

Association of Fibrinogen Level and Index of Micro-circulatory Resistance In Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patient Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention

Jusup Endang, Doni Firman, Iwan Dakota

Background: Primary percutaneous coronary intervention (PPCI) is a first of choice to return patient's blood flow and perfusion with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), however reperfusion in macro-circulation level is not always accompanied by a sufficient microcirculation reflow due to Microvascular Obstruction (MVO). Previous study demonstrated that high fibrinogen concentration may affect rheological parameters of the blood and play an important role in the pathomechanism of myocardial non-reperfusion phenomenon following successful mechanical recanalisation of the infarct-related coronary artery. Another study showed a more compact, lysis-resistant fibrin network in no reflow group, but without significant relation to fibrinogen level. However, there is a lack of data regarding fibrinogen and MVO. The aim of this study is to evaluate association between fibrinogen and MVO by index of microcirculatory resistance (IMR).

Methods. 55 STEMI patients undergoing primary PCI were consecutively included. The fibrinogen was evaluated using Clauss method and IMR was done right after PPCI to evaluate MVO.

Results. From fifty-five patients included in the study, there were 87,3% men, with mean age $53,1 \pm 8,9$ years old, and smoker show the biggest proportion compare with risk factor for coronary artery disease. All the patient undergo primary percutaneous coronary intervention with mean door-to-balloon time of $89,04 \pm 37,114$ minute and ischemia time of $458,69 \pm 170,709$ minute. Mean IMR was $55,2 \pm 47,454$ and mean fibrinogen level was $350,8 \pm 103,19$. From the scattered plot fibrinogen prone to had a weak negative correlation with IMR and statistically non-significant ($r = -0,137$; $p = 0,319$).

Conclusion. There is no correlation between fibrinogen level and IMR value in STEMI patients undergoing PPCI

(J Kardiol Indones. 2014;35:139-46)

Keywords: PPCI, STEMI, Microvascular Obstruction, IMR

Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, and National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta

Asosiasi Kadar Fibrinogen dengan Indeks Resistensi Mikrovaskular pada Penderita Infark Miokard Akut dengan Elevasi Segmen ST yang menjalani Intervensi Koroner Perkutan Primer

Jusup Endang, Doni Firman, Iwan Dakota

LatarBelakang: Intervensi koroner perkutan primer (IKPP) merupakan pilihan utama untuk mengembalikan aliran darah dan perfusi pasien yang mengalami Infark Miokard Akut dengan Elevasi Segmen ST (IMA-EST), namun reperfusi ditingkat makrovaskular tidak selalu mengembalikan aliran yang cukup pada tingkat mikrosirkulasi, akibat obstruksi mikrovaskular (OMV). Studi sebelumnya memperlihatkan kadar fibrinogen yang tinggi berperan penting pada mekanisme fenomena *no-reperfusion* setelah tindakan reperfusi yang berhasil pada arteri koroner terkait infark. Studi lain menunjukkan pada kelompok OMV didapatkan struktur fibrin yang padat serta lebih resisten terhadap lisis dan tidak adanya korelasi antara kadar fibrinogen dengan MVO. Bagaimanapun, saat ini data mengenai hubungan fibrinogen dengan OMV masih belum memadai. Studi ini bertujuan untuk menilai asosiasi fibrinogen terhadap kejadian obstruksi mikrovaskular dengan pemeriksaan indeks resistensi mikrovaskular (IRM), yang memiliki korelasi baik dengan standar baku (MRI).

Metode: Sebanyak 55 subjek IMA-EST yang menjalani IKPP dipilih secara konsekutif. Fibrinogen dievaluasi menggunakan metode clauss dan penilaian IMR diambil segera setelah tindakan IKPP.

Hasil: Dari lima puluh lima pasien yang masuk dalam penelitian didapatkan proporsi laki-laki 87,3%, dengan rerata umur pasien adalah $53,1 \pm 8,9$ tahun. Faktor risiko penyakit jantung koroner yang paling besar adalah merokok yaitu 76,36. Semua pasien menjalani IKPP dengan *waktu perfusi* $89,04 \pm 37,114$ menit dan waktu Iskemia $458,69 \pm 170,709$. Nilai rerata IMR $55,2 \pm 47,454$ dengan nilai rerata fibrinogen $350,80 \pm 103,190$. Melalui diagram scattered plot didapatkan kadar fibrinogen memiliki kecenderungan yang terbalik terhadap IMR, dengan kekuatan hubungan yang lemah dan secara statistik tidak bermakna. ($r = -0,137$; $p = 0,319$).

Kesimpulan: Kadar fibrinogen saat admisi tidak memiliki hubungan terhadap IMR pada pasien IMA-EST yang menjalani IKPP.

(J Kardiol Indones. 2014;35:139-46)

Kata Kunci: IMA-EST, Obstruksimikrovaskular, fibrinogen, IMR, IKPP

Alamat Korespondensi

Dr. Jusup Endang Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI, dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta. Jl. S Panman Kav 87, Jakarta 11420. E-mail: htppdoni_f@yahoo.com

Latar Belakang

Penyakit jantung koroner (PJK) masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia meskipun penatalaksanaannya

telah mencapai kemajuan yang sangat pesat. Pada tahun 2002, angka kematian akibat PJK mencapai 7 juta jiwa (12,8% dari seluruh penyebab kematian) di seluruh dunia dan diperkirakan akan meningkat 11 juta jiwa pada tahun 2020.¹ Penyebab kesakitan dan kematian utama PJK adalah akibat oklusi mendadak arteri koroner yang menyebabkan infark miokardium akut dengan elevasi segmen ST (IMA-EST).¹

Berdasarkan rekomendasi ACC/AHA tahun 2012 tentang tatalaksana infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMA-EST), intervensi koroner perkutan primer (IKPP) yang dilakukan segera oleh operator ahli merupakan strategi reperfusi yang superior dibandingkan tindakan reperfusi dengan trombolitik. Hal ini dikarenakan kelebihan IKPP dalam menurunkan mortalitas jangka pendek, reinfark nonfatal, stroke dan kombinasi ketiganya pada pasien IMA-EST.²

Namun, keberhasilan perbaikan aliran koroner (makrovaskuler) setelah mengalami obstruksi tidak selalu menyebabkan reperfusi yang cukup adekuat di tingkat mikrovaskuler. Fenomena tidak ada aliran atau obstruksi mikrovaskuler (OMV) telah diamati dengan seksama secara eksperimen sebaik pengamatan secara klinis.³ Perhitungan dan deteksi OMV secara akurat adalah sangat penting karena OMV secara independen berhubungan dengan remodeling ventrikel dan prognosis pasien.^{4,5}

Namun, penyebab utama fenomena ini tidak sepenuhnya dipahami dan diduga melibatkan mikro-embolisasi distal dengan agregat terdiri dari trombosit, eritrosit, neutrofil, dan fragmen trombus dan pecahan plak, disfungsi endotel, kontraksi sel otot polos vaskuler, dan edema jaringan sekitarnya.⁶

Meade dkk. pertama kali melaporkan hubungan antara para meter hemostatik dan kematian akibat kardiovaskular. Dalam penelitian prospektifnya, mereka menemukan bahwa pada orang yang meninggal karena penyakit jantung koroner memiliki kadar fibrinogen plasma yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang berhasil hidup. Mereka juga menunjukkan bahwa hubungan mortalitas kardiovaskular dengan kadar fibrinogen adalah independen dari faktor risiko penyakit jantung koroner dan lebih kuat dari dibandingkan dengan hubungan kolesterol serum.⁷ Lowe dkk. melaporkan bahwa kadar fibrinogen lebih tinggi pada pasien dengan dua atau tiga arteri koroner stenosis dibandingkan pada mereka dengan arteri stenosis tunggal atau tidak stenosis.⁸ Wilhelmsen dkk. melaporkan adanya efek sinergis dari kadar fibrinogen

dan tekanan darah pada stroke dan menyatakan bahwa fibrinogen plasma yang tinggi merupakan faktor risiko untuk stroke dan infark miokard.⁹ Zalewski dkk melaporkan bahwa pada pasien infark miokard dengan obstruksi mikrovaskular memiliki jaringan fibrin yang lebih padat dan resisten terhadap lisis.¹⁰ Ajjan dkk melaporkan bahwa dengan penambahan rekombinan fibrinogen dalam plasma menyebabkan bekuan darah yang lebih padat serta memperpanjang waktu lisis, mengindikasikan adanya interaksi penting antara struktur jaringan fibrin dan plasma protein, sehingga struktur bekuan menjadi lebih resisten terhadap lisis.¹¹

Mengingat kaskade pembekuan darah yang kompleks, akhirnya mengarah pada pembentukan bekuan fibrin yang didahului oleh *thrombin-mediated fibrinogen* yang mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin dan berhubungan silang dengan aktivasi faktor XIII.¹² Struktur dan fungsi bekuan fibrin dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan, terutama kadar fibrinogen.¹³

Namun belum pernah diteliti hubungan kadar fibrinogen dan indeks resistensi mikrovaskular pada pasien IMA-EST yang dilakukan intervensi perkutan primer. Pada penelitian ini akan dicari hubungan antara kadar fibrinogen dan indeks resistensi mikrovaskular (IRM) pada pasien IMA-EST yang dilakukan intervensi koroner perkutan primer (IKPP).

Metodologi Penelitian

Desain penelitian ini adalah studi potong lintang. Sampel penelitian diambil secara konsekutif. Penelitian dilakukan di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Pusat Jantung Nasional Harapan Kita Jakarta, mulai 15 Oktober 2013–31 Maret 2014. Subyek penelitian adalah pasien dengan IMA-EST awitan kurang dari 12 jam yang akan menjalani IKPP di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta. Kriteria inklusi meliputi pasien yang didiagnosis IMA-EST baru dengan awitan kurang dari 12 jam yang menjalani IKPP, menjalani pemeriksaan hematologi dasar saat masuk UGD, serta usia 18–85 tahun. Kriteria eksklusi meliputi pasien yang pernah mengalami IMA EST sebelumnya, pasien dengan riwayat keganasan, diketahui alergi terhadap heparin, aspirin, clopidogrel, atau GPIIb/IIIa inhibitor, kehamilan, serta menolak ikut penelitian.

Pada pasien yang memenuhi kriteria diatas, dilakukan pengambilan sample darah untuk pemeriksaan hematologi dasar saat masuk UGD. Selanjutnya pemeriksaan kadar fibrinogen dilakukan dengan metode Clauss.

Kemudian, dilakukan analisis statistik untuk menilai hubungan kadar fibrinogen dan nilai indeks resistensi mikrovaskular. Penyajian data dengan mean ± SD atau median (minimal-maksimal) untuk data kontinyu dan proporsi untuk data kategorik. Dilakukan uji korelasi. Batas kemaknaan p<0.05. Analisa data statistik dilakukan dengan menggunakan program SPSS 17.0.

Hasil

Karakteristik Subyek Penelitian

Dari seluruh pasien IMA-EST yang menjalani IKPP selama periode tanggal 15 Oktober 2013 – 31 Maret 2014 di Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita Jakarta, berhasil diambil 160 pasien yang memenuhi criteria penerimaan dan penolakan penelitian.

Tabel 1 Karakteristik Dasar Klinis (n=55)

| KARAKTERISTIK | Nilai |
|---|----------------|
| Umur (mean±SD) | 53,11±8,915 |
| Jenis Kelamin (%) (Laki-Laki) | (48) 87,3% |
| Indeks Massa Tubuh (kg/m ²) (mean±SD) | 25,08±3,84 |
| IRM (mean±SD) | 55,20±47,454 |
| IRM Grup | |
| Rendah (IRM < 32) (%) | 25 (45,5%) |
| Tinggi (IRM > 32) (%) | 30 (54,5%) |
| Fibrinogen (mean±SD) | 350,80±103,190 |
| Skor TIMI (mean±SD) | 3,5±1,38 |
| Faktor risiko PJK | |
| Merokok (%) | (42) 76,36% |
| Diabetes Melitus (%) | (13) 23,7% |
| Hipertensi (%) | (21) 38,2% |
| Dislipidemia (%) | (20) 36,4% |
| Diagnosis IMA-EST | |
| Anterior (%) | (36) 65,45% |
| Inferior (%) | (10) 18,18% |
| Infero-Posterior (%) | (2) 3,6% |
| RV Infark (%) | (4) 7,3% |
| Lateral (%) | (1) 1,8% |

Lima orang dikeluarkan karena data tidak lengkap. Total sampel pada penelitian ini sebanyak 55 pasien. Dari keseluruhan subjek yang dianalisis rerata umurnya 53 tahun dengan proporsi laki-laki 87,3% (48 orang), lebih banyak dari perempuan (12,7%/7 orang). Nilai rerata IRM 55,2 ± 47,454 dengan nilai rerata fibrinogen 350,80 ± 103,190. Faktor risiko penyakit jantung koroner yang paling besar adalah merokok yaitu 76,36 %, serta hipertensi yakni 38,2 % dan pasien yang menderita diabetes sebesar 23,7% seperti yang terlihat pada Tabel 1.

Penelitian ini didapatkan Rerata kadar leukosit sebesar 13484±4230,309, nilai median Hs Trop T sebesar 332, CKMB 80, sedangkan rerata gula darah sewaktu saat kedatangan sebesar 174,53±74,790 dengan rerata kadar kolesterol total 195,89±40,582, seperti yang terlihat pada tabel 2.

Rerata waktu perfusi yang dicapai adalah 89±37.114 menit, sedangkan waktu iskemik 458,69±170,709 menit. Sedangkan arteri koroner terkait infark yang terbanyak adalah LAD 65,45%, diikuti RCA sebanyak 27,27% dan LCx sebanyak 7,28%. Berdasarkan penilaian angiografi tindakan reperfusi sebanyak 3,64% pasien dengan TIMI 3 flow, 9,09% dan 14,54% dengan TIMI 2 dan 1 flow serta 40 pasien (72,73%) dengan TIMI 0 flow, dimana pasca tindakan reperfusi sebanyak 52,72% dan 43,64% mencapai aliran TIMI 3 dan 2 flow, sedangkan 3,64% mencapai aliran TIMI 1. Pada 65,5% pasien dilakukan aspirasi thrombus. Nilai syntax yang tertinggi adalah 26,5, sedangkan yang terendah 4 dengan nilai rerata sebesar 15,24±5,9 seperti yang terlihat pada tabel 3.

Uji Korelasi

Dilakukan uji korelasi fibrinogen terhadap variabel IRM dengan skala kontinus. Pada diagram scattered

Tabel 2. Karakteristik Laboratoris (n=55)

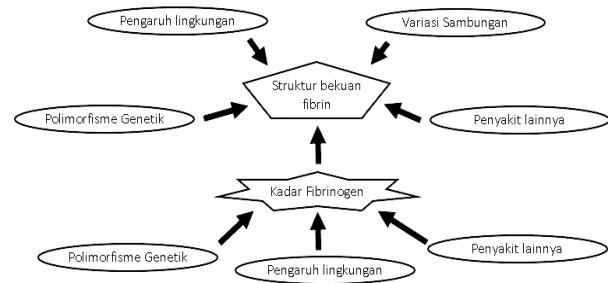
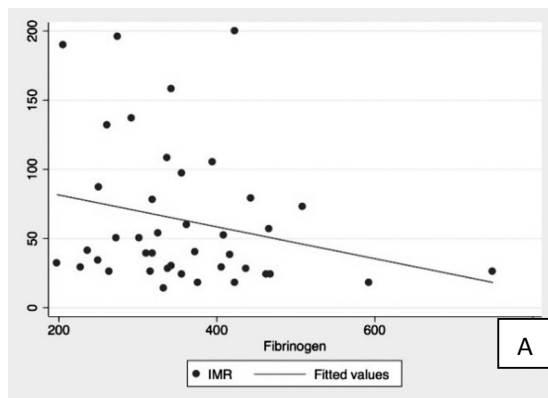
| KARAKTERISTIK | Nilai |
|------------------------------|------------------|
| Leukosit (mean±SD) | 13484,4±4230,309 |
| Hs TropT (Median) | 332 |
| CKMB (Median) | 80 |
| Gula darah sewaktu (mean±SD) | 174,53±74,790 |
| Cholesterol Total (mean±SD) | 195,89±40,582 |
| HDL (mean±SD) | 39,65±7,886 |
| LDL (Median) | 136 |
| Trigliseride (mean±SD) | 140,67±91,824 |
| Cholesterol ratio (mean±SD) | 5,2±1,16 |

Jusup Endang dkk: Asosiasi kadar fibrinogen dengan indeks resistensi mikrovaskular pada penderita infark miokard akut dengan elevasi segmen ST yang menjalani intervensi koroner perkutan primer

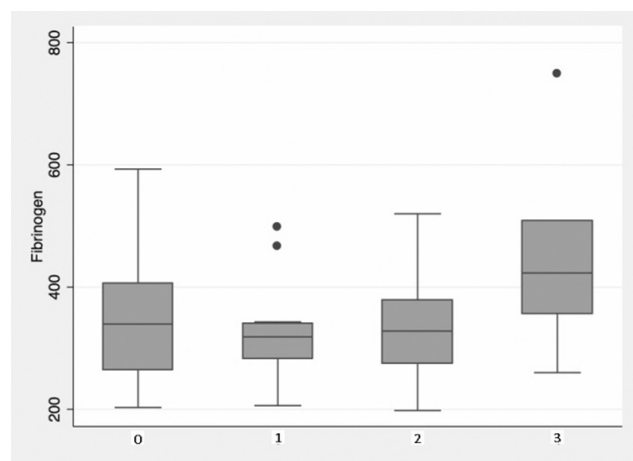
Tabel 3. Karakteristik Angiografi (n=55)

| KARAKTERISTIK | Nilai |
|----------------------------|----------------|
| Onset (menit) (mean±SD) | 369.82±166,439 |
| Waktu Perfusi (mean±SD) | 89.04±37.114 |
| Waktu Iskemia (mean±SD) | 458,69±170,709 |
| Stent Diameter (mean±SD) | 3,07±0,34 |
| Panjang Stent (mean±SD) | 23,04±6,62 |
| Aspirasi Thrombus (%) (Ya) | 36(65.5%) |
| Arteri terkait infark | |
| LAD (%) | 36 (65,45%) |
| RCA (%) | 15 (27,27%) |
| LCx (%) | 4 (7,28%) |
| TIMI flow pre PPCI | |
| 0 (%) | 40 (72,73%) |
| 1 (%) | 8 (14,54%) |
| 2 (%) | 5 (9,09%) |
| 3 (%) | 2 (3,64%) |
| TIMI flow post PPCI | |
| 0 | 0 |
| 1 | 2 (3,64%) |
| 2 | 24 (43,64%) |
| 3 | 29 (52,72%) |
| Syntax score (mean±SD) | 15,24±5,9 |

plot menunjukkan hubungan fibrinogen terhadap nilai IRM, tampak ada kecenderungan kadar fibrinogen tinggi dengan penurunan nilai IRM. (Gambar 1A) Pada uji korelasi pearson didapatkan bahwa kadar fibrinogen tidak memiliki hubungan dengan IRM pada pasien pasien IMA-EST yang mengalami IKPP ($r=0,137$, $p=0,319$). (Gambar 1B)



Gambar 2. Beberapa faktor yang mempengaruhi struktur bekuan fibrin secara in vivo.



Gambar 3 boxplot rerata fibrinogen berbanding onset. Keterangan : 0 = onset 0 - 3jam, 1 = onset >3jam - ≥6jam, 2 = onset >6 - ≥9, 3 = onset >9 jam.

| | | Correlations | |
|------------|---------------------|--------------|-------|
| | | Fibrinogen | IMR |
| Fibrinogen | Pearson Correlation | 1 | -.137 |
| | Sig. (2-tailed) | | .319 |
| | N | 55 | 55 |
| IMR | Pearson Correlation | -.137 | 1 |
| | Sig. (2-tailed) | .319 | |
| | N | 55 | 55 |

Gambar 1. A. Diagram scatterplot pengaruh fibrinogen terhadap IRM; B. Hubungan fibrinogen terhadap IRM dengan analisa Pearson correlation.

Pembahasan

Dari pengambilan data 55 pasien, menunjukkan kadar fibrinogen saat kedatangan memiliki kecenderungan yang terbalik dengan nilai IRM pada pasien IMA-EST yang mengalami IKPP, dengan kekuatan hubungan yang lemah dan secara statistik tidak bermakna ($r = -0,137$; $p = 0,319$).

Hal ini berbeda dengan penelitian sebelum oleh Wasilewski J dkk (2006) menyimpulkan kadar fibrinogen yang tinggi saat kedatangan di IGD menyebabkan fenomena *no-reperfusion* setelah keberhasilan rekanalisasi mekanis pada arteri terkait infark.¹⁴ Namun pada penelitian tersebut OMV dinilai dengan resolusi segmen ST (sensitifitas 70% dan spesifitas 51%)¹⁵ sedangkan pada penelitian ini penilaian OMV dengan menggunakan IRM yang sudah dilaporkan memiliki korelasi yang baik dengan gold standar yaitu *magnetic resonance imaging* (MRI).¹⁶

Kadar fibrinogen tidak terlihat berkorelasi terhadap OMV pada penelitian oleh Zalewski J dkk (2007) yang melaporkan kadar fibrinogen tidak memiliki hubungan dengan kejadian OMV yang dinilai dengan menggunakan ST segmen resolusi, *corrected TIMI Frame Count* (cTFC) dan *TIMI myocardial perfusion grades* (TMPG), namun fibrinogen dan OMV memiliki korelasi terbalik terhadap penurunan nilai permeabilitas bekuan dan kepadatan struktur fibrin pada bekuan.¹⁰ Dan secara *in vitro* dikatakan bahwa dengan pemberian fibrinogen menyebabkan struktur bekuan menjadi lebih padat dan rentan terhadap lisis. Diperkirakan adanya konsumsi fibrinogen hingga terbentuk bekuan fibrin yang padat pada saat IMA-EST yang menyebabkan OMV. Penelitian oleh Zalewski penilaian kadar fibrinogen diambil setelah 3 bulan paska IKPP, berbeda pada penelitian ini dimana kadar fibrinogen diambil saat kedatangan di IGD, serta penilaian obstruksi mikrovaskular dengan menggunakan nilai IRM.

Meade dkk melaporkan hubungan antara parameter hemostatik dan kematian akibat kardiovaskular, ditemukan pada orang yang meninggal karena penyakit jantung koroner memiliki kadar fibrinogen plasma yang tinggi dibandingkan dengan pasien yang berhasil hidup. Mereka juga menunjukkan bahwa ada hubungan mortalitas kardiovaskular dengan kadar fibrinogen adalah independen dari faktor risiko penyakit jantung koroner dan lebih kuat dari dibandingkan dengan hubungan kolesterol serum.⁷ Benderly dkk melaporkan

kadar fibrinogen tinggi menyebabkan mortalitas tinggi pada pasien dengan penyakit jantung koroner dengan penyebab kematian adalah aritmia maligna, pericarditis, miokarditis, kelainan katup, AV blok, gagal jantung serta degenerasi miokard dan kardiomegali.¹⁷

Dari total 55 pasien, terdapat 45 pasien dengan thrombus grade 4 dan 5, didapatkan rerata nilai IRM $61,31 \pm 49,9$ dengan nilai rerata fibrinogen $360,8 \pm 104,92$ dibandingkan dengan nilai rerata IRM pada kelompok dengan thrombus grade < 4 adalah $27,7 \pm 17,6$ dengan nilai rerata fibrinogen $305,8 \pm 85,57$. Disini terlihat bahwa kelompok thrombus grade 4 dan 5 memiliki nilai IRM yang lebih besar secara bermakna ($p = 0,04$). Namun berbeda halnya dengan kadar fibrinogen terlihat tidak bermakna secara statistik ($p=0,12$) pada kelompok dengan thrombus grade rendah dibandingkan dengan kelompok dengan thrombus grade yang tinggi, hal ini diperkirakan adanya konsumsi fibrinogen yang mempengaruhi jumlah fibrinogen dalam plasma. (Tabel 4)

Pada beberapa penelitian secara *in vitro* secara konsisten dikatakan bahwa dengan pemberian fibrinogen struktur bekuan memiliki jaringan fibrin lebih padat dan kaku dimana permeabilitas bekuan menjadi menurun.¹⁸⁻²⁰ hal ini terlihat juga dari penelitian Zalewski J dkk (2007) dikatakan bahwa pada pasien dengan miokardial infark dengan riwayat *no-reflow* memiliki karakteristik jaringan fibrin yang lebih padat serta lebih tahan terhadap lisis. Kamath dan Lip (2003) mengatakan bahwa hubungan alami antara fibrinogen dan atherothrombogenesis masih belum jelas, walaupun studi epidemiologi dan klinis mengesankan bahwa hubungan antara keduanya bersifat sebab akibat, namun belum ada bukti yang jelas untuk hal tersebut.²¹ Standeven dkk (2005) mengatakan bahwa dalam pembentukan suatu bekuan fibrin melibatkan proses yang kompleks dimana hal ini tidak hanya dipengaruhi oleh kadar fibrinogen, namun juga pengaruh lingkungan, kode protein, polimorfisme genetik, variasi sambungan dan modifikasi *post translational* yang meliputi oksidasi dan glikasi (penyakit lain) (gambar 1).²²

Ada juga teori yang mengatakan bahwa terdapat konsumsi fibrinogen dalam setiap proses thrombosis hal ini mempengaruhi kadar fibrinogen dalam plasma seperti halnya *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Menurut Guyton dan Mosseson (2007) juga dikatakan bahwa setelah suatu proses pembekuan darah akan teraktivasi suatu proses fibrinolisis melalui

aktivasi *tissue plasminogen activator* oleh polymer fibrin setelah beberapa hari proses pembekuan darah. Pada penelitian ini terlihat tidak adanya perbedaan bermakna rerata fibrinogen pada onset 0 – 9 jam, sedangkan kadar fibrinogen terlihat meningkat setelah onset lebih atau sama dengan 9 jam. Hal ini peneliti memperkirakan ada perbedaan antara konsumsi fibrinogen dibandingkan pembentukan fibrinogen saat onset 0- < 9 jam pada pasien IMA-EST (Gambar 3).

Pada penelitian ini rerata onset dalam menit adalah $369.82 \pm 166,439$. Nilai rerata IRM untuk onset < 3 jam yaitu $29,55 \pm 12,54$ dan IRM ≥ 3 jam memiliki rerata $60,22 \pm 50,17$ dengan $p = < 0.05$. Diperkirakan kadar fibrinogen dalam kategori rendah pada onset lebih dari 3 jam hingga kurang dari 9 jam disebabkan adanya proses konsumsi fibrinogen. Namun tubuh memiliki kemampuan untuk melakukan regulasi kadar fibrinogen dalam tubuh sehingga dengan ada konsumsi fibrinogen yang lebih, tubuh akan berusaha untuk mensintesa fibrinogen, kemampuan ini terlihat masih belum sesuai antara konsumsi fibrinogen dan sintesa fibrinogen pada onset 3 – 9 jam, kadar fibrinogen belum menunjukkan kadar yang tinggi.²³ Terlihat dari grafik rerata kadar fibrinogen dalam onset 0 – 3 jam tidak berbeda dengan rerata kadar fibrinogen pada onset 4 – 9 jam. Hal inilah yang kemudian diperkirakan oleh peneliti menyebabkan adanya kecenderungan hubungan negatif lemah yang secara statistik tidak bermakna.

Penelitian ini memiliki keterbatasan tidak dilakukannya analisa thrombus setelah dilakukan aspirasi thrombus pada saat IKPP, kadar fibrinogen tidak hanya diperiksa saat serangan IMA-EST namun juga setelah pasien menjalani rawat jalan, sehingga dapat dilihat kadar fibrinogen harian pasien serta adanya faktor-faktor perancu yang tidak dinilai pada penelitian ini seperti pengaruh lingkungan, kode protein, polimorfisme genetik, variasi sambungan dan modifikasi *post translational* yang meliputi oksidasi dan glikasi.

Kesimpulan

Pada penelitian ini kadar fibrinogen saat kedatangan tidak memiliki hubungan terhadap IRM pada pasien pasien IMA-EST yang menjalani IKPP. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan analisa thrombus untuk menilai struktur fibrin yang padat pada bekuan tersebut serta dilakukan pengukuran kadar fibrinogen

pada saat pasien menjalani rawat jalan dan dilakukan kontrol terhadap pengaruh lingkungan, kode protein, polimorfisme genetik, variasi sambungan dan modifikasi *post translational* yang meliputi oksidasi dan glikasi yang hal ini memberikan pengaruh terhadap bekuan fibrin selain faktor fibrinogen.

Daftar Pustaka

1. WHO. World Health Organization. Causes of death: 2008 summary tables. 2011.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:e362-425.
3. Bekkers SCAM, Yazdani SK, Virmani R, Waltenberger J. Microvascular Obstruction. Underlying Pathophysiology and Clinical Diagnosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1649-60.
4. Gerber BL, Rochitte CE, Melin JA, et al. Microvascular obstruction and left ventricular remodeling early after acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2734-41.
5. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:765-72.
6. Michaels AD, Gibson CM, Barron HV. Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: focus on the roles of platelet and inflammatory mediators in the no-reflow phenomenon. *The American journal of cardiology* 2000;85:50B-60B.
7. Meade TW, North WR, Chakrabarti R, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980;1:1050-4.
8. Lowe GD, Drummond MM, Lorimer AR, et al. Relation between extent of coronary artery disease and blood viscosity. *British medical journal* 1980;280:673-4.
9. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *The New England journal of medicine* 1984;311:501-5.
10. Zalewski J, Undas A, Godlewski J, Stepień E, Zmudka K. No-reflow phenomenon after acute myocardial infarction is associated with reduced clot permeability and susceptibility to lysis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2007;27:2258-65.
11. Ajjan R, Lim BC, Standeven KF, et al. Common variation in the C-terminal region of the fibrinogen beta-chain: effects on fibrin structure, fibrinolysis and clot rigidity. *Blood* 2008;111:643-50.

12. Blomback B. Fibrinogen and fibrin--proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis. *Thrombosis research* 1996;83:1-75.
13. Scott EM, Ariens RA, Grant PJ. Genetic and environmental determinants of fibrin structure and function: relevance to clinical disease. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2004;24:1558-66.
14. Wasilewski J, Osadnik T, Polonski L. High baseline fibrinogen concentration as a risk factor of no tissue reperfusion in ST-segment elevation acute myocardial infarction treated with successful primary percutaneous coronary intervention. *Kardiologia polska* 2006;64:967-72; discussion 73-4.
15. McGeoch R, Watkins S, Berry C, et al. The index of micro-circulatory resistance measured acutely predicts the extent and severity of myocardial infarction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovascular interventions* 2010;3:715-22.
16. Sciagra R, Parodi G, Migliorini A, et al. ST-segment analysis to predict infarct size and functional outcome in acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention and adjunctive abciximab therapy. *The American journal of cardiology* 2006;97:48-54.
17. Benderly M, Graff E, Reicher-Reiss H, Behar S, Brunner D, Goldbourt U. Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1996;16:351-6.
18. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2005;3:1894-904.
19. Fatah K, Silveira A, Tornvall P, Karpe F, Blomback M, Hamsten A. Proneness to formation of tight and rigid fibrin gel structures in men with myocardial infarction at a young age. *Thrombosis and haemostasis* 1996;76:535-40.
20. Fatah K, Hamsten A, Blomback B, Blomback M. Fibrin gel network characteristics and coronary heart disease: relations to plasma fibrinogen concentration, acute phase protein, serum lipoproteins and coronary atherosclerosis. *Thrombosis and haemostasis* 1992;68:130-5.
21. Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2003;96:711-29.
22. Standeven KE, Ariens RA, Grant PJ. The molecular physiology and pathology of fibrin structure/function. *Blood reviews* 2005;19:275-88.
23. Harker LA, Slichter SJ. Platelet and fibrinogen consumption in man. *The New England journal of medicine* 1972;287:999-1005.