



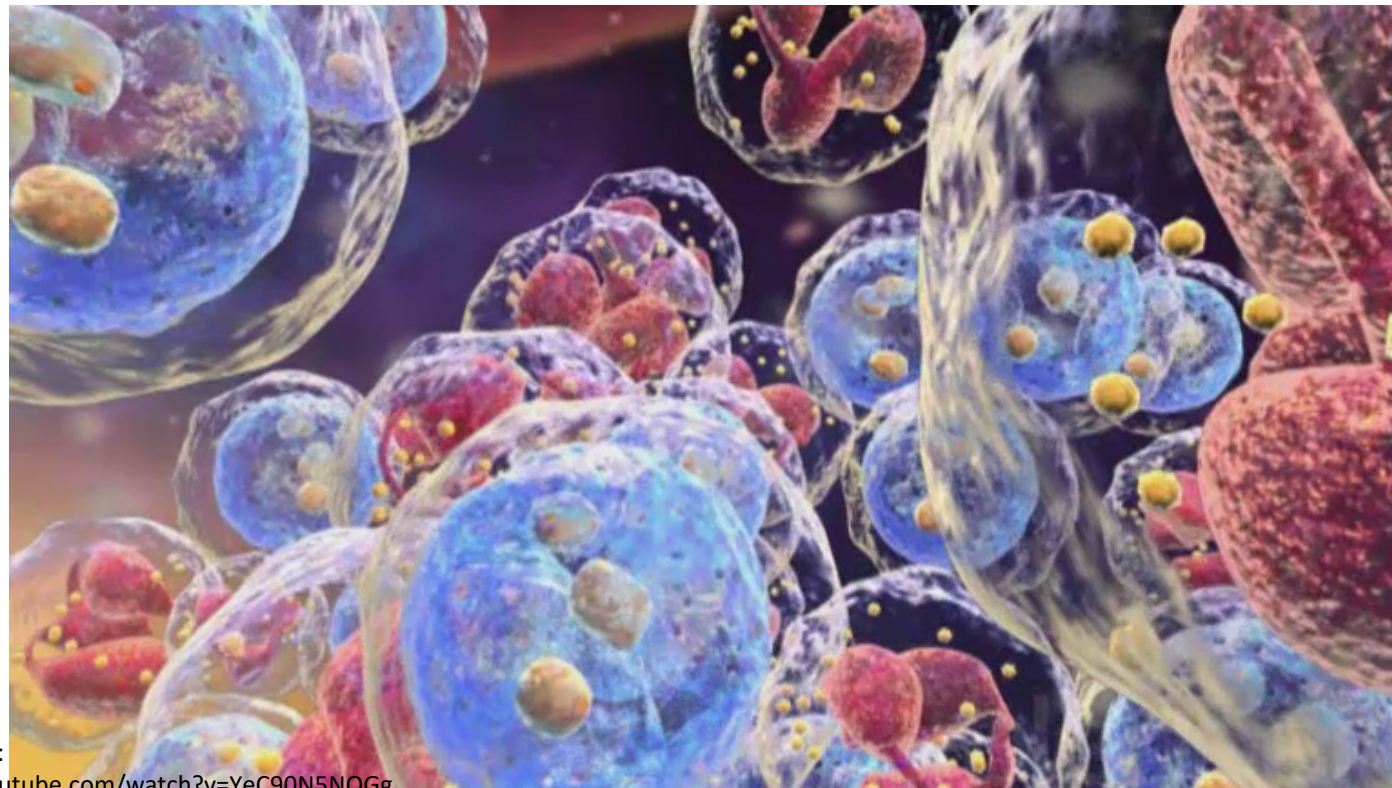
Modul Hematologi- Onkologi



Universitas Indonesia
2019

HEMOSTASIS

Narasumber: Dr. dr. Ikhwan Rinaldi, SpPD-KHOM, M.Epid
Narator:



Sumber gambar:
<https://www.youtube.com/watch?v=YeC90N5NOGg>



Tujuan Pembelajaran

01

mampu menjelaskan mekanisme dasar hemostasis

02

mampu menjelaskan peran vaskuler dan trombosit dalam sistem hemostasis

03

mengetahui sistem koagulasi yang berperan dalam proses hemostasis

04

mengetahui sistem fibrinolisis

DAFTAR ISI PEMBAHASAN

1. Mekanisme dasar hemostasis
2. Peran vaskuler dan trombosit dalam hemostasis
3. Sistem koagulasi
4. Sistem fibrinolisis

MEKANISME DASAR HEMOSTASIS

Hemostasis

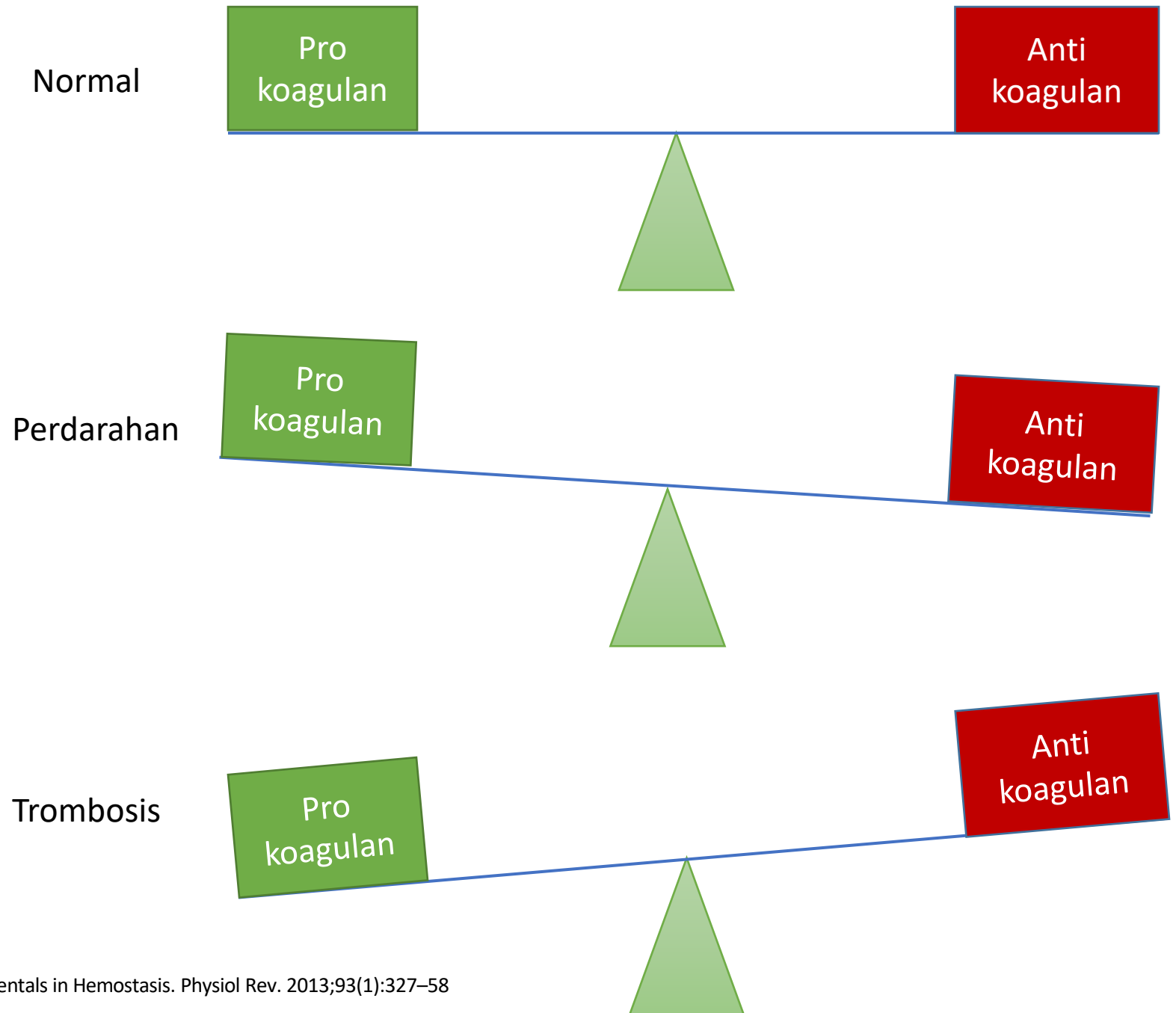
- Definisi: “*haeme*”=darah dan “*stasis*”=menghentikan
- Hemostasis merupakan sistem yang kompleks, berlangsung secara terus menerus untuk mencegah kehilangan darah secara spontan
- Sistem hemostasis berfungsi:
 - menutup pembuluh darah yang rusak/ “menambal” kebocoran pembuluh darah
 - menjaga darah dalam keadaan fluida/cair (dalam keadaan normal)
 - menghilangkan bekuan darah setelah perbaikan integritas pembuluh darah

Sumber:

1. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014;58(5):515–23.
2. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in Hemostasis. Physiol Rev. 2013;93(1):327–58



Sistem prokoagulan
dan antikoagulan
harus dijaga dalam
keadaan seimbang →
*Thrombo-
haemorrhagic
balance*



Sumber:

2. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in Hemostasis. *Physiol Rev.* 2013;93(1):327–58

Tabel 1: Komponen trombogenik dan anti-trombogenik di dalam tubuh

Tempat	Trombogenik	Anti-trombogenik
Dinding pembuluh darah	Endotelium	Heparin
	<i>Tissue factor</i>	Trombomodulin
	Kolagen	Tissue plasminogen activator
Sirkulasi	Trombosit	Anti-trombin
	Faktor aktivasi trombosit	Protein C dan S
	Faktor koagulan	Plasminogen
	Protrombin	
	Fibrinogen	
	Faktor von Willebrand	

Sumber:

2. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in Hemostasis. *Physiol Rev.* 2013;93(1):327–58

Tiga Fase Berbeda dalam Hemostasis

Mekanisme tiga jenis jalur berbeda dalam hemostasis	
Jenis hemostasis	Mekanisme
Hemostasis primer	Vasokonstriksi Pembentukan sumbatan trombosit
Hemostasis sekunder	Aktivasi kaskade koagulasi Deposit dan stabilisasi fibrin
Hemostasis tersier	Penghancuran bekuan fibrin <i>Plasminogen dependent activation</i>

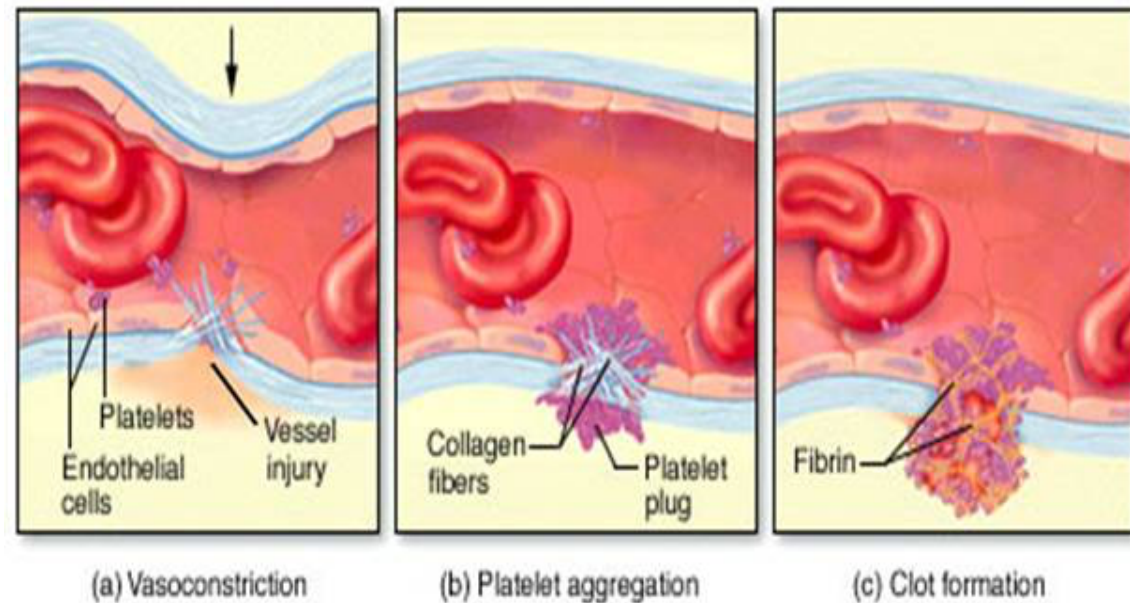
Sumber:

1. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014;58(5):515–23.

3. Periyah MH, Halim AS, Saad AZM. Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in Hemostasis. Int J Hematol Stem Cell Res. 2017;11(4):319–27

Hemostasis Primer

- Melalui 3 proses utama
 1. Vasokonstriksi
 2. Formasi dari plug hemostasis sementara
 3. Formasi dari plug hemostasis yang definitif



Sumber:

1. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):515–23.
2. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in Hemostasis. *Physiol Rev.* 2013;93(1):327–58



PERAN VASKULER DAN TROMBOSIT DALAM HEMOSTASIS



Peran vaskuler dalam hemostasis primer

- Endotel bersifat antitrombotik → untuk menjaga darah dalam keadaan fluida
- Sifat antitrombotik endotel disebabkan oleh berbagai zat: glikosaminoglikan, fosfolipid, sintesis dan sekresi inhibitor trombosit, dan inhibitor koagulasi dan aktivator fibrinolitik
- Lapisan subendotel yang mengandung matriks ekstraseluler seperti kolagen bersifat **trombogenik** → aktif ketika pembuluh darah rusak

Sumber:

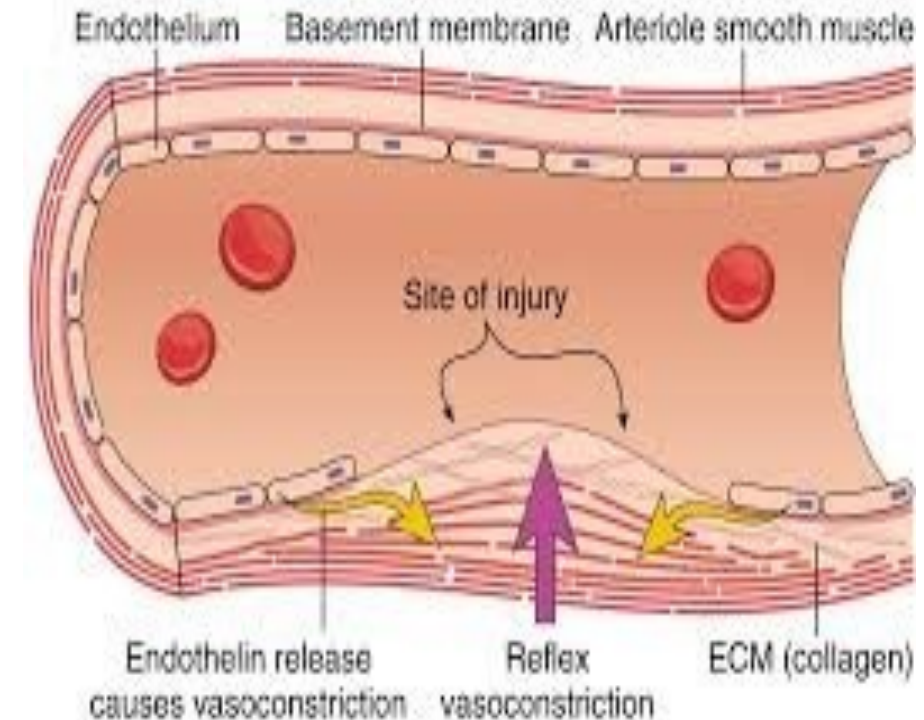
1. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014;58(5):515–23.
2. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in Hemostasis. Physiol Rev. 2013;93(1):327–58



Vasokonstriksi

- Respon inisial
- Efek langsung dari cedera
- Respon berikutnya secara humoral
- Pelepasan dari 5-HT oleh platelet yang terikat dengan kolagen

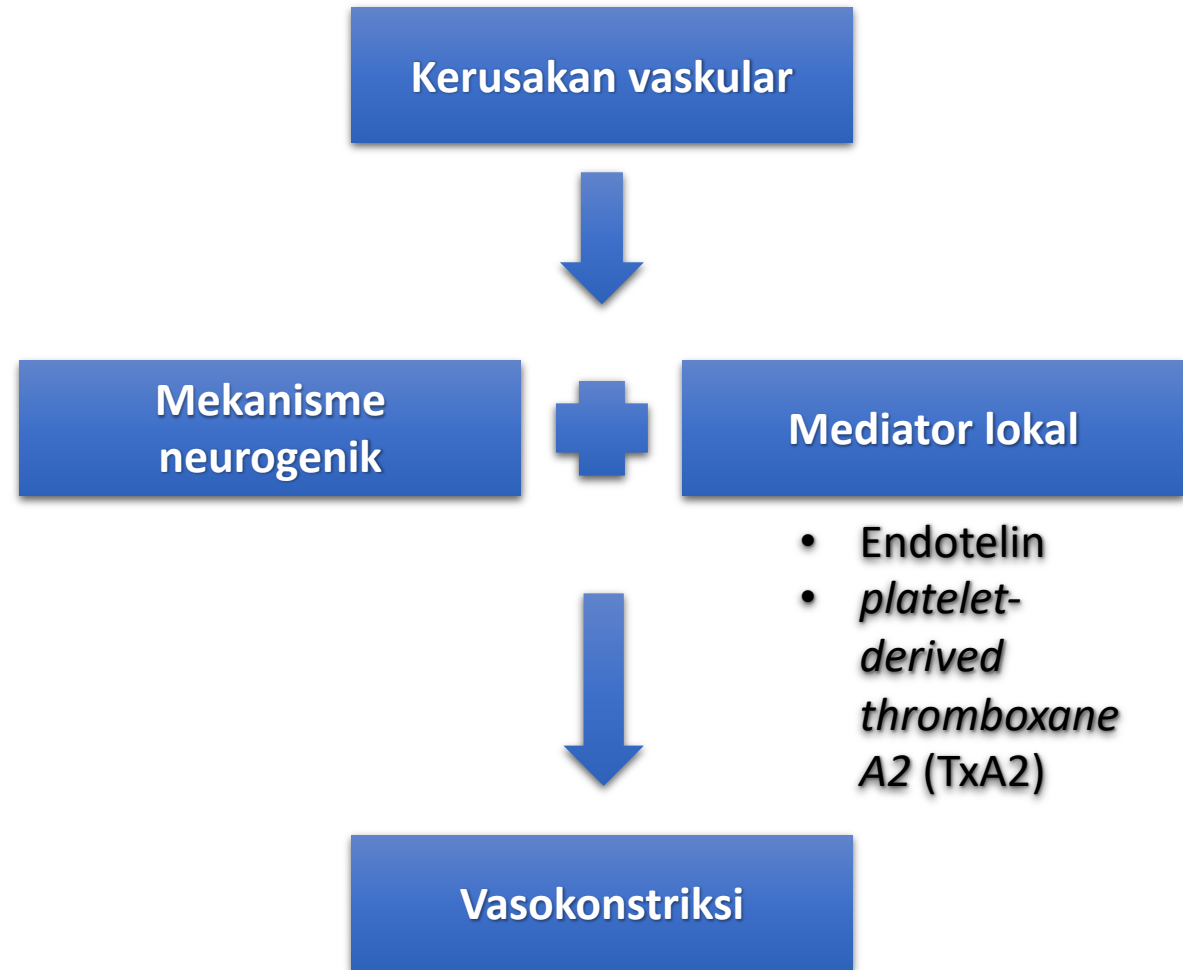
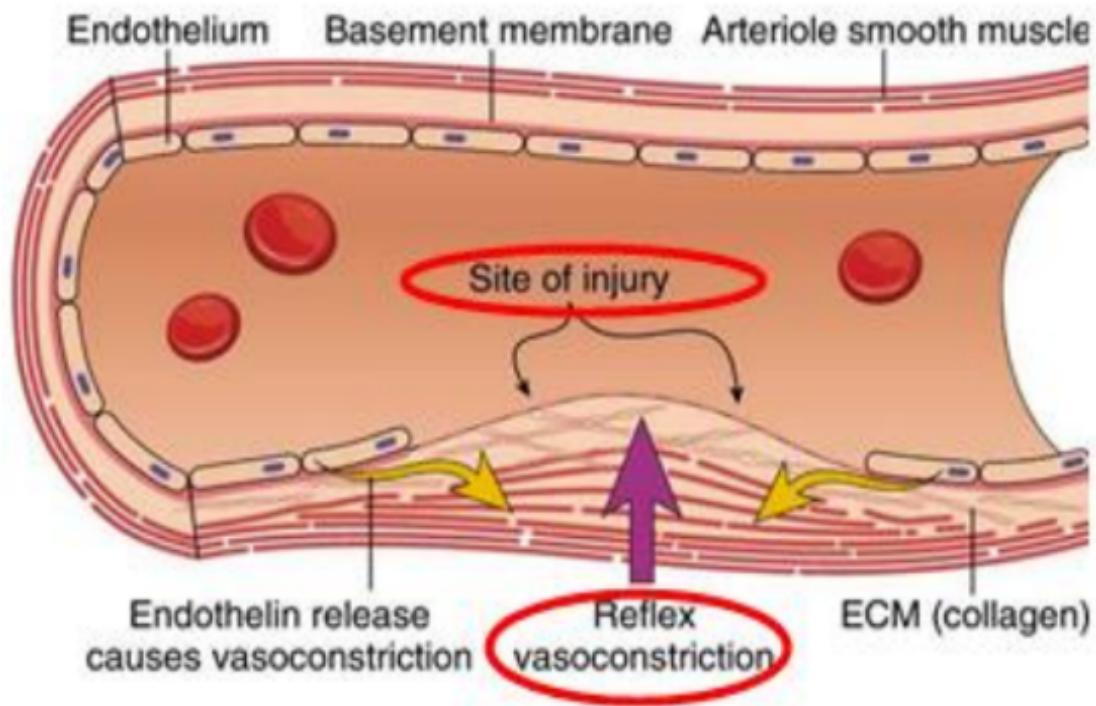
A. VASOCONSTRICTION



Sumber:

1. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014;58(5):515–23.
2. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in Hemostasis. Physiol Rev. 2013;93(1):327–58

Peran Vaskular dalam Hemostasis Primer



Sumber:

3. Periayah MH, Halim AS, Saad AZM. Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in Hemostasis. Int J Hematol Stem Cell Res. 2017;11(4):319–27

Trombosit

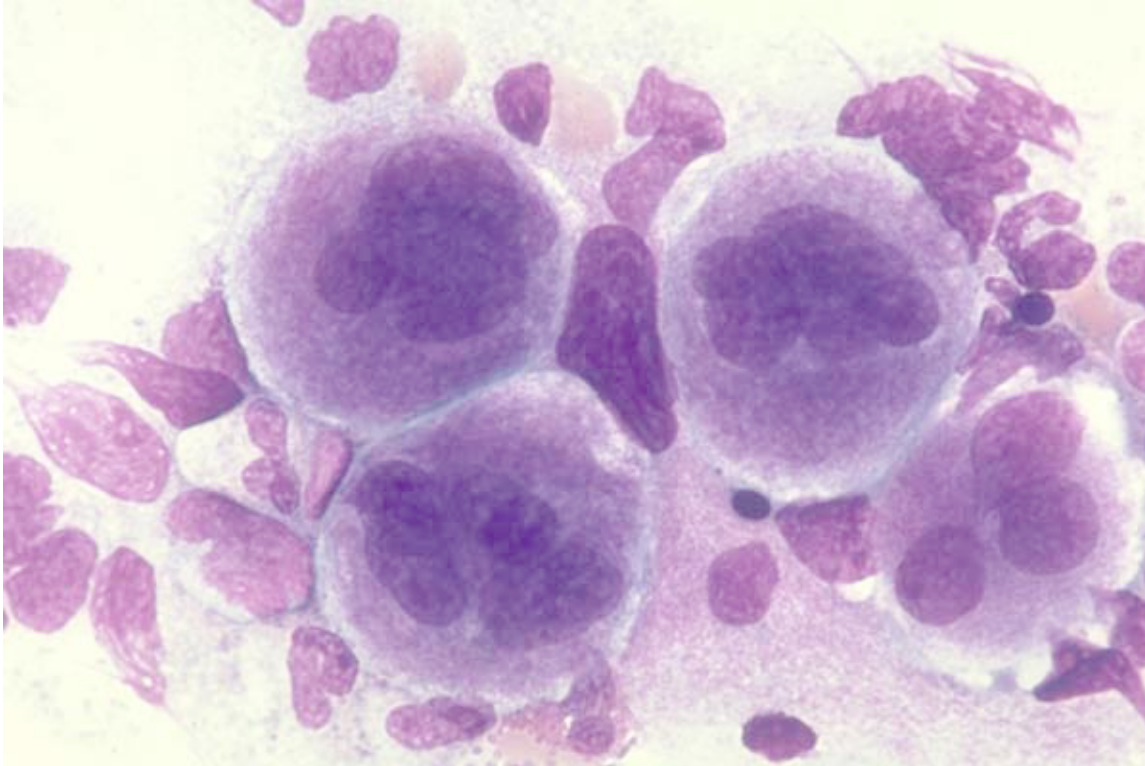
- Berasal dari fragmen sel megakariosit dari sel punca di sumsum tulang
- 1 megakariosit bisa menghasilkan 5000-10.000 trombosit Jumlah trombosit normal: 150.000-400.000/mL
- Tidak memiliki inti, bentuk bulat kecil atau cakram oval (tergantung dalam keadaan aktif atau inaktif), masa hidup 8-14 hari
- Melekat dengan kolagen pada pembuluh darah yang rusak

Sumber:

4. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostasis and nonhemostasis role in disease pathogenesis. Sci Wor Jour. 2014; 2014:781-857. doi: 10.1155/2014/781857



Megakariosit

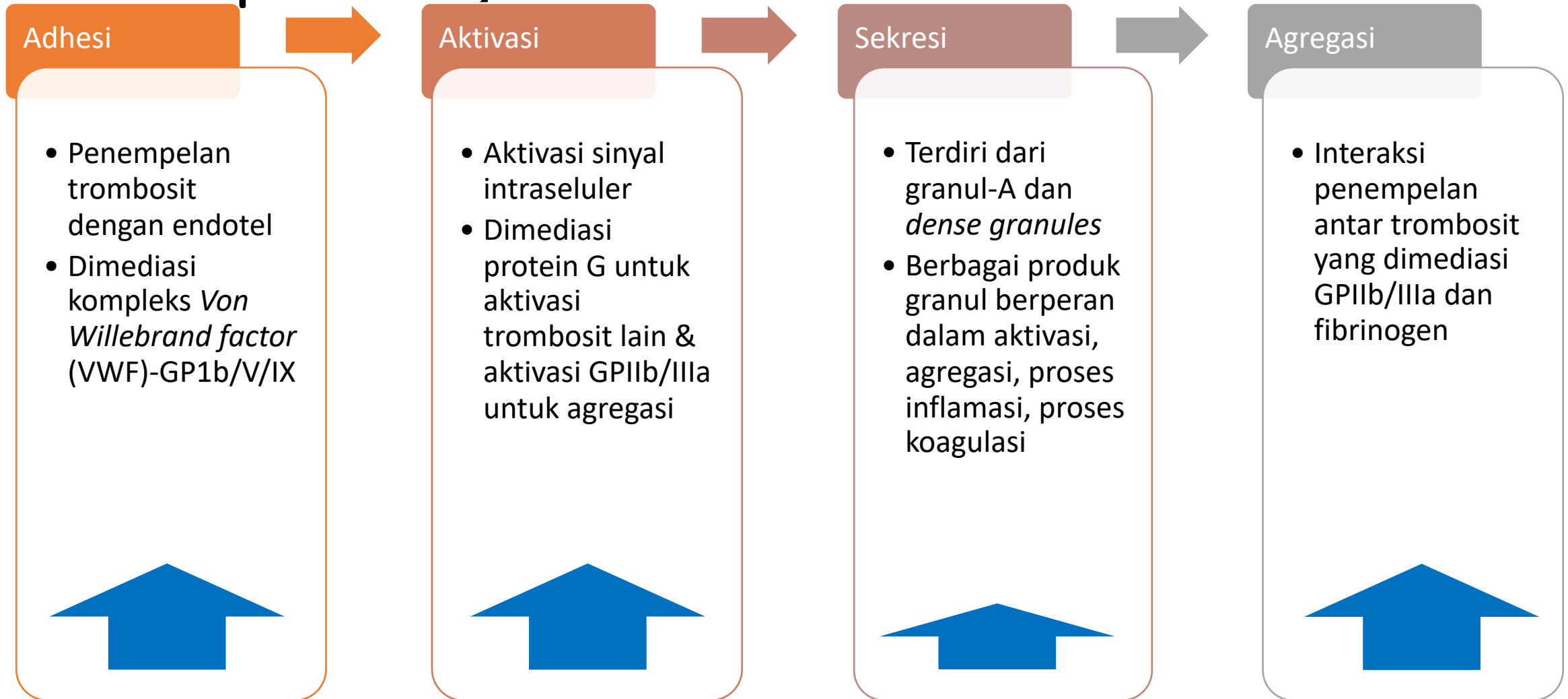


Sumber gambar:

<https://www.thrombocyte.com/megakaryocytes-definition/>

- Ukuran sangat besar
- Trombosit terbentuk dari fragmen sitoplasma

Tahapan Kerja Trombosit



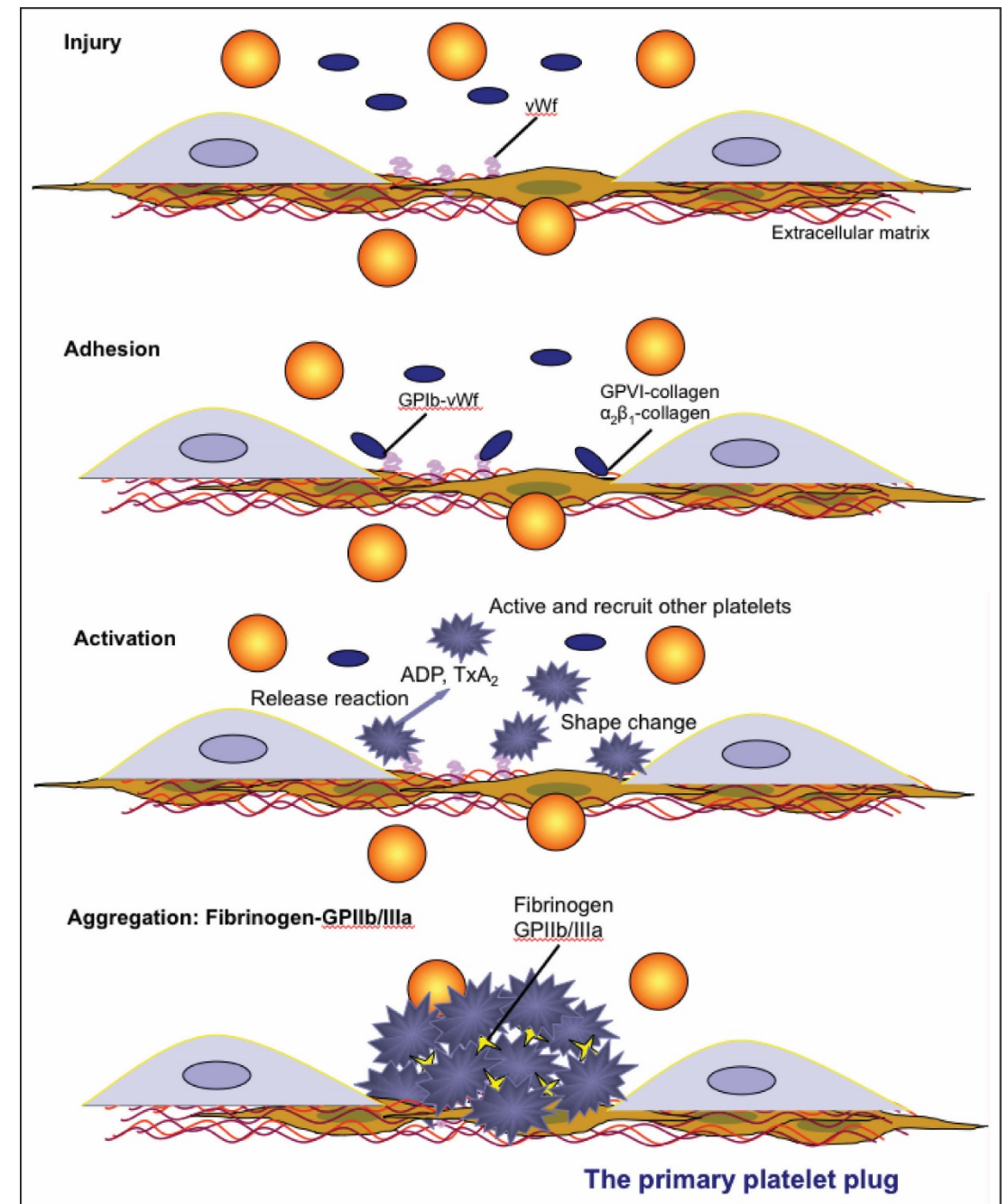
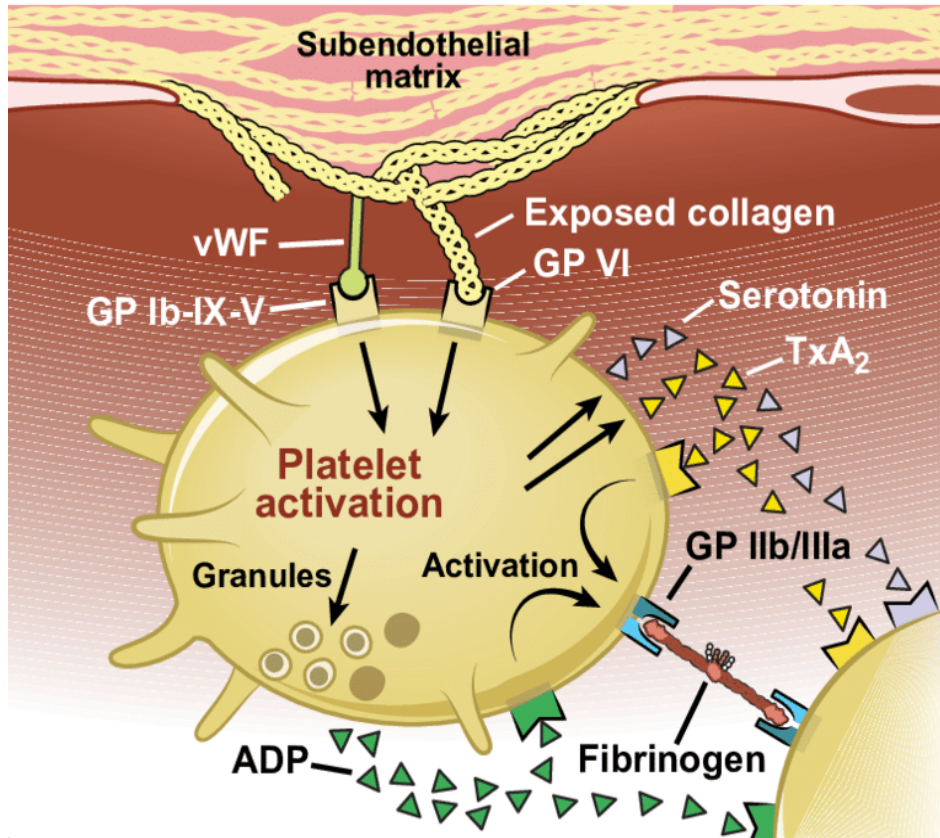
- Granul-A mengandung: molekul adhesi (fibronektin dan vitronektin), fibrinogen, beberapa protein koagulan dan *tumor growth factor-α* (TGF- α)
- *Dense bodies* mengandung: ADP, GTP, kalsium, fosfat, serotonin

Sumber:

4. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ Res*. 2006;99(12):1293–304.

5. Tomaiuolo M, Larrence B, Stalker TJ. Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis. *Interv Cardiol Clin*. 2017;6(1):1–12.

Peran Trombosit dalam Hemostasis Primer



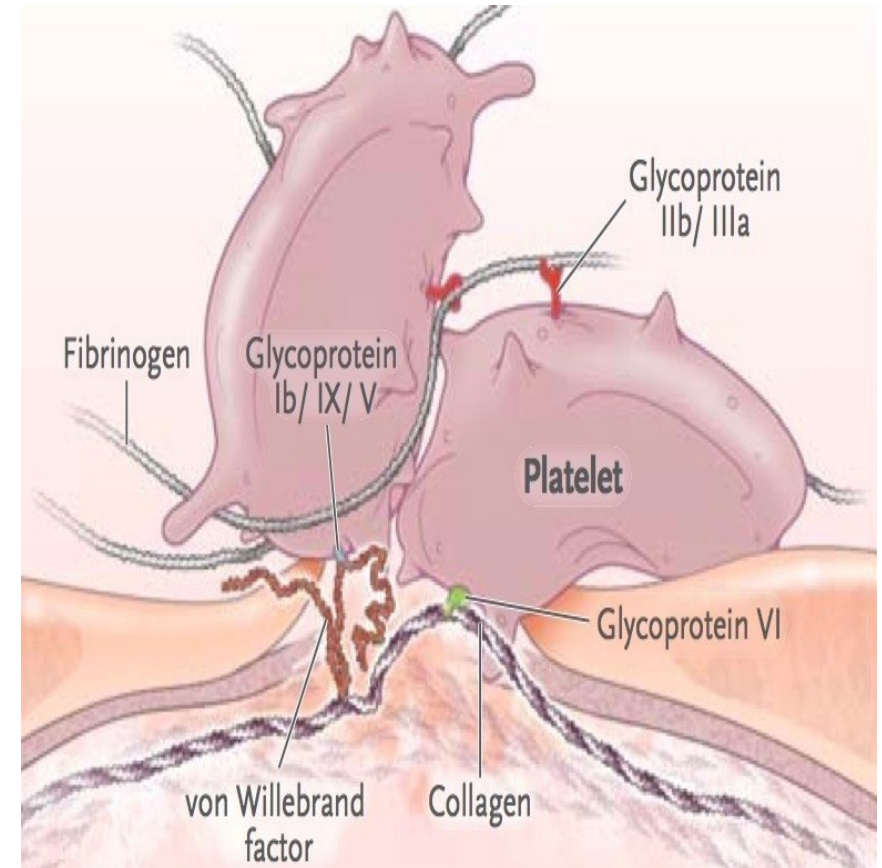
Sumber:

4. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ Res.* 2006;99(12):1293–304.

5. Tomaiuolo M, Larrence B, Stalker TJ. Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis. *Interv Cardiol Clin.* 2017;6(1):1–12.

Adhesi Platelet

- Setelah terjadi cedera → platelet akan berkontak dengan kolagen dan endothelium yang terkena cedera
- Proses ini akan memicu inflamasi dan platelet akan mengeluarkan pseudopodnya
- Protein kontraktil kemudian akan mengalami kontraksi dan mengeluarkan granul-granul
- Platelet kemudian menjadi lengket dan menempel pada kolagen

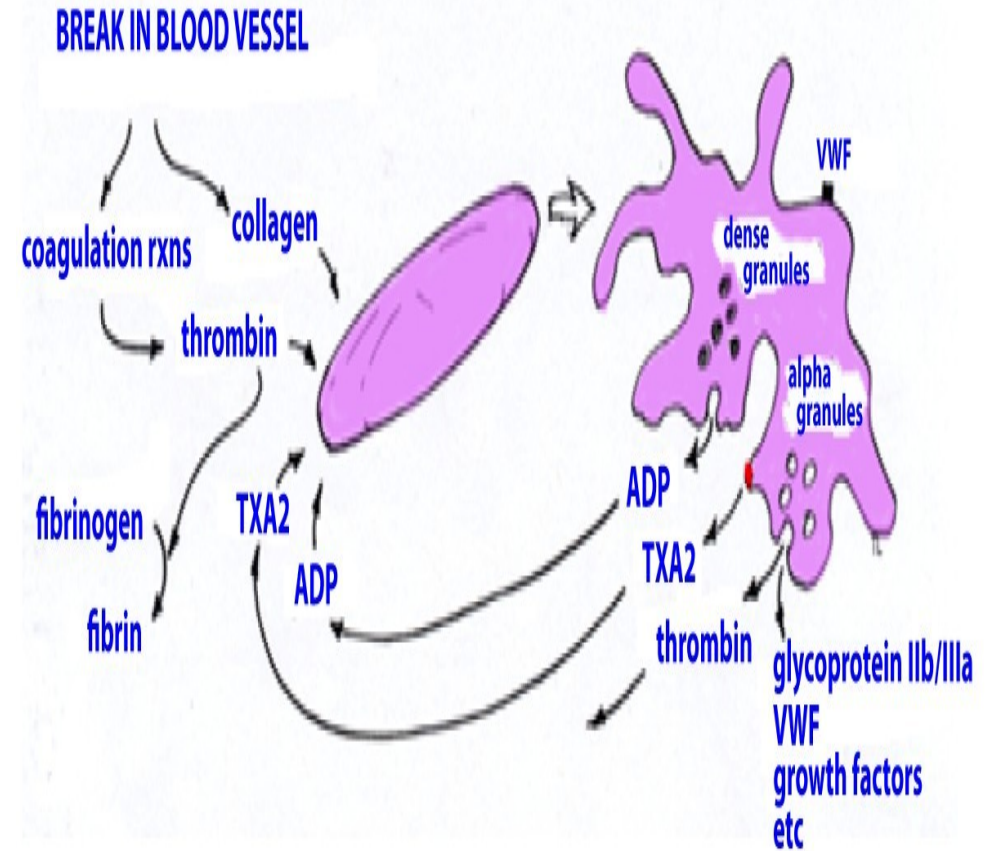


Sumber:

7. Juliusson, G. and Hough, R. (2016) 'Leukemia.', *Progress in tumor research*, 43, pp. 87–100. doi: 10.1159/000447076.

Aktivasi Platelet

- Platelet kemudian akan mensekresikan **ADP** dan **Thromboxane A2** yang kemudian akan mengaktivasi platelet lainnya.

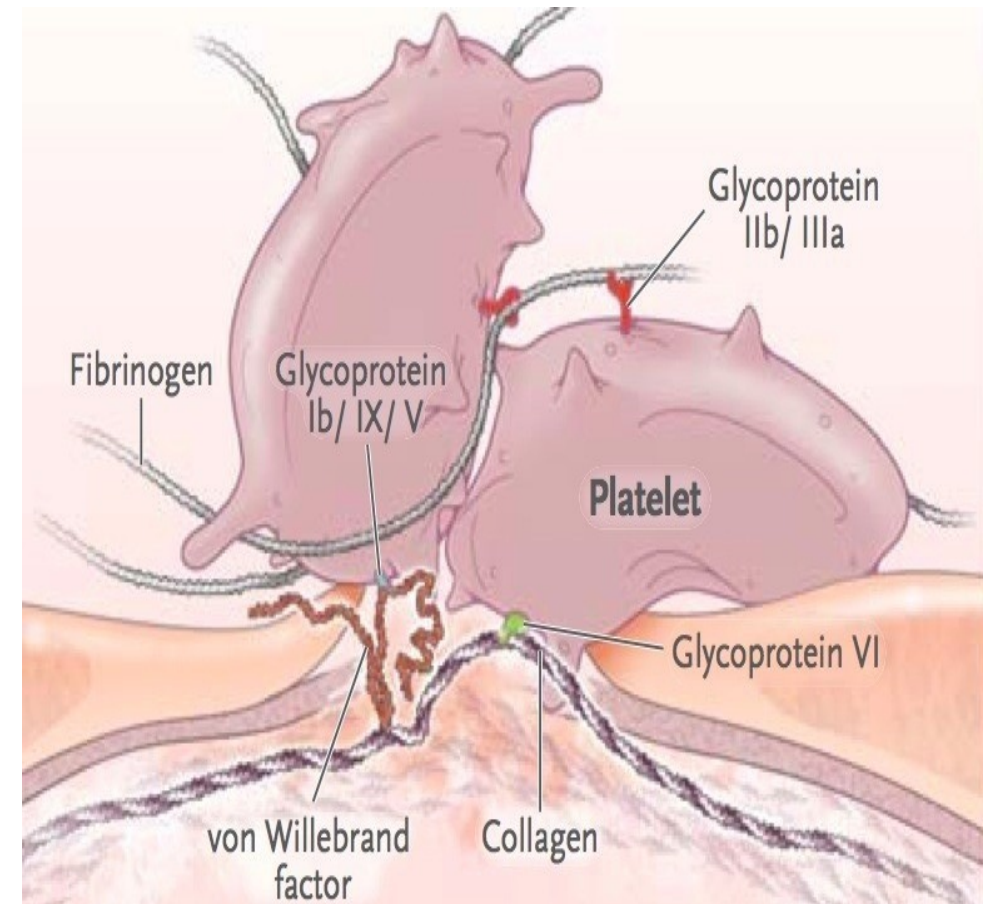


Sumber:

7. Juliusson, G. and Hough, R. (2016) 'Leukemia.', *Progress in tumor research*, 43, pp. 87–100. doi: 10.1159/000447076.

Aggregasi Platelet

- Platelet yang telah teraktivasi dan menjadi lengket kemudian akan menempel antara satu sama lain → membentuk agregasi
- Setelah adhesi → agregasi kemudian akan terbentuk sumbatan yang bersifat sementara
- Kemudian akan terjadi inhibisi untuk terbentuknya sumbatan lebih lanjut oleh prostasiklin yang menghambat thromboxane



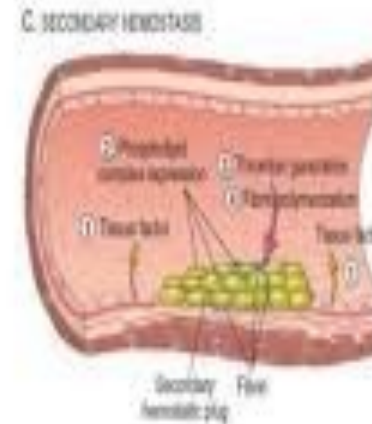
Sumber:

7. Juliusson, G. and Hough, R. (2016) 'Leukemia.', *Progress in tumor research*, 43, pp. 87–100. doi: 10.1159/000447076.

Terbentuknya sumbatan hemostasis

- Sumbatan yang bersifat sementara kemudian diubah menjadi sumbatan definitive dengan proses koagulasi darah
- Menghasilkan sumbatan yang lebih kuat dan rekat.

Secondary hemostasis- deposition of fibrin



- exposure of tissue factor at the site of injury leads to activation factor VII and culminate in thrombin generation.
- Thrombin cleaves circulating fibrinogen into insoluble fibrin, creating a fibrin meshwork

Sumber:

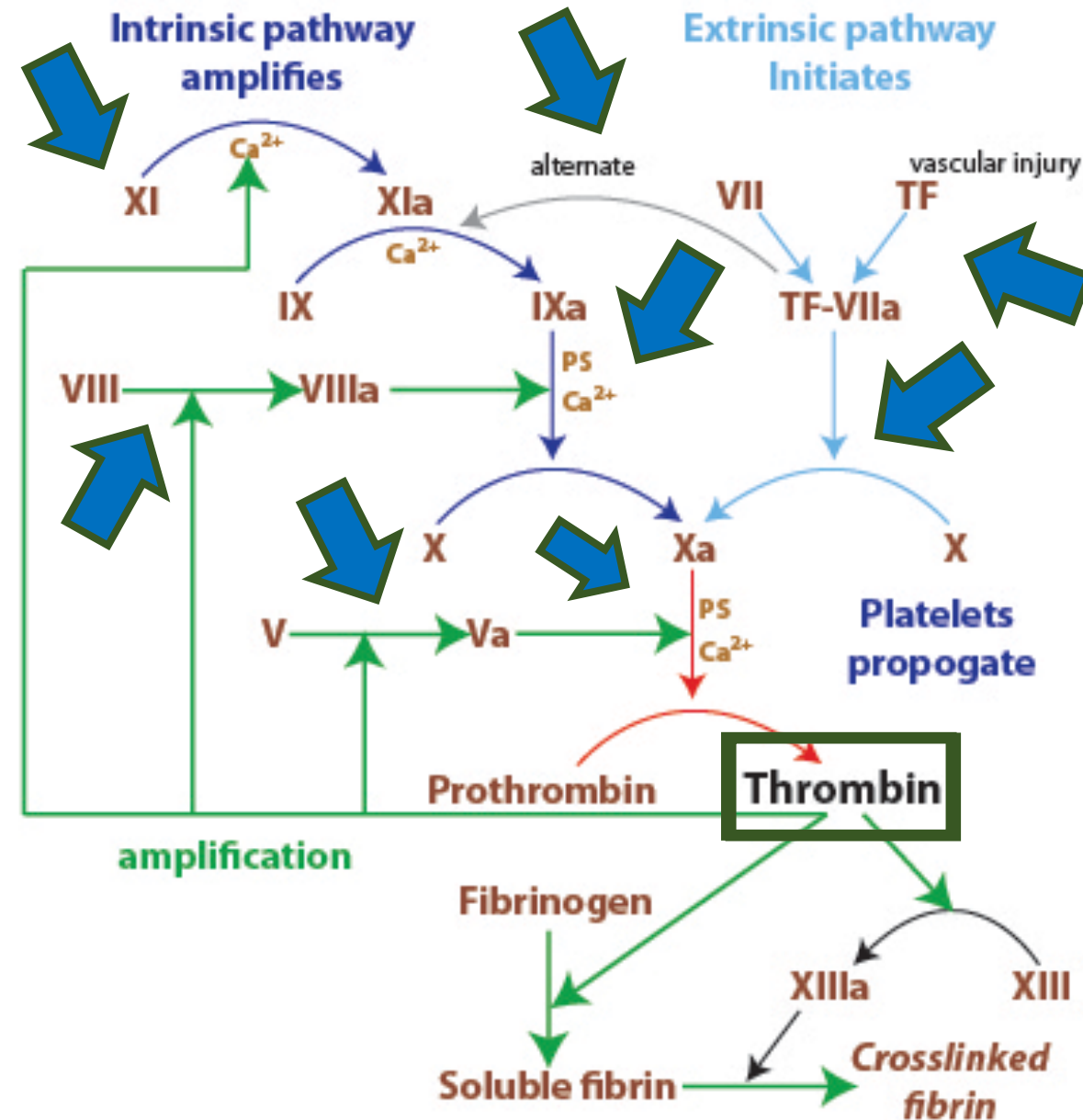
7. Juliusson, G. and Hough, R. (2016) 'Leukemia.', *Progress in tumor research*, 43, pp. 87–100. doi: 10.1159/000447076.



SISTEM KOAGULASI



Sistem Koagulasi/Hemostasis Sekunder



Sumber gambar:
<http://eclinpath.com/hemostasis/physiology/secondary-hemostasis/coagulation-cascade-new-model-3/>

Sumber:
6. Sira J, Eyre L. Physiology of haemostasis. Anaesth Intensive Care Med. 2016;17(2):79–82.

Nomenklatur protein koagulasi/faktor pembekuan				
Nomor faktor koagulasi	Nama faktor koagulasi	Fungsi	Sumber	
I	Fibrinogen	Pembentukan bekuan	Hati	
II	Protrombin	Aktivasi faktor I, V, VII, VIII, XI, XIII, protein C, trombosit	Hati	
III	TF	Kofaktor VIIa	Disekresi sel yang rusak dan trombosit	
IV	Kalsium	Memfasilitasi pengikatan faktor koagulasi dengan fosfolipid	Tulang dan usus	
V	Proacclerin, faktor labil	Kofaktor kompleks X- protrombinase	Hati dan trombosit	
VI	Tidak dinamai			
VII	Faktor stabil, proconvertin	Aktivasi faktor IX, X	Hati	
VIII	Antihemofilia faktor A	Kofaktor kompleks IX-tenase	Trombosit dan endotel	
IX	Antihemofilia faktor B atau Christmas factor	Aktivasi faktor X: membentuk kompleks tenase dengan faktor VIII	Hati	
X	Stuart-Prower Factor	Kompleks protrombinase dengan faktor V: aktivasi faktor II	Hati	
XI	Plasma thromboplastin antecedent	Aktivasi faktor IX	Hati	
XII	Hageman factor	Aktivasi faktor XI, VII dan prekallikrein	Hati	
XIII	Fibrin-stabilising factor	Menstabilkan benang-benang fibrin	Hati	

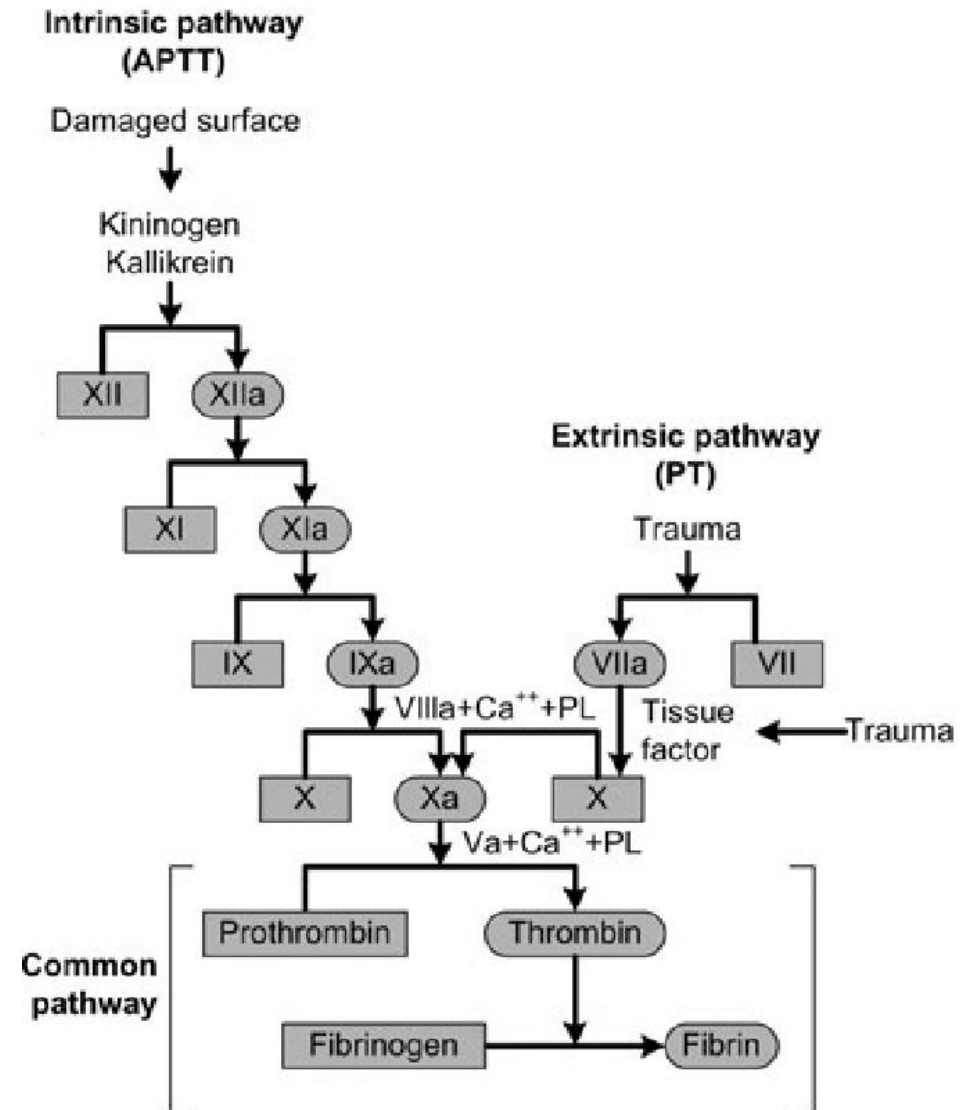
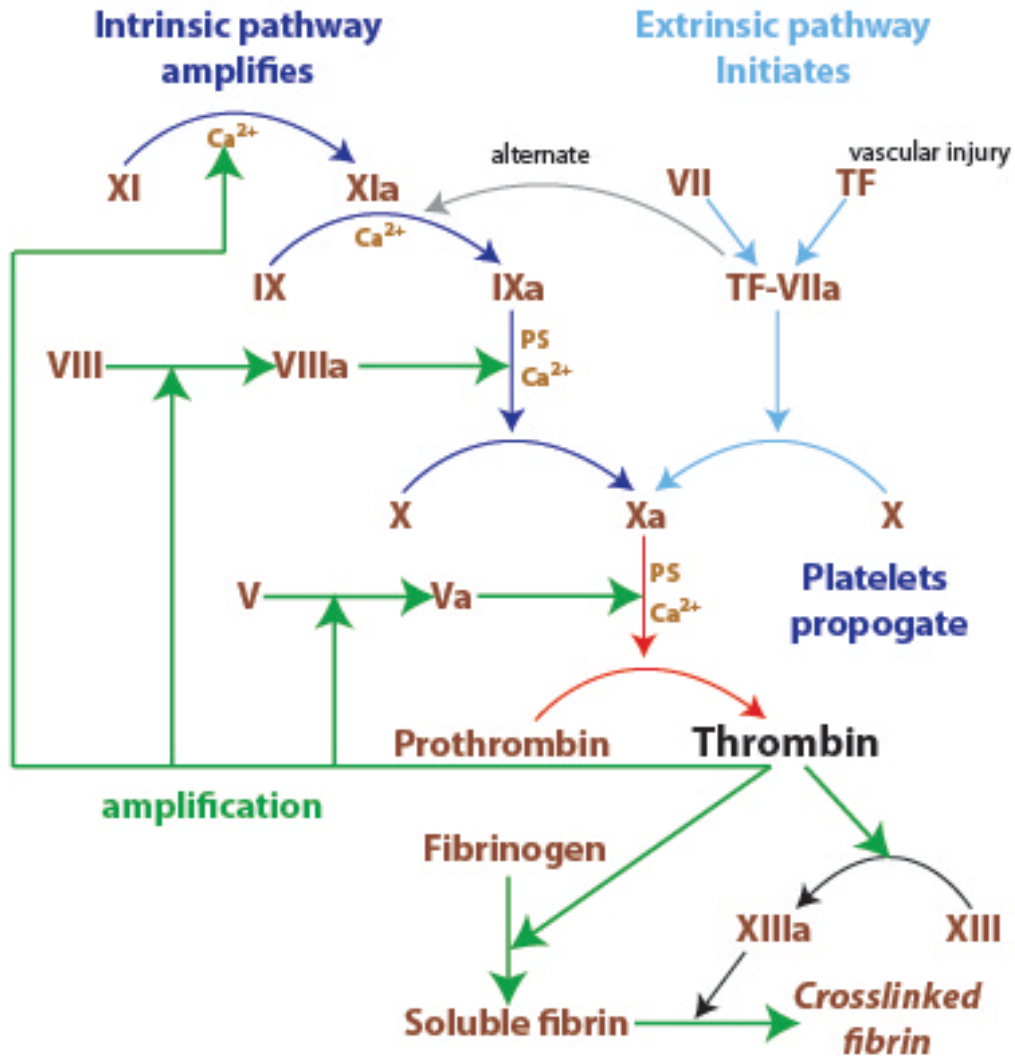
Sistem Koagulasi

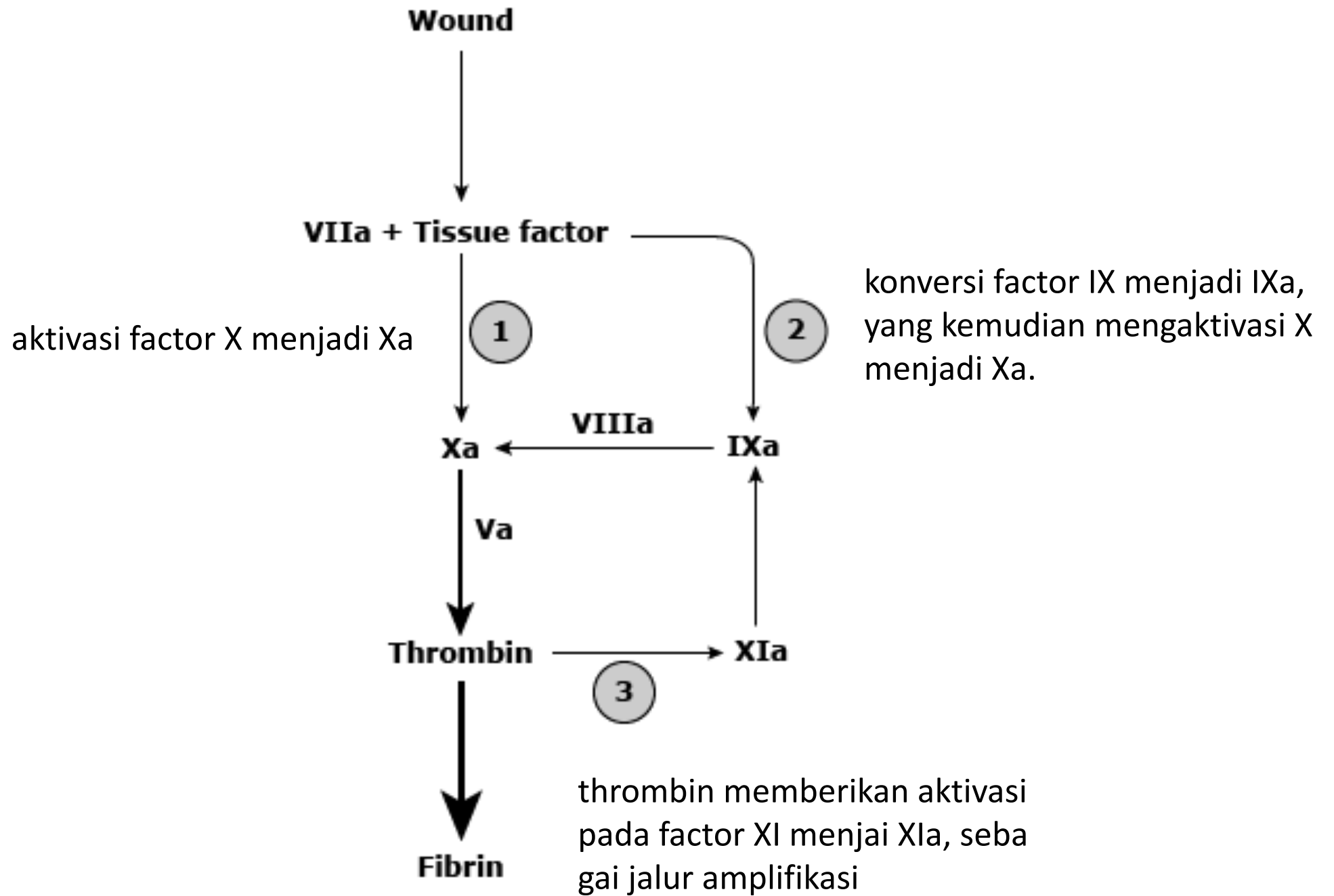


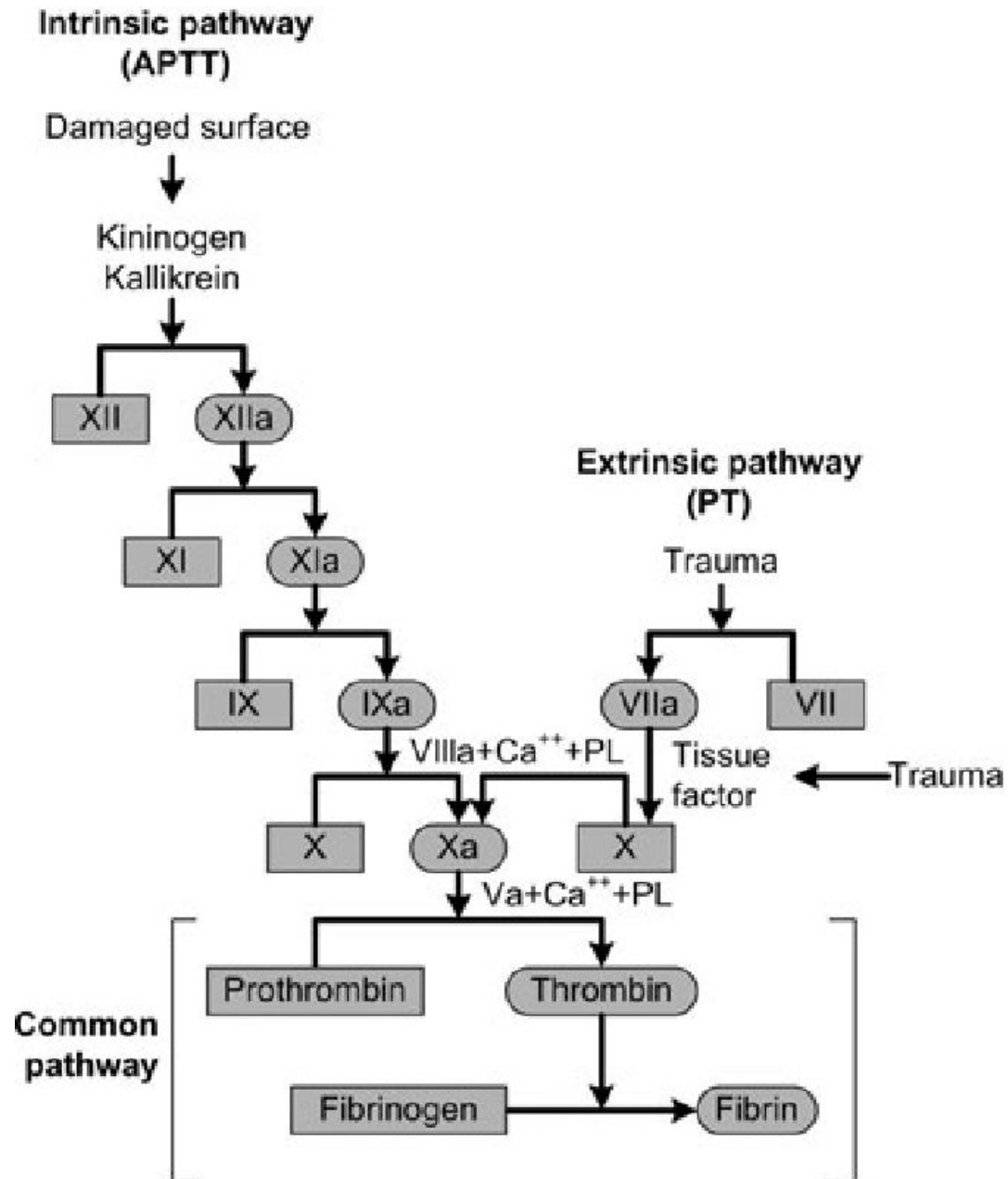
Sumber:

7. Sira J, Eyre L. Physiology of haemostasis. Anaesth Intensive Care Med. 2016;17(2):79–82.

Mengapa berbeda?







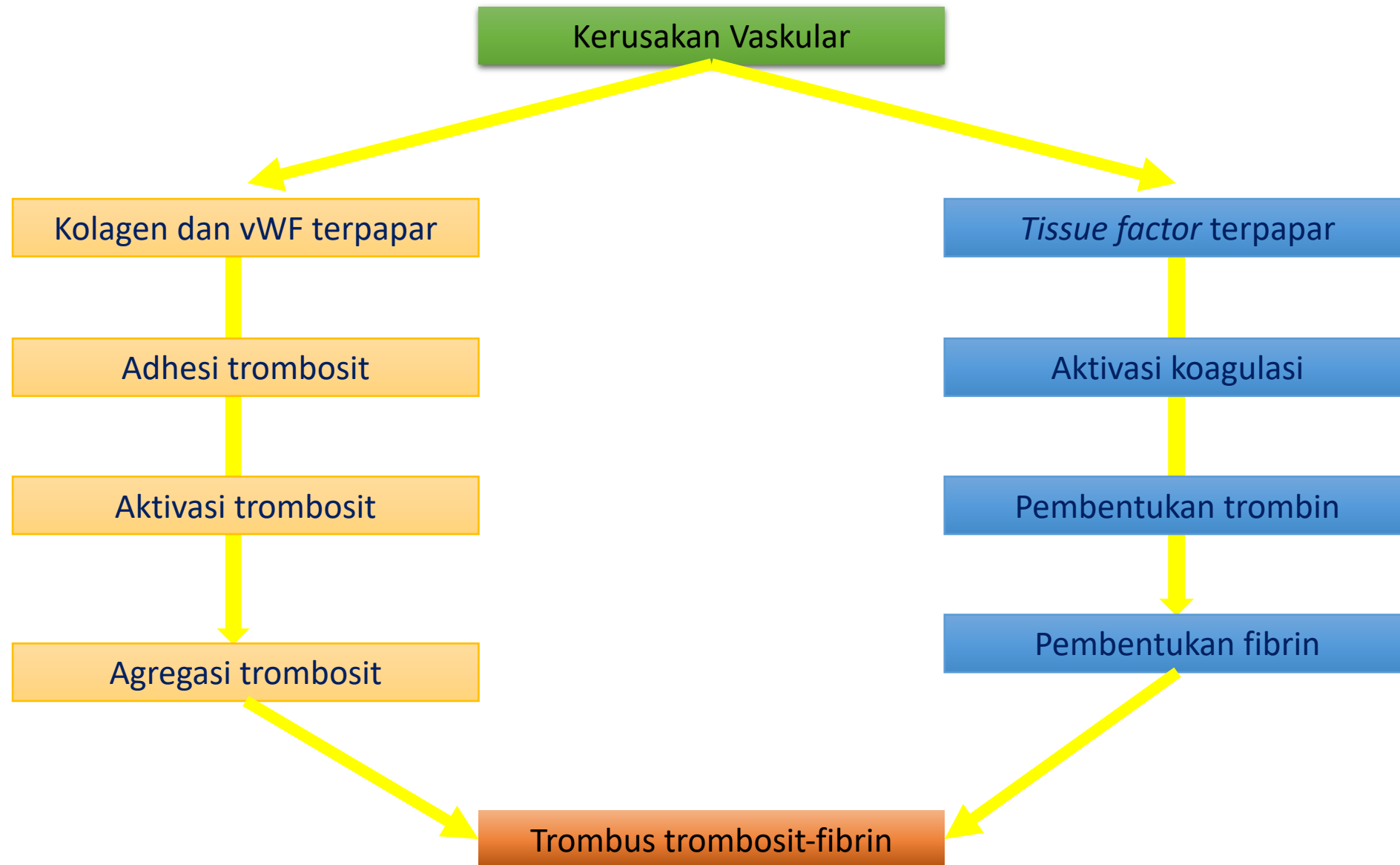
Pemeriksaan Laboratorium

- Jalur intrinsik diukur sebagai ***partial thromboplastin time (PTT)***
- Jalur ekstrinsik diukur sebagai **prothrombin time (PT)**

Sumber:

12. Chaudhry R, Babiker HM. Physiology, coagulation pathways. Arizona. StatPearls Publishing: 2018.

13. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014; 58(5):515-23





SISTEM FIBRINOLISIS



Sistem Fibrinolisis/Hemostasis Tersier

- Berfungsi mengimbangi agar tidak terbentuk deposit fibrin berlebih → menjaga patensi pembuluh darah
- Plasmin merupakan fibrinolisin utama → diaktifkan dari plasminogen oleh *tissue plasminogen activator* (t-Pa) dan urokinase

Sumber:

7. Juliusson, G. and Hough, R. (2016) 'Leukemia.', *Progress in tumor research*, 43, pp. 87–100. doi: 10.1159/000447076.



Sistem Fibrinolisis/Hemostasis Tersier

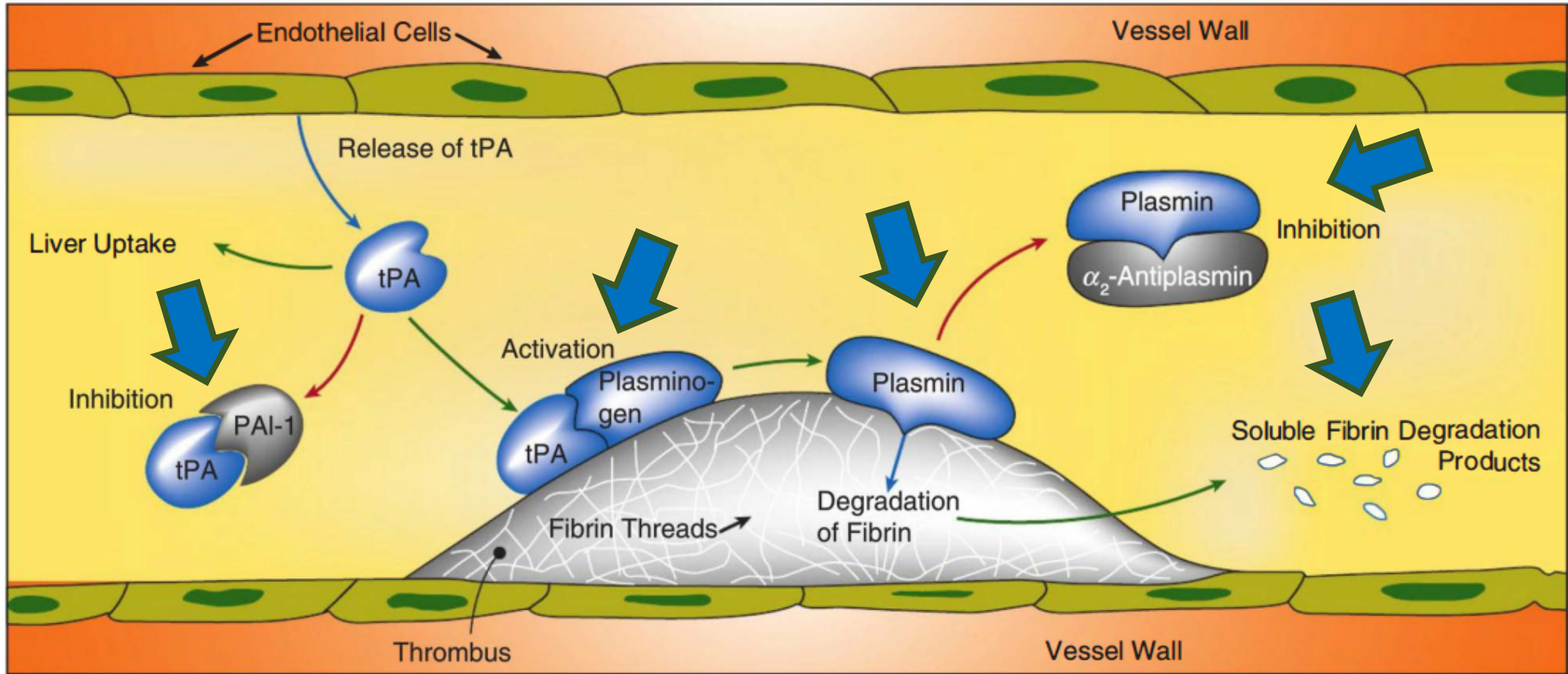
- Plasmin memiliki potensi tinggi untuk mendegradasi hampir semua protein plasma → perlu diatur dengan ketat
- Alfa-2 anti-plasmin → mencegah aktivitas fibrinolisis berlebih
- *Plasminogen activator inhibitor* (PAI) → menghambat t-PA dan urokinase

Sumber:

7. Juliusson, G. and Hough, R. (2016) 'Leukemia.', *Progress in tumor research*, 43, pp. 87–100. doi: 10.1159/000447076.



Sistem Fibrinolisis



Kesimpulan

- Sistem hemostasis sangat krusial dalam mencegah kehilangan darah ketika terjadi kerusakan pembuluh darah
- Sistem hemostasis perlu diatur dalam keadaan seimbang → *thrombo-hemorrhagic balance*
- Sistem hemostasis terdiri dari 3 fase: hemostasis primer (vaskular dan trombosit), hemostasis sekunder (sistem koagulasi) dan hemostasis tersier (sistem fibrinolisis)

Sumber:

10. Acute Myeloid Leukemia (AML) Subtypes and Prognostic Factors. American Cancer Society. Available at <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-acutemyeloidaml/detailedguide/leukemia-acute-myeloid-myelogenous-classified>. August 21, 2018; Accessed: September 19, 2019.



Daftar Pustaka

1. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014;58(5):515–23.
2. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in Hemostasis. Physiol Rev. 2013;93(1):327–58.
3. Periyah MH, Halim AS, Saad AZM. Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in Hemostasis. Int J Hematol Stem Cell Res. 2017;11(4):319–27.
4. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Overview of platelet physiology: its hemostasis and nonhemostasis role in disease pathogenesis. Sci Wor Jour. 2014; 2014:781-857. doi: [10.1155/2014/781857](https://doi.org/10.1155/2014/781857)
5. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. Circ Res. 2006;99(12):1293–304.
6. Tomaiuolo M, Larrence B, Stalker TJ. Regulation of platelet activation and coagulation and its role in vascular injury and arterial thrombosis. Interv Cardiol Clin. 2017;6(1):1–12.

7. Sira J, Eyre L. Physiology of haemostasis. *Anaesth Intensive Care Med*. 2016;17(2):79–82.
8. Weitz JL. Antiplatelet, anticoagulant, and fibrinolytic drugs. In: Longo DL, *editor*. *Harrison's hematology and oncology*. New York. 2010. McGraw-Hill, p: 264
9. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation John NIH Public Access. *Blood Rev*. 2015;29(1):17–24.
10. Draxler DF, Medcalf RL. The fibrinolytic system-more than fibrinolysis? *Transfus Med Rev* [Internet]. 2015;29(2):102–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2014.09.006>
11. Wiman B, Agren A. Inhibitors of fibrinolysis. In: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White GC, editors. *Hemostasis and thrombosis Basic principles and clinical practice*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 334.
12. Chaudhry R, Babiker HM. *Physiology, coagulation pathways*. Arizona. StatPearls Publishing: 2018.
13. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth*. 2014; 58(5):515-23