

The accuracy of fibrinogen and Hs-CRP as a biomarker in acute coronary syndrome (ACS)

Djangan Sargowo

Department of Cardiology and
Vascular Medicine Brawijaya Uni-
versity / Dr. Saiful Anwar General
Hospital

Background: acute coronary syndrome (ACS) refers to any group of clinical symptom compatible with acute myocardial infarction (AMI). AMI is a major cause of death and disability worldwide with the greatest risk of death within the first hours of AMI onset. Thus, the identification of novel biomarkers that improve current strategies and/or accurately identify subjects who are at risk of developing acute and chronic manifestation of cardiovascular disease are desperately needed.

Objective: this study was aimed to determine the accuracy diagnostic value of Fibrinogen and High Sensitivity C-Reactive Protein as a biomarker for Acute Coronary Syndrome

Subjects and methods: an observational study with cross sectional approach, was conducted from February to July 2011 involving 76 male and female patients aged 35 to 80 years old for cases as well as controls. The biomarkers measured were level of Fibrinogen and Hs-CRP. We used Receiver Operating Curve to determine the cut off test. We calculated of sensitivity, specificity, likelihood ratio, negative predictive value, and positive predictive value for biomarkers in combination and single.

Results : the mean age in both groups was 57.5 year old. Level of the Fibrinogen in cases (5.8 ± 1.56) was significantly different than control (3.78 ± 1.78). concentration Hs-CRP in cases (4.04 ± 1.94) was significantly different than control (1.98 ± 1.25). both these biomarkers can be used as a diagnostic tool for Acute Coronary Syndrome in combination or single.

Conclusion : the combination of Fibrinogen and Hs-CRP has the better diagnostic value than when used single.

(J Kardiologi Indones. 2014;35:4-11)

Keywords: Fibrinogen, Hs-CRP, biomarker, atherosclerosis, inflammation, acute coronary syndrome.

Akurasi fibrinogen dan Hs-CRP sebagai biomarker pada sindrom koroner akut (SKA)

Djangan Sargowo

Latar belakang : sindrom koroner akut merupakan kumpulan gejala yang terkait dengan infark miokard akut (IMA). IMA merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia dengan resiko kematian terbesar pada jam pertama saat onset IMA. Oleh karena itu, identifikasi biomarker yang membantu meningkatkan strategi dan atau mengidentifikasi subjek dengan resiko besar mengalami manifestasi akut dan kronis penyakit jantung sangat dibutuhkan.

Tujuan : untuk mengetahui akurasi nilai diagnostik Fibrinogen dan Hs-CRP sebagai biomarker pada sindrom koroner akut Subyek dan Metode : desain penelitian yang digunakan adalah observasional dengan pendekatan potong lintang yang berlangsung pada bulan Februari sampai dengan Juli 2011. Jumlah subyek untuk tiap kelompok kasus maupun kontrol adalah 76, laki-laki dan perempuan, berusia antara 35 sampai dengan 80 tahun. Kedua kelompok diukur kadar Fibrinogen dan Hs-CRP. *Cut off* masing-masing biomarker diukur dengan Receiving Operating Curve. Selanjutnya dihitung nilai sensitivitas, spesifisitas, resiko kemungkinan, nilai duga positif dan nilai duga negatif, baik secara kombinasi maupun terpisah.

Hasil : umur rerata pada kedua kelompok 57.5 tahun. Kadar Fibrinogen pada kelompok kasus (5.8 ± 1.56 g/L) berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol (3.78 ± 1.78 g/L). Kadar Hs-CRP pada kelompok kasus (4.04 ± 1.94 mg/L) berbeda bermakna dibanding kelompok kontrol (1.98 ± 1.25 mg/L). Kedua biomarker baik secara kombinasi atau terpisah dapat dipakai sebagai alat diagnostik pada sindrom koroner akut.

Kesimpulan : Fibrinogen dan Hs-CRP mempunyai nilai diagnostik terbaik dibanding bila digunakan terpisah.

(J Kardiol Indones. 2014;35:4-11)

Kata kunci: Fibrinogen, Hs-CRP, biomarker, aterosklerosis, inflamasi, sindrom koroner akut

Latar Belakang

Infark miokard akut (IMA) merupakan salah satu penyakit kardiovaskuler dengan tingkat morbiditas dan mortalitas tinggi. *The American Heart Association* memperkirakan bahwa lebih dari 6 juta penduduk

Amerika menderita penyakit jantung koroner (PJK) dan lebih dari 1 juta orang diperkirakan mengalami serangan infark miokard setiap tahun. Penyakit jantung koroner juga merupakan penyebab kematian utama (20%) penduduk Amerika. Indonesia belum memiliki data lengkap PJK. Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) tahun 1992, kematian akibat penyakit kardiovaskuler menempati urutan pertama (16%) untuk umur diatas 40 tahun. Survei serupa pada tahun 1995 di Pulau Jawa dan Pulau Bali menunjukkan kematian akibat penyakit kardiovaskuler tetap menempati urutan pertama dan persentasenya semakin

Alamat Korespondensi

Prof. Dr. dr. Djangan Sargowo, SpPD, SpJP(K). Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUB/RS Saiful Anwar Malang.
E-mail: djangan@yahoo.com

meningkat (25%) dibandingkan SKRT tahun 1992. Penyakit jantung koroner selalu menempati urutan pertama diantara penyakit jantung lainnya, dan angka kesakitannya berkisar antara 30% sampai 36.1%.¹

Tingginya morbiditas dan mortalitas IMA menuntut perlunya diagnosis yang lebih dini sehingga mempercepat penanganan dan mencegah kematian. IMA merupakan salah satu manifestasi dari Sindrom Koroner Akut / SKA (*Acute Coronary Syndrome / ACS*). SKA merupakan keadaan darurat jantung dengan manifestasi klinis rasa tidak enak di dada atau gejala lain akibat iskemia miokardium. SKA terdiri dari angina pektoris tidak stabil dan infark miokard akut yang terdiri dari ST elevasi miokard infark (STEMI) dan non ST elevasi miokard infark (NSTEMI).^{2,3}

Hingga saat ini diagnosis pasti SKA ditegakkan dengan pemeriksaan enzim jantung Troponin I atau Troponin T yang mulai terdeteksi setelah 4-8 jam dari timbulnya nyeri dada. Kadar puncak troponin dicapai 12-36 jam setelah infark dan tetap meningkat selama 7-9 hari. Hasil yang positif palsu terutama ditemukan pada pasien dengan gagal ginjal kronik dan yang sedang menjalani dialisis. Biomarker lain untuk SKA adalah *creatinine kinase muscle-brain* (CKMB) yang terdeteksi setelah 4-6 jam setelah IMA dan mencapai puncak setelah 18-24 jam dan kembali normal dalam 2-3 hari. Biomarker ini tidak terlalu spesifik untuk otot jantung dan kadang juga didapatkan hasil positif palsu pada pasien dengan gagal ginjal.^{4,5}

Fibrinogen dan CRP merupakan salah satu biomarker yang berperan sebagai protein fase akut. Fibrinogen berperan dalam proses koagulasi, viskositas darah, dan agregasi trombosit, sedangkan Hs-CRP berperan pada proses inflamasi.^{6,7} Banyak penelitian tentang fibrinogen dan Hs-CRP sebagai biomarker dini dan prognosis terhadap PJK, namun di Indonesia masih belum terhitung banyak. Penggunaan fibrinogen dan Hs-CRP sebagai biomarker semakin umum dipakai dengan dikembangkannya tes yang terjangkau dan tinggi sensitivitasnya.^{8,9} Jika pada pasien SKA kedua biomarker ini dapat terdeteksi lebih awal maka pemberian terapi dapat segera diberikan sehingga dapat mencegah kerusakan otot jantung lebih lanjut. Selama ini di Rumah Sakit di Indonesia, khususnya di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang, pemeriksaan fibrinogen dan Hs-CRP pada penderita SKA belum menjadi prosedur. Pemeriksaan enzim yang dilakukan lebih menggambarkan telah terjadi kerusakan otot-otot jantung.^{2,10,11}

Beberapa penelitian menyelidiki tentang peran marker inflamasi pada diagnosis SKA.^{12,13,14} Peran fibrinogen dan Hs-CRP dalam proses inflamasi menunjukkan potensi fibrinogen dan Hs-CRP sebagai biomarker dini SKA bila dibandingkan biomarker yang sudah ada. Penelitian ini mengkaji fibrinogen dan Hs-CRP sebagai biomarker dini SKA.^{6,15,16}

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan pendekatan potong lintang untuk mengkaji nilai diagnostik fibrinogen dan Hs-CRP dalam menetapkan diagnosis SKA pada pasien-pasien yang dirawat di RS Dr. Saiful Anwar Malang dengan troponin I positif. Subjek penelitian adalah penderita laki-laki dan perempuan berumur antara 35 tahun sampai dengan 80 tahun dengan SKA sebagai kelompok kasus dan subyek dengan karakteristik sama tanpa SKA sebagai kelompok kontrol. Jumlah sampel adalah 76 orang untuk setiap kelompok sehingga secara keseluruhan terdapat 152 orang subyek laki-laki dan perempuan dengan umur rata-rata 57.5 tahun. Penelitian dilakukan selama 6 bulan yakni dari bulan Februari 2011 sampai dengan Juli 2011 dengan mengambil sampel dari IGD dan ruang gawat jantung RS Dr Saiful Anwar Malang.

Kedua kelompok sampel dilakukan anamnesis dan pemeriksaan darah lengkap, tes fungsi ginjal, tes fungsi hati, glukosa darah untuk menentukan subyek yang akan digugurkan. Pasien dengan infeksi berat, gangguan fungsi hati, gangguan fungsi ginjal, keganasan pada pasien kontrol akan digugurkan dalam penelitian ini, juga untuk pasien SKA dengan troponin I yang negatif. Selanjutnya subyek terpilih akan dilakukan pemeriksaan ELISA kadar troponin I, fibrinogen, dan hs-CRP darah.

Analisis data dilakukan secara deskriptif untuk menggambarkan karakteristik kelompok kasus dan kontrol serta gambaran faktor resiko klasik dan karakteristik klinis. Perbedaan kadar fibrinogen dan Hs-CRP pada kedua kelompok diuji dengan uji t independen. Untuk mengetahui kadar biomarker yang paling tepat terhadap terjadinya SKA terlebih dahulu dilakukan *cut off* masing-masing dan dilakukan uji regresi logistik untuk menemukan *predicted probability value* bagi data kombinasi fibrinogen dan Hs-CRP sebagai dasar penentuan *cut off value* melalui grafik *Receiver Operating Curve* (ROC). Selanjutnya dilakukan

perhitungan *sensitivity*, *specificity*, *likelihood ratio* dan *predictive value* dengan menggunakan fibrinogen dan Hs-CRP secara terpisah maupun kombinasi keduanya.

Hasil penelitian

Kadar Fibrinogen dan Hs-CRP antara kelompok SKA dan non SKA

Uji t independen menunjukkan nilai signifikansi untuk kadar fibrinogen dan Hs-CRP, antara kelompok SKA dan non SKA sebesar 0.0000 dan 0.0000 ($p < 0.05$), yang berarti kadar fibrinogen dan Hs-CRP antara kelompok SKA dan non SKA menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$).

Karakteristik Faktor Resiko Klasik pada Kelompok Kasus dan Kontrol

Tabel 2 menyajikan perbedaan faktor resiko antara kelompok kasus dan kelompok kontrol. Faktor resiko yang dikaji adalah riwayat hipertensi, merokok,

diabetes mellitus (DM), dislipidemia, dan adanya keluarga yang menderita SKA serta orang sehat. Hasil menunjukkan adanya riwayat penyakit diabetes mellitus secara signifikan lebih tinggi pada kelompok dengan SKA dibandingkan tanpa SKA. Hipertensi secara signifikan juga ditemukan lebih banyak pada kelompok dengan SKA. Adapun kebiasaan merokok dan riwayat penyakit SKA pada keluarga, juga ditemukan lebih banyak pada kelompok dengan SKA dibandingkan tanpa SKA, meskipun perbedaan tersebut tidak signifikan ($p > 0.05$).

Karakteristik klinis

Variabel karakteristik klinis yang dikaji adalah tekanan darah sistolik dan diastolik, gula darah acak (GDA), total kolesterol, dan usia. Hasil pengujian menunjukkan bahwa tidak semua karakteristik klinis mempunyai perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok. Perbedaan yang bermakna ditunjukkan pada variabel gula darah acak (GDA) serta usia pasien ($p < 0.05$). Sedangkan tekanan darah sistolik dan diastolik tidak memiliki perbedaan bermakna antara kelompok kasus dan kontrol ($p > 0.05$).

Tabel 1. Perbandingan Kadar Fibrinogen dan Hs-CRP antara SKA dan Non SKA

| | Kelompok | | | | p value t-test |
|------------------|----------|------|------|------|----------------|
| | Non SKA | | SKA | | |
| | Mean | ±SD | Mean | ±SD | |
| Fibrinogen (g/L) | 3.78 | 1.38 | 5.08 | 1.56 | 0.000 |
| Hs-CRP (mg/L) | 1.95 | 1.25 | 4.04 | 1.94 | 0.000 |

Tabel 2. Karakteristik Faktor Resiko Klasik pada Kelompok Kasus dan Kontrol

| Faktor resiko | kontrol | (n,%) | Kasus | (n, %) | p |
|----------------------|---------|-------|-------|--------|--------|
| Merokok | 27 | 35.5% | 35 | 46.1% | 0.248 |
| DM | 11 | 14.5% | 28 | 36.8% | 0.003* |
| Hipertensi | 11 | 14.5% | 37 | 48.7% | 0.000* |
| Riwayat SKA keluarga | 0 | 0% | 4 | 5.3% | 0.120 |

* $p < 0.05$ bermakna secara statistik

Tabel 3. Karakteristik klinis pada kelompok kasus dan kontrol

| Variabel | Kontrol (Mean±SD) | Kasus (Mean±SD) | P |
|--------------|----------------------|--------------------|--------|
| TD Sistolik | 126.88±111.30 | 132.33±29.25 | 0.065 |
| TD Diastolik | 81.30±8.32 | 78.19±16.84 | 0.332 |
| GDA | 149.28±90.5 | 189.83±120.13 | 0.001* |
| Usia | 50.04±8.77 | 59.46±11.74 | 0.000* |

* $p < 0.05$ bermakna secara statistik

Tabel 4. Distribusi Kadar Hs-CRP dan Fibrinogen Berdasarkan Batas Nilai Ambang pada Kelompok Kasus dan Kontrol

| Marker | Non SKA | SKA |
|-------------------------------|-----------|------------|
| Hs-CRP < 3.05 mg/L | 54(71.1%) | 23(30.3%) |
| Hs-CRP ≥ 3.05 mg/L | 22(28.9%) | 53(69.7%) |
| Fibrinogen < 4.25g/L | 55(72.2%) | 21(27.6%) |
| Fibrinogen ≥ 4.25g/L | 21(27.6%) | 55(72.4%) |
| Hs-CRP dan Fibrinogen <0.480 | 57(75.0%) | 15(19.74%) |
| Hs-CRP dan Fibrinogen ≥ 0.480 | 19(25.0%) | 61(80.26%) |

Untuk kombinasi antara fibrinogen dan Hs-CRP menunjukkan nilai AUC sebesar 85.4% (95% CI 79.6%-91.2%) dan tergolong kuat. Artinya apabila kombinasi antara fibrinogen dan Hs-CRP digunakan sebagai biomarker SKA pada 100 orang pasien, maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 86 orang pasien.

Tabel 5. Hasil Uji Diagnostik

| Biomarker | Sensitivity (%) | Spesifisitas (%) | ACC (%) | APPV (%) | NPV (%) |
|--|-----------------|------------------|---------|----------|---------|
| Hs-CRP | 71.05 | 69.74 | 70.39 | 70.13 | 70.67 |
| Fibrinogen | 72.37 | 72.37 | 72.37 | 72.37 | 72.37 |
| <i>Predicted probability</i> fibrinogen & Hs-CRP | 75.0 | 80.26 | 77.63 | 79.17 | 76.25 |

ACC : accuracy

PPV : Positive Predictive Value

NPV : Negative Predictive Value

Penentuan nilai ambang (*cut off point*) dengan Receiver Operating Curve

Kurva ROC menunjukkan bahwa fibrinogen dan Hs-CRP mempunyai nilai diagnostik yang baik, karena kurva jauh dari garis 50% dan mendekati 100%. Nilai AUC yang diperoleh dari metode ROC masing-masing sebesar 73.9% untuk fibrinogen (95% CI 65.8%-81.9% dengan $p=0.000$), dan 81.5% untuk Hs-CRP (95% CI 74.9%-88.2%, dengan $p=0.000$). Karena nilai $p<0.05$, maka dapat diartikan bahwa nilai AUC untuk fibrinogen dan Hs-CRP sebagai biomarker SKA berbeda secara bermakna dengan nilai AUC 50%. Dan secara statistik nilai AUC sebesar 73.9% untuk fibrinogen tergolong cukup kuat, dan 81.5% untuk Hs-CRP tergolong kuat, dan dapat disimpulkan bahwa secara klinis, nilai AUC untuk fibrinogen dan untuk Hs-CRP tergolong memuaskan untuk digunakan sebagai biomarker SKA, karena mempunyai nilai diagnostik yang baik.

Nilai AUC 73.9% untuk fibrinogen, artinya apabila fibrinogen sebagai biomarker SKA pada 100 orang pasien, maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 74 pasien. Demikian pula bila nilai AUC 81.5% untuk Hs-CRP, artinya apabila Hs-CRP digunakan sebagai biomarker SKA pada 100 orang pasien, maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 82 orang pasien.

Uji Diagnostik

Fibrinogen bersama-sama dengan Hs-CRP memiliki sensitivitas paling besar yaitu 75.0% dibandingkan bila keduanya terpisah. Demikian pula uji spesifisitasnya, menunjukkan bahwa marker dengan fibrinogen dikombinasikan dengan Hs-CRP sekitar 80.26% dibandingkan penggunaan keduanya terpisah. Sedangkan akurasi subyek yang mengalami SKA akan mendapatkan hasil uji diagnostik positif dengan menggunakan kedua marker tersebut secara berurutan paling besar dimiliki oleh kombinasi kedua marker yaitu sebesar 77.63%, disusul oleh fibrinogen sebesar 72.37% dan Hs-CRP sebesar 70.39%.

Dapat dilihat pula besarnya kemungkinan subyek akan mengalami SKA bila hasil uji diagnostiknya positif yaitu nilai duga positif (*positive predictive value*/PPV) masing-masing 79.17% untuk uji diagnostik kedua marker, 72.37% untuk fibrinogen, dan 70.13% untuk Hs-CRP. Sedangkan nilai duga negatif (*Negative predictive value*/NPV) yaitu besarnya kemungkinan subyek tidak mengalami SKA bila hasil uji diagnostiknya negatif secara berurutan dari yang terbesar adalah kombinasi kedua marker yaitu sebesar 76.25%, diikuti fibrinogen sebesar 72.37% dan Hs-CRP sebesar 70.67%.

Pembahasan

Pemeriksaan kedua biomarker fibrinogen dan Hs-CRP dapat dipakai untuk menentukan diagnosis dan prognosis SKA, dikarenakan fibrinogen dan Hs-CRP berperan secara langsung terhadap kejadian SKA meskipun melalui mekanisme yang berbeda dan untuk saat ini dengan mengetahui kadar fibrinogen dan Hs-CRP pada pasien SKA dapat membantu penegakan diagnosis dini.^{17,18,19} Meskipun jika dibandingkan dengan troponin I sensitivitas dan spesifisitas Hs-CRP dan fibrinogen pada penelitian ini masih lebih rendah akan tetapi troponin I terdeteksi setelah otot jantung mengalami nekrosis atau kematian yang ireversibel sedangkan fibrinogen dan Hs-CRP dapat terdeteksi lebih awal sehingga dapat terdeteksi lebih awal sehingga dapat membantu pengobatan dini terhadap pasien-pasien SKA.^{9,17}

Peningkatan marker inflamasi mencerminkan adanya respon fase akut. Penelitian epidemiologi menunjukkan kadar beberapa marker inflamasi dalam plasma meningkat beberapa tahun sebelum timbulnya manifestasi SKA.^{9,17} Kadar fibrinogen dan CRP plasma pada SKA tanpa infark miokard berkorelasi dengan luas dan beratnya aterosklerosis, sedangkan kadar CRP pada IMA berkorelasi dengan luasnya kerusakan jaringan. Belum jelas apakah CRP merupakan penanda aktivitas inflamasi atau CRP juga terlibat dalam “causa pathway” penyakit. Berbagai riset menyatakan bahwa inflamasi merupakan bagian integral dari SKA. C-Reactive Protein berinteraksi dengan pembuluh darah atau miokard yang rusak dan menunjang proses inflamasi dan proses trombosis melalui aktivitas komplemen, CRP juga terkait secara langsung pada monosit dan merangsang ekspresi tissue factor pada permukaan monosit.^{3,20}

Kadar fibrinogen dan CRP juga berkorelasi dengan beberapa faktor resiko klasik lainnya seperti obesitas, merokok, tekanan darah, HDL, trigliserida, gula darah. Individu yang sehat memiliki orang tua yang menderita IMA atau SKA memiliki kadar CRP yang tinggi dibandingkan dengan yang tanpa adanya riwayat keluarga menderita IMA. Didapatkan nilai Hs-CRP pada kelompok kasus (4.04 ± 1.94 mg/L) lebih tinggi secara signifikan ($p=0.00$) dibanding pada kelompok kontrol (1.946 ± 1.25 mg/L). Sedangkan nilai rata-rata fibrinogen pada kelompok kontrol (3.78 ± 1.38 g/L) lebih rendah daripada kelompok kasus (5.08 ± 1.56 g/L). Kelompok kasus pada penelitian ini sebagian besar memiliki faktor resiko klasik lebih dari satu

(*multiple*), dibandingkan pada kelompok kontrol. Kadar fibrinogen dan CRP berkorelasi dengan kejadian IMA dan resiko SKA fatal pada individu dengan angina pektoris yang menyandang faktor resiko klasik multipel. Pada penelitian ini didapatkan kadar fibrinogen dan Hs-CRP yang lebih tinggi pada kelompok yang mempunyai faktor resiko klasik multipel dibanding dengan yang hanya memiliki satu faktor resiko klasik.^{20,21}

Fibrinogen dan CRP merupakan protein fase akut yang merupakan penanda yang sensitif, nonspesifik terhadap inflamasi. Pada pemeriksaan antara pasien-pasien SKA didapatkan kenaikan kadar fibrinogen dan hs-CRP dibandingkan dengan non-SKA dan ini menunjukkan nilai yang signifikan. Pada penderita dengan angina pektoris stabil dan tidak stabil telah dibuktikan bahwa fibrinogen dan CRP dapat merupakan prediktor terjadinya IMA dan kematian akibat penyakit jantung dikemudian hari.⁹

Menurut hipotesis “*response to Injury*”, aterosklerosis adalah penyakit inflamasi. Hal ini ditandai oleh adanya reaksi inflamasi berupa proliferasi makrofag, sel endotel, sel otot polos, terlepasnya sitokin dan faktor pertumbuhan, aktivasi dan deposisi komplemen, serta peningkatan kadar protein plasma yang disebut reaktan fase akut.^{4,5}

Proses inflamasi yang melibatkan aktivasi makrofag, limfosit T, proteinase, dan sitokin, menyokong terjadinya ruptur plak serta trombosis tersebut. Sel inflamasi tersebut bertanggung jawab terhadap destabilisasi plak melalui perubahan dalam antiadesif dan antikoagulan menjadi prokoagulan sel endotelial, yang menghasilkan faktor jaringan dalam monosit sehingga menyebabkan ruptur plak.^{6,9} Oleh karena itu adanya leukositosis dan peningkatan kadar CRP merupakan penanda inflamasi kejadian koroner akut (IMA) dan mempunyai nilai prognostik. Pada 15% pasien IMA didapatkan kenaikan CRP meskipun troponin T negatif. Penelitian sebelumnya meneliti hubungan antara CRP serum dengan penyakit jantung koroner (PJK) secara angiografi terhadap 450 individu. Ternyata secara bermakna kadar CRP dengan PJK lebih tinggi daripada kontrol (2.14 mg/L dibanding 1.45 mg/L) dan hubungan tersebut menandakan adanya proses inflamasi pada PJK.⁹

Beberapa penelitian terdahulu menunjukkan bahwa fibrinogen dapat dideteksi pada daerah yang kehilangan jaringan ikat, trombus, dan kristal kolesterol sehingga dengan peningkatan kadar fibrinogen berhubungan dengan derajat

aterosklerosis. Kadar fibrinogen meningkat secara signifikan pada sebagian besar pasien SKA dari 49 pasien yang datang dengan angina tak stabil dan setelah diperiksa menunjukkan nilai troponin I yang positif dibandingkan dengan pasien angina stabil dengan nilai troponin I negatif (3.87 ± 1.2 vs 3.26 ± 0.65 $p=0.02$), dan menemukan korelasi signifikan antara fibrinogen dan troponin I pada pasien angina tidak stabil.¹²

Khalfalah melakukan pengukuran fibrinogen pada pasien SKA dan orang sehat dan ketika dibandingkan didapatkan kadar fibrinogen yang diukur pada pasien dengan SKA didapatkan lebih tinggi daripada orang sehat (4.7 ± 1.81 g/L vs 3.93 ± 1.69 g/L; $p=0.02$).⁶

Pada hasil uji diagnostik tampak bahwa kombinasi kedua marker yaitu Hs-CRP bersama-sama dengan fibrinogen memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang besar jika digabungkan. Ternyata dari hasil uji diagnostik tersebut membuktikan bahwa fibrinogen dan Hs-CRP merupakan faktor yang berhubungan secara sinergis terhadap patofisiologi terjadinya SKA. Hs-CRP berperan melalui fase inflamasi yang menyebabkan disfungsi endotel sehingga plak tidak stabil,²¹ sedangkan fibrinogen berperan terhadap terjadinya SKA setelah plak terlepas dari pembuluh darah koroner yang mengakibatkan teraktivasinya kaskade koagulasi dengan proses akhir terbentuknya benang-benang fibrin yang kemudian jika terjadi ikatan dengan platelet akan membentuk trombus sehingga menyebabkan terjadinya SKA.^{5,9,17}

Diharapkan penambahan pemeriksaan fibrinogen dan Hs-CRP dapat memberikan nilai tambah untuk identifikasi penderita yang memiliki resiko terhadap SKA, meskipun saat ini masih didapatkan harga yang mahal untuk pemeriksaan dan ketersediaan alat yang kurang dimana kedepannya diharapkan dapat dipakai sebagai biomarker yang rutin disamping biomarker yang ada saat ini untuk diagnosis SKA.

Kesimpulan

Pada penderita SKA, faktor resiko klasik seperti merokok, hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, dan riwayat keluarga menderita SKA dini lebih banyak didapatkan, dibanding penderita non SKA. Kadar Hs-CRP dan fibrinogen lebih besar pada penderita SKA dibanding penderita non SKA. Secara independen nilai akurasi diagnostik fibrinogen lebih tinggi dibandingkan kadar Hs-CRP. High Sensitivity-CRP

dan fibrinogen sebagai biomarker pada SKA dapat dipakai sebagai alat diagnostik untuk menentukan diagnosis SKA.

Meskipun kedua biomarker ini jika dibandingkan dengan troponin I memiliki nilai spesifisitas dan sensitivitas lebih rendah, akan tetapi dimana prinsip suatu SKA adalah “*save the muscle*” jika kita menemukan seseorang dengan keluhan nyeri dada tipikal atau unstable angina dengan nilai Hs-CRP dan fibrinogen yang tinggi maka sebelum terjadi kematian otot jantung dimana akan didapatkan nilai troponin I yang positif maka kita dapat memberikan terapi untuk mencegah inflamasi koroner dan aterosklerosis lanjut disamping tetap dilakukan observasi pasien.

Daftar Pustaka

1. Budiarso LR, Sarimawan. Survey Kesehatan Rumah Tangga Tahun 1992. Jakarta : Badan Litbangkes, Departemen Kesehatan RI 1992 : 46.
2. Schulman SP, Fessler HF. Management of Acute Coronary Syndromes. *J Respiratory Critical Care Med.* 2001. 164(6) : 917-922).
3. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. *Circulation.* 2003. 107 (3): 499-511.
4. Awacado M., Pearce G.L., Kottke-Marchant K., Sprecher D.L. Elevated Fibrinogen and Homocysteine levels enhance the risk of mortality in patient from a high risk preventive Cardiology clinic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002. 22:1024-1045.
5. Bucova M., Bernadic M., Buckingham T. C-Reactive Protein, Cytokines and Inflammation in Cardiovascular Disease., *Bratislava Lek Listy.* 2008. 109(8):333-340.
6. Ben Khalfallah A, Sanaa I, Annabi N, Ousji M, Aloui H, Naffeti S. Predictive Value of The Markers of Inflammation In Acute Coronary Syndromes. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005. 98(9):899-905.
7. Virani S.S, Polsani, V.R, Nambi, V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. 2008. 10(2) : 164-170.
8. Levenson, J., Giral, P., Razavian, M., Gariepy, J., Simon, A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vasc Biol.* 1995. 15: 1263-1269.
9. Haidari M, Javadi E, Sadeghi B. Evaluation of C-Reactive Protein, a sensitive marker of inflammation, as a risk factor for stable coronary artery diseases. *Clin Biochem.* 2001; 33: 309-15.
10. Dasgupta H, et al. *Thrombocytopenia complicating treatment with Intravenous Glycoprotein IIb/IIIa receptors inhibitors : A Pooled Analysis.* *Am Heart J.* 2000. 140(2) : 206-11.
11. Lauer MS. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular

- disease: the high public burden of low individual risk. *JAMA*. 2007. 297:1376–8.
12. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000. 343 (16): 1139-47.
13. Patel VB, Robbins MA, Topol EJ.. C-reactive protein: A 'golden marker' for inflammation and coronary artery disease. 2001. *Claveland Clin J Med*. 68(6) 521-534.
14. Littrell KA, Kern KB. Acute Ischemic Syndromes. Adjunctive Therapy. *Cardiol Clin*. 2002. 20(1) : 159-75.
15. Noordestgard BG, et al. Risk Factors for Near-Term Myocardial Infarction in Apparently Healthy Men and Women. 2010. *Clinical Chem*. 56(4) : 559–567.
16. Habib SS, et al. CRP Levels are Higher in Patients with ST Elevation Than Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2011. 96(1): 13-17.
17. Ridker P, Hennekens C, Buring J, Rifai N. C-Reactive protein and Other Markers of Inflammation in The Prediction of Cardiovascular Disease. *N England Journal Med*. 2000. 342:836.
18. Pepys MB. C-reactive protein is neither a marker nor a mediator of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008. 4:234 –5.
19. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004; 110 (13): 1747-53.
20. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med*. 2006. 355:2615.
21. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction. The Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008. 118:2243–51.