

Buku Referensi

Diagnosis Medis & Tatalaksana Terupdate

Gangguan Hemostasis & Trombosis

Bryn A. Boslett, MD
Brian S. Schwartz, MD



Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan,
HP 081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

Untuk mengevaluasi pasien untuk defek hemostasis, konteks klinis harus dipertimbangkan dengan hati-hati (Tabel 14-1). Defek hereditas ditunjukkan oleh perdarahan yang dimulai pada masa bayi atau kanak-kanak, berulang, dan terjadi pada banyak lokasi anatomi, meskipun pola presentasi lain mungkin terjadi. Gangguan hemostasis yang didapat biasanya berhubungan dengan perdarahan yang dimulai di kemudian hari dan mungkin berhubungan dengan pengenalan obat-obatan (misalnya, agen yang mempengaruhi aktivitas trombosit) atau dengan timbulnya kondisi medis yang mendasarinya (seperti penyakit ginjal, penyakit hati, myelodysplasia, stenosis aorta, katup aorta prostetik, neoplasma mieloproliferatif), atau mungkin idiopatik (hemofilia A didapat, penyakit von Willebrand didapat). Yang penting, bagaimanapun, tantangan hemostatik yang cukup (seperti trauma besar) dapat menghasilkan perdarahan yang berlebihan bahkan pada individu dengan hemostasis normal. Riwayat pribadi tantangan hemostatik (misalnya, sunat, trauma, cedera selama olahraga remaja, pencabutan

gigi, kecelakaan kendaraan bermotor, operasi sebelumnya, dan kehamilan dan persalinan) dan riwayat keluarga perdarahan sangat penting ketika mengevaluasi seseorang untuk kemungkinan gangguan perdarahan.

Tabel 14-1. Evaluasi pasien perdarahan

Komponen yang dibutuhkan untuk Evaluasi	Korelasi Diagnostik
Lokasi	
Mukokutaneus (memar, ptekie, ginggiva, perdarahan hidung, GI, GU)	Memberi kesan defek platelet kualitatif/kuantitatif, vWD
Sendi, jaringan lunak	Memberi kesan gangguan faktor koagulasi
Onset	
Bayi/Anak	Memberi kesan kondisi turunan
Remaja	Memberi kesan kondisi turunan ringan atau defek hemostasis yang didapat (contoh, ITP, obat-obatan, defisiensi faktor VIII yang didapat, vWD yang didapat)
Kondisi Klinis	
Post bedah	Defek anatomi/bedah harus dikesampingkan
Kehamilan	Vwd, HELLP syndrome, ITP, inhibitor faktor VIII didapat
Sepsis	Mungkin mengindikasikan DIC
Paparan antikoagulan	Mengesampingkan antikoagulan berlebih
Riwayat Personal ¹	
Tidak ada	Memberi kesan didapat daripada kongenital, atau defek anatomi/bedah (jika berlaku)
Ada	Memberi kesan defek yang didapat atau gangguan kongenital
Riwayat Keluarga	

Tidak ada	Memberi kesan defek yang didapat atau bukan defek hemostasis
Ada	Mungkin hemofilia A atau B, Vwd, gangguan perdarahan turunan lainnya.

¹Termasuk evaluasi perdarahan spontan awal, dan perdarahan berlebih saat sikumsisi, menstruasi, ekstraksi dental, trauma, prosedur minor (seperti, endoskopi, biopsi), dan prosedur mayor (bedah).

DIC, disseminated intravascular coagulation; GI, gastrointestinal; GU, genitourinary; HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets; ITP, immune thrombocytopenia; vWD, von Willebrand disease.

GANGGUAN PLATELET

Trombositopenia

Beberapa penyebab trombositopenia ditunjukkan pada Tabel 14-2. Usia pasien dan adanya kondisi komorbiditas dapat membantu mengarahkan pemeriksaan diagnostik.

Tabel 14–2. Penyebab terpilih dari trombositopenia.

Penurunan produksi trombosit Kegagalan sumsum tulang kongenital (Anemia Fanconi, sindrom Wiskott-Aldrich; trombositopenia amegakariositik kongenital) Kegagalan sumsum tulang didapat (anemia aplastik, mielodisplasia, leukemia) Paparan kemoterapi, iradiasi, obat-obatan (https://ouhsc.edu/platelets/ditp.html) Infiltrasi sumsum tulang (neoplastik, infeksi) Nutrisi (kekurangan vitamin B12, folat) Lainnya: Infeksi HIV, alkohol
--

Peningkatan destruksi trombosit

Trombositopenia imun (primer)

Trombositopenia imun (sekunder), termasuk yang diinduksi obat atau terkait dengan gangguan limfoproliferatif (misalnya, CLL, virus hepatitis C, virus Epstein-Barr, atau HIV)

Trombositopenia yang diinduksi heparin

Mikroangiopati trombotik

Koagulasi intravaskular diseminata

Purpura pasca transfusi

Trombositopenia aloimun neonatus

Mekanik (disfungsi katup aorta; bypass ekstrakorporeal)

penyakit von Willebrand, tipe 2B

Hemofagositosis

Peningkatan sekuestrasi trombosit

Hipersplenisme (misalnya, terkait dengan sirosis, gangguan mieloproliferatif, limfoma)

Kondisi lain yang menyebabkan trombositopenia

Trombositopenia gestasional

Sindrom Bernard-Soulier, grey platelet syndrome, anomali May-Hegglin

Pseudotrombositopenia

CLL, chronic lymphocytic leukemia.

Risiko perdarahan spontan yang relevan secara klinis (termasuk perdarahan petekie dan memar) biasanya tidak meningkat secara signifikan sampai jumlah trombosit turun di bawah 10.000-20.000/mcL, meskipun pasien dengan trombosit disfungsional atau defek

vaskular lokal dapat mengalami perdarahan dengan jumlah trombosit yang lebih tinggi. Jumlah trombosit yang disarankan untuk mencegah perdarahan spontan atau untuk menyediakan hemostasis yang memadai selama prosedur invasif dapat dilihat pada Tabel 14-3. Namun, sebagian besar pusat kesehatan mengembangkan pedoman lokal mereka sendiri untuk memiliki pendekatan yang konsisten terhadap situasi kompleks seperti itu.

Tabel 14–3. Kisaran jumlah trombosit yang diinginkan.

Skenario Klinis	Jumlah Platelet (/mcL)
Pencegahan perdarahan mukokutaneus spontan	>10.000-20.000
Insersi kateter vena sentral	>20.000-50.000 ¹
Pemberian terapi antikoagulan	>30.000-50.000
Bedah minor dan prosedur invasif tertentu ²	>50.000-80.000
Bedah mayor	>80.000-100.000

¹Target paltelet dalam rentang tertinggi dari referensi yang dibutuhkan untuk kateter yang dimasukkan.

²Seperti endoskopi dengan biopsi.

PENURUNAN PRODUKSI PLATELET

1. Kegagalan Sumsum Tulang

ESSENSIAL

-
- Tentukan apakah kegagalan sumsum tulang adalah bawaan atau didapat.
 - Sebagian besar kelainan gagal sumsum bawaan terjadi pada masa kanak-kanak.
-

Pertimbangan Umum

Kondisi bawaan yang menyebabkan trombositopenia termasuk trombositopenia amegakariositik, sindrom radius tanpa trombositopenia, dan sindrom Wiskott-Aldrich; gangguan ini biasanya menampilkan trombositopenia terisolasi, sedangkan pasien dengan anemia Fanconi dan diskeratosis kongenital biasanya termasuk sitopenia pada garis keturunan sel darah lainnya. Mutasi pada gen (FLI1, MYH9, GATA1, ETV6, antara lain) yang menyebabkan trombositopenia sedang diidentifikasi.

Penyebab didapat dari kegagalan sumsum tulang (lihat Bab 13) yang mengarah ke trombositopenia, tetapi tidak terbatas pada, anemia aplastik didapat, sindrom myelodysplastic (MDS), trombositopenia amegakariositik didapat (walaupun kelainan yang jarang), alkohol, dan obat-obatan. Tidak seperti anemia aplastik, MDS lebih sering terjadi pada pasien yang lebih tua.

Temuan Klinis

Lihat Bab 13 untuk gejala dan tanda anemia aplastik. Anemia aplastik didapat biasanya muncul dengan penurunan garis keturunan sel darah ganda, dan CBC menunjukkan pansitopenia (anemia, trombositopenia, dan neutropenia). Biopsi sumsum tulang diperlukan untuk diagnosis dan menunjukkan hiposelularitas yang nyata. MDS juga muncul sebagai sitopenia dan dapat memiliki pansitopenia, tetapi sumsum biasanya menunjukkan hiperselularitas dan fitur displastik. Kehadiran makrositosis, sideroblas bercincin pada pewarnaan besi dari aspirasi sumsum tulang, displasia elemen hematopoietik, atau kelainan sitogenetik (terutama monosomi 5 atau 7 dan trisomi 8) lebih mengarah pada MDS.

Diagnosis Banding

Pasien dewasa dengan trombositopenia amegakariositik didapat (jarang) memiliki trombositopenia terisolasi dan megakariosit yang berkurang atau tidak ada di sumsum tulang, yang bersama dengan kegagalan untuk

menanggapi rejimen imunomodulator yang biasanya diberikan pada trombositopenia imun (ITP), membedakan mereka dari pasien dengan ITP.

Tatalaksana

A. Kondisi Bawaan

Perawatan bervariasi tetapi mungkin termasuk dukungan produk darah, faktor pertumbuhan sel darah, androgen dan, dalam beberapa kasus, transplantasi sel induk hematopoietik alogeniktran.

B. Kondisi yang Didapat

Pasien dengan anemia aplastik berat diobati dengan terapi immunosupresif atau transplantasi sel induk hematopoietik alogenik (lihat Bab 13). Pengobatan trombositopenia karena MDS, jika ada perdarahan yang signifikan secara klinis atau jika risiko perdarahan tinggi, terbatas pada transfusi trombosit kronis dalam banyak kasus (Tabel 14-3). Perawatan tambahan dibahas dalam Bab 13.

Noris P et al. Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ*

Program. 2017 Dec 8;2017(1):385–99. [PMID: 29222283]

Townsley DM et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2017 Apr 20;376(16):1540–50. [PMID: 28423296]

2. Infiltrasi Sumsum Tulang

Penggantian elemen sumsum tulang normal oleh sel leukemia, mieloma, limfoma, atau tumor nonhematologi lainnya, atau oleh infeksi (seperti penyakit mikobakteri atau ehrlichiosis) dapat menyebabkan trombositopenia; namun, kelainan pada garis sel darah lainnya biasanya ada. Entitas ini mudah didiagnosis setelah memeriksa biopsi sumsum tulang dan mengaspirasi atau menentukan organisme yang menginfeksi dari spesimen aspirasi, dan mereka sering menyebabkan apusan darah tepi leukoeritroblastik (sel garis keturunan myeloid bergeser ke kiri, sel darah merah berinti, dan sel darah merah berbentuk tetesan air mata). Pengobatan trombositopenia diarahkan pada pemberantasan infiltrative yang mendasari gangguan, tetapi transfusi trombosit mungkin diperlukan jika ada perdarahan yang signifikan secara klinis.

3. Kemoterapi & Iradiasi

Agen kemoterapi dan iradiasi dapat menyebabkan trombositopenia dengan toksisitas langsung ke megakariosit, sel progenitor hematopoietik, atau keduanya. Tingkat keparahan dan durasi depresi yang diinduksi kemoterapi dalam jumlah trombosit ditentukan oleh rejimen spesifik yang digunakan, meskipun jumlah trombosit biasanya sembuh lebih lambat setelah serangan kemoterapi daripada neutropenia atau anemia, terutama jika beberapa siklus pengobatan telah diberikan. Sampai pemulihan terjadi, pasien dapat didukung dengan trombosit yang ditransfusikan jika ada perdarahan atau risiko perdarahan tinggi (Tabel 14-3). Studi awal menunjukkan bahwa faktor pertumbuhan trombosit, seperti eltrombopag dan romiplostim, dapat membantu mencegah trombositopenia yang diinduksi kemoterapi dan memungkinkan pasien untuk menerima dosis kemoterapi penuh mereka sesuai jadwal.

Soff GA et al. Romiplostim treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1;37(31):2892–8. [PMID: 31545663]

Wang Z et al. Recombinant human thrombopoietin (rh-TPO) for the prevention of severe thrombocytopenia induced by high-dose cytarabine: a prospective, randomized, self-controlled study. *Leuk Lymphoma*. 2018 Dec;59(12):2821–8. [PMID: 29909708]

4. Kekurangan Gizi

Trombositopenia, biasanya bersamaan dengan anemia, dapat diamati dengan defisiensi folat (yang mungkin menyertai alkoholisme) atau vitamin B12 (temuan neurologis yang bersamaan dapat terwujud). Tambahan, trombositopenia dapat terjadi pada defisiensi besi yang sangat berat, meskipun jarang, sedangkan trombositosis jauh lebih umum. Mengganti kekurangan vitamin atau mineral menghasilkan peningkatan jumlah trombosit.

Briani C et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients*. 2013 Nov 15;5(11):4521–39. [PMID: 24248213]

5. Trombositopenia siklik

Trombositopenia siklik adalah kelainan langka yang menghasilkan osilasi siklik dari jumlah trombosit, biasanya dengan periodisitas 3-6 minggu. Mekanisme patofisiologi yang bertanggung jawab untuk kondisi ini

tidak jelas. Trombositopenia berat dan perdarahan biasanya terjadi pada titik nadir trombosit. Obat kontrasepsi oral, androgen, azathioprine, dan faktor pertumbuhan trombopoietik telah berhasil dalam tatalaksana trombositopenia siklik.

PENINGKATAN DESTRUKSI PLATELET

1. Trombositopenia Imun

ESSENSIAL

- Trombositopenia terisolasi (singkirkan pseudotrombositopenia dengan meninjau apusan perifer).
- Kaji adanya obat penyebab baru dan infeksi HIV, hepatitis B, dan hepatitis C, *Helicobacter pylori*.
- ITP adalah diagnosis eksklusif.

Pertimbangan Umum

ITP adalah kondisi autoimun di mana antibodi patogen mengikat trombosit, mempercepat pembersihannya dari sirkulasi. Banyak pasien dengan ITP juga kekurangan produksi kompensasi trombosit yang tepat, diperkirakan, setidaknya sebagian, untuk mencerminkan efek antibodi

pada megakariositopoiesis dan trombopoiesis. ITP adalah primer (idiopatik) pada kebanyakan pasien dewasa, meskipun dapat menjadi sekunder (yaitu, terkait dengan penyakit autoimun, seperti lupus eritematosus sistemik [SLE]; penyakit limfoproliferatif, seperti limfoma; obat-obatan; dan infeksi, seperti virus hepatitis C, HIV, dan infeksi H pylori). Target antibodi antiplatelet termasuk glikoprotein IIb/IIIa dan Ib/IX pada platelet membran, meskipun antibodi dapat dibuktikan hanya pada dua pertiga pasien. Selain produksi antibodi antiplatelet, virus HIV dan hepatitis C dapat menyebabkan trombositopenia melalui mekanisme tambahan (misalnya, dengan penekanan langsung produksi trombosit [HIV] dan penurunan produksi trombopoietin [TPO] terkait sirosis dan splenomegali sekunder [virus hepatitis C]).

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pendarahan mukokutan mungkin ada, tergantung pada jumlah trombosit. Memar spontan yang relevan secara klinis, epistaksis, perdarahan gingiva, atau jenis perdarahan lainnya umumnya tidak terjadi sampai jumlah

trombosit turun di bawah 10.000-20.000/mcL. Individu dengan ITP sekunder (seperti karena penyakit autoimun, infeksi HIV atau HCV, SLE, atau limfoproliferatif keganasan) mungkin memiliki temuan spesifik penyakit tambahan.

B. Temuan Laboratorium

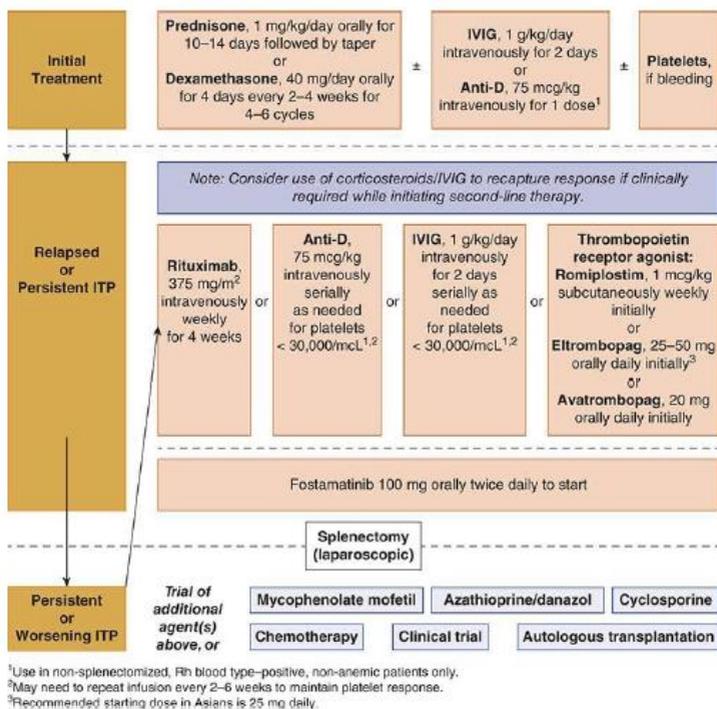
Biasanya, pasien memiliki trombositopenia terisolasi. Jika perdarahan telah terjadi, anemia juga dapat terjadi. Virus hepatitis B dan C dan infeksi HIV harus disingkirkan dengan tes serologis. Sumsum tulang harus diperiksa pada pasien dengan sitopenia yang tidak dapat dijelaskan dalam dua atau lebih garis keturunan, pada pasien yang lebih tua dari 40 tahun dengan trombositopenia terisolasi, atau pada mereka yang tidak menanggapi terapi spesifik ITP primer. Biopsi sumsum tulang tidak diperlukan dalam semua kasus untuk membuat diagnosis ITP pada pasien yang lebih muda. Kelainan morfologi megakariosit dan hiposelularitas atau hiperselularitas bukan merupakan karakteristik ITP. Pasien ITP sering mengalami peningkatan jumlah megakariosit sumsum tulang. Jika ada temuan klinis yang

menunjukkan keganasan limfoproliferatif, CT scan harus dilakukan. Dengan tidak adanya temuan tersebut, jika tidak, pasien tanpa gejala yang lebih muda dari 40 tahun dengan trombositopenia terisolasi yang tidak dapat dijelaskan dari onset baru-baru ini dapat dianggap memiliki ITP. Infeksi H pylori kadang-kadang dapat menyebabkan trombositopenia terisolasi.

Tatalaksana

Individu dengan jumlah trombosit kurang dari 25.000–30.000/mcL atau mereka yang mengalami perdarahan signifikan harus diobati; sisanya dapat dipantau secara serial untuk perkembangan, tetapi itu adalah keputusan khusus pasien. Andalan awal pengobatan ITP primer onset baru adalah kortikosteroid jangka pendek dengan atau tanpa imunoglobulin intravena (IVIG) atau anti-D (WinRho) (Gambar 14-1). Respon terhadap kortikosteroid umumnya terlihat dalam 3-7 hari setelah memulai pengobatan, dengan respon terhadap IVIG biasanya terlihat dalam 24-36 jam. Transfusi trombosit dapat diberikan bersamaan jika terjadi perdarahan aktif. Menambahkan rituximab antibodi monoklonal sel anti-B

terhadap kortikosteroid sebagai pengobatan lini pertama dapat meningkatkan tingkat respons awal, tetapi dikaitkan dengan peningkatan toksisitas dan tidak dianggap sebagai terapi lini pertama standar di sebagian besar pusat. Pemberian deksametason dosis tinggi jangka pendek juga merupakan pilihan untuk terapi awal pengobatan.



Gambar 14-1. Manajemen trombositopenia imun (ITP), gambaran sederhana. Catatan: Semua pasien ITP perlu

ditatalaksana oleh ahli hematologi karena pengambilan keputusan yang bernuansa diperlukan.

Meskipun lebih dari dua pertiga pasien dengan ITP merespon pengobatan awal dengan kortikosteroid oral, sebagian besar kambuh setelah pengurangan dosis kortikosteroid. Pasien dengan jumlah trombosit persisten kurang dari 30.000/mcL atau perdarahan yang signifikan secara klinis adalah kandidat yang tepat untuk pengobatan lini kedua (Gambar 14-1). Perawatan ini dipilih secara empiris, mengingat potensi toksisitas dan preferensi pasien. IVIG atau anti-D (WinRho) untuk sementara meningkatkan jumlah trombosit (durasi, hingga 3 minggu, jarang lebih lama), meskipun pengobatan serial IVIG atau anti-D (jumlah trombosit kurang dari 30.000/mcL) memungkinkan pasien dewasa untuk menunda atau menghindari splenektomi. Rituximab mengarah pada respons klinis pada sekitar 50% orang dewasa dengan ITP kronis refrakter kortikosteroid, yang menurun menjadi sekitar 20% pada 5 tahun. TPO-mimetics romiplostim (diberikan secara subkutan setiap minggu), eltrombopag (diminum setiap hari), dan avatrombopag (diminum setiap hari) disetujui untuk digunakan pada pasien dewasa

dengan ITP kronis yang tidak merespon secara lama terhadap kortikosteroid, IVIG, atau splenektomi. Romiplostim, eltrombopag, atau avatrombopag dapat diberikan tanpa batas waktu untuk mempertahankan respon trombosit dan dapat digunakan sebagai terapi lini kedua. Splenektomi memiliki tingkat respons yang tahan lama lebih dari 50% dan dapat dipertimbangkan untuk kasus trombositopenia berat yang gagal merespon pengobatan awal atau refrakter terhadap agen lini kedua; pasien harus menerima pneumokokus, Haemophilus influenzae tipe b, dan vaksinasi meningokokus minimal 2 minggu sebelum splenektomi terapeutik. Jika tersedia, splenektomi laparoskopik lebih disukai. Syk inhibitor fostamatinib mewakili mekanisme aksi baru untuk mengobati pasien ITP yang tidak merespons kortikosteroid, TPO- mimitik, atau rituximab. Perawatan tambahan untuk ITP ditemukan pada Gambar 14-1.

Tujuan pengelolaan ITP terkait kehamilan adalah jumlah trombosit 10.000-30.000/mcL pada trimester pertama, lebih besar dari 30.000/mcL selama trimester kedua atau ketiga, dan lebih besar dari 50.000/mcL sebelum operasi caesar atau persalinan pervaginam.

Prednison oral dosis sedang atau infus IVIG intermiten adalah pilihan pengobatan standar. Splenektomi dicadangkan untuk kegagalan menanggapi terapi ini dan dapat dilakukan pada trimester pertama atau kedua. Penatalaksanaan memerlukan interaksi yang erat antara dokter kandungan dan hematologi. TPO-mimetics tidak disetujui untuk digunakan selama kehamilan.

Untuk trombositopenia yang terkait dengan HIV atau virus hepatitis C, pengobatan yang efektif dari kedua infeksi menyebabkan perbaikan trombositopenia pada kebanyakan kasus; trombositopenia refrakter dapat diobati dengan infus IVIG atau anti-D (HIV dan virus hepatitis C), splenektomi (HIV), atau interferon-alfa atau eltrombopag (virus hepatitis C, termasuk pemberantasan). Pengobatan dengan kortikosteroid tidak dianjurkan pada infeksi virus hepatitis C. Kadang, respon pengobatan ITP terganggu karena infeksi *H pylori*, yang harus dikesampingkan dalam situasi yang tepat.

Kapan Harus Merujuk?

Semua pasien dengan ITP harus dirujuk ke ahli hematologi untuk evaluasi pada saat diagnosis.

Kapan Harus Rawat Inap?

Pasien dengan perdarahan besar atau trombositopenia yang sangat berat yang berhubungan dengan perdarahan harus dirawat dan dipantau di rumah sakit sampai jumlah trombosit stabil meningkat menjadi lebih dari 20.000-30.000/mcL dan stabilitas hemodinamik telah tercapai.

Bussel J et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol.* 2018 Jul;93(7):921–30. [PMID: 29696684]

Chaturvedi S et al. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood.* 2018 Mar 15;131(11):1172–82. [PMID: 29295846]

Neunert C et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019 Dec 10;3(23):3829–66. [PMID: 31794604]

Yang R et al. Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia—a systematic review and network meta-analysis. *Hematology.* 2019 Dec;24(1):290–9. [PMID: 30661482]

2. Mikroangiopati Trombotik

-
- Anemia hemolitik mikroangiopati dan trombositopenia, tanpa penjelasan lain yang masuk akal, cukup untuk diagnosis dugaan mikroangiopati trombotik (TMA).
 - Demam, gangguan neurologis, dan penyakit ginjal dapat terjadi secara bersamaan tetapi tidak diperlukan untuk diagnosis.
 - Gagal ginjal lebih sering terjadi dan lebih berat pada sindrom hemolitik-uremik (HUS).
-

Pertimbangan Umum

TMA termasuk, tetapi tidak terbatas pada, purpura trombositopenik trombotik (TTP) dan HUS. Gangguan ini ditandai dengan trombositopenia karena penggabungan trombosit ke dalam trombus fibrin di mikrovaskular, dan anemia hemolitik mikroangiopati, yang dihasilkan dari geseran eritrosit dalam jaringan fibrin di mikrosirkulasi.

Pada TTP idiopatik, autoantibodi terhadap ADAMTS-13 (disintegrin dan metalloproteinase dengan pengulangan trombospondin tipe 1, anggota 13), juga dikenal sebagai faktor von Willebrand (vWF) cleaving protease (vWFPCP), menyebabkan akumulasi multimer vWF ultra-besar. Jembatan multimer ultra-besar dan agregasi trombosit tanpa adanya pemicu hemostatik, yang

pada gilirannya menyebabkan obstruksi pembuluh darah dan berbagai disfungsi organ yang terlihat pada TTP. Dalam beberapa kasus TMA terkait kehamilan, antibodi terhadap ADAMTS-13 hadir. Sebaliknya, aktivitas ADAMTS-13 pada TTP kongenital menurun karena mutasi pada gen yang mengkode molekul. HUS klasik, yang disebut HUS yang dimediasi toksin Shiga, dianggap sebagai penyebab sekunder dari kerusakan endotel yang dimediasi toksin dan sering ditularkan melalui konsumsi daging giling yang kurang matang yang terkontaminasi dengan *Escherichia coli* (terutama jenis O157:H7 atau O145).

HUS yang dimediasi komplemen (sebelumnya disebut HUS atipikal) tidak terkait dengan toksin Shiga. Pasien dengan HUS yang dimediasi komplemen sering memiliki defek genetik pada protein yang mengatur aktivitas komplemen. Kerusakan sel endotel—seperti kerusakan yang terjadi pada HUS endemik karena adanya toksin dari *E. coli* (terutama tipe O157:H7 atau O145) atau pada keadaan kanker, transplantasi hematopoietik sel induk, atau infeksi HIV—juga dapat menyebabkan TMA. Obat-obatan tertentu (misalnya, siklosporin, kina,

tiklopidin, clopidogrel, mitomisin C, dan bleomisin) dikaitkan dengan perkembangan TMA, mungkin dengan mempromosikan cedera sel endotel, meskipun antibodi penghambatan ADAMTS-13 telah ditunjukkan dalam beberapa kasus.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Anemia hemolitik mikroangiopati dan trombositopenia menunjukkan tanda-tanda pada semua pasien dengan TTP dan sebagian besar pasien dengan HUS; dalam subset pasien dengan HUS, jumlah trombosit tetap dalam kisaran normal. Hanya sekitar 25% pasien dengan TMA memanifestasikan semua komponen pentad asli temuan (anemia hemolitik mikroangiopati, trombositopenia, demam, penyakit ginjal, dan kelainan neurologis) (Tabel 14-4). Sebagian besar pasien (terutama anak-anak) dengan HUS memiliki penyakit diare baru atau saat ini, seringkali berdarah. Manifestasi neurologis, termasuk sakit kepala, mengantuk, delirium, kejang, paresis, dan koma, dapat terjadi akibat deposisi mikrotrombus di pembuluh darah otak.

Tabel 14–4. Presentasi dan manajemen mikroangiopati trombotik.

	TTP	HUS yang dimediasi komplemen	HUS yang dimediasi toksin Shiga
Populasi pasien	Dewasa	Anak-anak (biasanya remaja)	Biasanya anak-anak, sering diikuti diare berdarah
Patogenesis	Autoantibodi didapat hingga ADAMTS-13	Beberapa kasus; defisiensi turunan pada fungsi dan protein pengatur komplemen	Bakteri (seperti <i>Escherichia coli</i> enterotoksogenik; toksin Shiga)
Trombositopenia	Biasanya berat, kecuali pada gejala klinis sangat awal	Bervariasi	Mungkin ringan/tidak ada pada minoritas pasien
Demam	Tipikal	Bervariasi	Atipikal
Penyakit ginjal	Tipikal, tapi mungkin ringan	Tipikal	Tipikal
Gangguan neurologi	bervariasi	Kurang dari setengah kasus	Kurang dari setengah kasus
Pemeriksaan laboratorium	Penurunan aktivitas ADAMTS-13, inhibitor biasanya diidentifikasi	Defek pada protein pengatur komplemen	Secara tipikal aktivitas ADAMTS-13 normal Kultur tinja positif untuk <i>E coli</i> 0157:H7 atau

			deteksi antibodi toksin Shiga
Tatatlaksana	TPE Hemodialisis untuk gangguan ginjal berat Caplacizumab (pasien tertentu) Transfusi platelet kontraindikasi jika TPE berlangsung	TPE langsung awalnya pada banyak kasus Eculizumab Terapi supotif Hemodialisis jika gangguan ginjal berat	Hemodialisis jika gangguan ginjal berat Terapi suportif TPE jarang bermanfaat (kecuali: kasus tertentu pada dewasa)

ADAMTS-13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin typr 1 motif, member 13; HUS, hemolytic-uremic syndrome; TPE, therapeutic plasma exchange; TTP, thrombotic thrombocytopenic pupura.

B. Temuan Laboratorium

Gambaran laboratorium TMA termasuk yang terkait dengan mikroangiopati anemia hemolitik (anemia, peningkatan laktat dehidrogenase [LD], peningkatan bilirubin indirek, penurunan haptoglobin, retikulositosis, schistocytes pada apusan darah, peningkatan jumlah retikulosit, dan tes antiglobulin langsung negatif); trombotositopenia; kreatinin meningkat; kultur tinja positif untuk E coli O157:H7 atau uji tinja untuk toksin Shiga; pengurangan aktivitas ADAMTS-13 dengan adanya (TTP yang didapat) atau tidak adanya (TTP yang diturunkan) dari inhibitor ADAMTS-13; dan mutasi gen yang

mengkode protein pelengkap (complement-mediated HUS; penilaian laboratorium khusus). Pemeriksaan koagulasi rutin (waktu protrombin [PT], waktu tromboplastin parsial teraktivasi [aPTT], fibrinogen) berada dalam kisaran normal pada kebanyakan pasien dengan TTP atau HUS.

Tatalaksana

Pemberian segera plasma exchange sangat penting dalam banyak kasus karena angka kematian TTP lebih dari 95% tanpa pengobatan. Dengan pengecualian anak-anak atau orang dewasa dengan HUS terkait diare endemik, yang umumnya sembuh dengan perawatan suportif saja, plasma exchange harus dimulai segera setelah diagnosis TMA dicurigai dan pada semua kasus TTP. Plasma exchange biasanya diberikan sekali sehari sampai jumlah trombosit dan LD kembali normal selama minimal 2 hari, setelah itu frekuensi pengobatan dapat diturunkan perlahan-lahan sementara jumlah trombosit dan LD dipantau untuk kekambuhan. Dalam kasus respons yang tidak memadai terhadap plasma exchange sekali sehari, pemberian dua kali sehari dapat dipertimbangkan. Plasma

beku segar (FFP) dapat diberikan jika akses langsung ke plasma exchange tidak tersedia atau dalam kasus TMA familial. Transfusi trombosit dikontraindikasikan dalam pengobatan TMA karena laporan memburuknya TMA, mungkin karena propagasi mikrotrombus kaya trombosit. Namun, dalam kasus perdarahan yang mengancam jiwa yang terdokumentasi, transfusi trombosit dapat diberikan secara perlahan dan setelah plasma exchange berlangsung. Transfusi sel darah merah dapat diberikan dalam kasus anemia yang signifikan secara klinis. Hemodialisis harus dipertimbangkan untuk pasien dengan gagal ginjal yang signifikan. Caplacizumab, antibodi bispesifik yang menargetkan domain A1 vWF yang mencegah interaksi vWF dengan glikoprotein trombosit reseptor Ib-IX-V, dapat mengurangi waktu normalisasi jumlah trombosit dan mortalitas 30 hari. Peran caplacizumab dalam pengobatan TTP masih harus ditentukan karena banyak faktor, termasuk biaya, harus dipertimbangkan.

Dalam kasus kekambuhan TTP setelah pengobatan awal, plasma exchange harus dilakukan kembali. Jika tidak efektif, atau dalam kasus refrakter primer,

pengobatan lini kedua termasuk rituximab (yang telah menunjukkan kemanjuran bila diberikan secara preemtif pada kasus TTP yang kambuh), kortikosteroid, IVIG, vincristine, siklofosfamid, dan splenektomi harus digunakan. Karena TTP idiopatik adalah gangguan autoimun (penghambat antibodi terhadap ADAMTS-13), immunosupresi, sering dengan rituximab, sering diperlukan untuk mencegah atau mengurangi kejadian kekambuhan; penggunaan awal rituximab semakin disukai.

Kasus HUS yang diperantarai komplemen dapat merespon infus plasma pada awalnya; Namun, setelah diagnosis ini sangat dicurigai, apheresis biasanya dihentikan dan infus serial eculizumab antibodi anti-pelengkap C5 disediakan, yang telah menghasilkan remisi berkelanjutan di beberapa pasien. Jika penyakit ginjal ireversibel telah terjadi, hemodialisis atau transplantasi ginjal mungkin diperlukan.

Kapan Harus Merujuk?

Konsultasi oleh ahli hematologi atau spesialis kedokteran transfusi yang akrab dengan plasma exchange diperlukan

pada saat presentasi. Pasien dengan TMA memerlukan perawatan berkelanjutan oleh ahli hematologi.

Kapan Harus Rawat Inap?

Semua pasien yang baru dicurigai atau didiagnosis TMA harus segera dirawat di rumah sakit.

George JN et al. Syndromes of thrombotic microangiopathy associated with pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015 Dec 5;2015(1):644–8. [PMID: 26637783]

Mazepa MA et al. How targeted therapy disrupts the treatment paradigm for acquired TTP: the risks, benefits, and unknowns. *Blood*. 2019 Aug 1;134(5):415–20. [PMID: 31217190]

Scully M et al; HERCULES Investigators. Caplacizumab treatment for acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):335–46. [PMID: 30625070]

Scully M et al; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2017 Feb;15(2):312–22. [PMID: 27868334]

3. Trombositopenia yang Diinduksi Heparin

-
- Trombositopenia dalam 5-14 hari setelah terpapar heparin.
 - Penurunan jumlah trombosit awal 50% atau lebih.
 - Trombosis terjadi pada 50% kasus; perdarahan jarang terjadi.
-

Pertimbangan Umum

Trombositopenia yang diinduksi heparin (HIT) adalah gangguan didapat yang mempengaruhi sekitar 3% pasien yang terpapar unfractionated heparin dan 0,6% pasien yang terpapar heparin berat molekul rendah (LMWH). Kondisi tersebut terjadi akibat pembentukan antibodi IgG terhadap kompleks heparin-platelet factor 4 (PF4); antibodi: kompleks heparin-PF4 mengikat dan mengaktifkan trombosit terlepas dari hemostasis fisiologis, yang menyebabkan trombositopenia dan trombosis.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien sering tidak menunjukkan gejala, dan karena sifat protrombotik HIT, perdarahan biasanya tidak terjadi. Trombosis (pada setiap bagian vena atau arteri), namun,

dapat dideteksi pada 50% pasien, hingga 30 hari setelah diagnosis. Jika trombosis belum terdeteksi, penggunaan ultrasound Doppler dupleks pada ekstremitas bawah harus dipertimbangkan untuk menyingkirkan trombosis vena dalam (DVT) subklinis.

B. Temuan Laboratorium

Diagnosis dugaan HIT dibuat ketika trombositopenia onset baru terdeteksi pada pasien (biasanya pasien rawat inap) dalam 5-14 hari setelah terpapar heparin; gambaran klinis lain (misalnya, HIT onset cepat) kurang umum dan mencerminkan paparan heparin sebelumnya di masa lalu. Penurunan 50% atau lebih jumlah trombosit dasar adalah khas. Skor 4T (<http://www.qxmd.com/calculate-online/hematology/hit-heparin-induced-trombositopenia-probabilitas>) adalah aturan prediksi klinis untuk menilai probabilitas pretest untuk HIT. Skor 4T yang rendah telah terbukti lebih prediktif untuk mengesampingkan HIT, daripada skor menengah atau tinggi untuk memprediksi kehadirannya. Setelah HIT dicurigai secara klinis, klinisi harus menegakkan diagnosis dengan melakukan skrining imunoserben terkait enzim antibodi PF4-heparin uji (ELISA). Jika ELISA antibodi PF4-heparin positif,

diagnosis harus dikonfirmasi dengan menggunakan uji fungsional (seperti uji pelepasan serotonin). Besarnya hasil ELISA positif berkorelasi dengan probabilitas klinis HIT, tetapi bahkan nilai kepadatan optik yang tinggi pada PF4 mungkin positif palsu. Uji fungsional konfirmasi sangat penting.

Tatalaksana

Tatalaksana harus dimulai segera setelah diagnosis HIT dicurigai, sebelum hasil tes laboratorium tersedia.

Manajemen HIT (Tabel 14-5) melibatkan penghentian segera semua bentuk heparin. Meskipun trombositopenia, transfusi trombosit jarang diperlukan dan harus dihindari. Karena frekuensi substansial dari trombotik di antara pasien HIT, antikoagulan alternatif harus diberikan segera sambil menunggu pengujian konfirmasi. Inhibitor trombin langsung (DTI), seperti argatroban atau bivalirudin, lebih disukai pada penyakit kritis karena durasi kerjanya yang lebih pendek. Penggunaan fondaparinux inhibitor anti-Xa tidak langsung subkutan untuk pengobatan awal HIT adalah pilihan yang masuk akal pada pasien yang stabil secara

klinis. Untuk HIT yang dikonfirmasi, DTI harus dilanjutkan sampai jumlah trombosit pulih setidaknya 100.000/mcL, di mana pengobatan dengan antagonis vitamin K (warfarin) dapat dimulai. Ada peningkatan penggunaan agen anti-Xa oral sebagai pengganti antagonis vitamin K pada pasien tertentu, tetapi ini belum mencapai standar perawatan. DTI harus dilanjutkan sampai terapi antikoagulan dengan vitamin K antagonis warfarin telah dicapai (yaitu, rasio normalisasi internasional [INR] 2,0–3,0); infus argatroban harus dihentikan sementara sebelum INR diperoleh sehingga mencerminkan efek antikoagulan warfarin saja. Pada semua pasien dengan HIT, beberapa bentuk antikoagulasi (warfarin atau lainnya) harus dilanjutkan setidaknya selama 30 hari, karena risiko trombotik yang persisten bahkan setelah jumlah trombosit membaik, tetapi pada pasien dengan trombotik, antikoagulan harus dilanjutkan selama 3-6 bulan.

Tabel 14–5. Penatalaksanaan HIT yang dicurigai atau terbukti.

A. Hentikan semua bentuk heparin. Kirim PF4-heparin ELISA (jika indikasi).
--

II. Mulai tatalaksana dengan direct thrombin inhibitor, atau dalam beberapa keadaan, fondaparinux.		
Agen	Indikasi	Dosis
Argatroban	Profilaksis atau tatalaksana HIT	Infus intravena kontinyu 0.5-1.2 mcg/kg/menit, titrasi hingga aPTT= 1.5 hingga 3 x nilai dasar. ¹ Kecepatan maks infus ≤ 10 mcg/kg/menit.
Bivalirudin	Intervensi koroner perkutaneus ²	Bolus 0.75 mg/kg intravena diikuti dengan infus intravea kontinyu inisial 1.75 mg/kg/jam. Produsen menunjukkan pemantauan harus oleh ACT.
Fondaparinux	Tatalaksana HIT	5-10 mg (berdasarkan berat badan)
III. Gunakan ultrasound Doppler pada ekstremitas bawah untuk menyingkirkan trombosis subklinis (jika indikasi).		
IV. Ikuti pemeriksaan platelet harian hingga perbaikan terjadi.		
V. ketika jumlah platelet telah membaik, transisi antikoagulan ke warfarin atau fondaparinux; terapi selama 30 hari (HIT) atau 3-6 bulan (HITT).		
VI. Catat alergi heparin pada rekam medis (kasus konfirmasi).		

¹Insufisiensi hepatic: kecepatan infus inisial = 0.5 mcg/kg/menit.

²Tidak digunakan untuk HIT/HITT.

ACT, activated clotting time; APTT, activated partial thromboplastin time; ELISA, enzyme -linked immunosorbent assay; HIT, heparin-induced thrombocytopenia; HITT, heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis; PF4, platelet factor 4.

Paparan heparin berikutnya harus dihindari pada semua pasien dengan riwayat HIT sebelumnya, jika memungkinkan. Jika penggunaannya dianggap perlu untuk suatu prosedur, itu harus ditahan sampai antibodi

PF4-heparin tidak lagi dapat dideteksi oleh ELISA (biasanya 100 hari setelah episode HIT), dan paparan harus dibatasi pada periode waktu sesingkat mungkin. Contoh umum adalah kateterisasi jantung. Heparin hilang sebelum antibodi kembali, jadi HIT dihindari.

Kapan Harus Merujuk?

Karena potensi trombotik yang luar biasa dari gangguan dan kompleksitas penggunaan DTI, semua pasien dengan HIT harus dievaluasi oleh ahli hematologi.

Kapan Harus Rawat Inap?

Sebagian besar pasien dengan HIT dirawat di rumah sakit pada saat deteksi trombositopenia. Penerimaan adalah keputusan klinis untuk pasien rawat jalan yang HIT dicurigai dan siapa yang merupakan kandidat untuk fondaparinux subkutan. Pasien rawat jalan lainnya harus dirawat karena DTI harus diberikan melalui infus intravena terus menerus. Bagaimanapun, ahli hematologi perlu dilibatkan segera setelah diagnosis ditegakkan atau pengobatan diindikasikan.

- Cuker A et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3360–92. [PMID: 30482768]
- Schindewolf M et al. Use of fondaparinux off-label or approved anticoagulants for management of heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Nov 28;70(21):2636–48. [PMID: 29169470]
- Warkentin TE. Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol.* 2019 May;41(Suppl 1):15–25. [PMID: 31069988]
- Warkentin TE et al. Serological investigation of patients with a previous history of heparin-induced thrombocytopenia who are reexposed to heparin. *Blood.* 2014 Apr 17;123(16):2485–93. [PMID: 24516044]

4. Koagulasi Intravaskular Diseminata

ESSENSIAL

- Kanker, infeksi, trauma, dan pasien obstetrik.
- PT dan aPTT memanjang, dan fibrinogen rendah/menurun.
- Trombositopenia.

Pertimbangan Umum

Koagulasi intravaskular diseminata (DIC) disebabkan oleh aktivasi koagulasi lokal atau sistemik yang tidak terkontrol, yang menyebabkan penipisan faktor koagulasi

dan fibrinogen dan sering mengakibatkan trombositopenia karena trombosit diaktifkan dan dikonsumsi.

Banyak gangguan yang berhubungan dengan DIC, termasuk sepsis (di mana koagulasi diaktifkan oleh adanya lipopolisakarida), kanker, trauma, luka bakar, dan komplikasi terkait kehamilan (di mana faktor jaringan dilepaskan). Aneurisma aorta dan hemangioma kavernosa dapat menyebabkan lokalisasi koagulasi intravaskular, dan gigitan ular dapat menyebabkan DIC karena paparan racun eksogen.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pendarahan pada DIC biasanya terjadi di beberapa tempat, seperti kateter atau insisi intravena, dan dapat meluas (purpura fulminans). DIC terkait keganasan dapat bermanifestasi terutama sebagai trombosis (sindrom Trousseau).

B. Temuan Laboratorium

Pada DIC awal, jumlah trombosit dan kadar fibrinogen sering tetap dalam kisaran normal, meskipun berkurang dari tingkat dasar. Terjadi trombositopenia progresif (jarang parah), pemanjangan PT, penurunan kadar fibrinogen, dan akhirnya peningkatan aPTT. Kadar D-dimer biasanya meningkat karena aktivasi koagulasi dan ikatan silang difus dari fibrin yang diikuti oleh fibrinolisis. Schistocytes pada apusan darah, karena pemotongan sel darah merah melalui pembuluh darah mikro, terdapat pada 10-20% pasien. Kelainan laboratorium pada sindrom HELLP (hemolisis, peningkatan enzim, trombosit rendah), bentuk parah DIC dengan tingkat kematian yang sangat tinggi yang terjadi pada wanita peripartum, termasuk peningkatan transaminase hati dan gagal ginjal karena hemoglobinuria kotor dan nefropati pigmen. DIC terkait keganasan mungkin menampilkan jumlah trombosit normal dan studi koagulasi, tetapi dokter sering melihat penurunan jumlah trombosit dan fibrinogen, dengan peningkatan INR, menyoroti pentingnya nilai laboratorium serial untuk membantu membuat diagnosis.

Tatalaksana

Gangguan penyebab yang mendasari harus diobati (misalnya, antimikroba, kemoterapi, pembedahan, atau kelahiran konseptus). Jika terdapat perdarahan yang signifikan secara klinis, hemostasis harus dicapai (Tabel 14-6).

Tabel 14–6. Manajemen DIC.

I. Menilai penyebab yang mendasari DIC dan terapi	
II. Menetapkan nilai dasar jumlah platelet, PT, aPTT, D-dimer, dan fibrinogen.	
III. Transfusi produk darah hanya jika perdarahan sedang berlangsung atau risiko tinggi perdarahan.	Platelet: tujuan > 20,000/mcL (kebanyakan pasien) atau > 50,000/mcL (perdarahan hebat, seperti perdarahan intrakranial)
	Kriopresipitat: tujuan kadar fibrinogen > 80-100 mg/dL
	Fresh frozen plasma: tujuan PT dan aPTT < 1.5 x normal
	Packed red blood cells: tujuan hemoglobin > 8 g/dL atau perbaikan pada gejala anemia
IV. Ikuti platelet, Aptt, pt, fibrinogen setiap 4-12 jam sesuai indikasi klinis.	
V. Jika perdarahan persisten akibat pemakaian berat atau pemakaian yang membutuhkan penggunaan produk darah berlebih, pertimbangkan penggunaan heparin ¹ (infus awal, 5 unit/kg/jam) dan titrasi hingga mencapai tujuan klinis; jangan berikan bolus.	
VI. Ikuti parameteri laboratorium setiap 4-12 jam sesuai indikasi klinis hingga DIC membaik	

¹Kontraindikasi jika platelet tidak bisa dipertahankan pada > 50,000/mcL, pada kasus perdarahan gastrointestinal atau sistem saraf pusat, pada kondisi yang membutuhkan tatalaksana bedah, atau solusio plasenta.

aPTT, activated partial thromboplastin; DIC, disseminated intravascular coagulation; PT, prothrombin time.

Produk darah diberikan jika perdarahan yang signifikan secara klinis telah terjadi atau diperkirakan akan terjadi tanpa intervensi berdasarkan peningkatan PT, PTT, dan penurunan kadar fibrinogen dan trombosit secara progresif (Tabel 14–6). Tujuan terapi trombosit untuk sebagian besar kasus adalah lebih besar dari 20.000/mcL atau lebih besar dari 50.000/mcL untuk perdarahan serius, seperti perdarahan intrakranial. FFP harus diberikan hanya untuk pasien dengan aPTT dan PT yang memanjang dan perdarahan yang signifikan. Kriopresipitat dapat diberikan untuk perdarahan atau untuk kadar fibrinogen kurang dari 80-100 mg/dL. Klinisi harus mengoreksi kadar fibrinogen dengan kriopresipitat sebelum memberikan FFP untuk PT dan aPTT yang memanjang untuk melihat apakah penggantian fibrinogen saja dapat mengoreksi PT dan aPTT. Jumlah PT, aPTT, fibrinogen, dan trombosit harus dipantau setidaknya setiap 6-8 jam pada pasien DIC yang sakit akut.

Dalam beberapa kasus perdarahan refrakter meskipun penggantian produk darah, pemberian heparin

dosisi rendah dapat dipertimbangkan. Klinisi harus ingat bahwa DIC terutama merupakan gangguan pembekuan berlebihan dengan fibrinolisis sekunder, dan heparin dapat mengganggu pembentukan trombin, yang menyebabkan penurunan konsumsi protein koagulasi dan trombosit. Infus 5 unit/kg/jam (tanpa bolus) dapat digunakan dengan penilaian klinis yang tepat, dititrasi sesuai keadaan klinis. Heparin, bagaimanapun, dapat dikontraindikasikan jika jumlah trombosit tidak dapat dipertahankan pada 50.000/mcL atau lebih dan dalam kasus perdarahan sistem saraf pusat, perdarahan gastrointestinal, solusio plasenta, dan kondisi lain yang mungkin memerlukan pembedahan segera. Fibrinolisis inhibitor dapat dipertimbangkan pada pasien tertentu dengan DIC refrakter, tetapi ini dapat meningkatkan pembekuan berbahaya dan harus dilakukan dengan sangat hati-hati dan hanya dengan berkonsultasi dengan ahli hematologi.

Pengobatan sindrom HELLP harus mencakup evakuasi rahim (misalnya, melahirkan bayi cukup bulan atau bayi cukup bulan atau pengangkatan sisa plasenta atau fragmen janin). Pasien dengan sindrom Trousseau

memerlukan pengobatan keganasan yang mendasari dan pemberian heparin tak terpecah atau LMWH dosis terapeutik subkutan sebagai pengobatan trombosis, karena warfarin biasanya tidak efektif pada pencegahan sekunder tromboemboli pada gangguan tersebut. Biasanya, pengobatan heparin atau LMWH secara bertahap akan mengembalikan jumlah fibrinogen, PT (INR), aPTT, dan trombosit kembali normal, tetapi bisa memakan waktu berhari-hari. Agen anti-Xa oral atau DTI oral dapat dipertimbangkan setelah distabilkan dengan heparin parenteral atau LMWH.

Inisiasi perawatan medis segera (biasanya dalam 24 jam setelah diagnosis) diperlukan untuk pasien dengan DIC terkait leukemia promyelocytic akut (APL), bersama dengan pemberian produk darah sesuai indikasi klinis.

Kapan Harus Merujuk?

- Perdarahan difus yang tidak responsif terhadap pemberian produk darah harus dievaluasi oleh ahli hematologi.

- Semua pasien dengan DIC harus dirawat oleh ahli hematologi sebelum memulai pengobatan dengan heparin atau LMWH.

Kapan Harus Rawat Inap?

Kebanyakan pasien dengan DIC dirawat di rumah sakit ketika DIC terdeteksi.

Cuker A et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3360–92. [PMID: 30482768]

Levi M et al. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Hematol.* 2018 Aug;11(8):663–72. [PMID: 29999440]

Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol.* 2018 May;40(Suppl 1):15–20. [PMID: 29741245]

Warkentin TE et al. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood.* 2017 Aug 31;130(9):1104–13. [PMID: 28646118]

KONDISI LAIN YANG MENYEBABKAN TROMBOSITOPENIA

1. Trombositopenia yang Diinduksi Obat

Mekanisme yang mendasari trombositopenia yang diinduksi obat dianggap dalam banyak kasus sebagai imun, meskipun ada pengecualian (seperti kemoterapi). Tabel 14-7 daftar obat yang berhubungan dengan trombositopenia. Presentasi khas dari trombositopenia yang diinduksi obat dan diperantarai antibodi adalah trombositopenia berat dan perdarahan mukokutan 5-14 hari setelah terpapar obat baru, meskipun berbagai presentasi mungkin terjadi. Penghentian agen penyebab menyebabkan resolusi trombositopenia dalam 3-7 hari dalam banyak kasus, tetapi kinetika pemulihan tergantung pada tingkat klirens obat, yang dapat dipengaruhi oleh fungsi hati dan ginjal. Pasien dengan trombositopenia berat harus diberikan transfusi trombosit dengan (hanya kasus imun) atau tanpa IVIG. Pusat Ilmu Kesehatan Universitas Oklahoma mengelola situs web yang berguna untuk trombositopenia akibat obat (<https://www.ouhsc.edu/platelets/>).

Tabel 14–7. Obat-obatan tertentu yang menyebabkan trombositopenia terkait obat.¹

Kelas	Contoh
Kemoterapi	Banyak agen
Agen antiplatelet	Abiciximab, eptifibatide, tirofiban Anagrelide Ticlopidine
Agen antimikrobia	Adefovir, indinavir, ritonavir Fluconazole Isoniazid Linezolid Penisilin Rifampin Sulfa drugs Vamcomycin
Agen kardiovaskular	Amiodarone Atorvastatin, simvastatin Captopril Digoxin Hydrochlorothiazide Procainamide
Agen gastrointestinal	Cimetidine, famotidine
Agen neuropsikiatri	Carbamazepine Haloperidol Methyldopa Phenytoin
Agen analgesik	Acetaminophen Diclofenac, ibuprofen, naproxen, sulindac
Agen antikoagulan	Heparin Low-molecular-weight heparin
Agen immunomodulator	Interferon-alpha Rituximab
Agen immunosupresan	Mycophenolate mofetil Tacrolimus
Agen lain	Imunisasi Iodinated contrast dye

¹Lihat juga <https://www.ouhsc.edu/platelets/>.

2. Purpura Pasca Transfusi

Purpura pasca transfusi (PTP) adalah kelainan langka yang menampilkan trombositopenia onset mendadak pada

individu yang menerima transfusi sel darah merah, trombosit, atau plasma dalam waktu 1 minggu sebelum deteksi trombositopenia. Antibodi terhadap antigen trombosit manusia PLA1 terdeteksi pada sebagian besar individu dengan PTP. Pasien dengan PTP sering adalah wanita multipara atau orang yang telah menerima transfusi sebelumnya. Trombositopenia berat dan perdarahan adalah tipikal. Pengobatan awal terdiri dari pemberian IVIG (1 g/kg/hari selama 2 hari), yang harus diberikan segera setelah diagnosis dicurigai. Trombosit tidak diindikasikan kecuali jika terjadi perdarahan hebat, tetapi jika harus diberikan, trombosit yang cocok dengan HLA lebih disukai. Perawatan kedua atau IVIG, plasma exchange, kortikosteroid, TPO-mimetics, atau splenektomi mungkin diperlukan dalam kasus refrakter. PLA1-produk darah negatif atau dicuci lebih disukai untuk transfusi berikutnya, tetapi data yang mendukung berbagai pilihan pengobatan terbatas.

3. Penyakit von Willebrand Tipe 2B

Penyakit von Willebrand (vWD) tipe 2B menyebabkan trombositopenia kronis, khas ringan hingga sedang

melalui molekul vWF abnormal yang mengikat trombosit dengan afinitas yang meningkat, menghasilkan agregasi dan pembersihan.

4. Sekuestrasi Trombosit

Sepertiga dari massa trombosit biasanya disekuestrasi di limpa. Splenomegali, karena berbagai kondisi, dapat menyebabkan trombositopenia dengan tingkat keparahan yang bervariasi. Bila memungkinkan, pengobatan gangguan yang mendasari harus dilakukan, tetapi splenektomi, embolisasi limpa, atau penyinaran limpa dapat dipertimbangkan pada kasus-kasus tertentu.

5. Kehamilan

Trombositopenia gestasional diperkirakan terjadi akibat ekspansi progresif volume darah yang biasanya terjadi selama kehamilan, yang menyebabkan hemodilusi. Sitopenia terjadi meskipun produksi sel darah normal atau meningkat. Jumlah trombosit kurang dari 100.000/mcL, bagaimanapun, diamati pada kurang dari 10% wanita hamil pada trimester ketiga; berkurang menjadi kurang dari 70.000/mcL harus segera mempertimbangkan ITP

terkait kehamilan serta preeklamsia atau mikroangiopati trombotik terkait kehamilan.

6. Infeksi atau Sepsis

Baik defek yang dimediasi oleh imun dan produksi trombosit mungkin terjadi, dan ada mungkin tumpang tindih yang signifikan dengan DIC bersamaan. Terlepas dari itu, jumlah trombosit biasanya membaik dengan pengobatan antimikroba yang efektif atau setelah infeksi sembuh. Pada beberapa pasien yang sakit kritis, defek pada imunomodulasi mungkin menyebabkan makrofag sumsum tulang (histiosit) menelan komponen seluler sumsum dalam proses yang juga disebut hemofagositosis. Fenomena ini biasanya sembuh dengan resolusi infeksi, tetapi dengan infeksi tertentu (virus Epstein-Barr) immunosupresi mungkin diperlukan. Hemofagositosis juga dapat timbul dalam keadaan keganasan, dalam hal ini kelainan biasanya tidak responsif terhadap pengobatan dengan immunosupresi dan memerlukan pengobatan keganasan. Trombositopenia terkait sepsis mungkin setidaknya sebagian karena peningkatan pembersihan hati

dari trombosit yang disebabkan oleh hilangnya asialoglycoprotein pada permukaan trombosit.

7. Pseudotrombositopenia

Pseudothrombocytopenia hasil dari ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) antikoagulan-induced penggumpalan trombosit; fenomena ini biasanya menghilang ketika darah dikumpulkan dalam tabung yang berisi antikoagulan sitrat. Diagnosis pseudotrombositopenia memerlukan tinjauan apusan darah tepi.

Kasai J et al. Clinical features of gestational thrombocytopenia difficult to differentiate from immune thrombocytopenia diagnosed during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Jan;41(1):44–9. [PMID: 25163390]

Koyama K et al. Time course of immature platelet count and its relation to thrombocytopenia and mortality in patients with sepsis. *PLoS One.* 2018 Jan 30;13(1):e0192064. [PMID: 29381746]

Menis M et al. Posttransfusion purpura occurrence and potential risk factors among the inpatient US elderly, as recorded in large Medicare databases during 2011 through 2012. *Transfusion.* 2015 Feb;55(2):284–95. [PMID: 25065878]

GANGGUAN PLATELET KUALITATIF

GANGGUAN FUNGSI PLATELET KONGENITAL

ESSENSIAL

- Biasanya didiagnosis pada masa kanak-kanak.
- Riwayat keluarga biasanya positif.
- Dapat didiagnosis di masa dewasa ketika ada perdarahan yang berlebihan.

Pertimbangan Umum

Kelainan trombosit kualitatif yang diturunkan jauh lebih jarang daripada kelainan fungsi trombosit yang didapat dan menyebabkan perdarahan yang sangat berat, sering kali dimulai pada masa kanak-kanak. Kadang-kadang, bagaimanapun, gangguan fungsi trombosit mungkin tidak terdeteksi sampai di kemudian hari ketika perdarahan yang berlebihan terjadi setelah tantangan hemostatik yang cukup. Dengan demikian, kejadian sebenarnya dari kelainan trombosit kualitatif herediter tidak diketahui.

Sindrom Bernard-Soulier (BSS) adalah kelainan perdarahan resesif autosomal yang langka karena penurunan atau abnormal ekspresi membran trombosit dari glikoprotein Ib/IX (reseptor vWF).

Glanzmann trombastenia terjadi akibat kelainan kualitatif atau kuantitatif pada reseptor glikoprotein IIb/IIIa trombosit pada trombosit membran dan reseptor fibrinogen penting untuk menghubungkan trombosit selama awal agregasi trombosit / pembentukan sumbat trombosit. Pola penurunan adalah resesif autosomal.

Dalam keadaan normal, trombosit teraktivasi melepaskan isi butiran trombosit untuk memperkuat respon agregasi. Storage pool disease mencakup spektrum defek dalam pelepasan butiran trombosit alfa atau padat (delta), atau keduanya (storage pool disease alfa-delta).

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Onset perdarahan pada Glanzmann trombastenia biasanya pada masa bayi atau masa kanak-kanak, tetapi beberapa bentuk lebih ringan dan muncul di kemudian hari. Derajat defisiensi IIb/IIIa mungkin tidak berkorelasi baik dengan gejala perdarahan. Pasien dengan storage pool disease dipengaruhi oleh perdarahan variabel, mulai dari ringan dan terkait trauma hingga spontan. Pendarahan karena

trombosit yang rusak biasanya mukokutan tetapi tidak terbatas pada permukaan mukokutan.

B. Temuan Laboratorium

Pada sindrom Bernard-Soulier, ada trombosit besar yang tidak normal (mendekati ukuran sel darah merah), trombositopenia sedang, dan waktu perdarahan memanjang. Pemeriksaan agregasi trombosit menunjukkan defek yang nyata dalam menanggapi ristocetin, sedangkan agregasi sebagai respons terhadap agonis lain adalah normal; penambahan trombosit normal mengoreksi agregasi abnormal. Diagnosis dapat dikonfirmasi dengan sitometri aliran trombosit.

Pada trombastenia Glanzmann, pemeriksaan agregasi trombosit menunjukkan gangguan agregasi yang nyata sebagai respons terhadap stimulasi dengan berbagai agonis, yang mencerminkan peran penting reseptor fibrinogen dalam pembentukan sumbat trombosit.

Storage pool disease menggambarkan defek dalam jumlah, isi, atau fungsi alfa trombosit atau butiran padat, atau keduanya. Sindrom trombosit abu-abu terdiri dari: kelainan granula alfa trombosit, trombositopenia, dan

fibrosis sumsum. Apusan darah menunjukkan trombosit agranular, dan diagnosis dikonfirmasi dengan mikroskop elektron.

Storage pool disease terkait albinisme melibatkan butiran padat yang rusak pada gangguan albinisme okulokutaneus, seperti Hermansky-Pudlak dan Sindrom Chediak-Higashi. Mikroskop elektron mengkonfirmasi diagnosis.

Storage pool disease terkait non-albinisme dihasilkan dari defek kuantitatif atau kualitatif pada butiran padat dan terlihat di antara lain sindrom Ehlers-Danlos dan Wiskott-Aldrich.

Gangguan trombosit Quebec terdiri dari trombositopenia ringan, molekul faktor V trombosit yang abnormal, dan waktu perdarahan yang memanjang. Pasien biasanya mengalami perdarahan sedang. Menariknya, transfusi trombosit tidak memperbaiki perdarahan. Pemeriksaan agregasi trombosit secara khas menunjukkan disosiasi trombosit mengikuti respon agregasi awal, dan mikroskop elektron menegaskan diagnosis.

Tatalaksana

Pengobatan andalan (termasuk profilaksis periprocedural) adalah transfusi trombosit normal, meskipun desmopresin aasetat (DDAVP), agen antifibrinolitik, dan recombinant human activated factor VIIIktor VII masing-masing memiliki peran dalam situasi klinis tertentu

Orsini S et al; European Hematology Association-Scientific Working Group (EHA-SWG) on thrombocytopenias and platelet function disorders. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders. *Haematologica*. 2017 Jul;102(7):1192–203. [PMID: 28385783]

GANGGUAN FUNGSI PLATELET YANG DIDAPAT

Disfungsi trombosit lebih sering didapat daripada diturunkan; meluasnya penggunaan obat pengubah trombosit menyebabkan sebagian besar kasus defek kualitatif. Dalam kasus di mana fungsi trombosit diubah secara ireversibel, penghambatan trombosit biasanya pulih dalam 7-9 hari setelah penghentian obat. Dalam kasus di mana fungsi trombosit terpengaruh secara non-

ireversibel, penghambatan trombosit pulih dengan pembersihan obat dari sistem. Transfusi trombosit mungkin diperlukan jika terdapat perdarahan yang signifikan secara klinis.

Lee RH et al. Impaired hemostatic activity of healthy transfused platelets in inherited and acquired platelet disorders: mechanisms and implications. *Sci Transl Med.* 2019 Dec 11;11(522):eaay0203. [PMID: 31826978]

Zheng SL et al. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2019 Jan 22;321(3):277–87. [PMID: 30667501]

GANGGUAN KOAGULASI GANGGUAN KOAGULASI KONGENITAL

1. Hemofilia A & B

ESSENSIAL

- Hemofilia A: defisiensi kongenital faktor koagulasi VIII.
- Hemofilia B: defisiensi kongenital faktor koagulasi IX.
- Hemarthrosis berulang dan artropati.
- Risiko pengembangan antibodi penghambat terhadap faktor VIII atau faktor IX.

-
- Banyak pasien yang lebih tua menerima produk darah yang terkontaminasi HIV atau virus hepatitis C.
-

Pertimbangan Umum

Frekuensi hemofilia A adalah ~1 per 5000 kelahiran laki-laki hidup, sedangkan hemofilia B terjadi pada ~1 dari 25.000 kelahiran laki-laki hidup. Pola penurunan terkait-X resesif, menyebabkan laki-laki yang terkena dan perempuan pembawa (terkena) dengan kecenderungan perdarahan variabel. Anak perempuan dari semua laki-laki yang terkena adalah karier. Tidak ada predileksi ras. Uji aktivitas faktor diindikasikan untuk bayi laki-laki dengan silsilah ibu hemofilia yang asimtomatik atau yang mengalami perdarahan berlebihan, untuk semua anak perempuan dari laki-laki yang terkena (kemungkinan 100% terkena) dan ibu karier (50% kemungkinan terkena), dan untuk sebaliknya remaja tanpa gejala atau orang dewasa yang mengalami perdarahan berlebihan yang tidak terduga dengan trauma atau prosedur invasif.

Inhibitor faktor VIII akan berkembang pada sekitar 20-25% pasien dengan hemofilia A berat, dan inhibitor

faktor IX akan berkembang pada kurang dari 5% pasien dengan hemofilia B berat.

Sebagian besar pasien yang lebih tua dengan hemofilia memperoleh infeksi HIV atau HCV atau keduanya pada 1980-an karena paparan faktor konsentrat yang terkontaminasi dan produk darah.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Hemofilia berat (aktivitas faktor VIII kurang dari 1%) terjadi pada bayi laki-laki atau pada anak usia dini dengan perdarahan spontan pada sendi, jaringan lunak, atau lokasi lain. Perdarahan spontan tidak umum pada pasien dengan hemofilia ringan (aktivitas faktor VIII lebih besar dari 5%), tetapi perdarahan sering terjadi dengan gangguan hemostatik yang signifikan (misalnya, pembedahan, trauma). Gejala klinis sedang terlihat pada pasien dengan hemofilia sedang (aktivitas faktor VIII 1-5%). Pembawa hemofilia wanita dapat memiliki berbagai aktivitas faktor VIII dan oleh karena itu memiliki kecenderungan perdarahan yang bervariasi.

Artropati hemofilik yang signifikan biasanya dihindari pada pasien yang telah menerima profilaksis jangka panjang dengan konsentrat faktor yang dimulai pada anak usia dini, sedangkan penyakit sendi sering terjadi pada orang dewasa yang telah mengalami hemarthrosis berulang. Pasien cenderung memiliki satu atau dua sendi "target" di mana mereka paling sering berdarah.

Perkembangan penghambat faktor VIII atau faktor IX ditandai dengan episode perdarahan yang resisten terhadap pengobatan dengan konsentrat faktor pembekuan VIII atau IX, dan dengan perdarahan baru atau atipikal.

B. Temuan Laboratorium

Hemofilia A atau B didiagnosis dengan demonstrasi isolasi yang dapat direproduksi tingkat aktivitas faktor VIII atau faktor IX yang rendah, tanpa adanya kondisi lain. Jika aPTT memanjang, biasanya terkoreksi saat bercampur dengan plasma normal. Berbagai mutasi, termasuk inversi, penghapusan besar dan kecil, penyisipan, mutasi missense, dan mutasi nonsense dapat

menjadi penyebab. Tergantung pada tingkat aktivitas faktor VIII atau faktor IX residual dan sensitivitas tromboplastin yang digunakan dalam reaksi koagulasi aPTT, aPTT dapat memanjang atau tidak, meskipun biasanya memanjang secara nyata pada hemofilia berat. Hemofilia diklasifikasikan menurut tingkat aktivitas faktor dalam plasma. Hemofilia berat ditandai dengan aktivitas faktor kurang dari 1%, hemofilia sedang memiliki aktivitas faktor 1-5% dan hemofilia ringan memiliki aktivitas faktor yang lebih besar dari 5%. Karier wanita dapat menjadi simtomatik jika lyonisasi signifikan telah terjadi mendukung gen faktor VIII atau faktor IX yang rusak, yang menyebabkan tingkat aktivitas faktor VIII atau faktor IX secara nyata kurang dari 50%. Biasanya, diatesis perdarahan klinis terjadi setelah aktivitas faktor kurang dari 20%, tetapi ini tampaknya spesifik untuk pasien, dan perdarahan dapat terjadi pada trauma, pembedahan, dan kelahiran jika aktivitas faktor kurang dari 50%.

Dengan adanya penghambat faktor VIII atau faktor IX, terjadi percepatan pembersihan dan peningkatan suboptimal atau tidak ada dalam aktivitas terukur faktor

infus, dan aPTT tidak benar pada pencampuran. Uji Bethesda mengukur potensi inhibitor.

Tatalaksana

A. Produk Faktor VIII atau IX

Produk faktor VIII atau IX yang diturunkan dari plasma atau rekombinan adalah andalan pengobatan. Standar perawatan untuk sebagian besar individu dengan hemofilia berat adalah profilaksis primer: pada usia 4 tahun, sebagian besar anak dengan hemofilia berat telah memulai infus faktor dua atau tiga kali seminggu untuk mencegah perdarahan sendi berulang yang akan menjadi ciri gangguan dan menyebabkan morbiditas muskuloskeletal yang parah. Dalam kasus tertentu dari hemofilia kurang berat, atau sebagai tambahan untuk profilaksis pada hemofilia berat, pengobatan dengan produk faktor diberikan secara periprocedural, sebelum aktivitas berisiko tinggi (seperti olahraga), atau sesuai kebutuhan untuk episode perdarahan (Tabel 14-8) . Molekul faktor VIII dan faktor IX rekombinan yang direkayasa secara biologis untuk memiliki waktu paruh yang memanjang memungkinkan interval pemberian

dosis yang diperpanjang pada pasien yang diobati secara profilaksis. Keputusan untuk beralih ke produk jangka panjang tergantung pada pasien. Produk faktor IX kerja panjang memiliki nilai tambah yang jelas dalam mengurangi frekuensi injeksi faktor. Ini tidak begitu jelas dengan produk faktor VIII yang bekerja lama. Pasien dengan hemofilia A ringan dapat merespon pengobatan intravena atau intranasal sesuai kebutuhan (sesuai permintaan) dengan DDAVP. Agen antifibrinolitik mungkin berguna dalam kasus-kasus perdarahan mukosa dan biasanya digunakan sebagai tambahan, seperti mengikuti prosedur gigi.

Tabel 14–8. Pengobatan perdarahan pada kelainan bawaan hemostasis yang dipilih.

Penyakit	Subtipe	Tatalaksana perdarahan Minor	Tatalaksana Perdarahan Mayor	Keterangan
Hemofilia A	Ringan	DDAVP	DDAVP atau produk faktor VIII	Terapi selama 3-10 hari untuk perdaraha mayor atau operasi, menjaga kadar
	Sedang hingga berat	Produk faktor VIII	Produk faktor VIII	

Hemofilia B	Ringan, sedang, atau berat	Produk faktor IX	Produk faktor IX	aktivitas faktor 50-80% pada awal.
Von Willebrand disease	Tipe 1	DDAVP ¹	DDAVP ¹ , produk vWF	Aminocaproic acid (EACA) tambahan harus digunakan untuk perdarahan mukosa atau tindakan
	Tipe 2	DDAVP ¹ , produk vWF	produk vWF	
	Tipe 3	produk vWF	produk vWF	
Defisiensi faktor XI	-	FFP atau EACA	FFP	EACA tambahan harus digunakan untuk perdarahan mukosa atau tindakan

¹Hemofilia A ringan dan tipe 2A atau 2B pasien vWD: trial terapeutik harus dikonfirmasi sebelum respon adekuat (contoh, peningkatan faktor VIII atau tingkatan aktivitas vWD pada rentang normal) dan (untuk tipe 2B) bukan eksaserbasi trombositopenia. DDAVP bukan efektif secara tipikal untuk vWD tipe 2M. vWF yang mengandung konsentrat faktor VIII lebih disukai untuk tatalaksana vWD tipe 2N.

Catatan :

Dosis DDAVP 0.3 mcg/kg intravena dalam 50 mL saline lebih dari 20 menit, atau nasal spray 300 mcg untuk berat badan > 50 kg atau 150 mcg untuk < 150 kg, setiap 24 jam, maksimal dibagi tiga dosis dalam periode 72 jam. Jika lebih dari dua dosis digunakan dalam periode 48 jam, free water restriction dan pemonitorean hiponatremia penting.

Dosis EACA 50 mg/kg per oral empat kali sehari selama 3-5 hari; maksimal 24 g/hari; berguna untuk perdarahan mukosa/prosedur dental.

Dosis produk faktor VIII adalah 50 unit/kg untuk hemofilia A berat secara intravena inisial diikuti oleh 25 unit/kg setiap 8 jam diikuti oleh dosis yang lebih sedikit pada interval panjang saat hemostasis telah dicapai.

Dosis produk faktor IX adalah 100 unit/kg (120 unit/kg jika menggunakan Benefix) secara intravena pada awal untuk hemofilia B berat diikuti oleh 50

unit/kg (60 unit/kg jika menggunakan Benefix) setiap 8 jam diikuti oleh dosis yang lebih sedikit pada interval panjang saat hemostasis telah dicapai.

Dosis vWF yang mengandung produk faktor VIII adalah 60-80 RcoF unit/kg secara intravena setiap 12 jam pada awal diikuti oleh dosis yang lebih sedikit pada interval panjang saat hemostasis telah dicapai.

FFP secara tipikal diberikan dalam 4 unit bolus dan mungkin tidak membutuhkan re-bolus setelah pemberian awal akibat paruh waktu faktor XI panjang.

DDAVP, desmopressin acetate, EACA, epsilon-aminocaproic; FFP, fresh frozen plasma; vWF, von Willebrand factor.

B. Inhibitor Faktor VIII atau IX

Faktor inhibitor (antibodi yang mengganggu aktivitas atau waktu paruh) merupakan masalah klinis utama bagi pasien hemofilia. Mungkin bisa diatasi dengan inhibitor titer rendah (kurang dari 5 unit Bethesda [BU]) dengan memberikan dosis faktor yang lebih besar, sedangkan pengobatan perdarahan dengan adanya inhibitor titer tinggi (lebih dari 5 BU) memerlukan infus kompleks protrombin teraktivasi konsentrat (seperti FEIBA [aktivitas melewati penghambat faktor delapan]) atau faktor VII yang diaktifkan rekombinan. Recombinant procine factor VIII juga merupakan pilihan tetapi dicadangkan untuk keadaan selektif karena biayanya. Induksi toleransi inhibitor, dicapai dengan pemberian dosis besar (50-300 unit/kg intravena faktor VIII setiap hari) selama 6-18 bulan, berhasil memberantas inhibitor

pada 70% pasien hemofilia A dan pada 30% pasien hemofilia B. Namun, pasien dengan hemofilia B yang menerima induksi toleransi inhibitor, berisiko mengalami sindrom nefrotik dan reaksi anafilaksis, membuat pemberantasan inhibitor mereka lebih bermasalah. Imunomodulasi tambahan memungkinkan untuk eradikasi pada pasien induksi-refraktori toleransi inhibitor yang dipilih. Emicizumab adalah antibodi bi-spesifik baru yang menyatukan faktor IX dan faktor X yang diaktifkan, secara efektif menggantikan fungsi kofaktor faktor VIII dalam kaskade pembekuan, memberikan kemajuan terapeutik yang nyata bagi pasien dengan inhibitor. Emicizumab juga telah terbukti menjadi pilihan yang efektif untuk pasien tanpa inhibitor.

C. Terapi Gen

Uji coba terapi gen fase I/II untuk hemofilia A dan B telah menunjukkan harapan besar bagi pasien dengan hemofilia A dan B yang berat. Bagi banyak orang, terapi gen telah menghilangkan kebutuhan untuk menggunakan penggantian faktor apa pun, dan sebagian besar pasien tidak lagi mengalami perdarahan spontan. Sementara uji

klinis fase III telah dibatasi untuk pasien berusia 18 tahun ke atas, hasilnya terlihat sangat menjanjikan. Tidak diketahui kapan terapi gen yang berpotensi mengubah hidup ini akan menjadi pengobatan yang disetujui di luar uji klinis.

D. Terapi Antiretroviral

Pengobatan antiretroviral harus diberikan kepada pasien hemofilia dengan infeksi HIV. Pasien dengan infeksi hepatitis C harus dirujuk untuk pengobatan untuk membasmi virus.

Kapan Harus Merujuk?

Semua pasien dengan hemofilia harus dilihat secara teratur di pusat perawatan hemofilia yang komprehensif.

Kapan Harus Rawat Inap?

- Prosedur invasif utama karena kebutuhan untuk infus serial konsentrat faktor pembekuan.
- Pendarahan yang tidak responsif terhadap pengobatan rawat jalan.

- George LA et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med*. 2017 Dec 7;377(23):2215–27. [PMID: 29211678]
- Mahlangu J et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018 Aug 30;379(9):811–22. [PMID: 30157389]
- Manco-Johnson MJ et al; Joint Outcomes Committee of the Universal Data Collection, US Hemophilia Treatment Center Network. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*. 2017 Apr 27;129(17):2368–74. [PMID: 28183693]
- Mazepa MA et al; US Hemophilia Treatment Center Network. Men with severe hemophilia in the United States: birth cohort analysis of a large national database. *Blood*. 2016 Jun 16;127(24):3073–81. [PMID: 26983851]
- Oldenburg J et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):809–18. [PMID: 28691557]
- Pasi KJ et al. Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):29–40. [PMID: 31893514]

2. Penyakit von Willebrand

ESSENSIAL

- Gangguan pendarahan kongenital yang paling umum.
- vWF mengikat trombosit ke permukaan subendotel, mengumpulkan trombosit, dan memperpanjang waktu paruh faktor VIII.

Pertimbangan Umum

vWF adalah glikoprotein multimerik yang luar biasa besar yang mengikat kolagen subendotel dan reseptor trombositnya, glikoprotein Ib, menjembatani trombosit ke matriks subendotel di lokasi cedera vaskular dan berkontribusi untuk menghubungkan mereka bersama-sama dalam sumbat trombosit. vWF juga memiliki tempat pengikatan untuk faktor VIII, memperpanjang waktu paruh faktor VIII dalam sirkulasi.

Antara 75% dan 80% pasien dengan vWD memiliki tipe 1, kelainan kuantitatif molekul vWF yang biasanya tidak menunjukkan mutasi kausal yang dapat diidentifikasi pada gen vWF.

Tipe 2 vWD terlihat pada 15-20% pasien dengan vWD. Pada vWD tipe 2A atau 2B, defek kualitatif pada molekul vWF adalah penyebabnya. Tipe 2N dan 2M vWD disebabkan oleh defek pada vWF yang masing-masing menurunkan pengikatan faktor VIII atau trombosit. Yang penting, vWD tipe 2N secara klinis dapat menyerupai hemofilia A karena tingkat aktivitas faktor VIII menurun, dan aktivitas vWF dan antigen (Ag)

normal. Tipe 2M vWD memiliki pola multimer normal. Tipe 3 vWD jarang terjadi, dan seperti tipe 1, adalah defek kuantitatif, dengan mutasi homozigositas atau heterozigositas majemuk menghasilkan tingkat vWF yang sangat rendah dan perdarahan hebat pada masa bayi atau kanak-kanak. Karena fungsi pembawa faktor VIII, tingkat vWF yang sangat rendah menyebabkan aktivitas faktor VIII yang rendah dan aPTT yang memanjang.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Pasien dengan vWD tipe 1 biasanya mengalami perdarahan tipe trombosit ringan atau sedang (mukokutan) yang mungkin terlihat pada masa kanak-kanak. Pendarahan yang lebih berat dapat terjadi selama periode menstruasi, operasi, atau persalinan. Pasien dengan vWD tipe 2 biasanya mengalami perdarahan sedang hingga berat yang muncul pada masa kanak-kanak atau remaja. Pasien dengan vWD tipe 3 menunjukkan fenotipe perdarahan parah yang biasanya bermanifestasi pada masa kanak-kanak atau bayi.

B. Temuan Laboratorium

Pada vWD tipe 1, aktivitas vWF (pengujian kofaktor ristocetin) dan vWF Ag sedikit tertekan, sedangkan pola multimer vWF normal (Tabel 14-9). Pengujian laboratorium vWD tipe 2A atau 2B biasanya menunjukkan rasio aktivitas vWF Ag:vWF sekitar 2:1 dan pola multimer yang tidak memiliki multimer dengan berat molekul tertinggi. Trombositopenia umum terjadi pada vWD tipe 2B karena mutasi fungsi molekul vWF, yang mengarah ke peningkatan vWF yang mengikat reseptornya pada trombosit, menghasilkan pembersihan trombosit; sebuah studi agregasi trombosit yang diinduksi ristocetin (RIPA) menunjukkan peningkatan agregasi trombosit sebagai respons terhadap konsentrasi ristocetin yang rendah. Kecuali dalam bentuk vWD yang lebih berat yang menunjukkan penurunan aktivitas faktor VIII yang signifikan, aPTT dan PT paling sering normal pada pasien dengan vWD.

Tabel 14–9. Diagnosis laboratorium penyakit von Willebrand.

Tipe		Aktivitas vWF	Antigen vWF	Faktor VIII	RIPA	Analisis Multimer
1		↓	↓	NI atau ↓	↓	Pola normal; intensitas band sama ↓
2	A	↓↓	↓	↓	↓	Penurunan multimer besar dan intermediet atau tidak ada
	B	↓↓	↓	↓	↑	Penurunan multimer besar atau tidak ada
	M	↓	↓	↓	↓	Pola normal; intensitas band sama ↓
	N	NI	NI	↓↓	NI	NI
3		↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	Multimer tidak ada

Tatalaksana

Pengobatan vWD diuraikan dalam Tabel 14-8. DDAVP berguna pada pengobatan perdarahan ringan pada kebanyakan kasus tipe 1 dan beberapa kasus tipe 2 vWD. DDAVP menyebabkan pelepasan vWF dan faktor VIII dari tempat penyimpanan (sel endotel), menyebabkan peningkatan dua sampai tujuh kali lipat dalam vWF dan faktor VIII. Percobaan terapeutik untuk mendokumentasikan peningkatan level vWF yang memadai pasca perawatan sangat penting sebelum

bergantung pada DDAVP sebagai pilihan pengobatan. Karena takifilaksis dan risiko hiponatremia yang signifikan akibat retensi cairan, pengobatan DDAVP dibatasi pada satu dosis per 24 jam dan tidak lebih dari tiga dosis selama 5 hari. Konsentrat faktor VIII yang mengandung vWF atau produk VWF rekombinan digunakan dalam semua skenario klinis lainnya, dan bila perdarahan tidak dikendalikan dengan DDAVP. Kriopresipitat tidak boleh diberikan karena kurangnya inaktivasi virus. Agen antifibrinolitik (misalnya, asam aminokaproat atau asam traneksamat) dapat digunakan sebagai tambahan untuk perdarahan atau prosedur mukosa. Pasien hamil dengan vWD tipe I biasanya tidak memerlukan pengobatan pada saat kelahiran karena peningkatan fisiologis alami kadar vWF (sampai tiga kali lipat dari nilai awal) yang diamati pada saat partus. Namun, kadarnya perlu dipastikan pada akhir kehamilan, dan jika kadarnya rendah atau jika terjadi perdarahan berlebihan, produk vWF dapat diberikan. Selain itu, pasien berisiko mengalami perdarahan yang signifikan 1-2 minggu pascapersalinan ketika kadar vWF turun akibat turunnya kadar estrogen.

Kouides PA. Present day management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Expert Rev Hematol*. 2016 Oct;9(10):987–95. [PMID: 27459638]

Neff AT. Current controversies in the diagnosis and management of von Willebrand disease. *Ther Adv Hematol*. 2015 Aug;6(4):209–16. [PMID: 26288715]

Sharma R et al. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood*. 2017 Nov 30;130(22):2386–91. [PMID: 29187375]

3. Defisiensi Faktor XI

Defisiensi faktor XI (juga disebut hemofilia C) diturunkan secara autosomal resesif (berbeda dengan pewarisan terkait-X untuk hemofilia A dan B), menyebabkan defek heterozigot atau homozigot. Ini paling umum di antara orang-orang keturunan Yahudi Ashkenazi, namun itu berbeda dengan aPTT memanjang yang tidak dapat dijelaskan. Tingkat faktor XI, walaupun bervariasi, tidak berkorelasi baik dengan gejala perdarahan. Pendarahan ringan paling umum, dan diagnosis sering dibuat setelah perdarahan yang tidak terduga dan berlebihan setelah pembedahan atau trauma. Defisiensi faktor XI yang dapat memicu terjadinya perdarahan berlebihan tidak selalu memperpanjang aPTT, yang penting untuk diingat. FFP

adalah pengobatan andalan di tempat-tempat di mana konsentrat faktor XI yang diturunkan dari plasma tidak tersedia. Pemberian asam aminokaproat tambahan atau asam traneksamat dianggap wajib untuk prosedur atau episode perdarahan yang melibatkan mukosa (Tabel 14-8).

James P et al. Rare bleeding disorders—bleeding assessment tools, laboratory aspects and phenotype and therapy of FXI deficiency. *Haemophilia*. 2014 May;20(Suppl 4):71–5. [PMID: 24762279]

Verghese L et al. Management of parturients with Factor XI deficiency—10 year case series and review of literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Aug;215:85–92. [PMID: 28622635]

4. Gangguan Koagulasi Diturunkan yang Kurang Umum
Defisiensi kongenital faktor pembekuan II, V, VII, dan X jarang terjadi dan biasanya diturunkan dalam pola resesif autosomal. Pemanjangan PT (dan aPTT untuk defisiensi faktor X, faktor V, dan faktor II) yang terkoreksi setelah pencampuran dengan plasma normal adalah tipikal. Diagnosis definitif memerlukan pengujian untuk aktivitas faktor spesifik. Pengobatan defisiensi faktor II adalah dengan konsentrat kompleks protrombin; defisiensi faktor

V diobati dengan infus FFP atau trombosit (yang mengandung faktor V dalam butiran alfa); defisiensi faktor VII diobati dengan recombinant human activated factor VII pada 15-30 mcg/kg setiap 4-6 jam. Defisiensi faktor X, yang sebelumnya diobati dengan FFP, sekarang dapat diobati dengan produk faktor X (Coagadex) turunan plasma yang disetujui FDA.

Defisiensi faktor XIII, suatu transglutamase yang mengikat fibrin, secara khas menyebabkan perdarahan tertunda yang terjadi beberapa jam sampai beberapa hari setelah tantangan hemostatik (seperti pembedahan atau trauma). Kondisi ini biasanya bertahan hidup-perdarahan intrakranial yang lama dan spontan serta kehilangan kehamilan berulang tampaknya terjadi dengan peningkatan frekuensi pada pasien ini dibandingkan dengan defisiensi kongenital lainnya. Kriopresipitat atau infus turunan plasma konsentrat faktor XIII (sesuai untuk pasien dengan defisiensi subunit A saja) telah menjadi andalan pengobatan untuk perdarahan atau profilaksis bedah. Faktor XIII memiliki subunit A dan B. Faktor rekombinan XIII A-subunit (Tretten) dapat digunakan untuk pasien yang kekurangan subunit A. Defisiensi

faktor XIII tidak menyebabkan perpanjangan PT atau aPTT.

de Moerloose P et al. Rare coagulation disorders: fibrinogen, factor VII and factor XIII. *Haemophilia*. 2016 Jul;22(Suppl 5):61–5. [PMID: 27405678]

Peyvandi F et al. Treatment of rare factor deficiencies in 2016. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):663–9. [PMID: 27913544]

GANGGUAN KOAGULASI DIDAPAT

1. Antibodi yang Didapat untuk Faktor II

Pasien dengan antibodi antifosfolipid terkadang memiliki spesifisitas antibodi faktor koagulasi II (protrombin), yang dapat menyebabkan hipoprotrombinemia berat dan perdarahan. Pemeriksaan pencampuran mungkin atau mungkin tidak mengungkapkan adanya inhibitor, karena antibodi biasanya mengikat bagian non-enzimatik aktif dari molekul yang mengarah ke pembersihan dipercepat, tetapi khas PT memanjang dan tingkat faktor II rendah. FFP harus diberikan untuk pengobatan perdarahan. Pengobatannya adalah imunosupresif.

2. Antibodi yang Didapat untuk Faktor V

Produk yang mengandung bovine factor V (seperti trombin topikal atau lem fibrin, sering digunakan dalam prosedur bedah) dapat menyebabkan pembentukan antibodi anti-faktor V yang bereaksi silang dengan human factor V. Manifestasi klinikopatologis berkisar dari PT yang memanjang hingga sebaliknya. individu tanpa gejala hingga perdarahan hebat. Pemeriksaan pencampuran menunjukkan adanya inhibitor, dan tingkat aktivitas faktor V rendah. Dalam kasus perdarahan serius atau mengancam jiwa, IVIG atau transfusi trombosit, atau keduanya, harus diberikan, dan imunosupresi (seperti untuk penghambat didapat faktor VIII) dapat ditawarkan.

3. Antibodi yang Didapat untuk Faktor VIII

Hemofilia A didapat karena penghambat faktor VIII adalah gangguan perdarahan berbasis faktor didapat yang paling umum. Antibodi spontan terhadap faktor VIII (hemofilia A didapat) dapat terjadi pada orang dewasa tanpa riwayat hemofilia; orang dewasa yang lebih tua dan pasien dengan keganasan limfoproliferatif atau penyakit autoimun dan mereka yang pascapersalinan atau

pascaoperasi berada pada risiko tertinggi. Presentasi klinis, yang harus dilihat sebagai keadaan darurat medis, biasanya mencakup ekimosis jaringan lunak yang luas, hematoma, dan perdarahan mukosa, berbeda dengan karakteristik hemartrosis pada hemofilia A kongenital. aPTT biasanya memanjang dan tidak terkoreksi saat pencampuran; aktivitas faktor VIII ditemukan rendah dan uji Bethesda mengungkapkan titer inhibitor. Inhibitor titer rendah (kurang dari 5 BU) sering dapat diatasi dengan infus konsentrat faktor VIII dosis tinggi, sedangkan inhibitor titer tinggi (lebih besar dari 5 BU) harus diobati dengan infus serial konsentrat kompleks protrombin teraktivasi, faktor aktivasi manusia rekombinan VII, atau babi rekombinan faktor VIII. Seiring dengan pembentukan hemostasis dengan salah satu tindakan ini, pengobatan immunosupresif dengan kortikosteroid dengan atau tanpa siklofosamid atau rituximab oral harus dilakukan. Pengobatan dengan IVIG dan plasmapheresis dapat dipertimbangkan pada kasus refrakter. Tidak seperti pada defisiensi faktor VIII kongenital, perdarahan pasien tidak berkorelasi baik dengan tingkat aktivitas faktor VIII, sehingga klinisi harus memperhatikan setiap peningkatan

aPTT sekunder akibat inhibitor faktor VIII yang didapat. Semua pasien tersebut memerlukan rujukan segera ke ahli hematologi.

Astermark J. FVIII inhibitors: pathogenesis and avoidance. *Blood*. 2015 Mar 26;125(13):2045–51. [PMID: 25712994]

Gibson CJ et al. Clinical problem-solving. A Bruising Loss. *N Engl J Med*. 2016 Jul 7;375(1):76–81. [PMID: 27406351]

Tiede A et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood*. 2015 Feb 12;125(7):1091–7. [PMID: 25525118]

4. Defisiensi Vitamin K

Defisiensi vitamin K dapat terjadi sebagai akibat dari kekurangan asupan vitamin K (dari sayuran berdaun hijau, kedelai, dan sumber lainnya), malabsorpsi, atau penurunan produksi oleh bakteri usus (karena pengobatan dengan kemoterapi atau antibiotik). Vitamin K diperlukan untuk fungsi normal vitamin K epoksida reduktase yang membantu dalam karboksilasi gamma pascatranslasi dari faktor koagulasi II, VII, IX, dan X, yang diperlukan untuk aktivitasnya. Dengan demikian, defisiensi vitamin K ringan sampai sedang biasanya memiliki PT yang

memanjang (aktivitas faktor-faktor yang bergantung pada vitamin K lebih direfleksikan daripada di aPTT; aPTT memanjang jika defisiensinya lebih berat) yang terkoreksi saat bercampur; tingkat aktivitas faktor pembekuan individu II, VII, IX, dan X biasanya rendah. Yang penting, tingkat aktivitas faktor V yang rendah secara bersamaan tidak menunjukkan defisiensi vitamin K yang terisolasi dan dapat menunjukkan adanya defek yang mendasari pada fungsi sintesis hepar. Pasien rawat inap dengan antibiotik spektrum luas dan dengan asupan oral yang buruk atau tidak ada berisiko tinggi untuk kekurangan vitamin K.

Untuk pengobatan, vitamin K1 (phytonadione) dapat diberikan melalui rute intravena atau oral; rute subkutan tidak dianjurkan karena penyerapan yang tidak menentu. Dosis oral adalah 5-10 mg/hari dan penyerapan biasanya sangat baik; setidaknya perbaikan parsial pada PT harus diamati dalam waktu 18-24 jam setelah pemberian. Pemberian intravena menghasilkan normalisasi PT memanjang yang lebih cepat daripada pemberian oral; karena deskripsi anafilaksis, dosis parenteral harus diberikan pada dosis yang lebih rendah

(1-5 mg/hari) dan perlahan (misalnya, lebih dari 30 menit) dengan pemantauan bersamaan. Penggantian yang berlebihan dapat mempersulit untuk melanjutkan warfarin bila diperlukan.

5. Koagulopati Penyakit Hati

Gangguan fungsi hati karena sirosis atau penyebab lain menyebabkan penurunan sintesis faktor pembekuan, termasuk faktor II, V, VII, IX, X, dan fibrinogen; sedangkan kadar faktor VIII, sebagian besar dibuat di sel endotel, dapat meningkat meskipun kadar faktor koagulasi lainnya mengalami penurunan. PT (dan dengan penyakit lanjut, aPTT) biasanya memanjang dan biasanya terkoreksi saat bercampur dengan plasma biasa. Tingkat faktor V yang normal, meskipun terjadi penurunan aktivitas faktor II, VII, IX, dan X, menunjukkan defisiensi vitamin K daripada penyakit hati. Defisiensi kualitatif dan kuantitatif dari fibrinogen juga lazim di antara pasien dengan penyakit hati lanjut, biasanya menyebabkan PT memanjang, waktu trombin, dan waktu reptilase.

Koagulopati penyakit hati biasanya tidak memerlukan pengobatan hemostatik kecuali terjadi

perdarahan. Infus FFP dapat dipertimbangkan jika terdapat perdarahan aktif dan aPTT dan PT memanjang; namun, efeknya bersifat sementara dan perhatian terhadap kelebihan volume dapat membatasi infus. Pasien dengan perdarahan dan kadar fibrinogen secara konsisten di bawah 80-100 mg/dL harus menerima kriopresipitat. Transplantasi hati, jika memungkinkan, menghasilkan produksi faktor koagulasi pada tingkat normal. Penggunaan recombinant human activated factor VII pada pasien dengan perdarahan varises masih kontroversial, meskipun beberapa subkelompok pasien mungkin mengalami manfaat. Koagulopati penyakit hati dapat menjadi predisposisi terjadinya perdarahan atau trombosis, sehingga diperlukan kehati-hatian dan pengalaman untuk penanganan yang optimal.

Bianchini M et al. Coagulopathy in liver diseases: complication or therapy? *Dig Dis*. 2014;32(5):609–14. [PMID: 25034295]

Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care. *N*

Engl J Med. 2014 Feb 27;370(9):847–59. [PMID: 24571757]

Tripodi A et al. The coagulopathy of chronic liver

disease. N Engl J Med. 2011 Jul 14;365(2):147–56.
[PMID: 21751907]

6. Ingesti Warfarin

Lihat bagian Terapi Antitrombotik, di bawah.

7. Koagulasi Intravaskular diseminata

Lihat di atas.

8. Heparin/Fondaparinux/Penggunaan Antikoagulan Oral Kerja Langsung

Lihat Kelas Antikoagulan, di bawah.

9. Antikoagulan Lupus

Antikoagulan lupus memperpanjang aPTT dengan mengganggu interaksi antara kaskade pembekuan dan permukaan fosfolipid tempat mereka berfungsi, tetapi tidak menyebabkan perdarahan. Bahkan, mereka cenderung mengalami trombosis. Antikoagulan lupus dinamakan demikian karena identifikasi awal mereka pada pasien dengan penyakit autoimun, meskipun mereka juga terjadi dengan frekuensi yang meningkat pada

individu dengan infeksi yang mendasari, peradangan, atau keganasan, dan juga dapat terjadi pada individu tanpa gejala pada populasi umum. Sebuah perpanjangan di aPTT diamati yang tidak benar sepenuhnya pada pencampuran tetapi yang dinormalisasi dengan fosfolipid yang berlebihan. Pengujian khusus seperti uji netralisasi fosfolipid fase heksagonal positif, waktu racun Russell viper encer yang berkepanjangan, dan uji netralisasi trombosit positif dapat mengkonfirmasi keberadaan antikoagulan lupus. Jarang, antibodi juga mengganggu aktivitas faktor II (lihat di atas), dan sebagian kecil pasien antikoagulan lupus berisiko mengalami pendarahan.

PENYEBAB PENDARAHAN LAINNYA

Kadang-kadang, kelainan pembuluh darah dan integumen dapat menyebabkan perdarahan meskipun hemostasis normal; kelainan bawaan atau didapat dapat menjadi penyebab. Kelainan ini termasuk sindrom Ehlers-Danlos, osteogenesis imperfekta, penyakit Osler-Weber-Rendu (telangiectasia hemoragik hereditas), dan sindrom Marfan (cacat bawaan) dan penipisan integumen karena

pemberian kortikosteroid berkepanjangan atau penuaan normal, amiloidosis, vaskulitis, dan scurvy (defek didapat). Waktu perdarahan seringkali memanjang. Jika memungkinkan, pengobatan kondisi yang mendasarinya harus dilakukan, tetapi jika hal ini tidak mungkin atau tidak memungkinkan (yaitu, sindrom kongenital), agen hemostatik global seperti karena DDAVP dapat dipertimbangkan untuk pengobatan perdarahan.

Pasien dengan telangiectasia hemoragik hereditas harus dirujuk ke pusat keunggulan telangiectasia hemoragik hereditas (<https://curehht.org/understanding-hht/get-support/hht-treatment-centers/>). Bevacizumab dan asam traneksamat dapat berguna dalam pengobatan penyakit keturunan telangiectasia hemoragik, dan zat besi intravena seringkali penting untuk mencegah kebutuhan transfusi sel darah merah.

Iyer VN et al. Intravenous bevacizumab for refractory hereditary hemorrhagic telangiectasia-related epistaxis and gastrointestinal bleeding. *Mayo Clin Proc.* 2018 Feb;93(2):155–66. [PMID: 29395350]

Kritharis A et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's

perspective. *Haematologica*. 2018 Sep;103(9):1433–43. [PMID: 29794143]

TERAPI ANTITROMBOTIK

Antikoagulan yang tersedia saat ini termasuk heparin tak terfraksi, LMWH, fondaparinux, antagonis vitamin K (yaitu, warfarin), dan antikoagulan oral kerja langsung (DOAC) (yaitu, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban). (Untuk diskusi tentang injeksi DTI, lihat bagian Trombositopenia yang Diinduksi Heparin di atas.)

Kelas Antikoagulan

A. Heparin dan LMWH yang Tidak Terfraksi

Hanya sekitar sepertiga molekul dalam sediaan heparin tak terfraksionasi yang mengandung urutan pentasakarida penting yang diperlukan untuk pengikatan antitrombin dan memberikan efek antikoagulannya pada trombin. Tingkat antikoagulasi dengan heparin tak terfraksi biasanya dipantau oleh tingkat aPTT atau anti-Xa pada pasien yang menerima obat dalam dosis terapeutik,

meskipun farmakokinetik heparin tak terfraksi dapat diprediksi dengan buruk. Hanya sebagian kecil dari dosis infus heparin yang dimetabolisme oleh ginjal, namun, membuatnya aman untuk digunakan pada kebanyakan pasien dengan penyakit ginjal yang signifikan.

Karena lebih sedikit protein dan pengikatan seluler, farmakokinetik LMWH jauh lebih dapat diprediksi daripada heparin tidak terfraksi, memungkinkan untuk dosis berbasis berat tetap. Semua LMWH pada prinsipnya dibersihkan melalui ginjal dan harus dihindari atau digunakan dengan sangat hati-hati pada individu dengan bersihan kreatinin kurang dari 30 mL/menit. Waktu paruh yang lebih lama memungkinkan pemberian dosis subkutan sekali atau dua kali sehari, memungkinkan kenyamanan yang lebih besar dan terapi rawat jalan pada kasus tertentu. Sebagian besar pasien tidak memerlukan pemantauan, meskipun pemantauan menggunakan tingkat aktivitas anti-Xa sesuai untuk pasien dengan penyakit ginjal sedang, mereka yang memiliki indeks massa tubuh tinggi atau berat badan rendah, dan pasien hamil tertentu. LMWH dikaitkan dengan frekuensi heparin-menginduksi

trombositopenia dan trombosis (sekitar 0,6%) daripada heparin tak terfraksi (3%).

B. Fondaparinux

Fondaparinux adalah molekul sintetis yang terdiri dari urutan pentasakarida yang sangat aktif yang ditemukan di LMWH. Dengan demikian, hampir tidak ada penghambatan trombin dan bekerja untuk secara tidak langsung menghambat faktor Xa melalui pengikatan antitrombin. Fondaparinux, seperti LMWH, hampir secara eksklusif dimetabolisme oleh ginjal, dan harus dihindari pada pasien dengan klirens kreatinin kurang dari 30 mL/menit. Farmakokinetik yang dapat diprediksi memungkinkan pemberian dosis berdasarkan berat badan.

C. Antagonis Vitamin K (Warfarin)

Warfarin antagonis vitamin K menghambat aktivitas vitamin K- karboksilase dependen yang penting untuk modifikasi pascatranslasi faktor koagulasi II, VII, IX, dan X. Meskipun warfarin diberikan secara oral, yang mengarah pada keuntungan signifikan dibandingkan heparin dan turunan heparin, perbedaan antarindividu

dalam status nutrisi, penyakit penyerta, obat-obatan, dan polimorfisme genetik menyebabkan respons antikoagulan yang sulit diprediksi. Individu yang memakai warfarin harus menjalani pemantauan berkala untuk memverifikasi intensitas efek antikoagulan, dilaporkan sebagai INR, yang mengoreksi perbedaan potensi tromboplastin yang tersedia secara komersial yang digunakan untuk memperlihatkan PT.¹

D. Antikoagulan Oral Kerja Langsung

Tidak seperti warfarin, DOACs (1) memiliki efek dosis yang dapat diprediksi dan oleh karena itu tidak memerlukan pemantauan laboratorium, (2) memiliki aktivitas antikoagulan yang tidak bergantung pada vitamin K tanpa memerlukan stasis diet, dan (3) dimetabolisme di ginjal pada tingkat yang berbeda-beda sehingga pembatasan atau pengurangan dosis yang berhubungan dengan penurunan fungsi ginjal (Tabel 14-10). Sementara DOAC memiliki interaksi obat yang lebih sedikit daripada warfarin, jika DOAC diberikan dengan obat yang berpotensi berinteraksi, tidak ada cara yang dapat diandalkan untuk mengukur dampak pada aktivitas

antikoagulan dari pemberian bersamaan. Tidak ada cara yang dapat diandalkan untuk mengukur kepatuhan. Ada kekurangan data tentang penggunaan DOAC pada pasien obesitas tidak sehat (lebih dari 120 kg) dalam pengobatan VTE. Klinisi harus hati-hati mempertimbangkan fungsi ginjal, berat badan, pengobatan bersamaan, indikasi penggunaan, kandidat untuk terapi parenteral timbal (seperti yang diperlukan untuk pengobatan VTE akut dengan edoxaban dan dabigatran saja) dan kepatuhan pasien yang diantisipasi. Penyedia harus berhati-hati untuk dosis setiap DOAC dengan benar untuk indikasi, fungsi ginjal, berat badan pasien, dan untuk interaksi obat. (Lihat Tabel 14–10 untuk detailnya). Terdapat agen pembalikan yang tersedia untuk dabigatran dan untuk anti-Xa inhibitor apixaban dan rivaroxaban (Tabel 14-11).

Tabel 14–10. Antikoagulan oral kerja langsung (DOAC) untuk pengobatan VTE dan pencegahan.¹

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Betrixaban
Mekanisme	Inhibitor thrombin direk oral	Inhibitor faktor Xa direk oral			
Penggunaan yang disetujui	Terapi VTE dan	Terapi VTE dan	Terapi VTE dan	Terapi VTE dan	Profilaksis VTE pada individu

untuk VTE	prevention sekunder Profilaksis VTE post-hip replacement	prevention sekunder Profilaksis VTE post-hip atau lutut replacement Profilaksis VTE pada individu dewasa tertentu yang dirawat di rumah sakit untuk penyakit medis akut	prevention sekunder Profilaksis VTE post-hip atau lutut replacement	prevention sekunder	dewasa tertentu yang dirawat di rumah sakit untuk penyakit medis akut
Frekuensi dosis untuk VTE	Dua kali sehari	Dua kali sehari selama 21 hari untuk terapi VTE aku, kemudian setiap hari Satu kali sehari untuk profilaksis DVT	Dua kali sehari	Satu kali sehari	Satu kali sehari
Makanan	Dengan atau tanpa makanan	Dengan makanan (untuk 15- dan 20- mg tablet)	Dengan atau tanpa makanan	Dengan atau tanpa makanan	Dengan makanan
Dapat diencerkan?	Tidak	Dapat diencerkan; jangan berikan melalui J tube	Dapat diencerkan dan dapat diberikan secara oral atau melalui NG tube	Tidak ada data	
Renal clearance	80%	30-60%	25%	50%	15%
Kinetik	t _{1/2} = 12-17 jam t _{max} = 2 jam	t _{1/2} = 5-9 jam t _{max} = 3 jam	t _{1/2} = 12 jam t _{max} = 3 jam	t _{1/2} = 10-14 jam t _{max} = 2 jam	t _{1/2} = 19-27 jam t _{max} = 3 jam
Efek pada INR	↑ (atau→)	↑↑ (atau→pada konsentrasi rendah)	↑ (atau→)	↑	Tidak diketahui
Efek pada aPTT	↑↑	↑	↑	↑	Tidak diketahui
Interaksi obat (daftar)	Hindari rifampin, St John's wort,	Hindari carbamazepine,	Hindari carbamazepine,	Hindari rifampin	Kurangi dosis hingga 40

<p>tidak lengkap)</p>	<p>dan mungkin carbamazepine Hati-hati dengan amiodarone, clarithromycin, dronedarone, ketoconazole, quinidine, verapamil. Tidak ada penyesuaian dosis dabigatran direkomendasikan jika CrCl > 50 mL/menit Kurangi dosis hingga 75 mg per oral dua kali sehari jika CrCl 30-50 mL/menit dan penggunaan bersamaan dronedarone dan ketoconazole</p>	<p>conivaptan, indinavir/ritonavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, phenytoin, rifampin, ritonavir, St John's wort Hati-hati dengan penggunaan bersamaan P-gp inhibitor dan/atau inhibitor CYP3A4 lemah atau sedang (contoh, amiodarone, azithromycin, diltiazem, dronedarone, erythromycin, felodipine, quinidine, ranolazine, verapamil) dengan rivaroxaban, terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal</p>	<p>clarithromycin, phenytoin, rifampin, St John's wort, itraconazole, ketoconazole, dan ritonavir pada pasien yang baru mengonsumsi apixaban bahkan pada dosis rendah 2.5 mg dua kali sehari Hati-hati dengan clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, dan ritonavir</p>	<p>Kurangi dosis dengan inhibitor P-gp tertentu (contoh, amiodarone, azithromycin, verapamil, ketoconazole, clarithromycin). Penggunaan belum diteliti dengan inhibitor P-gp lain dan penginduksi. Beberapa ahli merekomendasikan menghindari penggunaan bersamaan.</p>	<p>mg per oral setiap hari dengan penggunaan bersamaan P-gp inhibitor (contoh, amiodarone, azithromycin, verapamil, ketoconazole, clarithromycin).</p>
<p>Ganti dari DOAC ke warfarin (per AC Forum Clinical Guidance : pendekatan [contoh, hentikan DOAC kemudian mulai LMWH dan warfarin;</p>	<p>Mulai warfarin dan bersamaan dengan dabigatran; CrCl < 50 mL/menit, tumpang tindih 3 hari CrCl 30-50 mL/menit, tumpang tindih 2 hari CrCl 15-30 mL/menit, tumpang tindih 1 hari</p>	<p>Hentikan DOAC; mulai warfarin dan LMWH pada jadwal DOAC selanjutnya dan jembatani hingga INR ≥ 2.0</p>	<p>Hentikan DOAC; mulai warfarin dan LMWH pada jadwal DOAC selanjutnya dan jembatani hingga INR ≥ 2.0</p>	<p>Untuk dosis 60 mg, kurangi dosis hingga 30 mg dan mulai warfarin bersamaan Untuk dosis 30 mg kurangi dosis hingga 15 mg dan mulai warfarin bersamaan Hentikan edoxaban</p>	<p>Tidak ada data tersedia</p>

atau bersamaan warfarin dengan DOAC] dapat digunakan untuk semua DOAC untuk transisi warfarin. Jika penggunaan bersamaan warfarin dan DOAC, ukur INR hanya sebelum dosis DOAC selanjutnya dan hentikan DOAC ketika INR \geq 2.0)				ketika INR \geq 2.0	
Warfarin ke DOAC	Mulai ketika INR < 2.0	Mulai ketika INR < 3.0	Mulai ketika INR < 2.0	Mulai ketika INR < 2.5	Mulai ketika INR < 2.5
Pertimbangan khusus	Dispepsia umum dan mulai dalam 10 hari pertama Risiko tinggi perdarahan saluran cerna dengan dabigatran vs warfarin	Risiko tinggi perdarahan saluran cerna dengan rivaroxaban vs warfarin		Jangan gunakan jika CrCl < 15 mL/menit	

¹Sebelumnya disebut antikoagulan oral (novel) baru dan antikoagulan oral spesifik. Konsultasikan informasi resep untuk dosis terbaru. Dosis untuk atrial fibrilasi tersedia pada tabel 10-14.

aPTT, activated partial thromboplastin time; CrCl, creatinine clearance; DOAC, direct-acting oral anticoagulant; GI, gastrointestinal; INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecule-weight heparin; NG,

DOACs	<p>Panduan untuk semua DOAC terkait perdarahan mayor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tindakan suportif yang direkomendasikan untuk semua pasien • Jika dicerna dalam 2 jam, berikan arang aktif • Agen pembalikan diberikan HANYA jika perdarahan mengancam nyawa atau menjadi organ kritis • Agen pembalikan tidak direkomendasikan untuk overdosis DOAC tanpa perdarahan
Dabigatran	<p>Idarucizamab 5 g intravena tunggal Jika idarucizamab tidak tersedia: berikan APCC 50 unit/kg intravena</p>
Apixaban	<p>Andexanet alfa: Dosis terakhir \leq 5 mg DAN dalam 8 jam: dosis rendah² Dosis terakhir $>$ 5 mg DAN dalam 8 jam: dosis rendah³ Dosis terakhir $>$ 8 jam yang lalu: dosis rendah² Jika andexanet alfa tidak tersedia: berikan four-factor PCC 2000 unit</p>
Rivaroxaban	<p>Andexanet alfa: Dosis terakhir \leq 10 mg DAN dalam 8 jam: dosis rendah² Dosis terakhir $>$ 5 mg DAN dalam 8 jam: dosis tinggi³ Dosis terakhir $>$ 8 jam yang lalu: dosis rendah² Jika andexanet alfa tidak tersedia: berikan four-factor PCC 2000 unit</p>
Warfarin	Lihat tabel 14-21

¹Panduan diadaptasi dari 2019 Anticoagulant Forum and American Society of Hematology 2019.

²Dosis rendah andexanet alfa: bolus intravena 400 mg awal pada kadar target 30 mg/menit diikuti dengan infus kontinyu 4 mg/menit selama hingga 120 menit.

³Dosis tinggi awal bolus intravena 800 mg pada kadar target 30 mg/menit diikuti dengan infus kontinyu 8 mg/menit selama hingga 120 menit.

Mulai infus dalam 2 menit after bolus intravena untuk mencegah rebound aktivitas anti-Xa.

APCC, three-factor prothrombin complex concentrate; DOACs, direct-acting oral anticoagulants; FFP, fresh frozen plasma; LMWH, low-molecular-weight heparin; PCC, four-factor prothrombin complex concentrate.

Data dari Cuker A et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Panduan dari Anticoagulant Forum. *Am J Hematol.* 2019;94(6):697-709; data dari Witt DM et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulant therapy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3257-91.

Pemantauan rutin tidak dianjurkan untuk pasien yang memakai DOAC. Namun, ada skenario klinis di mana menilai aktivitas antikoagulan dapat membantu, termasuk perdarahan aktif, operasi mendesak yang tertunda, dugaan kegagalan terapi, atau kekhawatiran untuk akumulasi. Tingkat anti-Xa spesifik obat tidak tersedia secara luas, dan panduan mengenai pendekatan klinis terhadap hasil masih kurang. DOAC memiliki efek yang bervariasi pada PT dan aPTT. Dengan tidak adanya kadar spesifik obat, waktu trombin encer yang normal menyingkirkan adanya kadar dabigatran yang relevan secara klinis; peningkatan aPTT menunjukkan secara tingkat klinis dabigatran yang relevan. Peningkatan PT menunjukkan tingkat rivaroxaban yang relevan secara klinis. Namun, aPTT normal atau PT normal tidak mengesampingkan jumlah dabigatran atau rivaroxaban yang signifikan secara klinis.

- Cuker A et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol.* 2019 Jun;94(6):697–709. [PMID: 30916798]
- Rose AJ et al. Evidence-based best practices for outpatient management of warfarin. *Ann Pharmacother.* 2018 Oct;52(10):1042–6. [PMID: 29890846]
- Streiff MB et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):32–67.
- Erratum in: *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Apr;41(3):548. [PMID: 26780738]
- Tomaselli GF et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Dec 19;70(24):3042–67. [PMID: 29203195]
- Witt DM et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3257–91. [PMID: 30482765]
- Witt DM et al. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):187–205. [PMID: 26780746]

Pencegahan Penyakit Tromboemboli Vena

Frekuensi penyakit tromboemboli vena (VTE) di antara pasien rawat inap sangat bervariasi; hingga 20% pasien medis dan 80% pasien perawatan kritis dan pasien bedah berisiko tinggi telah dilaporkan mengalami komplikasi ini, termasuk DVT dan PE.

Menghindari PE fatal, yang terjadi pada 5% pasien rawat inap berisiko tinggi sebagai konsekuensi rawat inap atau pembedahan, merupakan tujuan utama profilaksis farmakologis. Tabel 14-12 dan 14-13 memberikan stratifikasi risiko DVT/VTE di antara pasien bedah dan rawat inap medis yang dirawat di rumah sakit. Farmakologi standar rejimen profilaksis tercantum dalam Tabel 14-14. Strategi profilaksis harus dipandu oleh stratifikasi risiko individu, dengan semua pasien risiko sedang dan tinggi yang menerima profilaksis farmakologis, kecuali dikontraindikasikan. Kontraindikasi profilaksis VTE untuk pasien rawat inap di rumah sakit dengan risiko tinggi VTE tercantum dalam Tabel 14-15. Pada pasien dengan risiko tinggi VTE dengan kontraindikasi absolut terhadap profilaksis farmakologis, perangkat mekanis seperti perangkat kompresi pneumatik intermiten harus digunakan, idealnya

dalam bentuk portabel dengan setidaknya 18 jam waktu pemakaian harian.

Tabel 14–12. Stratifikasi risiko DVT/VTE di antara pasien rawat inap bedah.

Risiko tinggi

Bedah ortopedi besar baru-baru ini/artroplasti/fraktur
Kanker perut/panggul menjalani operasi
Cedera sumsum tulang belakang baru-baru ini atau trauma besar dalam 90 hari
Lebih dari tiga faktor risiko menengah (lihat di bawah)

Risiko menengah

Tidak ambulasi secara mandiri di luar ruangan setidaknya dua kali sehari
Proses infeksi atau inflamasi aktif
Keganasan aktif
Operasi besar (nonortopedi)
Riwayat VTE
Stroke
Akses vena sentral atau jalur PICC
Penyakit radang usus
Imobilisasi sebelumnya (> 72 jam) sebelum operasi
Obesitas (BMI > 30)
Usia pasien > 50 tahun
Penggantian hormon atau terapi kontrasepsi oral
Keadaan hiperkoagulasi
Sindrom nefrotik
luka bakar
Selulitis

Pembuluh mekar Paresis HF (disfungsi sistolik) eksaserbasi PPOK Resiko rendah Prosedur minor dan usia < 40 tahun tanpa faktor risiko tambahan Rawat jalan dengan perkiraan lama rawat inap < 24 jam atau operasi kecil
--

BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DVT, deep venous thrombosis, HF, heart failure; PICC, peripherally inserted central catheter; VTE, venous thromboembolism.

Tabel 14–13. Model Penilaian Risiko Padua untuk profilaksis VTE pada pasien medis yang dirawat di rumah sakit.

Kondisi	Poin ¹
Kanker aktif, riwayat VTE, immobilitas, trombofilia laboratorium	Masing-masing 3 poin
Trauma dan/atau operasi terbaru (\leq 1 bulan)	Masing-masing 2 poin
Usia \geq 70, MI akut atau CVA, infeksi akut, penyakit reumatologi, BMI \geq 30, terapi hormonal	Masing-masing 1 poin

Skor \geq 4 berkonotasi risiko tinggi VTE pada pasien dengan penyakit medis nonkritikal dan profilaksis farmakologi diindikasikan, kontraindikasi absolut tidak ada.

BMI, body mass index; CVA, cerebrovascular accident; MI, myocardial infarction; VTE, venous thromboembolism.

Tabel 14–14. Profilaksis farmakologis VTE dalam skenario klinis tertentu.¹

Antikoagulan	Dosis	Frekuensi	Skenario klinis	Keterangan
Enoxaparin	40 mg subkutan	Satu kali sehari	Sebagian besar pasien rawat inap medis Pasien surgikal (risiko sedang VTE) Operasi kanker abdominal/pelvis	- Pertimbangkan melanjutkan selama total durasi 4 minggu setelah operasi kanker abdominopelvis.
		Dua kali sehari	Operasi bariatik	Dosis lebih tinggi diperlukan.
	30 mg subkutan	Dua kali sehari	Operasi ortopedi ²	Berikan setidaknya selama 10 hari. Untuk THR, TKR, atau HFS, pertimbangkan melanjutkan hingga 1 bulan setelah operasi pada pasien risiko tinggi.
			Trauma mayor	Tidak berlaku untuk pasien dengan trauma ekstremitas bawah terisolasi.

			Trauma spinal cord akut	-
Dalteparin	2500 unit subkutan	Satu kali sehari	Sebagian besar pasien rawat inap medis	-
	5000 unit subkutan	Satu kali sehari	Operasi abdominal (risiko sedang VTE)	Berikan selama 5-10 hari
			Operasi ortopedik ²	Dosis pertama= 2500 unit. Untuk THR, TKR, atau HFS, pertimbangkan melanjutkan hingga 1 bulan setelah operasi pada pasien risiko tinggi.
			Operasi abdominal (risiko lebih tinggi VTE)	Berikan selama 5-10 hari. pertimbangkan melanjutkan selama durasi total 4 minggu setelah operasi kanker abdominopelvik.
			Pasien rawat inap medis	-
Fondaparinux	2.5 mg subkutan	Satu kali sehari	Operasi ortopedik ²	Berikan selama 5-10 hari. untuk THR, TKR, atau HFS, pertimbangkan melanjutkan hingga 1 bulan setelah operasi

				pada pasien risiko tinggi.
Rivaroxaban	10 mg per oral	Satu kali sehari	Operasi ortopedik: THR, TKR	Berikan selama 12 hari setelah TKR; berikan selama 35 hari setelah THR.
Apixaban	2.5 mg per oral	Dua kali sehari	Setelah THR atau TKR	Berikan selama 12 hari setelah TKR; berikan selama 35 hari setelah THR.
Dabigatran	110 mg per oral hari pertama, kemudian 220 mg	Satu kali sehari	Setelah THR	Untuk pasien dengan CrCl > 30 mL/menit. Pertimbangkan melanjutkan hingga 1 bulan setelah operasi pada pasien dengan risiko tinggi.
Betrixaban	Dosis tunggal awal 160 mg, kemudian 80 mg sekali sehari dengan makanan Penurunan dosis untuk pasien dengan gangguan renal berat atau menggunakan inhibitor P-gp	Setiap hari	Pasien dewasa dirawat di rumah sakit untuk penyakit medis akut dengan keterbatasan mobilitas ringan hingga berat dan faktor risiko lain untuk VTE	Durasi rekomendasi terapi adalah 35-42 hari.
Unfractionated heparin	5000 unit subkutan	Tiga kali sehari	Risiko VTE lebih tinggi dengan risiko perdarahan rendah	Termasuk operasi malignansi genikologi dan operasi urologi, pasien medis

	5000 unit subkutan	Dua kali sehari	<p>Pasien yang dirawat di rumah sakit dengan risiko intermediet VTE</p> <p>Pasien dengan kateter epidural</p> <p>Pasien dengan gangguan ginjal berat³</p>	<p>dengan faktor risiko multipel VTE. Termasuk operasi ginekologi (risiko sedang).</p> <p>LMWHs biasanya dihindari akibat risiko hematoma spinal</p> <p>Kontraindikasi LMWHs/</p>
Warfarin	(Tersedia) oral	Satu kali sehari	Operasi ortopedik ²	<p>Titrasi hingga INR tujuan= 2.5. berikan setidaknya selama 10 hari. Untuk pasien risiko tinggi yang menjalani THR, TKR, atau HFS, pertimbangkan melanjutkan hingga 1 bulan setelah operasi.</p>
Aspirin	Tersedia		TKR, THR	<p>Untuk pasien dengan risiko VTE rendah setelah operasi ortopedik mayor. Berikan selama 14 hari.</p>

¹Semua regimen diberikan subkutan, kecuali warfarin.

²Termasuk TKA, THR, dan HFS.

³Didefinisikan dengan creatinine clearance < 30 mL/menit.

CrCl, creatinine clearance; HFSm hip for fracture; INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin; P-gp, P-glycoprotein; THR, total hip replacement; TKR, total knee replacement; VTE, venous thromboembolic disease.

Tabel 14–15. Kontraindikasi profilaksis VTE untuk pasien rawat inap medis atau bedah di rumah sakit dengan risiko tinggi VTE.

Kontraindikasi mutlak

Perdarahan akut dari luka atau drainase atau lesi
Perdarahan intrakranial dalam 24 jam sebelumnya
Trombositopenia yang diinduksi heparin (HIT):
pertimbangkan untuk menggunakan fondaparinux
Trauma berat pada kepala atau sumsum tulang
belakang atau ekstremitas
Anestesi epidural/blok spinal dalam waktu 12 jam
setelah inisiasi antikoagulan (penggunaan
bersamaan dengan kateter epidural dan
antikoagulasi selain dosis profilaksis rendah heparin
tak terfraksi harus memerlukan tinjauan dan
persetujuan oleh layanan yang melakukan prosedur
epidural atau tulang belakang, misalnya layanan
anestesi/nyeri, dan dalam banyak kasus, harus
dihindari sepenuhnya)
Saat ini menerima warfarin atau heparin atau LMWH
atau penghambat trombin langsung untuk indikasi
lain

Kontraindikasi relatif

Koagulopati (INR > 1,5)
Lesi atau neoplasma intrakranial

Trombositopenia berat (jumlah trombosit <50.000/mcL)

Perdarahan intrakranial dalam 6 bulan terakhir

Perdarahan gastrointestinal atau genitourinaria dalam 6 bulan terakhir

INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin; VTE, venous thromboembolic disease.

Diadaptasi dari guidelines used at the Veterans Affairs Medical Center, San Francisco, CA.

Direkomendasikan bahwa profilaksis VTE digunakan secara bijaksana pada pasien medis rawat inap yang tidak sakit kritis sejak bukti tinjauan komprehensif menunjukkan bahaya dari perdarahan pada pasien berisiko rendah yang diberikan heparin dosis rendah dan nekrosis kulit pada pasien stroke yang diberikan stoking kompresi. Model penilaian risiko, seperti Skor Risiko Padua dan skor risiko IMPROVE (Tabel 14-13) dapat membantu dokter mengidentifikasi pasien yang mungkin mendapat manfaat dari profilaksis DVT. Para peneliti IMPROVE juga mengembangkan model risiko perdarahan yang dapat membantu dalam mengidentifikasi pasien rawat inap medis yang sakit akut dengan peningkatan risiko perdarahan. Sementara dua antikoagulan oral anti-Xa (betrixaban dan rivaroxaban) telah disetujui untuk profilaksis jangka panjang setelah

keluar untuk pasien yang sakit secara medis, bagaimana mengidentifikasi mereka yang akan mendapatkan manfaat klinis dari praktik ini masih belum jelas.

Skor Caprini dapat membantu memandu keputusan pada pasien bedah tentang profilaksis VTE (<https://www.mdcalc.com/caprini-score-venous-thromboembolism-2005>). Selain itu, pasien bedah berisiko tinggi tertentu harus dipertimbangkan untuk profilaksis jangka panjang hingga 1 bulan, termasuk mereka yang menjalani penggantian pinggul total, perbaikan patah tulang pinggul, dan operasi kanker perut dan panggul. Jika ada perdarahan, jika risiko perdarahan tinggi, atau jika risiko VTE tinggi untuk pasien rawat inap (Tabel 14-12) dan oleh karena itu diperlukan strategi profilaksis gabungan, beberapa tindakan tromboprofilaksis dapat diberikan melalui alat mekanis seperti perangkat kompresi pneumatik intermiten dan stoking kompresi bertingkat.

A. Pencegahan VTE Primer pada Penderita Kanker Aktif
Beberapa pasien kanker rawat jalan yang menjalani kemoterapi yang memiliki risiko VTE sedang hingga

tinggi (skor risiko Khorana 2)([https://www.mdcalc.com/khorana-skor risiko-vena-tromboemboli-kanker-pasien](https://www.mdcalc.com/khorana-skor-risiko-vena-tromboemboli-kanker-pasien)) dapat mengambil manfaat dari profilaksis DVT farmakologis, meskipun risiko perdarahan meningkat dan kewaspadaan harus diambil, terutama pada pasien dengan keganasan gastrointestinal dan faktor risiko lain untuk perdarahan terkait antikoagulan (seperti trombositopenia dan disfungsi ginjal). DOACs harus dihindari ketika ada kemungkinan interaksi dengan agen kemoterapi.

B. Pencegahan, Diagnosis, dan Pengobatan VTE Primer pada Pasien dengan COVID-19 Berat

Pasien dengan COVID-19 berat tampaknya memiliki peningkatan insiden komplikasi trombotik, termasuk kejadian vena (DVT, PE) dan arteri (stroke, oklusi tungkai). Meskipun alasan hiperkoagulabilitas ini belum dipahami dengan baik, respons inflamasi sistemik yang mendalam terkait dengan COVID-19 yang parah diperkirakan berperan. Sedangkan hiperkoagulabilitas pada COVID-19 menyerupai DIC, temuan laboratorium

dan klinis agak berbeda. Temuan laboratorium pada pasien dengan COVID-19 yang parah mungkin termasuk D-dimer yang sangat meningkat dan waktu protrombin yang sedikit memanjang. Namun, pasien dengan COVID-19 cenderung mengalami peningkatan kadar fibrinogen; trombositopenia jarang terjadi; dan komplikasi perdarahan tidak biasa. Trombosis pada pasien dengan COVID-19 dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan dapat terjadi meskipun profilaksis farmakologis standar.

1. Stratifikasi risiko dan prognostik awal pasien dengan COVID-19—Meningat prevalensi dan nilai prognostik temuan laboratorium abnormal pada presentasi, pasien dengan COVID-19 harus memiliki waktu protrombin/INR, waktu tromboplastin parsial, D-dimer, dan fibrinogen diukur. Ketika hasilnya abnormal, terutama peningkatan D-dimer yang signifikan atau penurunan fibrinogen, rawat inap untuk pemantauan harus dipertimbangkan bahkan pada pasien yang secara klinis stabil. Memburuknya parameter laboratorium selama rawat inap harus

segera mempertimbangkan transfer ke tingkat perawatan yang lebih tinggi dan kecurigaan klinis yang meningkat untuk trombosis.

2. Profilaksis VTE untuk pasien dengan COVID-19 berat—Jika tidak ada kontraindikasi yang kuat, semua pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 harus menerima profilaksis VTE farmakologis. LMWH lebih disukai daripada heparin tidak terfraksi untuk meminimalkan paparan staf dan kemungkinan trombositopenia yang diinduksi heparin.

Untuk pasien dengan riwayat VTE sebelumnya yang menggunakan antikoagulan oral selama pencegahan sekunder pada saat masuk, transisi ke LMWH harus dipertimbangkan karena waktu paruh yang lebih pendek dan potensi sifat anti-inflamasi.

Untuk rekomendasi terbaru mengenai dosis farmakologis dan profilaksis pasca-pemulangan, lihat panduan masyarakat profesional (tautan di akhir bagian ini) karena panduan di bidang ini berkembang pesat.

3. Diagnosis dan pengelolaan penyakit tromboemboli pada pasien dengan COVID-19 berat—Tantangan logistik memperumit diagnosis tromboemboli pada pasien dengan COVID-19 karena ketidakstabilan pasien dan risiko paparan staf. D-dimer sering meningkat pada pasien rawat inap yang memiliki COVID-19. Peningkatan substansial dalam D-dimer mungkin menunjukkan koagulopati terkait COVID-19 dengan atau tanpa kejadian trombotik. Klinisi harus tetap waspada terhadap tanda dan gejala trombosis. Idealnya, trombosis harus dikonfirmasi secara radiografi, tetapi dalam situasi di mana studi ini tidak dapat diperoleh dengan aman dan kecurigaan klinis sangat tinggi, pengobatan empiris dapat dipertimbangkan.

Panduan dari Forum Antikoagulasi (<https://acforum.org/web/>), Masyarakat Internasional untuk Trombosis dan Hemostasis (https://academy.isth.org/isth/#!*menu=8*jelajahi=2*urutan=1*label=19794), dan American Society for

Hematology (<https://www.hematology.org/covid-19>)

sedang berkembang dan harus sering dikonsultasikan.

Connors JM et al. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Apr 27. Online ahead of print. [PMID: 32339221]

Thachil J et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023–6. [PMID: 32338827]

Thromboembolism and Anticoagulant Therapy During the COVID-19 Pandemic: Interim Clinical Guidance from the Anticoagulation Forum. [https://acforum-excellence.org/Resource Center/resource_files/-2020-05-14-063759.pdf](https://acforum-excellence.org/Resource%20Center/resource_files/-2020-05-14-063759.pdf). Accessed May 17, 2020.

Al Yami MS et al. Direct oral anticoagulants for extended thromboprophylaxis in medically ill patients: meta-analysis and risk/benefit assessment. *J Blood Med*. 2018 Feb 21;9:25–34. [PMID: 29503590]

Anderson DR et al. Aspirin or rivaroxaban for VTE prophylaxis after hip or knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):699–707. [PMID: 29466159]

Khorana AA et al; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 21;380(8):720–8. [PMID: 30786186]

Schünemann HJ et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018 Nov 27;2(22):3198–225. [PMID: 30482763]

Pengobatan Penyakit Tromboemboli Vena

A. Terapi Antikoagulan

Pengobatan untuk VTE harus ditawarkan kepada pasien dengan DVT atau PE yang dikonfirmasi secara objektif, atau mereka yang memiliki kecurigaan klinis tinggi untuk gangguan tersebut tetapi yang belum menjalani tes diagnostik (lihat Bab 9). Penatalaksanaan VTE terutama melibatkan pemberian antikoagulan; tujuannya adalah untuk mencegah kekambuhan, perluasan dan embolisasi trombotik dan untuk mengurangi risiko sindrom pasca-trombotik. Rejimen antikoagulan yang disarankan terdapat pada Tabel 14-16.

Tabel 14–16. antikoagulan awal untuk VTE.¹

Antikoagulan	Dosis/Frekuensi	Skenario Klinis					Keterangan
		DVT, Ekstremitas bawah	DVT, Ekstremitas atas	PE	VTE, dengan Penyakit Ginjal Konkomitan Berat ²	VTE, terkait kanker	
Unfractionated Heparin							
Unfractionated Heparin	80 unit/kg bolus intravena, kemudian infus intravena kontinyu 18 unit/kg/jam	X	X	X	X		Bolus dapat dihilangkan jika risiko perdarahan menjadi meningkat. Bolus maksimum, 10,000 unit. Kebutuhan aPTT atau memantau

	330 unit/kg subkutan x 1, kemudian 250 unit/kg subkutan setiap 12 jam	X					heparin anti-Xa. Sebagian besar pasien: mulai warfarin pada saat inisiasi heparin. Fixed-dose; tidak dibutuhkan pemantauan aPTT.
LMWH dan Fondaparinux							
Enoxaparin ¹	1 mg/kg subkutan setiap 12 jam Atau 1.5 mg/kg subkutan setiap hari	X	X	X			Sebagian besar pasien: mulai warfarin pada saat memulai LMWH
Dalteparin ¹	200 unit/kg subkutan satu kali sehari selama bulan pertama, kemudian 150 unit/kg/hari	X	X	X		X	LMWH lebih disukai untuk pasien kanker; berikan setidaknya selama 3-6 bulan (tidak transisi ke warfarin)
Fondaparinux	5-10 mg subkutan setiap hari; penggunaan 7.5 mg untuk berat badan 50-100 kg; 100 mg untuk berat badan > 100 kg	X	X	X			
Direct-Acting Oral Anticoagulants (DOACs)							
Rivaroxaban	15 mg per oral dua kali sehari dengan makanan selama 21 hari, kemudian 20 mg per oral setiap hari dengan makanan	X	X	X		X	Kontraindikasi jika CrCl < 30 mL/menit Monoterapi tanpa kebutuhan untuk terapi parenteral inisial Peringatan pada kanker gastrointestinal luminal atau genitourinari
Apixaban	10 mg per oral dua kali sehari selama 7 hari pertama, kemudian 5 mg dua kali sehari	X	X	X		X	Kontraindikasi jika CrCl < 25 mL/menit Monoterapi tanpa kebutuhan untuk terapi parenteral inisial
Dabigatran	5-10 hari antikoagulan parenteral, kemudian mulai 150 mg peroral dua kali sehari	X	X	X			Kontraindikasi jika CrCl < 15 mL/menit Kebutuhan inisial untuk terapi parenteral
Edoxaban	5-10 hari antikoagulansi parenteral, kemudian 60 mg per oral sekali sehari; 30 mg sekali sehari direkomendasikan jika CrCl antara 15 dan 50 mL/menit, jika berat badan ≤ 60 kg, atau jika	X	X	X		X	Kontraindikasi jika CrCl < 15 mL/menit Kebutuhan inisial untuk terapi parenteral Peringatan pada kanker gastrointestinal luminal atau genitourinari

	inhibitor tertentu tersedia	P-gp					
--	--------------------------------	------	--	--	--	--	--

¹Mendapatkan dasar hemoglobin, jumlah platelet, Aptt, PT/INR, dan kreatinin awal untuk inisiasi antikoagulan.

Antikoagulan dikontraindikasikan pada keadaan perdarahan aktif.

²Definisi creatinine clearance <30 mL/menit.

³Jika berat badan < 50 kg, penurunan dosis dan pemantauan kadar anti-Xa. CrCl, creatinine clearance; DVT, deep vein thrombosis; PE, pulmonary embolism; P-gp, P-glycoprotein; VTE, venous thromboembolic diseases (termasuk DVT dan PE).

Catatan: “x” menunjukkan penggunaan antikoagulan sesuai.

B. Memilih Terapi Antikoagulan Awal yang Tepat

Sebagian besar pasien dengan DVT saja dapat dirawat sebagai pasien rawat jalan, asalkan risiko perdarahannya rendah, dan mereka memiliki tindak lanjut yang baik. Tabel 14-17 menguraikan kriteria seleksi yang diusulkan untuk pengobatan rawat jalan DVT.

Tabel 14–17. Pemilihan pasien untuk pengobatan rawat jalan DVT.

Pasien yang dianggap sesuai untuk pengobatan rawat jalan

Tidak ada tanda atau gejala klinis PE dan nyeri terkontrol

Termotivasi dan mampu melakukan injeksi sendiri

Kemampuan yang dikonfirmasi untuk membayar obat suntik (baik dengan asuransi atau out-of-pocket)

Mampu dan bersedia untuk mematuhi tindak lanjut yang sering

Awalnya, pasien mungkin perlu diperiksa setiap hari hingga setiap minggu

Kontraindikasi potensial untuk perawatan rawat jalan
DVT melibatkan vena cava inferior, iliaka, femoralis umum, atau vena ekstremitas atas (pasien ini mungkin mendapat manfaat dari intervensi vaskular)

Kondisi komorbid

Penyakit ulkus peptikum aktif, perdarahan GI dalam 14 hari terakhir, disfungsi sintetik hepar

Metastasis otak, SSP saat ini atau baru-baru ini atau cedera / operasi sumsum tulang belakang pada 10 hari terakhir, CVA 4–6 minggu

Diatesis perdarahan familial

Pendarahan aktif dari sumber selain GI

Trombositopenia

Klirens kreatinin < 30 mL/menit

Berat badan pasien < 55 kg (pria) atau < 45 kg (wanita)

Operasi baru-baru ini, anestesi spinal atau epidural dalam 3 hari terakhir

Riwayat trombositopenia yang diinduksi heparin

Ketidakmampuan untuk menyuntikkan obat di rumah, andal mengikuti jadwal pengobatan, mengenali perubahan status kesehatan, memahami atau mengikuti petunjuk

CNS, central nervous system; CVA, cerebrovascular accident; DVT, deep venous thrombosis; GI, gastrointestinal.

Di antara pasien dengan PE, stratifikasi risiko pada saat diagnosis harus mengarahkan pengobatan dan triase.

Pasien dengan ketidakstabilan hemodinamik persisten

diklasifikasikan sebagai pasien berisiko tinggi (sebelumnya disebut memiliki "PE masif") dan memiliki mortalitas terkait PE dini lebih dari 15%. Pasien-pasien ini harus dirawat di unit perawatan intensif dan umumnya menerima trombolisis dan antikoagulasi dengan heparin intravena. Pasien dengan risiko menengah (sebelumnya, "PE submasif") memiliki tingkat kematian hingga 15% dan harus dirawat di tingkat perawatan rawat inap yang lebih tinggi, dengan pertimbangan trombolisis berdasarkan kasus per kasus. Teknik kateter, jika tersedia, dapat menjadi pilihan bagi pasien yang merupakan kandidat buruk untuk trombolisis sistemik dan/atau di pusat dengan keahlian. Pasien berisiko rendah memiliki tingkat kematian kurang dari 3% dan calon untuk debit dipercepat atau terapi rawat jalan.

Untuk pasien dengan hemodinamik stabil, penilaian tambahan yang berfokus pada disfungsi ventrikel kanan diperlukan untuk membedakan antara PE risiko rendah, risiko sedang, dan risiko menengah tinggi. Skor Bova dan indeks keparahan PE (PESI)/PESI yang disederhanakan secara akurat mengidentifikasi pasien dengan risiko rendah untuk mortalitas terkait PE 30 hari (Tabel 14-18)

yang merupakan kandidat potensial untuk pemulangan yang dipercepat atau perawatan rawat jalan. Karena skor Bova termasuk troponin serum dan bukti disfungsi ventrikel kanan (dengan CT atau ekokardiografi), juga mengidentifikasi pasien dengan PE risiko menengah tinggi yang memerlukan pemantauan ketat dan mungkin memerlukan eskalasi terapi. Rasio RV/LV kurang dari 1,0 pada CT angiogram dada telah terbukti memiliki nilai prediksi negatif yang baik untuk hasil yang merugikan tetapi menderita variabilitas antar-pengamat. Ekokardiografi dapat memberikan penilaian yang lebih baik terhadap disfungsi ventrikel kanan bila ada kekhawatiran. Biomarker serum seperti peptida natriuretik tipe B dan troponin paling berguna untuk nilai prediksi negatifnya, dan terutama dalam kombinasi dengan prediktor lain.

Tabel 14–18. Indeks Keparahan Emboli Paru Sederhana (PESI).

	Poin
--	------

Usia > 80 tahun		1
Kanker		1
Penyakit kardiopulmonar kronik		1
Tekanan darah sistolik < 100 mmHg		1
Saturasi oksigen ≤ 90%		1
Tingkat keparahan	Poin	Mortalitas 30 hari
Risiko rendah	0	1%
Risiko tinggi	≥ 1	30%

Data dari Jimenez D et al; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. Arch Intern Med. 2010 Aug 9;170(15):1383-9.

Pemilihan antikoagulan awal harus ditentukan berdasarkan karakteristik pasien (fungsi ginjal, risiko perdarahan langsung, berat badan) dan skenario klinis (misalnya, apakah trombolisis sedang dipertimbangkan, kanker aktif, lokasi trombosis).

1. Antikoagulan parenteral—

HEPARIN—Pada pasien yang dipertimbangkan antikoagulasi parenteral, LMWH lebih efektif daripada heparin tak terfraksi dalam pengobatan langsung DVT dan PE dan lebih disukai sebagai pengobatan awal karena farmakokinetik diprediksi, yang memungkinkan untuk subkutan, dosis sekali atau dua kali sehari tanpa persyaratan untuk pemantauan pada kebanyakan pasien. Akumulasi LMWH dan peningkatan tingkat perdarahan

telah diamati di antara pasien dengan penyakit ginjal berat (klirens kreatinin kurang dari 30 mL/menit), yang mengarah pada rekomendasi untuk menggunakan heparin tak terfraksi intravena secara khusus pada pasien ini. Jika trombolisis bersamaan sedang dipertimbangkan, heparin tak terfraksi diindikasikan. Pasien dengan VTE dan risiko perdarahan yang dirasakan lebih tinggi (yaitu, pasca-operasi) mungkin merupakan kandidat yang lebih baik untuk pengobatan dengan heparin tak terfraksi daripada LMWH karena waktu paruh dan reversibilitasnya yang lebih pendek. Heparin yang tidak terfraksi dapat dinetralkan secara efektif dengan protamine sulfat yang bermuatan positif sementara protamine mungkin hanya memiliki efek pembalikan parsial yang terbaik pada LMWH. Penggunaan heparin tidak terfraksi menyebabkan trombositopenia yang diinduksi heparin dan trombosis pada sekitar 3% pasien, sehingga hitung darah lengkap harian direkomendasikan selama 10-14 hari awal paparan.

Fondaparinux subkutan harian dosis tetap berbasis berat badan (inhibitor faktor Xa sintetis) juga dapat digunakan untuk pengobatan awal DVT dan PE, tanpa

peningkatan perdarahan dibandingkan yang diamati dengan LMWH. Kurangnya reversibilitas, waktu paruh yang panjang, dan pembersihan ginjal membatasi penggunaannya pada pasien dengan peningkatan risiko perdarahan atau penyakit ginjal.

2. Antikoagulan oral—

A. ANTIKOAGULAN ORAL TINDAKAN LANGSUNG—DOAC memiliki efek dosis yang dapat diprediksi, sedikit interaksi obat-obat, onset kerja yang cepat, dan bebas dari pemantauan laboratorium (Tabel 14-10). Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, dan edoxaban disetujui untuk pengobatan DVT dan PE akut. Sementara rivaroxaban dan apixaban dapat digunakan sebagai monoterapi menghilangkan kebutuhan untuk terapi parenteral, pasien yang diobati dengan dabigatran atau edoxaban pertama-tama harus menerima 5-10 hari antikoagulan parenteral dan kemudian dialihkan ke agen oral per informasi resep. Tidak seperti warfarin, DOAC tidak

memerlukan tumpang tindih karena agen ini langsung aktif; DOAC dimulai ketika agen parenteral dihentikan. Dibandingkan dengan warfarin dan LMWH, DOAC semuanya noninferior dalam hal pencegahan VTE berulang; baik rivaroxaban dan apixaban memiliki risiko perdarahan yang lebih rendah dibandingkan warfarin dengan jembatan LMWH. Sementara DOACs direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk VTE akut menurut pedoman VTE CHEST 2016, pemilihan agen harus individual dengan pertimbangan fungsi ginjal, penggunaan obat secara bersamaan, indikasi, kemampuan untuk menggunakan terapi jembatan LMWH, biaya, dan kepatuhan.

- B. WARFARIN—Jika warfarin dipilih sebagai antikoagulan oral, maka akan dimulai bersama dengan antikoagulan parenteral, yang dilanjutkan sampai INR masuk jangkauan terapeutik. Kebanyakan pasien memerlukan 5 mg warfarin setiap hari untuk pengobatan, tetapi dosis yang

lebih rendah (2,5 mg setiap hari) harus dipertimbangkan untuk pasien keturunan Asia, orang dewasa yang lebih tua, dan mereka dengan hipertiroidisme, gagal jantung, penyakit hati, operasi besar baru-baru ini, malnutrisi, polimorfisme tertentu CYP2C9 atau gen VKORC1 atau yang menerima obat bersamaan yang meningkatkan sensitivitas terhadap warfarin. Sebaliknya, individu keturunan Afrika, mereka yang memiliki indeks massa tubuh atau hipotiroidisme yang lebih besar, dan mereka yang menerima obat yang meningkatkan metabolisme warfarin (misalnya, rifampisin) mungkin memerlukan dosis awal yang lebih tinggi (7,5 mg setiap hari). Hasil INR harian harus memandu penyesuaian dosis pada pasien rawat inap sementara setidaknya dua mingguan hasil INR memandu dosis pada pasien rawat jalan selama periode awal terapi (Tabel 14-19). Kalkulator dosis warfarin berbasis web yang menggabungkan faktor klinis dan genetik tersedia untuk membantu dokter memilih dosis awal yang tepat (misalnya,

lihat www.warfarindosing.or). Karena rata-rata 5 hari diperlukan untuk mencapai penurunan kondisi stabil dalam aktivitas faktor koagulasi yang bergantung pada vitamin K, antikoagulan parenteral harus dilanjutkan setidaknya selama 5 hari dan sampai INR lebih dari 2,0. Tindak lanjut yang cermat harus diatur untuk semua pasien yang memakai warfarin karena risiko perdarahan yang terkait dengan inisiasi terapi. Setelah stabil, INR harus diperiksa pada interval tidak lebih dari setiap 6 minggu dan dosis warfarin harus disesuaikan dengan pedoman (Tabel 14-20) karena strategi ini telah terbukti meningkatkan waktu yang dihabiskan pasien dalam rentang terapeutik dan hasil klinis mereka. INR supraterapeutik harus dikelola sesuai dengan pedoman berbasis bukti (Tabel 14-21).

Tabel 14–19. Pedoman penyesuaian dosis warfarin untuk inisiasi terapi warfarin.

Hari Pemeriksaan	INR	Tindakan
Untuk Pasien Rawat Inap yang Baru Memulai Terapi		

Hari 1		5 mg (2.5 atau 7.5 mg pada populasi terpilih ¹)
Hari 2	< 1.5 ≥ 1.5	Melanjutkan dosis Menurunkan atau mempertahankan dosis ²
Hari 3	≤ 1.2 >1.2 dan < 1.7 ≥ 1.7	Meningkatkan dosis ² Melanjutkan dosis Menurunkan dosis ²
Hari 4 hingga terapeutik	Peningkatan harian < 0.2 unit Peningkatan harian 0.2-0.3 unit Peningkatan harian 0.4-0.6 unit Peningkatan harian ≥ 0.7 unit	Meningkatkan dosis ² Melanjutkan dosis Menurunkan dosis ² Mempertahankan dosis
Untuk Pasien Rawat Jalan yang Baru Memulai Terapi		
Pengukuran PT/INR pada Hari 1	Dasar	Mulai terapi dengan 2-7.5 mg
Pengukuran PT/INR pada hari 3-4	<1.5 1.5-1.9 2.0-2.5 >2.5	Meningkatkan dosis mingguan sebesar 5-25% Tidak ada perubahan dosis Menurunkan dosis mingguan sebesar 25-50% Menurunkan dosis mingguan sebesar 50% atau mempertahankan dosis
Pengukuran PT/INR pada hari 5-7	<1.5 1.5-1.9 2.0-3.0 >3.0	Meningkatkan dosis mingguan sebesar 10-25% Meningkatkan dosis mingguan sebesar 0-20% Tidak ada perubahan dosis Menurunkan dosis mingguan sebesar 10-25% atau mempertahankan dosis
Pengukuran PT/INR pada hari 8-10	1.5 1.5-1.9 2.0-3.0 >3.0	Meningkatkan dosis mingguan sebesar 15-35% Meningkatkan dosis mingguan sebesar 5-20% Tidak ada perubahan dosis

		Menurunkan dosis mingguan sebesar 10-25% atau mempertahankan dosis
Pengukuran PT/INR pada hari 11-14	<1.6 1.6-1.9 2.0-3.0 >3.0	Meningkatkan dosis mingguan sebesar 15-35% Meningkatkan dosis mingguan sebesar 5-20% Tidak ada perubahan dosis Menurunkan dosis mingguan sebesar 5-20% atau mempertahankan dosis

¹Lihat teks.

²Pada umumnya, penyesuaian dosis tidak melebihi 2.5 mg atau 50%.

Data dari Kim YK et al. J Thomb Haemost 2010;8:101-6. Dari Center for Health Quality, Outcomes, and Economic Research, VA Medical Center, Bedford, MA.

Tabel 14–20. Pedoman penyesuaian dosis warfarin untuk pasien yang menerima terapi jangka panjang, dengan target INR 2-3.

INR Pasien	Perubahan Dosis Mingguan	
	Perubahan Dosis	Menindaklanjuti INR
≤ 1.5	Meningkat 10-15%	Dalam 1 minggu
1.51-1.79	Jika turun atau rendah pada dua kesempatan atau lebih, meningkatkan dosis mingguan sebesar 10-15%	7-14 hari
1.80-2.29	Pertimbangkan untuk tidak merubah dosis jika pola konsisten telah diobservasi	7-14 hari
2.3-3.0 (dalam lingkup)	Tidak ada perubahan dosis	28 hari (42 hari jika INR dalam rentang tiga kali berturut-turut)
3.01-3.20	Pertimbaangkan untuk tidak merubah dosis	7-14 hari

	hanyajika pola konsisten telah diobservasi	
3.21-3.69	Jangan pertahankan warfarin. Jika naik atau tinggi oada dua atau lebih kesempatan, menurunkan dosis mingguaan sebesar 5-10%	7-14 hari
3.70-4.99	Pertahankan warfarin selama 1 hari dan menurunkan dosis mingguan sebesar 5-10%	Dalam 1 minggu, lebih cepat jika indikasi klinis
5.0-8.99	Pertahankan warfarin. Evaluasi klinis untuk perdarahan. Ketika INR terapeutik, mulai pada dosis paling rendah (menurunkan dosis mingguan 10-15%). Periksa INR setidaknya mingguan hingga stabil.	Dalam 1 minggu, lebih cepat jika indikasi klinis, kemudian setiap minggu hingga stabil
≥ 9	Lihat Tabel 14-21	

Dari Center for Health Quality, Outcome, and Economic Research, VA Medical Center, Bedford, MA. Data dari Kim YK et al. J Thromb Haemost 2010;8:101-6. Lihat juga Van Spall HE et al. Variation in warfarin dose adjusment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. Circulation. 2021 Nov 6;126(19):2309-16. [PMID: 23027801]

Table 14–21. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines untuk Manajemen INR Supratherapeutic.

Situasi Klinis	INR	Rekomendasi
----------------	-----	-------------

<p>Tidak ada perdarahan signifikan</p>	<p>Diatas rentang terapeutik tetapi > 5,0</p> <p>≥ 5.0 tapi < 9.0</p> <p>≥ 9.0</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis lebih rendah atau menghilangkan dosis • Lebih sering memantau dan mencatat pada dosis yang lebih rendah ketika INR turun dalam rentang terapeutik (jika INR hanya mdiatas rentang, mungkin tidak membutuhkan penurunan dosis) • Pertahankan 1-2dosis berikutnya • Lebih sering memantau dan mencatat pada dosis yang lebih rendah ketika INR turun dalam rentang terapeutik • Pasien dengan risiko tinggi perdarahan¹. • Pertahankan warfarin dan pertimbangkan pemberian Vitamin K₁ 1-2.5 mg per oral; periksa INR dalam 24-48 jam untuk menilai respon terapi • Pertahankan warfarin • Vitamin K₁ 2.5-5 mg per oral • Lebih sering memantau dan mencatat terapi pada dosis lebih rendah ketika INR dalam rentang terapeutik
<p>Perdarahan berat/mengancam jiwa</p>		<p>Pertahankan warfarin dan berikan 10 mg vitamin K melalui suplementasi infus intravena pelan melalui FFP, PCC, atau faktor VII a rekombinan (PCC lebih disukai)</p>

¹Pasien dengan risiko lebih tinggi perdarahan termasuk individu lebih tua, dan kondisi yang meningkatkan risiko perdarahan termasuk penyakit ginjal, hipertensi, jatuh, penyakit hepar, dan riwayat perdarahan gastrointestinal atau genitourinari.

FFP, fresh frozen plasma; INR, international normalized ratio, PCC, prothrombin complex concentrate.

3. Durasi terapi antikoagulasi—Skenario klinis di mana trombosis terjadi adalah prediktor terkuat kekambuhan dan, dalam banyak kasus, memandu durasi antikoagulasi (Tabel 14-22). Pada tahun pertama setelah penghentian terapi antikoagulan, frekuensi VTE berulang di antara individu yang trombosisnya terjadi pada keadaan sementara, utama, faktor risiko reversibel (seperti pembedahan) adalah sekitar 3% setelah menyelesaikan 3 bulan antikoagulasi, dibandingkan dengan setidaknya 8% untuk individu yang trombosisnya tidak diprovokasi, dan lebih besar dari 20% pada pasien dengan kanker. Pasien dengan VTE yang terprovokasi umumnya diobati dengan antikoagulan minimal 3 bulan, sedangkan VTE yang tidak diprovokasi harus segera mempertimbangkan antikoagulan tanpa batas asalkan pasien tidak berisiko tinggi

untuk perdarahan. Memperpanjang durasi antikoagulan hanya lebih dari 3 bulan tidak akan mengurangi risiko kekambuhan setelah antikoagulasi dihentikan; jika antikoagulan dihentikan setelah 3, 6, 12, atau 18 bulan pada pasien dengan VTE yang tidak diprovokasi, risiko kekambuhan setelah penghentian terapi adalah serupa. Stratifikasi risiko individu dapat membantu mengidentifikasi pasien yang paling mungkin menderita penyakit berulang dan dengan demikian kemungkinan besar mendapat manfaat dari terapi antikoagulan yang sedang berlangsung. Kadar D-dimer normal 1 bulan setelah penghentian antikoagulan dikaitkan dengan risiko kekambuhan yang lebih rendah, meskipun beberapa berpendapat tidak cukup rendah untuk mempertimbangkan penghentian terapi antikoagulan, terutama pada pria. Satu sistem penilaian risiko menggunakan indeks massa tubuh, usia, D-dimer, dan gejala pasca-flebitis untuk mengidentifikasi wanita yang berisiko lebih rendah untuk kambuh setelah VTE

tanpa alasan. Model Prediksi Wina, sistem penilaian sederhana berdasarkan usia, jenis kelamin, D-dimer, dan lokasi trombosis, dapat membantu memperkirakan risiko kekambuhan individu untuk memandu durasi keputusan terapi. Fakta-fakta berikut penting untuk dipertimbangkan ketika menentukan: durasi terapi: (1) pria memiliki risiko VTE berulang dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan wanita, (2) PE berulang lebih mungkin berkembang pada pasien dengan PE yang tampak secara klinis dibandingkan dengan DVT saja dan memiliki tingkat fatalitas kasus hampir 10%, dan (3) DVT proksimal memiliki risiko kekambuhan yang lebih tinggi daripada DVT distal. Pemeriksaan laboratorium untuk trombofilia tidak dianjurkan secara rutin untuk menentukan durasi terapi karena presentasi klinis merupakan prediktor risiko kekambuhan yang jauh lebih kuat. Pemeriksaan dapat dilakukan pada pasien yang lebih muda dari 50 tahun, dengan riwayat keluarga yang kuat, dengan bekuan darah di

lokasi yang tidak biasa, atau dengan trombosis berulang (Tabel 14-23). Selain itu, pemeriksaan untuk trombofilia dapat dipertimbangkan pada wanita usia subur yang hasilnya dapat mempengaruhi kesuburan dan hasil kehamilan dan manajemen atau pada pasien yang hasilnya akan mempengaruhi durasi terapi. Keadaan hiperkoagulasi yang penting untuk diidentifikasi adalah sindrom antifosfolipid karena pasien memiliki peningkatan yang nyata dalam tingkat kekambuhan, berisiko untuk penyakit arteri dan vena, secara umum menerima terapi jembatan selama gangguan antikoagulasi, dan tidak boleh menerima DOAC sebagai terapi antitrombotik lini pertama karena peningkatan kejadian arteri dibandingkan dengan warfarin. Karena efek antikoagulan dan trombosis akut pada banyak tes, pemeriksaan trombofilia harus ditunda dalam banyak kasus sampai setidaknya 3 bulan setelah peristiwa akut, jika diindikasikan sama sekali (Tabel 14-24). Manfaat antikoagulan harus dipertimbangkan terhadap risiko perdarahan yang

ditimbulkan, dan rasio manfaat-risiko harus dinilai pada permulaan terapi, pada 3 bulan, dan kemudian setidaknya setiap tahun pada setiap pasien yang menerima terapi antikoagulan jangka panjang. Sementara skor risiko perdarahan telah dikembangkan untuk memperkirakan risiko komplikasi ini, kinerjanya mungkin tidak menawarkan keuntungan apa pun dibandingkan penilaian subjektif dokter, terutama pada individu yang lebih tua. Penilaian risiko perdarahan sangat penting ketika mengidentifikasi kandidat untuk terapi jangka panjang untuk pengobatan VTE yang tidak diprovokasi; direkomendasikan bahwa pasien dengan risiko tinggi perdarahan menerima perawatan antikoagulan yang ditentukan, daripada terapi tidak terbatas, bahkan jika VTE tidak diprovokasi.

Tabel 14–22. Durasi pengobatan VTE.

Skenario	Durasi terapi yang disarankan	Komentar
----------	-------------------------------	----------

Dipicu oleh faktor risiko transien utama (contoh, bedah mayor, trauma mayor, rawat inap mayor)	3 bulan	Profilaksis VTE pada paparan faktor risiko sementara di masa depan
Terkait kanker	3-6 bulan atau selama kanker aktif, mana yang lebih panjang	LMWH atau DOAC yang dipilih dengan cermat direkomendasikan untuk terapi inisial (lihat Tabel 14-16)
Rekuren tanpa provokasi	Tak terbatas	
Trombofilia signifikan yang mendasari (contoh, antifosfolipid antibodi sindrom, defisiensi antitrombin, defisiensi protein C, defisiensi protein S, \geq dua kondisi trombofilik bersamaan)	Tak terbatas	Untuk menghindari positif palsu, menentukan investigasi yang tertunda untuk trombofilia laboratorium hingga 3 bulan setelah kejadian

DOAC, direct-acting anticoagulant; LMWH, low-molecular-weight heparin; VTE, venous thromboembolic disease.

Tabel 14–23. Kandidat untuk pemeriksaan trombofilia jika hasilnya akan mempengaruhi manajemen.

<p>Pasien berusia < 50 tahun Riwayat kuat keluarga VTE Pembekuan di lokasi yang tidak biasa Trombosis rekuren Wanita dengan usia melahirkan anak Kecurigaan atas APS (hindari DOACs jika APD secara kuat suspek atau terkonfirmasi)</p>

APS, antiphospholipid syndrome; DOACs, direct-acting anticoagulants; VTE, venous thromboembolism.

Tabel 14–24. Evaluasi laboratorium trombofilia.

Tahap Hiperkoagulasi	Kapan harus Curiga	Pemeriksaan Laboratorium	Pengaruh Antikoagulan dan Trombosis Akut
Antiphospholipid antibody syndrome	DVT/PE yang tidak dapat dijelaskan CVA/TIA sebelum usia 50 tahun Trombosis rekuren (meskipun antikoagulasi) Trombosis pada daerah yang tidak biasa Trombosis vena dan arteri Livedo reticularis, Reynaud phenomenon, trombositopenia, kehilangan kehamilan awal rekuren	Titer medium atau tinggi anti-cardiolipin IgG/atau IgM (contoh, > 40 GPL atau MPL, atau > persentil ke 99) ¹ Titer medium atau tinggi anti-beta-2 glikoprotein I IgG (> persentil ke 99) Lupus antikoagulan ¹	Lupus antikoagulan dapat positif palsu atau negatif palsu pada antikoagulasi
Defisiensi protein C, S, antitrombin	Trombosis usia < 50 tahun dengan riwayat keluarga VTE	Layar dengan aktivitas protein C, protein S bebas, aktivitas protein S, aktivitas antitrombin	Trombosis akut dapat menghasilkan penurunan protein C, S, dan aktivitas antitrombin. Warfarin dapat menurunkan aktivitas protein C dan S; heparin

			dapat menurunkan aktivitas antitrombin. DOACs dapat meningkatkan protein C,S, dan aktivitas antitrombin
Faktor V Leiden, mutasi gen protrombin	Trombosis pada OCPs, trombosis vena serebral, DVT/PE pada populasi putih	PCR untuk faktor V Leiden atau mutasi gen protrombin	Tidak ada pengaruh
Hiperhomosistemia		Homosistein puasa	Tidak ada pengaruh

¹Terdeteksi pada dua kesempatan tidak kurang dari 12 minggu. CVA/TIA, cerebrovascular accident/transient ischemic attack; DOACs, direct-acting oral anticoagulant; DVT/PE, deep venous thrombosis/pulmonary embolism; OCPs, oral contraceptives; PCR, polymerase chain reaction; VTE, venous thrombo embolism.

Pencegahan sekunder (terapi antitrombotik ditawarkan setelah 3-6 bulan awal pengobatan) harus dipertimbangkan pada pasien dengan VTE yang tidak sangat terprovokasi dan paling menarik bagi mereka yang memiliki VTE yang tidak diprovokasi. Untuk sebagian besar pasien yang terus menggunakan DOAC untuk mencegah kekambuhan, dosisnya dapat dikurangi menjadi intensitas profilaksis setelah 6-12 bulan awal terapi. Pada pasien yang dianggap kandidat yang buruk

untuk penggunaan DOAC atau warfarin yang sedang berlangsung tetapi memerlukan beberapa pencegahan sekunder, aspirin dosis rendah (81-100 mg) dapat digunakan; namun, ini akan memberikan pengurangan risiko VTE berulang yang jauh lebih sedikit dengan risiko perdarahan yang serupa.

4. VTE terkait kanker—Sementara LMWH telah menjadi andalan pengobatan untuk VTE terkait kanker berdasarkan kekambuhan VTE yang lebih rendah pada pasien kanker yang diobati dengan dalteparin dibandingkan dengan warfarin, penelitian telah menunjukkan DOAC (edoxaban, rivaroxaban) setidaknya sama efektifnya dengan LMWH untuk pengobatan VTE dengan mengorbankan peningkatan perdarahan, terutama untuk pasien dengan kanker gastrointestinal. The International Society for Thrombosis and Haemostasis menyarankan penggunaan DOACs spesifik untuk pasien kanker dengan diagnosis VTE akut, tanpa interaksi obat, dan risiko perdarahan yang rendah tetapi menyarankan

penggunaan LMWH untuk mereka yang berisiko tinggi perdarahan, termasuk pasien dengan kanker gastrointestinal luminal dengan tumor primer utuh, dan mereka yang berisiko mengalami perdarahan dari saluran genitourinari atau gastrointestinal. Klinisi harus menyadari bahwa agen kemoterapi dapat berinteraksi dengan DOAC dan penggunaannya harus dihindari dalam kasus interaksi potensial karena tidak mudah cara yang dapat diakses dan dapat diandalkan untuk mengukur efek antikoagulan DOAC.

Burnett AE et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Jan;41(1):206–32. [PMID: 26780747]

Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2017 Dec 7;377(23):2298. [PMID: 29211668]

Cuker A et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the Anticoagulation Forum. *Am J Hematol*. 2019 Jun;94(6):697–709. [PMID: 30916798]

Garcia D et al. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):2010–21. [PMID: 29791828]

- Kearon C et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016 Feb;149(2):315–52. [PMID: 26867832]
- Khorana AA et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018 Sep;16(9):1891–4. [PMID: 30027649]
- Konstantinides SV et al. The 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2019 Nov 1;40(42):3453–5. [PMID: 31697840]
- Li A et al. Direct oral anticoagulant for the prevention of thrombosis in ambulatory patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2019 Dec;17(12):2141–51. [PMID: 31420937]
- Li A et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2019 Jan;173:158–63. [PMID: 29506866]
- MDCalc. Bova Score for pulmonary embolism complications. <https://www.mdcalc.com/bova-score-pulmonary-embolism-complications>
- Ordi-Ros J et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med*. 2019;171(10):685–94. [PMID: 31610549]
- Witt DM et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of

anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3257–329. [PMID: 30482765]

C. Terapi Trombolitik

Antikoagulasi saja adalah pengobatan yang tepat untuk sebagian besar pasien dengan PE; namun, mereka yang berisiko tinggi, PE masif, didefinisikan sebagai PE dengan ketidakstabilan hemodinamik persisten, memiliki angka kematian di rumah sakit yang mendekati 30% dan tidak ada kontraindikasi, memerlukan trombolisis segera dalam kombinasi dengan antikoagulasi (Tabel 14-25) (Tabel 14-26). Terapi trombolitik sistemik telah digunakan pada pasien yang dipilih dengan cermat dengan risiko menengah, PE submasif, didefinisikan sebagai PE tanpa ketidakstabilan hemodinamik tetapi dengan bukti kompromi ventrikel kanan dan cedera miokard. Trombolisis pada kohort ini menurunkan risiko gangguan hemodinamik tetapi meningkatkan risiko dari perdarahan besar dan stroke. Dosis tPA yang lebih rendah yang biasa digunakan untuk pengobatan PE telah dievaluasi dalam uji coba kecil tetapi data tambahan diperlukan untuk merekomendasikan penggunaannya. Terapi kateter untuk PE akut dapat dipertimbangkan

untuk PE risiko tinggi atau risiko menengah ketika trombolisis sistemik gagal atau sebagai alternatif terapi trombolitik sistemik.

Tabel 14–25. Kontraindikasi terapi trombolitik untuk emboli paru.

Kontraindikasi absolut

- Riwayat stroke perdarahan atau stroke yang tidak diketahui penyebabnya
- Stroke iskemik 6 bulan lalu
- Neoplasma sistem saraf pusat
- Trauma mayor, pembedahan, trauma kepala pada 3 minggu lalu
- Perdarahan diatesis
- Perdarahan aktif

Kontraindikasi relatif

- Transient ischemic attack pada 6 bulan lalu
- Antikoagulan oral
- Hamil atau postpartum satu minggu pertama
- Noncompressible puncture sites
- Resusitasi traumatik
- Hipertensi refrakter (tekanan darah sistolik > 180 mmHg)
- Penyakit hati lanjut
- Endokarditis infeksi
- Ulkus peptik aktif

Sumber: Modified, with permission, from Konstantinides SV et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with

the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020 Jan 21;41(4):543–603. © The European Society of Cardiology 2019.

Tabel 14–26. Terapi trombolitik untuk emboli paru risiko tinggi (masif).

Agen Trombolitik	Dosis	Frekuensi	Keterangan
Risiko Tinggi (Emboli Pulmo Masif)			
Alteplase (r-TPA) (preferred)	100 mg	Infus intravena kontinyu lebih dari 2 jam	Ikuti dengan infus intravena kontinyu heparin tidak terfraksinasi (lihat Tabel 14-16 untuk dosis)
Urikinase	4400 internasional unit/kg	Bolus intravena x 1 diikuti oleh 4400 internasional unit/kg infus intravena kontinyu selama 12 jam	
Streptokinase	250,000 internasional unit	250,000 internasional unit intravena loading dose lebih dari 30 menit, diikuti 100,000 internasional unit/jam lebih dari 12-24 jam	

Sumber: Modifikasi, dengan izin, dari Konstantinides SV et al. ESC Scientific document group. 2019 ESC guidelines for diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the Europe Respiratory Society (ERS). EurHeart J. 2020 Jan 21;41(4):543-603. The European Society of Cardiology 2019.

Pada pasien dengan DVT iliofemoral proksimal besar, data dari uji coba terkontrol secara acak bertentangan dengan manfaat trombolisis yang diarahkan oleh kateter selain pengobatan dengan antikoagulasi; percobaan CaVenT menunjukkan beberapa pengurangan risiko sindrom pascatrombotik, tetapi percobaan ATTRACT yang lebih besar gagal menunjukkan pengurangan sindrom pascatrombotik tetapi menemukan peningkatan risiko perdarahan besar.

Hennemeyer C et al. Outcomes of catheter-directed therapy plus anticoagulation versus anticoagulation alone for submassive and massive pulmonary embolism. *Am J Med.* 2019 Feb;132(2):240–6. [PMID: 30367851]

Kiser TH et al. Half-dose versus full-dose alteplase for treatment of pulmonary embolism. *Crit Care Med.* 2018 Oct;46(10):1617–25. [PMID: 29979222]

Konstantinides SV et al. 2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2019 Nov 1;40(42):3453–5. [PMID: 31697840]

Tapson VF et al. Systemic thrombolysis for pulmonary embolism: who and how. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2017 Sep;20(3):162–74. [PMID: 29029710]

Vedantham S et al; ATTRACT Trial Investigators.

Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 2017 Dec 7;377(23):2240–52. [PMID: 29211671]

D. Terapi Nonfarmakologis

1. Stoking kompresi bertahap— Stoking kompresi bertahap dapat meredakan gejala pada pasien tertentu dengan pembengkakan yang sedang berlangsung tetapi tidak mengurangi risiko sindrom pascatrombotik pada 6 bulan. Mereka dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit pembuluh darah perifer.
2. Filter vena kaval inferior (IVC)—Ada kekurangan data untuk mendukung penggunaan filter IVC untuk pencegahan PE dalam skenario klinis apa pun. Ada dua uji coba terkontrol secara acak dari filter IVC untuk pencegahan PE. Dalam studi pertama, pasien dengan DVT yang terdokumentasi menerima antikoagulan dengan intensitas penuh dan terbatas waktu dengan atau tanpa penempatan filter IVC permanen. Pasien

dengan filter IVC memiliki tingkat PE asimtomatik nonfatal yang lebih rendah pada 12 hari tetapi peningkatan tingkat DVT pada 2 tahun. Dalam studi kedua, pasien dengan PE simtomatik dan DVT proksimal residual ditambah setidaknya satu faktor risiko tambahan untuk keparahan menerima antikoagulan intensitas penuh dengan atau tanpa filter IVC yang dapat diambil. Penggunaan filter IVC tidak mengurangi risiko PE berulang simtomatik pada 3 bulan. Kebanyakan ahli setuju dengan penempatan filter IVC pada pasien dengan DVT proksimal akut dan kontraindikasi absolut terhadap antikoagulasi meskipun kurangnya bukti untuk mendukung praktik ini. Sementara filter IVC pernah umum digunakan untuk mencegah kekambuhan VTE pada keadaan kegagalan antikoagulasi, banyak ahli sekarang merekomendasikan beralih ke agen alternatif atau meningkatkan intensitas rejimen antikoagulan saat ini sebagai gantinya. Indikasi lainnya (PE submasif/risiko menengah, DVT iliofemoral mengambang bebas, pengurangan

risiko perioperatif) masih kontroversial. Jika kontraindikasi antikoagulan adalah sementara (perdarahan aktif dengan resolusi berikutnya), penempatan filter IVC yang dapat diambil dapat dipertimbangkan sehingga perangkat dapat dilepas setelah antikoagulasi dimulai dan telah terbukti dapat ditoleransi. Tingkat pengambilan filter IVC sangat rendah, seringkali karena kegagalan untuk mengatur penghapusannya. Jadi, jika perangkat ditempatkan, penghapusan harus diatur pada saat penempatan perangkat.

Komplikasi filter IVC termasuk trombosis lokal, kemiringan, migrasi, fraktur, dan ketidakmampuan untuk mengambil perangkat. Saat mempertimbangkan penempatan filter IVC, yang terbaik adalah mempertimbangkan komplikasi jangka pendek dan jangka panjang, karena perangkat yang dimaksudkan untuk dilepas dapat menjadi permanen. Untuk meningkatkan keselamatan pasien, institusi harus mengembangkan sistem yang memandu pemilihan pasien yang tepat untuk penempatan, pelacakan, dan penghapusan filter IVC.

Kapan Harus Merujuk?

- Adanya VTE iliofemoral besar, DVT ekstremitas atas yang tidak diprovokasi, trombosis IVC, trombosis vena portal, atau sindrom Budd-Chiari untuk pertimbangan trombolisis yang diarahkan oleh kateter.
- PE risiko tinggi untuk embolektomi mendesak atau terapi yang diarahkan dengan kateter.
- PE risiko menengah jika mempertimbangkan trombolisis.
- Riwayat HIT atau PTT memanjang ditambah gagal ginjal sebagai alternatif rejimen antikoagulan.
- Pertimbangan penempatan filter IVC.
- Gumpalan di lokasi yang tidak biasa (misalnya, ginjal, hati, atau vena serebral), atau secara bersamaan trombosis arteri dan vena, untuk menilai kemungkinan keadaan hiperkoagulasi.
- VTE berulang saat menerima antikoagulasi terapeutik.

Kapan Harus Rawat Inap?

- PE risiko menengah atau tinggi yang terdokumentasi atau dicurigai, PE risiko rendah dengan risiko tinggi

perdarahan, kandidat yang buruk untuk pengobatan rawat jalan.

- DVT dengan nyeri yang tidak terkontrol, risiko perdarahan tinggi, atau kekhawatiran tentang tindak lanjut meningkat.
- DVT iliofemoral besar untuk pertimbangan trombolisis.
- DVT akut dan kontraindikasi absolut terhadap antikoagulasi untuk penempatan filter IVC.
- Trombosis vena meskipun antikoagulasi terapeutik.
- Dugaan sindrom Paget-Schroetter (trombosis ekstremitas atas spontan yang berhubungan dengan sindrom outlet toraks).

Bikdeli B et al. Systematic review of efficacy and safety of retrievable inferior vena caval filters. *Thromb Res.* 2018 May;165:79–82. [PMID: 29579576]

Mismetti P et al; PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015 Apr 28;313(16):1627–35. [PMID: 25919526]

¹Yang penting, karena INR tidak distandarisasi untuk kelainan faktor V dan fibrinogen, INR harus digunakan hanya sebagai referensi antikoagulasi pada pasien yang menerima warfarin.