

Akurasi Fibrinogen dan Hs-CRP sebagai Biomarker pada Sindroma Koroner Akut

The Accuracy of Fibrinogen and Hs-CRP as Acute Coronary Syndrome Biomarker

Ivan Setiawan¹, Viera Wardhani², Djanggan Sargowo³

¹ Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Sidoarjo

² Laboratorium Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang

³ Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang

ABSTRAK

Peran fibrinogen dan Hs-CRP menunjukkan potensinya sebagai biomarker pada sindrom koroner akut. Penelitian ini adalah observasional dengan pendekatan potong lintang yang berlangsung dari bulan Februari sampai dengan Juli 2011. Jumlah subjek untuk tiap kelompok kasus maupun kontrol adalah 76, berusia antara 35 sampai dengan 80 tahun. Kedua kelompok diukur kadar fibrinogen dan Hs-CRP. Cut off masing-masing biomarker diukur dengan Receiver Operating Curve. Akurasi di nilai diukur dengan sensitivitas, spesifitas, rasio kemungkinan, nilai duga positif dan nilai duga negatif, baik secara kombinasi maupun terpisah. Umur rerata pada kedua kelompok 57,5 tahun. Kadar fibrinogen pada kelompok kasus ($5,8 \pm 1,56$ g/L) berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol ($3,78 \pm 1,78$ g/L). Kadar Hs-CRP pada kelompok kasus ($4,04 \pm 1,94$ mg/L) berbeda bermakna dibanding kelompok kontrol ($1,98 \pm 1,25$ mg/L). Kedua biomarker baik secara kombinasi atau terpisah dapat dipakai sebagai alat diagnostik pada sindrom koroner akut. Fibrinogen dan Hs-CRP mempunyai nilai diagnostik terbaik dibanding bila digunakan secara terpisah.

Kata Kunci: Atherosclerosis, biomarker, fibrinogen, Hs-CRP, inflamasi, sindrom koroner akut

ABSTRACT

Fibrinogen and Hs-CRP showed its potency as biomarker in acute coronary syndrome. This is an observational research with a cross sectional method conducted on February to July 2011. Total subject for each case and control group are 76, with the age range of 35 – 80 years old. Both of group were measured its fibrinogen and Hs-CRP level. Each biomarker cut off measured with Receiver Operating Curve. The accuracy measured with sensitivity, specificity, probability ratio, positive predictive value and negative predictive value, both combined and separated. The age average of the both subject is 57,5 years old. Fibrinogen level of case group ($5,8 \pm 1,56$ g/L) significantly different compared to control group ($3,78 \pm 1,78$ g/L). Hs-CRP level of case group ($4,04 \pm 1,94$ mg/L) significantly different compared to control group ($1,98 \pm 1,25$ mg/L). Both biomarkers, combined or separated, can be used as diagnostic tool for acute coronary syndrome. Fibrinogen and Hs-CRP together has the best diagnostic value compared to separate.

Keywords: Atherosclerosis, biomarker, fibrinogen, Hs-CRP, inflammation, acute coronary syndrome

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. 26, No. 4, Agustus 2011; Korespondensi: Ivan Setiawan. Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Sidoarjo, Jl. Mojopahit No. 667 Sidoarjo (031)8961649. Email: ivansetiawan_2006@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

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 yang diperkirakan mengalami serangan infark miokardium setiap tahun. Penyakit jantung koroner juga merupakan penyebab kematian utama (20%) penduduk Amerika. Pada survei kesehatan rumah tangga (SKRT) tahun 1992, kematian akibat penyakit kardiovaskuler menempati urutan pertama (16%) untuk umur di atas 40 tahun. Survei serupa pada tahun 1995 di Pulau Jawa dan Pulau Bali didapatkan kematian akibat penyakit kardiovaskuler tetap menempati urutan pertama dan persentasenya semakin meningkat (25%) dibandingkan dengan SKRT tahun 1992. Penyakit jantung koroner selalu menempati urutan pertama diantara jenis penyakit jantung lainnya, dan angka kesakitannya berkisar antara 30% sampai 36,1% (1).

Tingginya morbiditas dan mortalitas infark miokard akut (IMA) menuntut perlunya diagnosa yang lebih dini sehingga mempercepat penanganan dan mencegah kematian. Infark miokard akut merupakan salah satu manifestasi dari Sindroma Koronaria Akut (*Acute Coronary Syndrome/ACS*). Sindroma koronaria akut (SKA) merupakan keadaan darurat jantung dengan manifestasi klinis rasa tidak enak di dada atau gejala lain sebagai akibat iskemia miokardium. Sindroma koronaria akut terdiri dari angina pektoris tidak stabil dan infark miokard akut (IMA) yang terdiri dari ST elevasi miokard infark (STEMI) dan non ST elevasi miokard infark (NSTEMI).

Hingga saat ini diagnosa 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 *creatine kinase muscle-brain type (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 (2).

Penyebab utama PJK adalah aterosklerosis, yang merupakan proses multifaktor. Aterosklerosis adalah suatu proses yang mendasari terbentuknya penyempitan pembuluh darah setempat oleh plak aterosklerotik, yang mengakibatkan terhambatnya aliran darah. Proses tersebut menyebabkan gangguan pengangkutan oksigen serta hasil metabolisme ke otot jantung dengan akibat terjadinya iskemia miokard. Bila plak aterosklerotik (ateroma) ini menyebabkan penyempitan lebih dari 70%, aliran darah akan terganggu dan menimbulkan manifestasi klinis angina pektoris (3).

Aterosklerosis pada dasarnya merupakan gabungan tiga komponen penting yaitu: ateroma, sklerosis yang merupakan ekspansi jaringan fibrosa dan inflamasi yang melibatkan aktifitas monosit atau makrofag, limfosit T dan sel mast. Adanya komponen inflamasi pada proses aterosklerosis ini mendorong pemikiran baru tentang PJK. Sebelumnya penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyakit degeneratif yang mau tidak mau akan terjadi

dengan sendirinya dengan meningkatnya umur. Dengan pemahaman tersebut PJK juga merupakan penyakit inflamasi (*low grade chronic inflammatory disease*) yang dipengaruhi oleh kadar fibrinogen dan *High Sensivity C-Reactive Protein* (Hs-CRP) (4). Sindroma koronaria akut merupakan gejala akut dari PJK. Beberapa faktor lokal penyebab SKA adalah gangguan aliran darah, kerusakan pembuluh darah, diameter pembuluh darah, struktur dinding arteri, stenosis arteri, peningkatan faktor-faktor protrombotik dimana salah satunya adalah CRP dan fibrinogen.

Fibrinogen dan CRP merupakan salah satu biomarker yang berperan sebagai protein fase akut. Fibrinogen berperan dalam proses koagulasi, viskositas darah dan agregasi trombosit sedangkan CRP berperan pada proses inflamasi. Banyak penelitian yang meneliti tentang fibrinogen dan Hs-CRP sebagai biomarker dini dan prognosa terhadap PJK (5), sedangkan di Indonesia sangat jarang dilakukan penelitian tentang hal ini. Penggunaan Fibrinogen dan CRP sebagai biomarker semakin umum dipakai dengan dikembangkannya tes yang terjangkau dan tinggi sensitifitasnya. 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 Saiful Anwar Malang, pemeriksaan fibrinogen dan Hs-CRP pada penderita SKA belum menjadi prosedur. Disisi lain pemeriksaan enzim jantung yang lazim dilakukan lebih menggambarkan telah terjadi kerusakan otot-otot jantung (6). Beberapa penelitian menyelidiki tentang peran *inflammatory marker* pada diagnosa SKA seperti angina tidak stabil dan infark miokard akut (7). Peran fibrinogen dan Hs-CRP dalam proses inflamasi menunjukkan potensi fibrinogen dan Hs-CRP sebagai biomarker dini SKA bila dibandingkan biomarker yang sudah ada. Dalam penelitian ini dikaji fibrinogen dan Hs-CRP sebagai biomarker dini SKA.

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* untuk mengkaji nilai diagnostik fibrinogen dibanding Troponin I dalam menetapkan diagnosis SKA. Uji diagnostik dan pengambilan data dilakukan secara potong lintang pada kelompok kasus dan kontrol.

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien yang datang ke Instalasi Gawat darurat (IGD) RSSA Malang dengan populasi terjangkau pasien pada bulan Januari sampai dengan Juni 2011. Estimasi jumlah sampel penelitian dihitung dari menggunakan rumus penghitungan besar sampel untuk setiap kelompok kasus dan kontrol, dengan OR diperkirakan 2, nilai kemaknaan sebesar $\alpha=0,05$, dan power 80% $\beta=0,20$ sehingga diperoleh jumlah kasus dan kontrol masing-masing sebanyak 76 orang.

Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* sampai diperoleh jumlah yang diinginkan dengan kriteria inklusi untuk kasus: keluhan dada yang tipikal/khas dan enzim jantung yang positif, EKG menunjukkan gambaran STEMI, dan mempunyai faktor risiko klasik SKA. Diagnosa SKA ditetapkan positif bila dua dari tiga kriteria (nyeri dada akut, EKG dan enzim jantung) terpenuhi. Pasien dikeluarkan dari kelompok kasus jika ditemukan infeksi berat, gangguan fungsi hati, keganasan

dan Troponin I negatif. Kelompok kontrol didapatkan dari orang sehat, pasien sakit ringan di IGD yang tidak memenuhi kriteria SKA secara klinis maupun pemeriksaan laboratoris.

Fibrinogen yang diperiksa diambil dari plasma berasal dari darah vena pasien yang disimpan dalam tabung yang sebelumnya diberi natrium sitrat dan kemudian dilakukan pemisahan fibrinogen dari faktor-faktor darah yang lain melalui alat dan reagen yang sensitif terhadap fibrinogen dan dinyatakan dalam g/L yang dilakukan secara ELISA sehingga datanya mempunyai skala rasio. Kadar Hs-CRP dalam penelitian ini menunjukkan jumlah CRP dalam darah yang dinyatakan dalam mg/L, dan pemeriksaannya dilakukan secara ELISA sehingga datanya mempunyai skala rasio.

Analisis data dilakukan secara deskriptif untuk menggambarkan karakteristik kelompok kasus dan kontrol serta gambaran faktor risiko klasik dan karakteristik klinis. Perbedaan kadar fibrinogen dan Hs-CRP pada kedua kelompok diuji dengan uji *t independent*. Untuk mengetahui kadar biomarker yang paling tepat terhadap terjadinya SKA terlebih dahulu ditetapkan *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 ROC (*receiver operating curve*). Selanjutnya dilakukan perhitungan *sensitivity*, *specificity*, *likelihood ratio* dan *predictive value* dengan menggunakan fibrinogen dan Hs-CRP secara terpisah maupun kombinasi keduanya.

HASIL

Gambaran Faktor Risiko Klasik

Faktor risiko yang diamati pada penelitian ini adalah riwayat hipertensi, merokok, diabetes mellitus, dislipidemia dan adanya keluarga yang menderita SKA serta orang sehat. Hasil menunjukkan bahwa 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. Kebiasaan merokok dan riwayat penyakit SKA pada keluarga, juga ditemukan lebih banyak pada kelompok dengan SKA dibandingkan tanpa SKA, meskipun perbedaan tersebut tidak signifikan ($p>0,05$).

Tabel 1. Karakteristik faktor risiko klasik pada kelompok kasus dan kontrol

Faktor Risiko	Kontrol (n, %)	Kasus (n, %)	P
1. Merokok	27 35,5 %	35 46,1%	0,248
2. DM	11 14,5%	28 36,8%	0,003*
3. Hipertensi	11 14,5%	37 48,7%	0,000*
4. Riwayat SKA Keluarga	0 0%	4 5,3%	0,120
5. Usia	50,04 ± 8,77	59,46 ± 11,74	0,000*

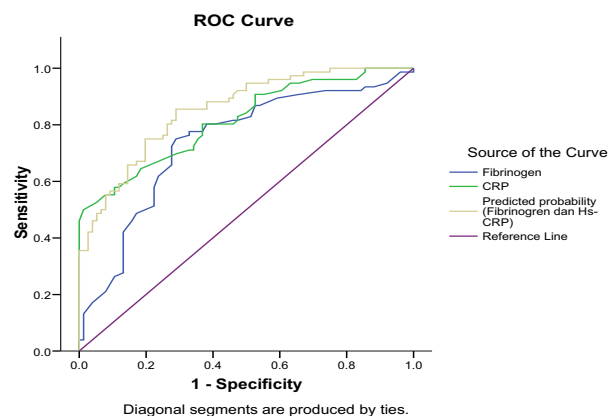
Perbedaan Kadar Fibrinogen dan Hs-CRP antara Kelompok SKA dan Non SKA

Berdasarkan rata-rata secara deskriptif menunjukkan terdapat perbedaan kadar fibrinogen dan Hs-CRP, antara

kelompok yang SKA dan kelompok non SKA. Untuk mengetahui adanya perbedaan tersebut, maka perlu dilakukan pengujian secara statistik dengan menggunakan uji *t* yang tidak berpasangan (*independent sampel t test*). Hasil menunjukkan kadar fibrinogen pada kelompok non SKA (rata-rata=3,78; SD±1,38) lebih rendah secara signifikan ($p<0,001$) dibandingkan kelompok SKA (rata-rata=5,08; SD±1,56). Kadar Hs-CRP pada kelompok non SKA (rata-rata= 1,98; SD±1,25) juga lebih rendah secara signifikan ($p<0,001$) dibandingkan kelompok SKA (rata-rata= 4,04 ;SD±1,94).

Penentuan Nilai Ambang (cut off point) dengan Receiver Operating Curve

Penggunaan biomarker dengan skala kontinu sebagai alat diagnostik sangat dipengaruhi nilai ambang yang digunakan untuk membedakan orang sakit dan normal. Pada penelitian ini nilai ambang biomarker Hs-CRP dan fibrinogen ditetapkan dengan menggunakan analisis *Receiver Operating Curve* (ROC). Analisis ROC menggambarkan grafik sensitivitas pada sumbu y dan 1-spesivitas (*false negative*) pada sumbu x pada berbagai nilai ambang. Suatu alat diagnostik dianggap sempurna jika kurva mendekati garis sumbu vertikal dan horisontal atas, yang menggambarkan sensitivitas tinggi dan *false negative* (*1-specificity*) yang rendah atau spesivitas tinggi.



Gambar 1. ROC Hs-CRP dan fibrinogen

Berdasarkan kurva ROC menunjukkan bahwa fibrinogen dan Hs-CRP mempunyai nilai diagnostik yang baik, karena kurva jauh dari garis 50% dan mendekati 100%. Nilai *area under curve* (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 $p=0,000$). Oleh karena nilai $p<0,05$, maka dapat diartikan bahwa nilai AUC untuk fibrinogen dan untuk Hs-CRP sebagai biomarker SKA berbeda bermakna dengan nilai AUC 50%. Secara statistik, nilai AUC sebesar 73,8% untuk fibrinogen tergolong cukup kuat, dan 81,5% untuk Hs-CRP tergolong kuat. 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 digunakan sebagai biomarker SKA pada 100 orang pasien, maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 74 orang pasien. Demikian pula pada 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. Untuk kombinasi antara fibrinogen dengan Hs-CRP menunjukkan nilai AUC sebesar 85,4% (95% CI 79,6-91,2%) dan tergolong kuat. Artinya apabila kombinasi antara fibrinogen dengan Hs-CRP digunakan sebagai biomarker SKA pada 100 orang pasien, maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 86 orang pasien.

Berdasarkan grafik ROC (Gambar 1) menunjukkan bahwa ke-3 biomarker memiliki nilai diagnosis yang hampir sama (ketiga garis berimpit). Disamping grafik, analisis ROC juga menghasilkan tabel yang menunjukkan nilai sensitivitas dan 1-spesifisitas pada berbagai nilai ambang (*cut off*). Untuk memudahkan tabel diubah menjadi tabel sensitifitas dan spesifisitas (Tabel 2).

Tabel 2. Sensitifitas dan spesifisitas Hs-CRP dan fibrinogen pada berbagai nilai ambang

Biomarker	Nilai Ambang	Sensitivity	Specificity
Fibrinogen (g/L)	4,05	76,32%	67,11%
	4,15	75,00%	71,05%
	4,25*	72,37%	72,37%
	4,35	68,42%	72,37%
	4,45	67,11%	72,37%
HS- CRP (mg/L)	2,55	72,37%	65,79%
	2,7	71,05%	65,79%
	2,9	71,05%	67,11%
	3,05*	69,74%	71,05%
	3,15	68,42%	73,68%
	3,25	64,47%	81,58%
	3,35	61,84%	82,89%
	3,45	59,21%	86,84%
	3,55	57,89%	88,16%
	Kombinasi	0,42	78,95%
0,42		77,63%	73,68%
0,43		76,32%	73,68%
0,44		76,32%	75,00%
0,452*		75,00%	75,00%
0,46		75,00%	76,32%
0,46		75,00%	77,63%
0,47		75,00%	78,95%
0,48	75,00%	80,26%	

Penentuan titik ambang yang optimal tergantung pada tujuan alat diagnostik. Apabila alat lebih ditekankan sebagai skrining atau penapisan maka dipentingkan nilai sensitivitas yang tinggi, sedangkan untuk diagnostik pasti spesifisitas lebih diutamakan. Pada penelitian ini kedua biomarker dimaksudkan sebagai alat diagnostik sehingga ditetapkan nilai ambang 3,05 untuk Hs-CRP dan 4,25 untuk fibrinogen karena pada nilai ambang tersebut didapatkan nilai yang optimum untuk sensitivitas dan spesifisitas. Adapun untuk kombinasi antara Fibrinogen dengan Hs-CRP ditetapkan nilai ambang 0.452, karena

pada nilai ambang tersebut didapatkan nilai yang optimum untuk sensitivitas dan spesifisitas (warna merah Tabel 2).

Hasil Uji Diagnostik

Analisis akurasi nilai diagnostik kedua biomarker dilakukan perhitungan nilai *sensitivity*, *specificity*, *likelihood ratio* dan *predictive value* dengan menggunakan HsCRP, fibrinogen secara terpisah maupun gabungan keduanya. Nilai ambang yang dipakai dalam uji diagnostik tersebut adalah 3,05 untuk Hs-CRP, 4,25 untuk fibrinogen, untuk kombinasi antara fibrinogen dengan Hs-CRP ditetapkan nilai ambang 0,45.

Tabel 3. Distribusi kadar Hs-CRP dan fibrinogen pada beberapa nilai ambang pada kelompok kasus dan kontrol

Marker	Non SKA	SKA
Hs-CRP < 3,05 mg/L	72 (100%)	55 (6,3%)
Hs-CRP ≥ 3,05 mg/L	0 (0%)	75 (93,8%)
Fibrinogen < 4,25 g/L	55 (72,4%)	21 (27,6%)
Fibrinogen ≥ 4,25 g/L	21 (27,6%)	55 (72,4%)
Hs-CRP dan Fibrinogen < 0,425	57 (75,0%)	19 (25,0%)
Hs-CRP dan Fibrinogen ≥ 0,425	19 (25,0%)	57(75,0%)

Hasil analisis akurasi menunjukkan bahwa Hs-CRP bersama-sama dengan fibrinogen memiliki sensitifitas paling besar yaitu 75,0% dibandingkan dengan bila keduanya terpisah. Data menunjukkan fibrinogen memiliki sensitifitas lebih besar dibandingkan dengan Hs-CRP masing-masing sebesar 72,37% dan 71,05%. Demikian pula dengan hasil uji spesifisitas, menunjukkan bahwa marker dengan fibrinogen memiliki nilai spesifisitas 72,37%, yang disusul secara berurutan oleh Hs-CRP sebesar 69,74%, dan kombinasi kedua marker tersebut memiliki spesifitas paling besar yaitu 75,0%. Sedangkan rasio kemungkinan (LR) subjek yang mengalami SKA akan mendapatkan hasil uji diagnostik positif dengan menggunakan kedua marker tersebut secara berurutan paling besar dimiliki oleh gabungan kedua marker yaitu sebesar 3,0 disusul oleh fibrinogen secara sebesar 2,62, Hs-CRP sebesar 2,35. Nilai duga negatif (NPV) yaitu besarnya kemungkinan subjek tidak mengalami SKA bila hasil uji diagnostiknya negatif secara berurutan dari yang terbesar adalah kombinasi kedua marker yaitu sebesar 75,0%, diikuti oleh fibrinogen sebesar 72,37% dan Hs-CRP sebesar 70,67%.

Tabel 4. Hasil uji diagnostik

Biomarker	Sensitivitas %	Spesifisitas %	LR	PPV %	NPV %
Hs-CRP	71,05	69,74	2,35	70,13	70,67
Fibrinogen	72,37	72,37	2,62	72,37	72,37
<i>Predicted probability</i> Kombinasi antara Fibrinogen dan Hs CRP	75,0	75,0	3,0	75,0	75,0

LR : Likelihood Ratio
PPV : Positive Predictive Value
NPV : Negative Predictive Value

DISKUSI

Gambaran Faktor Risiko Sindroma Koroner Akut

Kejadian SKA makin sering didapatkan dengan makin bertambahnya umur. Sindroma koroner akut pada umumnya sering ditemukan pada umur 40-70 tahun, di Swedia ditemukan antara umur 50-70 tahun, sedangkan di Britania umur antara 31-70 tahun. Pada penelitian ini usia sampel antara 35-80 tahun, dengan rerata 50,52 tahun. Didapatkan rata-rata usia yang berbeda antara kelompok kasus dan kontrol. Pada kelompok kasus rata-rata umur adalah 50 tahun sedangkan pada kelompok kontrol rata-rata umur adalah 52 tahun.

Faktor risiko SKA dibedakan atas faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi seperti umur, jenis kelamin, riwayat keluarga mendapat SKA dini, dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi, seperti DM, hipertensi, hiperkolesterolemia atau dislipidemia, merokok, dan kegemukan. Pada penelitian ini gambaran profil fibrinogen dan Hs-CRP didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kasus dan kelompok kontrol, hal ini dapat menjelaskan bahwa kejadian SKA sebagian besar disertai dengan peningkatan kadar fibrinogen dan Hs-CRP yang signifikan. Hampir semua karakteristik klinis pada kedua kelompok dalam penelitian ini memiliki perbedaan yang cukup bermakna, kecuali pada tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik, hal ini bisa dikarenakan meskipun pasien SKA yang datang mempunyai riwayat hipertensi akan tetapi pada waktu pemeriksaan tekanan darah pasien dalam batas normal dimana dimungkinkan pasien sedang menjalani pengobatan hipertensi.

Dari beberapa karakteristik faktor risiko klasik yang diteliti hanya riwayat merokok, yang didapatkan lebih banyak pada kelompok kasus disamping faktor risiko klasik yang lain seperti diabetes, hipertensi dan riwayat keluarga mempunyai perbedaan yang cukup bermakna antara kedua kelompok tersebut. Hal ini menandakan bahwa merokok sebagai salah satu faktor risiko klasik terjadinya SKA, saat ini telah menjadi suatu pola atau kebiasaan dalam kehidupan suatu masyarakat pada umumnya, disamping diabetes dan hipertensi.

Telah dibuktikan bahwa merokok berhubungan dengan rusaknya endotel. Selain itu rokok berhubungan dengan peningkatan kadar fibrinogen dan CRP. Pada penelitian ini kadar fibrinogen dan Hs-CRP lebih tinggi pada kelompok perokok, sedangkan yang tidak merokok titernya lebih rendah. Ini menggambarkan bahwa fungsi endotel individu yang tidak merokok lebih baik daripada yang merokok. Ini menunjukkan bahwa merokok dapat meningkatkan respon inflamasi. Pada penelitian *Monitoring Trends and Determinant in Cardiovascular Disease (MONICA)* didapatkan kadar CRP 2 kali lebih tinggi pada kelompok yang merokok dibanding yang tidak merokok (8).

Peningkatan marker inflamasi mencerminkan adanya respon fase akut. Penelitian epidemiologi menunjukkan kadar beberapa marker inflamasi dalam plasma meningkat beberapa tahun sebelum timbulnya manifestasi SKA (7). 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 petanda aktifitas

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 trombotik melalui aktivasi komplemen, CRP juga terikat secara langsung pada monosit dan merangsang ekspresi *tissue factor* pada permukaan monosit (9).

Kadar fibrinogen dan CRP juga berkorelasi dengan beberapa faktor risiko klasik lainnya seperti obesitas, rokok, tekanan darah, HDL, trigliserida, gula darah puasa. Individu sehat yang memiliki paling kurang salah satu orang tua menderita IMA atau SKA mempunyai kadar CRP yang tinggi dibanding dengan yang tanpa ada riwayat keluarga menderita IMA. Didapatkan nilai Hs-CRP pada kelompok kasus ($4,04 \pm 1,94$ mg/L) lebih tinggi secara signifikan ($p=0,00$) dibanding pada kelompok kontrol ($1,946 \pm 1,25$ mg/L). Nilai rata-rata fibrinogen pada kelompok kontrol ($3,78 \pm 1,38$ g/L) lebih rendah daripada kelompok kasus ($5,08 \pm 1,56$ g/L). Kelompok kasus pada penelitian ini sebagian besar memiliki faktor risiko klasik lebih dari satu (multipel), dibandingkan pada kelompok kontrol. Kadar fibrinogen dan CRP berkorelasi dengan kejadian IMA dan risiko SKA fatal pada individu dengan angina pectoris yang menyandang faktor risiko klasik multipel. Pada penelitian ini didapatkan kadar fibrinogen dan CRP yang lebih tinggi pada kelompok yang mempunyai faktor risiko klasik multipel dibanding dengan yang hanya memiliki satu faktor risiko klasik.

Fibrinogen dan High Sensitivity-CRP sebagai Biomarker Sindroma Koroner Akut

Fibrinogen dan CRP merupakan protein fase akut yang merupakan petanda 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 pectoris stabil dan tidak stabil telah dibuktikan bahwa fibrinogen dan CRP dapat merupakan prediktor terjadinya IMA dan kematian akibat penyakit jantung dikemudian hari.

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.

Proses inflamasi yang melibatkan aktivasi makrofag, sel T limfosit, proteinase, dan sitokin, menyokong terjadinya ruptur plak serta trombotik 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. Oleh karena itu, adanya leukositosis dan peningkatan kadar CRP merupakan petanda inflamasi pada kejadian koroner akut (IMA) dan mempunyai nilai prognostik. Pada 15% pasien IMA didapatkan kenaikan CRP meskipun troponin-T negatif. Haidari dan kawan-kawan meneliti hubungan antara serum CRP dengan penyakit jantung koroner (PJK) secara angiografi terhadap 450 individu. 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 (10).

Melalui penelitian 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 yang dilakukan pada 49 pasien SKA yang datang dengan angina tidak stabil dan setelah diperiksa menunjukkan nilai troponin I yang positif dibandingkan dengan pasien angina yang stabil dengan nilai troponin I negatif ($3,87 \pm 1,2$ vs $3,26 \pm 0,65$, $p=0,002$) dan menemukan korelasi yang signifikan antara fibrinogen dan troponin I pada pasien angina tidak stabil.

Pada hasil analisis uji diagnostik tampak bahwa kombinasi kedua marker yaitu Hs-CRP bersama-sama dengan fibrinogen memiliki nilai sensitifitas dan spesifitas yang besar jika digabungkan. Ternyata dari hasil uji diagnostik tersebut membuktikan bahwa fibrinogen dan Hs-CRP merupakan faktor yang berhubungan secara sinergis terhadap patofisiologis terjadinya SKA meskipun sangat berperan penting yaitu Hs-CRP melalui fase inflamasi yang menyebabkan plak menjadi tidak stabil dan Hs-CRP juga berkorelasi dengan rasio TK/HDL dimana jika keduanya digabung mempunyai spesifitas dan sensitifitas yang lebih tinggi dibanding jika secara terpisah (7). Fibrinogen berperan terhadap terjadinya SKA setelah plak terlepas dari pembuluh darah koroner yang mengakibatkan terbentuknya benang-benang fibrin setelah sebelumnya terjadi proses inflamasi pada endotel dan kemudian terjadi aktivasi fibrinogen yang kemudian akan berikatan dengan platelet yang akan membentuk trombus sehingga menyebabkan terjadinya SKA.

Implikasi Hasil Penelitian

Pemeriksaan kombinasi kedua biomarker fibrinogen dan Hs-CRP dapat dipakai untuk menentukan diagnosis dan prognosis SKA, dikarenakan fibrinogen dan CRP berperan secara langsung terhadap terjadinya SKA meskipun melalui mekanisme yang berbeda dan untuk saat ini dengan mengetahui berapa kadar Hs-CRP dan fibrinogen pada pasien SKA sehingga dapat membantu dilakukan pengobatan lebih dini terhadap pasien-pasien SKA.

Laporan penelitian menunjukkan, di tahap sangat awal aterosklerosis, lipid akan meningkatkan lapisan lemak. Deposit lemak ini akan mengundang makrofag yang merupakan salah satu penanda inflamasi, penelitian juga mengaitkan proses aterosklerosis dengan inflamasi dan apoptosis. Kematian sel endotel ternyata bisa dihambat dengan pemberian statin. Statin juga meningkatkan sel-sel progenitor endotel yang berperan penting dalam pemulihan jaringan vaskular, terutama pada jaringan iskemik. Penelitian menunjukkan atorvastatin 80 mg terbukti menurunkan sitokin yang pro-inflamasi. Hal ini ditunjukkan dengan penurunan MIP-1 dan IL-8 pada 30 pasien arteri koroner yang diteliti. Jadi hal ini menunjukkan adanya hubungan antara CRP dengan deposit lemak dimana jika kita mengetahui adanya kadar CRP yang tinggi pada pasien dengan SKA dapat diberikan juga terapi golongan statin guna menurunkan kadar CRP yang tinggi sehingga mencegah kerusakan sel endotel lebih lanjut dan mengurangi komplikasi dari SKA.

Jika diketahui kadar fibrinogen pada pasien SKA maka dapat diberikan terapi dengan *unfractionated heparin* (UFH) atau *low molekular weigh heparin* (LMWH) dan dapat

pula d tambahkan golongan *Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor* selain terapi yang biasa diberikan seperti aspirin terutama jika didapatkan kadar fibrinogen yang tinggi. Terapi dengan glikoprotein IIb/IIIa reseptor inhibitor banyak diselidiki pada saat ini merupakan golongan penghambat trombotik yang lebih poten daripada aspirin. Gp IIb/IIIa reseptor antagonis bekerja memblokir pertautan fibrinogen dengan reseptor- reseptor Gp IIb/IIIa pada membran sel sehingga mencegah agregasi trombotik yang disebabkan oleh berbagai agonis (3).

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitor ini terbukti menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien dengan UAP/NSTEMI. Reseptor glikoprotein IIb/IIIa yang diaktivasi akan berikatan dengan fibrinogen dan membentuk rantai dengan trombotik yang diaktivasi dan dengan demikian terjadilah trombus. Obat ini perlu diberikan pada NSTEMI SKA dengan risiko tinggi, terutama hubungannya dengan *percutaneous coronaria intervention (PCI)*. Pada STEMI, bila diberikan bersama trombolitik akan meningkatkan efek reperfusi (studi GUSTO V dan ASSENT-3). GUSTO V membandingkan *Retepase* dengan *Retepase* dan *Abciximab* (GPIIb/IIIa-I) pada IMA, sedangkan ASSENT-3 membandingkan antara Tenecteplase kombinasi dengan *Enoxaparin* atau *Abciximab* dengan *Tenecteplase* kombinasi UFH pada IMA, yang menunjukkan tak ada perbedaan pada mortalitas. Ada 3 perparat, yaitu *Abciximab*, *Tirofiban*, dan *Eptifibatide* yang diberikan secara intravena. Ada juga secara peroral, yakni *Orbofiban*, *Sibrafiban*, dan *Ximilofiban*. GPIIb/IIIa-I secara intravena jelas menurunkan kejadian koroner dengan segera, namun pemberian peroral jangka lama tidak menguntungkan, bahkan dapat meningkatkan mortalitas (11).

Banyak penelitian besar telah dilakukan, baik GPIIb/IIIa-I sendiri maupun kombinasi dengan Aspirin, Heparin, maupun pada saat tindakan angioplasti dengan hasil cukup baik. Tetap perlu diamati komplikasi perdarahan yang timbul dengan menghitung jumlah platelet (trombotopenia) meskipun ditemukan tidak serius. Dasgupta *et al* meneliti efek trombotopenia yang terjadi pada *Abciximab* tetapi tidak terjadi pada *Eptifibatide* atau *Tirofiban* dengan sebab yang belum jelas. Diduga karena *Abciximab* menyebabkan respons antibodi yang merangsang kombinasi platelet meningkat dan menyokong terjadinya trombotopenia (12).

Diharapkan penambahan pemeriksaan Fibrinogen dan Hs-CRP dapat memberikan nilai tambah untuk identifikasi penderita yang memiliki risiko terhadap SKA, meskipun saat ini masih didapatkan harga yang mahal untuk pemeriksaannya dan ketersediaan alat yang kurang dimana ke depan diharapkan dapat dipakai sebagai biomarker yang rutin di samping biomarker yang ada saat ini untuk diagnosis SKA.

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa 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 spesifitas dan sensitivitas yang lebih rendah. Prinsip suatu SKA adalah "save the muscle". Jika kita menemukan seorang dengan keluhan nyeri dada yang tipikal atau unstable angina dengan nilai Hs-CRP dan Fibrinogen yang tinggi maka sebelum terjadi kematian otot jantung (didapatkan nilai troponin I yang positif) maka

kita dapat memberikan terapi untuk mencegah inflamasi koroner dan aterosklerosis lanjut dengan nitrat dan anti

platelet, statin serta golongan *Glycoprotein* IIb/IIIa inhibitor disamping tetap dilakukan observasi pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Budiarto LR dan Sarimawan. *Survey Kesehatan Rumah Tangga Tahun 1992: Pola Kematian*. Jakarta: Badan Litbang Kesehatan; 1992.
2. Ooi S and Manning P. *Guide to the Essentials in Emergency Medicine*. Singapore: McGraw-Hill Education (Asia); 2004; 81-86.
3. Soenarto AA. *Intervensi Multifaktorial pada Proses Aterosklerosis*. Jurnal Kardiologi Indonesia. 1998; 4: 186-194.
4. Gabay C and Kushner I. *Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation*. The New England Journal of Medicine. 1999; 340(6): 448-454.
5. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, and Walentin L. *Prognostic Influence of Increase Fibrinogen and C-reactive Protein Levels in Unstable Coronary Artery Disease*. Circulation. 1997; 96(12): 4204-4210.
6. Tintinalli J, Stapczynski J, John Ma O, Cline D, Cydulka R, and Meckler G. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 6th edition. New York: McGraw-Hill Companies Inc.; 2004; 343-358.
7. Ridker P, Hennekens C, Buring J, Rifai N. *C-Reactive protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women*. The New England Journal of Medicine. 2000; 342(12): 836-843.
8. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. *C-Reactive Protein a Sensitivity Marker of Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Health Middle Age Result From the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study ; 1984 to 1992*. Circulation. 1999; 99(2): 237-242.
9. Lind L. *Circulating Markers of Inflammation and Atherosclerosis*. Atherosclerosis. 2003; 169(2): 203-214.
10. Haidari M, Javadi E, Sadeghi B, Hajilooi M, and Ghanbili J. *Evaluation of C-Reactive Protein, a Sensitive Marker of Inflammation, as a Risk Factor for Stable Coronary Artery Diseases*. Clinical Biochemistry. 2001; 34(4): 309-315.
11. Littrell KA and Kern KB. *Acute Ischemic Syndromes. Adjunctive Therapy*. Cardiology Clinics. 2002; 20(1): 159-175.
12. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, and Menapace FJ. *Thrombocytopenia Complicating Treatment with Intravenous Glycoprotein IIb/IIIa Receptors Inhibitors: A Pooled Analysis*. American Heart Journal. 2000; 140(2): 206-211.