

KORELASI KADAR FIBRINOGEN DENGAN NILAI ALBERTA STROKE PROGRAM EARLY CT SCORE (ASPECTS) PADA STROKE ISKEMIK

CORRELATION BETWEEN FIBRINOGEN LEVEL AND ALBERTA STROKE PROGRAM EARLY CT SCORE (ASPECTS) IN ISCHEMIC STROKE

Dian Tunjungsari*, Nasirun Zulqarnaen*, Dwi Pudjonarko**

ABSTRACT

Introduction: Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) is a scoring system to assess early ischemia at the territory of the middle cerebral artery (MCA) from non-contrast brain computed tomography scan in ischemic stroke. Fibrinogen levels reflect the magnitude of thrombotic potential of blood and one of the hematologic factors that is closely related to cardiovascular disease.

Aim: To determine the correlation between fibrinogen levels and ASPECTS score in patients with ischemic stroke.

Methods: This was a cross sectional study using medical records of 35 patients with ischemic stroke in dr. Kariadi hospital, Semarang from August to November 2014, who met the inclusion and exclusion criteria. Statistical analysis was done using Spearman Rank correlation and partial correlation analysis with SPSS.

Results: Correlation test using Rank Spearman found no significant correlation between ASPECT score and fibrinogen levels, as well as other influencing factors such as age, total cholesterol and LDL levels. Partial correlation analysis found that the association between the two variables was very weak. Multivariate analysis using regression coefficient analysis showed that no variables significantly affected ASPECTS score in ischemic stroke patients.

Discussion: There was no significant correlation between fibrinogen level and Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) in ischemic stroke patients.

Keywords: ASPECTS, fibrinogen level, ischemic stroke.

ABSTRAK

Pendahuluan: Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) adalah sistem skoring dengan pemeriksaan CT scan kepala non kontras untuk menilai iskemik awal pada teritori arteri serebri media pada stroke iskemik. Kadar fibrinogen merefleksikan besarnya potensi trombotik darah dan salah satu faktor hematologi yang berkaitan erat dengan penyakit kardiovaskuler.

Tujuan: Mengetahui korelasi antara kadar fibrinogen dengan nilai ASPECTS pada pasien stroke iskemik.

Metode: Desain observasional analitik potong lintang dari catatan medik pasien stroke iskemik yang dirawat di RS Dr. Kariadi Semarang mulai bulan Agustus sampai November 2014. Kriteria inklusi adalah stroke akut serangan pertama kali yang mengenai teritori arteri serebri media dan berusia >45 tahun. Dilakukan analisa gambaran iskemik menggunakan skor ASPECTS serta pemeriksaan kadar fibrinogen serum pada ≤ 7 hari onset. Analisa statistik menggunakan uji korelasi Rank Spearman dan analisis korelasi parsial dengan program SPSS.

Hasil: Dari 35 subjek tidak terdapat adanya korelasi bermakna antara nilai ASPECTS dengan kadar fibrinogen dan faktor yang memengaruhi nilai ASPECTS seperti umur, kolesterol, dan kadar LDL. Analisis *partial correlation* menunjukkan hubungan antara dua variabel sangat lemah. Uji multivariat dengan analisis uji koefisien regresi menunjukkan tidak ada variabel yang berpengaruh terhadap nilai ASPECTS.

Diskusi: Tidak terdapat korelasi antara kadar fibrinogen dengan nilai ASPECTS pada pasien stroke iskemik akut.

Kata kunci: Kadar fibrinogen, nilai ASPECTS, stroke iskemik.

*Program Studi Ilmu Radiologi FK Universitas Diponegoro/RS Dr. Kariadi, Semarang, **Program Studi Ilmu Saraf FK Universitas Diponegoro/RS Dr. Kariadi, Semarang. **Korespondensi:** diantunjungsari@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Stroke iskemik adalah penyebab kematian kedua di seluruh dunia setelah penyakit jantung dan merupakan penyebab kecacatan jangka panjang di Eropa.¹ Menurut data Riset Kesehatan Dasar 2013, prevalensi stroke di Indonesia adalah 12,1 per 1.000 penduduk, sebagai penyebab utama di hampir semua rumah sakit di Indonesia, yakni 14,5 persen.² Tingkat insidens stroke di Eropa bervariasi, dari 2,0-2,5 per 1000 penduduk di Eropa Barat, dengan stroke iskemik yang mewakili 85% dari semua stroke.³ Stroke iskemik adalah disfungsi neurologis yang disebabkan oleh infark fokal serebral, spinal, maupun retina. Definisi infark pada susunan saraf pusat berdasarkan temuan patologis, imaging atau bukti objektif lain, atau adanya bukti klinis yang mendukung adanya iskemik fokal dari serebral, spinal, maupun retina.⁴

Computed tomography (CT) scan kepala non kontras memegang peranan penting dalam mendiagnosis pasien dengan stroke iskemik akut. Namun untuk mengidentifikasi tanda-tanda iskemik akut dan mengukur area yang terkena pada CT scan kepala nonkontras tidaklah mudah.⁵ *Alberta stroke program early CT score (ASPECTS)* merupakan sistem skoring berdasarkan CT scan kepala non kontras untuk menilai perubahan pada fase iskemik awal (*early ischaemic change/EIC*) yang mengenai teritori arteri serebri media/*media cerebral artery (MCA)* pada stroke iskemik.

Area teritori MCA terbagi atas 10 regio pada skoring ASPECTS, berdasarkan level ganglionik dan supraganglionik.⁶ Pada level *ganglionic*, regio teritorial MCA terdiri dari thalamus, ganglia basalis, dan nukleus kaudatus. Pada level supraganglionik, regio terdiri dari korona radiata dan sentrum semiovale. Pemeriksaan ini menggunakan potongan aksial.^{6,7} Gambaran CT scan kepala non kontras normal pada skor ASPECTS adalah 10 poin. Pada sistem perhitungan ASPECTS, area iskemik seperti *swelling* fokal atau parenkim dengan attenuasi yang rendah dikurangi 1 poin dari 10. Skor 0 menunjukkan iskemik difus yang melibatkan seluruh teritorial MCA.^{6,8,9}

Skor CT scan ini sederhana dan dapat diandalkan untuk mengidentifikasi pasien stroke dengan terapi selanjutnya.^{6,7,9,10} ASPECTS selain membantu untuk mendiagnosis stroke akut juga penting untuk memutuskan terapi trombolisis. Trombolisis berguna pada pasien dengan luas iskemik kurang dari 1/3 teritorial dari MCA. Bila skor ASPECT 7 atau kurang menunjukkan lesi iskemik lebih dari 1/3 teritorial MCA dan berhubungan dengan peningkatan risiko perdarahan pada trombolisis.^{6,11}

Pada sebuah penelitian, dikatakan bahwa ada bukti korelasi tingkat *biomarker* dengan ukuran lesi pada iskemik akut tanpa tergantung usia dan jenis kelamin. Fibrinogen plasma merupakan komponen penting kaskade koagulasi, serta penentu utama viskositas darah dan aliran darah. Observasi epidemiologi mengindikasikan bahwa kadar fibrinogen plasma yang tinggi mendukung keadaan protrombotik atau hiperkoagulasi dan berkorelasi erat dengan terjadinya dua komplikasi atherosklerosis, yaitu stroke dan infark miokard.^{5,12,13}

Prediksi risiko kadar fibrinogen pernah dilaporkan oleh *Fibrinogen Studies Collaboration*, yaitu kadar plasma fibrinogen bermakna bila dikaitkan dengan penyakit jantung koroner, stroke dan penyakit lain dari vaskuler.¹⁴ Terapi trombolitik untuk stroke iskemik akut dapat memprovokasi komplikasi perdarahan yang tergantung pada luasnya lesi iskemik. Inflamasi yang terjadi pada stroke iskemik akut terkait dengan ukuran infark. Oleh karena itu perlu dipelajari hubungan antara identifikasi *biomarker* rutin termasuk parameter inflamasi, dengan luas dan letak lesi iskemik.^{13,15}

TUJUAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara kadar fibrinogen dengan nilai ASPECTS pada pasien stroke iskemik akut.

METODE

Rancangan penelitian adalah penelitian observasional analitik potong lintang dari catatan medik pasien stroke iskemik yang pernah dirawat di RSUD Kariadi Semarang. dari bulan Agustus-November 2014 Sampel penelitian dipilih secara konsekutif. Kriteria inklusi adalah pasien stroke iskemik pertama kali dengan onset ≤ 7 hari, umur >45 tahun, dan letak lesi mengenai area arteri serebri media.

ASPECTS dinilai menggunakan CT scan kepala non kontras potongan aksial dengan 64-MDCT scanner somatom sensation (Siemen®) dengan window width (W) 100 dan centre length (C) 45 setinggi ganglia basalis dan korona radiata. Kemudian subjek diperiksa kadar fibrinogen serum. Pada penelitian ini, faktor risiko stroke iskemik seperti riwayat hipertensi dan diabetes mellitus (DM) ditegakkan berdasarkan retinopati diabetikum dan retinopati hipertensi. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan SPSS versi 15.

HASIL

Terdapat 53 subjek stroke iskemik akut, 35 subjek yang memenuhi kriteria inklusi (Tabel 1) dengan nilai median usia $60 \pm 8,01$ tahun dan sebagian besar laki-laki (57,1%). Mayoritas subyek (77,1%) memiliki nilai ASPECTS >7 ($<1/3$ dari teritorial MCA) dengan faktor risiko vaskuler terbanyak adalah hipertensi (74,3%) dan dislipidemia (65,7%). Rerata kadar fibrinogen lebih dari normal, yaitu $389,80 \pm 109,73$ mg/dl. Nilai ASPECTS pada pembacaan CT scan kepala non kontras oleh dua penilai (dokter spesialis Radiologi) setelah diuji statistik ternyata mempunyai nilai kappa 0,718 yang artinya mempunyai nilai kesepakatan yang tinggi (*substansial agreement*).

Tabel 1. Logistik Regresi Faktor-faktor yang Memengaruhi Nilai ASPECTS (n=35)

Variabel	Nilai ASPECTS		Univariat	Multivariat	
	≤ 7 (n=8)	>7 (n=27)	p	p	RO (IK95%)
Faktor Demografik					
Usia					
• >60 tahun	5(29,4%)	12(70,6%)	0,443	0,260	4,08 (0,35-47,1)
• ≤ 60 tahun	3(16,7 %)	15(83,3%)			
Jenis Kelamin					
• Laki-laki	4(20,0%)	16(80,0%)	0,700	0,674	0,65 (0,09-4,59)
• Perempuan	4(26,7%)	11(73,3%)			
Faktor Risiko Vaskuler					
Hipertensi (retinopati)					
• Ya	5(19,2%)	21(80,8%)	0,396	0,249	0,16 (0,07-3,62)
• Tidak	3(33,3%)	6(66,7%)			
DM (retinopati)					
• Ya	0 (0 %)	2(100%)	1,00	0,999	0
• Tidak	8(24,2%)	25(75,8%)			
Hiperkolesterolemia					
• Ya	6(26,1%)	17(73,9%)	0,685	0,266	3,66 (0,37-36,0)
• Tidak	2(16,7%)	10(83,3%)			
Kadar LDL tinggi					
• Ya	4(19,0%)	17(81,0%)	0,685	0,524	0,49 (0,05-4,23)
• Tidak	4(28,6%)	10(71,4%)			
Kadar Fibrinogen					
• Tinggi	5(20,8 %)	19(79,2%)	0,685	0,976	1,03 (0,08-12,0)
• Normal	3(27,3 %)	8 (2,7 %)			

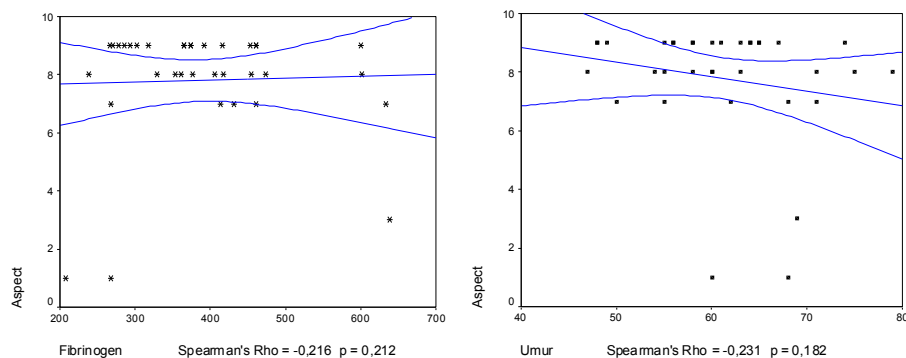
RO: Rasio Odds; IK: Interval Kepercayaan

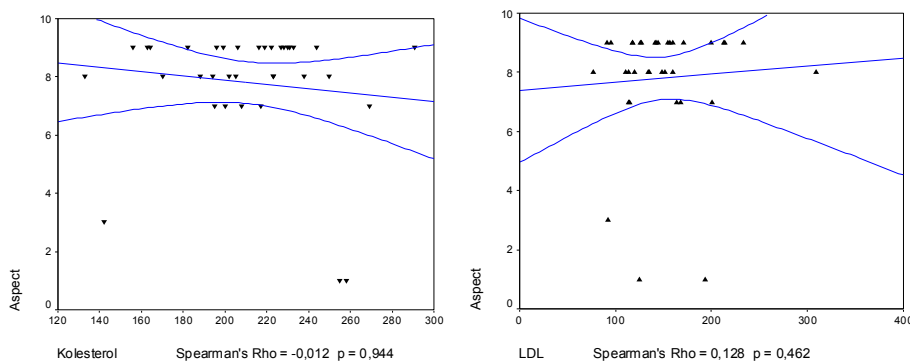
Tabel 2. Karakteristik Faktor-faktor yang Memengaruhi Nilai ASPECTS

Variabel	Nilai ASPECTS		p	RO (IK 95%)
	≤ 7 (n=8)	>7 (n=27)		
Usia				
• >60 tahun	5 (29,4%)	12 (70,6%)	0,443	2,08(0,41-10,2)
• ≤ 60 tahun	3 (16,7 %)	15(83,3 %)		
Jenis Kelamin				
• Laki-laki	4 (20,0%)	16 (80,0 %)	0,700	0,68(0,14-3,35)
• Perempuan	4 (26,7 %)	11 (73,3 %)		
Hipertensi (retinopati)				
• Ya	5 (19,2%)	21 (80,8%)	0,396	0,47(0,08-2,59)
• Tidak	3 (33,3%)	6 (66,7%)		
DM (retinopati)				
• Ya	0 (0 %)	2 (100%)	1,00	-
• Tidak	8 (24,2%)	25 (75,8%)		
Hiperkolesterolemia				
• Ya	6 (26,1%)	17 (73,9%)	0,685	0,56(0,09-3,36)
• Tidak	2 (16,7%)	10 (83,3%)		
Kadar LDL tinggi				
• Ya	4 (19,0%)	17 (81,0%)	0,685	0,58(0,12-2,88)
• Tidak	4 (28,6%)	10 (71,4%)		
Kadar Fibrinogen				
• Tinggi	5 (20,8%)	19 (79,2%)	0,685	0,70(0,13-3,66)
• Normal	3 (27,3%)	8 (72,7%)		

RO: Rasio Odds; IK: Interval Kepercayaan

Jumlah subjek dengan nilai ASPECTS ≤7 didapatkan mayoritas pada perempuan dan usia >60 tahun, sedangkan nilai ASPECTS >7 didapatkan usia terbanyak pada laki-laki dan usia ≤60 tahun (Tabel 2). Pada nilai ASPECTS ≤7 didapatkan terbanyak faktor risiko vaskuler dengan kadar fibrinogen yang normal (≤350mg/dl) sedangkan pada nilai ASPECTS >7 didapatkan terbanyak faktor risiko vaskuler dengan kadar fibrinogen yang tinggi (>350mg/dl). Hipertensi dan kadar LDL yang tinggi terbanyak ditemukan pada nilai ASPECTS >7.





Gambar 1. Hubungan Nilai ASPECTS dengan Kadar Fibrinogen, Usia, serta Kadar Kolesterol dan LDL Serum

Berdasarkan uji *Shapiro Wilk*, data nilai ASPECTS dan kadar fibrinogen tidak berdistribusi normal ($p < 0,05$), sehingga dilakukan uji hubungan nonparametrik *Rank Spearman's*. Hasil dari uji korelasi tersebut tidak menunjukkan adanya korelasi atau hubungan bermakna antara nilai ASPECTS dengan kadar fibrinogen dan faktor yang memengaruhi nilai ASPECTS seperti umur, kolesterol, dan kadar LDL. Untuk faktor yang memengaruhi nilai ASPECTS lainnya seperti hipertensi, diabetes mellitus dan jenis kelamin dilakukan uji *Chi-Square* (Gambar 1) dengan hasil tidak bermakna ($p > 0,05$).

Selanjutnya dilakukan analisis korelasi parsial untuk mengetahui hubungan antara nilai ASPECTS dan kadar fibrinogen dengan variabel lainnya sebagai variabel yang terkontrol, didapatkan nilai koefisien korelasi yang sangat rendah. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan antara dua variabel sangat lemah. Arah hubungan adalah negatif, yang berarti bahwa semakin tinggi nilai ASPECTS maka makin rendah nilai fibrinogennya. Hasil ini tidak bermakna pada uji multivariat dengan uji koefisien regresi ($p > 0,05$), yang berarti tidak ada variabel yang berpengaruh terhadap nilai ASPECTS pada pasien stroke iskemik.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dan umur dengan nilai ASPECT. Hal ini sesuai dengan penelitian Kisialio, bahwa usia dan jenis kelamin tidak tergantung dengan ukuran lesi pada iskemik akut.⁸ Karakteristik faktor risiko vaskuler yang dianalisis pada penelitian ini adalah hipertensi, DM, dislipidemia, dan fibrinogen, yang secara statistik tidak berhubungan bermakna dengan besarnya nilai ASPECTS.

Hipertensi merupakan faktor risiko utama pada stroke yang dapat dimodifikasi dan memegang peranan penting pada patogenesis arteriosklerosis pembuluh darah besar yang selanjutnya akan menyebabkan stroke iskemik. Namun pada penelitian Talaat¹² dikatakan bahwa penderita yang mempunyai riwayat hipertensi cenderung terjadi infark lakuner.¹² Arboix juga menunjukkan bahwa faktor risiko infark lakuner adalah tekanan darah yang tinggi.¹⁴ Hal ini sesuai dengan Kisialiou, bahwa hipertensi tidak signifikan terhadap dimensi ukuran lesi iskemik.⁸

Pada penelitian ini secara statistik tidak terdapat hubungan bermakna antara faktor risiko vaskuler DM, LDL, dan kolesterol total dengan ukuran lesi pada stroke iskemik. Pada penelitian Mankovsky¹⁰ yang membandingkan antara ukuran lesi iskemik pada 22 orang dengan DM dan 19 orang tanpa DM menggunakan MRI pada 3-4 hari onset mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara luasnya lesi iskemik pada pasien dengan atau tanpa diabetes mellitus.¹⁰ Hal ini sesuai dengan

penelitian Kisialiou bahwa kadar glukosa, LDL, dan kolesterol total tidak berhubungan bermakna terhadap dimensi ukuran lesi iskemik.⁸

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar fibrinogen dengan luas iskemik. Kadar plasma fibrinogen berhubungan dengan faktor risiko penyakit kardiovaskular seperti, obesitas, DM, hipertensi, dan kolesterol LDL yang tinggi. Fibrinogen plasma merupakan komponen penting kaskade koagulasi, serta penentu utama viskositas darah dan aliran darah. Studi epidemiologi memperkuat bukti bahwa peningkatan kadar fibrinogen plasma terkait dengan peningkatan risiko gangguan kardiovaskular, termasuk penyakit jantung iskemik (PJI), stroke dan penyakit tromboemboli lainnya.⁸

Fibrinogen saat ini dianggap sebagai penanda inflamasi yang mengatur keseimbangan antara hemostasis dan thrombosis, koagulasi dan fibrosis yang merupakan perlindungan dari infeksi dan peradangan yang luas. Kadar fibrinogen yang tinggi berhubungan dengan ukuran infark yang luas dan mendukung hipotesis bahwa inflamasi yang terjadi pada stroke akut menggambarkan fase akut yang merupakan respons dari lokasi otak yang terkena.^{4,7,8} Penelitian Kisialio mendukung hal ini dan mengatakan bahwa tingkat fibrinogen serum berkorelasi independen dengan luas atau dimensi lesi. Namun Kisialiou dkk menggunakan populasi penelitian sebanyak 105 pasien stroke iskemik menggunakan MRI 1,5 *Tesla General Electric* (GE) dengan sekuens *diffusion weighted imaging* (DWI) yang dibaca oleh 2 ahli radiologi tanpa melihat klinis dan biomarker yang diperiksa. Volume lesi dihitung pada setiap ketebalan irisan menjadi total luas lesi serta dinilai letak lesinya pada anterior atau posterior.⁸

Pada penelitian kami, jumlah sampel masih kurang karena yang diteliti hanya 35 sampel dan bersifat retrospektif dari data rekam medik. Kelemahan dari pengambilan data sekunder pada rekam medik bisa karena data tidak direncanakan sendiri oleh peneliti sehingga data yang didapatkan kurang lengkap. Diharapkan untuk penelitian selanjutnya digunakan metode penelitian secara prospektif dan perlu diteliti lamanya subjek mempunyai faktor risiko seperti diabetes mellitus, hipertensi, dan dislipidemia.

KESIMPULAN

Tidak terdapat korelasi antara kadar fibrinogen dengan nilai ASPECTS pada pasien stroke iskemik.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. The 10 leading causes of death in the world; 2014.
2. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013. Pedoman pewawancara petugas pengumpul data. Jakarta: Badan Litbangkes, Kemenkes RI; 2013.
3. Kral M, Herzig R, Sanak D, Skoloudik D, Vlachova I, Bartkova A, dkk. Oral antiplatelet therapy in stroke prevention. Minireview. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2010 Sep;154(3):203-10.
4. Sacco R, Kasner S, Broderick J, Caplan L, Connors J, Culebras A. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064-89.
5. Radhiana H, Syazarina S, Azura M, Hilwati H, Sobri M. Non-contrast computed tomography in acute ischemic stroke: a pictorial review. *Med J Malaysia*. 2013;68(1):93-100.
6. Myrtha R, Hanifah S. Gambaran CT *scan* non kontras pada stroke iskemik. *CDK-198*. 2012; 39(10):777-79.
7. Pexman JH, Barber P, Hill M, Sevvick R, Demchuk A, Hudon M, dkk. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT *scan* in patients with acute stroke. *Am J Neuroradiol*. 2001;22:1534-42.
8. Rich PM, Jager HR. Cerebrovaskuler disease and non traumatic intracranial haemorrhage. Dalam: Adam A, Dixon AK, editor. *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology*. Edisi ke-5. London: Churchill Livingstone; 2008.hlm. 1028-35.

9. Krumina G. CT or MRI in the acute ischemic stroke?. *European Society of Radiology*. 2010:1-45.
10. Demchuk A, Coutts S. Alberta Stroke Program Early CT Score in acute stroke triage. *Neuroimag Clin N Am*. 2005;15:409-9.
11. Demchuk A, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine S. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA stroke study. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2005:1524-4628.
12. Guo Y, Li P, Guo Q, Shang K, Yan D, Du S, dkk. Pathophysiology and biomarkers in acute ischemic stroke- a review. *Trop J Pharm Res*. 2013;12(6):1097-1105.
13. Kisialiou A, Pelone G, Carrizzo A, Grillea G, Trimarcos V, Marino M, dkk. Blood biomarkers role in acute ischemic stroke patients: higher is worse or better? *BioMed Central*. 2012:1-10.
14. Kristensen B, Malm J, Nilsson T, Hultdin J, Carlberg B, Olsson T. Increased fibrinogen levels and acquired hypofibrinolysis in young adults with ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association: A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 1998 Nov;29(11):2261-7.
15. Talaat FM, Hafez NA, Borai MF, Osman GA, Shebl KH. Study of the correlation between risk factors and clinical manifestations in different ischemic stroke subtypes. *Bull Alex Fac Med*. 2006;42(4):911-2.
16. Arboix A, Roig H, Rossich R, Martinez EM, Garcia L. Differences between hypertensive and non hypertensive ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2004;11(10):687-92.
17. Mankovsky BN, Patrick JT, Metzger BE, Saver JL. The size of subcortical ischemic infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Clin Neurol Neurosurg*. 1996;98(2):137-41.