

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 19	No. 3	Hal. 141-219	Surabaya Juli 2013	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	--------------	-----------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

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

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Caspase-3 Aktif di Leukemia Mielositik Akut (LMA) dan Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) (<i>Active Caspase-3 in Acute Myeloid Leukaemia (AML) and Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL)</i>) Agus Setiawan, Indarini, Lyana Setiawan, Siti Boedina Kresno, Nugroho Prayogo, Arini Setiawati	141-145
Modifikasi Prinsip Pemeriksaan β -D-glucan untuk Mendeteksi <i>Candida albicans</i> dalam Serum (<i>Principle Modification of β-Glucan Detection from Candida albicans in Serum</i>) Ruben Dharmawan, Darukutni, Sri Haryati, Murkati, Yulia Sari, Afiono Agung Prasetyo	146-149
Apoptosis Index between Females and Males in Regular Hemodialysis (<i>Indeks Apoptosis antara Perempuan dan Laki-Laki pada Hemodialisis Reguler</i>) Djoko Santoso	150-155
Kekurangan Zat Besi di Perempuan Hamil Menggunakan Hemoglobin Retikulosit (RET-HE) (<i>Iron deficiency in pregnant women by haemoglobin reticulocyte (RET-He)</i>) Petrian Primastanti, Ninik Sukartini	156-160
Kadar CTX Perempuan Osteoporosis Lebih Tinggi daripada Perempuan Normal dan Osteopenia (<i>Higher Level of CTX in Osteoporotic Women Compared to Normal and Osteopenic Women</i>) Ira Puspitawati, Windarwati, Usi Sukorini, Erlina, Pratiwi Herowati, Arlan Prabowo, Riswan Hadi Kusuma	161-166
Cystatin C, HbA1c, dan Rasio Albumin Kreatinin (<i>Cystatin C, HbA1c and Albumin Creatinine Ratio</i>) Juliani Dewi	167-173
Lactate Dehydrogenase (LDH) Selama Penyimpanan (<i>Lactate Dehydrogenase (LDH) During Storage</i>) Teguh Triyono, Umi Solekhah Intansari, Caesar Haryo Bimoseno	174-177
Limfosit T CD4 ⁺ sebagai Peramal Perjalanan Penyakit Pasien yang Mengalami Sepsis (<i>CD4⁺ T Lymphocyte as a Prognosis Predictor in Sepsis Patients</i>) Lestari Ekowati, Aryati, Hardiono	178-184
Angiotensin II di Perbenihan Adiposit yang Dipajan Glukosa Tinggi (<i>Angiotensin II on Adipocytes Culture Exposed With High Glucose</i>) Novi Khila Firani	185-189
Pengukuran Jumlah Limfosit CD4 Metode <i>Panleucogating</i> pada Pasien Terinfeksi <i>Human Immunodeficiency Virus</i> (HIV) (<i>the Panleucogating Method For Lymphocyte CD4 Counting in HIV Patients</i>) Umi S. Intansari, Budi Mulyono, Usi Sukorini	190-196
Komplemen Serum C3c dan Limfosit T-CD4 ⁺ Darah (<i>C3c Serum Complement and Blood T-CD4⁺ Lymphocyte</i>) I. Komang Parwata, Endang Retnowati, Betty Agustina Tambunan	197-203

TELAAH PUSTAKA

Hemostasis Berlandaskan Sel Hidup (*In Vivo*)
(*Cell Based Hemostatis – In Vivo*)

Liong Boy Kurniawan, Mansyur Arif 204-210

LAPORAN KASUS

Neonatal Acute Myeloid Leukaemia
(*Leukemia Mielosistik Akut pada Neonatus*)

Luh Putu Rihayani Budi, Ketut Ariawati, Sianny Herawati 211-217

INFOMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU 218-219

Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 19 No. 3 Juli 2013

Krisnowati, Maimun Z. Arthamin, Rahayuningsih Dharma, Purwanto AP, Ida Parwati, AAG Sudewa,
Endang Retnowati, Jusak Nugraha, Noormartany, M. Yolanda Probahoosodo

Dewan Redaksi Majalah IJCP

HEMOSTASIS BERLANDASKAN SEL HIDUP (*IN VIVO*)

(*Cell Based Hemostatis – In Vivo*)

Liong Boy Kurniawan, Mansyur Arif

ABSTRACT

Understanding of hemostasis has developed substantially in the last century from stasis in vitro to in vivo concept. Hemostasis theory develops from classic theory, discovery of coagulation factors leading to cascade/waterfall theory, as well as to in vivo cell based theory which explains the limitations of cascade theory. Phases of cell based hemostasis theory include initiation, amplification, propagation and termination with the role of tissue factor, platelet activation and coagulation factors in thrombin and fibrin synthesis. Common hemostasis tests used nowadays are important in evaluating bleeding risk but this matter still can not explain cell based hemostasis theory comprehensively so we need to find new tests to evaluate in vivo hemostasis.

Key words: Cell based hemostasis, in vivo

ABSTRAK

Pemahaman penghentian perdarahan (hemostasis) telah berkembang secara substansial sejak 1 abad terakhir, mulai dari pemahaman secara stasis antara lingkungan buatan dan lingkungan hidup. Teori hemostasis mengalami perkembangan, mulai dari yang lama, penemuan faktor penggumpalan darah (koagulasi) yang mencetuskan teori kaskade/waterfall secara *in vitro* hingga yang berlandaskan sel. Yaitu yang menjelaskan kekurangan teori kaskade secara *in vivo*. Tahapan dalam hemostasis berlandaskan sel mencakup tahap awal, penguatan, pengembangbiakan (propagasi) dan diakhiri dengan pengakhiran. Tahapan tersebut melibatkan peran utama faktor jaringan, aktivasi trombosit dan faktor koagulasi dalam pembentukan trombin dan fibrin. Uji hemostasis yang umum digunakan saat ini penting dalam menilai bahaya perdarahan, tetapi masih belum dapat menjelaskan yang berlandaskan sel secara lebih mendalam, sehingga diperlukan penemuan uji baru dalam menilai hemostasis secara lingkungan hidup.

Kata kunci: Hemostasis berlandaskan sel, lingkungan hidup

PENDAHULUAN

Hemostatis merupakan proses yang dinamis melalui mekanisme tertentu yang cepat dan rumit. Sistem hemostatis merupakan mekanisme protektif yang sangat penting yang bertanggung jawab dalam mencegah kehilangan darah dengan menutupi lokasi cedera di sistem pembuluh darah. Hemostatis juga harus dipantau, sehingga darah tidak mengalami koagulasi di dalam pembuluh darah dan mempertahankan aliran darah tetap normal. Pemahaman mekanisme hemostatis telah berkembang secara substansial sejak 1 abad terakhir dengan jumlah penelitian terbanyak dilakukan secara *in vitro*, statis, tanpa melibatkan sel. Model terbaru melibatkan sel yang berperanserta secara *in vitro* dengan sistem yang memberikan gambaran koagulasi secara *in vivo*, memberikan pemahaman baru bagaimana hemostatis terjadi secara *in vivo*.^{1,3}

SEJARAH HEMOSTATIS

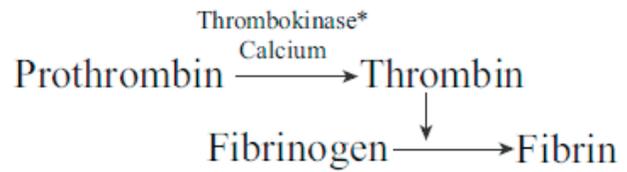
Hippocrates, Aristoteles, Celsius dan Galen¹ mengamati fakta bahwa darah segar yang keluar biasanya membeku dalam beberapa menit. Mereka menjelaskan beberapa kecenderungan perdarahan *superficial* dan internal. Mereka menyatakan bahwa darah yang keluar dari luka dan kemudian bersentuhan dengan udara akan menjadi dingin dan menghentikan perdarahan, tetapi mereka tidak menggabungkan koagulabilitas darah dengan pemikiran hemostatis.¹

Pada tahun 1720, seorang ahli bedah Perancis, Jean-Louis Petit¹ menyebutkan istilah hemostatis setelah amputasi anggota gerak tubuh akibat pembentukan bekuan dalam pembuluh darah. Pada tahun 1828, seorang dokter berkebangsaan Swiss, Friedrich Hopfl¹ menemukan kecenderungan perdarahan familial tertentu di laki-laki yang dihubungkan dengan hipokoagulabilitas, sekarang

dikenal sebagai hemofilia. Rudolf Virchow seorang ahli patologi Jerman pada tahun 1860¹, menjelaskan mengenai trombus (pembekuan darah) dan kecenderungannya membentuk sumbatan pembuluh darah (emboli). Trombosit pertama kali ditemukan dan perannya dalam hemostatis mulai dipahami bersamaan dengan penemuan beberapa komponen yang terlibat dalam koagulasi.¹

TEORI KOAGULASI LAMA

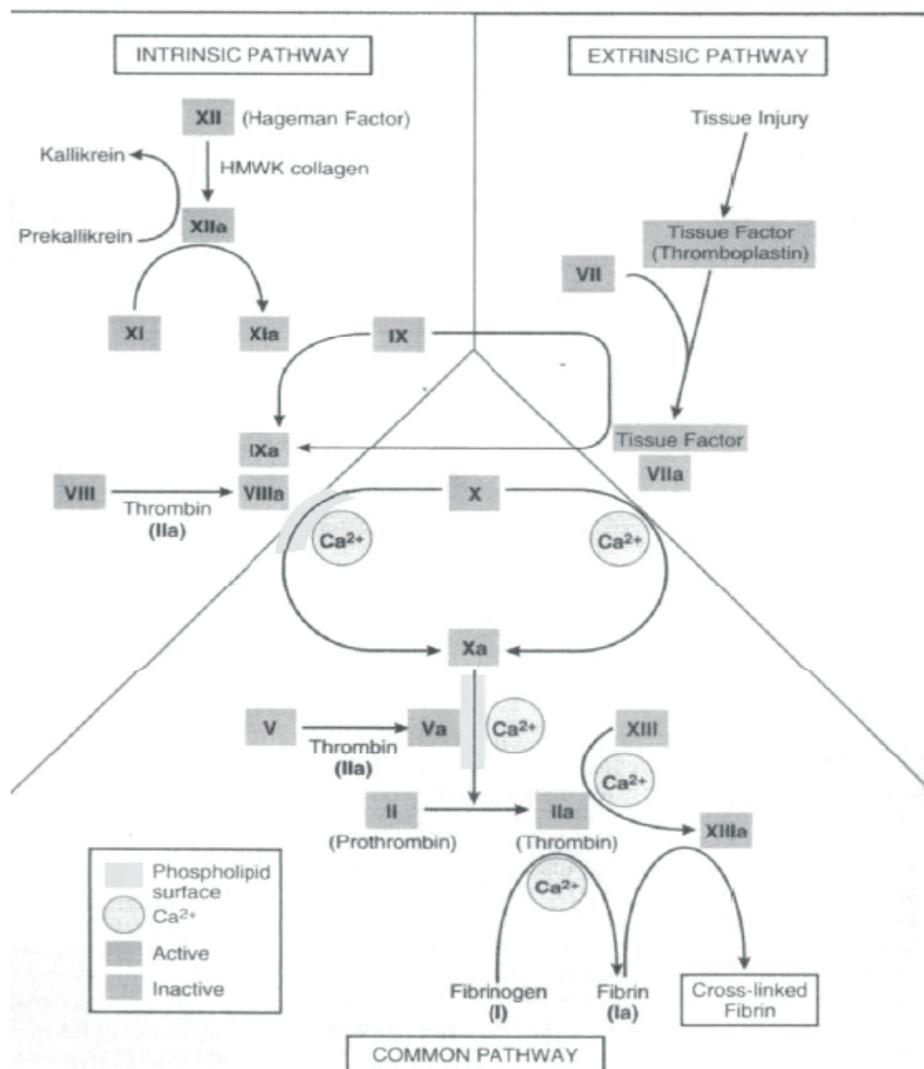
Penemuan ini mencetuskan teori koagulasi lama yang dideskripsikan oleh Paul Morawitz tahun 1905,^{1,2} menggunakan empat (4) faktor koagulasi dalam skemanya (lihat Gambar 1). Keberadaan kalsium dan tromboplastin, maka protrombin diubah menjadi trombin. Trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin, yang menyebabkan pembentukan sumbatan fibrin. Teori lama ini bertahan selama 40 tahun.^{1,2}



Gambar 1. Skema teori hemostasis lama yang diajukan oleh Morawitz¹

**TEORI KOAGULASI KASKADE/
WATERFALL**

Pemahaman mutakhir proses biokimiawi koagulasi dimulai pada tahun 1940 saat Paul Owren (1947)^{1,2,4} menemukan diatesis hemoragik di seorang perempuan muda yang tidak dapat dijelaskan dengan pemikiran empat (4) faktornya. Hal tersebut mungkin disebabkan oleh faktor koagulasi ke-5 dalam plasmanya yang



Gambar 2. Teori koagulasi kaskade/waterfall¹

berkurang. Pada tahun 1940 dan 1950 beberapa faktor koagulasi lainnya ditemukan. Faktor koagulasi disusun dengan angka Romawi dan penomorannya berdasarkan urutan penemuan dan bukan terkait interaksinya di kaskade.^{1,2,4}

Pada tahun 1960, dua (2) kelompok ahli Biokimia secara mandiri mengenalkan model koagulasi yang terjadi tahap demi tahap secara berderet, aktivasi satu faktor pembekuan menyebabkan aktivasi faktor lainnya, sehingga terbentuk trombin dalam jumlah besar. Artikel yang menjelaskan model kaskade ditulis oleh Mac Farlane (1964)^{1,2,5,6} dalam jurnal *Nature* yang diikuti dengan penulisan *Waterfall* oleh Davie dan Ratnoff (1964)^{1,2,5,6} dalam jurnal *Science*.^{1,2,5,6}

Model ini (lihat Gambar 2) menjelaskan bahwa setiap faktor pembekuan merupakan proenzim yang dapat diubah menjadi enzim aktif. Model kaskade dan *waterfall* membagi pembekuan darah dalam dua (2) jalur.

Koagulasi dapat dimulai melalui jalur intrinsik (dinamakan demikian karena seluruh komponennya terdapat dalam darah) maupun melalui jalur ekstrinsik (melibatkan membran sel subendotel dan faktor jaringan). Pemulaian salah satu faktor menyebabkan aktivasi FX dan pembentukan sumbatan fibrin melalui jalur bersama.^{1,2,5-8}

Jalur Intrinsik

Jalur intrinsik melibatkan kaskade reaksi protease yang dimulai oleh faktor yang terdapat di dalam darah. Jika terjadi persentuhan dengan permukaan bermuatan negatif seperti kaca atau membran trombosit yang teraktivasi, protein plasma yang disebut FXII (Faktor *Hagemen*) berubah menjadi FXIIa (tambahan "a" menunjukkan bentuk FXII yang teraktivasi). Molekul tertentu yang disebut *High Molecular Weight Kininogen* (HMWK), merupakan hasil trombositis yang terkespresi di membran trombosit akan membantu FXII dan berperan sebagai kofaktor, tetapi pengubahan FXII menjadi FXIIa oleh HMWK terjadi dengan lambat.^{1,8}

Setelah sejumlah kecil FXIIa terkumpul, protease ini akan mengubah prekalkrein menjadi kalikrein. Kalikrein yang dihasilkan akan mempercepat perubahan FXII menjadi FXIIa. FXIIa (bersama HMWK) juga memecah FXI menjadi FXIa, kemudian FIXa memecah FIX menjadi IXa. FIXa dan dua (2) hasil kaskade lainnya, yaitu FXa dan trombin memecah FVIII menjadi FVIIIa. Akhirnya FIXa dan FVIIIa bersama ion kalsium (yang mungkin kebanyakan berasal dari trombosit yang teraktivasi) serta fosfolipid bermuatan negatif (penyusun utama membran sel) membentuk kompleks trimolekul

yang disebut tenase. Tenase kemudian mengubah FX menjadi FXa.^{1,8}

FXa akan mengikat kofaktor FVa membentuk kompleks protrombinase. Kompleks ini mengubah proenzim protrombin menjadi enzim trombin. Trombin mengubah fibrinogen membentuk fibrin monomer yang akan segera berpolimerisasi menjadi bentuk bekuan fibrin. Dalam analisis laboratorik klinik, faktor intrinsik dinilai memakai *activated partial thromboplastin time* (PTT).^{1,8}

Jalur Ekstrinsik

Jalur ini diawali pembentukan kompleks antara faktor jaringan di permukaan sel dan FVIIa yang terdapat di luar terkait pembuluh darah. Jika terjadi cedera di endotel, FVII akan bersentuhan dengan faktor jaringan. Faktor jaringan tersebut akan mengaktivasi FVII menjadi FVIIa secara non proteolitik. Pengikatan FVIIa faktor jaringan membentuk kompleks enzim yang mengaktifkan FX menjadi FXa. Kompleks FVIIa/faktor jaringan memiliki fungsi mirip dengan kompleks tenase, mengubah FX menjadi FXa. Bahan ini yang akan mengikat kofaktor FV dan terikat di permukaan membran dengan adanya ion kalsium, membentuk kompleks protrombinase. Kompleks protrombinase mengubah protrombin menjadi trombin, yang kemudian mengubah fibrinogen menjadi fibrin dan membentuk sumbatan fibrin. Dalam analisis laboratorik, jalur ekstrinsik diperiksa dengan *protrombin time* (PT). Tanpa memandang FXa yang terbentuk di jalur intrinsik maupun ekstrinsik, kaskade akan berlanjut di jalur bersama.^{1,8}

Jalur Bersama

Jalur bersama dimulai dengan aktivasi FX melalui jalur intrinsik, ekstrinsik, maupun keduanya. FXa merupakan protease pertama di jalur bersama. FXa dengan adanya FV, ion kalsium dan fosfolipid mengubah protrombin menjadi bentuk aktif, yaitu trombin. Fungsi utama trombin adalah mengkatalisis proteolisis fibrinogen yang larut dalam plasma menjadi fibrin monomer yang melarut juga. Fibrin monomer kemudian berpolimerisasi menjadi fibrin polimer yang akan menahan sel darah. Trombin juga mengaktifkan FXIII yang akan diubah menjadi FXIIIa dan memperantarai ikatan silang fibrin polimer membentuk fibrin yang stabil dan bersifat kurang larut. Trombin dapat mengkatalisis pembentukan kofaktor FVa dan FVIIIa, sehingga terjadi pembesaran koagulasi. Jalur bersama melibatkan FX, FV, dan FII (trombin), yang dipantau menggunakan PT dan aPTT.^{1,8}

KEKURANGAN MODEL KASKADE

Meskipun pemikiran model kaskade membantu dalam memahami koagulasi dalam plasma secara *in vitro*, tetapi model ini tidak secara memadai menjelaskan hemostatis secara *in vivo*. Beberapa kekurangan ditemukan pada model kaskade ini. Pertama, tidak dapat dijelaskan mengapa defisiensi FXII, prekalkrein atau HMWK tidak menyebabkan kecenderungan pendarahan secara klinis meskipun hal faktor tersebut memanjangkan aPTT. Yang kedua, tidak mampu menjelaskan mengapa defisiensi FVIII dan FIX (Hemafilia A dan B) menyebabkan perdarahan yang parah meskipun jalur ekstrinsik yang utuh seharusnya dapat mengatasi hal tersebut. Sedangkan defisiensi enzim FXI (hemofilia C) menyebabkan hemostasis yang beragam dengan hanya beberapa penderita yang mengalami perdarahan. Jika mekanisme koagulasi terjadi tahap demi tahap dalam kaskade, defisiensi faktor di bagian atasnya seharusnya menyebabkan peningkatan kecenderungan perdarahan dibandingkan dengan hal sama di bagian bawahnya.^{1-3,6}

Penelitian penting adalah yang memperbaiki model koagulasi, yaitu kompleks FVIIa dan faktor jaringan yang mengaktifkan bukan hanya FX tetapi juga FIX. Di telitian terkini telah ditemukan bahwa aktivitas kompleks FVIIa/Faktor jaringan umumnya mengawali hemostasis secara *in vivo*.^{1-3,6}

HEMOSTASIS BERLANDASKAN SEL

Perkembangan utama dalam 15 tahun terakhir menemukan bahwa pajanan darah dalam sel yang menggambarkan faktor jaringan di permukaannya dapat mengawali koagulasi secara *in vivo*. Temuan ini mengubah pola, bahwa jalur intrinsik (sistem persentuhan) tidak memiliki peran fisiologis sejati dalam hemostatis. Bukti terbaru menunjukkan meskipun defisiensi FXII tidak menyebabkan perdarahan, tetapi FXII dapat mencegah trombotik terkait penyakit.⁹

Pada model hemostasis berlandaskan sel, berhentinya tidak hanya memerlukan pembentukan ikatan trombosit dan sumbatan fibrin yang impermeabel di lokasi cedera pembuluh darah. Namun, juga bahan yang menjadi prokoagulan teraktivasi yang terlokalisasi di lokasi cedera. Koagulasi diawali oleh pajanan sel yang menunjukkan faktor jaringan oleh aliran darah. Faktor jaringan digambarkan di berbagai macam sel seperti: sel otot polos dan fibroblast, tetapi tidak di endotelium yang utuh. Faktor jaringan terdapat di membran sel yang mengelilingi bantalan pembuluh darah, tetapi biasanya tidak bersentuhan dengan darah. Sel tersebut terpajan edaran darah, karena kerusakan endotel atau aktivasi sel endotel

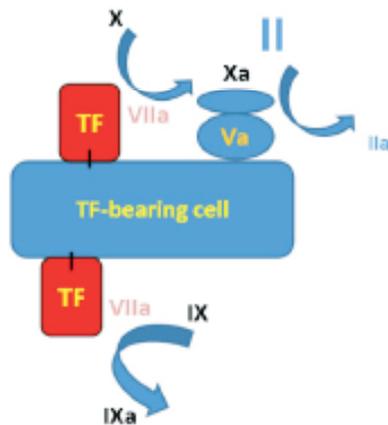
atau monosit. Bukti lain juga menemukan faktor jaringan terdapat dalam darah di mikropartikel selular. Fragmen membran ini berasal dari: leukosit, endotel, dan trombosit yang mungkin berperan penting dalam trombotik terkait penyakit.^{1,2}

Sekelompok peneliti dari Departemen Patologi Universitas Duke dan Universitas North Carolina menghipotesiskan pemikiran baru hemostasis berlandaskan selular dengan menggunakan kultur monosit dengan zat yang mengimbas faktor jaringan, trombosit tidak aktif, FII, V, VIII, IX, X, XI dan penghalang: *Tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) dan Anti trombin III (AT III). Data menunjukkan bahwa koagulasi memerlukan peran bersama dua (2) jenis sel, yaitu: sel yang menunjukkan faktor jaringan dan trombosit, dan berlangsung dalam empat (4) tahapan yaitu: permulaan, penguatan, perkembangan dan penghambatan. Koagulasi dapat dicegah dengan membuat kedua jenis sel tersebut terpisah, sehingga cedera yang menyebabkan sistem pembekuannya teraktivasi.^{1,2}

Tahapan Permulaan/inisiasi

Saat ini pemikiran bahwa koagulasi diawali oleh faktor jaringan *in vivo* secara umum dapat diterima. Sel yang menunjukkan faktor jaringan normalnya ditemukan di luar vaskulatur, sehingga mencegah permulaan koagulasi dalam keadaan normal. Beberapa sel edaran (monosit, sel tumor) dapat menunjukkan faktor jaringan di permukaan membrannya, tetapi mungkin dalam keadaan normal tidak aktif.^{1-3,5-10}

Jika terjadi cedera dan sel yang menunjukkan faktor jaringan terpajan oleh aliran darah, FVIIa dengan cepat mengikat faktor jaringan tersebut. FVIIa merupakan satu-satunya protein koagulan yang beredar secara rutin dalam darah yang berbentuk aktif dan tidak (hanya 1% FVII dalam bentuk aktif). Kompleks VIIa/faktor jaringan mengubah FVII menjadi FVIIa, sehingga menghasilkan tambahan FVIIa dan juga mengaktifkan FIX dan X. FXa yang bergabung dengan FVa membentuk kompleks protrombinase di permukaan sel yang menunjukkan faktor jaringan. Faktor V dapat diaktifkan oleh faktor Xa atau oleh protease non koagulasi. Faktor Xa yang terpisahkan/tidak bergabung dengan sel yang menunjukkan faktor jaringan akan dihambat secara cepat oleh TFPI dan ATIII di tahapan cair. Keberadaan penghambat secara tepatguna menempatkan aktivitas FXa hanya di permukaan sel tempat terbentuknya dan tidak dapat berpindah dari satu permukaan yang lain melalui tahapan cair. Sebaliknya faktor IXa dapat berpindah dari sel yang menunjukkan faktor jaringan ke trombosit di dekatnya atau permukaan sel lainnya, karena tidak dihalangi oleh TFPI kecuali hanya dihambat dengan sangat lambat oleh ATIII (lihat Gambar 3).^{1-3,5-10}



Gambar 3. Tahapan awal pada hemostasis berlandaskan sel²

Faktor jaringan dengan kadar rendah selalu terdapat dalam ruang ekstrasvaskular, sehingga FVII mungkin terikat di faktor jaringan tersebut meskipun tidak tercedera. Dalam hal ini FX, dan IX dapat teraktivasi jika faktor tersebut memasuki jaringan, yaitu pendapat yang sesuai dengan temuan bahwa jika peptida teraktivasi dalam kadar rendah yang ditemukan dalam darah individu yang sehat. Gejala ini disebut koagulasi basal yang tidak menyebabkan pembentukan bekuan dalam keadaan normal, karena sebagian besar komponen koagulasi (trombosit dan FVIII/VWF) terletak di dalam ruang vaskular.^{1,2}

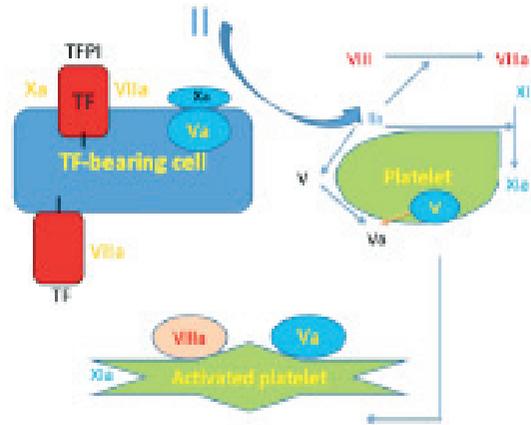
Koagulasi setelah pembentukan sejumlah kecil trombin yang muncul melalui awalan saat tercedera akan membuat trombosit dan protein besar akan keluar dari vaskular dan berinteraksi dengan sel yang menunjukkan faktor jaringan di ekstra vaskular.¹⁻³

Tahapan Penguatan/amplifikasi

Akibat kerusakan pembuluh darah, komponen sistem hemostatis yang normalnya tidak dapat meninggalkan vaskular, karena ukurannya yang besar dapat keluar dari situ dan bersentuhan dengan sejumlah kecil trombin yang terbentuk saat tahap permulaan.¹⁻³

Sejumlah kecil trombin yang terbentuk dalam sel yang menunjukkan faktor jaringan memiliki beberapa fungsi (lihat Gambar 4). Salah satu fungsi utamanya adalah mengaktifkan trombosit. Trombosit akan mengumpul lokasi cedera, membentuk sumbatan di dinding pembuluh darah yang rusak dan diaktivasi oleh trombin. Fungsi lain dari trombin adalah mengaktifkan kofaktor V dan VIII di permukaan trombosit yang teraktivasi tersebut.

Pada proses ini, kompleks FVIII/VWF terpisahkan, menyebabkan VWF dapat memperantarai tambahan pelekatan platelet dan agregasi di lokasi cedera.

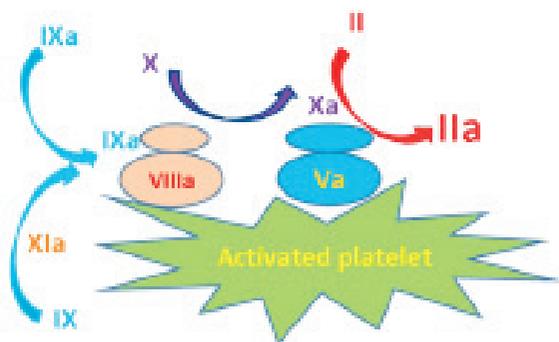


Gambar 4. Tahap penguatan pada hemostasis berlandaskan sel²

Sejumlah kecil trombin juga mengaktifkan FXI menjadi XIa di permukaan trombosit dalam tahap ini. Hal ini menjelaskan mengapa FXII dan faktor persentuhan lainnya tidak selalu diperlukan untuk koagulasi sebagaimana yang dipaparkan di model kaskade.^{1-3,5-8}

Tahap Perkembangan/propagasi

Tahap perkembangan terjadi di permukaan platelet yang teraktivasi kompleks tenase (FVIIIa/FIXa) dan protrombinase (FVa/FXa) terbentuk (lihat Gambar 5). FIXa yang teraktivasi dalam tahap awal berpindah ke permukaan trombosit. FIXa bergabung dengan FVIIIa di permukaan trombosit yang teraktivasi. Tambahan FIXa dipasok oleh FXIa yang terikat platelet. Karena FXa tidak dapat berpindah dari sel yang menunjukkan faktor jaringan ke platelet yang teraktivasi, maka FXa harus dibentuk secara langsung di permukaan trombosit oleh kompleks VIIIa/IXa. FXa dengan cepat akan bergabung dengan FVa yang terikat di trombosit saat tahap penguatan. Setelah proses protrombinase



Gambar 5. Tahap pengembangan pada hemostasis berlandaskan sel²

trombosit selesai, maka hal tersebut menyebabkan trombin terbentuk dalam jumlah besar yang selanjutnya membentuk sumbat fibrin.^{1-3,5-8,10}

Permukaan trombosit secara khusus berperan dalam pembentukan kompleks tenase dan protrombinase. Skema ini juga menunjukkan peran FXI pada koagulasi. FXIa berperan dalam memicu jumlah FIXa di permukaan trombosit. Hal ini akan meningkatkan jumlah Xa di permukaan trombosit, dan meningkatkan pembentukan trombin, memecah fibrinopeptida A dari fibrinogen. Jika trombin dibentuk dalam jumlah cukup dengan kecepatan yang sesuai, maka molekul fibrin akan terlarut secara spontan berpolimerisasi dan membentuk matriks fibrin yang tidak larut.^{1-3,5-8,10}

Tahap Pengakhiran/terminasi

Setelah sumbatan fibrin trombosit terbentuk lokasi cedera, pembekuan harus dibatasi untuk mencegah oklusi trombotik di daerah pembuluh darah normal. Jika tidak terkendali, pembekuan dapat terjadi di keseluruhan vaskular.^{1,5}

Terdapat tiga (3) antikoagulan alami yang mengatur pembekuan: ATIII menghambat aktivitas trombin dan serin protease lainnya seperti: FIXa, FXa, FXIa, FXIIa. Pengikatan terhadap molekul mirip heparin di sel endotel mengaktifkan antitrombin. Protein C dan S memiliki kemampuan untuk menginaktifkan kofaktor prakoagulan FVa dan FVIIIa. Protein S berfungsi sebagai kofaktor protein C dengan memicu aktivitasnya terhadap FVa dan FVIIIa. Penghalang jalur faktor jaringan (TFPI), protein tertentu yang disekresikan endotel, membentuk kompleks dengan FXa dan faktor jaringan/FVIIa, menginaktifkan molekul tersebut dengan cepat untuk membatasi koagulasi. Protein C diaktivasi oleh trombin yang terikat di protein transmembran C yang diaktivasi oleh trombin dan terikat protein Transmembran Trombomodulin (TM) di permukaan sel endotel yang utuh.^{1,5}

HEMOSTASIS BERLANDASKAN SEL TERKAIT PENJELASAN KEKURANGAN MODEL KASKADE

Hemostasis berlandaskan sel menjelaskan mengapa FXa yang terbentuk melalui jalur ekstrinsik tidak cukup mengimbangi defisiensi FVIII atau FIX yang menyebabkan hemofilia. Pada hemostasis berlandaskan sel, untuk fungsi koagulasi yang normal diperlukan kompleks tenase (FVIIIa/FIXa) dan protrombinase (FVa/FXa) yang berfungsi. Di hemofilia kompleks tenase berkurang karena FVIIIa atau FIXa menurun jumlahnya. Tanpa kompleks tenase yang memadai,

FX tidak teraktivasi di permukaan trombosit, sehingga mengganggu pembentukan kompleks protrombinase. Kompleks protrombinase bertanggung jawab terhadap perubahan protrombin menjadi trombin.¹⁻³

Hemostasis berlandaskan sel juga menjelaskan peran XI pada koagulasi. FXI dapat diaktivasi oleh sejumlah kecil trombin yang terbentuk dalam tahap permulaan yang kemudian akan mengaktifkan tambahan FIX. Fxa. Tambahan tersebut dapat dibentuk oleh kompleks tenase yang kemudian meningkatkan hasil trombin. Gejala klinis defisiensi FXI beragam, karena meskipun terjadi hal tersebut, kompleks tenase dan protrombinase yang berfungsi tetap terbentuk di permukaan trombosit. Karena alasan inilah, kekurangan jumlah FXI dapat menyebabkan perdarahan yang ringan maupun tanpa gejala karena mekanisme koagulasi masih menghasilkan trombin yang cukup di permukaan selular. Dengan demikian FXI bukan hal terpenting dalam pembentukan trombin di permukaan trombosit, dan defisiensinya tidak menyebabkan gangguan hemostasis seberat yang terlihat di defisiensi FIX dan FVIII.¹⁻³

KETERLIBATAN HEMOSTASIS BERLANDASKAN SEL DALAM PENAFSIRAN HASIL UJI LABORATORIK

Didasari penjelasan pemikiran dasar hemostasis berlandaskan sel dapat disimpulkan bahwa pengujian tersebut yang umum digunakan saat ini belum dapat mencerminkan kerumitannya secara *in vivo*. Uji PT dan aPTT masih penting dalam menilai hemostasis, tetapi belum dapat menjelaskannya secara *in vivo* dalam menilai bahaya kejadian perdarahan secara klinis. Uji koagulasi umum seperti PT, aPTT, waktu trombin (TT), kadar fibrinogen dan faktor terkait hanya memberikan gambaran faktor yang larut dalam plasma dan diperlukan dalam hemostasis. Pasien dengan PT dan aPTT yang normal tidak berarti tidak memiliki berkebahayaan perdarahan, sebaliknya pengidap dengan sedikit peningkatan PT dan aPTT tidak berarti mengalaminya juga setelah tatalangkah yang invasif. Uji darah rutin memberikan gambaran peran trombosit dalam hemostasis, tetapi tidak menjelaskan peran faktor jaringan dan keadaan jaringan lokal. Setiap hasil uji laboratorik perlu ditafsirkan dengan cermat dan dinasabkan dengan kondisi klinis dalam menilai bahaya perdarahan yang sebenarnya.⁶

Di penderita gagal hati, koagulasi dan hemostasis dipengaruhi oleh berbagai faktor. Bahaya perdarahan di penderita tersebut khususnya diatesis hemoragik dinilai dengan uji PT maupun PT INR. Uji PT dan PT INR dapat menilai perjalanan penyakit dengan baik, tetapi memiliki keterbatasan dalam meramalkan bahaya perdarahan, sehingga

pemberian prokoagulan pencegahannya harus disesuaikan dengan keadaan fisiologis dan riwayat perdarahan pasien.¹¹

RINGKASAN

Teori hemostasis telah berkembang secara substansial mulai dari teori: lama, kaskade/*waterfall* secara *in vitro* hingga teori yang berlandaskan sel secara *in vivo*. Teori hemostatis berlandaskan sel menjelaskan interaksi faktor koagulasi secara *in vivo* meliputi tahap: permulaan, penguatan, perkembangan dan pengakhiran. Penerapan teori hemostatis berlandaskan sel telah berhasil menjelaskan beberapa kekurangan yang tidak dapat dijelaskan oleh teori kaskade *in vitro*. Teori baru ini menjelaskan mengapa defisiensi FXI tidak selalu menyebabkan perdarahan, sedangkan yang terkait FVIII atau FIX menyebabkan gangguan perdarahan meskipun berdasarkan teori kaskade. FXa yang terbentuk dari jalur ekstrinsik seharusnya dapat mengimbangi defisiensi FVIII maupun FIX. Pemantauan hemostatis secara *in vivo* belum dapat diterapkan secara rutin, sehingga penemuan bentuk uji baru untuk menilai fungsinya dalam keadaan tersebut bila diperlukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Riddel Jr JP, Aouizerat BE, Miaskowski C, Lillicrap DP. Theories of blood Coagulation. *J of Ped Oncol Nurs* 2007; 24 (3): 123-31.
2. Ruseva AL, Dimitrova AA. A New Understanding of The Coagulation Process-The Cell Based Model. *J Biomed Clin Res* 2011; 4(1): 17-22.
3. Smith SA. The Cell-Based Model of Coagulation. *J Vet Emerg Crit Care* 2009; 19(1): 3-10.
4. Giangrande P. Six Characters in Search of an Author: The History of The Nomenclatur of Coagulation Factors. *British J of Hematol* 2003; 121: 703-712.
5. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. Current Concepts of Hemostasis Implication for Therapy. *Anesthesiology* 2004; 100: 722-30.
6. Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007; 21: 1-11.
7. Hoffman M. A Cell-Based Model of Coagulation and the Role of Factor VIIa. *Blood Reviews* 2003; 17: 51-5.
8. Hoffman M, Monroe DM. A Cell-Based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958-65.
9. Maly MA, Tomasov P, Hajek P, Blasko P, et al. The Role of Tissue Factor in Thrombosis and Hemostasis. *Physiol Res* 2007; 56: 685-95.
10. Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood Coagulation: Hemostasis and Thrombin Regulation. *Anesth Analg* 2009; 108: 1433-46.
11. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al. Coagulation Disorders and Hemostasis in Liver Disease: Pathophysiology and Critical Assessment of Current Management. *Hepatology* 2006; 44: 1039-46.