Tetsuya O, Eyal S, Lloyd EC, et al. Risk factor for ischemic stroke subtypes. Stroke. 2006;37:2493-8.**