



Activaton of Coagulation Cascade in Acute Coronary Syndrome

Dini Paramita*

RSUD dr. Soedirman Kebumen

ARTICLE INFO

*Corresponding author
Email:
diniparamita@gmail.com

Address:
Jl. Lkr. Selatan, Kenteng, Muktisari, Kebumen,
Kebumen, Jawa Tengah

Manuscript submitted: Desember 28, 2022

Keywords: coagulation cascade; thrombus formation;
acute coronary syndrome

ABSTRACT

The acute coronary syndrome (ACS) arise from procoagulant changes in complex plaques, which trigger both platelet activation and coagulation pathways. These two pathways intersect at a number of points that form positive-feedback loops to sustain and accelerate thrombus formation. A key initiating event in the pathology of ACS is atheromatous plaque disruption, in which the exposure of thrombogenic material triggers simultaneous activation of primary and secondary hemostatic pathways. Platelets are activated on exposed subendothelial collagen and blood coagulation is triggered via exposure of tissue factor (TF). In the pathogenesis of the ACS, blood clotting activation has a crucial role. The coagulation processes are currently believed to be mostly cell surface-based, including three overlapping phases: initiation, when tissue factor-expressing cells and microparticles are exposed to plasma; amplification, whereby small amounts of thrombin induce platelet activation and aggregation, and promote activation of factors (F)V, FVIII and FXI on platelet surfaces; and propagation, in which the Xase (tenase) and prothrombinase complexes are formed, producing a burst of thrombin and the cleavage of fibrinogen to fibrin. Fibrin is an important contributor to thrombogenesis. This review discusses the activation of the coagulation cascade in thrombus formation in ACS.

INTISARI

Sindrom koroner akut (ACS) disebabkan perubahan prokoagulan pada plak kompleks, yang memicu aktivasi trombosit dan jalur koagulasi. Kedua jalur ini berpotongan di sejumlah titik yang membentuk loop umpan balik positif untuk mempertahankan dan mempercepat pembentukan trombus. Kunci utama dalam patologi ACS adalah terkisusnya plak atheromatous, yang mengakibatkan bahan yang bersifat trombogenik terpapar sehingga memicu aktivasi simultan jalur hemostatik primer dan sekunder. Trombosit teraktivasi pada kolagen subendotelial yang terpapar sedangkan pembekuan darah dipicu melalui paparan faktor jaringan (TF/*Tissue factor*). Pada patogenesis ACS, aktivasi pembekuan darah memiliki peran penting. Proses koagulasi saat ini diyakini sebagian besar merupakan *cell surface-based*, yang meliputi tiga fase yang tumpang tindih, yaitu: inisiasi, ketika sel yang mengekspresikan faktor jaringan dan mikropartikel terpapar plasma; amplifikasi, dimana sejumlah kecil trombin menginduksi aktivasi dan agregasi platelet, dan meningkatkan aktivasi faktor FV, FVIII dan FXI pada permukaan platelet; dan propagasi, di mana kompleks Xase (tenase) dan protrombinase terbentuk, menghasilkan ledakan trombin dan perubahan fibrinogen menjadi fibrin. Fibrin merupakan kontributor penting untuk proses trombogenesis. Makalah ini membahas aktivasi kaskade koagulasi dalam pembentukan trombus pada SKA.

Introduction

Pecahnya atau erosi plak aterosklerotik pada arteri koroner merupakan penyebab utama ACS (*Acute coronary syndrome*) yang mengakibatkan trombosit diaktifkan pada kolagen

subendotel yang terpapar dan koagulasi darah dipicu akibat terpaparnya faktor jaringan (TF/*Tissue Factor*). Jalur koagulasi yang diprakarsai TF dianggap memiliki peran sentral pada trombosis arteri. Pada ACS, pembentukan

trombin yang dipicu oleh TF setidaknya dua kali lebih cepat dan lebih luas daripada pada angina stabil¹.

Istilah sindrom koroner akut mengacu pada kelompok gejala klinis yang ditimbulkan oleh iskemia miokard akut dan mencakup spektrum klinis mulai dari angina tidak stabil (UA), infark miokard non elevasi segmen ST (NSTEMI) hingga infark miokard dengan elevasi segmen ST (STEMI). Diagnosis NSTEMI dapat ditegakkan ketika terjadi iskemia yang cukup berat untuk menyebabkan kerusakan miokard sehingga terjadi pelepasan biomarker nekrosis miokard ke dalam sirkulasi (*cardiac-specific troponins T* atau *I*, atau *muscle and brain fraction of creatine kinase* [CK] -MB)]. Sebaliknya, pasien dianggap telah mengalami UA jika tidak ada biomarker tersebut yang dapat dideteksi dalam aliran darah beberapa jam setelah onset awal nyeri dada iskemik². Pasien dengan nyeri dada persisten atau gejala lain yang menunjukkan iskemia miokard dan elevasi segmen ST pada setidaknya dua sadapan yang berdekatan, didiagnosa sebagai STEMI³.

Proses sentral yang mendasari terjadinya SKA adalah pembentukan trombus akibat plak yang ruptur atau terkikis, yang mengakibatkan oklusi pembuluh darah akut dan iskemia miokard dalam berbagai tingkatan⁴. Oklusi trombus parsial merupakan penyebab khas dari sindroma angina tidak stabil (UA) dan NSTEMI, keduanya dibedakan dari adanya nekrosis miokard. Jika trombus sepenuhnya menyumbat arteri koroner, hasilnya adalah iskemia yang lebih berat dan nekrosis yang lebih luas, yang bermanifestasi sebagai infark miokard dengan elevasi ST (STEMI)⁵.

Ruptur *fibrous cap* terjadi pada sekitar tiga perempat dari lesi penyebab ACS; mekanisme lain yang menjelaskan peristiwa tersebut yaitu erosi superfisial. Pada pasien dengan kematian jantung mendadak, studi patologis mengungkapkan bahwa lesi penyebab ACS berupa plak yang ruptur sebanyak 75% dan plak yang terkikis 25% kasus. Inti lipid dari plak yang ruptur sangat trombogenik⁶.

Discussion

Ketika pembuluh darah normal terluka, permukaan endotel menjadi rusak dan jaringan ikat yang bersifat trombogenik terpapar. Hemostasis primer adalah garis pertahanan pertama perdarahan. Proses ini dimulai dalam beberapa detik setelah cedera pembuluh darah dan diperantarai oleh trombosit yang bersirkulasi, yang akan melekat pada kolagen di subendotel vaskular dan beragregasi membentuk "sumbat trombosit". Sementara sumbat hemostatik primer terbentuk, paparan faktor jaringan subendotel memicu kaskade koagulasi plasma, yang memulai proses hemostasis sekunder. Protein koagulasi plasma yang terlibat dalam hemostasis sekunder secara berurutan diaktifkan di tempat cedera dan akhirnya membentuk bekuan fibrin (*fibrin clot*) oleh aksi trombin. *Fibrin clot* yang dihasilkan menstabilkan dan memperkuat sumbat trombosit (*platelet plug*)⁵.

Sistem hemostatik normal bertujuan meminimalkan kehilangan darah dari pembuluh darah yang cedera, tetapi terdapat sedikit perbedaan antara respons fisiologis ini dan proses patologis trombosis koroner yang dipicu oleh pecahnya plak aterosklerotik. Pada kondisi normal mekanisme antitrombotik endogen dapat mencegah

terbentuknya thrombus intravascular secara spontan, namun abnormalitas yang berhubungan dengan lesi aterosklerotik dapat mengalahkan mekanisme pertahanan ini sehingga mengakibatkan trombosis koroner dan oklusi pembuluh darah. Aterosklerosis berkontribusi pada pembentukan trombus melalui **ruptur plak**, yang menyebabkan elemen darah yang bersirkulasi terpapar zat trombogenik, dan **disfungsi endotel** dengan hilangnya sifat antitrombotik dan vasodilatasi protektif yang normal⁵.

Proses koagulasi menghasilkan pembentukan trombin, yang mengubah fibrinogen terlarut menjadi fibrin. Koagulasi terjadi melalui serangkaian langkah aktivasi bersama, di mana protease yang baru mengaktifkan prekursor enzim yang tidak aktif (zymogen), sebuah proses yang diulang dalam mode seperti kaskade. Kompleks enzim utama terdiri dari enzim yang bergantung pada vitamin K dan kofaktor non-enzim yang dirakit pada membran fosfolipid anionik yang tergantung kalsium⁷.

Setiap kompleks enzim mengaktifkan substrat yang menjadi komponen enzim dari kompleks berikutnya, sehingga stimulus kecil dapat menghasilkan respons yang kuat. Awalnya sejumlah kecil trombin yang dihasilkan mengaktifkan kofaktor non-enzim dan trombosit. Trombosit yang diaktifkan kemudian menyediakan permukaan anionik di mana kompleks koagulasi berkumpul untuk mendorong pembentukan trombin secara cepat. Tiga kompleks enzim dominan yang terlibat dalam pembentukan trombin adalah *extrinsic tenase* (dibentuk dari ikatan TF dengan factor VIIa), *intrinsic tenase* (dibentuk dari ikatan factor IXa dengan factor VIIIa), dan protrombinase yang dinamai berdasarkan substratnya yaitu faktor X dan prothrombin^{7,8}.

Dua jalur utama yang berperan dalam memicu kaskade pembekuan darah adalah *tissue factor pathway* (*extrinsic pathway*) dan *contact pathway* (*intrinsic pathway*)⁹. *Tissue factor pathway* dinamai berdasarkan protein yang memicunya yaitu protein membran integral permukaan sel yang dikenal sebagai faktor jaringan (TF/ *tissue factor*). Jalur ini sering disebut juga "jalur ekstrinsik", karena mengharuskan plasma melakukan kontak dengan sesuatu yang bersifat "ekstrinsik", yaitu TF, untuk memicunya. Jalur TF adalah mekanisme pemicu pembekuan darah yang berfungsi pada hemostasis normal, dan mungkin juga pada banyak jenis trombosis. Ketika sel-sel yang mengekspresikan TF terpapar darah, peristiwa ini segera memicu kaskade pembekuan⁹.

Jalur kontak/*contact pathway* yang memicu pembekuan darah juga disebut "jalur intrinsik", karena dapat dipicu tanpa menambahkan TF ke dalam darah atau plasma. Meskipun jalur ini tidak berkontribusi pada hemostasis normal, jalur ini diduga berperan dalam penyakit trombotik⁹.

Mayoritas faktor pembekuan adalah prekursor enzim proteolitik yang dikenal sebagai zimogen yang beredar dalam bentuk tidak aktif. Aktivasi setiap zimogen digambarkan dengan akhiran huruf "a" pada angka Romawi yang mengidentifikasi zimogen tersebut. Sebagian besar prokoagulan dan antikoagulan diproduksi oleh hati kecuali faktor III, IV dan VIII. Protein ini mengalami modifikasi pasca translasi (karboksilasi residu asam glutamat yang

tergantung vitamin K) yang memungkinkan protein-protein tersebut untuk mengikat kalsium dan kation divalen lainnya dan berpartisipasi dalam kaskade pembekuan. Defisiensi vitamin K atau pemberian antagonis vitamin K (warfarin) menyebabkan antikoagulasi¹⁰.

Protrombin adalah protein plasma yang dibentuk oleh hati (MW 68700). Ini adalah protein yang tidak stabil, membelah menjadi protein yang lebih kecil, salah satunya adalah trombin (MW33700). Trombin yang dihasilkan dari protrombin juga memiliki efek pro-inflamasi yang dihasilkan oleh aktivasi reseptor pengaktif protease yang ada pada monosit, limfosit, endotelium dan sel dendritik¹⁰.

Faktor Von Willebrand adalah glikoprotein yang ada dalam plasma darah dan diproduksi secara konstitutif sebagai vWf ultra-besar di endotelium, megakariosit, dan jaringan ikat subendotel. Faktor ini memediasi adhesi trombosit ke permukaan subendotel dan juga bertindak sebagai protein pembawa untuk aktivitas koagulan Faktor VIII dan disebut sebagai VIII: C¹⁰.

Faktor III atau TF adalah glikoprotein prokoagulan terikat membran (MW47-kDa) yang ada di jaringan subendotel dan fibroblas, dan tidak terpapar darah sampai terjadi kerusakan pada dinding pembuluh darah. Faktor ini merupakan inisiator utama koagulasi in vivo. TF terlokalisasi terutama pada tunika media dan tunika adventisia pembuluh darah dan dalam jumlah yang lebih kecil sebagai *circulating TF* pada monosit. TF dapat diaktifkan oleh cedera fisik (aktivasi TF dinding pembuluh darah), oleh cedera vaskular langsung atau cedera fungsional (aktivasi *circulating TF*), oleh hipoksia, sepsis, keganasan, peradangan, dll¹⁰.

Trombin (faktor IIa) merupakan protein terpenting dalam kaskade koagulasi. Aksi dari protease ini meliputi : (1) konversi fibrinogen menjadi fibrin; (2) konversi faktor VIII menjadi VIIIa, yang selanjutnya dapat membentuk kompleks aktif dengan faktor IXa; (3) konversi faktor XIII menjadi XIIIa, protein yang mengubah fibrin terlarut menjadi matriks ikatan silang yang tidak larut; dan (4) konversi faktor V menjadi Va, kofaktor penting untuk konversi protrombin menjadi trombin; (5) aktivasi trombosit yang menyebabkan pelepasan faktor V dari trombosit. Bila didapatkan thrombin dan kolagen, tingkat aktivasi trombosit menjadi lebih besar daripada yang dicapai dengan salah satu agonis saja¹².

Faktor-faktor pembekuan dapat diklasifikasi menjadi 3 kelompok¹⁰ yaitu :

Fibrinogen Family	Vitamin K dependent	Contact Family
Fibrinogen	Factor II	Factor XI
Factor V	Factor VII	Factor XII
Factor VIII	Factor IX	HMWK (High Molecular Weight Kinninogen)
Factor XIII	Factor X	Prekallikerin

Kofaktor koagulan bukan merupakan enzim, namun berupa protein yang memfasilitasi interaksi antara enzim aktif dengan protein substratnya. Kofaktor (kecuali fibrinogen) berikatan dengan permukaan fosfolipid dan membentuk bagian dari unit reseptor untuk enzim aktif dan substratnya.

Kecepatan aktivasi substrat akan meningkat drastis (1000-10.000 kali) dengan adanya kofaktor¹¹.

Interpretasi dari proses koagulasi yang dijelaskan oleh MacFarlane (*Mac Farlane cascade*) pada tahun 1964 telah digunakan selama bertahun-tahun untuk memahami masalah pembentukan trombus yang kompleks. Menurut MacFarlane ada 2 jalur yaitu jalur ekstrinsik, yang melibatkan faktor jaringan dan faktor VII, dan jalur intrinsik, di mana faktor XII, XI, IX, VIII, dan V berperan. Kedua jalur bertemu untuk mengaktifkan faktor X dan menyebabkan transformasi protrombin menjadi trombin dan, melalui aksi trombin, mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Peran trombosit dalam koagulasi dianggap independen. Selama 3 dekade berikutnya, banyak penelitian dilakukan, puncaknya publikasi yang diterbitkan oleh kelompok Houston dan North Carolina menggambarkan "kaskade baru" yang telah diterima secara internasional, seperti yang ditunjukkan dalam makalah yang diterbitkan oleh *Task Force of the European Society of Cardiology*¹⁴.

Dalam pandangan skema saat ini, koagulasi dapat dibagi menjadi fase : 1) fase inisiasi, secara klasik disebut sebagai jalur koagulasi ekstrinsik, yang ditandai dengan pembentukan sejumlah kecil faktor pro-koagulan aktif; 2) fase amplifikasi, di mana tingkat faktor koagulasi aktif meningkat; 3) fase propagasi, di mana faktor koagulasi aktif yang dihasilkan, seperti trombin, mengikat fosfolipid, terutama terdapat pada permukaan trombosit teraktivasi, dan 4) fase stabilisasi, di mana trombin juga memastikan kekuatan dan stabilitas bekuan yang terbentuk melalui aktivasi faktor XIII dan *trombin activable fibrinolysis inhibitor* (TAFI). Faktor XIII berperan pertama bertindak secara kovalen menghubungkan polimer fibrin, sehingga memberikan stabilitas pada fibrin yang tergabung dalam sumbat trombosit, sedangkan TAFI melindungi bekuan dari proses fibrinolisis¹⁵.

Model koagulasi in vivo saat ini menekankan pentingnya TF sebagai pemicu utama koagulasi, serta amplifikasi trombin yang cepat sebagai langkah penting dalam pembentukan bekuan yang stabil, dan saling keterkaitan antara faktor koagulasi dan elemen seluler. Konsep ini dibangun dari kaskade klasik melalui langkah-langkah berikut:

- a. Aktivasi faktor X dan faktor IX oleh kompleks *tissue factor* dan faktor VIIa (TF:FVIIa), sehingga menghubungkan jalur ekstrinsik dan intrinsik;¹⁶ menunjukkan bahwa jalur koagulasi intrinsik dan ekstrinsik terkait hampir sejak awal proses¹⁴
- b. Pola aktivasi bertahap dan *overlapping*, proses lengkap tidak terjadi secara terus menerus melainkan membutuhkan 3 fase yang meliputi fase inisiasi, fase amplifikasi dan fase propagasi;
- c. Keterlibatan elemen seluler yang aktif dan penting, yaitu trombosit teraktivasi, dalam dua fase terakhir, dimana keduanya menyediakan permukaan fosfolipid bermuatan negatif di mana reaksi dapat terjadi, dan juga menyediakan permukaan terlokalisir di dekat area kerusakan, di mana sebagian besar elemen yang diperlukan untuk koagulasi berada¹⁶. Trombosit dan trombin secara aktif terlibat dalam 2 fase terakhir¹⁴.

Fase Inisiasi

Kompleks faktor VII jaringan mengaktifkan faktor X, baik secara langsung maupun tidak langsung melalui faktor IX, dan mengubah protrombin menjadi trombin dalam jumlah kecil yang tidak cukup untuk menyelesaikan proses pembentukan fibrin.¹⁴ *Tissue factor* (TF) subendotel pada fibroblas (dan sel otot polos) terpapar oleh cedera vaskular dan berikatan dengan ligannya, yaitu FVII plasma. Setelah terikat pada TF, FVII otomatis aktif dan kompleks TF-FVII membentuk "tenase ekstrinsik", yang mengaktifkan FX pada fibroblas. Faktor Xa sendiri dapat mengaktifkan sejumlah kecil kofaktornya, faktor V, dan menghasilkan sedikit trombin. Kompleks TF-FVIIa juga dapat mengaktifkan FIX, tetapi FX adalah substrat yang utama pada kompleks in vitro. Tenase ekstrinsik dengan cepat dihambat oleh *tissue factor pathway inhibitor* dan hanya menghasilkan sejumlah kecil trombin¹⁷.

Durasi fase inisiasi bergantung pada konsentrasi TF:FVIIa dan inhibitor jalur faktor jaringan (TFPI), yang bertindak untuk menetralkan FXa dan TF:FVIIa, terutama dalam bentuk bebas di sirkulasi. Perbedaan utama fase inisiasi dengan fase- fase setelahnya adalah lokalisasi prosesnya terjadi pada sel yang mengekspresikan *tissue factor*, dan jumlah trombin yang dihasilkan sedikit (hitungan picomolar)¹⁶.

Fase Amplifikasi

Trombin yang telah terbentuk, bersama dengan kalsium dari darah dan fosfolipid asam yang berasal dari trombosit, secara aktif berperan dalam proses umpan balik positif untuk mengaktifkan faktor XI, IX, VIII, dan V, dan terutama untuk mempercepat aktivasi trombosit. Secara bersamaan, faktor-faktor tersebut ditarik melalui mekanisme kemotaksis ke permukaan trombosit, di mana terjadi aktivasi dan amplifikasi yang sangat cepat dan ekstensif¹⁴.

Pada fase amplifikasi, FIXa dengan kofaktor teraktivasinya, FVIIIa, membentuk kompleks faktor intrinsik tenase (FIXa:FVIIIa) ketika berkumpul di permukaan membran (secara optimal disediakan oleh trombosit, juga oleh mikropartikel, endotel teraktivasi dan sel lain) dengan adanya kalsium. Pembentukan kompleks tenase intrinsik sangat penting untuk tingkat amplifikasi proses pembekuan yang diperlukan pada hemostasis berkelanjutan, dengan meningkatkan produksi FXa (50-100 kali lebih besar daripada yang dihasilkan oleh tenase ekstrinsik TF:FVIIa) dan mempercepat produksi trombin. Reaksi yang efisien dari kompleks tenase (FIXa:FVIIIa) dan kompleks protrombinase (FXa:FVa) diperkuat oleh co-lokalisasi keduanya pada membran fosfolipid dengan adanya kalsium. Faktor-faktor yang diaktifkan ini membuat loop umpan balik positif, yang hasilnya adalah pembentukan trombin secara cepat dalam jumlah yang cukup untuk membentuk bekuan yang stabil. Trombin bekerja pada trombosit melalui interaksinya dengan reseptor trombosit GpIb, yang memungkinkan interaksi dengan komponen membran trombosit lainnya, seperti *protease-activated protein-1* (PAR-1), yang menyebabkan degranulasi α -granules dan ekspresi FVa membran, dan juga aktivasi reseptor GpIIb/IIIa. Hal ini berfungsi untuk meningkatkan agregasi trombosit, serta

memberikan permukaan fosfolipid bermuatan negatif. Trombin juga menghasilkan peningkatan jumlah FVIIIa, dengan membebaskan FVIII dari kompleksnya dengan faktor von Willebrand (FVIII:vWF), serta aktivasi faktor XI menjadi FXIa, yang berlokasi pada permukaan trombosit dan menyebabkan aktivasi lebih lanjut dari enzim jalur intrinsik. Trombosit yang terlibat kemungkinan besar merupakan awal sumbat hemostatik dan juga diaktifkan oleh kolagen lokal di lokasi cedera vaskular. Trombosit COAT ini (terstimulasi kolagen dan trombin) diperkirakan telah meningkatkan potensi pembentukan trombin, karena peningkatan kemampuan mengikat kompleks tenase dan protrombinase. Hal ini memungkinkan pembentukan sejumlah besar trombin secara efisien dalam fase amplifikasi dan propagasi. Kombinasi dari aktivitas ini berfungsi untuk meningkatkan jumlah trombin yang dihasilkan secara efisien¹⁶.

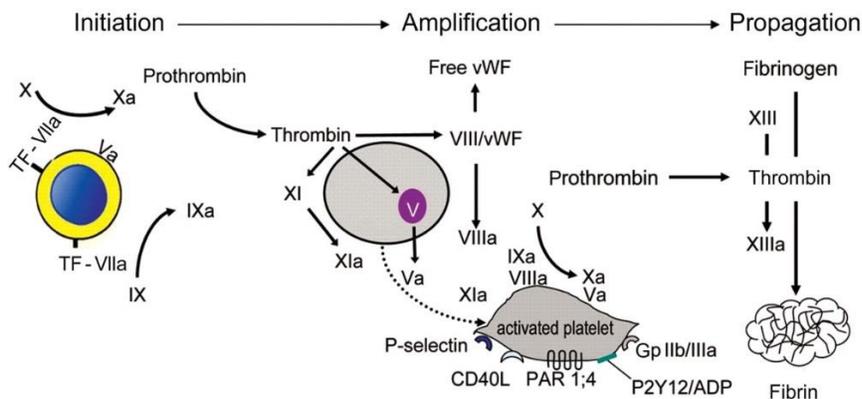
Fase Propagasi

Proses amplifikasi melalui mekanisme umpan balik yang melibatkan trombin dan trombosit dan aktivasi semua faktor ini memungkinkan sejumlah besar faktor X diaktifkan dan membentuk kompleks protrombinase untuk mengubah protrombin menjadi trombin dan, melalui aksi trombin, fibrinogen menjadi fibrin. Proses propagasi ini, yang terjadi pada permukaan trombosit, mempercepat dan menyebabkan pembentukan trombin dan fibrin dalam jumlah besar yang eksplosif¹⁴. Pada fase propagasi, permukaan fosfolipid trombosit teraktivasi bertindak sebagai kofaktor untuk aktivasi kompleks FVIIIa-FIXa (disebut 'Xase') dan kompleks FVa-FXa ('protrombinase'), yang mempercepat pembentukan FXa dan trombin. Selain itu, FXIa yang terikat pada permukaan trombosit mengaktifkan FIX untuk membentuk lebih banyak Xase. FXa bergabung secara cepat dengan FVa pada permukaan trombosit, menghasilkan ledakan trombin/*thrombin burst*, yang pada akhirnya menyebabkan pemecahan sebagian besar fibrinogen menjadi fibrin. Fibrin terlarut akhirnya distabilkan oleh FXIIIa, yang diaktifkan oleh trombin, untuk membentuk *fibrin network*, yaitu trombus¹⁸.

Meskipun *tissue factor* memiliki peran penting dalam memulai koagulasi darah, aktivasi lebih lanjut dari faktor koagulasi X melalui pembentukan kompleks antara *tissue factor* dan faktor VIIa (FVIIa) tidak cukup untuk mendukung dan mempertahankan langkah pembekuan darah berikutnya. Langkah ini bertepatan dengan apa yang disebut ledakan trombin dan melibatkan semua faktor koagulasi dari jalur intrinsik. Rendahnya jumlah trombin yang dihasilkan oleh jalur ekstrinsik (<2%), secara efisien diimbangi oleh konsentrasi trombin yang jauh lebih tinggi yang dihasilkan *thrombin burst*¹⁹. *Thrombin burst* sangat penting untuk membentuk ikatan silang fibrin dari fibrinogen, dengan memecah fibrinogen menjadi fibrin terlarut, mengaktifkan faktor XIII, yang berikatan silang dengan fibrin terlarut, dan secara bersamaan menghambat fibrinolisis (dengan mengaktifkan karboksipeptidase B2 atau disebut juga *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor/TAFI* yang berkontribusi pada penurunan regulasi fibrinolisis plasma dengan melemahkan degradasi fibrin yang diperantarai plasmin). Pelepasan polifosfat mendorong pembentukan

bekuan padat yang tahan terhadap fibrinolisis. Trombosit juga melepaskan fibrinogen dari simpanan intraseluler, serta faktor XIII. Fibrin yang terbentuk saling berinterkalasi dan berikatan dengan sumbat trombosit membentuk bekuan

fibrin yang stabil^{17,19}. Kalsium sangat penting untuk semua aspek pembentukan fibrin dan memungkinkan faktor koagulasi untuk mengikat membran.



Gambar 1. Skema koagulasi menurut konsep terkini¹⁸.

Disrupsi plak mengawali pembentukan trombus arteri. Studi patologis pada kematian mendadak akibat penyakit jantung koroner mengidentifikasi dua jenis gangguan plak: ruptur dan erosi¹². Ruptur plak adalah penyebab paling umum dari kejadian sindrom koroner akut. Hal ini ditandai dengan rusaknya fibrous cap yang tipis, yang mengakibatkan inti nekrotik trombogenik mengalami kontak dengan darah yang bersirkulasi. Gambaran histologis dari plak yang rentan pecah meliputi inti nekrotik yang besar, lapisan fibrosa yang tipis (<65 µm), mengandung banyak sel inflamasi (makrofag, limfosit T), remodeling vaskular positif, didapatkan peningkatan neovaskularisasi dan kadang-kadang sel otot polos (SMC/smooth muscle cell)²⁰. Erosi plak ditandai dengan cedera yang relatif dangkal pada plak, didapatkan pada 22- 44% pasien dengan trombus koroner yang fatal. Plak tersebut kaya SMC dan matriks proteoglikan yang mengandung banyak versikan dan hyaluronan, sedangkan inti nekrotiknya kecil atau tidak ada dan sedikit sel inflamasi²⁰.

Trombus arteri umumnya dianggap terutama tersusun dari trombosit yang mengalami agregasi. Namun, hasil pemeriksaan patologi mengungkapkan bahwa trombus yang terbentuk akibat plak yang pecah tidak hanya terdiri dari agregat trombosit, tetapi juga sejumlah besar fibrin. Selain itu, proporsi fibrin dan trombosit berbeda pada trombus koroner akibat ruptur plak dan erosi plak, dimana ruptur plak lebih kaya akan fibrin dibandingkan trombosit, sedangkan erosi plak lebih kaya trombosit. Gambaran patologis ini menunjukkan bahwa kaskade koagulasi juga diaktifkan pada disrupsi plak, dan mekanisme trombogenik berbeda antara ruptur plak dan erosi plak. Temuan di atas dapat menjelaskan mengapa kemampuan terapi antiplatelet untuk mencegah kejadian kardiovaskular bervariasi dan menunjukkan bahwa kombinasi antiplatelet dengan terapi antikoagulasi akan lebih menguntungkan, meskipun risiko perdarahan akan meningkat²⁰.

Oklusi sementara atau parsial yang terjadi pada UA dan NSTEMI pada umumnya merupakan hasil dari pembentukan

trombus mural yang sebagian besar terdiri dari trombosit dan sedikit fibrin. Sebaliknya, infark miokard dengan elevasi ST (STEMI) biasanya terjadi ketika trombus kaya fibrin menyumbat arteri koroner secara total, yang seringkali menyebabkan nekrosis miokard luas. Namun, bukti menunjukkan bahwa bahkan dalam presentasi ACS yang "lebih ringan" (misalnya UA), fibrin dapat membentuk komponen utama bekuan. Evaluasi angioskopik trombus arteri koroner pada pasien dengan ACS memperlihatkan hampir sepertiga pasien dengan UA memiliki trombi kaya fibrin.⁶

Conclusions

Proses sentral yang mendasari ACS adalah terbentuknya trombus akibat plak yang pecah atau terkikis, menyebabkan berbagai tingkat oklusi pembuluh darah akut dan iskemia miokard. Aktivasi dari jalur koagulasi berperan penting dalam terbentuknya trombus. Berdasarkan konsep terkini kaskade koagulasi dibagi menjadi 3 fase yaitu inisiasi, amplifikasi dan propagasi. Thrombin yang terbentuk dari proses ini akan mengaktifkan fibrinogen menjadi fibrin, fibrin distabilkan oleh FXIIIa yang diaktifkan oleh thrombin, menjadi fibrin solid yang berperan dalam menstabilkan dan memperkuat platelet plug sehingga terbentuk thrombus yang stabil.

References

- Undas A, Ziedins K, Mann K. Mechanisms of thrombosis in ACS: The role of the plasma coagulation pathway. *Acute Coron Syndr.* 2009 Jan 1;9:134–40.
- Kumar A, Cannon CP. *Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management, Part I.* *Mayo Clin Proc [Internet].* 2009 Oct [cited 2022 Sep 16];84(10):917–38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2755812/>
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in

- patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Jan 7 [cited 2022 Sep 16];39(2):119–77. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
4. Onwordi EN, Gamal A, Zaman A. Anticoagulant Therapy for Acute Coronary Syndromes. *Interv Cardiol Rev* [Internet]. 2018 May;13(2):87–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5980649/>
 5. Lilly LS. Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty. Fifth. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
 6. White H. Targeting Therapy to the Fibrin-Mediated Pathophysiology of Acute Coronary Syndrome. *Clin Appl Thromb* [Internet]. 2014 Jul 1;20(5):516–23. Available from: <https://doi.org/10.1177/1076029612472551>
 7. Fredenburgh JC, Weitz JI. Overview of Hemostasis and Thrombosis. In: *Hematology* [Internet]. Elsevier; 2018. p. 1831–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323357623001220>
 8. Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I) Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost*. 2013 Feb 28;109:569–79.
 9. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol* [Internet]. 2015;50(4):326–36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4826570/>
 10. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 13];58(5):515–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260295/>
 11. Brandt JT. Current Concepts of Coagulation: *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 1985 Mar;28(1):3–14. Available from: <http://journals.lww.com/00003081-198528010-00002>
 12. Selwyn AP. Prothrombotic and antithrombotic pathways in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* [Internet]. 2003 Jun;91(12):3–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914903004284>
 13. Severinsen M. Risk factors for venous thromboembolism: Smoking, anthropometry, and genetic susceptibility. 2022 Oct 3;
 14. Pérez-Gómez F, Bover R. The New Coagulation Cascade and Its Possible Influence on the Delicate Balance Between Thrombosis and Hemorrhage. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* [Internet]. 2007 Dec 1 ;60(12):1217–9. Available from: <http://www.revespcardiol.org/en-the-new-coagulation-cascade-its-articulo-13114167>
 15. G C, S F. The Two Faces of Thrombosis: Coagulation Cascade and Platelet Aggregation. Are Platelets the Main Therapeutic Target? *J Thromb Circ Open Access* [Internet]. 2017;03(01). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/the-two-faces-of-thrombosis-coagulation-cascade-and-platelet-aggregation-are-platelets-the-main-therapeutic-target.php?aid=85124>
 16. Adams RLC, Bird RJ. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: Relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrology* [Internet]. 2009 Aug 1;14(5):462–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1797.2009.01128.x>
 17. Coagulation cascade: Secondary hemostasis – *eClinpath* [Internet]. Available from: <https://eclinpath.com/hemostasis/physiology/secondary-hemostasis/coagulation-cascade-new-model-3/>
 18. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Agnelli G, Bachmann F, Baigent C, et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Apr 1 ;28(7):880–913. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl492>
 19. Lippi G, Franchini M, Targher G. Arterial thrombus formation in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2011 Sep ;8(9):502–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2011.91>
 20. Asada Y, Yamashita A, Sato Y, Hatakeyama K. Pathophysiology of atherothrombosis: Mechanisms of thrombus formation on disrupted atherosclerotic plaques. *Pathol Int* [Internet]. 2020;70(6):309–22.