

**Peranan *High Sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP)  
pada Penyakit Jantung Koroner**

Diajukan oleh:

Agnes R Indrati

Dept. Patologi Klinik, RS Hasan Sadikin/ FK Universitas Padjadjaran Bandung

Pada Acara:

Current Biomarker in Acute Coronary Syndrome

Bandung

2015

# **Peranan *High Sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) pada Penyakit Jantung Koroner**

Agnes R Indrati

Divisi imunologi, Dept. Patologi Klinik FKUP/RSHS

---

Usaha mencari penanda penyakit jantung koroner telah dimulai sejak abad 19, lebih dari 60% pasien yang menderita kejadian penyakit jantung koroner hanya memiliki 1 ataupun tanpa factor risiko tradisional dan lebih dari separuh pasien memiliki kadar lipid normal atau sedikit meningkat.<sup>1</sup>

Penyebab tersering penyakit jantung koroner adalah aterosklerosis dengan erosi atau rupture plak yang menyebabkan oklusi arteri transien, parsial maupun total. Hal ini menyebabkan jantung tidak dapat berfungsi sempurna tanpa aliran darah yang adekuat. Beberapa factor risiko untuk penyakit jantung koroner telah didokumentasikan dengan baik, seperti hipertensi, hiperlipidemia, diabetes, riwayat keluarga dengan penyakit jantung koroner, merokok, obesitas dan kurangnya kegiatan fisik.<sup>2</sup>

Inflamasi berperan penting dalam perkembangan aterosklerosis dan penyakit jantung koroner.<sup>3</sup> Meningkatnya penanda inflamasi, khususnya CRP berkaitan dengan meningkatnya risiko kejadian kardiovaskuler pada masa mendatang pada subjek sehat, pasien dengan penyakit arteri koroner stabil dan unstable serta infark miokardial akut.<sup>4,5</sup>

C-reactive protein (CRP) merupakan prototipe dari protein fase akut yang disintesis dalam hati dan dikeluarkan dengan stimulasi interleukin 6 (IL-6) dan sitokin proinflamasi lainnya.<sup>6</sup> CRP terdiri dari subunit 23 kDA yang merupakan derivat pentraksin yang berperan penting dalam respon imun alami. CRP memiliki waktu paruh yang panjang dalam plasma dan diketahui merupakan mediator serta penanda penyakit aterotrombotik.

*High sensitive* CRP(Hs-CRP) memiliki nilai prognostik pada pasiendengan sindrom koroner akut, sehingga Hs –CRP digunakan sebagai alat prevensi primer. Protein Hs-CRP bukan saja penanda dari inflamasi sistemik kronik, melainkan juga secara langsung terlibat dalam proses aterosklerosis,<sup>7</sup> karena Hs-CRP dapat mengamplifikasi respon anti inflamasi melalui aktivasi komplemen, kerusakan jaringan dan aktivasi sel endotel,<sup>8</sup> serta menyebabkan perubahan komponen pada morfologi dinding pembuluh darah.<sup>9,10,11</sup>

Inflamasi pada arteri menyebabkan peningkatan produksi sitokin terutama interleukin 6, aktivasi factor pembekuan darah, peningkatan agregasi trombosit dan proliferasi sel otot polos.<sup>12</sup> Vahdat dkk.<sup>13</sup> menemukan bahwa peningkatan kadar Hs-CRP berkorelasi dengan gambaran elektrokardiogram pada penyakit arteri koroner. Perbedaan bermakna kadar Hs-CRP terlihat antara kontrol sehat dan subjek dengan penyakit jantung koroner.<sup>11</sup>

Menurut Ridker dkk.<sup>7</sup> Hs-CRP merupakan factor risiko kuat yang independen untuk kejadian kardiovaskuler pada masa mendatang, yang akan melengkapi informasi prognosis dari kadar kolesterol LDL, *the Framingham Risk Score* (FRS), dan tingkat sindrom metabolik. Pearson dkk.<sup>14</sup> serta *The American Heart Association* dan CDC menyatakan kadar Hs-CRP dengan kadar <1, 1 to <3, dan ≥ 3 mg/L sebagai batasan risiko vaskular rendah, sedang dan tinggi.<sup>11</sup> Penelitian akhir-akhir ini menemukan bahwa CRP dapat diproduksi dalam otot polos vascular pada penyakit arteri koroner dan produksi CRP ini secara langsung menyebabkan beberapa mediator pada proses aterotrombotik.<sup>11,15,16</sup>

Penelitian Bansal dkk menemukan bahwa kadar hsCRP yang rendah berkaitan dengan progresivitas aterosklerosis yang lambat dan karenanya berkaitan dengan penyakit vaskular yang kurang ekstensif pada saat terjadinya infark. Penanda inflamasi sistemik yang rendah berkaitan dengan propensity untuk terjadinya ruptur plak arteri koroner. Sebaliknya peningkatan kadar hsCRP berkaitan dengan plak yang lebih rapuh dan infark yang lebih berat. Hal ini disebabkan kadar hsCRP berkaitan dengan instabilitas plak dan aterotrombosis, serta tingginya hsCRP yang bersirkulasi menandakan adanya proses inflamasi sistemik yang hebat yang dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis yang ekstensif pada sistem koroner.<sup>17</sup>

Beberapa penelitian retrospektif melaporkan risk ratio untuk terjadinya penyakit kardiovaskuler, berkisar antara 2,3 sampai 4,4 pada kelompok subjek dengan kadar hs-CRP tinggi (≥ 3 mg/L) dibandingkan dengan subjek dengan kadar hs-CRP rendah (<1 mg/L). Prediktor lain penyakit jantung koroner memiliki *odds ratio* (OR) lebih tinggi dibandingkan hsCRP (OR=1.45 (95% CI, 1.25-1.68), khususnya kolesterol total (OR=2.35; 95% CI, 2.03-2.74), merokok (OR=1.87; 95% CI, 1.62-2.22) dan peningkatan tekanan darah sistolik (OR=1.50; 95% CI, 1.30-1.73). Hal ini menunjukkan bahwa hsCRP merupakan faktor risiko yang lebih rendah daripada faktor risiko terdahulu untuk terjadinya penyakit jantung koroner. Review sistematis yang dilakukan terhadap 22 penelitian prospektif profil hsCRP pada 7068 pasien, menunjukkan

bahwa peningkatan hsCRP berkaitan dengan peningkatan risiko perkembangan penyakit jantung koroner patients (OR=1.58; 95% CI, 1.48-1.68).

Peningkatan eksponensial pemeriksaan CRP baik pemeriksaan Hs-CRP maupun tradisional sejak 1998, menyebabkan laboratorium menggunakan kedua pemeriksaan ini untuk mendapatkan gambaran risiko penyakit kardiovaskuler. Metode pemeriksaan tradisional seringkali tidak bermanfaat karena dengan metode ini tidak dapat mendeteksi kadar CRP dibawah 3mg/L. Metode pemeriksaan imunologi seperti aglutinasi dapat mengukur CRP pada kadar 5-20 mg/L, sementara aterosklerosis merupakan kondisi inflamasi subklinik kronik dengan kadar CRP tidak setinggi pada infeksi atau inflamasi lain. Pemeriksaan CRP yang sangat sensitif dikembangkan untuk dapat mendeteksi CRP pada kadar sangat rendah, yaitu antara 0,5-10,0mg/L, sehingga pemeriksaan ini disebut *high sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP).

Laboratorium harus dapat menyediakan metode pemeriksaan yang sesuai dan bekerja sama dengan klinisi untuk mengidentifikasi mekanisme serta protocol untuk meminta pemeriksaan yang tepat. *The American Heart Association* dan CDC telah mengusulkan untuk menggunakan Hs-CRP untuk menilai risiko penyakit kardiovaskular dalam *guidelines* mereka. *The College of American Pathologists* menyarankan pelaporan hasil Hs-CRP dalam mg/L untuk mendapatkan standarisasi dari hasil pemeriksaan (Young 2009).

Nilai median untuk wanita (Amerika) adalah 2,5mg/L dan untuk pria adalah 1,5mg/L. Deviasi standar untuk pemeriksaan hsCRP antar subjek adalah 1,7mg/L, sementara pada subjek adalah 1,2mg/L. Beberapa penelitian mengkonfirmasi penggunaan hsCRP sebagai tambahan faktor risiko lain yang sudah diketahui seperti umur, kelamin, tekanan darah, kolesterol, merokok, dan diabetes).

Pengukuran nilai CRP berguna dalam menentukan perkembangan penyakit atau menilai efektivitas terapi. Berbagai metode dapat digunakan untuk menilai CRP, misalnya ELISA, imunoturbidimetri, imunodifusi dan aglutinasi. Pemeriksaan hsCRP dapat mendeteksi CRP dalam kadar rendah sampai batas deteksi 0,04mg/L menggunakan metode nefelometri dan imunoturbidimetri. Konsentrasi pada serum orang sehat adalah kurang 10mg/L, meningkat dengan bertambahnya usia. Kadar CRP meningkat pada wanita hamil, inflamasi, infeksi virus (10-40mg/L), infeksi bakteri (40-200mg/L) dan luka bakar (>200mg/L).

## Kepustakaan

1. Young I, Rifai N. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease. *Clinical Chemistry*. 2009;55(2):201–2.
2. Kasap S, Gonenc A, Sener DE, Hisar I (2007). Serum cardiac markers in patients with acute myocardial infarction: oxidative stress, C-Reactive protein and N terminal pro-brain natriuretic peptide. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2007;41:50-7.
3. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003;169:203-14.
4. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo GD, Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347:5-12.
5. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS, Papadaki OA, Andrikopoulos GK, Olympios CD, et al. C-reactive protein levels and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 2002;144:782–9.
6. Daniel G, Hackam S, Anand S. Emerging risk factors for atherosclerotic disease: A critical review of the evidence. *Journal of American Heart Association*. 2003; 290: 932-40.
7. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107: 363–9.
8. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135–43.
9. Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. (Editorial). *The New England Journal of Medicine*. 1994; 331:468-9.
10. van der Wal AC, Becker AE, Van der Loos CM. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89:36-44.
11. Thakur S, Gupta S, Parchwani H, Shah V, Yadav V. Hs-CRP - A Potential Marker for Coronary Heart Disease. *Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences*. 2011;1(1):1-4.
12. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxin) and serum amyloid A protein. (Review). *Advance Immunology*. 1993; 34:141-212.
13. Vahdat K, Jafari SM, Pazoki R, Nabipour I. Concurrent increased hs-CRP and chronic infection are associated with CAD, a large population study. *Indian Journal of Medical Sciences*. 2007;61:135-43.
14. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Applications to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2000;107:499–511.
15. Jabs WJ, Theissig E, Nitschke M. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation*. 2003;108:1428–31.
16. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulate C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*. 2003;108:1930–2.
17. Bansal S, Ridker PM. Comparison of Characteristics of Future Myocardial Infarctions in Women with Baseline High versus Baseline Low Levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein. *Am J Cardiol*. 2007;1;99(11):1500–3.

The CDC has collaboratively presented two conferences and conducted an evaluation of possible reference materials for the analytic measurements of hsCRP. This has resulted in several recommendations regarding clinical applications of hsCRP testing:

- the entire adult population should not be screened for hsCRP for the purpose of cardiovascular assessment;
- measurement of hsCRP in those judged to be at intermediate risk may help evaluation and indicate a need for therapy;
- in patients with acute coronary syndromes or stable coronary disease, hsCRP measurements may be useful for prognosis.

The CDC's recommendations with respect to lab testing and hsCRP include the following:

- measurement of hsCRP be done twice – optimally two weeks apart – and the results averaged;
- when the level is above 10 mg/L, the test should be repeated; and
- the relative risk category and average hsCRP levels be established as: low: <1 mg/L; average: 1.0 to 3.0 mg/L; and high: >3.0 mg/L.