

Peran Platelet-Selectin sebagai *Marker* Agregasi Trombosit pada Trombosis Sinus Venosus Serebral

Lisda Amalia

Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran–RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Trombosis sinus venosus serebral (TSVS) merupakan penyakit akibat oklusi struktur vena intrakranial, termasuk sinus serebral, vena korteks, dan bagian proksimal vena jugularis. Keterlambatan diagnosis dan terapi dapat mengakibatkan terjadinya komplikasi seperti infark berdarah bahkan kematian. Trombosis yang menyebabkan TSVS adalah proses pembentukan bekuan darah dalam pembuluh darah. Trombosis terjadi jika keseimbangan antara faktor trombogenik dan mekanisme protektif trombogenesis terganggu. Kelainan fungsi trombosit pada kasus TSVS dapat berupa gangguan fungsi adhesi, gangguan reaksi pelepasan atau sekresi, dan gangguan fungsi agregasi. Disfungsi dan gangguan struktur endotel akibat inflamasi menyebabkan adhesi trombosit sehingga trombosit saling melekat dengan kolagen pada sel endotel. Proses adhesi dan sekresi granul trombosit dapat diprediksi dengan pemeriksaan Platelet-selectin (P-selectin) merupakan protein transmembran tipe 1 pada granul trombosit dan granul megakariosit serta berperan dalam memediasi interaksi antara leukosit dengan ligan yang membantu proses adhesi leukosit dan trombosit sehingga dapat dijadikan prediktor trombosis pada pasien dengan TSVS.

Kata kunci: P-selectin, TSVS, agregasi trombosit, protrombotik

JNI 2022; 11 (3):206–15

The Role Of Platelet-Selectin As Thrombocyte Agregation Marker On Cerebral Venous Sinuses Thrombosis

Abstract

Cerebral sinus venosus thrombosis (CVST) is a disease caused by occlusion of intracranial venous structures, including the cerebral sinuses, cortical veins, and the proximal jugular vein. Delay in diagnosis and therapy can lead to complications such as bleeding infarction and even death. Thrombosis that causes CVST is the process of forming a blood clot in a blood vessel. Thrombosis occurs when the balance between thrombogenic factors and the protective mechanisms of thrombogenesis is disturbed. Platelet function abnormalities in CVST cases can be in the form of impaired adhesion function, impaired release or secretion reactions, and impaired aggregation function. Dysfunction and disruption of endothelial structure due to inflammation causes platelet adhesion so that platelets stick together with collagen in endothelial cells. Platelet-selectin (P-selectin) is a type 1 transmembrane protein in platelet granules and megakaryocytes and plays a role in mediating interactions between leukocytes and ligands that help the adhesion process of leukocytes and platelets so that they can be used as predictors of thrombosis in patients with CVST.

Key words: P-selectin, CVST, platelet aggregation, prothrombotic

JNI 2022; 11 (3):206–15

I. Pendahuluan

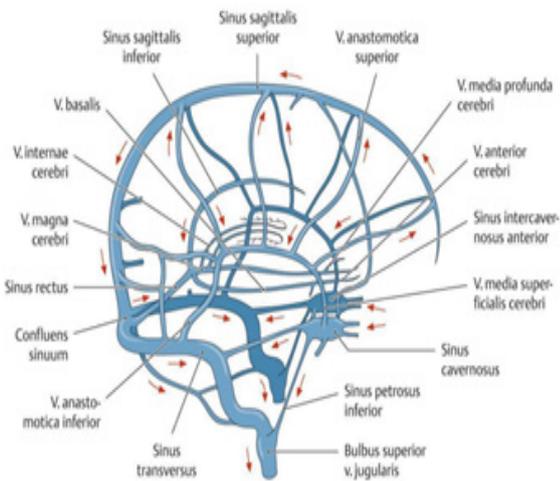
Trombosis sinus venosus serebral (TSVS) merupakan penyakit yang disebabkan oleh pembentukan trombus (bekuan darah) pada pembuluh darah vena di otak.¹ Kasus TSVS di dunia diperkirakan terjadi pada 3–4 orang per 1 juta penduduk per tahun. Penderita TSVS lebih banyak terutama pada dewasa muda daripada usia lanjut. Penyakit ini lebih umum terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 2,9:1. Gangguan hormon saat kehamilan, masa nifas, penggunaan kontrasepsi hormonal adalah faktor-faktor yang meningkatkan risiko TSVS pada wanita.² Gangguan aliran darah akibat sumbatan sistem vena akan menyebabkan peningkatan tekanan pada jaringan otak, karena sistem vena mengalami sumbatan pada daerah sinus dural. Peningkatan tekanan pada jaringan otak akan menyebabkan edema otak di sekitar wilayah sumbatan sistem vena tersebut. Selanjutnya kapiler dan arteriol akan pecah dan mengakibatkan perdarahan otak, apabila tekanan meningkat semakin tinggi, perdarahan tersebut dapat menyebar ke ruang subarachnoid terdekat yang menyebabkan penurunan kesadaran hingga kematian.³

Penyakit TSVS adalah penyakit serebrovaskular yang jarang terjadi, dengan gejala klinis dan gambaran radiologis yang bervariasi serta sulit untuk didiagnosis. Keterlambatan diagnosis TSVS menyebabkan komplikasi yang berat, antara lain infark cerebral, perdarahan parenkim otak, herniasi batang otak, hingga kematian.¹ Virchow mengungkapkan suatu triad yang merupakan dasar pembentukan trombus. *Triad Virchow* ini terdiri dari gangguan aliran darah yang mengakibatkan stasis, gangguan keseimbangan prokoagulan dan antikoagulan yang menyebabkan aktivasi faktor koagulasi, dan gangguan pada dinding pembuluh darah (endotel) yang menyebabkan hiperkoagulasi.¹⁻³ Trombosis terjadi jika keseimbangan antara faktor trombogenik dan mekanisme protektif trombogenesis terganggu. Faktor trombogenik diantaranya adalah aktivasi trombosit atau interaksinya dengan faktor koagulasi serta anti koagulan alami. Mekanisme protektif trombogenesis adalah saat gangguan

endotel memstimulus trombosit untuk beragregasi serta mendorong terjadinya perubahan faktor koagulasi.⁴ Trombus atau bekuan darah dapat terbentuk pada vena, arteri, jantung, atau mikrosirkulasi. Trombus vena terutama terjadi pada daerah stasis dan terdiri dari trombosit dan komponen darah lainnya.⁴ Salah satu penyakit yang disebabkan oleh trombosis vena adalah TSVS. Trombus dapat diakibatkan defisiensi antitrombin III, defisiensi protein C dan S, adanya faktor V Leiden yang menyebabkan resistensi aktivasi protein C, cedera langsung pada sinus serebral, meningitis, dan gangguan protrombotik lainnya seperti agregasi trombosit. Hiperagregasi trombosit dapat menyebabkan TSVS sekitar 22–25%.⁵ Trombosis pada TSVS secara garis besar disebabkan gangguan fungsi trombosit dan faktor koagulasi. Kelainan fungsi trombosit pada kasus TSVS dapat berupa gangguan fungsi adhesi, gangguan reaksi pelepasan atau sekresi, dan gangguan fungsi agregasi. Disfungsi dan gangguan struktur endotel akibat inflamasi menyebabkan adhesi trombosit sehingga trombosit saling melekat dengan kolagen pada sel endotel. Selanjutnya akan terjadi reaksi pelepasan granula trombosit seperti adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), norepinefrin, dan lain-lain untuk memperkuat agregat trombosit yang saling menempel dengan kolagen. Proses akhir pada proses trombosis tersebut adalah agregasi trombosit.^{6,7} Proses adhesi dan sekresi granula trombosit dapat diprediksi dengan pemeriksaan *P-selectin* (*P-selectin*).

Patogenesis Trombosis Sinus Venosus Serebral

Sirkulasi vena serebral bermula dari area kapiler. Darah dari otak dialirkan melalui *venule*, kemudian akan meninggalkan otak melalui vena eksterna dan interna, lalu masuk ke dalam sinus. Darah yang berasal dari sinus akan mengalir ke vena jugularis interna, vena subklavia, vena brahiosefalika dan selanjutnya masuk ke vena cava superior.^{8,9,13-16} Sirkulasi vena dan sinus venosus intrakranial tercantum pada Gambar 1 berikut. Patogenesis pada pasien dengan oklusi vena sangat berbeda dari penyakit oklusif arteri. Ketika sistem vena tersumbat, maka drainase darah terganggu, menyebabkan tekanan meningkat di

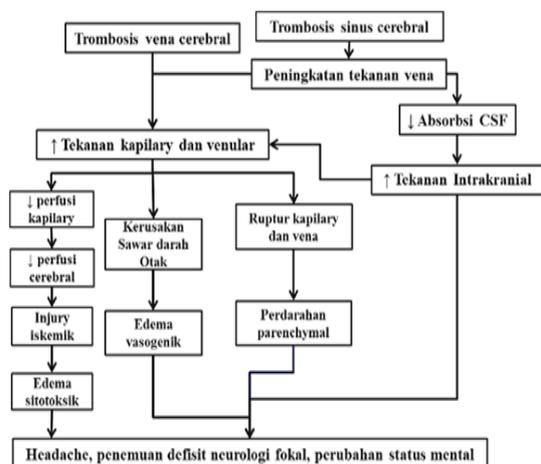


Gambar 1. Sirkulasi Vena dan Sinus Venosus Intrakranial²

jaringan otak akibat sistem vena yang tersumbat pada sinus dural. Tekanan yang meningkat, akan menyebabkan edema otak di wilayah yang terlibat. Jika tekanan jaringan meningkat tinggi, maka kapiler dan arteriol pecah dan terjadi perdarahan otak. Perdarahan dapat menyebar ke ruang subarachnoid terdekat.^{14,15} Perfusi jaringan otak harus dipertahankan secara adekuat, sehingga tekanan darah di arteri harus melebihi tekanan di jaringan agar dapat mengalirkan darah ke pembuluh darah vena. Saat tekanan vena dan tekanan intrakranial meningkat, maka perfusi arteri menjadi tidak memadai, sehingga dapat terjadi infark otak (arteri) yang sebenarnya. Istilah "infark vena" sangat berbeda dengan infark arteri. Pada infark vena, edema otak yang terjadi berpotensi reversibel, sedangkan infark arteri bersifat irreversibel. Hal ini karena kapasitas pembuluh darah vena di otak memiliki sistem drainase kolateral, sehingga memungkinkan pemulihan infark pada pasien TSVS.^{17,18} Obstruksi pada struktur vena menyebabkan peningkatan tekanan vena, penurunan tekanan perfusi kapiler, dan peningkatan volume darah otak. Mekanisme dilatasi vena serebral dan sistem kolateral vena pada fase awal TSVS masih dapat dikompensasi dengan perubahan tekanan namun peningkatan tekanan vena makin lama tidak dapat dikompensasi. Hal ini mengakibatkan penurunan perfusi kapiler yang selanjutnya menyebabkan gangguan sawar darah otak dan edema vasogenik akibat adanya kebocoran plasma darah ke jaringan

interstitial. Edema serebri yang bersifat lokal dan perdarahan vena dapat terjadi akibat rupturnya kapiler atau pembuluh vena ketika tekanan intravena terus bertambah.^{16,19} Peningkatan tekanan intravena dapat menyebabkan peningkatan tekanan tinggi intrakranial (TTIK) dan penurunan tekanan perfusi serebral sehingga terjadi penurunan *cerebral blood flow* (CBF). Pasien TSVS akan mengalami kegagalan pompa Na⁺/K⁺ ATPase sehingga air masuk ke dalam sel dan menyebabkan edema sitotoksik. Efek lainnya dari TSVS adalah gangguan absorpsi cairan serebrospinal. Absorpsi yang normal terjadi pada granulasi arachnoid, yang kemudian dialirkan ke sinus sagital. Trombosis pada sinus dural menyebabkan peningkatan tekanan vena, gangguan penyerapan cairan serebrospinal dan peningkatan tekanan intrakranial. Peningkatan tekanan intrakranial lebih sering pada sinus sagital superior.^{11,12} Patogenesis TSVS dapat disimpulkan pada Gambar 2 berikut.

Trombosis pada TSVS karena pembentukan bekuan darah dalam pembuluh darah vena serebral. Trombus atau bekuan darah dapat terbentuk pada vena, arteri, jantung, atau mikrosirkulasi dan menimbulkan komplikasi karena mengakibatkan obstruksi atau emboli.^{10,11} Trombus adalah bekuan abnormal dalam pembuluh dengan atau tanpa ada kebocoran. Trombus terbagi menjadi 3 macam yaitu trombus merah (trombus koagulasi), trombus putih



Gambar 2. Patogenesis Trombosis Sinus Venosus Serebral¹⁶

(trombus aglutinasi), dan trombus campuran. Trombus merah mengandung trombosit dan leukosit yang tersebar merata dalam suatu masa yang terdiri dari eritrosit dan fibrin, sering terdapat pada vena. Trombus putih terdiri dari fibrin dan lapisan trombosit, leukosit dengan sedikit eritrosit, biasanya terdapat dalam arteri. Bentuk yang paling sering adalah trombus campuran dari trombus merah dan trombus putih.⁴⁻⁶ Dalam pada keadaan normal, darah berbentuk cair tetapi akan terbentuk bekuan jika trombosit teraktivasi atau terpapar dengan suatu permukaan. *Virchow* mengungkapkan suatu *triad* yang merupakan dasar pembentukan trombus. Hal ini dikenal sebagai *Triad Virchow*. *Triad Virchow* ini terdiri dari gangguan aliran darah yang mengakibatkan stasis, gangguan keseimbangan prokoagulan dan antikoagulan yang menyebabkan aktivasi faktor koagulasi, dan gangguan pada dinding pembuluh darah (endotel) yang menyebabkan hiperkoagulasi.⁴⁻⁶ Trombosis terjadi jika keseimbangan antara faktor trombogenik dan mekanisme protektif trombogenik terganggu. Faktor trombogenik meliputi gangguan sel endotel, paparan subendotel akibat hilangnya sel endotel, aktivasi trombosit atau interaksinya dengan kolagen subendotel atau faktor von Willebrand, aktivasi koagulasi, gangguan sistem fibrinolisis, dan statis.

Mekanisme protektif trombogenik terdiri dari faktor antitrombin III yang dilepaskan oleh sel endotel yang utuh, netralisasi faktor pembekuan aktif oleh komponen sel endotel, hambatan faktor pembekuan aktif oleh inhibitor koagulasi, penguraian faktor pembekuan oleh enzim protease, pengenceran faktor pembekuan aktif dan agregat trombosit oleh aliran darah, dan proses trombolisis oleh sistem fibrinolisis. Trombosis secara garis besar akibat gangguan fungsi trombosit dan faktor koagulasi.⁴⁻⁶ Trombus terdiri dari fibrin, eritrosit, leukosit, dan trombosit. Trombus arteri terjadi karena aliran darah yang cepat akibat tekanan dari pompa jantung. Trombus arteri ini terdiri dari trombosit yang diikat oleh fibrin tipis. Trombus vena terutama terbentuk di daerah stasis dengan aliran darah yang lebih lambat dan terdiri dari eritrosit, fibrin dalam jumlah yang besar, serta trombosit. Salah satu penyakit yang

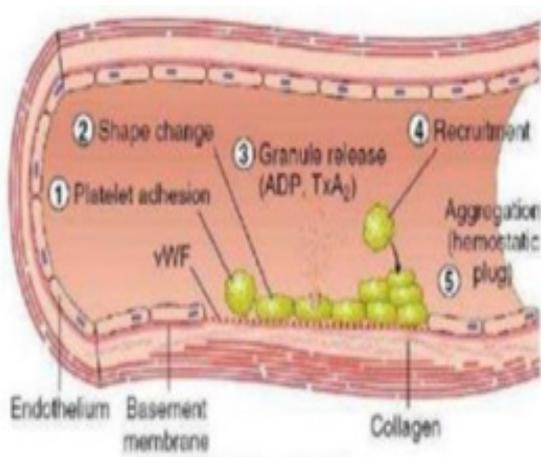
disebabkan oleh trombosis vena adalah TSVS.⁴⁻⁶

Hemostasis

Hemostasis memiliki pengertian bahwa darah tetap berada dalam sistem pembuluh darah. Komponen dalam mekanisme hemostasis yaitu trombosit, endotel vaskuler, faktor protein plasma prokoagulan, protein antikoagulan natural, protein fibrinolitik, dan protein antifibrinolitik. Semua komponen ini harus tersedia dalam jumlah cukup dengan fungsi yang baik serta tempat yang tepat untuk dapat menjalankan mekanisme hemostasis dengan baik. Interaksi komponen yang dapat memacu terjadinya trombosis disebut sebagai sifat protrombotik. Interaksi antar komponen yang menghambat proses trombosis yang berlebihan disebut sebagai sifat antitrombotik. Faal hemostasis dapat berjalan normal jika terdapat keseimbangan antara faktor protrombotik dan faktor antitrombotik.⁶⁻⁸

Hemostasis ini diperankan oleh spasme pembuluh darah, adhesi, agregasi trombosit dan keterlibatan aktif faktor koagulasi. Komponen-komponen tersebut berusaha menjaga agar darah tetap cair dan tetap berada dalam sistem pembuluh darah serta membentuk trombus sementara atau trombus hemostatik pada dinding pembuluh darah yang mengalami kerusakan (*vascular injury*).^{6,7} Hemostasis dan trombosis terdiri dari 3 fase yaitu terbentuknya agregasi trombosit, pembentukan jaring-jaring fibrin, dan pelarutan parsial atau total agregat oleh plasmin. Proses pembentukan agregasi trombosit awal bersifat sementara pada tempat luka. Trombosit akan mengikat kolagen pada tempat luka pembuluh darah dan diaktifkan oleh trombin yang terbentuk dalam kaskade peristiwa koagulasi pada tempat yang sama. Trombosit dapat pula berikatan dengan ADP yang dilepaskan trombosit aktif lainnya. Trombosit akan berubah bentuk, kemudian melakukan proses agregasi dengan adanya fibrinogen untuk membentuk sumbat hemostatik ataupun trombus. Pembentukan jaring atau benang-benang fibrin yang terikat dengan agregat trombosit membentuk sumbatan hemostatik atau trombus yang lebih kuat dan lebih stabil. Pelarutan parsial atau total agregat hemostatik atau trombus oleh plasmin merupakan fase akhir dari

hemostasis.^{18,20} Hemostasis terdiri dari hemostasis primer, hemostasis sekunder dan hemostasis tersier. Hemostasis primer terdiri dari komponen pembuluh darah dan trombosit. Hemostasis primer yang pertama kali terlibat dalam proses penghentian darah bila terjadi perdarahan. Proses ini diawali dengan vasokonstriksi pembuluh darah dan pembentukan plak trombosit yang menutup luka dan menghentikan perdarahan. Hemostasis sekunder terdiri dari faktor koagulasi dan anti koagulasi. Akhir dari mekanisme hemostasis sekunder adalah terbentuknya benang fibrin. Hemostasis tertier adalah mekanisme hemostasis lanjutan yang diperankan oleh darah. Bekuan atau hemostatic plug yang sudah terbentuk akan dihancurkan dalam sistem fibrinolisis. Hemostasis tersier ini bertujuan untuk mengontrol agar aktivitas koagulasi tidak berlebihan.²⁰ Hemostasis primer berperan pada saat terjadi luka atau gangguan pada endotel. Trombosit akan segera melakukan fungsinya dengan melakukan adhesi. Selanjutnya trombosit akan menempel pada bagian luka yang terbuka yaitu pada serat kolagen. Trombosit kemudian menjadi aktif dan mengeluarkan isi granula. Granula trombosit akan menarik trombosit-trombosit lain untuk melakukan agregasi sehingga trombosit berkumpul mengerumuni bagian yang terluka.⁶ Trombosit-trombosit ini akan menggumpal serta menyumbat dan menutupi luka.²⁰ Proses yang terjadi pada hemostasis primer ditunjukkan Gambar 3 berikut.



Gambar 3. Hemostasis Primer¹

Trombosit mensekresikan granula α dan dense granules endogen, serotonin, katekolamin serta ekspresi reseptor GPIIb-IIIa setelah terjadi adhesi yang pada akhirnya menimbulkan agregasi trombosit. Pada tahap akhir terjadi proses pembentukan sumbat trombosit yang melibatkan fibrinogen dan *Von Willebrand factor* yang disebut agregasi trombosit.^{9,10} *Light Transmission Aggregometry* merupakan metode yang digunakan pada pemeriksaan agregasi trombosit. Metode ini merupakan gold standard pemeriksaan fungsi trombosit.¹¹ Agregasi trombosit merupakan pembentukan ikatan silang trombosit melalui reseptor GPIIb/IIIa aktif dengan jembatan fibrinogen. Trombosit dalam keadaan tidak aktif memiliki sekitar 50–80.000 reseptor GPIIb/IIIa yang tidak mengikat fibrinogen, VWF, atau ligan lainnya. Stimulasi trombosit oleh ADP misalnya akan menyebabkan peningkatan molekul GPIIb/IIIa. Kondisi ini memungkinkan terjadi ikatan silang trombosit dengan jembatan fibrinogen yang reversibel.^{1,2} Proses ini akan menyebabkan umpan balik positif yaitu terjadinya pengaktifan fosfolipase A₂ (PLA₂) sitosol yang kemudian mengubah fosfolipid trombosit menjadi asam arakidonat. Asam arakidonat kemudian diubah oleh enzim cyclooxygenase 1 (Cox-1) menjadi prostaglandin G₂ (PGG₂) yang selanjutnya akan diubah menjadi prostaglandin H₂ (PGH₂) oleh enzim peroksidase. Selanjutnya PGH₂ akan diubah oleh enzim tromboksan sintase menjadi tromboksan A₂ (TXA₂). Tromboksan A₂ merupakan suatu agregator poten trombosit yang akan memperkuat agregasi trombosit sehingga membentuk agregat yang lebih stabil (ireversibel). Tromboksan A₂ bekerja pada reseptor permukaan dan mengaktifkan fosfolipase C yang menyebabkan pembentukan inositol triphosphat yang menyebabkan peningkatan kalsium intraseluler. Kalsium mengubah reseptor GPIIb/IIIa inaktif pada membran trombosit menjadi berafinitas tinggi terhadap fibrinogen yang membentuk ikatan silang antar trombosit dan menyebabkan agregasi.^{11,12}

Trombosis

Pemeriksaan kelainan trombosit dapat dilihat dari jumlah, fungsi, dan dasar kelainan.

Kelainan fungsi trombosit seperti hiperagregasi disebabkan gangguan fungsi adhesi, gangguan reaksi pelepasan, dan gangguan fungsi agregasi. Gangguan fungsi adhesi dapat diperiksa dengan ekspresi *cluster of differentiation 62* platelet (CD62P) atau *P-selectin* (*P-selectin*), pengikatan *procaspase activating compound 1* (PAC-1), fibrinogen atau annexin V. Gangguan reaksi pelepasan granul-granul trombosit dan senyawa lainnya dapat diperiksa dengan β -tromboglobulin, faktor trombosit 4 atau CD62P/*P-selectin*. Selanjutnya fungsi trombosit diukur dengan pembentukan prokoagulan mikrovesikel membranosa, agregasi trombosit, pembentukan konjugat trombosit-leukosit, dan perubahan volume platelet.⁸ Beta-tromboglobulin adalah protein yang disimpan dalam butiran alfa trombosit dan dilepaskan dalam jumlah besar setelah aktivasi trombosit. Beta-tromboglobulin merupakan jenis ligan Kemokin (motif C-X-C).

Marker ini adalah chemoattractant yang kuat untuk fibroblas dan lemah untuk neutrofil. Beta-tromboglobulin adalah stimulator mitogenesis, sintesis matriks ekstraseluler, metabolisme glukosa, dan sintesis aktivator plasminogen dalam fibroblas manusia. Marker ini juga mempengaruhi pematangan megakariosit, dan dengan demikian membantu dalam mengatur produksi trombosit. Tingkat beta-thromboglobulin digunakan untuk mengindeks aktivasi platelet. Marker ini diukur dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dalam plasma darah atau urin, dan seringkali dalam hubungannya dengan faktor platelet.¹⁴ Faktor trombosit 4 (PF4) adalah sitokin kecil milik keluarga kemokin CXC yang juga dikenal sebagai kemokin (motif C-X-C) ligan 4 (CXCL4). Kemokin ini dilepaskan dari butiran alfa trombosit yang diaktifkan selama agregasi trombosit, dan meningkatkan pembekuan darah dengan memoderasi efek molekul mirip heparin. Faktor trombosit-4 diperkirakan berperan dalam perbaikan luka dan peradangan. Faktor trombosit-4 adalah protein asam 70-amino yang dilepaskan dari 22 butiran alfa dari trombosit yang diaktifkan dan berikatan dengan afinitas tinggi terhadap heparin. Peran fisiologis utama faktor trombosit 4 adalah menetralkan molekul yang mirip dengan heparin pada permukaan

endotel pembuluh darah, sehingga menghambat aktivitas antitrombin lokal dan meningkatkan koagulasi. Faktor trombosit 4 sebagai kemotaktik yang kuat untuk neutrofil dan fibroblas sehingga berperan dalam inflamasi dan perbaikan luka. Kemokin PF4 adalah kemotaktik untuk neutrofil, fibroblas, dan monosit, dan berinteraksi dengan varian sambatan dari reseptor kemokin CXCR3, yang dikenal sebagai CXCR3B. Kemokin PF4 adalah antigen dalam trombositopenia yang diinduksi heparin, reaksi autoimun yang istimewa terhadap pemberian heparin antikoagulan.⁸ Selain beta thromboglobulin dan PF4, akan dibahas *P-selectin* yang penting dalam proses hemostasis pada TSVS.

Platelet-selectin (P-selectin)

P-selectin merupakan hasil dari aktivasi sel-sel endotel dan trombosit.^{6,19} Para ahli menjelaskan bahwa kadar *P-selectin* dapat menggambarkan proses trombosis. Penelitian André dkk menunjukkan bahwa *P-selectin* yang diekspresikan trombosit mampu memberi sinyal yang membuat partikel komponen darah berkumpul membentuk komponen plak trombus. Sebuah studi oleh Kozuka dkk menunjukkan bahwa kadar *P-selectin* secara signifikan meningkat pada pasien iskemik dibandingkan pada pasien kontrol. Penelitian Patrik dkk menunjukkan bahwa kadar *P-selectin* meningkat secara signifikan dalam 24 jam pada pasien *transient ischemic attack* (TIA) dan stroke iskhemik dibandingkan dengan kelompok kontrol yang sehat. Marquardt dkk melakukan penelitian pada pasien iskemik yang menunjukkan bahwa kadar *P-selectin* pada hari pertama setelah serangan stroke lebih tinggi dibandingkan pada pasien kontrol yang sehat.^{7,8}

P-selectin adalah protein transmembran tipe 1 pada granul trombosit dan granul megakariosit. Trombosit yang teraktivasi akan mengalami fusi granul dengan membran plasma endotel sehingga menyebabkan paparan *P-selectin* terhadap permukaan trombosit yang aktif. *P-selectin* berperan pula memediasi interaksi antara leukosit dengan ligan yang membantu proses adhesi leukosit dan trombosit yaitu *P-selectin glycoprotein ligand-1* (PSGL-1).¹⁹ *Platelet*

selectin glycoprotein ligand-1 membawa sel-sel leukosit dan trombosit untuk saling melekat di endotel yang rusak dan pada akhirnya terjadi agregasi trombosit untuk menyumbat luka yang diakibatkan inflamasi. P-selectin menyebabkan terjadinya adhesi dan sekresi granul yang pada akhirnya menyebabkan agregasi trombosit.^{8,19}

Pasien TSVS dapat mengalami hiperagregasi trombosit. Hiperagregasi adalah keadaan yang menunjukkan darah pasien lebih cepat menggumpal. Proses ini dapat dinilai dengan tes agregasi trombosit.⁶ Trombosit mensekresikan granul α (seperti fibrinogen, *Von Willebrand factor/vWF*), dense granules endogen (seperti ADP), serotonin, katekolamin serta *reseptor glycoprotein IIb-IIIa* (GPIIb-IIIa) setelah terjadi adhesi. Pada tahap akhir terjadi proses pembentukan sumbat trombosit yang melibatkan fibrinogen dan *Von Willebrand factor* yang disebut agregasi trombosit.^{9,10} Stimulasi trombosit oleh ADP akan menyebabkan peningkatan molekul GPIIb/IIIa. Kondisi ini memungkinkan terjadi ikatan silang trombosit dengan jembatan fibrinogen yang reversibel.^{1,2} Proses ini akan menyebabkan umpan balik positif yaitu terjadinya pengaktifan phospholipase A2 (PLA2) sitosol yang kemudian mengubah fosfolipid trombosit menjadi asam arakidonat. Asam arakidonat kemudian diubah oleh enzim cyclooxygenase 1 (Cox-1) menjadi prostaglandin G2 (PGG2) yang selanjutnya akan diubah menjadi prostaglandin H2 (PGH2) oleh enzim peroksidase.

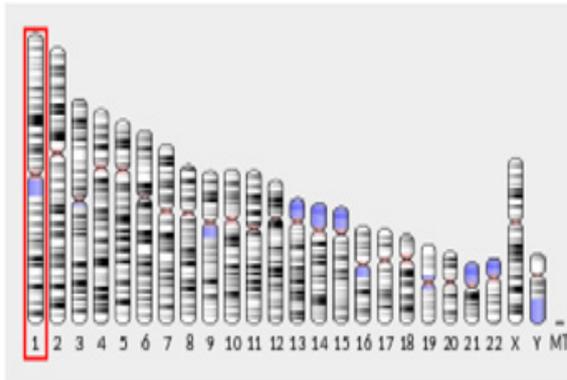
Selanjutnya PGH2 akan diubah oleh enzim tromboksan sintase menjadi tromboksan A2 (TXA2). Tromboksan A2 merupakan suatu agregator poten trombosit yang akan memperkuat agregasi trombosit sehingga membentuk agregat yang lebih stabil (ireversibel). Tromboksan A2 bekerja pada reseptor permukaan dan mengaktifkan fosfolipase C yang menyebabkan pembentukan inositol triphosphat yang menyebabkan peningkatan kalsium intraseluler. Kalsium mengubah reseptor GPIIb/IIIa inaktif pada membran trombosit menjadi berafinitas tinggi terhadap fibrinogen yang membentuk ikat silang antar trombosit dan menyebabkan agregasi.¹¹ Cleanthis dkk meneliti bahwa

persentase agregasi trombosit berkorelasi positif dengan kadar P-selectin pada subjek penelitian dengan pemberian *exercise*.⁹ Hasil penelitian Sun dkk menunjukkan bahwa persentase agregasi trombosit berkorelasi positif dengan kadar *P-selectin* pada penderita *post partum* dengan DVT.¹⁰ Penelitian Perumal dkk menunjukkan bahwa *mean value* P-selectin penderita periodontitis kronis lebih tinggi daripada *mean value* P-selectin kelompok kontrol.¹¹

Peran Platelet-selectin (P-selectin) pada Trombosis Venosus Serebral

P-selectin diproduksi oleh sel-sel endotel yang melapisi dinding pembuluh dari sistem peredaran darah. P-selectin ditemukan dalam sel endotel dan trombosit. Selectin merupakan salah satu dari 3 famili glikoprotein permukaan sel tipe 1 yang terdiri dari E-, L- dan P-selectin. Ketiga tipe selectin ini mengikat struktur gula yang sama dan molekul tersebut bertanggung jawab untuk target yang berbeda-beda yaitu 1) *P-selectin ke secretory granules*, 2) *E-selectin ke membran plasma* dan 3) *L-selectin ke ujung lipatan dari leukosit*. Wilayah ekstraseluler P-selectin terdiri dari tiga domain berbeda seperti tipe selectin lainnya; *C-type* lektin domain di amino terminus (N-terminus), sebuah *epidermal growth factor* (EGF) domain dan pelengkap binding protein domain (sama seperti *complement regulator protein/CRP*) yang memiliki pengulangan konsensus pendek (~ 60 asam amino). Jumlah pengulangan CRP adalah fitur utama yang membedakan jenis selectin di wilayah ekstraseluler. Pada manusia, P-selectin memiliki sembilan pengulangan sedangkan E-selectin berisi enam dan L-selectin hanya memiliki dua. Platelet selectin berlabuh di daerah transmembran yang diikuti oleh daerah ekor sitoplasma pendek. Parameter P-selectin pertama kali diidentifikasi dalam sel endotel pada tahun 1989. Protein ini terletak pada kromosom 1q21-q24, dengan 28 rentang > 50 kb dan mengandung 17 ekson pada manusia. Lokasi P-selectin pada kromosom 1 terdapat pada gambar berikut.⁹⁻¹¹

Ligan utama untuk P-selectin adalah PSGL-1 yang diekspresikan pada hampir semua leukosit. P-selectin juga berikatan dengan heparin sulfat dan fucoidans. P-selectin *glycoprotein ligand-1*



Gambar 4. Lokasi P-selectin pada Kromosom 1 Manusia⁸

terletak pada berbagai sel hematopoietik seperti neutrofil, eosinofil, limfosit, dan monosit, di mana ia memediasi tethering dan adhesi sel-sel ini. Namun, PSGL-1 tidak spesifik untuk *P-selectin*, karena dapat juga berfungsi sebagai ligan untuk *E-selectin* dan *L-selectin*.^{8,11} *P-selectin* diekspresikan secara konstitutif dalam megakariosit (prekursor trombosit) dan sel-sel endotel. Ekspresi *P-selectin* diinduksi oleh dua mekanisme yang berbeda. Mekanisme pertama adalah *P-selectin* disintesis oleh megakariosit dan sel endotel, di mana ia disortir ke dalam membran granula sekretori. Ketika megakariosit dan sel-sel endotelial diaktifkan oleh agonis seperti trombin, *P-selectin* dengan cepat ditranslokasi ke membran plasma dari granula. Mekanisme kedua adalah peningkatan kadar protein *P-selectin* diinduksi oleh mediator inflamasi seperti tumor *necrosis factor-α* (TNF-α), lipopolisakarida (LPS), interleukin-4 (IL-4), dan interleukin-13 (IL-13) sehingga terjadi translokasi *P-selectin* ke membran plasma dalam sel endotel dan trombosit yang teraktivasi.⁸ *P-selectin* memainkan peran penting dalam perekrutan awal leukosit ke lokasi cedera selama peradangan. *P-selectin* bergerak dari lokasi sel internal ke permukaan sel endotel ketika sel endotel diaktifkan oleh molekul seperti histamin atau trombin selama peradangan.^{8,9}

Tugas *P-selectin* memediasi interaksi antara leukosit (monosit dan neutrofil) dengan *P-selectin glycoprotein ligand-1* (PSGL-1). *P-selectin glycoprotein ligand-1* membawa sel-sel leukosit dan trombosit ke tempat luka.^{9,11} *P-selectin* sangat penting dalam perekrutan

dan agregasi trombosit di area cedera vaskular. Aktivasi trombosit (melalui agonis seperti trombin, kolagen tipe II dan ADP) menghasilkan "pembalikan membran" di mana trombosit melepaskan butiran padat dan α dan dinding bagian dalam butiran terbuka di bagian luar sel. *P-selectin* kemudian mempromosikan agregasi platelet melalui adhesi platelet-fibrin dan adhesi platelet-platelet. *P-selectin* berfungsi sebagai molekul adhesi sel atau *cell adhesion molecule* (CAM) pada permukaan sel endotel yang teraktivasi. Molekul ini melapisi permukaan bagian dalam pembuluh darah dan trombosit yang teraktivasi.⁸⁻¹⁰ Parameter *P-selectin* merupakan marker sekresi granul dan aktivasi platelet.^{9,11} Trombosis pada TSVS dapat terjadi karena kelainan trombosit dan faktor koagulasi.⁴ Trombus yang menyebabkan TSVS diakibatkan oleh gangguan trombosit yaitu hiperagregasi trombosit sekitar 22–25%. Trombus yang disebabkan faktor koagulasi sekitar 38%⁷⁻⁹ Pemeriksaan kelainan trombosit dapat dilihat dari jumlah, fungsi, dan dasar kelainan. Kelainan fungsi trombosit seperti hiperagregasi disebabkan gangguan fungsi adhesi, gangguan reaksi pelepasan, dan gangguan fungsi agregasi.

Gangguan fungsi adhesi dapat diperiksa dengan ekspresi *cluster of differentiation 62* platelet (CD62P) atau *P-selectin* (*P-selectin*), pengikatan *procaspase activating compound 1* (PAC-1), fibrinogen atau annexin V. Gangguan reaksi pelepasan granula-granula trombosit dan senyawa lainnya dapat diperiksa dengan β -tromboglobulin, faktor trombosit 4 atau CD62P/*P-selectin*, pembentukan prokoagulan mikrovesikel membranosa, agregasi trombosit, pembentukan konjugat trombosit-leukosit, dan perubahan volume platelet. Proses adhesi dan sekresi granula-granula trombosit dapat dinilai melalui pemeriksaan kadar *P-selectin*. *P-selectin* yang tinggi dalam plasma merupakan hasil dari aktivasi sel-sel endotel dan trombosit yang dapat menjadi salah satu prediktor kejadian trombosis pada kasus TSVS.⁹⁻¹¹

II. Simpulan

Trombosis pada TSVS terjadi karena pembentukan

bekuan darah dalam pembuluh darah vena serebral yang bisa disebabkan gangguan fungsi trombosit. Kelainan fungsi trombosit pada kasus TSVS dapat berupa gangguan fungsi adhesi, gangguan reaksi pelepasan atau sekresi, dan gangguan fungsi agregasi. *P-selectin* sangat penting dalam perekrutan dan agregasi trombosit di area cedera vaskular. *P-selectin* yang tinggi dalam plasma merupakan hasil dari aktivasi sel-sel endotel dan trombosit yang dapat menjadi salah satu prediktor kejadian trombotik pada kasus TSVS.

Daftar Pustaka

1. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med*.2005;352(17):1791–8.
2. Mohr J.P, Wolf P.A, Grotta J.C, Moskowitz M.A, Mayberg M, et al. Section 3. Cerebral venous thrombosis. In *Book of Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Fifth Edition. Elsevier Saunders. United States.2011; 516–30.
3. Rosengren A, Fredén M, Hansson PO, Wilhelmsen L, Wedel H, Eriksson H. Psychosocial factors and venous thromboembolism: a long-term follow-up study of Swedish men. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):558–64.
4. Weimar c, Masuhr F, Hajjar K. Diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2012; 10(12): 1545–53.
5. Metz AK, Diaz JA, Obi AT, Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Venous thrombosis and post-thrombotic syndrome: from novel biomarkers to biology. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2018;14(3):173–81.
6. Ibrahim NMA, El-Shahawy AZ, Elshabacy A. Risk of cerebral venous thrombosis in oral contraceptive pills users. *J.EJRN*. 2018; 49:727–31.
7. Kamisli O, Kamisli S, Kablan Y, Gonullu S, Ozcan C. The prognostic value of increased mean platelet volume and platelet distribution width in the early phase of cerebral venous sinus thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2013;19(1)29–32.
8. Ferroni P, Martini F, Riondino S, La Farina F, Magnapera A, Ciatti F, et al. Soluble P-selectin as a marker of in vivo platelet activation. *Clin Chim Acta*. 2009;399(1-2):88–91.
9. Cleanthis M, Smout J, Bhattacharya V, Ashour H, Ford GA, et al. Soluble but not P-selectin correlates with spontaneous platelet aggregation: a pilot study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2008.14(2):227–37.
10. Sun M, Liu C, Zhao N, Meng K, Zhang Z. Predictive value of platelet aggregation rate in postpartum deep venous thrombosis and its possible mechanism. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018.15: 5215–20.
11. Perumal R, Rajendran M, Krishnamurthy M, Ganji KK, Pendor SD. Modulation of P-selectin and platelet aggregation in chronic periodontitis: a clinical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2014.18(3): 293–300.
12. Luo Y, Tian X, Wang X. Diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis: a review. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:2.
13. Bolayir A, Gokce SF. The role of mean platelet volume, platelet distribution width and platelet/lymphocyte ratio in development of cerebral venous thrombosis. *CMJ*. 2017;39(4):683–91.
14. Sharrief A, Grotta JC. Stroke in the elderly. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:393–418.
15. Wang Q, Zhao W, Bai S. Association between plasma soluble P-selectin elements and progressive ischemic stroke. *Exp Ther Med*. 2013;5(5):1427–33.
16. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown

- RD, Jr., Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(4):1158–92.
17. Tanislav C, Siekmann R, Sieweke N, Allendörfer J, Pabst W, Kaps M, et al. Cerebral vein thrombosis: clinical manifestation and diagnosis. *BMC Neurol*. 2011;11:69.
18. Ali S, Nisa I. Platelet function test: a review of progresses in clinical application. *South African Medical Journal*. 2015.48(59):2454–6.
19. Andre P. P-selectin in haemostasis. *British journal of Haematology*. 2004. 126(3):289–306.
20. Penka AA, Massaldjieva IR, Chalakova TN, Dimitrov DB. Cerebral venous sinus thrombosis-diagnostik strategies and prognostic models: a review. www.intechopen.com. 2012 Jan; 129–56.