

INDONESIAN JOURNAL OF

Clinical Pathology and Medical Laboratory

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 16	No. 1	Hal. 1-54	Surabaya November 2009	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-----------	---------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 43/DIKTI/Kep/2008, Tanggal 8 Juli 2008

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**SUSUNAN PENGELOLA MAJALAH INDONESIAN JOURNAL OF
CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY**

Pelindung (Patron)

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Penasehat (Advisor)

Prof. Marsetio Donosepoetro, dr., Sp.PK(K)
Prof. Siti Budina Kresna, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. Herman Hariman, dr., Sp.PK(K)
Dr. R. Darmawan Setijanto, drg., Mkes

Penelaah Ahli/Mitra Bestari (Editorial Board)

Prof. Dr. Indro Handojo, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. J B Soeparyatmo, dr., Sp.PK(K)
Prof. Riadi Wirawan, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. A A G Sudewa, dr., Sp.PK(K)
Prof. Tiki Pang, PhD

Penyunting Pelaksana (Managing Editors)

Prof. Dr. Prihatini, dr., Sp.PK(K), Prof. Marzuki Suryaatmadja, dr., Sp.PK(K), Prof. Adi Koesoema Aman, dr., Sp.PK(K),
Prof. Dr. Rustadi Sosrosumihardjo, dr., DMM., MS., Sp.PK(K), Yuli Kumalawati, dr., DMM., Sp.PK(K),
Lia Gardenia Partakusuma, dr., Sp.PK(K), Dr. Ida Parwati, dr., Sp.PK(K), Dr. FM Yudayana, dr., Sp.PK(K),
Prof. Dr. Krisnowati, drg., Sp.Pros, Tahono, dr., Sp.PK(K), Nurhayana Sennang Andi Nanggung, dr., M.Kes., DMM., Sp.PK,
Osman Sianipar, dr., DMM., MS., Sp.PK(K), Dr. Sidarti Soehita, FHS., dr., MS., Sp.PK(K), Purwanto AP, dr., Sp.PK(K),
Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K), Endang Retnowati, dr., MS., Sp.PK(K), Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K),
Puspa Wardhani, dr., Sp.PK, Bastiana, dr., Maimun Zulhaidah Arthamin, dr., M.Kes., Sp.PK.

Pelaksana Tata Usaha

Ratna Ariantini, dr., Sp.PK, Leonita Aniwati, dr., Sp.PK(K), Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK:
Tab. Siklus Bank Jatim Cabang RSUD Soetomo Surabaya; No AC: 0323551651;
E-mail: pdspatklin_sby@telkom.net. (PDSPATKLIN Cabang Surabaya),
Bendahara PDSPATKLIN Pusat, RS PERSAHABATAN, Jakarta Timur, Tlp. 62-021-4891708, Fax. 62-021-47869943
E-mail: pds_patklin@yahoo.com

Alamat Redaksi (Editorial Address)

Laboratorium Patologi Klinik RSUD Soetomo Jl. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya Tlp/Fax. (031) 5042113,
Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unair, Jl. Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya, Tlp (031) 5020251-3
Fax (031) 5022472, 5042113, E-mail: pdspatklin_sby@telkom.net.

Akreditasi No. 43/DIKTI/Kep/2008

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

- Kesepencaran (Homologi) *Legionella Pneumophila* Jaringan Distribusi Air dan Pneumonia Nosokomial
(*Homolog Legionella Pneumophila Distribution and Nosocomial Pneumoniae*)
Noormartany..... 1-6
- Nilai Diagnostik *Malaria Antigen Cassette* Penyakit Malaria
(*Diagnostic Value of Malaria Antigen Cassette on Malaria Disease*)
Binawati, Prihatini, M.Y Probahoeso..... 7-10
- Analisis CD4 pada Penatalaksanaan Pasien Koinfeksi HIV-TB
(*CD4 Analysis in Treatment of HIV-TB Co-Infected Patients*)
Nursin Abd. Kadir, Nurhayana Sennang, Hardjoeno..... 11-13
- Analisis Kadar Asam Urat pada Pasien Karsinoma Mamma
(*Analysis of Uric Acid Level in Patients of Carcinoma Mammae*)
Susi Sevianty, Uleng Bahrin, Mansyur Arif..... 14-16
- Anti HCV dan Jumlah Penderita Jangkitan (Prevalensi Infeksi) Virus Hepatitis C
(*Anti HCV and the Patient's Prevalence of Virus Hepatitis C Infection*)
Isti Setijorini Wulandari, Kismardhani..... 17-21
- Evaluasi Aktivitas Transaminase, dan Kadar Bilirubin pada Penderita Virus Hepatitis B dan C
(*The Evaluation of Transaminase Activities, and Bilirubin Level in Patients with Hepatitis B Virus and C Virus*)
Yosepin, Benny Rusli, Hardjoeno..... 22-25
- Hubungan Derajat Perlemakan Hati Non-alkoholik dengan Aktivitas Aminotransferase Serum
(*Correlation Degree of Non-alkoholic Fatty Liver with Aminotransferase Serum Activity*)
Nyoman Trisna Yustiani, Mutmainnah, Mansyur Arif..... 26-28
- Akurasi Tes **Bactident Aminopeptidase** untuk Mengidentifikasi Bakteri Gram Negatif
(*Accuracy of Bactident Aminopeptidase Test in Identification Gram Negative Bacteri*)
Ramla Tongko, Tenri Esa, Hardjoeno..... 29-31
- CD38 Limfosit CD8⁺, Tampang (Profil) CD4⁺, dalam Keadaan (Status) Imunologis dan Klinis Pengobatan Antiretroviral Penderita HIV/AIDS
(*Study of CD38 expression on Lymphocyte 8⁺, CD4⁺ profile, and Clinical State Immunological and Clinical State Profile of AIDS/HIV patients with Antiretroviral Therapy*)
Ira Puspitawati, Umi S. Intansari..... 32-35
- Eosinofil Pasca-Mengerok Mukosa Hidung dan Pemeriksaan Darah Rutin di Rinitis Alergi
(*Eosinofil After Mucosal Nasal Brushing and Routine Hematology in Allergy Rhinitis*)
Rima Yuliati Muin, Darwati Muhadi, Mansyur Arif..... 36-38
- Hasil Hitung Normoblas antara Sediaan Hapusan Darah Tepi Penderita AML dengan ALL
(*Normoblast Counting between Acute Myeloblast Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia in Peripheral Blood Smear of Patients*)
Hidayat, Nina Susana Dewi, Nadjwa Zamalek Dalimoenthe..... 39-41

TELAAH PUSTAKA

- Pengukuran dan Aplikasi Klinik Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor
(*Measurement and Clinical Application of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor*)
Mansyur Arif..... 42-45

LAPORAN KASUS

Trombosit Abnormal Pascapersalinan

(Abnormal Trombosit in Post-partum)

Prihatini, S. Hadi, Wijanda HT Sylvaranto, Maksun **46-50**

MANAJEMEN LABORATORIUM

Penetapan Tarif Pemeriksaan Laboratorium Patologi Klinik Berdasarkan Metoda Jaros ML

(Laboratory Costing per Test Based on Jaros ML Method)

Maria I. Diah P, Tahono **51-54**

INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU

Gangguan Fungsi Transport Protein Penyebab Pembentukan Plak di Penyakit Alzheimer

(Malfunctioning Transport Protein Causes Plaque Build-up in Alzheimer's Disease)

Oleh: **Biotech Daily International Staff Writers Posted on 21 July 2009**

PENGUKURAN DAN APLIKASI KLINIK *THROMBIN ACTIVATABLE FIBRINOLYSIS INHIBITOR*

(Measurement and Clinical Application of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor)

Mansyur Arif*

ABSTRACT

Cross regulation of coagulation and fibrinolysis plays an important role in preserving a balanced hemostatic process. These process are exquisitely regulated and protect the organism from excessive blood loss or excessive fibrin deposition. Identification of Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) as an inhibitor of fibrinolysis and one of the main intermediates between coagulation and fibrinolysis, greatly improved our understanding of cross regulation of coagulation and fibrinolysis. As TAFI is an enzyme that is activated by thrombin generated by the coagulation system, its activation is sensitive to the dynamics of the coagulation system. This review will discuss the role of TAFI and characterize it with respect to its activation, regulation, and clinical application.

Key words: TAFI, coagulation, fibrinolysis

PENDAHULUAN

Pada sistem hemostasis terjadi upaya pertahanan tubuh dari kehilangan darah akibat perdarahan dengan memperbaiki kerusakan yang terjadi di pembuluh darah serta mengatur keseimbangan antara proses koagulasi dan fibrinolisis.

Aktivasi yang tidak teratur pada sistem ini akan mengakibatkan trombosis dan emboli.¹

Teori mengenai mekanisme koagulasi dan fibrinolisis selalu mengalami perubahan dan perkembangan sesuai hasil penelitian. Koagulasi dan fibrinolisis merupakan suatu proses yang membentuk dan menghancurkan fibrin.² Proses ini mengatur dan melindungi organisme dari kehilangan darah dan penumpukan fibrin yang berlebihan. Koagulasi juga dikontrol oleh suatu jalur antikoagulan yang terdiri dari trombin, trombomodulin dan protein C.²

Dalam beberapa tahun terakhir ini ditemukan suatu jalur yang sama dengan jalur antifibrinolitik. Jalur ini selaras antara koagulasi dan fibrinolisis, juga terdiri dari trombin, trombomodulin, dan suatu zymogen yang diaktivasi menjadi suatu enzim yang dikenal sebagai *Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI)*.^{1,3}

SEJARAH PENEMUAN TAFI

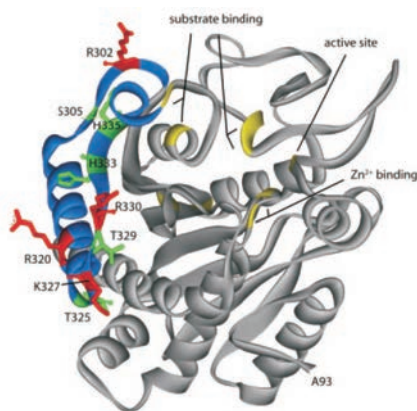
TAFI ditemukan oleh beberapa kelompok peneliti secara terpisah, sehingga memiliki banyak nama seperti *carboxypeptidase U*, *carboxypeptidase R*, *procarboxypeptidase B*, dan *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)*.³

Carboxypeptidase merupakan suatu enzim yang menghidrolisis C-terminal lysine pada ikatan peptida fibrin sehingga menghambat fibrinolisis dengan mendegradasi fibrin dan menghalangi aktivasi plasminogen dan memicu inhibisi plasmin dengan $\alpha 2$ -antiplasmin.^{1,3}

Hendrik dan kawan-kawan pada tahun 1989 memperkenalkan *TAFI* sebagai *carboxypeptidase* plasma baru yang spesifik untuk C-terminal lysine dan sisa arginine. *TAFI* tidak stabil pada suhu 37° C dan memiliki waktu paruh sekitar 10 menit. Oleh karena itu Hendrik dan kawan-kawan memberi nama baru bagi *carboxypeptidase* ini yaitu *carboxypeptidase U (unstable/tidak stabil)*. Aktivitasnya tidak dapat ditemukan dalam plasma namun dapat menimbulkan koagulasi (Gambar 1).^{1,3}

* Subdivisi Hematologi-Onkologi Bagian Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS Makassar
Alamat rumah: Jl. Tala Salapang Villa Taman Madani A1 Makassar Telp. 0816277020
E-mail: mansyur_arief@yahoo.com

Carboxypeptidase arginine yang sama telah ditemukan dalam darah yang membeku oleh Campbell dan kawan-kawan pada tahun 1989 dan mereka memberikan nama *carboxypeptidase R* (spesifik untuk *C-terminal arginine*).¹



Gambar 1. Struktur *TAFI*³

Kemudian Eaton dan kawan-kawan pada tahun 1991 menemukan *carboxypeptidase* plasma baru di plasminogen-Sepharose. Plasma ini dinamakan *procarboxypeptidase B* karena sama dengan *carboxypeptidase B* pankreas. Nama ini diberikan karena mencerminkan kenyataan bahwa enzim ini beredar di dalam darah sebagai prekursor enzim yaitu zymogen.^{1,4}

Kenyataan bahwa aktivitas *carboxypeptidase* ini dipicu oleh bekuan darah yang mempersempit pencarian apa yang mengaktifkannya. Banyak peneliti yang sebelumnya mengungkapkan bahwa proenzim ini diaktivasi oleh trombin, plasmin dan tripsin. Oleh karena itu *carboxypeptidase* ini mendapat satu nama baru lagi, yaitu *thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)*.⁵

AKTIVASI *TAFI*

TAFI disintesis dari sel hepatosit, endotel dan adiposa. Prekursor *TAFI* disintesis di dalam hati sebagai 423 asam amino. Konsentrasi *TAFI* dalam plasma sangat bervariasi antar individu, hal ini disebabkan karena kadar *TAFI* sangat dipengaruhi oleh kontrol genetik.⁶ Gen *TAFI* terletak di kromosom 13q14.11, terdiri DNA (48 kb) dari 11 exon. Exon ini mengkode pre-proenzyme sepanjang 423 asam amino. Namun bagian peptida akan terpisah saat sekresi, sehingga *TAFI* yang bersirkulasi hanya terdiri dari 401 asam amino. *TAFI* disekresi di dalam peredaran darah sebagai protein rantai tunggal tanpa ikatan disulfida dan memiliki berat molekul 55 kDa. Glikosilasi dipercaya dapat melindungi *TAFI* dari kehilangan dalam peredaran darah seperti yang diketahui terjadi di protein plasma yang lain.^{2,4}

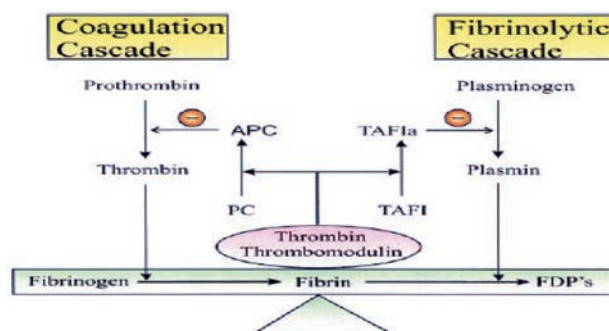
TAFI diaktivasi oleh trombin, plasmin dan tripsin. Dibutuhkan 500 nmol/L trombin untuk mengaktifkan *TAFI* dalam 10 menit. Aktivasi *TAFI* terjadi secara terus menerus dengan terbentuknya fibrin di dalam darah. Aktivasi trombin pada *TAFI* secara potensial distimulasi oleh trombomodulin. *TAFI* dan trombomodulin secara sistematis diubah karena adanya trombin dan Ca^{2+} untuk menilai efek trombomodulin dalam aktivasi *TAFI*.

Efisiensi aktivasi *TAFI* oleh plasmin delapan kali lebih rendah dibandingkan dengan trombin tetapi meningkat dengan adanya heparin dan glikosaminoglikan endotelial dan menjadi kira-kira 10% dari kompleks trombin-trombomodulin. Proteolisis plasmin *TAFI* terjadi pada saat yang sama dengan proteolisis trombin tetapi rangkaian reaksi proteolisis yang lain juga terjadi. Jalur proteolisis alternatif menghasilkan fragmen *TAFI* yang tidak dapat diaktivasi lebih lanjut. Pada kasus ini enzim aktif tidak terbentuk.^{1,3}

INHIBISI *TAFI*

Mekanisme inhibisi enzim biasanya tergantung pada ikatan enzim tersebut dengan inhibitor atau pada degradasi proteolisis enzim tersebut (biasanya oleh aktivatornya). Kedua cara tersebut digambarkan untuk *TAFIa* (*activated TAFI*).¹

TAFIa berikatan dengan inhibitor plasma $\alpha 2$ -makroglobulin tanpa kehilangan aktivitasnya. Ikatan *TAFIa* dengan $\alpha 2$ -makroglobulin mencegah bersihannya dalam darah oleh ginjal dan memperpanjang masa sirkulasinya dalam peredaran darah.^{1,4}



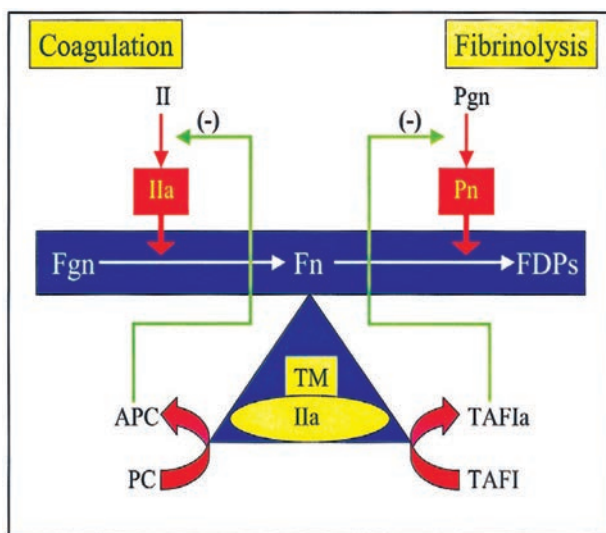
Gambar 2. Kaskade Koagulasi dan Fibrinolitik²

TAFIa tidak stabil pada suhu 37° C dan kehilangan aktivitas *carboxypeptidase*-nya. Waktu paruhnya pada suhu tersebut kira-kira 10 menit tetapi akan lebih stabil pada suhu yang lebih rendah, lebih stabil lagi pada suhu 0° C. Penurunan aktivitas *TAFIa* disertai proteolisisnya pada Arg-302 dan pembentukan fragmen yang tidak aktif dengan besar molekul 25 dan 11 kDa. Degradasi *TAFIa* terjadi oleh karena

enzim yang sama yang mengaktifasi *TAFI*, yaitu trombin, plasmin atau tripsin. *TAFI* α kehilangan aktivitasnya lebih dahulu dari degradasi proteolisisnya tetapi tidak sebagai hasil pemecahan molekul *TAFI* α . *TAFI* α menjadi tidak aktif oleh beberapa reagen, EDTA, dan lain-lain.^{2,6,7}

PERAN FISILOGI *TAFI*

Peran fisiologi *TAFI* tercermin dari namanya: diaktivasi oleh trombin (kompleks trombin-trombomodulin). *TAFI* α menghambat fibrinolisis. Konversi fibrinogen menjadi fibrin merupakan sentral proses pembekuan darah. Diawali dengan pindahnya N-terminal fibrinopeptidase A dan B oleh trombin dari rantai α - dan β - fibrinogen. Monomer fibrin dibentuk melalui polimerisasi, yang menghasilkan pembentukan fibrin polimer yang distabilisasi oleh hubungan silang antara residu Lys dan Glu rantai γ pembentuk fibrinogen. Struktur fibrin ini membentuk dasar bekuan darah.^{1,3,7,8}



Gambar 3. Peran *TAFI* pada sistem koagulasi dan fibrinolisis¹

Peran fisiologi fibrinolisis, yang terjadi secara simultan dengan koagulasi, adalah untuk mempertahankan keadaan cairan dalam darah atau untuk menghancurkan bekuan fibrin. Enzim utama fibrinolisis adalah plasmin. Plasmin terbentuk dari plasminogen yang diaktivasi oleh *tissue type plasminogen activator* (*t-PA*). *t-PA* merupakan *serine protease* yang dilepaskan dari sel endotelial. Aktivasi plasmin oleh *t-PA* hanya efektif dengan adanya fibrin. Plasminogen mengandung *lysine binding site*, sebagai penengah memediasi ikatan antara plasminogen dengan fibrin lewat residu lisin fibrin. Ketika plasminogen dan *t-PA* berikatan dengan fibrin, *t-PA*

mengaktifasi plasminogen setidaknya 100 kali lebih efektif daripada hanya sendiri. Plasmin memecah ikatan Lys-X dengan fibrin dan memecah bekuan fibrin menjadi fragmen-fragmen.^{1,5}

Pengukuran *Tafi* dalam Plasma

Ada 2 tipe metode yang digunakan untuk mengukur kadar *TAFI* dalam plasma, yaitu pengukuran aktivitas *TAFI* α dan pengukuran antigen dengan metode imunologi.^{3,9,10}

Pengukuran *TAFI* berdasarkan aktivitasnya membutuhkan aktivasi *TAFI*. Trombin mengaktifasi *TAFI* terlalu lambat, plasmin mengaktifasi *TAFI* dengan lambat dan menyebabkan pembentukan fragmen inaktif melewati keadaan enzim yang aktif. Tripsin menyebabkan aktivasi *TAFI* yang cepat, namun cepat pula menginaktivasi *TAFI* α . Satu-satunya aktivator yang terbukti tepat adalah kompleks trombin-trombomodulin.^{1,9,10}

Beberapa metode pemeriksaan imunologi telah dipergunakan untuk pengukuran kadar *TAFI*, antara lain *sandwich ELISA*, elektroimunoforesis, imunodifusi. Metode *ELISA* merupakan metode yang umumnya dipakai secara luas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pengukuran antigen merupakan cara pengukuran yang lebih mudah bila dibandingkan dengan pengukuran aktivitas *TAFI*, sehingga dengan demikian pengukuran aktivitas hanya dijadikan alternatif pemeriksaan *TAFI*. Beberapa kelompok penelitian juga menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang baik antara *ELISA* dan pengukuran aktivitas.^{9,10}

APLIKASI KLINIK

Peran *TAFI* sebagai *carboxypeptidase lysine-specific* dan regulasi fibrinolisis sebagai penghambat fibrinolisis membuat asumsi bahwa tingginya kadar *TAFI* dalam darah akan menyebabkan trombofilia dan rendahnya *TAFI* dalam darah akan menyebabkan perdarahan. Jadi kadar *TAFI* dalam darah dapat menjadi parameter prognosis untuk kedua keadaan tersebut.^{1,4}

Analisis data membuktikan hubungan antara peningkatan kadar *TAFI* dalam darah dan gangguan hiperkoagulasi. Tingginya kadar *TAFI* dalam darah ditemukan di pasien dengan *stable angina pectoris* dan penyakit arteri koroner yang dikonfirmasi secara angiografi. Kadar *TAFI* vena cenderung lebih tinggi pada pasien dengan penyakit arteri koroner bila dibandingkan dengan kontrol.¹¹ Tingginya kadar *TAFI* dalam darah juga dipertimbangkan sebagai faktor risiko ringan terjadinya trombosis vena dalam.¹² Tingginya kadar *TAFI* dalam darah dihubungkan dengan risiko terulangnya trombosis vena bila dibandingkan dengan kadar *TAFI* yang rendah,¹³ kejadian *disseminated intravascular coagulation*

(DIC),¹⁴ dan risiko terjadinya stroke iskemik meningkat.¹⁵ Namun kadar *TAFI* meningkat ternyata menurunkan risiko terjadinya infark miokard.¹⁶ Semua ini menunjukkan *TAFI* sebagai parameter diagnostik penting bagi penyakit kardiovaskuler.^{6,11} Kadar *TAFI* juga ditemukan berperan sebagai anti inflamasi¹⁷ dan berkorelasi signifikan dengan umur pada wanita, yaitu semakin bertambah umur maka semakin tinggi pula kadar *TAFI*.¹⁸ Pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral didapatkan peningkatan kadar *TAFI*.¹² Aktivasi marker *TAFI* juga berhubungan dengan kematian pada pasien sepsis yang disebabkan meningokokus.¹⁴

Defisiensi *TAFI* menyebabkan perdarahan hebat pada Hemofilia A dan B.^{19,20} Beberapa penelitian menunjukkan penurunan kadar *TAFI* terdapat pada penyakit hepar kronik dan sirosis,²¹ pasien dengan Leukemia Promielositik Akut²² dan syok akibat sepsis.¹⁴

SIMPULAN

Identifikasi *TAFI* sebagai penghambat fibrinolisis dan sebagai perantara utama pada sistem koagulasi dan fibrinolisis, memberikan pengertian adanya pengaturan silang antara koagulasi dan fibrinolisis. Beberapa metode pemeriksaan imunologi telah dipergunakan untuk pengukuran kadar *TAFI*, antara lain *ELISA* yang umumnya dipakai secara luas pada saat ini. Peningkatan kadar *TAFI* dalam darah akan menyebabkan trombofilia dan rendahnya *TAFI* dalam darah akan menyebabkan perdarahan. Tingginya kadar *TAFI* juga ditemukan di angina pectoris, penyakit arteri koroner, *DIC*, meningkatkan risiko trombotik dalam, stroke iskemik dan penyebab kematian pada pasien sepsis karena meningokokus, namun menurunkan risiko infark miokard. Sedangkan penurunan kadar *TAFI* ditemukan pada pasien hemofilia A, hemofilia B, pasien dengan penyakit hepar kronik, sirosis, leukemia promielositik akut dan syok sepsis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bajzar L. Thrombin Activatable fibrinolysis inhibitor and an antifibrinolytic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2511–8.
2. Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis. *CHEST* 2003; 124: 33S–39S.
3. Mosnier LO, Bouma BN. Regulation of fibrinolysis by thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, an unstable carboxypeptidase B that unites the pathways of coagulation and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26: 2445–53.
4. Bouma BN, Mosnier LO. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor at the interface between coagulation and fibrinolysis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004; 33: 375–81.

5. Dobrovolsky AB, Titaeva EV. The fibrinolysis system : regulation of activity and physiologic functions of its main components. *Biochemistry* 2002; 67(1): 99–108.
6. Marx PF, Meijers CM. TAFI: Regulating the cross talk between coagulation and fibrinolysis. *J Lab Med* 2005; 29(6): 412–20.
7. Marx PF, Plug T, Havik SR, Morgelin M, Meijers JC. The activation peptide of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor: a role in activity and stability of the enzyme? *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008; 7: 445–52.
8. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270(24): 14477–84.
9. Willemsse JL, Hendriks DE. Measurement of procarboxypeptidase U (TAFI) in human plasma: A laboratory challenge. *Clinical Chemistry* 2006; 52(1): 30–6.
10. Ceresa E, Brouwers E, Peeters M, Jern C, Declerck PJ, Gils A. Development of ELISAs measuring the extent of TAFI activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 423–8.
11. Monasterio J, Bermudez P, Quiroga D, Francisco E, Meneses B, Montaner J. Plasma thrombin-activatable fibrinolytic inhibitor (TAFI) among healthy subjects and patients with vascular diseases: A validation study. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004; 33: 382–7.
12. Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000; 95: 2855–9.
13. Eichinger S, Schonaver V, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2004; 103: 3773–6.
14. Emonts M, De Bruijne EL, Guimaraes AH, Declerck PJ, Leebeek FW, De Maat MP, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor is associated with severity and outcome of severe meningococcal infection in children. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008; 6: 268–76.
15. Santamaria A, Oliver A, Borell M, Mateo J, Belvis R, Marti-Fabregas J, et al. Risk of ischemic stroke associated with functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor plasma levels. *Stroke* 2003; 34: 1–5.
16. Juhan-Vague I, Morange PE, Aubert H, Henry M, Aillaud MF, Alessi MC, et al. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the north and south of Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 867–73.
17. Myles T, Nishimura T, Yun TH, Nagashima M, Morser J, Patterson AJ. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, a potential regulator of vascular inflammation. *J Biol Chem* 2003; 278(51): 51059–67.
18. Juhan-Vague I, Renucci JF, Grimaux M, Morange PE, Gouvernet J, Gourmelin Y, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2156–61.
19. Antovic JP, Schulman S, Eelde A, Blomback M. Total thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) antigen and pro-TAFI in patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2001; 7(6): 557–60.
20. Antovic JP, Schulman S, An SS, Greenfield RS, Blomback M. Does an enzyme other than thrombin contribute to unexpected changes in the levels of the different forms of TAFI in patients with hemophilia A, hemophilia B and von Willebrand disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64(8): 745–51.
21. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli A, Semeraro N, et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology* 2003; 38(1): 230–7.
22. Meijers JC, Oudijk EJ, Mosnier LO, Bos R, Bouma BN, Nieuwenhuis HK, et al. Reduced activity of TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2000; 108(3): 518–23.