



Uji Koagulasi *Point-of-Care* Perioperatif

Dimas Kusnugroho Bonardo Pardede

PPDS Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,

RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Manajemen koagulasi perioperatif berdampak signifikan terhadap luaran perioperatif pasien. Anestesiologis memegang peran penting sebagai pengambil keputusan terapi hemostatika dan/atau transfusi komponen darah. Uji koagulasi *point-of-care* (POC) membuka dimensi baru dalam manajemen koagulasi perioperatif yang bermanfaat memperbaiki luaran perioperatif pasien.

Kata kunci: Hemostasis, koagulasi, perioperatif, transfuse, uji *point-of-care*

ABSTRACT

Perioperative coagulation management has significant impact on perioperative outcome of patient. Anesthesiologist plays a critical role in the decision making on hemostatic therapy and/or transfusion in the surgical setting. Point-of-care (POC) coagulation tests have given a new dimension in perioperative coagulation management that is beneficial improving perioperative outcomes patient. **Dimas Kusnugroho Bonardo Pardede. Perioperative Point-of-Care Coagulation Test**

Keywords: Coagulation, hemostasis, perioperative, point-of care test, transfusion

PENDAHULUAN

Anestesiologis memegang peran penting sebagai pengambil keputusan untuk memberikan terapi hemostatika dan/atau transfusi komponen darah pada pasien yang menjalani pembedahan.¹ Oleh karenanya, salah satu aspek yang penting dievaluasi saat kunjungan praanestesia adalah hemostasis. Evaluasi hemostasis perioperatif meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang dengan uji koagulasi darah.

Berbagai uji koagulasi darah telah dikembangkan untuk membantu klinisi mengidentifikasi kelainan koagulasi perioperatif. Kombinasi berbagai jenis uji pemantauan koagulasi dapat memberikan informasi untuk manajemen koagulopati perioperatif.¹ Uji koagulasi konvensional seperti hitung trombosit, *bleeding time*, *clotting time*, *prothrombin time*, *activated partial thromboplastin time*, *thrombin time*, *reptilase time*, fibrinogen, dan d-dimer dianggap sebagai pemeriksaan standar fungsi hemostasis. Akan tetapi, pemeriksaan tersebut memiliki keterbatasan seperti prosedur yang lama dan terbatasnya informasi tentang fungsi trombosit. Selain itu, uji koagulasi

konvensional hanya memiliki sedikit dampak terhadap luaran perioperatif.^{1,2}

Karena keterbatasan kecepatan dan keakuratan uji koagulasi konvensional, maka dikembangkan uji koagulasi *point-of-care* (POC). Uji koagulasi POC merupakan pemeriksaan koagulasi di samping pasien/*bed side* dengan karakteristik antara lain: hasil yang cepat, kebutuhan jumlah sampel darah yang sedikit, dapat digunakan sebagai panduan terapi komponen darah dan obat hemostatika, serta dapat memperbaiki luaran klinis. Dengan keunggulan tersebut, saat ini uji koagulasi POC menarik perhatian para klinisi dan sedang banyak dikembangkan.^{1,2}

HEMOSTASIS

Hemostasis mencakup proses seluler dan biokimia yang membatasi kehilangan darah akibat cedera, mempertahankan keenceran darah intravaskular, dan revaskularisasi pembuluh darah yang tersumbat setelah cedera. Fisiologi hemostasis normal memerlukan keseimbangan yang baik antara jalur prokoagulan yang berperan dalam pembentukan sumbat hemostatik terlokalisir yang stabil dan mekanisme antagonisnya

yang menghambat pembentukan trombus selain di lokasi cedera. Ketidakseimbangan antara prokoagulan dan antikoagulan dapat menyebabkan perdarahan atau trombosis.^{3,4}

Hemostasis merupakan kombinasi serangkaian kejadian setelah cedera pembuluh darah, meliputi vasokonstriksi, agregasi trombosit, pembentukan trombus, rekanalisasi, dan penyembuhan. Secara singkat, proses hemostasis dimulai dengan pembentukan sumbat trombosit di lokasi cedera yang merusak integritas pembuluh darah. Proses ini merupakan mekanisme hemostasis primer. Hemostasis sekunder meliputi interaksi faktor koagulasi plasma, terdiri dari jalur intrinsik dan ekstrinsik yang akan bergabung menjadi jalur bersama dengan hasil akhir fibrin yang memperkuat sumbat trombosit.¹

Model koagulasi berbasis seluler yang dianut sekarang ini lebih mencerminkan proses *in vivo* dan berbeda dengan model koagulasi terdahulu. Kompleks yang terbentuk oleh faktor jaringan (*tissue factor*) dan faktor VII berkontribusi pada aktivasi faktor IX. Hal ini menunjukkan bahwa jalur koagulasi intrinsik dan ekstrinsik saling berhubungan hampir



sejak awal proses. Selain itu, seluruh proses ini memerlukan tiga fase secara berurutan, yaitu: fase inisial, fase amplifikasi, dan fase propagasi. Trombosit dan trombin terlibat aktif di dalam dua fase terakhir.¹

UJI KOAGULASI POINT-OF-CARE

Evaluasi hemostasis perioperatif meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang dengan uji koagulasi laboratorium. Uji koagulasi konvensional rutin (contoh: trombosit, *bleeding time*, *clotting time*, *prothrombin time*, *activated partial thromboplastin time*, *thrombin time*, *reptilase time*, fibrinogen, dan d-dimer) kini mulai dipertanyakan nilai diagnostiknya dalam situasi perioperatif akut karena memiliki beberapa kekurangan, antara lain: terdapatnya jeda waktu yang cukup lama sekitar 45-60 menit dari saat sampel darah diambil sampai keluar hasil; pemeriksaan pada plasma bukan pada *whole blood* hanya mencerminkan awal pembentukan trombin tanpa dipengaruhi elemen sel darah; sedikitnya informasi tentang fungsi trombosit, sehingga tidak dapat mendeteksi disfungsi trombosit akibat penyakit tertentu, obat atau disfungsi trombosit perioperatif yang didapat. Selain itu, pemeriksaan dikerjakan pada suhu standar 37°C dan bukan pada suhu tubuh pasien juga tidak dapat mendeteksi koagulopati akibat hipotermia.⁵⁻⁷

Uji *point-of-care* didefinisikan sebagai

pemeriksaan cairan tubuh cepat dan spesifik yang dikerjakan di samping pasien/*bed-side*. Uji koagulasi POC dapat mengatasi beberapa keterbatasan uji koagulasi konvensional. Uji koagulasi POC adalah uji koagulasi tanpa berbasis laboratorium yang dapat dikerjakan secara *bed-side*. Sampel darah dianalisis secara *bedside* dan tidak perlu di laboratorium sehingga mempersingkat waktu (20-25 menit). Uji koagulasi dikerjakan pada *whole blood*, sehingga terjadi interaksi sistem koagulasi dengan trombosit dan sel darah merah secara *in vivo* untuk memperoleh informasi fungsi trombosit. Selain itu, pembentukan bekuan darah dapat ditampilkan secara visual dan *real-time* serta analisis koagulasi dapat dikerjakan pada suhu tubuh pasien. Saat ini uji koagulasi POC dapat diklasifikasikan ke dalam empat kelompok besar, yaitu: 1) pemeriksaan fungsional koagulasi yang menilai kemampuan intrinsik darah membentuk bekuan, 2) pemantauan konsentrasi heparin, 3) pemeriksaan koagulasi viskoelastik, dan 4) pemantauan fungsi trombosit.^{1-3,5,6}

Pemeriksaan Fungsional Koagulasi

Activated Clotting Time

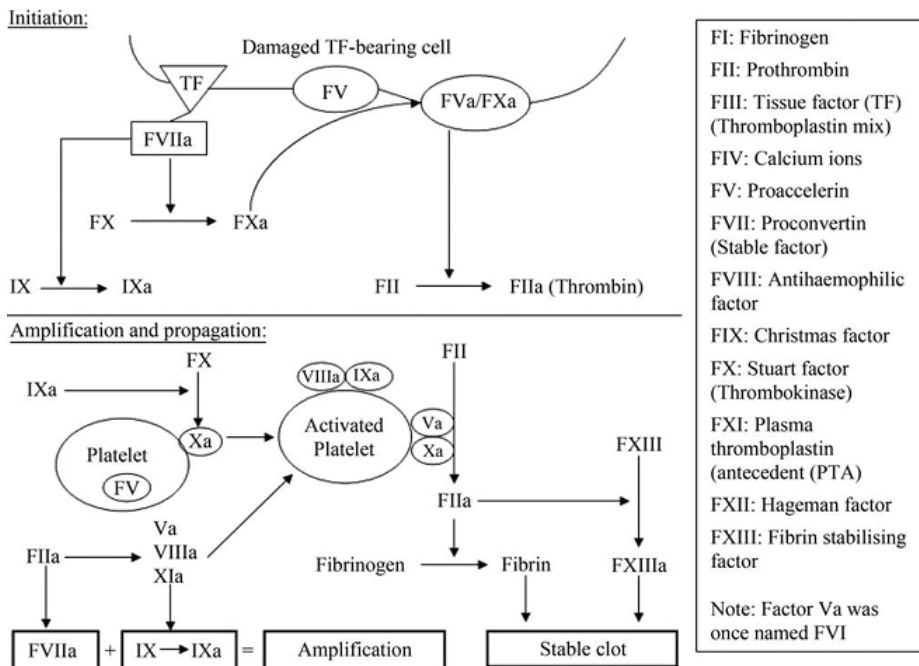
Activated clotting time (ACT) pertama kali diperkenalkan oleh Hattersley pada tahun 1966, sering digunakan untuk memantau terapi heparin sistemik pada bedah jantung, hemofiltrasi, oksigenasi ekstrakorporeal, dan kateterisasi jantung.

ACT mengukur waktu yang diperlukan untuk pembekuan *whole blood* setelah aktivasi jalur intrinsik kaskade koagulasi. ACT merupakan pemeriksaan POC, terutama untuk memantau terapi antikoagulasi heparin dengan konsentrasi tinggi (konsentrasi dalam darah >1 IU/mL) yang tidak dapat dipantau dengan aPTT. Selain itu, ACT juga dapat digunakan untuk memantau terapi argatroban dan *inhibitor* trombin lainnya.⁸⁻⁹

ACT menggunakan inisiator aktivasi kontak berupa *celite* atau kaolin untuk mengakselerasi pembentukan bekuan dan mempercepat waktu pemeriksaan. Kaolin lebih sering digunakan karena tidak dipengaruhi oleh obat antifibrinolitik seperti aprotinin.^{1,3,8} ACT menggunakan aktivasi koagulasi melalui jalur intrinsik saat *fresh whole blood* diinkubasi dengan kaolin pada suhu 37°C. Oleh karena ACT mengukur pembentukan bekuan melalui jalur intrinsik dan jalur bersama, waktu pembentukan bekuan akan diperpanjang oleh heparin dan antikoagulan lainnya, tetapi tidak dipengaruhi oleh trombositopenia dan disfungsi trombosit. Rentang nilai normal ACT adalah 107 ± 13 detik. Akan tetapi, waktu pemeriksaan nilai *baseline* ACT mempengaruhi hasil pemeriksaan. Setelah insisi pembedahan, nilai *baseline* ACT dapat berkurang. Pada pembedahan *bypass* kardiopulmonar tanpa pemberian aprotinin, nilai ACT dengan kisaran 480 detik dianggap aman, sedangkan jika menggunakan aprotinin diperlukan nilai ACT dengan kisaran 700 detik.^{1,3}

ACT populer untuk pemantauan koagulasi perioperatif karena sederhana, relatif murah, dan respons yang linier pada penggunaan heparin konsentrasi tinggi. Kekurangannya antara lain sensitivitas rendah pada heparin konsentrasi rendah, reproduksibilitas rendah, dan nilai pemanjangan palsu pada hipotermia, defisiensi faktor pembekuan, *inhibitor* glikoprotein IIb/IIIa, warfarin, kelainan fungsi trombosit, trombositopenia < 30.000-50.000/mcl, antibodi lupus dan hemodilusi.

Beberapa alat pemeriksaan ACT yang saat ini tersedia antara lain Hemochron®, Hepcon®, ACT II®, ACT Plus®, Hemochron Jr. signature®, dan i-STAT.^{1,3,10} Kebanyakan alat ACT mendeteksi pembentukan bekuan menggunakan metode mekanik seperti *plunger* mekanik (ACT Plus®) atau dengan magnet kecil yang akan terlepas saat terjadi bekuan (Hemochron®)



Gambar 1. Model koagulasi berbasis seluler. Penomoran romawi merepresentasikan faktor koagulasi.¹



atau dengan deteksi amperometrik produk elektrokimia yang berasal dari pemecahan substrat yang mengandung trombin (i-STAT). Tidak ada "gold standard" metode ACT dan oleh karenanya tidak ada ACT "yang sesungguhnya".⁸

Waktu Trombin Dosis-tinggi/High-dose Thrombin Time

High-dose thrombin time (HiTT) merupakan pengukuran fungsional antikoagulasi heparin alternatif yang sering digunakan pada pembedahan jantung karena berkorelasi baik dengan kadar heparin. HiTT mengandung trombin konsentrasi tinggi untuk memecah fibrinogen dan membentuk bekuan fibrin. Oleh karena adanya konsentrasi trombin berlebih, pembentukan bekuan terjadi tanpa memerlukan faktor koagulasi lain selain fibrinogen, sehingga nilai HiTT akan memanjang akibat heparin (dan inhibitor trombin lainnya), hipofibrinogenemia berat atau disfibrinogenemia dan fibrin degradation product konsentrasi tinggi. Pada pembedahan yang memerlukan heparin, pemanjangan HiTT akan berkorelasi dengan efek antikoagulan heparin.^{1,3,10}

Pengukuran HiTT dilakukan dengan cara menambahkan 1,5 mL whole blood ke dalam tabung uji yang sudah dihangatkan dan dihidrasi sebelumnya serta mengandung preparat trombin terliofilisasi. Kemudian tabung dimasukkan ke alat uji HiTT dan waktu pembekuan diukur. Tidak seperti ACT, HiTT tidak dipengaruhi oleh hemodilusi, hipotermia, dan aprotinin. Selain itu, korelasi HiTT dengan konsentrasi heparin lebih baik dari ACT.^{9,10}

Pengukuran Konsentrasi Heparin

Titration protamin merupakan metode POC paling populer untuk menentukan konsentrasi heparin perioperatif. Protamin adalah protein polikation kuat dasar yang secara langsung menghambat heparin. Prinsip pemeriksaan ini adalah bahwa 1 mg protamin akan menghambat 1 mg (setara 100 unit) heparin. Sampel darah mengandung heparin jika diberi protamin dengan konsentrasi ditingkatkan bertahap, maka waktu pembentukan bekuan akan berkurang sampai titik konsentrasi protamin melebihi konsentrasi heparin. Jika serial sampel darah mengandung heparin dianalisis dengan memberikan protamin dosis inkremental,

Tabel 1. Rentang target tipikal nilai ACT untuk berbagai prosedur di Massachusetts General Hospital, Boston⁸

Prosedur	Rentang Target
Neuroradiologi	1,5-2 kali nilai dasar
Elektrofisiologi	250-300 detik
ECMO	200-220 detik dengan batas atas 240 detik
Kateterisasi jantung intervensi	170-200 detik (batas atas 230) pada pasien dengan inhibitor gpllb/IIla dan 200-220 (batas atas 240) pada pasien tanpa inhibitor gpllb/IIla
Kateterisasi jantung diagnostik	0-4000 U heparin, tanpa memperhatikan nilai ACT
Pembedahan jantung	
Nilai dasar	90-130 detik
Drip heparin terapeutik	160-180 detik
Dengan CPB, apapun prosedur pembedahannya	>450 detik
CABG tanpa CPB	>400 detik
Bivalirudin terapeutik untuk CPB	ACT awal >400 detik

Ket.: CABG: coronary artery bypass graft; CPB: cardiopulmonary bypass; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

*Rentang nilai ACT untuk i-STAT kaolin cartridge dan Medtronic high-range cartridge (pengecualian nilai ECMO menggunakan Medtronic low-range cartridge dan belum dilakukan evaluasi dengan i-STAT)

sampel darah dengan konsentrasi protamin dan heparin berimbang akan membeku lebih dahulu, sehingga konsentrasi heparin dapat diestimasi. Dengan asumsi kurva titrasi heparin-protamin tetap konstan selama periode pembedahan, maka dosis heparin yang diperlukan untuk mencapai konsentrasi heparin plasma yang dikehendaki atau dosis protamin yang diperlukan untuk menetralkan heparin dengan konsentrasi tertentu dapat diestimasi.^{3,10}

Pemantauan konsentrasi heparin POC yang tersedia saat ini telah menggunakan teknik pengukuran otomatis (contoh: Hepcon HMS Plus, Medtronic). Kelebihan pemeriksaan ini antara lain sensitivitas yang baik terhadap heparin konsentrasi rendah dan insensitivitas terhadap hemodilusi dan hipotermia serta tidak dipengaruhi oleh aprotinin. Hepcon merupakan salah satu alat uji yang sensitif mendeteksi heparinisasi residual setelah netralisasi dengan protamin kemampuan pengukuran konsentrasi heparin terendah mencapai 0,4 IU/mL. Kekurangannya adalah ketidakmampuannya menilai secara langsung efek antikoagulan. Sebagai contoh pada defisiensi antitrombin, penentuan konsentrasi heparin saja tidak dapat mendeteksi kurangnya efek antikoagulan setelah pemberian heparin.^{3,10}

Pemeriksaan Koagulasi Viskoelastik

Pemeriksaan koagulasi viskoelastik pertama kali dikembangkan pada tahun 1940 dan telah menarik banyak perhatian sampai beberapa

tahun terakhir. Saat ini terdapat berbagai macam monitor viskoelastik yang inovatif, keunikannya adalah mampu mengukur semua spektrum pembentukan bekuan mulai dari awal pembentukan fibrin hingga retraksi bekuan dan fibrinolisis. Koagulasi dinilai secara real-time pada whole blood, sehingga memungkinkan interaksi koagulasi dengan sel darah merah dan trombosit secara in vivo dan memberikan informasi penting tentang fungsi trombosit.^{1,3,5}

Perbedaan mendasar pemeriksaan koagulasi secara in vivo dan in vitro adalah bahwa pemeriksaan viskoelastik menilai koagulasi dalam kondisi statis tanpa adanya aliran di dalam tabung dan di luar pembuluh darah. Oleh karenanya, hasil pemeriksaan viskoelastik harus diinterpretasikan secara hati-hati dengan memperhatikan kondisi klinis. Beberapa alat pemeriksaan koagulasi viskoelastik yang telah sering digunakan pada pembedahan jantung, trauma, pembedahan hepatobilier dan obstetri antara lain thromboelastography (TEG®), rotation thromboelastography (ROTEM®), dan Sonoclot®.^{1,3,5}

Tromboelastografi/Thromboelastography (TEG®)

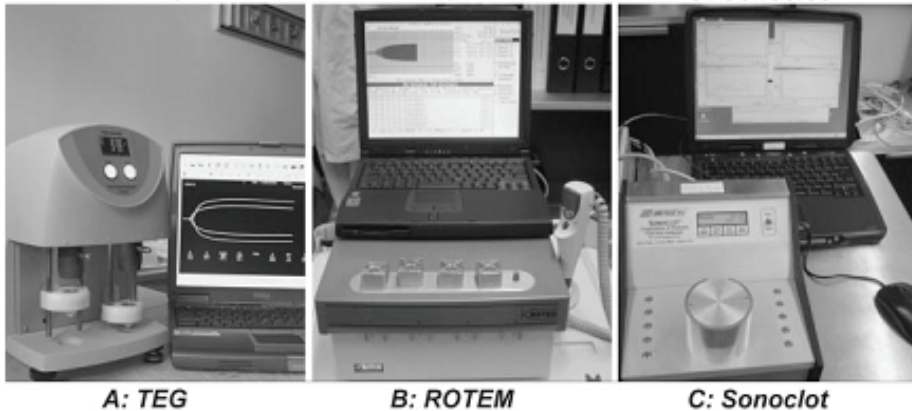
TEG pertama kali dikembangkan oleh Hartert pada tahun 1948. Alat ini menganalisis dan menampilkan grafik perubahan viskoelastisitas pada seluruh tahap pembentukan bekuan dan resolusinya, sehingga menjadikannya berbeda



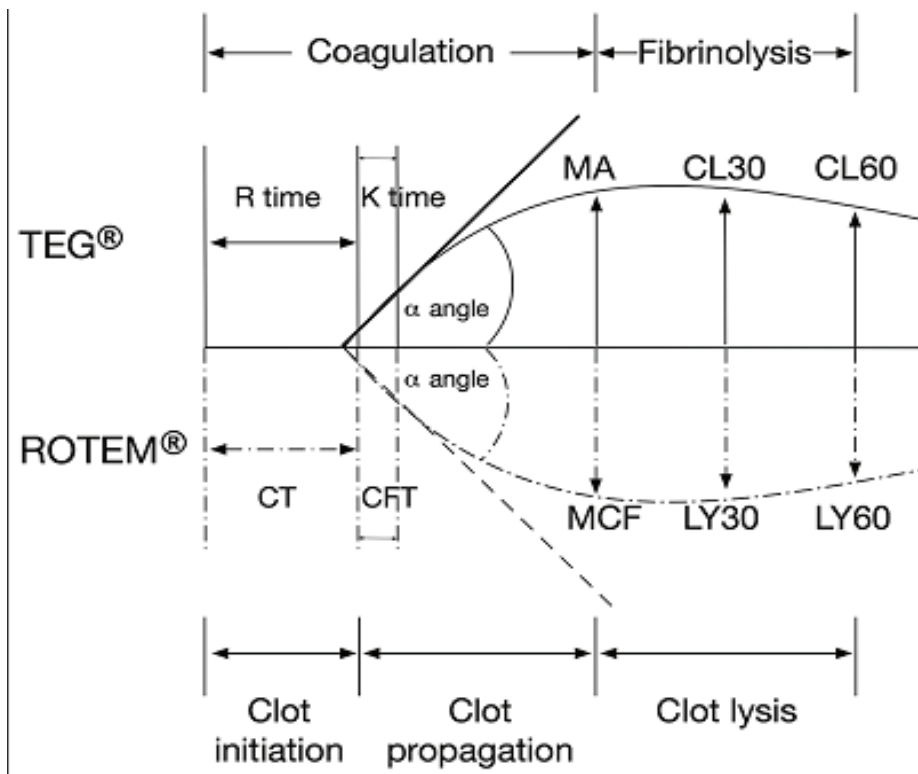
dari uji koagulasi lainnya yang menilai waktu hingga terjadinya pembentukan fibrin sebagai titik akhir. TEG merupakan pemeriksaan sensitif fibrinolisis yang menganalisis interaksi antara trombosit, fibrinogen, dan faktor pembekuan serta membantu diagnosis hiperfibrinolisis dalam konteks perdarahan.^{1,3,5}

Alat ini hanya menggunakan sedikit darah (0,35 mL) yang diisikan ke dalam dua cawan kecil bersuhu 37°C dan mengandung aktivator kontak kaolin atau *celite*. Sebuah *pin* diletakkan di atas permukaan sampel darah dan dihubungkan dengan kabel torsi yang terhubung dengan perekam elektronik. Cawan diputar pada aksis 5° secara kontinu

selama 10 detik. Dengan terbentuknya ikatan fibrin-trombosit (bekuan darah), *pin* akan melekat dengan bekuan dan putaran cawan akan ditransmisikan melalui *pin* dan kabel torsi ke transduser mekano-elektrik. Kekuatan ikatan fibrin-trombosit ini mempengaruhi magnitudo gerakan *pin*. Saat bekuan mengalami retraksi atau lisis, ikatan tersebut akan terputus dan transmisi gerakan cawan menghilang. Sinyal elektrik yang dihasilkan akan dikonversikan menjadi tampilan grafis berbentuk cerutu yang menggambarkan karakteristik *shear elasticity* terhadap waktu. Bentuk tampilan grafis dapat membantu menilai status koagulasi yang berbeda (hipokoagulasi, normal, hiperkoagulasi) secara cepat dan kualitatif yang mencerminkan kelainan spesifik pembentukan bekuan dan fibrinolisis.^{1,3,5}



Gambar 2. Alat pemantauan koagulasi viskoelastik *point-of-care*. A, *Thromboelastograph*, TEG. B, *Rotation Thromboelastometry*, ROTEM. C, *Sonoclot analyzer*.⁵



Gambar 3. Perbandingan *tracing* normal Tromboelastografi/Thromboelastography dan Rotation Thromboelastography. Garis tebal mewakili Tromboelastografi/Thromboelastography, sedangkan garis putus-putus mewakili Rotation Thromboelastography. R, *reaction time*; sudut α , daerah landai kurva antara R dan K untuk Tromboelastografi/Thromboelastography dan daerah landai kurva pada tangen amplitudo 2 mm untuk ROTEM; MA, *maximum amplitude*; CL 30, *clot lysis* pada menit ke-30; CL 60, *clot lysis* pada menit ke-60; CT, *clotting time*; CFT, *clotting formation time*; MCF, *maximum clot firmness*; LY30, lisis pada menit ke-30; LY60, lisis pada menit ke-60.¹

TEG mengidentifikasi dan mengukur berbagai parameter yang menggambarkan pembentukan dan lisis bekuan. Nilai R (waktu reaksi) mengukur waktu hingga terbentuknya bekuan awal (nilai normal 7,5 – 15 menit). Serupa dengan *whole blood clotting time*, penambahan aktivator kontak kaolin atau *celite* dapat mempercepat hasil. Nilai R dapat memanjang akibat defisiensi faktor koagulasi atau *inhibitor* seperti heparin. *Maximum amplitude* (MA) mengukur kekuatan bekuan dan dapat berkurang baik oleh disfungsi trombosit kualitatif dan kuantitatif ataupun berkurangnya konsentrasi fibrinogen. Nilai normal MA adalah 50-60 mm. Sudut α dan nilai K mengukur kecepatan pembentukan bekuan dan dapat memanjang karena defisiensi faktor koagulasi dan heparin.^{1,3,5}

Rotation Thromboelastography (ROTEM®)

Alat ROTEM menggunakan modifikasi teknologi TEG dan menggunakan 0,3 mL darah. TEG menggunakan kaolin sebagai aktivator kontak, sedangkan ROTEM menggunakan *tissue factor* dalam tabung EXTEM® (pembentukan bekuan dan fibrinolisis, jalur ekstrinsik) dan aktivator kontak dalam tabung INTEM® (jalur intrinsik). Baik TEG maupun ROTEM mampu memantau koagulasi dalam heparinisasi sistemik seperti pada *cardiopulmonary bypass* (CPB) karena memiliki tabung yang mengandung heparinase, sehingga dapat menghilangkan efek heparin pada *tracing* dan membantu identifikasi efek residual heparin serta *heparin rebound* setelah netralisasi dengan protamin.^{1,3,5}



Tracing kedua alat TEG dan ROTEM sama. Tetapi penting diperhatikan bahwa terminologi dan rentang nilai rujukannya berbeda untuk masing-masing alat. Terminologi pengukuran ROTEM antara lain: waktu koagulasi/*coagulation time* (CT, detik), sudut α (waktu pembentukan bekuan, detik), kekuatan maksimal bekuan/*maximal clot firmness* (MCF, milimeter), waktu lisis/*lysis time* (LT, detik). Baik TEG maupun ROTEM dapat menilai fungsi fibrinogen menggunakan pemeriksaan seperti *Functional fibrinogen* dan FIBTEM[®].^{1,3,5}

Sonoclot Analyser[®]

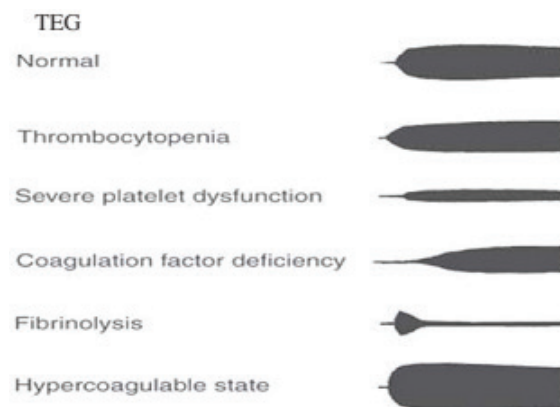
Sonoclot analyser pertama kali diperkenalkan pada tahun 1975 oleh von Kaulla, dkk. sebagai alat pengukuran koagulasi viskoelastik alternatif. Pada alat ini, sebuah *probe* yang bergetar secara vertikal ditanamkan ke dalam 0,4 mL sampel darah. Pembentukan bekuan akan menghasilkan impedansi terhadap pergerakan *probe* dan menciptakan sinyal elektrik yang akan diukur. Sonoclot dapat memberikan informasi tentang seluruh proses hemostasis berupa grafik kualitatif yang dikenal sebagai "signatur" Sonoclot yang khas dan hasil kuantitatif, antara lain: *activated clotting time* (ACT), *clot rate* (CR), *platelet function* (PF). Signatur yang dihasilkan memberikan informasi tentang kekuatan bekuan dan fibrinolisis.^{1,3,5}

ACT Sonoclot adalah waktu dari aktivasi sampel darah hingga awal pembentukan fibrin dan analog dengan R dan CT pada TEG dan ROTEM. *Onset* pembentukan bekuan ini didefinisikan sebagai defleksi ke atas pada signatur. ACT Sonoclot sesuai dengan pemeriksaan ACT konvensional dengan syarat tabung sampel mengandung konsentrasi tinggi aktivator celite atau kaolin.⁵ Selain memberikan informasi fase inisiasi koagulasi, Sonoclot juga dapat mengukur kinetika pembentukan fibrin dan bekuan yang diekspresikan sebagai CR (daerah landai maksimum pada signatur selama polimerisasi fibrin inisial dan pembentukan bekuan). Fungsi trombosit dianalisis dan dilaporkan sebagai PF. Rentang nilai nominal PF mulai dari 0, menunjukkan tidak ada PF (tidak ada retraksi bekuan dan signatur datar setelah pembentukan fibrin) hingga mendekati 5, menunjukkan PF kuat (retraksi bekuan terjadi lebih cepat dan sangat kuat, dengan

Tabel 2. Interpretasi dan nilai normal parameter TEG dan ROTEM¹

TEG	ROTEM	Definisi	Signifikansi
R (<i>reaction time</i>) : WB : 4-8 menit	CT INTEM : 137-246 detik EXTEM : 42-74 detik	Waktu hingga inisiasi pembentukan fibrin, periode sampai amplitudo 2 mm pada <i>tracing</i>	Konsentrasi faktor koagulasi larut plasma
K <i>time</i> : WB : 1-4 menit	CFT INTEM : 40-100 detik EXTEM : 46-148 detik	Periode waktu yang dibutuhkan amplitudo pada <i>tracing</i> untuk bertambah dari 2 menjadi 20 mm	Mengindikasikan kinetika bekuan
Sudut α WB : 47-74°	Sudut α INTEM : 71-82° EXTEM : 63-81°	Sudut antara tangen pada <i>tracing</i> pada amplitudo 2 mm dan garis tengah horizontal	Kecepatan penumpukan fibrin dan <i>cross-linking</i>
MA WB : 55-73 menit	MCF INTEM : 52-72 mm EXTEM : 49-71 mm	Lebar vertikal terbesar yang dicapai <i>tracing</i> dan merefleksikan kekuatan bekuan maksimum	Jumlah dan fungsi trombosit dan konsentrasi fibrinogen
CL30	LY30	Persentase penurunan amplitudo 30 menit setelah MA	Stabilitas bekuan dan fibrinolisis
CL60	LY60	Persentase penurunan kekuatan bekuan 1 jam setelah MCF	Stabilitas bekuan dan fibrinolisis

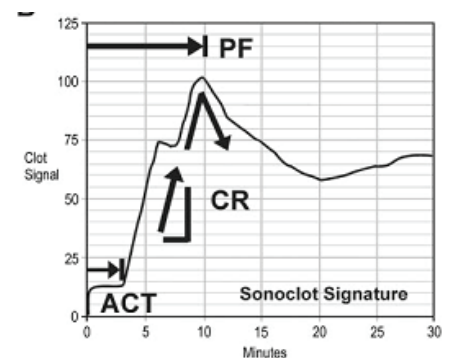
CFT-*clot formation time*; CT-*clotting time*; MCF-*maximum clot firmness*; MA-*maximum amplitude*; WB-*whole blood*; INTEM-aktivator kontak; EXTEM-*tissue factor*.



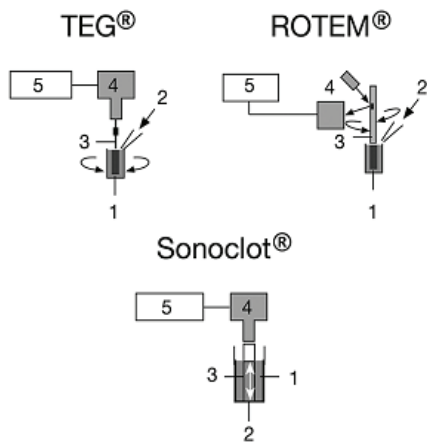
Gambar 4. Gambaran *tracing* TEG pada berbagai kondisi koagulasi.¹¹

gambaran puncak yang tajam dan jelas pada signatur setelah pembentukan fibrin.⁵

Sonoclot memiliki beberapa kekurangan seperti hasil dipengaruhi usia, jenis kelamin, hitung trombosit. Selain itu, beberapa variabel pengukuran terutama CR dan PF memiliki reproduksibilitas rendah. Meski demikian, Sonoclot dianggap bernilai dan dapat diandalkan pada prosedur bedah jantung serta menunjukkan presisi mendekati tromboelastografi.⁵



Gambar 5. Signatur Sonoclot: ACT = *activated clotting time*, CR = *clot rate*, PF = *platelet function*.⁵



Gambar 6. Prinsip kerja bio-mekanis ketiga alat monitor koagulasi viskoelastik. (1) sampel darah di cawan berputar pada TEG dan di tabung pada ROTEM dan Sonoclot, (2) aktivator koagulasi, (3) pin dan kabel torsi pada TEG, pin dan aksis berputar pada ROTEM dan probe plastik sekali pakai pada Sonoclot, (4) transduser sinyal elektromekanik/detektor sinyal, (5) prosesor data.^{1,5}

Salah satu aplikasi pemantauan viskoelastik yang sering digunakan adalah deteksi hiperfibrinolisis secara *real-time* pada transplantasi hepar dan pembedahan jantung. Bukti menunjukkan bahwa pemantauan viskoelastik berguna membedakan *surgical bleeding* dari koagulopati. Jika digunakan sebagai salah satu komponen algoritma diagnostik, baik TEG maupun ROTEM dapat menurunkan transfusi produk darah.^{1,3,5}

Pemantauan Fungsi Trombosit/Platelet Function Monitoring

Gangguan trombosit dapat terjadi akibat berbagai kelainan kongenital ataupun didapat dan mempengaruhi reseptor permukaan yang berperan pada proses agregasi dan adhesi trombosit. Disfungsi trombosit baik kuantitatif maupun kualitatif termasuk akibat obat *antiplatelet* dapat mengganggu hemostasis primer. Pemeriksaan untuk mendeteksi disfungsi trombosit kualitatif dan aktivasi trombosit kuantitatif dapat dilakukan melalui metode pemeriksaan berbasis laboratorium standar, akan tetapi pemeriksaan tersebut sulit dikerjakan secara teknis, memakan waktu dan mahal. Saat ini tersedia berbagai alat uji

POC yang membantu klinisi memantau fungsi trombosit untuk memastikan efektivitas terapi antiplatelet dan mengonfirmasi pemulihan fungsi trombosit saat terapi antiplatelet dihentikan.^{1,3}

Platelet Function Analyser (PFA-100)

PFA-100 merupakan alat yang unik karena dapat memantau fungsi trombosit secara POC ataupun berbasis laboratorium dengan menggunakan kondisi *high-shear* untuk menstimulasi cedera pembuluh darah kecil serta mengukur adhesi dan agregasi trombosit dengan menggunakan aktivator trombosit poten ADP atau epinefrin. Alat ini efektif mendeteksi disfungsi trombosit termediasi aspirin dan penyakit von Willebrand. Selain itu, alat ini juga mampu mendeteksi blokade termediasi P2Y (klopidogrel, P2Y12) dengan menggunakan *cartridge* INNOVANCE® PFA P2Y. Kekurangannya antara lain gangguan hasil pemeriksaan akibat hemodilusi dan trombositopenia.^{1,3,10}

HemoSTATUS

HemoSTATUS (Medtronic) menggunakan *platelet activating factor* (PAF) untuk akselerasi pembentukan bekuan ACT teraktivasi kaolin. Uji HemoSTATUS dilakukan pada *analyzer* koagulasi HMS plus Medtronic memanfaatkan *cartridge* ACT kaolin enam kanal yang telah diisi dengan PAF yang konsentrasinya ditingkatkan secara serial. Hasil pengukuran ACT tanpa aktivator trombosit kemudian dibandingkan dengan nilai ACT yang diperoleh dengan penambahan PAF. Persentase penurunan ACT karena penambahan PAF berhubungan dengan kemampuan aktivasi trombosit dan pemendekan waktu pembekuan.^{3,9,10}

VerifyNow

Sistem *VerifyNow* (dulu dikenal sebagai *Ultegra Rapid Platelet Function Analyzer*) adalah uji fungsi trombosit *whole blood* turbidimetrik otomatis yang menilai kemampuan trombosit teraktivasi untuk mengikat *fibrinogen-coated polystyrene beads*. Dengan penambahan sampel *whole blood*, agonis trombosit

(*thrombin receptor activating peptide*, asam arakidonat, atau ADP) mengaktivasi trombosit secara langsung di dalam sampel darah untuk menstimulasi ekspresi reseptor permukaan trombosit glikoprotein IIb/IIIa. Begitu trombosit teraktivasi berikatan dan beragregasi dengan *fibrinogen-coated beads*, transmisi cahaya melalui sampel meningkat dan menghasilkan sinyal.^{3,9,10}

Derajat inhibisi trombosit oleh obat *antiplatelet* dapat diukur karena *antiplatelet* menghambat aglutinasi trombosit, sehingga transmisi cahaya berkurang. Blokade farmakologik reseptor gp IIb/IIIa oleh *inhibitor* gp IIb/IIIa dapat dideteksi secara akurat. Efek pencegahan ekspresi gp IIb/IIIa oleh aspirin melalui inhibisi asam arakidonat dan oleh klopidogrel melalui inhibisi reseptor ADP P2Y12 juga dapat diukur dengan *VerifyNow* menggunakan *cartridge* yang sesuai. Meskipun sistem *VerifyNow* mudah dioperasikan dan menyediakan pengukuran fungsi trombosit *bedside* cepat, pengukuran referensi nilai dasar tetap disarankan untuk tiap pasien untuk mengkalkulasi rentang perubahan fungsi trombosit selanjutnya. Potensi aplikasi perioperatif metodologi ini masih belum jelas.^{3,9,10}

Plateletworks

Plateletworks menggunakan *hemocytometer* untuk menghitung jumlah trombosit secara otomatis di sampel *whole blood* dengan dan tanpa adanya agonis stimulator trombosit seperti ADP atau kolagen. Agonis stimulator trombosit menyebabkan trombosit teraktivasi dan melekat ke tabung uji, sehingga tereliminasi dari hitung trombosit. Perbedaan hitung trombosit sebelum dan sesudah penambahan agonis stimulator trombosit menghasilkan pengukuran agregasi trombosit secara langsung dan dilaporkan sebagai “% agregasi”. Investigasi awal menunjukkan adanya korelasi antara hitung trombosit yang diperoleh dari monitor *Plateletworks* dengan instrumen laboratorium standar. Selain itu, *Plateletworks* juga terbukti efektif mengidentifikasi disfungsi trombosit akibat antagonis gpIIb/IIIa dan klopidogrel serta berkorelasi baik dengan pemeriksaan agregasi trombosit laboratorium. Diperlukan investigasi lebih lanjut untuk menentukan apakah *Plateletworks* dapat digunakan sebagai monitor selama intervensi koroner atau monitor inhibisi obat antitrombotik.^{3,9,10}

Tabel 3. Nilai rujukan Sonoclot⁵

Sonoclot Assay	SonACT	kACT	gbACT+	aiACT
ACT	85-145 detik	94-178 detik	119-195 detik	62-93 detik
CR	15-45 U/menit	15-33 U/menit	7-23 U/menit	22-41 U/menit

ACT-activated clotting time; CR-clot rate; SonACT-Sonoclot dengan aktivator *celite*; kACT-aktivator kaolin; gbACT+ -aktivator *glass beads*; aiACT-aktivator *celite* + *clay*.



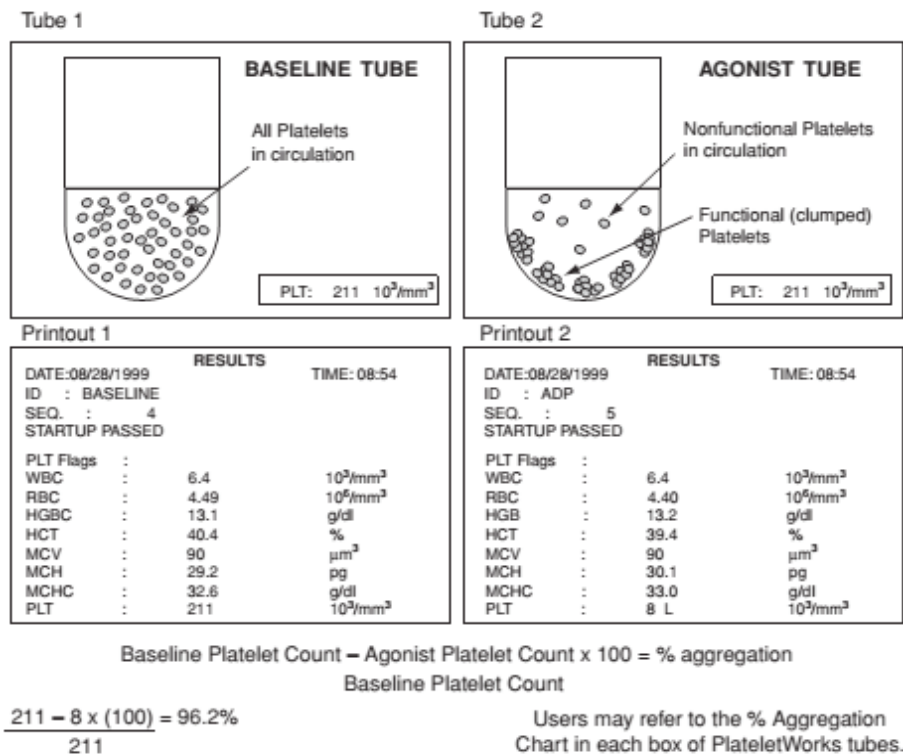
APLIKASI PERIOPERATIF

Gangguan hemostasis dapat terjadi pada pasien yang menjalani pembedahan akibat dilusi faktor pembekuan, hipotermia, hematokrit yang rendah, hipoperfusi terkait asidosis metabolik, dan hipokalsemia. Transfusi *packed red cell* (PRC) dapat memperbaiki oksigenasi jaringan dan *fresh frozen plasma* (FFP) dapat memperbaiki koagulasi.¹²

Transfusi darah sendiri memiliki risiko komplikasi. Komplikasi transfusi antara lain reaksi hemolitik akut, alergi, anafilaksis, reaksi transfusi febril nonhemolitik, *overload*, *transfusion-related acute lung injury*, *transfusion related acute kidney injury*, *transfusion-associated graft-versus-host disease*, reaksi transfusi hipotensi, infeksi, dan lainnya.¹³ Transfusi darah juga dikaitkan dengan meningkatnya risiko mortalitas dan insidens infeksi, tromboemboli, infark miokard, *stroke*, dan gagal ginjal.¹² Oleh karena kurangnya konsensus panduan transfusi, saat ini praktik transfusi produk darah sangat bervariasi di berbagai negara, rumah sakit, bahkan antar tenaga kesehatan di dalam institusi yang sama. Hal ini sering menyebabkan transfusi produk darah yang tidak perlu/*overtransfusion* yang juga meningkatkan risiko terjadinya komplikasi transfusi.¹²

Uji koagulasi POC dapat diaplikasikan pada semua tahap perawatan perioperatif. Uji koagulasi POC dapat digunakan untuk menyaring koagulopati pada tahap praoperasi. Di ruang resusitasi, kamar operasi, dan *intensive care unit*, uji koagulasi POC sering digunakan untuk mendeteksi koagulopati dan memantau tatalaksananya.⁷

Pada tahap intraoperasi, uji koagulasi POC dapat digunakan sebagai panduan pemberian transfusi produk darah dan terapi hemostatika intraoperatif. Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan uji koagulasi POC dapat mengurangi transfusi produk darah yang tidak perlu dan menurunkan konsumsi produk darah seperti FFP, PRC, *thrombocyte concentrate*, dan terapi hemostatika. Dalam sebuah penelitian prospektif acak, terhadap 28 pasien yang menjalani transplantasi hepar, Wang, dkk. melaporkan bahwa manajemen transfusi dengan panduan uji POC berhubungan dengan menurunnya jumlah transfusi FFP jika dibandingkan dengan uji koagulasi laboratorium standar. Gorlinger



Gambar 7. Uji *Plateletworks* membandingkan hitung trombosit *baseline* dengan hitung trombosit teraktivasi. Hitung trombosit *baseline* terdapat di sisi kiri dan hitung trombosit teraktivasi (berkurang) terdapat di sisi kanan gambar.⁹

dalam penelitiannya terhadap 642 pasien transplantasi hepar, melaporkan bahwa implementasi manajemen koagulasi dengan uji POC berdasarkan *goal-directed therapy* dini dan terkalkulasi dengan konsentrat fibrinogen, konsentrat kompleks protrombin, dan terapi antifibrinolitik menghasilkan deteksi dini hiperfibrinolisis dan pemberian antifibrinolitik segera, penurunan kebutuhan transfusi FFP, PRC, trombosit, serta penurunan insidens transfusi masif. Uji koagulasi POC juga berguna untuk memantau efek heparin pada bedah jantung. Dosis titrasi heparin dan protamin dapat diberikan dengan lebih akurat dan dapat mendeteksi efek residual heparin. Penggunaan uji koagulasi POC untuk pemantauan heparin dan panduan transfusi pada bedah jantung terbukti dapat membantu menurunkan kebutuhan transfusi, perdarahan, lama perawatan, dan biaya perawatan keseluruhan.^{6,7,9,10}

Uji koagulasi POC dapat berguna untuk memprediksi komplikasi perdarahan pada periode pasca-operasi. Selain itu, uji koagulasi POC juga dapat mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi kejadian tromboemboli pasca-operasi.^{6,7,10}

KELEBIHAN DAN KEKURANGAN

Secara umum kelebihanannya adalah hasil pemeriksaan yang cepat didapat. Uji POC juga hanya membutuhkan sedikit volume sampel darah (1-5 mL) dan tidak perlu transportasi sampel darah ke laboratorium. Tahap pra-analitik uji laboratorium konvensional seperti sentrifugasi dan preparasi reagen yang memakan waktu juga tidak diperlukan. Uji POC dapat dilakukan oleh personil tanpa pelatihan khusus dan mudah dikerjakan. Selain itu, uji POC dapat dikerjakan pada situasi yang beragam, baik di laboratorium, di samping pasien di kamar operasi, maupun di *intensive care unit*, sehingga hasil pemeriksaan dapat dengan cepat (dalam 10 menit) membantu pengambilan keputusan klinis. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa implementasi uji koagulasi POC dapat menurunkan kebutuhan transfusi produk darah perioperatif.^{2,7}

Kekurangan uji koagulasi POC adalah bahwa hasil pemeriksaannya tidak selalu sesuai/mencerminkan hasil dari uji laboratorium. Teknik pemeriksaan untuk *whole blood* dapat berbeda dengan pengukuran laboratorium pada kondisi hemodilusi dan CPB.



Reliabilitasnya dipengaruhi oleh pengalaman operator dan kalibrasi. Sensitivitas reagen berbeda-beda antara pabrik satu dan lainnya, bahkan dapat berbeda pada dua reagen dari satu pabrik. Selain itu, pemeriksaan POC mahal dan memerlukan sistem *quality control* yang baik dan pendidikan staf berkelanjutan. Pengetahuan menyeluruh tentang fungsi, metodologi, kekuatan, dan kelemahan alat

pemeriksaan POC sangat diperlukan.¹

SIMPULAN

Uji koagulasi POC dapat digunakan untuk mendeteksi adanya koagulopati praoperatif, pemantauan efek antikoagulasi heparin, panduan pemberian transfusi produk darah, dan terapi hemostatika intraoperatif, serta memprediksi komplikasi perdarahan dan

kejadian tromboemboli pasca-operasi. Dengan segala kelebihan dan kekurangannya, implementasi manajemen koagulasi dengan panduan uji POC bermanfaat menurunkan kebutuhan transfusi produk darah, perdarahan, lama perawatan, biaya perawatan keseluruhan, dan memperbaiki luaran perioperatif pasien.

- Catatan: Penulis tidak ada "conflict of interest" dan tidak memiliki afiliasi atau keterlibatan dalam hal finansial ataupun non-finansial dengan organisasi atau perusahaan terkait materi produk apapun yang dibahas dalam naskah. Hal ini termasuk pekerjaan, konsultasi, honorarium, kepemilikan saham atau opsi, kesaksian ahli, hibah atau paten yang diterima atau tertunda, ataupun royalti. Tidak ada bantuan penulisan yang digunakan dalam produksi naskah ini. Penulisan merk alat pada naskah ini semata-mata karena kesulitan untuk menuliskan nama generiknya.

DISCLAIMER

1. Thiruvencatarajan V, Pruett A, Adhikary SD. Coagulation testing in the perioperative period. *Indian J Anaesth.* 2014;58:565-72.
2. Srivastava A, Kelleher A. Point-of-care coagulation testing. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2013;13(1):12-6.
3. Slaughter TF. Patient blood management: Coagulation. In: Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. *Miller's Anesthesia* 8th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
4. Oprea AD. Hematologic disorders. In: Hines RL, Marschall KE, editors. *Stoelting's anesthesia and co-existing disease.* 6th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012 .p. 418-36.
5. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: Current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg.* 2008;106:1366-75.
6. Meybohm P, Zacharowski K, Weber CF. Point-of-care coagulation management in intensive care medicine. *Crit Care* 2013;17:218.
7. Weber CF, Zacharowski K. Perioperative point of care coagulation testing. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109:369-75.
8. Lewandrowski EL, Van Cott EM, Gregory K, Kyung Jang I, Lewandrowski KB. Clinical evaluation of the i-STAT kaolin activated clotting time (ACT) test in different clinical settings in a large academic urban medical center. *Am J Clin Pathol.* 2011;135:741-48.
9. Enriquez LJ, Shore-Lesserson L. Coagulation and hematologic point-of-care testing. In: Reich DL, Kahn RA, Mittnacht AJC, Leibowitz AB, Stone ME, Eisenkraft JB, editors. *Monitoring in anesthesia and perioperative care.* New York: Cambridge University Press; 2011.
10. Shore-Lesserson L. Coagulation monitoring. In: Kaplan JA. *Essentials of cardiac anesthesia.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008.
11. Gottlieb A. Perioperative monitoring of coagulation. *Revista Mexicana de Anestesiologia* 2014;37:307-11.
12. Sartorius D, Waeber JL, Pavlovic G, Frei A, Diaper J, Myers P, et al. Goal-directed hemostatic therapy using the rotational thromboelastometry in patients requiring emergent cardiovascular surgery. *Ann Cardiac Anaesth.* 2014;17:100-8.
13. Miller RD. Patient blood management: Transfusion therapy. In : Miller RD, Cohen NH, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL, editors. *Miller's Anesthesia* 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.