

PERBANDINGAN KADAR FIBRINOGEN PLASMA
PADA PEROKOK AKTIF RINGAN DAN BERAT DENGAN NON PEROKOK

*COMPARISON OF PLASMA FIBRINOGEN LEVELS IN
LIGHT CURRENT SMOKERS, HEAVY CURRENT SMOKERS,
AND NON SMOKERS*

Adrian Suhendra¹, Christine Sugiarto², Pranata Priyo P³

¹Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha

³Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha

Jalan Prof. Drg. Suria Sumantri MPH No. 65 Bandung 40164 Indonesia

Abstrak

Latar belakang. Cara mengonsumsi daun tembakau dalam bentuk rokok telah menjadi kebiasaan masyarakat dunia saat ini sehingga prevalensinya terus meningkat. Paparan radikal bebas dan bahan kimia didalam rokok menyebabkan inflamasi dan berhubungan dengan jumlah rokok yang dikonsumsi. Sekresi protein fase akut terjadi pada proses inflamasi. Fibrinogen merupakan salah satu protein fase akut. Pemeriksaan fibrinogen pada perokok masih jarang dilakukan padahal peningkatan kadar fibrinogen plasma berhubungan dengan penyakit yang biasa terjadi pada perokok seperti aterosklerosis, penyakit paru, dan jantung.

Tujuan. Untuk membandingkan kadar fibrinogen plasma pada non perokok, perokok aktif ringan, dan perokok aktif berat.

Metode. Penelitian ini bersifat observasional analitik *cross-sectional*. Subjek penelitian adalah 60 orang laki-laki yang dibagi berdasarkan indeks Brinkman yaitu: (1) kelompok non perokok, (2) kelompok perokok aktif ringan, dan (3) kelompok perokok aktif berat dengan n=20. Bahan pemeriksaan adalah darah vena sebanyak 2 ml yang diambil dari lengan pasien menggunakan alat *vacutainer*. Sampel darah vena kemudian disentrifugasi agar menjadi plasma. Analisis data secara statistik menggunakan uji non parametrik Kruskal-Wallis dilanjutkan uji Mann-Whitney U dengan $\alpha = 0,05$.

Hasil. Terdapat perbedaan kadar fibrinogen plasma pada ketiga kriteria perokok. Kadar fibrinogen tertinggi secara berurutan yaitu perokok berat, perokok ringan, dan non perokok.

Saran. Perlu diadakan penelitian lebih lanjut dengan kriteria subjek penelitian yang lebih ketat, jenis rokok yang berbeda, dan menggunakan subjek wanita.

Kata kunci: merokok, inflamasi, fibrinogen

Abstract

Background. Smoking is the most common method of consuming tobacco and has become a habit for most people in world. The numbers of smokers were increasing every year. Free radicals and chemicals exposed from smoking will induce inflammatory process. The dosage of cigarette consumed per day are associated with inflammatory process in smokers. During inflammatory process, acute phase reactant will increase. Fibrinogen is an acute phase reactant. Measurement of fibrinogen in smokers is rarely been done, however increased plasma fibrinogen in smokers are associated with disease that is commonly occurs in smokers such as atherosclerosis, lung, and heart disease.

Aim. To compare plasma fibrinogen levels in non smokers, light current smokers, and heavy current smokers.

Method. This study was an observational analytical with cross-sectional method. The subjects were 60 males which were divided into 3 groups according to Brinkman index. The groups were: (1) non smokers, (2) light current smokers, and (3) heavy current smokers with n=20. 2 ml of vein blood was taken from the subjects using vacutainer set. The blood samples that were taken from the subjects were centrifuged to become plasma. The data was statistically analyzed using non parametric Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U test with $\alpha = 0,05$.

Result. Differences has been found between plasma fibrinogen levels in these smokers criteria, sequentially from highest to lowest were heavy current smokers, light current smokers, and non smokers.

Suggestion That further study will be needed with more rigorous subject, more kind of cigarette, and on woman subject.

Keywords. smoking, inflammation, fibrinogen

PENDAHULUAN

Merokok merupakan salah satu cara untuk mengonsumsi daun yang ditemukan oleh Columbus sekitar tahun 1500 yaitu daun *Nicotina tobacum*¹. Daun tembakau merupakan daun yang memiliki sifat adiksi dan saat ini sejumlah 20% dari penduduk dunia memiliki kebiasaan merokok dengan perbandingan antara pria dan wanita yaitu 4:1¹. Hasil survei rutin di Indonesia yang dilakukan setiap 3 tahun oleh Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) mengenai perokok usia > 15 tahun didapatkan 64,9% penduduk laki-laki merokok, 2,1% penduduk perempuan merokok, keduanya terutama pada usia 30 - 34 tahun². Prevalensi perokok aktif di Indonesia terus meningkat dimulai dari 34,2%³, 34,7%⁴, dan 36,3%² sehingga Indonesia menduduki peringkat ke-4 sebagai negara pengonsumsi rokok terbanyak di dunia¹.

Seorang perokok dapat diklasifikasikan menjadi 2 kriteria yaitu perokok ringan dan berat berdasarkan suatu indeks perhitungan yang disebut indeks Brinkman. Indeks Brinkman didapatkan dari hasil perkalian antara lama seseorang merokok dalam satuan tahun dengan jumlah rokok yang dikonsumsi per hari dalam satuan batang⁵. Kriteria indeks Brinkman yaitu *heavy current smoker* (≥ 400), *light current smoker* (<400), dan *non smoker* (0). Rokok mengandung lebih dari 7000

zat dengan ratusan zat bersifat toksik bagi tubuh dan 69 zat lainnya bersifat karsinogenik. Selain bersifat toksik, bahan kimia di dalam rokok seharusnya tidak dikonsumsi oleh manusia karena beberapa diantaranya terdapat pada plastik, insektisida, asap kendaraan bermotor, dan pembersih toilet¹. Kadar bahan kimia yang masuk ke dalam tubuh seorang perokok akan berbanding lurus dengan jumlah rokok yang dikonsumsi per hari, lama mengonsumsi rokok, dan kedalaman hisapan rokok⁶. Bahan kimia utama di dalam rokok seperti hidrogen sulfida, karbon monoksida, *benzopyrene*, dan TSNA^s berperan penting terhadap kerusakan jaringan. Kadar hidrogen sulfida yang tinggi dalam rokok menyebabkan kerusakan pada selia sel epitel pernafasan, karbon monoksida dapat mengikat oksigen lebih kuat dibandingkan dengan hemoglobin sehingga mengganggu hantaran oksigen ke seluruh jaringan tubuh. *Benzopyrene* dan TSNA^s menyebabkan kerusakan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) sehingga mencetuskan terjadinya proliferasi sel yang abnormal¹. Kadar radikal bebas yang tinggi pada perokok juga merupakan salah satu penyebab terjadinya proses inflamasi yang diikuti oleh kerusakan jaringan pada tubuh seorang perokok.

Pada saat merokok terdapat 2 macam fase yang terjadi yaitu fase tar dan fase gas. Di dalam fase tar terdapat 10^{17} radikal bebas/gram yang dapat

bertahan lama dan di dalam fase gas terdapat 10^{15} radikal bebas/*puff* yang hanya bertahan dalam waktu sebentar^{7 8}. Rokok yang dihisap oleh perokok disebut sebagai *mainstream smoke* yang terdiri dari 92% fase gas dan 8% fase tar sedangkan ujung rokok yang dibakar disebut sebagai *sidestream smoke* yang terdiri dari 85% fase tar dan 15% fase gas dari *mainstream smoke*⁸. Radikal bebas merupakan suatu senyawa yang relatif tidak stabil dan dapat mengganggu keutuhan dari struktur jaringan yang normal sehingga menimbulkan jejas. Kadar radikal bebas yang tinggi juga menyebabkan jejas pada pembuluh darah dengan meningkatkan peroksida lipid dan mengikat tetrahidrobiopterin sehingga menurunkan produksi *Nitric Oxide* (NO)⁹.

Interleukin 6 merupakan salah satu sitokin pro inflamasi dan pro koagulasi di dalam tubuh manusia yang kadarnya meningkat pada perokok. Aktivasi reseptor IL-6 pada sel hepar akan menyebabkan sel hepar menyekresikan protein fase akut seperti fibrinogen¹⁰. Di dalam tubuh manusia fibrinogen merupakan protein plasma yang berperan pada berbagai macam proses penting. Fibrinogen juga merupakan protein fase akut dan sekaligus sebagai faktor pembekuan sehingga peningkatan kadar fibrinogen plasma menggambarkan proses inflamasi dan koagulasi yang sedang berlangsung pada tubuh seorang perokok¹¹.

BAHAN DAN CARA

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah *vacutainer set* (tabung dan jarum), *torniquet*, *alcohol swab* 70%, tabung 2 ml berisi Na Sitrat 3,2%, tabung Eppendorf, *Diagnostica Stago' STA Compact* (alat pemeriksaan fibrinogen), *cool box*, alat sentrifugasi, dan lemari pendingin (2-8°C). Bahan penelitian yang diperiksa adalah darah yang diambil dari pembuluh darah vena di lengan subjek penelitian kemudian diproses hingga didapatkan plasma.

Sebelum dilakukan pemeriksaan maka subjek penelitian ditanya terlebih dahulu mengenai data diri (nama dan usia), keadaan umum, aktivitas fisik, riwayat penyakit, kebiasaan merokok (jumlah dan berapa lama), konsumsi obat, dan subjek penelitian diminta untuk menandatangani *informed consent* yang telah disepakati. Apabila subjek penelitian telah setuju maka dilanjutkan dengan pengambilan sampel yaitu berupa darah vena di lengan subjek penelitian kemudian dimasukkan ke dalam tabung berisi Na sitrat 3,2% dengan perbandingan 1:9 dan disentrifugasi agar menghasilkan plasma untuk kemudian diperiksa kadar fibrinogen dengan alat *Diagnostica Stago' STA Compact*.

METODE PENELITIAN

Data yang diukur adalah kadar fibrinogen plasma pada non perokok, perokok aktif ringan, dan perokok aktif berat. Homogenitas data dianalisis menggunakan uji Levene. Bila data homogen dilakukan uji ANAVA satu arah dilanjutkan dengan uji Tukey

HSD, $\alpha = 5\%$, dengan nilai kemaknaan berdasarkan nilai $p < 0,05$. Bila distribusi data tidak normal maka dilakukan uji non-parametrik Kruskal-Wallis dilanjutkan dengan uji Mann -Whitney U dengan $\alpha = 0,05$ menggunakan program komputer.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan 20 orang laki-laki sebagai subjek penelitian pada masing-masing kriteria perokok yaitu 20 orang non perokok, 20 orang perokok ringan, dan 20 orang perokok berat sesuai dengan indeks Brinkman sehingga total subjek penelitian adalah 60 orang. Rokok yang dikonsumsi oleh subjek penelitian berjenis *manufactured cigarettes*. Bahan penelitian yang diperiksa adalah kadar

fibrinogen plasma yang berasal dari darah vena subjek penelitian. Uji Kruskal-Wallis digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan pada kadar fibrinogen plasma antara ketiga kriteria perokok. Uji homogenitas Levene's digunakan untuk mengetahui homogenitas data.

Tabel 4.1 Rerata Kadar Fibrinogen Plasma berdasarkan Kriteria Perokok menurut Indeks *Brinkman*

Fibrinogen	Non perokok	Perokok Ringan	Perokok Berat	<i>P</i>
Rerata	299,6mg/dL	426mg/dL	477,85mg/dL	0,000

Tabel 4.2 Uji Homogenitas

Uji Levene (<i>W</i>)	<i>P</i>
9.070	0,000

Hasil uji Levene pada Tabel 4.2 yaitu (*W*) > *F* tabel $F_{(0,05;2;57)}$ dimana $F_{(0,05;2;57)} = 3,16$ dan $p = 0,000$. Hal ini menunjukkan bahwa H_0 dari uji Levene ditolak sehingga data kadar fibrinogen

plasma tidak homogen. Uji yang kemudian dilakukan ialah menggunakan uji non parametrik Kruskal-Wallis dilanjutkan dengan uji Mann-Whitney U.

Pengujian data dilakukan menggunakan uji statistik non parametrik Kruskal-Wallis dengan $\alpha = 0,05$ seperti dapat dilihat pada Tabel 4.1. Hasil pengujian statistik menunjukkan $p = 0,000$ yang berarti terdapat perbedaan yang sangat bermakna antar kelompok ($p < 0,01$).

Uji Mann-Whitney U adalah uji yang selanjutnya digunakan untuk mengetahui kelompok mana saja yang berbeda secara bermakna. Hasil Uji Mann-Whitney U dapat dilihat pada Tabel 4.3 di bawah ini.

Tabel 4.3 Perbandingan Kadar Fibrinogen Plasma pada Perokok

Kadar Fibrinogen (mg/dL)	<i>P</i>
Non perokok (299,6) vs Perokok ringan (426)	0,000
Non perokok (299,6) vs Perokok berat (477,85)	0,000
Perokok ringan (426) vs Perokok berat (477,85)	0,000

Hasil uji Mann-Whitney U menunjukkan terdapat perbedaan secara bermakna ($p < 0,01$) antara seluruh kriteria perokok yang dibandingkan yaitu antara non perokok dengan perokok ringan, non perokok dengan perokok berat, dan perokok ringan dengan perokok berat dengan masing-masing $p = 0,000$. Nilai Z hitung (5,411) > Z tabel (1,96) didapatkan pada perbandingan antara non perokok dengan perokok ringan. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar fibrinogen plasma antara non perokok dengan perokok ringan. Perbandingan antara non perokok dengan perokok berat menunjukkan hasil yang sama yaitu Z hitung (5,411) > Z tabel (1,96). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat

perbedaan kadar fibrinogen plasma antara non perokok dengan perokok berat. Hasil perbandingan antara perokok ringan dengan perokok berat yaitu Z hitung (5,316) > Z tabel (1,96). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar fibrinogen plasma antara perokok ringan dengan perokok berat. H_0 uji Mann-Whitney U pada masing-masing perbandingan ditolak yang berarti terdapat perbedaan kadar fibrinogen plasma antara non perokok dengan perokok ringan, non perokok dengan perokok berat, dan perokok ringan dengan perokok berat. Untuk menentukan jenis perbedaan kadar fibrinogen plasma maka perlu diamati peringkat rerata fibrinogen plasma perokok seperti dapat dilihat pada Tabel 4.4 di bawah ini.

Tabel 4.4 Peringkat Rerata Fibrinogen Pada Kriteria Perokok

Perbandingan	Peringkat Rerata (mg/dL)
Non perokok vs Perokok ringan	10,50 vs 30,50
Non perokok vs Perokok berat	10,50 vs 30,50
Perokok ringan vs Perokok berat	10,68 vs 30,33

Peringkat rerata merokok merupakan bagian dari uji Mann-Whitney U untuk mengetahui jenis perbedaan kadar fibrinogen plasma pada perokok. Hasil yang didapatkan yaitu peringkat rerata fibrinogen pada non perokok lebih rendah dibandingkan dengan perokok ringan (10,50 vs 30,50) dan berat (10,50 vs 30,50). Hal ini menunjukkan bahwa kadar fibrinogen pada non perokok lebih rendah dibandingkan dengan perokok ringan dan perokok berat. Hasil pada perokok ringan lebih rendah dibandingkan dengan perokok berat (10,68 vs 30,33). Hal ini menunjukkan bahwa rerata kadar fibrinogen plasma pada perokok ringan lebih rendah dibandingkan dengan perokok berat. Hasil yang didapatkan dimulai dari kriteria perokok yang memiliki kadar fibrinogen tertinggi secara berurutan adalah perokok berat, perokok ringan, dan non perokok dengan $p = 0,000$.

Merokok dapat meningkatkan kadar fibrinogen plasma^{6 11 12}. Rerata peningkatan kadar fibrinogen plasma yang terjadi bila menghisap 1 batang

rokok adalah 0,35 g/L¹³. Pada penelitian ini didapatkan hasil peningkatan kadar fibrinogen plasma pada perokok yang bermakna secara statistik. Perbedaan kadar fibrinogen juga terjadi pada berbagai kriteria perokok yang dibandingkan berdasarkan indeks Brinkman. Peningkatan kadar fibrinogen pada perokok disebabkan oleh aktivitas dari 2 mekanisme yaitu sistem inflamasi dan koagulasi. Proses inflamasi dan koagulasi di dalam tubuh seorang perokok dan hubungan antara keduanya menyebabkan sintesis fibrinogen di hepar meningkat karena peningkatan IL-6¹¹. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa Rerata sintesis fibrinogen pada perokok adalah 21,5±1,9 mg/kg per hari, sedangkan pada non perokok adalah 16,0±1,4 mg/kg per hari¹⁴.

SIMPULAN

Terdapat perbedaan kadar fibrinogen plasma pada ketiga kriteria perokok.

Berdasarkan penelitian mengenai kadar fibrinogen plasma pada perokok maka akan diperlukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan subjek penelitian yang dipilih secara ketat meliputi berbagai macam pengukuran seperti *body mass index* (BMI) dan aktivitas fisik, pada subjek penelitian wanita, dan pada subjek penelitian yang mengonsumsi jenis rokok yang berbeda seperti kretek dan cerutu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Eriksen M & Ross H. 2012. *THE TOBACCO ATLAS*, 1-132.
2. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). (2013). Jakarta: Balitbangkes.
3. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). (2007). Jakarta: Balitbangkes.
4. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). (2010). Jakarta: Balitbangkes.
5. Saito T, Miyatake N, Sakano N, Oda K, Katayama A, Nishii K, Numata, T. 2012. *Relationship Between Cigarette Smoking and Muscle Strength in Japanese Men*, 381-386.
6. Kamath S, & Lip GYH. 2003. Fibrinogen: Biochemistry, Epidemiology and Determinants. *Qjm*, 96(10): 711-729.
7. Squadrito GL, & Pryor WA. 1998. Oxidative Chemistry of Nitric Oxide: The Roles of Superoxide, Peroxynitrite, and Carbon Dioxide. *Free Radical Biology and Medicine*, 25(4): 392-403.
8. Ambrose JA & Barua RS. 2004. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(10): 1731-1737.
9. Halvorsen B, Otterdal K, Tonstad S, Aukrust P. 2008. Smoking and Inflammation: Their Synergistic Roles in Chronic Disease. *Current Cardiovascular Risk Reports*, 2(6): 446-451.
10. Gabay C. 2006. Interleukin-6 and Chronic Inflammation. *Arthritis research and therapy*, 8(2): 3.
11. Mendall MA, Patel P, Asante MA, Ballam L, Morris J, Strachan DP, Camm AJ, Northfield TC. 1997. Relation of Serum Cytokine Concentrations to Cardiovascular Risk Factors and Coronary Heart Disease. *Heart*, 78: 273-277.
12. Shibata Y, Abe S, Inoue S, Igarashi A, Yamauchi K, Aida Y, Kubota I. 2013. Relationship Between Plasma Fibrinogen Levels and Pulmonary Function in The Japanese Population: The Takahata

- study. *International journal of medical sciences*, 10(11): 1530.
13. Tarallo P, Henny J, Gueguen R, Siest G. 2002. Reference limits of plasma fibrinogen. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 30: 745–51.
 14. Hunter K, Garlick P, Broom I, Anderson S. 2001. *Effects Of Smoking and Abstention From Smoking On Human Fibrinogen Synthesis*, 459-465.