

PENGUKURAN KADAR FIBRINOGEN SEBAGAI PETANDA INFLAMASI SISTEMIK PADA PASIEN PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIK

Yunita Arliny

Abstrak

Pendahuluan: peradangan sistemik adalah penanda morbiditas dan mortalitas yang signifikan pada pasien dengan COPD. Fibrinogen merupakan salah satu protein fase akut yang dapat digunakan sebagai penanda inflamasi sistemik dan sindrom metabolik. Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi kadar fibrinogen pada pasien PPOK stabil.

Metode: Dalam studi cross sectional observasional, fourthy sepertiga pasien PPOK stabil kami mengukur kadar fibrinogen plasma tersebut.

Hasil: Ada 43 pasien PPOK stabil. Rerata usia pada pasien PPOK stabil adalah $63,28 \pm 5,595$ tahun, FEV₁ $1238,14 \pm 481,3$, $54,30 \pm 13,9\%$ diprediksi. Tingkat fibrinogen meningkat (rata-rata $364,51 \pm 70,09$ mg / dl). Tingkat fibrinogen yang berkaitan dengan prediksi FEV₁ ($r = -,312$, $p < 0,05$) dan frekuensi eksaserbasi.

Kesimpulan: Studi menemukan bahwa tingkat fibrinogen meningkat pada pasien PPOK stabil. (JKS 2012; 1: 7 - 15)

Kata kunci : Fibrinogen, PPOK stabil

Abstract

Introduction: Systemic inflammation is relevant extrapulmonary markers of morbidity and mortality in patients with COPD. Fibrinogen is one of acute phase protein that can be used as marker of systemic inflammation and metabolic syndrome. This study was undertaken to evaluate the relations fibrinogen level in stable COPD patients.

Methods: In observasional cross sectional study, fourthy-third stable COPD patients we measured the plasma fibrinogen levels.

Results: There were 43 stable COPD patients. The mean of age in stable COPD patients was 63.28 ± 5.595 years, FEV₁ $1238,14 \pm 481,3$, $54,30 \pm 13,9\%$ predicted. Fibrinogen level was increased (mean $364,51 \pm 70,09$ mg/dl). Fibrinogen level were related to predicted FEV₁ ($r = -,312$; $p < 0,05$) and frequency of exacerbations.

Conclusion: Study found that fibrinogen level was increased in stable COPD patients. (JKS 2012; 1: 7 - 15)

Keywords : Fibrinogen, stable COPD

Latar Belakang

Penyakit paru obstruktif kronik tidak hanya menyebabkan respons inflamasi paru yang abnormal tetapi juga menimbulkan inflamasi sistemik termasuk stress oksidatif sistemik, aktivasi sel-sel inflamasi di sirkulasi sistemik dan peningkatan sitokin proinflamasi.¹ Respons inflamasi sistemik ditandai dengan mobilisasi dan aktivasi sel inflamasi ke dalam sirkulasi. Proses inflamasi ini merangsang sistem hematopoetik terutama sumsum tulang untuk melepaskan leukosit

dan trombosit serta merangsang hepar untuk memproduksi *acute phase protein* seperti CRP dan fibrinogen. *Acute phase protein* akan meningkatkan pembekuan darah yang merupakan prediktor angka kesakitan dan kematian pada penyakit kardiovaskuler sehingga menjadi pemicu terjadinya trombosis koroner, aritmia dan gagal jantung.^{2,3} Pada pasien PPOK dalam keadaan stabil sekalipun terdapat peningkatan kadar petanda inflamasi sistemik termasuk fibrinogen.⁴

Peningkatan kadar fibrinogen pada pasien PPOK stabil menunjukkan risiko untuk dilakukannya perawatan di rumah sakit meningkat menjadi 70% dan setiap

Yunita Arliny adalah Dosen Bagian Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

peningkatan kadar fibrinogen 1 gr/l meningkatkan risiko kematian pada pasien PPOK menjadi 4 kali lipatnya.⁵

Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan kadar fibrinogen dengan fungsi paru, derajat, status merokok dan frekuensi eksaserbasi pada pasien PPOK stabil

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan suatu penelitian dengan desain penelitian potong lintang observasional.

Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di poliklinik asma/PPOK RS Persahabatan Jakarta/Departemen Pulmonologi FKUI dan laboratorium PRODIA Kramat Jakarta untuk pengukuran kadar fibrinogen. Penelitian dimulai bulan April 2010 sampai dengan September 2010.

Populasi dan Sampel

Populasi terjangkau adalah pasien PPOK stabil yang kontrol ke poliklinik asma/PPOK RS Persahabatan Jakarta selama 3 bulan terakhir. Jumlah sampel berdasarkan perhitungan adalah 43 pasien. Kriteria inklusi adalah pasien PPOK stabil termasuk pasien PPOK stabil yang mengonsumsi obat antihipertensi, antidislipidemia dan pasien PPOK dengan diabetes melitus dari anamnesis, pasien PPOK yang terakhir minum steroid oral atau inhalasi 3 minggu sebelum penelitian, bersedia dengan sukarela mengikuti seluruh program penelitian dengan menandatangani formulir *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah Pasien PPOK eksaserbasi, pasien PPOK dengan gangguan hati.

Subjek diambil dengan cara *consecutive sampling*.

Cara Kerja

Pasien yang memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis, dan spirometri ulang untuk mendapatkan derajat PPOK. Pasien yang memenuhi semua kriteria penelitian

diberi penjelasan tentang tujuan dan prosedur penelitian dan diminta kesediaannya untuk ikut dalam penelitian. Pasien yang bersedia diminta menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*). Pemeriksaan fungsi paru dilakukan dengan melakukan Inhalasi salbutamol sulfat 3,01 mg dan ipratropium 0,5 mg kemudian dilakukan pemeriksaan spirometri untuk mengetahui nilai dasar fungsi paru (VEP_1 , KVP, VEP_1/KVP).

Pengukuran kadar fibrinogen dilakukan setelah subjek penelitian berpuasa selama minimal 12 jam sebelum pengambilan sampel darah (dari jam 8 malam sampai dengan jam 8 besok paginya). Kadar fibrinogen diukur dengan mengambil darah vena sebanyak 3 cc, dimasukkan ke dalam tabung citrate (tutup biru) yang berisikan *buff Na citrate*, tabung dibolak-balik perlahan sampai tercampur merata dengan antikoagulan, tabung disentrifus dengan kecepatan 1500 rpm selama 15 menit, pisahkan plasma dan dimasukkan ke dalam *cup* sampel sebanyak 0,5 cc, tabung dimasukkan ke dalam alat STA Compact dengan sebelumnya memasukkan data pasien. Semua hasil pengukuran akan keluar otomatis dari alat tersebut.

Analisis Data

Seluruh data dari sampel penelitian dicatat pada formulir penelitian untuk diedit dan dikoding. Data direkam dalam cakram magnetis mikro komputer dan dilakukan validasi. Pada data yang sudah bersih dilakukan tabulasi dan diolah secara statistik menggunakan program SPSS 17. Pada data kuantitatif akan dihitung nilai *mean* dan SD beserta tingkat kepercayaan 95% nya. Pengujian hubungan antara dua variabel kualitatif dilakukan dengan uji *Chi Square* atau uji Mutlak Fisher. Pengujian hubungan antara variabel kualitatif dan variabel kuantitatif dilakukan dengan uji *Student "t"* tidak berpasangan atau ANOVA *one way*. Apabila tidak memenuhi syarat parametrik, maka pengujian dilakukan dengan uji rangking Mann Whitney atau uji Kruskal Wallis.

Hubungan antara dua variabel kuantitatif akan dilakukan dengan analisis korelasi-regresi linier dengan uji statistik Pearson, sedangkan bila tidak memenuhi syarat parametrik maka dilakukan pengujian dengan uji Spearman. Pengambilan kesimpulan statistik dilakukan dengan batas kepercayaan sebesar 5%.

Hasil Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian potong lintang observasional untuk melihat kadar fibrinogen pada pasien PPOK stabil. Penelitian ini dilakukan mulai bulan April sampai dengan September 2010 pada pasien PPOK stabil yang melakukan kontrol ke Poliklinik asma dan PPOK RS Persahabatan Jakarta. Jumlah subjek pada penelitian ini sebanyak 43 orang. Sampel penelitian ini adalah darah vena pasien PPOK stabil yang diambil setelah menjalani puasa selama 12 jam.

Karakteristik Subjek

Jenis kelamin subjek penelitian seluruhnya adalah laki-laki yaitu sebanyak 43 orang (100%). Usia subjek penelitian termuda adalah 51 tahun dan usia tertua adalah 72 tahun dengan rerata usia $63,28 \pm 5,59$ tahun. Usia subjek penelitian yang terbanyak adalah pada kisaran 60-69 tahun dengan jumlah 25 orang (58.1%), usia pasien yang kurang dari 60 tahun berjumlah 12 orang (27,9%) dan yang berusia lebih dari 70 tahun berjumlah 6 orang (14%). Tingkat pendidikan subjek penelitian yang terbanyak adalah SMA sebanyak 16 subjek (37,2%) disusul dengan SMP sebanyak 15 subjek (34,9%), SD sebanyak 8 subjek (18,6%) dan sarjana (S1) ataupun Diploma 3 (D3) sebanyak 4 subjek (9,3%). Pekerjaan terbanyak subjek penelitian adalah Pegawai Negeri Sipil (PNS) sebanyak 31 orang (72,1) sedangkan swasta dan lain-lain sebanyak 7 orang (16,3%) dan 5 orang (11,6%).

Subjek pada penelitian ini hampir seluruhnya adalah bekas perokok (95,3%) selebihnya adalah perokok (4,7%) dan

tidak ada pasien penelitian yang bukan perokok (0%). Indeks Brinkman terbanyak adalah sedang sebanyak 23 orang (53,5%) sedangkan berat sebanyak 14 orang (32,6%) dan ringan 6 orang (14,0%) seperti yang terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek

Karakteristik	Rerata \pm SD, persentase
Usia (tahun)	63.28 \pm 5.595
<60 tahun	12(27,9%)
60-69 tahun	25(58,1%)
>70 th	6(14%)
Riwayat merokok	
Bekas perokok	41(95,3%)
Perokok	2(4,7%)
Bukan perokok	0(0%)

Hasil pemeriksaan fungsi paru pada subjek penelitian ini didapatkan rerata VEP_1 sebesar $1238,14 \pm 381,5$ ml dengan nilai VEP_1 tertinggi 1910 ml dan terendah 630 ml. Rerata nilai VEP_1 prediksi adalah $54,30 \pm 13,90\%$ dengan nilai tertinggi adalah 74% dan terendah 28%. Rerata nilai KVP adalah $2241,40 \pm 481,25$ ml atau 76,44% prediksi. Rerata nilai VEP_1/KVP adalah $53,74 \pm 9,91\%$. Berdasarkan hasil pemeriksaan fungsi paru pascabronkodilator maka derajat PPOK subjek penelitian ini terdiri atas 3 kelompok yaitu derajat II,III serta IV dan tidak ada subjek penelitian yang termasuk dalam derajat I. Derajat PPOK berdasarkan GOLD 2006 pada subjek penelitian yang terbanyak adalah derajat II atau sedang sebanyak 25 orang (58,1%) diikuti derajat III atau berat sebanyak 15 orang (34,9%) dan derajat IV atau sangat berat sebanyak 3 orang (7,0%). Frekuensi eksaserbasi dalam waktu satu tahun pada subjek penelitian didapatkan reratanya $3 \pm 1,4$ kali pertahun dengan frekuensi eksaserbasi yang terbanyak adalah ≤ 3 kali (1-3 kali). Fungsi paru, derajat PPOK dan frekuensi eksaserbasi subjek penelitian tampak pada tabel 2.

Tabel 2. Fungsi paru, derajat PPOK dan frekuensi eksaserbasi subjek penelitian

Karakteristik	Rerata±SD, persentase
Fungsi paru	
VEP ₁ (ml)	1238,14±381,5
VEP ₁ /pred (%)	54,30±13,9
KVP (ml)	2241,40±481,3
KVP/pred (%)	76,44±14,4
VEP ₁ /KVP	53.74±9.9
Derajat PPOK	
Ringan/ I	0 (0%)
Sedang / II	25 (58,1%)
Berat / III	15 (34,9%)
Sangat berat/ IV	3 (7,0%)
Frekuensi eksaserbasi/tahun	
≤3 kali	30 (69,8%)
>3 kali	13(30,2%)

Kadar Fibrinogen pada Pasien PPOK Stabil

Pada 43 sampel darah vena dilakukan pemeriksaan kadar fibrinogen dengan nilai rerata fibrinogen 364.51 ±70,09 mg/dl dengan kadar terendah 250 mg/dl dan tertinggi sebesar 534 mg/dl.

Hubungan Kadar Fibrinogen dengan Riwayat Merokok & Indeks Brinkman

Dari 43 sampel penelitian didapatkan tiga derajat indeks Brinkman yaitu ringan sebesar 14,0%, sedang sebesar 53,5% dan berat sebesar 32,6%. Kadar rerata pada masing-masing derajat menunjukkan terjadinya kenaikan kadar fibrinogen. Indeks Brinkman ringan memiliki kadar rerata fibrinogen yang paling rendah yaitu 324.33±67.59 mg/dl sedangkan indeks Brinkman sedang rerata kadar fibrinogen 368.26±73.05 mg/dl dan indeks Brinkman berat kadar rerata fibrinogen meningkat menjadi 375.57±64.68 mg/dl. Peningkatan kadar rerata fibrinogen pada masing-masing derajat indeks Brinkman tidak berbeda bermakna (uji Mann Whitney

p=0,527), tabel 3. Subjek perokok pada penelitian ini memiliki kadar fibrinogen yang lebih tinggi dibandingkan dengan subjek yang bekas perokok. Rerata kadar fibrinogen pada perokok adalah 435,0±46,7 mg/dl sedangkan rerata fibrinogen pada bekas perokok adalah 361,1±69,6 mg/dl, akan tetapi hubungan ini tidak bermakna secara statistik (uji Mann Whitney p=0,147).

Tabel 3. Hubungan kadar fibrinogen pada pasien PPOK stabil dengan riwayat merokok & indeks Brinkman

Karakteristik	N	mean	SD	P
Riwayat merokok				0.147
Perokok	2	435.0	46.7	
Bekas perokok	41	361.1	69.6	
Indeks Brinkman				
Ringan	6	324.3	67.6	0.527
Sedang	23	368.3	73.0	
Berat	14	375.6	64.7	
Total	43			

Hubungan Kadar Fibrinogen dengan Fungsi Paru

Uji fungsi paru yang dilakukan berdasarkan spirometri pada pasien penelitian mendapatkan hasil rerata VEP₁ 1238,14±381,25 ml ml dengan nilai tertinggi sebesar 1910 ml dan terendah 630 ml. Rerata VEP₁ prediksi sebesar 54,30±13.90% dengan nilai terendah 28% dan tertinggi 74%. Rerata nilai KVP yang didapat pada penelitian ini sebesar 2241,40±481,26 ml dan rerata KVP prediksi sebesar 76,44±14,42% sedangkan nilai rerata VEP₁/KVP didapat 53.74±9,90%. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara kadar fibrinogen dengan VEP₁ prediksi (uji Pearson p=0,04) dan tidak bermakna dengan KVP prediksi (p=0,08), sedangkan hubungan antara

kadar fibrinogen dengan nilai VEP_1 , KVP dan VEP_1/KVP tidak bermakna. Hubungan antara kadar fibrinogen dengan parameter masing-masing fungsi paru terlihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hubungan kadar fibrinogen dengan fungsi paru

Fungsi paru	Fibrinogen	
	R	P
VEP_1	-0.168	0,280
VEP_1 /prediksi	-0.312	0,042
KVP	-0.196	0,209
KVP/prediksi	-0.268	0,082
VEP_1/KVP	-0.118	0,452

Hubungan Kadar Fibrinogen dengan Derajat PPOK

Berdasarkan hasil pemeriksaan fungsi paru ini maka dapat dilihat derajat PPOK pasien penelitian. Pada penelitian ini didapatkan 25 orang derajat II, 15 orang derajat III dan 3 orang dengan derajat IV. Hasil pengukuran kadar fibrinogen pada derajat II adalah 351.56 ± 69.32 mg/dl meningkat pada derajat III menjadi 376.40 ± 73.39 mg/dl dan semakin meningkat pada derajat IV yaitu 423.00 ± 33.05 mg/dl. Peningkatan kadar fibrinogen terlihat meningkat sejalan dengan peningkatan derajat PPOK akan tetapi tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara beratnya PPOK dengan kadar fibrinogen (uji Mann Whitney $p=0,260$), terlihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hubungan kadar fibrinogen dengan derajat PPOK

Derajat PPOK	N	Mean	SD	p
II	25	351.56	69.32	0,262
III	15	376.40	73.39	
IV	3	413.00	33.45	
Total	43	364.51	70.09	

Hubungan kadar fibrinogen dengan frekuensi eksaserbasi

Penelitian ini mendapatkan frekuensi eksaserbasi subjek penelitian berkisar dari 1 sampai dengan 6 kali dalam satu tahun. Rerata frekuensi eksaserbasi pada seluruh subjek penelitian adalah $3,0 \pm 1,4$

kali/tahun. Terdapat hubungan yang bermakna antara frekuensi eksaserbasi dengan kadar fibrinogen (uji Pearson $p=0,001$). Banyaknya eksaserbasi pada penelitian ini dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu ≤ 3 kali (jarang) dan > 3 kali (sering). Kadar rerata fibrinogen pada eksaserbasi jarang sebesar $344,97 \pm 58,47$ mg/dl sedangkan kadar rerata fibrinogen subjek yang sering mengalami eksaserbasi $409,62 \pm 75,99$. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar fibrinogen pada subjek dengan eksaserbasi yang sering dengan yang jarang eksaserbasi ($p=0,004$) (tabel 6).

Tabel 6. Hubungan kadar fibrinogen dengan frekuensi eksaserbasi

Frekuensi eksaserbasi	N	Mean	SD	p
≤ 3 kali	30	344,97	58,47	0,004
> 3 kali	13	409,62	75,99	

Pembahasan

Penyakit paru obstruktif kronik didefinisikan sebagai penyakit paru yang dapat dicegah dan diobati, ditandai hambatan aliran udara yang tidak sepenuhnya reversibel, bersifat progresif dan berhubungan dengan respons inflamasi paru terhadap partikel atau gas yang beracun/berbahaya disertai efek ekstraparu yang berkontribusi terhadap derajat berat penyakit.⁶ Penyakit paru obstruktif kronik tidak hanya berdampak pada kerusakan paru semata tapi juga menimbulkan manifestasi luar paru yang memberikan kontribusi terhadap makin beratnya penyakit seperti disfungsi otot dan rangka, penyakit kardiovaskuler, depresi, osteoporosis, berkurangnya toleransi latihan dan buruknya status kesehatan yang pada akhirnya berhubungan dengan meningkatnya kematian pada pasien PPOK.^{2,7,8}

Hubungan antara inflamasi sistemik dan PPOK telah banyak diteliti untuk membuktikan terjadinya inflamasi sistemik dengan kadar yang rendah pada pasien-pasien PPOK, akan tetapi sampai saat ini

masih belum jelas sumber inflamasi sistemik yang terjadi pada pasien PPOK.^{2,8} Fibrinogen merupakan salah satu protein fase akut yang peningkatan kadarnya dihubungkan dengan inflamasi sistemik pada PPOK. Penelitian mengenai pengukuran kadar fibrinogen sebagai salah satu petanda inflamasi sistemik pada pasien PPOK masih sangat terbatas terutama di Indonesia, untuk itu penelitian ini berusaha menjawab hal tersebut meskipun penelitian ini mempunyai banyak keterbatasan.

Jumlah subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan ikut serta dalam penelitian ini adalah 43 orang. Dasar perhitungan sampel pada penelitian ini ditentukan berdasarkan data kuantitatif yaitu rerata kadar fibrinogen pada pasien PPOK stabil

Karakteristik Subjek Penelitian

Gambaran karakteristik subjek penelitian terlihat pada tabel 1 yaitu rerata usia pasien PPOK $63,28 \pm 5,595$ tahun dengan usia termuda 51 tahun dan tertua 72 tahun. Hasil ini mirip dengan penelitian yang dilakukan Soeprihatini dkk.⁹ yang mendapatkan rerata pasien PPOK sebesar $64,7 \pm 7,39$ tahun. Hasil ini juga hampir mendekati dengan rerata usia yang didapatkan oleh Sitompul yaitu $65,40 \pm 7,76$.⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Watz dkk.¹⁰ juga mendapatkan hasil yang hampir sama yakni $64 \pm 6,5$ tahun serta sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Groenewegen dkk.¹¹ yaitu $63,2 \pm 7,7$ tahun. Pada tabel tersebut juga diketahui bahwa semua pasien PPOK adalah laki-laki. Hasil ini mirip dengan prevalens PPOK yang lebih banyak ditemukan pada laki-laki seperti penelitian yang dilakukan oleh Wiyono dkk.¹² di RS Persahabatan yang menemukan pasien PPOK laki-laki sebanyak 92,85%. Penelitian yang dilakukan oleh Sitompul di rumah sakit yang sama juga memiliki hasil yang sama dengan penelitian ini yaitu keseluruhan pasien PPOK adalah laki-laki.⁹

Tabel 1 juga memperlihatkan bahwa hampir seluruh subjek penelitian adalah

bekas perokok. Hasil ini hampir sama dengan hasil yang didapatkan Kusmana dan Sitompul.^{9,13}

Penelitian ini mendapatkan nilai fungsi paru seperti yang tercantum pada tabel 2. Hasil rerata VEP_1 , VEP_1 /prediksi, KVP, KVP/ prediksi dan VEP_1 /KVP yang didapatkan pada penelitian Sitompul lebih rendah daripada yang di dapatkan oleh peneliti, hal ini disebabkan karena jumlah subyek pada penelitian ini terbanyak adalah PPOK dengan derajat sedang sedangkan subjek pada penelitian Sitompul yang terbanyak adalah pasien PPOK dengan derajat berat, sehingga hal ini tentu berpengaruh pada kadar rerata fungsi paru yang lebih rendah.⁹

Kadar Fibrinogen pada PPOK Stabil

Penelitian ini mendapatkan kadar rerata fibrinogen pada pasien PPOK stabil sebesar $364,51 \pm 70,091$ mg/dl. Hasil ini lebih tinggi dari titik *cut off* kadar fibrinogen pada pasien yang bukan PPOK dari penelitian terdahulu yang berkisar dari 232 mg/dl – 300 mg/dl. Hasil ini hampir sama dengan yang didapatkan oleh Engstorm dkk.⁴ yakni sebesar 360 mg/dl dan Dahl dkk.¹⁴ sebesar 350 mg/dl. Hasil ini juga mirip dengan hasil yang didapat oleh Rio dkk.¹⁵ yang meneliti berbagai marker inflamasi sistemik pada PPOK termasuk kadar fibrinogen. Rio dkk.¹⁵ mendapatkan rerata kadar fibrinogen pada pasien PPOK stabil sebesar 346 mg/dl-373 mg/dl pada 324 pasien PPOK stabil derajat ringan, sedang dan berat berdasarkan ATS. Penelitian yang dilakukan oleh Seemungal dkk.¹⁶ pada 83 orang pasien PPOK stabil mendapatkan rerata nilai fibrinogen yang lebih tinggi yaitu $382 \pm 0,7$ mg/dl.

Penelitian ini menunjukkan perbedaan rerata kadar fibrinogen yang tidak bermakna pada perokok dan bekas perokok yaitu masing-masing sebesar $435,0 \pm 46,7$ mg/dl dan $361,1 \pm 69,6$ mg/dl ($p=0,147$). Kadar fibrinogen masing-masing indeks Brinkman yaitu berturut-turut dari IB ringan, sedang dan berat sebesar

324,3±73.37 mg/dl, 367.13±74.184 mg/dl dan 379.69±65.379 akan tetapi saat dilakukan uji analisis Anova mendapatkan hasil yang tidak bermakna ($p=0,557$). Penelitian yang dilakukan Higashimoto mendapatkan hasil yang sama dengan peneliti yaitu terdapat perbedaan rerata kadar fibrinogen antara perokok dan bekas perokok. Higashimoto dkk.¹⁷ mendapatkan nilai rerata yang lebih rendah yaitu 321±13 mg/dl pada bekas perokok dan 361±30 mg/dl pada perokok dan hubungan ini juga tidak bermakna secara statistik. Penelitian yang dilakukan oleh Meade dan Lee membuktikan bahwa kadar fibrinogen pada individu yang berhenti merokok akan turun secara cepat walaupun butuh waktu beberapa tahun untuk mencapai kadar individu yang bukan perokok. Mekanisme ini diduga oleh karena terjadinya penurunan kecepatan sintesis fibrinogen yang diperantarai oleh sitokin.^{Dikutip dari 16} Pada penelitian ini peneliti tidak mencatat berapa lama subjek penelitian sudah berhenti merokok sehingga sulit membuktikan mekanisme ini. Penelitian yang dilakukan oleh Heinrich dkk. dan Stone dkk. membuktikan bahwa terdapat hubungan antara jumlah rokok yang dihisap perhari dengan peningkatan kadar fibrinogen.^{dikutip dari 18}

Pada penelitian ini didapat kadar rerata fibrinogen akan meningkat sesuai dengan derajat PPOK. Subjek dengan derajat ringan kadar rerata fibrinogennya lebih rendah dibandingkan dengan derajat sedang dan berat. Hal ini sesuai dengan hasil yang didapatkan oleh Rio dkk.¹⁵ yang mendapatkan nilai rerata fibrinogen pada PPOK derajat ringan sebesar 346 mg/dl, derajat sedang 363 mg/dl dan berat 373 mg/dl akan tetapi perbedaan ini tidak bermakna.

Penelitian ini mendapatkan kadar fibrinogen terendah dengan nilai <300 mg/dl pada beberapa subjek penelitian. Hal yang patut dipertimbangkan pada keadaan ini adalah penggunaan obat-obatan seperti kortikosteroid dan simvastatin yang dapat menurunkan kadar petanda inflamasi

sistemik walaupun beberapa penelitian telah menyingkirkan kemungkinan tersebut seperti penelitian yang dilakukan oleh Higashimoto dkk yang mendapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada rerata kadar fibrinogen pasien PPOK yang mendapatkan kortikosteroid dengan yang tanpa kortikosteroid.^{17,19} Efektivitas penggunaan kortikosteroid inhalasi pada pasien PPOK masih kontroversial. Penelitian randomisasi terkontrol (RCT), metaanalisis, laporan observasional masih mendapatkan hasil yang bervariasi dan kesimpulan yang masih kontradiksi.^{Dikutip dari 17,20}

Penelitian ini telah menyingkirkan penggunaan kortikosteroid pada subjek penelitian akan tetapi penggunaan simvastatin pada 3 orang subjek penelitian dimasukkan sebagai catatan obat-obat yang digunakan oleh pasien.

Hubungan antara rerata kadar fibrinogen pasien PPOK stabil dengan fungsi paru VEP₁/prediksi menunjukkan terdapatnya hubungan yang bermakna dengan kadar fibrinogen ($p=0,042$), sedangkan hubungan antara kadar fibrinogen dengan nilai VEP₁,KVP dan KVP/prediksi serta VEP₁/KVP tidak bermakna berturut turut nilai r dan p sebesar -,168,0,280 ; -,196, 0,209 dan -,268,0,082. Dahl dkk.¹⁴ menunjukkan individu dengan kadar fibrinogen >330 mg/dl memiliki nilai VEP₁ yang lebih rendah dibandingkan dengan individu dengan kadar fibrinogen <330 mg/dl. Metaanalisis yang dilakukan oleh Gan dkk.²¹ dan Donaldson dkk.²² juga menunjukkan hasil yang sama. Fibrinogen merupakan faktor pembekuan darah dan petanda inflamasi yang berhubungan dengan terjadinya aterosklerosis. Aterosklerosis berhubungan dengan penurunan fungsi paru yang diduga oleh karena terjadinya inflamasi kronik dalam kadar rendah.

Kadar fibrinogen pada subjek yang sering mengalami eksaserbasi pada penelitian ini meningkat bermakna dibandingkan subjek dengan eksaserbasi jarang. Fibrinogen tidak hanya saja meningkat dalam keadaan stabil tapi juga mengalami peningkatan

saat eksaserbasi. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dibuktikan oleh Donaldson dkk. yang menemukan PPOK yang sering mengalami eksaserbasi (>3 kali pertahun) akan memiliki kadar fibrinogen dan IL-6 yang lebih tinggi dibandingkan PPOK dengan eksaserbasi jarang.²² Beberapa penelitian membuktikan terdapatnya keadaan protrombotik pada PPOK. Pada keadaan eksaserbasi, terjadi pergeseran keseimbangan hemostatik sehingga akan meningkatkan agregasi trombosit sebagai akibat gangguan pertukaran gas. Penelitian yang dilakukan oleh Groenewegen berhasil membuktikan fibrinogen sebagai faktor pembekuan merupakan prediktor terjadinya eksaserbasi akut.¹¹

Kesimpulan

1. Rerata kadar fibrinogen pada PPOK stabil adalah $364,5 \pm 70,09$ mg/dl
2. Kadar fibrinogen pada PPOK stabil cenderung meningkat pada perokok dan dengan bertambah beratnya indeks Brinkman serta derajat PPOK
3. Peningkatan kadar fibrinogen berhubungan dengan penurunan nilai VEP_1 /prediksi
4. Kadar fibrinogen akan lebih meningkat pada PPOK yang lebih sering mengalami eksaserbasi

Saran

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan desain *case control* dengan jumlah sampel yang lebih besar yang membandingkan pasien PPOK dengan orang normal bekas perokok dan bukan perokok sehingga didapatkan nilai normal petanda inflamasi (fibrinogen).
2. Sebaiknya pasien PPOK melakukan skrining awal untuk mendeteksi faktor-faktor risiko guna prevensi primer terhadap penyakit kardiovaskuler.

Daftar Pustaka

1. Agusti AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effect of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respi J*. 2003;21:347-60.

2. Sin DD, Man SFP. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007;85:141-7.
3. MacNee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:824-33.
4. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. *Thorax*. 2004;59:574-80.
5. Sin DD, Man SFP. Commentary: fueling the fire-systemic inflammation and development of lung disease in the general community. *Int J Epid*. 2006;35:1108-10.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pathogenesis, pathology and pathophysiology. In: Global strategy for diagnosis management and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI Publication;2009.p. 17-39.
7. Tkac J, Man SF, Sin DD. systemic consequences of COPD. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2007;1:47-69.
8. Agusti. Systemic effect of chronic obstructive pulmonary disease, what we know and what we don't know (but should). *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:522-5.
9. Sitompul PA. Hubungan kolonisasi bakteri jalan napas bawah dengan inflamasi, fungsi paru dan klinis pada penyakit paru obstruktif kronik stabil. Tesis bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI. Jakarta 2008.
10. Watz H, Wasachki B, Kirsten A, Muller KC, Kretschmar G, Meyer T, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2009;136:1039-46.
11. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WCJ, Wielders PLM, Schlosser NJJ, Wouters EF, et al. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest*. 2008;133:350-7.
12. Wiyono WH, Riyadi J, Yunus F, Ratnawati, Prasetyo S. The benefit of pulmonary rehabilitation against quality of life alteration and functional capacity

- of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients assessed using St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) and 6 minutes walking distance test (6MWD). *Med J Indones.* 2006;15:162-72.
13. Kusmana DA. Profil hipertensi pulmoner pada penyakit paru obstruktif kronik di RS Persahabatan. Tesis bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI. Jakarta 2010.
 14. Dahl M, Hansen AT, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1008-11.
 15. Rio FG, Miravittles M, Soriano JB, Tauleria ED, Sanches G, Sobradillo V, et al. systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: population-based study. *Respiratory Research.* 2010;11:1-15.
 16. MacCallum PK. Marker of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc Am Thorac.* 2005;2:34-43.
 17. Higashimoto Y, Iwata T, Okada M, Satoh H, Fukuda K, Tohda Y. Serum biomarkers as predictor of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine.* 2009;1:1-8.
 18. Tapson VF. The role of smoking in coagulation and thromboembolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:71-7.
 19. Kaczmarek P, Sladek K, Skucha W, Rzeszutso M, Iwaniec T, Dziedzina S, et al. The influence of simvastatin on selected inflammatory markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2010;120:11-7.
 20. Man SF, Sin DD. Effect of corticosteroids on systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:78-82.
 21. Thyagarajan B, Jacobs DR, Apostol GG, Smith LJ, Lewis CE, Williams OD. Plasma fibrinogen and lung function: the CARDIA study. *International Journal of Epidemiology.* 2006;35:1001-8.
 22. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline lung function in patients with COPD. *Chest.* 2005;28:1995-2004.