

Perubahan Kadar Fibrinogen Plasma dan Korelasinya dengan Perubahan Kadar hs-CRP dan Aktivitas Fibrinolisis pada Sindroma Koroner Akut

Dedy G. Sudrajat¹, Djumhana Atmakusuma², Idrus Alwi³, Kuntjoro Harimurti⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Divisi Hematologi dan Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

³Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

⁴Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan. Peningkatan kadar fibrinogen yang menetap merupakan faktor risiko yang kuat untuk kejadian penyakit jantung koroner (PJK). Di sisi lain peningkatan fibrinogen plasma dapat merupakan respon fase akut. Pada kondisi ini peningkatan fibrinogen plasma bukan merupakan faktor risiko PJK. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah kadar fibrinogen plasma meningkat pada fase akut dan tetap tinggi pada fase pasca akut dan mengetahui korelasi antara perubahan kadar fibrinogen plasma dengan perubahan aktivitas inflamasi dan fibrinolisis.

Metode. Desain penelitian adalah studi prospektif dengan metode pengambilan sampel secara konsekutif. Pengambilan sampel fase akut untuk hs-CRP, aktivitas fibrinolisis, dan fibrinogen masing-masing diambil pada hari ke-2, 5, dan 6 pasca awitan sedangkan fase pasca akut diambil pada hari ke-13 pasca awitan. Fibrinogen diperiksa dengan metode Clauss, hs-CRP dengan metode ELISA, dan aktivitas fibrinolisis dengan metode ECLT manual. Analisis beda rerata dilakukan dengan uji t-berpasangan dengan alternatif uji wilcoxon. Analisis korelasi dengan uji Spearman.

Hasil. Sampai akhir penelitian didapatkan 38 subjek sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Terdapat penurunan median kadar fibrinogen plasma pada fase pasca akut dibandingkan fase akut (415,5vs380,5mg/dL;p<0,001). Terdapat penurunan median kadar hs-CRP fase pasca akut bila dibandingkan fase akut (22,62vs13,61mg/L;p<0,001). Terdapat penurunan rata-rata ECLT pada fase pasca akut bila dibandingkan fase akut (351,18vs189,61 menit; p<0,001). Subjek dengan hiperfibrinogenemia yang menetap pada fase pasca akut adalah sebesar 52,6%. Pada kelompok ini aktivitas inflamasi 65% subjek pada fase pasca akut masih tinggi meski terdapat penurunan bermakna dibanding fase akut, sedangkan aktivitas fibrinolisis fase pasca akut pada kelompok ini menunjukkan penurunan bermakna 65% telah pada kisaran normal. Hasil uji korelasi didapatkan hasil bahwa perubahan kadar fibrinogen plasma dan perubahan kadar hs-CRP didapatkan korelasi positif yang lemah ($r=0,31$; $p=0,049$), dan antara perubahan kadar fibrinogen plasma dan ECLT merupakan korelasi positif yang lemah ($r=0,359$; $p=0,027$).

Simpulan. Pada sindroma koroner akut, perubahan aktivitas fibrinolisis dan inflamasi memiliki korelasi positif lemah terhadap perubahan kadar fibrinogen. Pada kelompok dengan hiperfibrinogenemia yang menetap kadar fibrinogen pasca akut masih dominan dipengaruhi aktivitas inflamasi yang masih cukup aktif.

Kata Kunci. Fibrinogen, hs-CRP, sindrom koroner akut

PENDAHULUAN

Peningkatan fibrinogen plasma dan kondisinya yang menetap merupakan suatu faktor risiko yang independen pada peningkatan risiko penyakit arteri koroner, stroke, dan penyakit vaskular perifer. Peningkatannya berkorelasi dengan kejadian dan tingkat keparahan penyakit vaskular perifer, luasnya nekrosis miokard, dan kejadian stroke.

Kadar fibrinogen yang tinggi pada pasien SKA dapat disebabkan karena pada pasien tersebut memiliki dasar kondisi hiperfibrinogenemia sebelum episode SKA. Pada kondisi tersebut maka akan terjadi kondisi hiperfibrinogenemia yang menetap pada fase pasca akut. Kadar fibrinogen plasma yang tinggi pada pasien SKA dapat juga sebagai respon fase akut yang dikontribusi oleh

dua jalur, yaitu inflamasi dan akibat aktivitas fibrinolisis yang menurun. Pada kondisi ini kadar fibrinogen plasma akan menurun selaras dengan penurunan protein fase akut seperti hs-CRP, sehingga peningkatan kadar fibrinogen plasma yang terjadi bukan merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah kadar fibrinogen plasma meningkat pada fase akut dan tetap tinggi pada fase pasca akut dan mengetahui korelasi antara perubahan kadar fibrinogen plasma dengan perubahan aktivitas inflamasi dan fibrinolisis.¹⁻⁸

METODE

Penelitian ini merupakan suatu studi prospektif untuk mendapatkan data perubahan variabel fibrinolisis dan inflamasi pada pasien SKA pada fase akut dan fase pasca akut. Populasi target penelitian ini adalah pasien sindroma koroner akut di Indonesia. Populasi terjangkau adalah pasien sindroma koroner akut yang menjalani perawatan di RSCM Jakarta. Subjek penelitian adalah pasien sindroma koroner akut yang menjalani perawatan di RSCM Jakarta dan memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi penelitian ini. Pemilihan subjek penelitian dilakukan dengan cara *consecutive sampling*. Kriteria inklusi adalah pasien yang didiagnosis Sindroma Koroner Akut (sesuai kriteria WHO) dan dirawat di RSCM Jakarta, awitan ≤ 3 hari, usia > 18 tahun. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan keganasan, pasien dengan sepsis, pasien yang menjalani terapi trombolitik, pasien dengan trombosis vena dalam, pasien dengan koagulasi intravaskular diseminata.

Kadar hs-CRP diperiksa pada hari ke-3 awitan dan hari ke-13 pasca awitan dengan metode ELISA menggunakan reagen ITC 59600 IMTEC-hsCRP dari Human Gessellchaft for Biochemica und Diagnostica mbH. Kinetik penentuan konsentrasi CRP dengan pengukuran fotometri pada 700nm atau 546nm dari reaksi antigen-antibodi antara ikatan partikel polistiren dan munculnya CRP pada sampel darah. Fibrinogen diperiksa pada hari ke-6 awitan dan hari ke-13 awitan dengan metode Clauss menggunakan alat *STA® Analyzers STAGO Diagnostica France* di Laboratorium Pusat Trombosis dan Hematologi FKUI/RSCM. Aktivitas fibrinolisis diukur pada hari ke-5 awitan dan hari ke-13 awitan dengan metode Euglobuline Clot Lysis Time manual. Kisaran normal yang digunakan adalah 90-240 menit.⁹

Data deskriptif ditampilkan untuk melihat karakteristik dasar subjek penelitian dan variabel

penelitian. Data ditampilkan dalam bentuk tabular dan tekstual. Uji normalitas dilakukan pada semua data variabel yang diteliti dengan tes Kolmogorov-Smirnov. Jika distribusi tidak normal maka dilakukan transformasi data menggunakan log natural, log 10, akar pangkat, dan anti log natural sehingga distribusinya normal sehingga dapat digunakan uji parametrik. Jika usaha ini tidak juga mampu mendapatkan data yang berdistribusi normal maka data akan dianalisis menggunakan uji non parametrik. Dilakukan uji komparatif numerik berpasangan antara kadar plasma fibrinogen, hsCRP, dan ECLT pada saat awitan ≤ 3 hari dan 13 hari setelah awitan, dengan menggunakan uji t dependen. Dilakukan uji korelasi antara delta (Δ) kadar fibrinogen plasma dengan hsCRP, dan ECLT pada ≤ 3 hari dan 14 hari pasca awitan dengan uji *Pearson* dengan alternatif uji *Spearman*. Untuk mengidentifikasi perannya sebagai perancu maka variabel diabetes mellitus dan infeksi dilakukan uji bivariat terhadap fibrinogen. Jika korelasi antara fibrinogen dengan hs-CRP dan ECLT secara statistik didapatkan $p < 0,2$ maka akan dilanjutkan dengan uji multivariat menggunakan regresi linier bersama-sama dengan variabel hs-CRP dan ECLT sehingga dapat diketahui apakah variabel diabetes mellitus dan infeksi berperan sebagai perancu. Semua data diolah dan dianalisis dengan menggunakan SPSS 18 for Windows. Tingkat kemaknaan yang digunakan adalah $p < 0,05$. Penelitian ini telah lolos uji etik dari Komisi Etik FKUI/RSCM melalui surat Keterangan lolos uji etik no : 329/PT02.FK/ETIK/2011.

HASIL

Selama periode penelitian ini didapatkan sebanyak 47 pasien yang sesuai dengan kriteria penerimaan dan penolakan. Sejumlah 3 pasien (6,3%) menolak untuk mengikuti penelitian dan 6 pasien (12,76%) tidak dapat mengikuti penelitian hingga usai (2 diantaranya meninggal). Studi dihentikan setelah jumlah minimum subjek terkumpul sebesar 38 pasien.

Mayoritas subjek adalah laki-laki (76,3%), berusia 50-60 tahun (36,8%) dan berasal dari suku Jawa (31,6%). Sebagian besar subjek dengan UAP (42,1%), kemudian STEMI (36,8%). Faktor risiko terbanyak adalah hipertensi sebesar 60,5% dan hanya 15,8% subjek dengan diabetes mellitus. Sejumlah 81,6% pasien mendapatkan *unfractionated heparin (UFH)* dan sisanya mendapatkan *low molecular weight heparin (LMWH)*. Karakteristik subjek penelitian secara lengkap ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian (N=38)

	N (%)		N (%)
Jenis Kelamin		Jenis SKA	
Laki-laki	29 (76,3)	UAP	16 (42,1)
Perempuan	9 (23,7)	NSTEMI	8 (21,1)
		STEMI	14 (36,8)
Suku		Antikoagulan	
Batak	5 (13,2)	UFH	31 (81,6)
Bugis	2 (5,3)	LMWH	7 (18,4)
Jawa	12 (31,6)		
Manado	2 (5,3)		
Minang	7 (18,4)		
Sunda	10 (26,3)		
Umur		Riwayat konsumsi obat-obatan	
30-40	2 (5,3)	Simvastatin	5 (13,2)
40-50	9 (23,7)	Fibrate	0 (0%)
50-60	14 (36,8)	Insulin	2 (5,3)
>60	13 (34,2)	TZD	0 (0%)
Faktor Risiko			
DM	6 (15,8)		
Hipertensi	23 (60,5)		
Obesitas	14 (36,8)		
Merokok	22 (57,9)		
Dislipidemia	10 (26,3)		
Riwayat SKA	9 (23,7)		

Kadar plasma fibrinogen, hs-CRP, dan *euglobulin clot lysis time* pada fase akut dan pasca akut ditunjukkan pada tabel 2.

Tabel 2. Kadar Fibrinogen plasma, hs-CRP, dan ECLT fase akut dan pasca akut

	Fase Akut n=38	Fase Pasca Akut n=38	p
Fibrinogen (mg/dL)			
<340	12 (31,6%)	18 (47,4%)	
>340	26 (68,4%)	20 (52,6%)	
Median(kisaran)	415,50 (220-984)	380,50 (186-775)	<0,001 ^a
hs-CRP (mg/L)			
<10	8 (21,1%)	14 (36,8%)	
>10	30 (78,9%)	24 (63,2%)	
Median(kisaran)	22,62 (0,23-35,83)	13,61 (0,03-31,06)	<0,001 ^a
ECLT (menit)			
90-240	7 (18,4%)	32 (84,2%)	
>240	31 (81,6%)	6 (15,8%)	
Rerata(SB)	351,18(103,26)	189,61(60,32)	<0,001 ^b

^awilcoxon test; ^bt-paired test;

Terdapat penurunan median kadar fibrinogen plasma pada fase pasca akut (380,50; 186-775mg/dL) dibandingkan fase akut (415,50; 220-984mg/dL) dan penurunannya ini secara statistik berbeda bermakna ($p<0,001$). Subjek dengan kadar Fibrinogen plasma pada fase akut di atas 340 mg/dL dan tetap pada level >340mg/dL pada fase pasca akut adalah sebesar 52,6%.

Terdapat penurunan median kadar hs-CRP fase pasca akut (13,61; 0,03-31,06mg/L) bila dibandingkan fase akut (22,62; 0,23-35,83mg/L) dan penurunan ini secara statistik berbeda bermakna ($p<0,001$). Subjek dengan kadar hs-CRP >10 mg/L dan tetap pada level >10 mg/L pada fase pasca akut adalah sebesar 63,2%.

Euglobuline clot lysis time menunjukkan sebagian besar subjek memiliki waktu fibrinolisis lebih dari batas atas normal (*hypofibrinolisis*; >240 menit) pada fase akut (81,6%) sedangkan pada fase pasca akut proporsinya lebih kecil yaitu 15,8%. Terdapat penurunan rata-rata ECLT pada fase pasca akut (189,61±60,32 menit) bila dibandingkan fase akut (351,18±103,26 menit) dan secara statistik penurunan ini berbeda bermakna ($p<0,001$). Tidak terdapat subjek dengan kondisi *hyperfibrinolisis* (<90 menit) baik pada fase akut maupun pasca akut.

Pada populasi penelitian ini didapatkan kelompok subjek dengan kondisi hiperfibrinogenemia yang menetap sebanyak 20 pasien (52,6%). Pada kelompok ini menarik untuk dilakukan analisis lebih lanjut karena subjek dengan kondisi hiperfibrinogenemia yang menetap memiliki risiko lebih tinggi untuk kejadian kardiovaskular berikutnya. Analisis dilakukan untuk variabel numerik dan untuk kepentingan itu jumlah subjek pada kelompok ini masih memenuhi jumlah sampel minimal yang ditentukan pada penelitian ini. Berikut ditampilkan tabel kadar fibrinogen plasma, hs-CRP, dan ECLT fase akut dan pasca akut pada pasien dengan hiperfibrinogenemia yang menetap dan analisisnya.

Tabel 3. Kadar fibrinogen plasma, hs-CRP, dan ECLT fase akut dan pasca akut pada pasien dengan hiperfibrinogenemia yang menetap

	Fase Akut	Fase Pasca Akut	p
Fibrinogen (mg/dL)			
Median (kisaran)	597,05 (144,88)	438 (374-775)	<0,001 ^a
Hs-CRP (mg/L)			
<10	4 (20%)	7 (35%)	
>10	16 (80%)	13 (65%)	
Median (kisaran)	23,72 (1,37-35,84)	16,25 (0,37-31,06)	<0,001 ^a
ECLT (menit)			
90-240	0 (0%)	13 (65%)	
>240	20 (100%)	7 (35%)	
Rerata(SB)	425,5(65,57)	221,25(58,71)	<0,001 ^b

^awilcoxon test; ^bt-paired test;

Tabel 4 menunjukkan kadar fibrinogen, hs-CRP, dan ECLT berdasar diagnosis subjek.

Tabel 4. Kadar fibrinogen plasma, ECLT, dan hs-CRP berdasarkan jenis SKA

Diagnosis	Fibrinogen (mg/dL) Median(kisaran)		ECLT (menit) Rerata(SB)		hs-CRP (mg/L) Median(kisaran)	
	akut	Pasca akut	akut	Pasca akut	akut	Pasca akut
UAP	341(220-703)	305(186-483)	311,25(100,57)	175,63(68,26)	17,02(0,23-31,41)	8,27(0,03-30,73)
NSTEMI	391 (302-714)	365(287-598)	349,38(74,95)	185(48,33)	19,03(2,99-26,11)	8,9(0,41-20,25)
STEMI	642(222-984)	434(196-775)	397,86(106,50)	208,21(55,63)	27,41(7,89-35,84)	20,61(2,73-31,06)

Tampak bahwa pada subjek dengan STEMI memiliki nilai median untuk kadar fibrinogen dan hs-CRP serta nilai rata-rata ECLT yang paling tinggi, diikuti kemudian pasien dengan NSTEMI, lalu UAP.

Tabel 5 menunjukkan hasil uji korelasi variabel antara perubahan (delta) kadar fibrinogen plasma dengan perubahan kadar hs-CRP dan ECLT.

Tabel 5. Hasil uji korelasi variabel kadar fibrinogen plasma dengan kadar hs-CRP dan ECLT

n=38	hs-CRP r(p)	ECLT r(p)
Fibrinogen	0,321 (0,049)	0,359(0,027)

Variabel infeksi dan DM diidentifikasi berpotensi menjadi variabel perancu yang dapat mempengaruhi perubahan kadar fibrinogen plasma. Untuk menjadi variabel perancu hubungan antara Δ fibrinogen dengan Δ hs-CRP dan Δ ECLT maka selain infeksi dan DM sudah dianggap merupakan faktor risiko perubahan hs-CRP dan ECLT, infeksi dan DM juga harus berhubungan dengan Δ fibrinogen. Pada analisis bivariat tidak ditemukan hubungan antara infeksi dan DM dengan Δ fibrinogen ($p>0,2$).

DISKUSI

Data mengenai prevalensi SKA di Indonesia belum didapatkan. Riset kesehatan dasar 2007 hanya mendapatkan data tentang prevalensi penyakit jantung secara umum. Laporan *American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics* tahun 2008 pada pasien pasca perawatan di rumah sakit di didapatkan sebanyak 772.000 pasien dengan SKA, 58,03% adalah laki-laki.¹⁰ Pada penelitian ini didapatkan 76,3% adalah pria. Jika melihat data yang didapatkan Setyawan dkk pada pasien dengan SKA di ICCU RSCM (n=1501) periode tahun 2003-2010 didapatkan karakteristik yang hampir sama yaitu 70,62% adalah laki-laki.¹¹ Penelitian di RS.Sardjito tahun 2006 didapatkan proporsi 76,3% laki-laki.¹² Penelitian Sucak dkk mendapatkan proporsi yang hampir sama yaitu 78,78%.⁸ Proporsi pasien dengan STEMI pada

penelitian ini sebesar 36,8%, ini hampir sama dengan yang didapatkan di Amerika Serikat yaitu 29-32% sedangkan di Eropa mencapai 47% dari semua pasien dengan SKA.¹⁰ Setyawan dkk mendapatkan data di RSCM didapatkan 47,57% pasien dengan STEMI dari seluruh pasien SKA.¹¹

Usia subjek pada studi ini didapatkan rerata 57,74 \pm 11,62 tahun. Populasi studi di Iran membatasi pada subjek dengan usia <55 tahun (rerata 45.2 \pm 4 tahun).¹³ Studi Ma dkk di AS memiliki rerata umur subjek 60.3 \pm 8.5 tahun.¹⁴ Data di RSCM yang didapatkan Setyawan dkk didapatkan rerata pasien STEMI adalah 57,2 \pm 10,6 tahun dan median pasien dengan UAP/NSTEMI adalah 60 (20-89) tahun.¹¹

Faktor risiko yang diidentifikasi pada subjek studi ini adalah hipertensi (60,5%), DM (15,8%), merokok (57,9%), obesitas(36,8%), dislipidemia(26,3%), riwayat SKA(23,7%). Data di RSCM yang didapatkan Setyawan dkk didapatkan karakteristik faktor risiko pasien SKA adalah hipertensi(60,96%), DM(30,45%), merokok(53,96%), obesitas(33,58%), dislipidemia(23,45%), dan riwayat SKA(27,16%).¹¹ Terlihat bahwa pada penelitian ini hanya proporsi subjek dengan DM yang sedikit berbeda dengan karakteristik pasien di RSCM. Studi oleh Setyawan dkk memang merupakan studi kohort retrospektif 7 tahun (2003-2010) dengan jumlah subjek yang cukup besar yaitu 1501 sehingga memang sulit untuk dibandingkan dengan studi ini. Pemaparan studi Setyawan dkk untuk memberikan gambaran karakteristik umum pasien SKA yang dirawat di ICCU RSCM karena studi Setyawan yang saat ini merupakan studi dengan subjek pasien SKA dengan jumlah subjek terbesar.

Terdapat perbedaan proporsi pasien infark miokard dengan kadar fibrinogen yang tinggi pada penelitian di beberapa negara. Pada suatu studi kasus kontrol di Amerika Serikat (n=262) didapatkan angka hiperfibrinogenemia pada pasien dengan infark miokard adalah sebesar 19%.¹⁴ Suatu studi di Iran (n=33) didapatkan angka hiperfibrinogenemia 81,8% pada pasien dengan infark miokard.⁷ Pada penelitian ini didapatkan proporsi hiperfibrinogenemia pada fase akut sebesar 68,4% dan 52,6% pada fase pasca akut. Studi di AS maupun di Iran

menggunakan titik potong kadar fibrinogen plasma >340 mg/dL untuk kriteria hiperfibrinogenemia. Kedua studi sama-sama tidak menjadikan infeksi kriteria penolakannya. Studi di Iran tidak mengikutkan pasien dengan dislipidemia namun faktor risiko tradisional lain tetap dimasukkan dalam studi termasuk pasien dengan DM.¹³

Median kadar fibrinogen pada fase akut didapatkan sebesar 415,50 mg/dL dan pada fase pasca akut 380,50 mg/dL. Pada penelitian retrospektif dengan subjek infark miokard akut di RS.Harapan Kita (n=133) didapatkan rerata 274,9 mg/dL, namun tidak dijelaskan hari keberapa setelah awitan periode pengambilan sampelnya. Pada studi tersebut juga semua subjek adalah lelaki.¹⁵ Hasil studi di Jepang (n=29) didapatkan rerata kadar fibrinogen 292±59,8 mg/dL pada subjek dengan infark miokard. Namun desain penelitiannya adalah prospektif dan pengambilan sampel darah dilakukan pada saat pasien belum terdiagnosis PJK atau SKA.¹⁶ Studi di RS.Sardjito (n=33) pada pasien dalam perawatan di ICCU didapatkan rerata kadar fibrinogen 503,5 mg/dL pada pasien STEMI dan 409,35 mg/dL pada pasien NSTEMI, namun tidak dijelaskan pada hari keberapa awitan saat pengambilan sampel darah.¹² Pada studi ini didapatkan angka median yang lebih tinggi yaitu 642 mg/dL pada pasien STEMI, namun pada pasien NSTEMI angka mediannya adalah 391 mg/dL. Studi dengan metode pengambilan sampel yang memperhitungkan fase akut dan pasca akut dilakukan oleh Sucak dkk (n=33). Kadar fibrinogen fase akut (awitan <48 jam) didapatkan rerata 445±95 mg/dL. Penelitian tersebut pada subjek dengan infark miokard akut dengan proporsi laki-laki 21,21% dan rerata umur 57±12 tahun.

Kadar fibrinogen yang tinggi pada SKA merupakan respon sebagai reaktan fase akut, dengan peran aktif dalam fungsi endotel, trombosis, dan inflamasi, serta adanya penurunan aktivitas fibrinolisis.^{3,6} Adanya pengaruh faktor polimorfisme pada gen fibrinogen masih perlu dikaji dalam penelitian yang berbeda, apalagi mengingat Indonesia yang memiliki beragam suku yang sangat mungkin memiliki profil genetika yang berbeda. Pada beberapa studi didapatkan bahwa polimorfisme pada gen β secara signifikan terkait dengan tingkat fibrinogen lebih tinggi dan terkait dengan progresivitas atherosklerosis.¹⁷⁻¹⁹ Perbedaan kadar fibrinogen juga diketahui dipengaruhi oleh etnik dan ras seperti yang didapatkan pada beberapa studi di Inggris dan Amerika Serikat.^{20,21} Populasi subjek penelitian ini juga tidak memperhitungkan proporsi suku yang berimbang. Subjek dengan asal suku Jawa mendominasi sebesar 31,6% disusul sunda 26,3%. Studi yang meneliti pengaruh polimorfisme gen dan perbedaan

kadar fibrinogen plasma pada etnik dan suku di Indonesia belum pernah dilakukan.

Studi-studi yang berkembang selama ini melaporkan bahwa inflamasi memiliki peran penting dalam patogenesis aterosklerosis. Inflamasi yang dimanifestasikan oleh peningkatan kadar *C-reactive protein (CRP)* berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular.⁴ Pada studi ini tampak bahwa proses inflamasi sangat meningkat pada fase akut dengan ditunjukkan kadar hs-CRP dengan nilai median 22,62 mg/L. Angka ini jauh di atas titik potong 3 mg/L untuk risiko kardiovaskular dan 10 mg/dL untuk SKA. Dikatakan bahwa kadar hs-CRP 1-3 mg/L sebagai tanda inflamasi minor.²²⁻²⁴ Proporsi subjek dengan kadar hs-CRP>10 mg/L pada fase akut adalah sebesar 78,9%. Studi di Pakistan (n=100) didapatkan proporsi 56% subjek dengan kadar hs-CRP >4 mg/L.²⁵ Dilihat dari nilai aktualnya, hasil pada studi ini juga jauh di atas hasil yang didapat pada studi oleh Lefrandt (n=21) yang mendapatkan angka 8,40 (SB 5,53) mg/L.²⁶ Namun pada studi tersebut tidak dijelaskan berapa saat setelah awitan sampel data diambil, dan metodenya menggunakan teknik ELISA. Pada studi oleh Alwi dkk didapatkan hasil rerata kadar hs-CRP pada pasien SKA adalah 82,96(SB 79,7) mg/L. Pada studi tersebut subjek diambil sampel darahnya selama perawatan di ICCU dan <72 jam dari awitan. Teknik pemeriksaannya menggunakan teknik *Immunometric assay*, berbeda dengan teknik pemeriksaan hs-CRP pada studi ini yang menggunakan teknik ELISA.²⁷ Studi pada pasien dengan infark miokard baru yang menggunakan metode ELISA untuk pemeriksaan hs-CRP dilakukan pada studi di India (n=40). Median kadar hs-CRP pada studi tersebut adalah 5,10 mg/L. Kriteria pasien infark miokard baru pada studi tersebut adalah pasien dengan episode SKA<2bln. Hal ini yang tentu membuat perbedaan dengan hasil yang didapat pada studi ini.²⁸ Seperti diketahui, konsentrasi CRP di sirkulasi mencapai puncaknya sekitar 50 jam setelah awitan.^{29,30}

Tingginya level hs-CRP pada saat masuk RS berhubungan dengan jumlah ruptur plak dan dapat digunakan untuk memprediksi efektivitas reperfusi pada pasien dengan infark miokard yang diukur dengan *myocardial salvage index*.³¹ Lesi koroner spesifik risiko tinggi juga berhubungan dengan tingginya kadar hs-CRP.²⁵ Kadar CRP pada fase akut sebelum dilakukan PCI diketahui juga sebagai petanda peningkatan risiko mortalitas 30 hari pasca awitan dan risiko gagal jantung pada tindak lanjut 1 tahun pasca awitan.³²

Aktivitas fibrinolisis yang direpresentasikan oleh ECLT menunjukkan bahwa 81,6% subjek pada fase akut

berada dalam kondisi hipofibrinolisis (>240 menit). Pada pasien SKA dari beberapa studi didapatkan penurunan aktivitas fibrinolisis.⁶ Pada studi oleh Sucak dkk subjek dengan hipofibrinolisis pada awitan 48 jam sebesar 73%.⁸ Rerata ECLT awitan 48 jam pada studi ini lebih tinggi dibanding yang didapatkan pada studi Sucak dkk (351,18±103,26 vs 305±62 menit). Pada penelitian oleh Gidron dkk didapatkan data bahwa pemanjangan waktu lisis ECLT pada pasien SKA mencapai puncak pada hari kelima dan menurun secara signifikan setelah hari ke-13.⁷

Beberapa studi prospektif telah banyak mendapatkan data bahwa risiko kejadian kardiovaskular meningkat pada individu dengan gangguan fungsi fibrinolisis yang direfleksikan dengan peningkatan kadar *tissue plasminogen activator (tPA)*, *Plasminogen Activator Inhibitor -1 (PAI-1)*, Ddimer, kompleks plasmin-antiplasmin atau dengan ECLT.⁸⁰ Aktivitas fibrinolisis pada sindroma koroner akut pada beberapa studi juga didapatkan menurun. Fakta adanya penurunan aktivitas fibrinolisis ini berkontribusi terhadap peningkatan kadar fibrinogen pada pasien SKA.^{7,8}

Beberapa faktor telah diketahui dan diantaranya adalah ekspresi berlebihan dari PAI-1. Ekspresi berlebihan PAI-1 ditemukan pada arteri manusia dengan aterosklerosis dan secara spesifik lokasinya pada sel otot polos dan makrofag. Peningkatan PAI-1 ini menyebabkan fibrin menetap pada permukaan pembuluh darah yang terjadi disrupsi endotel.³³ Aktivitas fibrinolisis menurun juga disebabkan adanya penurunan ekspresi *tissue plasminogen activator (t-PA)*.³⁴

Data yang didapatkan pada penelitian ini menunjukkan bahwa kadar fibrinogen pasca akut (median 380,50 mg/dL) menunjukkan penurunan dibandingkan fase akut (415,50 mg/dL) dan ini secara statistik berbeda bermakna ($p < 0,001$). Penelitian Sucak dkk di Turki mendapatkan hasil kadar fibrinogen plasma pada pasien SKA awitan <48 jam reratanya adalah 445±95 mg/dL dan pada hari ke-10 pasca awitan adalah 512±134 mg/dL dan ini secara statistik berbeda bermakna ($p < 0,001$).⁸ Terlihat bahwa kadar fibrinogen pada studi tersebut mengalami peningkatan pada 10 hari pasca awitan jika dibandingkan saat awitan <48 jam. Ini bisa dipahami karena sesuai penelitian dari Gidron bahwa kadar fibrinogen plasma baru mulai menunjukkan penurunan setelah hari ke-10 awitan.⁷ Seperti telah disebutkan bahwa kadar fibrinogen yang tinggi pada SKA merupakan respon sebagai reaktan fase akut, dengan peran aktif dalam fungsi endotel, trombotik, dan inflamasi, serta adanya penurunan aktivitas fibrinolisis.^{3,6} Jika melihat data pada studi ini bahwa kadar

hs-CRP dan ECLT pada subjek penelitian ini menunjukkan penurunan pada fase pasca akut dibandingkan pada fase akut, maka dapat dipahami jika kadar fibrinogen plasma fase pasca akut pada studi ini juga menunjukkan penurunan.

Studi di Italia oleh Abrignani dkk mendapatkan hasil kadar fibrinogen plasma 5 hari pasca awitan lebih tinggi dibandingkan saat awitan (525.88 ± 87.3 vs 454.7 ± 69.5 mg/dL, $p < 0.001$).³⁵ Tingginya kadar fibrinogen pada penelitian tersebut juga berhubungan dengan prognosis yang buruk. Hari ke-6 telah diketahui merupakan puncak dari level fibrinogen plasma pada infark miokard. Perubahan kadar fibrinogen plasma yang ditunjukkan pada penelitian di Turki, Italia, dan pada studi ini terlihat sesuai dengan kinetika yang telah didapatkan pada studi oleh Gidron.⁷

Kadar hs-CRP fase pasca akut terlihat masih tinggi meski menurun jika dibandingkan pada fase akut (median 13,61 mg/L vs 22,62 mg/L). Secara statistik kadar hs-CRP fase akut dan pasca akut berbeda bermakna ($p < 0,001$). Pada fase akut terdapat 78,9% subjek dengan kadar hs-CRP >10 mg/L, sedangkan pada fase pasca akut terdapat 63,2%. C-reactive protein disintesis di hati dan disekresi secara cepat 6 jam setelah stimulus inflamasi. Konsentrasi CRP di sirkulasi mencapai puncaknya sekitar 50 jam setelah awitan, kemudian segera menunjukkan penurunan.^{29,30} Pada studi dengan subjek pasien UAP ($n=53$) oleh Biasucci dkk, didapatkan bahwa kadar hs-CRP masih tetap tinggi (>3 mg/L) pada 40% subjek.³⁶ Efek penurunan kadar CRP oleh statin paling cepat didapatkan pada 14 hari pasca pemberian.³⁷

Studi oleh Pedro di Spanyol ($n=110$) didapatkan bahwa puncak kadar hs-CRP pada subjek dengan SKA adalah pada 49 jam setelah awitan dengan nilai median 35 mg/L (18-87 mg/L). Saat subjek pulang dari RS (median 8 hari) didapatkan kadar hs-CRP telah mendekati kadar saat masuk RS (median 5; 2-9 mg/L).³⁸ Pemeriksaan hs-CRP pada studi tersebut hanya sampai pasien pulang dari RS (median 8 hari; 7-11 hari). Ini yang membedakan dengan studi yang kami lakukan dimana pengukuran hs-CRP yang kedua dilakukan 14 hari pasca awitan. Penelitian lain oleh Jahn dkk ($n=133$) mendapatkan hasil kadar hs-CRP 6 bulan pasca awitan lebih rendah dari kadarnya saat masuk RS (2.9 ± 0.9 mg/L vs 3.9 ± 1.3 mg/L; $p < 0,001$).³⁹

Kadar hs-CRP yang tetap tinggi setidaknya 60% dari kadarnya saat masuk juga terkait dengan kejadian kardiovaskular berikutnya.³⁹ Peningkatan CRP yang menetap setelah episode angina pectoris tak stabil dikaitkan dengan kunjungan kembali ke rumah sakit yang

sering karena instabilitas rekuren, sehingga terdapat kaitan yang potensial antara episode iskemik rekuren dengan stimulus inflamasi yang menetap.⁴⁰

Aktivitas fibrinolisis pada fase pasca akut pada 84,2% subjek sudah dalam kondisi normofibrinolisis (90-240 menit). Terdapat 15,8% subjek yang tetap dalam kondisi hipofibrinolisis pada fase pasca akut. Terdapat penurunan rata-rata ECLT pada fase pasca akut bila dibandingkan fase akut dan secara statistik penurunan ini berbeda bermakna ($189,61 \pm 60,32$ menit vs $351,18 \pm 103,26$ menit; $p < 0,001$). Pada studi oleh Sucak dkk subjek dengan hipofibrinolisis pada awitan 48 jam sebesar 73% dan 67% pada 10 hari pasca awitan. Pada fase pasca akut studi ini menunjukkan ECLT yang lebih rendah dibandingkan studi Sucak dkk ($189,61 \pm 60,32$ vs 299 ± 59 menit).⁸ Namun yang perlu diperhatikan adalah waktu pengambilan sampel pada studi ini adalah 14 hari pasca awitan sedangkan studi Sucak dkk adalah 10 hari pasca awitan. Pada penelitian oleh Gidron dkk didapatkan data bahwa pemanjangan waktu lisis ECLT pada pasien SKA mencapai puncak pada hari kelima dan menurun secara signifikan setelah hari ke-13.⁷

Studi yang mengamati perubahan aktivitas fibrinolisis dengan pengukuran ECLT pada pasien dengan infark miokard tidak banyak dilakukan. Studi oleh Soeki dkk di Jepang menunjukkan bahwa kondisi hipofibrinolisis menunjukkan perbaikan mulai hari ke-5 dengan mulai didapatkannya penurunan *tissue plasminogen activator (tPA)*, *Plasminogen Activator Inhibitor -1 (PAI-1)* secara gradual hingga hari ke-28.⁴¹ Kondisi hipofibrinolisis dihubungkan dengan risiko infark miokard pada usia <50 tahun, pembentukan awal aterosklerosis, dan pembentukan trombotik arterial pada usia <50 tahun.⁴²⁻⁴ Namun belum ada studi yang menghubungkan kondisi hipofibrinolisis sebagai prediktor munculnya infark berulang maupun stenosis berulang.

Pada pasien dengan hiperfibrinogenemia yang menetap tampak bahwa sebenarnya kadar fibrinogen pada kelompok ini menunjukkan penurunan yang secara statistik berbeda bermakna. Pada fase pasca akut, kelompok ini memiliki median kadar fibrinogen plasma sebesar 438 mg/dL. Terdapat delta sebesar 98mg/dL dari titik potong nilai normal sebesar 340 mg/dL. Pada suatu studi meta-analisis didapatkan data bahwa setiap peningkatan kadar fibrinogen plasma sebesar 100 mg/dL maka akan didapatkan risiko kejadian penyakit jantung koroner sebesar 2.42 kali. Risiko kejadian PJK yang fatal didapatkan sebesar 2.68 kali setiap peningkatan 100 mg/dL. Untuk semua jenis stroke didapatkan angka 2.06 kali. Risiko untuk kematian akibat semua penyebab vaskular

didapatkan angka sebesar 2.35 kali.⁴⁵ Peningkatan kadar fibrinogenemia yang menetap merupakan faktor risiko untuk kejadian penyakit jantung koroner, stroke dan penyakit vaskular perifer serta luas dan keparahan penyakit jantung koroner.

Pada studi ini kadar hs-CRP pada kelompok ini meski menunjukkan penurunan yang secara statistik berbeda bermakna tetapi pada fase pasca akut didapatkan median sebesar 16,25 mg/L. Kadar tersebut masih >10 mg/L yang merupakan titik potong inflamasi pada SKA. Ini menunjukkan bahwa faktor inflamasi masih tinggi dan sangat mungkin masih sangat berpengaruh terhadap kadar fibrinogen plasma. Data yang didapatkan pada studi ini juga menunjukkan bahwa pada subjek dengan hiperfibrinogenemia yang menetap faktor aktivitas fibrinolisis sebagian besar sudah dalam batas normal (65%) dengan median 221,25 menit. Ini menunjukkan bahwa aktivitas fibrinolisis meski mungkin masih ada pengaruhnya namun sudah sangat berkurang. Dari hasil ini dapat disimpulkan bahwa kadar fibrinogen plasma pada fase pasca akut pada kelompok hiperfibrinogenemia yang menetap masih sangat dipengaruhi oleh aktivitas inflamasi. Perlu dilakukan studi dengan *follow up* lebih lama untuk melihat kadar fibrinogen dimana pengaruh aktivitas inflamasi tidak lagi dominan. Sehingga dapat diketahui kadar fibrinogen plasma yang tak lagi dominan dipengaruhi kedua respon fase akut tersebut, apakah tetap tinggi atau dalam kisaran normal.

Hasil uji korelasi didapatkan hasil bahwa perubahan kadar fibrinogen plasma dan perubahan kadar hs-CRP didapatkan korelasi positif yang lemah dan secara statistik bermakna ($r = 0,31$; $p = 0,049$). Korelasi antara perubahan kadar fibrinogen plasma dan ECLT merupakan korelasi positif yang lemah dan secara statistik bermakna ($r = 0,359$; $p = 0,027$).

Studi oleh Sutter dkk pada pasien dengan episode pertama infark miokard akut pasca PCI primer didapatkan korelasi positif kuat dan bermakna ($r = 0,56$, $p < 0,05$). Sampel darah pada studi tersebut diambil pada saat pasien masuk RS dengan awitan < 6 jam.⁴⁶ Pada studi ECAT Angina Pectoris ($n = 3043$) didapatkan korelasi positif yang bermakna antara kadar CRP dan fibrinogen plasma ($r = 0,4$; $p < 0,001$).⁹² Kedua studi tersebut pengambilan sampel darahnya dilakukan pada fase akut. Studi oleh Gopal dkk di India ($n = 30$) didapatkan korelasi positif lemah dan secara statistik bermakna antara kadar fibrinogen plasma fase akut dan ECLT fase akut ($r = 0,458$; $p < 0,50$), namun periode pengambilan sampel tidak dijelaskan.⁴⁷ Pada studi oleh Kristensen dkk pada populasi pasien stroke

($n=143$) didapatkan korelasi positif lemah yang tidak bermakna antara kadar fibrinogen plasma dengan PAI-1 ($r=0,21$; $p>0,05$). Kadar PAI-1 seperti diketahui meningkat dan berkontribusi terhadap kondisi hipofibrinolisis pada pasien infark miokard akut. Studi oleh Kristensen memang pada populasi pasien stroke bukan pada infark miokard, namun mengingat patogenesis yang mendasari stroke dan infark miokard adalah sama maka studi tersebut dapat juga dijadikan gambaran.⁴⁸

Studi tentang morfologi dan angiografi menunjukkan bahwa pembentukan trombus pada lokasi aterosklerotik merupakan penyebab utama munculnya komplikasi klinis dari aterosklerosis yang menimbulkan angka kesakitan dan kematian. Sumbatan trombus pada cedera vaskular timbul ketika pertumbuhan trombus melebihi kemampuan melisis. Beberapa studi prospektif menunjukkan adanya gangguan fibrinolisis pada kondisi aterosklerosis.^{49,50} Aktivitas fibrinolisis pada sindroma koroner akut pada beberapa studi juga didapatkan menurun.⁸ Beberapa faktor telah diketahui dan diantaranya adalah ekspresi berlebihan dari PAI-1. Ekspresi berlebihan PAI-1 ditemukan pada arteri manusia dengan aterosklerosis dan secara spesifik lokasinya pada sel otot polos dan makrofag. Peningkatan PAI-1 ini menyebabkan fibrin menetap pada permukaan pembuluh darah yang terjadi disrupsi endotel.³³ Aktivitas fibrinolisis menurun juga disebabkan adanya penurunan ekspresi *tissue plasminogen activator* (t-PA).³⁴ Aktivitas proteolisis dari plasmin merupakan faktor penting dalam derajat proteolisis dan fibrinolisis pada lokasi cedera vaskular. Pada pasien dengan penyakit jantung koroner memiliki aktivitas plasmin 1,7 kali lebih besar yang berkorelasi dengan 1,5 kali aktivitas t-PA yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol.⁵¹ Aktivitas fibrinolisis yang menurun dengan ditandai peningkatan PAI-1 dan antigen t-PA terjadi sementara waktu dan kembali sedia kala setelah hari ke-10.³³ Aktivitas fibrinolisis ini menurun dengan memanjangnya waktu lisis ECLT.⁸

Penghambatan t-PA oleh PAI-1 menurun 80-90% saat adanya fibrin dikarenakan dua hal yaitu, trombin yang dibelah oleh fibrinogen dan efek langsung penurunan aktivitas PAI-1 oleh fibrin. Akses t-PA terhadap fibrin terpolimerisasi menurun karena memiliki struktur yang lebih kompleks dibanding fibrin monomer. Berdasarkan hal itu t-PA meningkatkan fibrinolisis pada tahap awal pembentukan fibrin saat ruptur plak, dan saat fibrin sudah terbentuk lengkap yang lebih banyak terdiri dari fibrin terpolimerisasi dan *cross-linked* maka proses fibrinolisis yang diperantarai t-PA menjadi resisten. Penurunan kapasitas fibrinolisis muncul selain karena peningkatan

konsentrasi PAI-1 ternyata juga adanya gangguan pelepasan t-PA. Mekanisme yang menimbulkan hal ini masih belum jelas, namun sepertinya akibat adanya keterlibatan cedera sel endotel yang kronik dan emungkinan adanya gangguan jalur L-arginine-nitric oxide. Berkurangnya cadangan t-PA, peningkatan konsentrasi PAI-1 dan penurunan respon fibrinolisis menyebabkan terbatasnya kapasitas melisis trombus intra lumen.

Studi ini melihat aktivitas fibrinolisis secara umum. Perlu dilakukan studi lain dengan melihat kadar PAI-1 dan t-PA sehingga dapat lebih diketahui faktor yang paling berperan dalam penurunan aktivitas fibrinolisis pada pasien SKA. Studi ini juga mengukur kadar fibrinogen, aktivitas fibrinolisis, dan hs-CRP pada awitan <48 jam dan pada hari ke-13 awitan. Gambaran tentang kinetik masing-masing variabel tersebut akan lebih tergambar baik jika diikuti pada waktu-waktu setelah hari ke-13 awitan sehingga analisis mengenai aktivitas fibrinolisis dan inflamasi dan kemungkinan pengaruhnya terhadap kadar fibrinogen plasma pada pasien SKA lebih dapat tergambar.

Hasil yang didapatkan pada studi ini juga menunjukkan bahwa kadar fibrinogen plasma baik pada seluruh subjek maupun pada kelompok dengan hiperfibrinogenemia yang menetap, masih dominan dipengaruhi oleh aktivitas inflamasi. Pengamatan lebih lanjut setelah hari ke-13 perlu dilakukan untuk melihat kadar fibrinogen plasma yang tidak lagi dominan dipengaruhi oleh inflamasi, apakah tetap tinggi atau dalam batas normal seiring meredanya inflamasi.

Studi ini mampu memberikan gambaran perubahan kadar fibrinogen plasma, aktivitas fibrinolisis, dan kadar hs-CRP pada pasien SKA pada fase akut dan pasca akut. Studi yang mengamati hal ini masih terbatas. Bahkan belum ada studi seperti ini di Indonesia. Karakteristik subjek yang tidak jauh berbeda dengan karakteristik pasien SKA di RSCM dalam 7 tahun terakhir lebih memberikan keyakinan akan generalisasi hasil penelitian ini.

Studi ini juga melihat hubungan aktivitas fibrinolisis dan inflamasi terhadap kadar fibrinogen plasma, untuk mengetahui jalur yang paling berperan dalam tingginya kadar fibrinogen plasma pada pasien SKA baik fase akut dan pasca akut. Namun studi ini tidak dapat menunjukkan variabel mana yang menjadi penyebab karena hubungan yang ditunjukkan pada studi ini adalah hubungan dua arah.

Hasil studi ini menunjukkan bahwa subjek dengan SKA memiliki median kadar fibrinogen yang tinggi baik pada fase akut dan pasca akut dan 52,6% dengan hiperfibrinogenemia yang menetap. Hasil ini menarik untuk dijadikan dasar penelitian lain yang melihat kadar

fibrinogen plasma sebagai prediktor untuk mortalitas *outcome* lain yang faktanya telah didapatkan dari penelitian serupa di negara lain. Proporsi subjek dengan hiperfibrinogenemia pada studi ini berbeda dengan yang didapatkan di negara lain. Peran polimorfisme genetik pada kadar fibrinogen plasma telah diketahui dari hasil beberapa studi.^{18,19}

SIMPULAN

Kadar fibrinogen plasma pasien SKA fase akut meningkat dengan median 415,50 mg/dL. Kadar fibrinogen plasma pasien SKA fase pasca akut masih tetap tinggi dengan median 380,50 mg/dL. Terdapat penurunan fibrinogen plasma pasien SKA fase pasca akut dibandingkan fase akut dan secara statistik berbeda bermakna. Hal serupa didapatkan pada subjek dengan hiperfibrinogenemia yang menetap. Terdapat korelasi positif yang bermakna antara perubahan kadar fibrinogen plasma dengan perubahan kadar hs-CRP pada pasien SKA fase akut dan fase pasca akut. Terdapat korelasi positif yang bermakna antara perubahan kadar fibrinogen plasma dengan perubahan aktivitas fibrinolisis pada pasien SKA fase akut dan fase pasca akut.

DAFTAR PUSTAKA

- Rokita H, Neta R, Sipe J. Increased fibrinogen synthesis in mice during the acute phase response: co-operative interaction of interleukin 1, interleukin6, and interleukin-1 receptor antagonist. *Cytokine*. 1993;5:454-8.
- Kamath S, Lip G. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *Q J Med*. 2003;96:711-29.
- Canseco L, Sánchez C, López R, Rojas A. Fibrinogen.Cardiovascular Risk Factor or Marker Archivos de cardiologia deMexico. 2006;76:158-72.
- Yip H, Wu J, Chang H, Yang C, Yeh K, Chua S, et al. Levels and Values of Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Within 6 Hours After the Onset Acute Myocardial Infarction. *Chest*. 2004;126:1417-22.
- Sinning J, Bickel C, Messow C, Schnabel R, Lubos E, Rupprecht H, et al. Impact of C-reactive protein and fibrinogen on cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris: the AtheroGene study. *Eur Heart J*. 2006;27:2962-68.
- Newby D, McLeod A, Uren N, Flint L, Ludlam C, Webb D, et al. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation*. 2001;103(15):1936-41.
- Gidron E, Margalit R, Oliven A, Shalitin Y. Effect of myocardial infarction on components of fibrinolytic system. *Br Heart J*. 1977;39:19-24.
- 17.Sucak G, Yagci M, Oguzoncul E, Dortlemmez O, Haznedar R, Dortlemmez H. Fibrinolytic Activity in Acute Myocardial Infarction. *Gazi Medical Journal*. 2005;11:19-24.
- Laffan M, Manning R. Investigation of haemostasis. Components of normal haemostasis. The Fibrinolytic System. In: Lewis S, Bain B, Bates I, editors. *Practical haematology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006. p. 380-440.
- Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2008 Update : A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117:e25-e146.
- Setyawan W, Panggabean M, Antono D, Dewiasty E. Validasi skor thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) dalam memprediksi mortalitas pasien sindrom koroner akut di Indonesia. [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2011.
- Setianto B, Zulrifqi. Kadar Fibrinogen pada Infark Miokard dengan St-Elevasi (STEMI) dan Sindroma Koroner Akut Non St-Elevasi (NSTEMI) di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito Yogyakarta. *Berkala Kesehatan Klinik*. 2006;12:80-4.
- Shojaie M, Pourahmad M, Eshraghian A, Izadi H, Naghshvar F. Fibrinogen as a risk factor for premature myocardial infarction in Iranian patients: A case control study. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:673-6.
- Ma J, Hennekens C, Ridker P, Stampfer M. A Prospective Study of Fibrinogen and Risk of Myocardial Infarction in the Physicians' Health Study. *JACC*. 1999;33:1347-52.
- Syamsuddin N. Pengamatan Fibrinogen pada Penyakit Jantung Koroner dan IMA di RSJHK. ; 1997 [cited 20 Jan 2011]; Available from: <http://www.kardiologi-ui.com/newsread.php?id=192>.
- Sato S, Nakamura M, Iida M, Naito Y, Kitamura A, Okamura T, et al. Plasma fibrinogen and coronary heart disease in urban Japanese. *Am J Epidemiol*. 2000;152(5).
- Behague I, Poirier O, Nicaud V. Beta fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction. The ECTIM Study. *Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde*. *Circulation*. 1996;93:440-9.
- Gardemann A, Schwartz O, Haberbosch W. Positive association of the beta fibrinogen H1/H2 gene variation to basal fibrinogen levels and to the increase in fibrinogen concentration during acute phase reaction but not to coronary artery disease and myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 1997;77:1120-6.
- deMaat MP, Kastelein JJ, Jukema JW, Zwinderman AH, Jansen H, Groenemeier B, et al. -455G/A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen. REGRESS group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(2):265-71.
- Best LG, North KE, Li X, Palmieri V, Umans JG, Cluer JM, et al. Linkage study of fibrinogen levels: the Strong Heart Family Study. *BMC Med Genet*. 2008;9:77-86.
- Cook DG, Cappuccio FP, Atkinson RW, Wicks PD, Chitolie A, Nakandakare ER, et al. Ethnic Differences in Fibrinogen Levels: The Role of Environmental Factors and the β -Fibrinogen Gene. *Am J Epidemiol*. 2001;153(8):799-806.
- Morrow DA. C-reactive protein in cardiovascular disease. In: Kaski JC, Saperia GM, editors. *Uptodate Desktop 17.3 ed*2009.
- Kushner I. Acute phase reactants. In: DE F, PL R, editors. *Uptodate Desktop*. 19.1 ed2011.
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454:428.
- Irfan G, Ahmad M. Highly sensitive c-reactive protein concentration and angiographic characteristics of coronary lesion. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008;20(3):100-3.
- Lefrandt R. The levels of hs-CRP in patients with coronary heart disease. *Med J Indones*. 2004;13:102-6.
- Alwi I, Santoso T, Suyono S, Sutrisna B, Kresno S. Cut-off levels of high sensitive c-reactive protein in acute coronary syndrome. *Maj Kedokt Indon*. 2010;60(12):554-8.
- Nyandak T, Gogna A, Bansal S, Deb M. High sensitive c-reactive protein (hs-crp) and its correlation with angiographic severity of coronary artery disease. *JACM*. 2007;8(3):217-21.
- Kushner I, Broder M, Karp D. Control of the acute phase response: serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978;61:235-42.
- deBeer F, Hind C, Fox K. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982;47:239-43.

32. Tanaka A, Shimada K, Sano T, Namba M, Sakamoto T, Nishida Y, et al. Multiple plaque rupture and c-reactive protein in acute myocardial infarction. *JACC*. 2005;45(10).
33. Chew P, Bhatt D, Robbins M, Penn M, Schneider J, Lauer M, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline c-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2001;104:992-7.
34. Rosenson R. Fibrinolytic markers and cardiovascular risk. In: Gersh BJ, Saperia GM, editors. *Uptodate Desktop*. 17.3 ed 2009.
35. .Ulutin ON. The Pathogenesis and Laboratory Findings of Atherosclerosis from Hemostasis Standpoint. *Archives of Hellenic Medicine*. 2000;17 (A):44-50.
36. Abrignani M, Novo G, Girolamo AD, Caruso R, Tantillo R, Braschi A, et al. Increased plasma levels of fibrinogen in acute and chronic ischemic coronary syndromes. *Cardiologia*. 1999;44(12):1047-52.
37. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999;99:855-60.
38. Plenge J, Hernandez T, Weil K, Poirier P, Grunwald G, Marcovina S, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002;106(12):1447-52.
39. Sánchez P, Rodríguez M, Villacort E, Albarrán C, Cruz I, Moreiras J, et al. Kinetics of c-reactive protein release in different forms of acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(5):441-7.
40. Jahn J, Hellmann I, Maass M, Giannitsis E, Dalhoff K, Katus H. Time-dependent changes of hs-crp serum concentration in patients with non-st elevation acute coronary syndrome. *Herz* 2004;29:795-801.
41. Mulvihill N, Foley J, Murphy R. Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1201-6.
42. Soeki T, Tamura Y, Fukuda N, Ito S. Plasma and platelet plasminogen activator inhibitor-1 in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J*. 2000;64(8):547-53.
43. Meltzer ME, Doggen JMC, deGroot PG, Rosendaal FR, Lisman T. Reduced plasma fibrinolytic capacity as a potential risk factor for a first myocardial infarction in young men. *Br J Haematol*. 2009;145(1):121-7.
44. Guimaraes AH, deBruijne EL, Lisman T. Hypofibrinolysis is a risk factor for arterial thrombosis at young age. *Br J Haematol*. 2009;145(1):115-20.
45. Meltzer ME, Doggen JMC, deGroot PG, Rosendaal FR, Lisman T. Plasma levels of fibrinolytic proteins and the risk of myocardial infarction in men. *Blood*. 2010;116(4):529-36.
46. Danesh J, Thompson S, Lowe G, Collins R, Kostis J, Wilson A, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality. *JAMA*. 2005;294(14):1799-180.
47. Sutter J, Buyzere M, Gheeraert P, Wiele Cd, Voet J, Pauw M, et al. Fibrinogen and c-reactive protein on admission as markers of final infarct size after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2001;157:189-96.
48. .Haverkate F, Thompson S, Duckert F. Haemostasis factors in angina pectoris; relation to gender, age and acute-phase reaction. Results of the ECAT angina pectoris studygroup. *Thromb Haemost*. 1995;73(4):561-7.
49. Kristensen B, Malm J, Nilsson T, Hultdin J, Carlberg B. Increased fibrinogen levels and acquired hypofibrinolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke*. 1998;29:2261-7.
50. Gonzalez J, Fuster V, Badimon J. Atherothrombosis: A widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J* 2004;25:1197-207.
51. Kohler H, Grant P. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1792.
52. Drinane M, Sherman J, Hall A, Simons M, Mulligan-Kehoe M. Plasminogen and plasmin activity in patients with coronary artery disease. *J Thromb Haemost* 2006. 2006;4:1288-95.