

THROMBOSIS DAN USIA LANJUT

I Made Bakta

Divisi Hematologi dan Onkologi Medik
Bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana/RS Sanglah, Denpasar

SUMMARY

THROMBOSIS AND OLD AGE

Thrombosis, venous as well as arterial thrombosis, is the basic pathogenetic mechanism which leads to high morbidity and mortality diseases. The Virchow' triad is the basic mechanism of pathogenesis of thrombosis, ie abnormality of vessel wall, disturbances of blood flow, and abnormality of blood coagulation (hypercoagulability state). The risk factors for thrombosis could be classified into 3 main categories: situational risk factors, hereditary thrombophilia, and acquired thrombophilia.

The incidence of thrombosis is higher in old people, old age is categorised as one of the risk factors of thrombosis. The mechanism of old age in promoting thrombosis is not well understood. It is assumed that in old age there is imbalance between prothrombotic and antithrombotic factors, the increase of prothrombotic factors are higher than antithrombotic factors. The increase of coagulation factors (fibrinogen, prothrombin, factor VII, factor VIII, von Willebrand factor, and plasminogen activator inhibitor) were increased in old age population. Recently, the genetic mechanism of age regulation synthesis of factor IX and protein C was found.

Atherothrombosis is a new concept, in which thrombus deposition occurred on an atheromatous plaque. Atherothrombosis gives principal clinical manifestations as coronary artery disease, acute myocardial infarction and unstable angina, ischaemic stroke, and peripheral arterial disease. Venous thrombosis, especially on deep vein, gives clinical manifestation as deep vein thrombosis (DVT), which is frequently followed by pulmonary emboli (PE). The combination of DVT and PE is known as venous thromboembolism (VTE).

The concept of thrombosis management should be based on its pathogenesis. In arterial thrombosis, the main therapy is administration of antiplatelet drug and anticoagulant to prevent the deposition of thrombus, while thrombolytic or fibrinolytic drugs are given to dissolve the preformed thrombi. In venous thrombosis antiplatelet drug is not effective.

Basically, the treatment of thrombosis in old age is not different from the treatment of thrombosis in general. But in old people the comorbidities are more frequent, drug interaction should be taken into special consideration.

Keywords: thrombosis, old age, atherothrombosis

PENDAHULUAN

Thrombosis merupakan penyebab kematian terbanyak di Amerika Serikat. Lebih dari 2 juta orang meninggal setiap tahun akibat thrombosis arteri atau vena atau penyakit-penyakit yang ditimbulkannya. Dalam jumlah yang sama dijumpai penderita thrombosis non-fatal seperti misalnya thrombosis vena dalam (*deep vein thrombosis*), emboli paru non-fatal, thrombosis serebrovaskuler, *transient cerebral ischemic attack*, penyakit jantung koroner non-fatal, thrombosis vaskuler retina, dan lain-lain. Jika dibandingkan dengan kematian akibat kanker sebesar 550.000 per tahun, thrombosis menimbulkan kematian 4 kali lebih banyak. Ini menunjukkan bahwa thrombosis memberikan dampak luar biasa pada morbiditas, mortalitas dan biaya perawatan medik.^{1,2} Sebagian morbiditas tersebut dapat dicegah dengan pencegahan primer, dan sebagian lagi dengan pencegahan sekunder sesudah terjadi serangan. Oleh karena itu pengertian tentang faktor risiko dan patogenesisnya menjadi sangat penting dalam rangka menyusun cara pencegahan dan pengobatan yang baik.^{1,2}

Kecenderungan yang sama dapat dijumpai di negaran-negara berkembang termasuk Indonesia. Di Indonesia, thrombosis (penyakit jantung koroner dan stroke) merupakan penyebab kematian nomor satu, lebih sering dari penyakit infeksi.^{1,2}

Data epidemiologik menunjukkan bahwa kejadian thrombosis baik arteri ataupun vena semakin meningkat dengan meningkatnya usia. Bahkan umur dianggap sebagai salah satu faktor risiko thrombosis. Apakah usia merupakan faktor risiko independen dan bagaimana mekanismenya, perlu dipahami lebih baik, sehingga dapat diambil tindakan untuk dapat mengurangi dampak usia terhadap kejadian thrombosis.

TERMINOLOGI

Beberapa terminologi perlu dijelaskan untuk mendapat persepsi yang sama.

Thrombosis

Thrombosis adalah keadaan dimana terjadi pembentukan massa bekuan darah intravaskuler, yang berasal dari konstituen darah, pada orang yang masih hidup. Dalam pengertian yang luas thrombus dapat bersifat fisiologik disebut sebagai "*hemostatic thrombus*" yang berguna untuk menutup kerusakan dinding pembuluh darah setelah *injury*, dapat juga bersifat patologik, disebut sebagai "*pathologic thrombus*", thrombus yang justeru dapat menyumbat lumen pembuluh darah. Pada umumnya yang dimaksud dengan thrombosis ialah pembentukan *pathologic thrombus*.³

Thrombosis dapat terjadi pada arteri, disebut sebagai thrombosis arteri (*arterial thrombosis*), dapat juga terjadi pada vena disebut sebagai thrombosis vena (*venous thrombosis*). Thrombus arteri berbeda sifatnya dengan thrombus vena. Komponen thrombus arteri sebagian besar terdiri dari *platelet* (thrombosit) diselengi oleh anyaman fibrin, komponen eritrositnya sangat rendah sehingga thrombus berwarna putih disebut sebagai "*white thrombus*". Sedangkan thrombus vena sebagian besar terdiri dari sel darah merah disela-sela anyaman fibrin, komponen thrombosit sangat sedikit, thrombus berwarna merah disebut sebagai "*red thrombus*".³

Thrombophilia

Thrombophilia adalah suatu keadaan dimana seseorang lebih mudah mendapat thrombosis dibandingkan dengan orang normal. Thrombophilia dapat disebabkan karena faktor-faktor yang didapat sehingga disebut *acquired thrombophilia*, dapat juga disebabkan oleh karena faktor-faktor yang diturunkan, disebut sebagai *hereditary thrombophilia*. Ada juga yang menyatakan bahwa yang dimaksud dengan thrombophilia hanyalah *hereditary thrombophilia*.³

Hypercoagulable state

Hypercoagulable state atau keadaan hiperkoagulabel

ialah suatu istilah yang pengertiannya sama dengan thrombophilia.³

Atherosklerosis

Atherosklerosis ialah terjadinya deposisi plak atheroma pada dinding pembuluh darah.³

Atherothrombosis

Atherothrombosis adalah terjadinya thrombus pada permukaan plak atheroma yang mengalami ruptur.³

HEMOSTASIS

Hemostasis adalah suatu sistem dalam tubuh manusia yang terdiri dari komponen seluler dan protein yang sangat terintegrasi. Fungsi utama hemostasis adalah menjaga keenceran darah (*blood fluidity*) sehingga darah dapat mengalir dalam sirkulasi dengan baik, serta membentuk thrombus sementara (*temporary thrombus*) atau disebut juga *hemostatic thrombus* pada dinding pembuluh darah yang mengalami kerusakan (*vascular injury*). Hemostasis terdiri dari enam komponen utama, yaitu: platelet, endotel vaskuler, *procoagulant plasma protein factors*, *natural anticoagulant proteins*, protein fibrinolitik dan protein antifibrinolitik. Semua komponen ini harus tersedia dalam jumlah cukup, dengan fungsi yang baik serta tempat yang tepat untuk dapat menjalankan faal hemostasis dengan baik. Interaksi komponen ini dapat memacu terjadinya thrombosis disebut sebagai sifat prothrombotik dan dapat juga menghambat proses thrombosis yang berlebihan, disebut sebagai sifat antithrombotik. Faal hemostasis dapat berjalan normal jika terdapat keseimbangan antara faktor prothrombotik dan faktor antithrombotik.³⁻⁹

Hemostasis normal dapat dibagi menjadi dua tahap: yaitu hemostasis primer (*primary hemostasis*) dan hemostasis sekunder (*secondary hemostasis*). Pada hemostasis primer yang berperan adalah komponen

vaskuler dan komponen trombosit. Disini terbentuk sumbat trombosit (*platelet plug*) yang berfungsi segera menutup kerusakan dinding pembuluh darah. Sedangkan pada hemostasis sekunder yang berperan adalah protein pembekuan darah, juga dibantu oleh trombosit. Disini terjadi deposisi fibrin pada sumbat trombosit sehingga sumbat ini menjadi lebih kuat yang disebut sebagai *stable fibrin plug*.³⁻¹⁰

Proses koagulasi pada hemostasis sekunder merupakan suatu rangkaian reaksi dimana terjadi pengaktifan suatu prekursor protein (*zymogen*) menjadi bentuk aktif. Bentuk aktif ini sebagian besar merupakan *serine protease* yang memecah protein pada asam amino tertentu sehingga protein pembeku tersebut menjadi aktif. Sebagai hasil akhir adalah pemecahan fibrinogen menjadi fibrin yang akhirnya membentuk fibrin ikat silang (*cross linked fibrin*). Proses ini jika dilihat secara skematik tampak sebagai suatu air terjun (*waterfall*) atau sebagai suatu tangga (*cascade*).³⁻⁹

Proses koagulasi dapat dimulai melalui dua jalur, yaitu jalur ekstrinsik (*extrinsic pathway*) dan jalur intrinsik (*intrinsic pathway*). Jalur ekstrinsik dimulai jika terjadi kerusakan vaskuler sehingga faktor jaringan (*tissue factor*) mengalami pemaparan terhadap komponen darah dalam sirkulasi. Faktor jaringan dengan bantuan kalsium menyebabkan aktivasi faktor VII menjadi FVIIa. Kompleks FVIIa, *tissue factor* dan kalsium (disebut sebagai *extrinsic tenase complex*) mengaktifkan faktor X menjadi FXa dan faktor IX menjadi FIXa. Jalur ekstrinsik berlangsung pendek karena dihambat oleh *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI). Jadi jalur ekstrinsik hanya memulai proses koagulasi, begitu terbentuk sedikit thrombin, maka thrombin akan mengaktifkan faktor IX menjadi FIXa lebih lanjut, sehingga proses koagulasi dilanjutkan oleh jalur intrinsik. Jalur intrinsik dimulai dengan adanya *contact activation* yang melibatkan faktor XII, prekalkrein dan *high molecular weight kinninogen* (HMWK) yang kemudian mengaktifkan faktor IX

menjadi FIXa. Akhir-akhir ini peran faktor XII, HMWK dan prekalkreïn dalam proses koagulasi dipertanyakan. Proses selanjutnya adalah pembentukan *intrinsic tenase complex* yang melibatkan FIXa, FVIIIa, posfolipid dari PF3 (*platelet factor 3*) dan kalsium. *Intrinsic tenase complex* akan mengaktifkan faktor X menjadi FXa. Langkah berikutnya adalah pembentukan kompleks yang terdiri dari FXa, FVa, posfolipid dari PF3 serta kalsium yang disebut sebagai *prothrombinase complex* yang mengubah prothrombin menjadi thrombin yang selanjutnya memecah fibrinogen menjadi fibrin. Thrombin mempunyai fungsi sentral dalam faal koagulasi, oleh karena thrombin mempunyai berbagai macam fungsi.³⁻⁹

Pengendalian terhadap pembentukan fibrin yang berlebihan

Faal hemostasis merupakan proses yang sangat terkendali dan berkeseimbangan serta terbatas hanya di tempat kerusakan dinding pembuluh darah, tidak boleh meluas secara sistemik. Pembentukan fibrin berlebihan (sifat prothrombotik) menyebabkan thrombosis, sedangkan pembentukan fibrin yang tidak adekuat menyebabkan perdarahan.

Mekanisme yang mengendalikan pembentukan fibrin berlebihan adalah:

1. Sel endotel intak (*unperturbed endothelium*) bersifat antithrombotik sehingga tidak memungkinkan perluasan thrombus ke luar daerah *injury*.⁹
2. Antikoagulan alamiah (*natural anticoagulant*), yaitu kompleks yang terdapat dalam sirkulasi normal yang berfungsi menghambat proses koagulasi. Antikoagulan alamiah terdiri dari:³⁻⁹
 - a. Sistem TAT (thrombin-antithrombin).
 - b. Sistem protein C dan protein S.
 - c. *Tissue factor pathway inhibitor* (TFPI).
 - d. Sistem Protein Z.
3. Sistem fibrinolisis yang dapat menghancurkan (lisis) fibrin yang sudah terbentuk.

Sistem thrombin-antithrombin

Antithrombin (AT), dulu dikenal sebagai AT-III, suatu *serine protease inhibitor* yang mengendalikan koagulasi dengan menginaktivasi thrombin dan prokoagulan lain seperti faktor Xa, IXa dan XIIa. Inaktivasi thrombin oleh AT akan diperkuat oleh adanya kofaktor pada permukaan endotel yaitu heparan sulfat (suatu *glycosaminoglycan*), atau adanya heparin yang berasal dari luar. Defek AT sebagian besar bersifat hereditet tetapi dapat juga bersifat didapat. Defek AT menyebabkan aktivitas thrombin berlebihan sehingga mendorong terjadinya thrombosis.³⁻⁹

Sistem Protein C dan Protein S

Protein C adalah suatu *vitamin K – dependent plasma proteins* yang dapat diaktifkan oleh *thrombin-thrombomodulin complex* menjadi protein C aktif (*activated protein C*) atau APC. Thrombomodulin terdapat pada permukaan endotel vaskuler yang intak. Thrombomodulin mengikat thrombin yang mengubah sifat thrombin yang semula prothrombotik menjadi antithrombotik. APC akan menginaktivasi faktor V aktif (FVa) dan faktor VIII aktif (FVIIIa) dengan demikian dapat menghambat produksi thrombin. Aktivitas APC sangat diperkuat dengan adanya protein S yang juga merupakan suatu *vitamin K-dependent plasma protein*. Defisiensi protein C atau protein S menyebabkan penurunan antikoagulan alamiah sehingga aktivitas thrombin meningkat. Fungsi APC menjadi menurun jika struktur faktor V berubah, sebagai akibatnya faktor Va tidak dapat dinonaktifkan oleh APC. Keadaan ini disebut *APC resistance*, terutama dijumpai pada faktor V Leiden.³⁻⁹

Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI)

TFPI adalah suatu *multivalent Kunitz type plasma protein inhibitor*. TFPI memodulasi *tissue factor-dependent coagulation in vivo* dengan menghambat *extrinsic tenase complex* (faktor VIIa dan *tissue factor*). TFPI dikenal sebagai regulator poten dari thrombosis. Sampai saat ini belum dikenal adanya defisiensi TFPI hereditet.¹¹

Protein Z

Protein Z adalah *vitamin K-dependent plasma protein* yang mempunyai struktur mirip dengan faktor VII, IX, X, protein C dan protein S. Protein Z bekerja sama dengan *protein Z-dependent protease inhibitor*, *procoagulant phospholipids* (PF3) dan kalsium akan menghambat secara cepat (*rapid inhibition*) faktor Xa. Dengan demikian menghambat pembentukan thrombin.^{12,13}

Sistem fibrinolisis

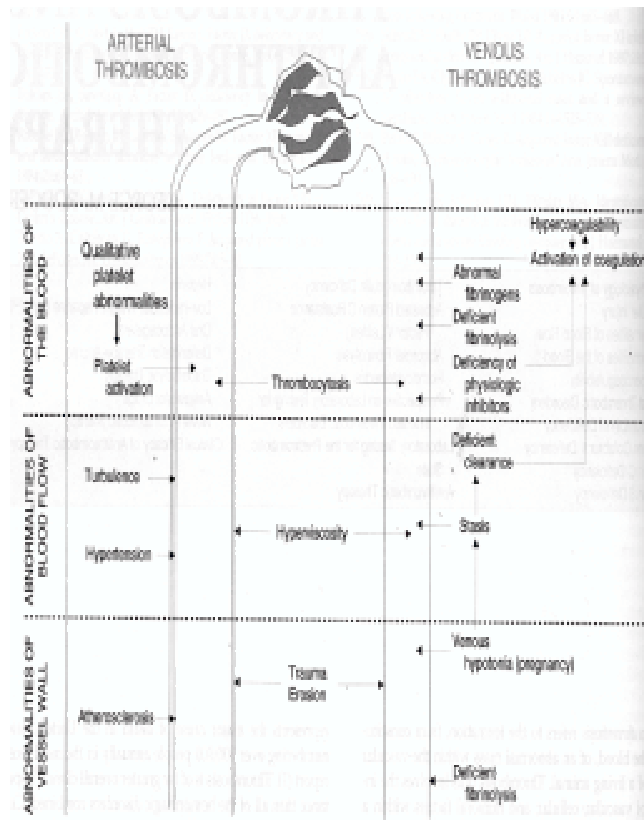
Plasminogen dipecah menjadi plasmin oleh *plasminogen activator*, terutama *tissue plasminogen activator (t-PA)*. Sebagai penyeimbangannya maka *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)* menghambat kerja t-PA.³⁻⁹

PATOGENESIS THROMBOSIS

Lebih dari 100 tahun yang lalu Rudolph Virchow pada tahun 1854 mengemukakan *Virchow Triad*, yang prinsipnya sampai sekarang masih dianggap valid. Berdasar teori *Virchow triad*, thrombosis timbul karena tiga hal:³⁻⁹

- a. Kelainan dinding pembuluh darah (*vascular injury*).
- b. Gangguan aliran darah (*gangguan rheology*).
- c. Kelainan konstituen darah (*hypercoagulable state*).

Pada thrombosis arteri ketiga faktor tersebut memegang peranan penting, tetapi pada thrombosis vena, thrombosis dapat terjadi pada dinding pembuluh darah yang masih intact, berarti yang berperanan penting adalah faktor aliran darah (stasis) dan keadaan hiperkoagulabel



Gambar 1. Faktor-faktor yang berperan pada thrombosis arteri digambarkan di sebelah kiri, sedangkan thrombosis vena di sebelah kanan. Banyak penderita thrombosis mempunyai lebih dari satu faktor risiko³

Pada thrombosis arteri, proses dimulai dari endotel yang mengalami kerusakan dimana terjadi aktivasi trombosit yang menyebabkan adhesi dan agregasi trombosit pada dinding pembuluh darah. Terjadilah thrombus dengan komponen utamanya adalah trombosit yang diikat oleh serat-serat fibrin dan beberapa sel darah merah, maka thrombus ini berwarna agak keputihan, disebut sebagai *white thrombus*. Sedangkan pada thrombosis vena komponen utamanya adalah fibrin dengan banyak sel darah merah sehingga thrombus ini disebut sebagai *red thrombus*. Perbedaan jenis thrombus ini ditentukan oleh perbedaan kecepatan aliran darah (*shear rate*) pada arteri dan vena. Pada arteri dijumpai *high shear rate* sedangkan pada vena *low shear rate*. Thrombus putih daya kohesinya lebih kuat sehingga tidak mudah terlepas, sedangkan thrombus merah lebih *friable* sehingga lebih mudah lepas sebagai emboli.³⁻⁹ Deitcher dan Rodgers¹ menggambarkan patofisiologi thrombosis, baik arterial ataupun vena seperti yang terlihat pada gambar 1.

Kelainan dasar atau faktor risiko yang dapat menimbulkan thrombosis

Seperti halnya pada anemia maka pada thrombosis kita tidaklah cukup hanya sampai diagnosis thrombosis, tetapi yang lebih penting adalah mencari penyakit dasar atau faktor risiko dari thrombosis.³

Faktor risiko ini dapat dibagi menjadi 3 golongan besar³

- a. *Situational risk factors*.
- b. *Inherited risk factors (inherited thrombophilia)*.
- c. *Acquired risk factors (acquired thrombophilia)*.

Situational risk factors menunjukkan keadaan klinis yang jelas (*well defined*) dan transien yang disertai peningkatan risiko thrombosis selama keadaan tersebut atau sesaat setelah keadaan tersebut. Contohnya adalah: operasi, imobilisasi berkepanjangan, pemakaian kontraseptif oral (*oral contraceptive* = OCP), terapi ganti hormon (*hormone replacement therapy* = HRT),

kehamilan, kemoterapi kanker, dan *heparin-induced thrombocytopenia*³

Inherited risk factors menunjukkan adanya mutasi genetik atau polimorfisme yang menyebabkan defisiensi antikoagulan alamiah (protein C, protein S atau AT), akumulasi faktor prokoagulan (prothrombin G20210A, atau enzim *methyltetrahydrofolate reductase*), atau faktor koagulan yang resisten terhadap inaktivasi antikoagulan alamiah (faktor V Leiden). Semua keadaan ini menyebabkan terganggunya mekanisme regulasi koagulasi normal yang menghasilkan lebih banyak thrombin yang mengakibatkan peningkatan risiko thrombosis.³

Acquired risk factors timbul sebagai akibat kelainan medik atau kelainan hematologik nonfamilial yang mengganggu hemostasis normal atau reologi darah. Contohnya adalah kanker, *inflammatory bowel disease*, sindroma nefrotik, vaskulitis, sindroma antiposfolipid, kelainan mieloproliferatif, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, dan sindroma hiperviscositas. Berbeda dengan *situational risk factor* yang bersifat transien, *acquired risk factors* disebabkan oleh penyakit atau proses yang bersifat ireversibel dan menetap.³

Daftar penyebab thrombophilia didapat, herediter atau gabungan herediter dan didapat dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Thrombophilia didapat, herediter atau situasional²

Inherited disorders

APC resistance

Factor V Leiden mutation

Factor V Cambridge

Factor V Hongkong

Factor V HR2 mutation

Prothrombin 20210A mutation

Factor XII deficiency

Dysfibrinogenemia

Platelet defects: sticky platelet syndrome

Disorders both inherited and acquired

Antithrombin deficiency

Heparin cofactor II deficiency

Protein C deficiency

Protein S deficiency

Plasminogen deficiency

APC resistance

Acquired disorders

Antiphospholipid antibodies

Anticardiolipin antibodies

Lupus anticoagulant

Myeloproliferative disorders

Trousseau syndrome (cancer)

Paroxysmal nocturnal syndrome

Diabetes mellitus

Hyperviscosity syndrome

Interaksi berbagai faktor risiko

Pada seorang penderita dapat dijumpai gabungan beberapa faktor risiko, baik faktor risiko situasional, herediter atau didapat. Interaksi antara faktor herediter disebut “*gene to gene interaction*”, sedangkan interaksi faktor herediter dengan faktor didapat disebut “*gene to environment interaction*”.¹ Secara teoritik gabungan faktor risiko ini akan meningkatkan risiko thrombosis. Hal ini sesuai pula dengan penemuan klinik pada beberapa individu dengan gabungan faktor risiko. Gerhardt et al¹⁴ melaporkan bahwa risiko thrombosis selama kehamilan dan puerperium pada wanita dengan gabungan faktor V Leiden dan mutasi prothrombin meningkat secara disproporsional dibandingkan dengan wanita yang mempunyai mutasi tunggal. Mandel et al¹⁵ juga melaporkan bahwa koeksistensi hiperhomosistinuria herediter dengan faktor V Leiden meningkatkan risiko thrombosis. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut apakah interaksi ini mengikuti model *additive effects* ataukah *supra-additive effect*. Pada model *additive effect* diasumsikan bahwa tidak ada interaksi dan efek yang timbul merupakan penjumlahan masing-masing efek. Pada model *supra-additive effect* diasumsikan terjadi

interaksi dan efek yang timbul lebih dari penjumlahan masing-masing efek.¹⁶

THROMBOSIS PADA USIA LANJUT

Kejadian thrombosis, baik thrombosis arteri ataupun thrombosis vena, meningkat dengan meningkatnya umur. Bahkan umur dianggap sebagai suatu faktor risiko thrombosis. Bagaimana mekanisme peningkatan kejadian ini masih belum jelas.

Diperkirakan bahwa keadaan hiperkoagulabel meningkat dengan meningkatnya usia. Secara teoritik peningkatan keadaan hiperkoagulabel ini dapat disebabkan oleh karena peningkatan aktivitas koagulasi (faktor prothrombotik) atau disebabkan oleh karena penurunan aktivitas antikoagulan, atau kedua-duanya.¹⁷

Suatu penelitian pada 2880 laki dan 1306 wanita pada daerah industri, dijumpai peningkatan kadar faktor VII, faktor VIII dan fibrinogen dengan meningkatnya umur.^{18,19} Pada penelitian lain dijumpai peningkatan konsentrasi *plasminogen activator inhibitor plasma*, fibrinogen, faktor von Willebrand dan faktor VIII:C dengan meningkatnya usia.²⁰ Pada 25 orang yang berumur seratus tahun ke atas, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang berumur 18 – 50 tahun dan 51 – 69 tahun, dijumpai peningkatan aktivitas faktor VII, prothrombin, faktor IX dan kompleks thrombin-antithrombin pada orang yang berumur seratus tahun ke atas.²¹

Pada usia lanjut dijumpai peningkatan interleukin-6 (IL-6) dan *C-reactive protein* yang menunjukkan peningkatan inflamasi.¹⁷ Pada tikus percobaan dijumpai peningkatan sensitivitas perangsangan LPS (lipolisakarida) terhadap *endotoxin-induced thrombosis*, yang mekanismenya melalui peningkatan respon PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) sehingga mengurangi fibrinolisis.¹⁸

Akhir-akhir ini diketahui mekanisme genetik *age regulation synthesis of factor IX and Protein C*. Pada tikus percobaan dijumpai dua lokus gen yang mengatur

sintesis faktor IX menurut umur. Dua elemen penting itu adalah AE5' yang disebut juga *age-related stability element* (ASE) dan elemen AE 3' pada genom yang disebut juga AIE (*age-related increase element*).^{22,23} Kedua elemen ini terdapat pada genom yang mengatur sintesis faktor-faktor lain. Misalnya pada genom yang mengatur sintesis protein C, ASE lebih dominan.^{24,25} Penelitian genetik lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui mekanisme yang lebih pasti peningkatan thrombosis pada orang tua.

ATHEROTHROMBOSIS

Atherothrombosis adalah pembentukan thrombus di atas plak atheroma yang sudah ada. Atherothrombosis merupakan terminologi baru yang melihat bahwa proses atherosklerosis dan thrombosis akut berhubungan secara integral dengan kelainan pembuluh darah (*vascular event*) yang terjadi.

Terjadi perubahan paradigma, sebelumnya proses atherosklerosis dianggap sebagai penyebab utama kelainan vaskuler, dimana plak atheroma menutup lumen arteri dan bersifat stabil sehingga secara perlahan-lahan menimbulkan penyempitan lumen. Manifestasi utama adalah angina pektoris, sedangkan infark miokard lebih jarang. Menurut konsep yang baru penutupan lumen arteri terjadi karena timbulnya deposisi thrombus di atas plak atheroma. Penutupan ini bersifat tidak stabil dan prosesnya akut. Kelainan yang timbul berupa angina tidak stabil dan miokard infark yang disertai *sudden death*. Perubahan paradigma ini menimbulkan perubahan konsep dalam diagnosis, terapi dan prevensi penyakit jantung koroner.

Manifestasi Atherothrombosis

Atherothrombosis terutama mengenai arteri berukuran sedang dan besar. Penutupan lumen arteri menyebabkan iskhemia atau infark jaringan yang

mengenai bermacam organ. Manifestasi utama atherothrombosis adalah:

1. Penyakit jantung koroner
 - a. Angina pektoris
 - b. *Unstable angina*
 - c. Infark miokard
 - d. *Sudden cardiac death*
2. *Cerebrovascular disease*
 - a. *Transient ischemic attack*
 - b. *Ischemic stroke*
 - c. *Ishemic sudden death*
3. *Peripheral Vascular Disease*
 - a. *Claudicatio intermitten*
 - b. Iskhemia akut
 - c. Gangren/nekrosis

Disamping manifestasi utama di atas, atherothrombosis dapat terjadi pada berbagai organ seperti mata (retina), telinga (vestibuler), dan berbagai organ lain. Ketiga manifestasi utama di atas sering saling tumpang tindih.

THROMBOSIS VENA (*VENOUS THROMBOSIS*)

Thrombosis vena pada umumnya timbul pada vena dalam (*deep veins*) tungkai bawah, kadang-kadang juga pada lengan, atau pada vena superfisial ekstremitas. Thrombosis vena superfisial merupakan kelainan yang relatif ringan, kecuali terjadi perluasan ke vena profunda. Pada *deep vein thrombosis* (DVT) thrombus sangat mudah lepas sehingga menimbulkan emboli, terutama emboli paru atau *pulmonary emboli* (PE). Oleh karena itu thrombosis vena dan emboli dimasukkan sebagai "venous thromboembolism" atau VTE.

VTE merupakan kelainan yang cukup sering dijumpai. Diperkirakan insiden VTE simtomatik di Amerika Serikat adalah 117 kasus per 100.000 penduduk per tahun, oleh karena setiap tahun dijumpai lebih dari 250.000 kasus VTE di USA. Insiden VTE meningkat drastis setelah umur 60 tahun, oleh karena proporsi

penduduk berusia lanjut di USA semakin tinggi maka dapat diramalkan bahwa VTE akan merupakan masalah kesehatan nasional yang penting.

Dari segi prognosis maka DVT pada tungkai bawah dapat dibagi menjadi dua kategori besar:

- a. *Calf-vein thrombosis* atau DVT pada bagian distal, dimana thrombi masih terbatas pada vena dalam di betis (*deep calf-vein*).
- b. *Proximal-vein thrombosis*, dimana thrombosis mengenai vena-vena poplitea, femoral dan illiaca.

Proximal DVT merupakan penyakit yang serius dan dan secara potensial bersifat lethal karena bahaya terjadinya emboli paru. Proximal DVT yang tidak diobati disertai 10% emboli paru yang fatal. Proximal DVT yang tidak diobati dengan adekuat menimbulkan risiko 20-50% kekambuhan peristiwa thromboemboli.

Calf-vein thrombosis disertai kejadian emboli paru yang rendah (<1%). Perluasan thrombus sampai vena poplitea atau vena yang lebih proximal terjadi pada *calf-vein thrombosis* yang tidak diobati dengan baik. Pada situasi ini bahaya emboli paru yang fatal semakin meningkat.

Etiopatogenesis DVT

Patogenesis thrombosis vena pada dasarnya tidak berbeda dengan patogenesis thrombosis arteri yaitu berdasarkan *Virchow's triad*. Terbentuknya thrombus pada vena menunjukkan ketidak seimbangan antara stimuli thrombogenik dengan mekanisme protektif. Stimuli thrombogenik terdiri dari :

1. Venous stasis.
2. Aktivasi koagulasi.
3. Kerusakan vena (*venous damage*).

Mekanisme protektif terdiri dari:

1. Inaktivasi faktor-faktor koagulasi aktif oleh antikoagulan alamiah (AT III, APC, dll).

2. Klirens faktor koagulasi aktif dan kompleks fibrin polimer soluble oleh sistem retikuloendotelial dan hati.
3. Lisis fibrin oleh sistem ensimk fibrinolitik.

Faktor risiko VTE meliputi umur (> 40 tahun), riwayat VTE sebelumnya, operasi atau trauma, imobilisasi, kanker, payah jantung kongestif, infark miokard, paralisis tungkai bawah, pemakaian estrogen, kehamilan dan postpartum, varises vena, obesitas, sindrom antifosfolipid, hiperhomosisteinemia, dan berbagai keadaan prothrombotik yang diturunkan (APC resistance, prothrombin 20210A, defisiensi AT III, defisiensi protein C dan S, dan disfibrinogenemia). Risiko relatif dari masing-masing faktor risiko tersebut dapat dilihat pada tabel 2

Tabel 2. Faktor risiko untuk VTE

Faktor risiko	Estimated relative risk
Faktor risiko yang didapat (<i>acquired</i>)	
Major surgery atau major trauma	5 – 200
Riwayat VTE	50
Antibodi antifosfolipid	
Antibodi antikardiolipin	2
<i>Nonspecific inhibitor (lupus anticoagulant)</i>	10
Kanker	5
<i>Major illness</i> dengan hospitalisasi	5
Umur	
50 – 70 tahun	5
> 70 tahun	10
Kehamilan / postpartum	7
Terapi estrogen	
Kontrasepsi oral	5
Terapi sulih hormon (<i>hormonal replacement therapy</i>)	2
<i>Selective estrogen-receptor modulator</i>	
<i>Tamoxifen</i>	5
Raloxifene	3

Obesitas	1 -3
Faktor risiko yang diturunkan (inherited)	
Defisiensi AT III	25
Defisiensi protein C	10
Defisiensi protein S	10
Mutasi faktor V Leiden	
Heterosigot	5
Homosigot	50
Mutasi gen prothrombin 20210 A (heterosigot)	2,5
Disfibrinogenemia	18

Hereditas, environmental atau idiopatik

Hiperhomosisteinemia	3
Peningkatan (> 95 th percentile) factor VIII	3
Peningkatan (> 95 th percentile) factor IX	2,3
Peningkatan (> 95 th percentile) factor XI	2,2

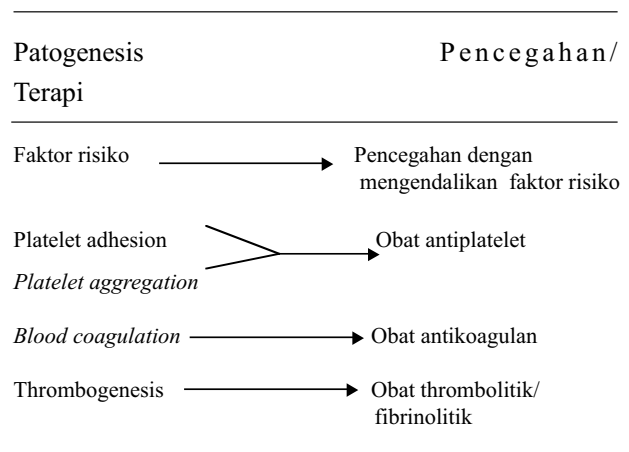
Diagnosis thrombosis vena

Gejala klinik DVT meliputi nyeri tungkai (*leg pain*), nyeri tekan (*tenderness*), pembengkakan, diskolorasi, pelebaran vena perifer, dan sianosis. Tetapi harus diingat bahwa gejala klinik DVT sangat tidak spesifik.

Tidak ada pemeriksaan laboratorium yang spesifik untuk diagnosis DVT. Hasil pemeriksaan degradasi fibrin ikat silang yaitu D-dimer dapat berguna untuk diagnosis DVT tetapi hasil tes positif bersifat non-spesifik. Tes D-dimer lebih bersifat untuk eksklusi DVT.

Beberapa tes obyektif untuk diagnosis DVT adalah *impedance plethysmography*, *serial compression ultrasound*, *contrast venography* dan *magnetic resonance imaging* (MRI). Baku emas diagnosis DVT adalah *contrast venography*, tetapi ada juga yang menyatakan *serial compression ultrasound* cukup reliabel untuk diagnosis DVT.

Tabel 3. Prinsip-prinsip terapi thrombosis arteri berdasarkan patogenesis



Obat-obat antithrombotik dapat digolongkan menjadi 3 golongan besar:

1. Obat antiplatelet.
2. Antikoagulansia.
3. Obat thrombolitik atau fibrinolitik.

Rincian lebih lengkap obat antithrombotik dapat dilihat pada table 4.

Tabel 4. Obat-obat antithrombotik

I. Obat antiplatelet

- a. Aspirin
- b. *Phosphodiesterase inhibitor: dipyridamole*
- c. *Derivat thienopyridines*
 1. *Ticlopidin*
 2. *Clopidogrel*
- d. *Glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist*

II. Obat antikoagulan

A. Parenteral

1. Heparin
 - a. *Unfractionated heparin*
 - b. *Low molecular weight heparin*
2. *Pentasaccharides*
 - a. *Fondaparinux*
 - b. *Idraparinux*

3. Heparinoids
 4. *Direct thrombin inhibitor*
 - a. *Lepirudin*
 - b. *Argatroban*
- B. Oral anticoagulant
1. Vitamin-K dependent coagulation proteins inhibitor
 2. Ximelagatran
- III. Obat thrombolitik
- a. Streptokinase
 - b. *Urokinase-type plasminogen activator*
 - c. *Tissue-type plasminogen activator*

Pemilihan obat antithrombolitik pada usia lanjut

Pada dasarnya terapi antithrombotik pada usia lanjut tidak berbeda dengan terapi antithrombotik pada umumnya. Terapi diberikan atas dasar jenis thrombosis (arteri atau vena) dan organ yang terkena. Pada usia lanjut hal-hal yang perlu mendapat perhatian adalah:

1. Orang tua sering mempunyai *lean body mass* yang lebih rendah, sehingga untuk obat yang perhitungan dosisnya berbasis berat badan dosis perlu dihitung kembali.
2. Orang usia lanjut sering disertai berbagai komorbid sehingga mendapat berbagai obat yang mempunyai kemungkinan interaksi dengan obat antithrombotik yang diberikan.

Oleh karena itu pemantauan terapi harus dilakukan lebih baik terhadap dosis, efek obat ataupun efek samping obat.

RINGKASAN

Thrombosis, baik thrombosis vena atau thrombosis arteri, merupakan kelainan dasar yang menimbulkan morbiditas dan mortalitas paling tinggi, baik di negara maju maupun di negara berkembang. Patogenesis thrombosis didasarkan atas Virchow's triad: gangguan dinding pembuluh darah, gangguan aliran darah dan gangguan pembekuan darah (keadaan

hiperkoagulabel). Faktor risiko thrombosis dapat digolongkan menjadi 3 golongan besar: faktor risiko situasional, thrombophilia hereditas dan thrombophilia didapat.

Kejadian thrombosis jelas lebih tinggi pada usia lanjut, bahkan usia lanjut dianggap sebagai suatu factor risiko. Bagaimana mekanisme peningkatan kejadian thrombosis pada usia lanjut belum diketahui secara pasti. Diperkirakan faktor prothrombotik meningkat pada usia lanjut tanpa diimbangi faktor antithrombotik. Pada populasi usia lanjut dijumpai peningkatan faktor koagulasi (fibrinogen, prothrombin, faktor VII, faktor VIII), faktor von Willebrand dan *plasminogen activator inhibitor* (PAI) yang bersifat antifibrinolitik. Akhir-akhir ini telah diketahui mekanisme genetik dari sintesis factor IX dan protein C yang diatur oleh umur (*age regulation synthesis of factor IX and Protein C*).

Atherothrombosis merupakan konsep baru dimana terjadi deposisi thrombus di atas plak atheroma. Atherothrombosis memberikan manifestasi klinis utama dalam bentuk penyakit jantung koroner: infark miokard akut dan angina tidak stabil, stroke iskemik dan penyakit arteri perifer. Thrombosis vena terutama mengenai vena dalam sehingga menimbulkan deep vein thrombosis yang seringkali disertai emboli paru. Kesatuan thrombosis vena dalam dengan emboli paru disebut sebagai thromboemboli vena atau venous thromboembolism (VTE).

Prinsip pengelolaan (pengobatan dan pencegahan) thrombosis harus didasarkan atas patogenesisnya. Pada thrombosis arteri pengobatan diberikan dalam bentuk obat antiplatelet dan obat antikoagulan mencegah pembentukan thrombus, sedangkan thrombolisis atau fibrinolitik diberikan untuk menghancurkan thrombus yang sudah terbentuk. Pada thrombosis vena obat antiplatelet tidak berperan penting.

Prinsip pengobatan thrombosis pada usia lanjut tidak berbeda dengan prinsip pengobatan thrombosis pada umumnya. Hanya saja pada usia lanjut lebih sering

disertai penyakit lain (komorbid) sehingga sudah memakai obat-obatan sebelumnya sehingga interaksi obat harus mendapat perhatian.

DAFTAR RUJUKAN

1. Bick RL, Baker WF. Hereditary Thrombophilic Disorders. In: Bick RL, editor. Disorders of thrombosis and hemostasis. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.p.283-302.
2. Bick RL. Introduction to thrombosis: proficient and cost-effective approach to thrombosis. *Haematol/Oncol Clin N Amer* 2003;17:1-8.
3. Deitcher SR, Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. *Winstrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2004.p.1713-60.
4. Ehsan A, Plumbley JA. Introduction to thrombosis and anticoagulant therapy. In: Harmening DM, editor. *Clinical hematology and fundamentals of hemostasis*. 4th ed. Philadelphia: FA Davis Company; 2002.p.534-62.
5. Hillman RS, Ault KA. Hematology in clinical practice. 3rd ed. New York: Mc Graw Hill; 2002.
6. Greaves M, Preston FE. Pathogenesis of thrombosis: antithrombotic therapy. In Hoffbrand AV, Lewis SM, Tuddenham EGD, editros. *Postgraduate haematology*. 4th ed. Oxford: Butterworth Heinemann; 1999.p.653-74.
7. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. *Essential haematology*. 4th ed. London: 2001.
8. Goodnight SH, Hathaway WE. Disorders of hemostasis and thrombosis. 2nd ed. New York: MacGraw Hill Companies; 2001.
9. Bakta IM. Thrombosis: pandangan dari segi hematologi. *Majalah Penyakit Dalam Udayana* 2000;1:26-34.
10. Bakta IM. Peranan endotel dalam patogenesis thrombosis. *Majalah Penyakit Dalam Udayana* 2001;2:124-30.
11. Caverley DC, Maness LJ. Platelet function in hemostasis and thrombosis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. *Winstrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2001.p.651-76.
12. Han X, Fiehler R, Broze GJ. Isolation of a protein Z-dependent plasma protease inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:9250-55.
13. Han X, Fiehler R, Broze GJ. Characterization of the protein Z-dependent protease inhibitor. *Blood* 2000;96:3049-55.
14. Gerhardt A, Scharf RE, Beckman MW, Struve S, Bender HG, Pillny M et al. Prothrombin and factor V mutations in woman with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Eng J Med* 2000;342:374-80.
15. Mandel H, Brenner B, Berant M, Rosenberg N, Lanir N, Jakobs C et al. Coexistence of hereditary homocysteinuria and factor V Leiden-effect on thrombosis. *N Eng J Med* 1996;334:763-8.
16. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicause disease. *Lancet* 1993;353:1167-73.
17. Wilkerson WR, Sane DC. Aging and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2002;28:555-68.
18. Yamamoto K, Shimokawa T, Yi H, Isobe K, Loskutoff DJ, Saito H. Aging accelerates endotoxin-induced thrombosis. *Am J Pathol* 2002;161:1805-12.

19. Balleisen L, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII, and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb Haemost* 1985;54:475-9.
 20. Aillaud MF, Pignol F, Alessi MC, Harle JR, Escande M, Mongin M, Juhan-Vague I. Increase in plasma concentration of plasminogen activator inhibitor, fibrinogen, von Willebrand factor, factor VIII:C and in erythrocyte sedimentation rate with age. *Thromb Haemost* 1986;55:330-2.
 21. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottaso B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood* 1995;85:3144-9.
 22. Kurachi K, Kurachi S. Genetic mechanisms of age regulation of blood coagulation: factor IX model. *Arterioscle Thromb Vasc Biol* 2000;20:902-6.
 23. Kurachi S, Deyashiki, Takeshita J, Kurachi K. Genetic mechanisms of age regulation of human blood coagulation factor IX. *Science* 1999;285:739-43.
 24. Zhang K, Kurachi S, Kurachi K. Genetic mechanisms of age regulation of protein C and blood coagulation. *J Biol Chem* 2002;277:4532-40.
 25. Hale LP, Owen J. Thrombotic and hemorrhagic disorders. In: Hazzard WR, Blass JP, Ettinger, Halter JB, Ouslander JG (editors). *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 4th ed. New York: Mc Graw Hill; 1999.p.933-47.
-