

DISERTASI

**HUBUNGAN ANTARA KADAR PENANDA KERUSAKAN
GLIKOKALIKS ENDOTEL DAN BIOMARKER KERUSAKAN
ENDOTEL DENGAN KEJADIAN DISSEMINATED INTRAVASCULAR
COAGULATION PADA PASIEN SEPSIS
(TINJAUAN TERHADAP *Syndecan 1*, PAI 1, ADAMTS 13,
TROMBOMODULIN)**

**ASSOCIATION BETWEEN LEVELS OF SHEDDING ENDOTHELIAL
GLYCOCALYX AND ENDOTHELIAL DAMAGE BIOMARKERS WITH
THE INCIDENCE OF DISSEMINATED INTRAVASCULAR
COAGULATION IN SEPSIS PATIENTS
(REVIEW OF *SYNDECAN 1*, PAI 1, ADAMTS 13, *TROMBOMODULIN*)**



**SATRIAWAN ABADI
C013172014**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR PENANDA KERUSAKAN GLIKOKALIKS
ENDOTEL DAN BIOMARKER KERUSAKAN ENDOTEL DENGAN KEJADIAN
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION PADA PASIEN SEPSIS
(TINJAUAN TERHADAP *Syndecan 1*, PAI 1, ADAMTS 13, *TROMBOMODULIN*)**

DISERTASI

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Doktor

Program Studi Kedokteran

Disusun dan Diajukan oleh :

**SATRIAWAN ABADI
C013172014**

Kepada

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

DISERTASI

**HUBUNGAN ANTARA KADAR PENANDA KERUSAKAN GLIKOKALIKS
ENDOTEL DAN BIOMARKER KERUSAKAN ENDOTEL DENGAN
KEJADIAN DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION
PADA PASIEN SEPSIS (TINJAUAN TERHADAP SYNDECAN
1, PAI 1, ADAMTS 13, TROMBOMODULIN)**

***Association between levels of shedding endothelial glycocalyx and
endothelial damage biomarkers with the incidence of
disseminated intravascular coagulation in sepsis patients
(Review of Syndecan 1, PAI 1, ADAMTS 13, Trombomodulin)***

Disusun dan diajukan
Oleh

Satriawan Abadi

C013172014

*Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 6 Maret 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui
Promotor,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM, Sp.GK
Nip. 19680530 199603 2 001

Co. Promotor



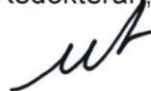
Prof. Dr. dr. Syafri Kamsul Arif, Sp.An-KIC, KAKV
Nip. 19690918 199603 2 001

Co. Promotor



dr. Rahmawati Minhajati, Ph.D, Sp.PD-KHOM, FINASIM
Nip. 19600516 198601 1 002

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,

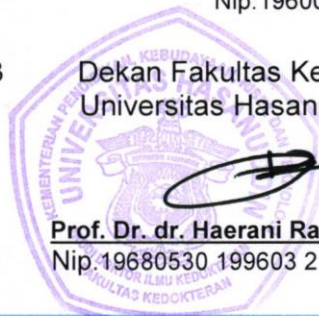


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip. 19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK
Nip. 19680530 199603 2 001





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km. 10 Makassar 90245
Telp. (0411) 586010, 585836, 586200 Psw. 2767 Fax. (0411) 586297

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Satriawan Abadi**
Nomor Pokok : C013172014
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : Doktor Ilmu Kedokteran

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul : **Hubungan Antara Kadar Penanda Kerusakan Glikokaliks Endotel Dan Biomarker Kerusakan Endotel Dengan Kejadian Disseminated Intravascular Coagulation Pada Pasien Sepsis (Tinjauan Terhadap Syndecan 1, Pai 1, Adamts 13, Trombomodulin)**

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar- benar merupakan hasil karya saya sendiri.
Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 18 Januari 2023

Yang menyatakan,



Satriawan Abadi

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan program studi doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA dan Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan program studi doktor Ilmu Kedokteran di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp,BS Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Pendidikan program studi doktor Ilmu Kedokteran
3. **dr. Agussalim Bukhari, M.Clin, Med, Sp.GK, Ph.D, Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes.** Ketua Program Studi Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar
4. **Prof.dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K), Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., SpMK, dr. Agussalim Bukhari, M.Clin, Med, Sp.GK, Ph.D, Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM.**Guru guru kami di program pendidikan doktor di Univeritas Hasanuddin yang tidak kenal lelah membimbing kami selama masa pendidikan.

5. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK.** Promotor penelitian kami yang selalu mensupport, membimbing, dan mempunyai kesabaran yang sangat tinggi menghadapi kesibukan dan kemalasan kami sehingga penelitian disertasi ini dapat selesai.
6. **dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD,K-HOM, Prof. Dr. dr. Syafri Kamsul Arif, Sp.An-KIC, KAKV.** Co-Promotor sekaligus pembimbing pendamping kami yang selalu memberi masukan untuk kesempurnaan penelitian ini
7. **dr. Agussalim Bukhari, M.Clin, Med, Sp.GK, Ph.D, Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM, Dr.dr.Faisal M Sp.An KIC,** sebagai pembimbing penelitian ini hingga penelitian ini dapat kami selesaikan.
8. **Dr. dr. Emmy Hermiyanti Pranggono , SpPD, K-P, FINASIM, KIC,** Pembimbing eksternal dari FK UNPAD Bandung yang bersedia menjadi pembimbing saya, selalu meluangkan waktu untuk diskusi di sela kesibukan beliau di Bandung.
9. **Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu memberikan dorongan,bantuan nasihat yang sangat besar kepada kami sebagai staf di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
10. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku guru besar Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, orang tua kami yang selalu membimbing, mengarahkan saya. Terima kasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.

11. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa dukungan dan motivasi dan kerjasama semuanya mustahil bagi saya dapat menyelesaikan penelitian ini.
12. Para pegawai di lingkup program studi doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, Pak Akmal, Pak Mumu dan Pak Rahmad. Terima kasih banyak bantuannya selama proses pendidikan, yang tidak bosan menghubungi saya untuk mengikuti tahapan tahapan proses pendidikan.
13. Para pegawai di lingkup Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Yayuk, Pak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima kasih banyak bantuannya selama ini.
14. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RSI Faisal, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini
15. Kepada seluruh teman teman program pendidikan studi doktor Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar angkatan Juli 2017 atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
16. Kepada seluruh residen dan fellow bagian Ilmu Penyakit Dalam dan Bagian

Anestesiologi Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang sangat membantu hingga selesainya penelitian ini.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa cinta, hormat dan penghargaan setinggi-tingginya orang tua tercinta Prof.Dr.dr.Syamsu, SP.PD-KAI (alm) dan Ny.Nurlailah Wahab (almh) yang semasa hidupnya penuh dengan perhatian, ketulusan serta doa yang tak pernah putus untuk saya, Pun tak lupa terima kasih setinggi-tingginya kepada Ayah mertua **Ir. Jatno Karsonugroho dan Ibu Nasrah Idrus Jatno, SE,MM** atas segala dukungannya yang telah begitu banyak perhatian dan dukungannya kepada saya.

Terima kasih sebesar-besarnya kepada Istri saya tercinta **dr.Soraya Ratna Ainulia, Sp.PD** yang begitu banyak mengambil peran selama proses pendidikan saya, atas doa dan pengabdianya terhadap keluarga, Tak lupa pula ucapan terima kasih juga kepada saudara-saudara saya **dr. Salman Ardi Syamsu,SP.B-K(Onk), dan Dan dr.Nur Surya Wirawanm SP.An-KMN,MARS.** atasdukungan dan doanya selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 7 Maret 2023

SATRIAWAN ABADI

ABSTRAK

SATRIAWAN ABADI. *Hubungan antara Kadar Penanda Kerusakan Glikokaliks Endotel dan Biomarker Kerusakan Endotel dengan Kejadian Disseminated Intravascular Coagulation pada Pasien Sepsis: Tinjauan terhadap Syndecan 1, PAI-1, ADAMTS 13, Trombomodulin* (dibimbing oleh Haerani Rasyid, Syafri K. Arif, dan Rahmawati Minhajat).

Tujuan penelitian ini adalah melihat hubungan antara kadar penanda kerusakan glikokaliks endotel dan biomarker *syndecan 1* dan biomarker kerusakan endotel berupa PAI-1, Trombomodulin dan ADAMTS-13 terhadap kejadian DIC pada sepsis endotel yang sehat dilapisi lapisan glikokaliks endotel yang mempunyai peran menjaga lapisan endotel. Desain penelitian yang digunakan adalah penelitian observasional analitik dengan pendekatan potong lintang. Penelitian dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan RS Universitas Hasanuddin sejak Oktober 2022 sampai dengan Desember 2022. Subjek penelitian adalah pasien terdiagnosis sepsis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Uji statistik menggunakan SPSS versi 25 dengan uji Kolmogorov Smirnov untuk normalitas data. Uji bivariat menggunakan uji-T tidak berpasangan dan analisis multivariat memakai uji *multiple logistic regression* dan melihat nilai Odds Ratio sehingga hasil uji statistik signifikan bila nilai $p < 0,05$. Hasil penelitian ini mencakup 55 subjek pasien yang terdiagnosis sepsis dengan distribusi pria 29 dan wanita 26 orang. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat hubungan antara kadar *syndecan-1*, PAI-1, dan trombomodulin dengan kejadian DIC pada pasien sepsis ($p=0,480$, $p=0,122$, $0,688$). Terdapat hubungan antara kadar ADAMTS-13 dan kejadian DIC pada pasien sepsis ($p=0,024$). Dengan uji *multiple logistic regression*, biomarker ADAMTS-13 merupakan biomarker yang dapat menjadi biomarker skrining kejadian DIC pada pasien sepsis (OR=0,889, IK95%=0.802--0,986). Terdapat hubungan antara kerusakan endotel dan penanda biomarker ADAMTS-13 dengan kejadian DIC pada sepsis dan biomarker ADAMTS-13 dapat dipakai sebagai skrining kejadian DIC pada sepsis.

Kata kunci: sepsis, *disseminated intravascular coagulation*, *syndecan-1*, PAI-1, trombomodulin, ADAMTS-13



ABSTRACT

SATRIAWAN ABADI. *Correlation Between Markers of Endothelial Glycocalyx Damage, and Endothelial Damage Biomarkers and Disseminated Intravascular Coagulation in Sepsis Patients: A Review of Syndecan 1, PAI 1, ADAMTS 13, Trombomodulin* (supervised by Haerani Rasyid, Syafri K Arif, and Rahmawati Minhajat)

The aim of this study is to find out the relationship between marker level of endothelial glycocalyx damage and syndecan 1 biomarkers, and endothelial damage biomarkers in the form of PAI-1, Thrombomodulin, and ADAMTS13 and the incidence of DIC in healthy endothelial sepsis coated with the endothelial glycocalyx which has a role in protecting the endothelial layer. The endothelial glycocalyx (GE) as a woven structure extends over the luminal surface of the endothelium. There is a hypothesis that endothelial dysfunction contributes significantly to the incidence of DIC. The endothelium plays an important role in the balance of haemostasis and the activation and damage of the endothelium as the initial occurrence of coagulopathy in sepsis. The research design used was an analytic observational study with a cross-sectional approach carried out at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University Hospital from October 2022 to December 2022. The research subjects were patients diagnosed with sepsis who met the inclusion and exclusion criteria. Statistical test used SPSS ver 25 with the Kolmogorov Smirnov test for data normality; bivariate test used unpaired t test; the multivariate analysis used multiple logistic regression tests to look at the Odds Ratio value, in which the results of statistical test were significant if the p value was <0.05 . This study included 55 patients diagnosed with sepsis with a distribution of 29 men and 26 women. The results show that there is no relationship between levels of syndecan 1, PAI-1, and thrombomodulin and the incidence of DIC in sepsis patients ($p=0.480$, $p=0.122$, 0.688). There is a relationship between ADAMTS13 levels and the incidence of DIC in sepsis patients ($p=0.024$). By using multiple logistic regression tests, it is indicated that ADAMTS13 biomarker is a biomarker that can be used as a screening biomarker for DIC events in sepsis patients ($OR=0.889$, $CI\ 95\% =0.802-0.986$). There is a relationship between endothelial damage with the ADAMTS13 biomarker and the incidence of DIC in sepsis. ADAMTS13 biomarker can be used as a screening tool for DIC in sepsis.

Keywords: sepsis, disseminated intravascular coagulation, syndecan 1, PAI-1, thrombomodulin, ADAMTS13



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Diagnosis banding utama DIC yang diinduksi sepsis

Tabel 2. Temuan laboratorium pada Sepsis terkait DIC

Tabel 3. Sistem skoring JAAM DIC

Tabel 4. Sistem Skor Diagnostik ISTH untuk DIC

Tabel 5. Distribusi variabel demografi dan klinis seluruh subjek penelitian

Tabel 6. Distribusi variabel usia, kadar trombosit, kadar penanda kerusakan glikokaliks dan biomarker endotel seluruh subjek penelitian

Tabel 7. Perbandingan jenis kelamin dan syok pada pasien sepsis dengan DIC (skor SIC ≥ 4) dan tanpa DIC (skor SIC < 4)

Tabel 8. Perbedaan rerata usia, Skor SOFA, INR, jumlah trombosit, kadar *syndecan-1*, ADAMTS-13, PAI-1 dan *trombomodulin* pada pasien sepsis dengan (skor SIC ≥ 4) dan tanpa DIC (skor SIC < 4)

Tabel 9. Persentase ketepatan klasifikasi

Tabel 10. Output model summary

Tabel 11. Analisa Multivariat terhadap komponen Endotel dengan kejadian DIC

Tabel 12. Analisis Kurva ROC dan AUC Variabel ADAMTS13 dan PAI-1 terhadap kejadian DIC

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1. Alur penegakan diagnose sepsis dan syok sepsis
- Gambar 2. Keadaan dimana endotel dalam keadaa sehat dan bila terjadi disfungsi endotel
- Gambar 3. Gambaran dari glikokaliks endotel
- Gambar 4. Mekanisme kerusakan glikokaliks.
- Gambar 5. Mekanisme kompleks terjadinya aktivasi koagulasi selama sepsis
- Gambar 6. Mekanisme yang terkait dengan hiperkoagulabilitas dan/atau hipofibrinolisis pada DIC terkait sepsis
- Gambar 7. Tiga faktor kontributor terjadinya DIC pada aktivasi kaskade koagulasi.
- Gambar 8. Koagulasi, fibrinolitik, dan sistem antikoagulan alami
- Gambar 9. Perubahan koagulopati sekuensial yang diinduksi sepsis menjadi DIC
- Gambar 10. Patogenesis koagulopati terkait sepsis – gangguan fungsi endotel
- Gambar11. Patogenesis koagulopati terkait sepsis
- Gambar 12. Kurva ROC analisa ADAMTS13 dan PAI-1 terhadap kejadian DIC pada pasien sepsis

DAFTAR SINGKATAN

ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
GE	: <i>Glikokaliks Endotel</i>
TF	: <i>tissue factor</i>
TM	: <i>Trombomodulin</i>
sTM	: <i>Trombomodulin terlarut</i>
tPA	: <i>Tissue plasminogen activator</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen aktivator inhibitor-1</i>
MODS	: <i>Sindroma Disfungsi Organ Multipel</i>
VWF	: <i>von Willebrand factor</i>
uVWF	: <i>Ultra-large von Willebrand factor</i>
TTP	: <i>thrombotic thrombocytopenic purpura</i>
DAMPS	: <i>Damage Associated Molecular Pattern</i>
PAMPS	: <i>Pathogen Associated Molecular Pattern</i>
TLR	: <i>toll like receptor</i>
LPS	: <i>Lypopolysacharida</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor alpha</i>
qSOFA	: <i>Quick Sepsis related Organ Failure Assesment</i>
GCS	: <i>Glasgow Coma Scale</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
Ang2	: <i>Angiopoietin-2</i>
Ang1	: <i>Angiopoietin-1</i>
WPB	: <i>Weibel palade Bodies</i>
GAG	: <i>Glikosmaninoglikan</i>
PG	: <i>Proteoglycan</i>

PBR	: <i>Perfused Bound Region</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
HS	: <i>heparan sulfat</i>
HA	: <i>hyaluronan</i>
KS	: <i>Keratan Sulfat</i>
CS	: <i>Chondroitin Sulfat</i>
DS	: <i>Dermatan Sulfat</i>
ATIII	: <i>antitrombin III</i>
TFPI	: <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor.</i>
PECAM	: <i>Platelet endothelial cell adhesion molecule</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
MMP	: <i>matriks metaloproteinase</i>
HPSE	: <i>Heparanase</i>
HYLA	: <i>hyaluronidase</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
ADAM 15	: <i>A disintegrin and metalloproteinase 15</i>
NFkB	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
eNOS	: <i>endothelial nitric oxide synthase</i>
DNA	: <i>Asam deoksiribonukleat</i>
HMGB1	: <i>high-mobility group box 1 protein</i>
NET	: <i>neutrofil extracellular traps</i>
PA	: <i>plasminogen activator</i>
TAFI	: <i>trombin activable fibrinolysis inhibitor</i>
PARs	: <i>protease-activated receptors</i>
EPCR	: <i>endothelial protein C receptor</i>
ACE2	: <i>angiotensin-converting enzyme 2</i>
PAR1	: <i>protease-activated receptor 1</i>

ISTH	: <i>International Society of Thrombosis and Haemostasis</i>
JSTH	: <i>Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis</i>
HIT	: <i>heparin induced thrombocytopenia</i>
HUS	: <i>hemolytic uremic syndrome</i>
DBCM	: <i>dielectric blood coagulometry</i>
JAAM	: <i>Japanese Association for Acute Medicine</i>
SOFA	: <i>Sequential Organ Failure Assesment</i>
PT	: <i>Prothrombin Time</i>
apTT	: <i>activated Partial Thromboplastin Time</i>
INR	: <i>international normalizing ratio</i>

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Bidang Akademik	5
1.4.2 Bidang Penelitian.....	5
1.4.3 Bidang klinis.....	5
BAB 2.TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Sepsis.....	6
2.2 Endotel	8
2.3 Disfungsi Endotel.....	10
2.4 Glikokaliks.....	11
2.5 Degradasi Glikokaliks.....	15
2.6.Patogenesis koagulopati pada Sepsis.....	19
2.7 Patofisiologi DIC	20
2.8.Aktivasi kaskade koagulasi	22
2.9. <i>Fibrinolytic Shutdown</i>	24
2.10. Agregasi Platelet.....	26
2.11. Gangguan Sistem Antikoagulan	27
2.12. Diagnosis	29
2.12.1. Gejala Klinis	29
2.12.2 Pemeriksaan Penunjang.....	30
2.12.3 Sistem skoring DIC.....	31

2.13 Syndecan 1	33
2.14. Trombomodulin.....	34
2.15. PAI-1	35
2.16. ADAMTS13	35
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	37
3.1 Kerangka Teori	37
3.2 Kerangka Konsep.....	38
3.3. Hipotesis Penelitian.....	38
BAB IV METODE PENELITIAN.....	39
4.1 Rancangan Penelitian	39
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	39
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	39
4.4 Perkiraan Sampel Awal.....	40
4.5 Metode Pengambilan Sampel	40
4.6 Bahan Penelitian dan Alat Penelitian	40
4.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	40
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	41
4.9 Analisis Data	43
4.10 Alur Penelitian	44
BAB V. HASIL PENELITIAN	45
BAB VI. PEMBAHASAN.....	51
BAB VII. PENUTUP.....	59
7.1. Ringkasan	59
7.2. Kesimpulan	59
7.3. Saran.....	59
DAFTAR PUSTAKA	60

BAB I. PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa yang disebabkan oleh disregulasi respons tubuh inang terhadap infeksi¹ Sepsis merupakan suatu respons inflamasi sistemik yang menjadi penyebab kematian terbanyak di *Intensive Care Unit* (ICU). di seluruh dunia setiap tahun diperkirakan 30 juta orang mengalami sepsis dan 5,3 juta orang meninggal karena sepsis²

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) adalah merupakan komplikasi yang sering pada sepsis. DIC bisa karena proses infeksi, keganasan, trauma, dan lain lain. DIC adalah sindroma klinikopatologis yang ditandai adanya aktivasi koagulasi sistemik , produksi fibrin intravaskular sehingga dapat menyebabkan trombosis pada pembuluh darah kecil yang berkontribusi terhadap kejadian kegagalan organ^{3,4}

Diagnosis DIC memakai sistem skoring dan peningkatan skoring dihubungkan dengan peningkatan mortalitas. Diagnosis dini akan menentukan keberhasilan pengobatan. Pentingnya identifikasi biomarker dini dan spesifik dari sepsis dan DIC sebagai alat dagnostik, staging, prognosis dan akses respon intervensi.^{3,5}

Pada sepsis dengan DIC memiliki mortalitas lebih tinggi sampai 43 % dibandingkan tanpa DIC sekitar 27%.³

Adanya hipotesis bahwa disfungsi endotel berkontribusi penting terhadap kejadian DIC. Endotel berperan penting pada keseimbangan hemostasis dan terjadinya aktivasi dan kerusakan endotel sebagai awal terjadinya koagulopati pada sepsis. Endotel memiliki peran penting selama sepsis, untuk mempertahankan keseimbangan keadaan koagulasi dan antikoagulasi^{6,7}

Permukaan endotel sifatnya sebagai antikoagulan, mencegah terjadinya perlekatan dan pembentukan trombus. Pada keadaan infeksi dan inflamasi yang berat, keadaan endotel berubah menjadi protrombotik yang memudahkan terbentuknya trombus). Sitokin inflamasi akan menyebabkan trigger dari *tissue factor* (TF) dari vaskuler endotel dan mengaktivasi koagulasi.^{4,8}

Inadekuat kaskade koagulasi akan menyebabkan perpindahan shift endotel ke prokoagulan menyebabkan terbentuk trombin berlebihan menyebabkan DIC.⁹

Endotel yang sehat dilapisi lapisan Glikokaliks Endotel (GE) yang mempunyai peran menjaga lapisan endotel. Glikokaliks endotel sebagai suatu kesatuan yang seperti anyaman, terbentang pada permukaan luminal dari endotel. Glikokaliks ini tersusun dari glycosaminoglycans (*syndecan*, glypican, hyaluronan) dan protein plasma termasuk albumin. Lapisan ini memegang peran kunci terhadap regulasi fungsi sel endotel.¹⁰

Glikokaliks endotel adalah regulator penting untuk pencegahan trombosis mikrovaskular. Degradasi glikokaliks mengganggu faktor antirombotik dari glikokaliks sehingga mudah untuk terjadi trombosis.^{6,11}

Syndecan 1 meningkat pada pasien DIC dan dapat dijadikan prediktor dari kejadian DIC. Ikeda dan kawan-kawan mendapatkan *syndecan 1* berhubungan dengan derajat beratnya sepsis dan perkembangan DIC. *Syndecan 1* berhubungan dengan derajat aPTT dan organ disfungsi. *Syndecan 1* dapat memprediksi beratnya penyakit dan DIC pada sepsis.^{6,11}

Kondisi pro inflamasi seperti sepsis akan mengaktifkan enzim glucoronidase seperti heparinase dan enzim protease yang lain yang menyebabkan kerusakan dari lapisan glikokaliks ini.¹²

Kerusakan pada glikokaliks endotel selanjutnya menyebabkan terjadinya aktivasi dari endotel akibat dilepaskannya reactive oxygen species dan factor inflamasi lainnya yang akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel.¹²

Trombomodulin (TM) adalah protein transmembran tipe 1, tereksresi di endotel dan memegang peranan penting pada proses hemostasis. TM memiliki aksi protektif sebagai antikoagulan dan anti inflamasi.¹³

TM terlarut (sTM) pada umumnya ditemukan dalam kondisi konsentrasi yang rendah. Konsentrasi sTM ini akan meningkat pada kondisi patologik yang berhubungan dengan disfungsi endotel seperti kardiovaskuler, metabolik ataupun infeksi berat. TM indikasi injury di endotel. sTM dapat dipakai untuk monitoring perkembangan penyakit. TM dipakai sebagai marker yang sensible untuk terjadinya gangguan endotel, berkorelasi dengan DIC dan multiple organ failure.^{7,14}

Endotel berpartisipasi pada proses fibrinolisis dengan pelepasan *Tissue plasminogen activator* (tPA) untuk mengubah plasminogen menjadi plasmin. Ekspresi TF pada endotel menginduksi sitokin pro inflamasi dan aktivasi jalur antifibrinolitik.⁹

Plasminogen aktivator inhibitor-1 (PAI-1) merupakan regulator krusial untuk fibrinolisis.. PAI 1 menghambat plasminogen aktivator yaitu suatu enzim yang terlibat dalam pemecahan plasminogen jadi plasmin. PAI 1 disintesis oleh hati dan endotel) Adanya disfungsi endotel akan menyebabkan peningkatan kadar PAI 1 sirkulasi dan merupakan petanda dini disfungsi endotel. ^{9,15}

Keadaan sepsis akan menyebabkan inhibisi fibrinolisis (peningkatan PAI 1, peningkatan plasminogen) dan inhibisi koagulasi (penurunan inhibitor koagulan yaitu TM, protein C) . Peningkatan PAI 1 akan menurunkan plasminogen dan berakibat peningkatan resiko trombosis dan DIC. Peningkatan PAI 1 akan menyebabkan fibrinolisis tersupresi, diseksi mikrotrombus jadi sulit dan mengakibatkan gangguan mikrosirkulasi dan terjadi Sindroma Disfungsi Organ Multipel (MODS) . PAI 1 tidak terlibat pada kejadian akut leukemia dan tumor. Penghambatan fibrinolisis akan menyebabkan DIC dan terjadi hipoperfusi sirkulasi dan disfungsi organ ^{8,16}

PAI 1 dilepaskan dari sel endotel dan berkorelasi dengan beratnya sepsis. Kadarnya meningkat pada sepsis dan dijadikan prediksi beratnya penyakit. Skor DIC dan SOFA akan meningkat bila kadar PAI 1 meningkat PAI 1 marker untuk mengenali beratnya sepsis. Peningkatan PAI 1 berperan pada kejadian MODS pada pasien sepsis PAI 1 akan meningkat sesuai onset dari sepsis PAI 1 bertanggung jawab terhadap terjadinya koagulopati pada sepsis ^{7,9}

Endotel akan mensintesis dan mengekspresikan molekul molekul yang berperan penting dalam regulasi hemostasis. Salah satu dari mediator itu adalah von Willebrand factor (VWF). ¹⁷

Multimer uVWF merupakan hemostatik yang kuat yang memiliki banyak tempat perlekatan dengan endotel dan reseptor . VWF dan *A Disintegrin and Metalloproteinase with a Thrombospondin Type 1 motif, member 13* (ADAMTS13) berperan pada regulasi hemostasis. *Ultra-large von Willebrand factor* (uVWF) ada di endotel dan platelet. ^{18,19}

ADAMTS13 merupakan metaloproteinase sirkulasi yang meregulasi kapasitas pengikatan trombosit dengan VWF. Ukuran VWF diregulasi oleh ADAMTS13 (protease yang memecah VWF) Ukuran multimerik dari VWF menjadi faktor yang penting yang penting dalam interaksi trombosit dengan dinding pembuluh darah yang mana diregulasi oleh protein protease VWF yaitu ADAM TS13. ^{18,20}

Penurunan kadar ADAMTS13 akan menurunkan kemampuan degradasi ulVWF menjadikan lebih mudah terinduksi dan menjadi trombotik mikroangiopati dan MODS Pada sepsis terjadi trombotic microangiopati dan menurunkan kadar ADAM TS13¹⁸

Defisiensi ADAMTS13 akan menyebabkan peningkatan ulVWF yang berperan pada interaksi patofisiologi trombosit dan pembuluh darah . Kondisi sepsis mirip dengan *thrombotic thrombocytopenic purpura* (TTP) dimana pada kedua kondisi tadi ditemukan penurunan kadar ADAM TS 13. Rendahnya kadar ADAMTS13 berhubungan dengan beratnya sepsis Pada inflamasi yang berat, pelepasan yang massif dari VWF, konsumsi dan deplesi dari ADAM TS13 akan menyebabkan insuffisiensi pemecahan VWF¹⁸

Penurunan ADAMTS13 berhubungan dengan overt DIC yang menyebabkan kegagalan organ dan kematian yang tinggi. ADAMTS13 berperan pada beratnya sepsis dan prognosis sepsis Pada pasien sepsis terjadi defisiensi ADAMTS13^{19,20}

Pada penelitian ini kami akan mencari, hubungan antara kadar penanda kerusakan glikokaliks endotel dengan biomarker *syndecan 1* dan biomarker kerusakan endotel berupa PAI-1 , *Trombomodulin* dan ADAMTS13 terhadap kejadian DIC pada sepsis.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka kami mengajukan permasalahan pada penelitian ini:

Adakah hubungan antara kerusakan glikokaliks endotel dengan penanda *syndecan 1* dan kerusakan endotel dengan biomarker PAI-1, *Trombomodulin* dan ADAMTS13 dengan kejadian DIC pada pasien sepsis dan apakah semua penanda dan biomarker ini dapat dijadikan biomarker untuk prediksi terjadinya DIC pada pasien sepsis?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Menganalisa hubungan antara kerusakan glikokaliks endotel dengan penanda *syndecan 1* dan kerusakan endotel dengan biomarker PAI-1, *Trombomodulin* dan *syndecan 1* dengan kejadian DIC dan penanda prediktor kejadian DIC pada pasien sepsis.

I.3.2 Tujuan Khusus

- Melihat hubungan antara *syndecan 1* dengan kejadian DIC pada pasien sepsis
- Melihat hubungan antara PAI-1 dengan kejadian DIC pada pasien sepsis
- Melihat hubungan antara *Trombomodulin* dengan kejadian DIC pada pasien sepsis
- Melihat hubungan antara ADAMTS13 dengan kejadian DIC pada pasien sepsis
- Menganalisa kadar *Syndecan 1*, PAI-1, ADAMSTS13, *trombomodulin* sebagai prediktor kejadian DIC pada pasien sepsis

1.4. Manfaat Penelitian

I.4.1 Bidang Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang hubungan kerusakan glikokaliks endotel dan disfungsi endotel pada pasien sepsis yang disertai dengan DIC

I.4.2 Bidang Penelitian

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai fundamental data untuk mengeksplorasi lebih lanjut hubungan glikokaliks endotel dan kerusakan endotel terhadap kejadian DIC pada sepsis dan sebagai prediktor evaluasi dini pada keadaan DIC.

I.4.3 Bidang klinis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai acuan sebagai biomarker untuk memprediksi kejadian DIC yang lebih dini

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sepsis

Sepsis telah diketahui beribu tahun yang lalu namun nanti dalam beberapa dekade terakhir baru mulai dipikirkan secara signifikan bagaimana patofisiologi sebenarnya dari sepsis ini.²¹

Walaupun pengenalan awal dan pendekatan klinis yang makin membaik tetapi sepsis ini masih dianggap menjadi masalah global patofisiologi ternyata sangat kompleks dan masih banyak hal yang masih belum diketahui sehingga menyebabkan sepsis menjadi tantangan berat buat klinis dan peneliti..²²

Sepsis adalah sindroma klinik yang ditandai dengan adanya disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap infeksi .²³

Sepsis ini memerlukan perawatan intensif di *Intensive Care Unit* (ICU). Bila penatalaksanaan tidak tepat sepsis ini ini dapat menyebabkan penurunan perfusi organ menjadi syok sepsis ..Syok sepsis ditandai dengan adanya hipotensi yang refrakter terhadap cairan resusitasi dan didapatkan adanya peningkatan serum laktat kematian akibat syok sepsis sekitar 59%. Tahun 2017 didapatkan 48,9 juta pasien sepsis di mana 11 juta meninggal. Oleh karena meningkatnya kematian an pada sepsis maka sepsis dianggap sebagai masalah kesehatan yang utama. Walaupun usaha telah dilakukan untuk mengenali lebih dini dengan memperbaiki skrining awal yang lebih baik, mortalitas tetap stabil sepanjang dekade terakhir. Terapi yang ada sekarang sifatnya terbatas dan berdasar biasanya pada deteksi awal, pemberian antibiotik, resume sitasi cairan, vasopressor dan support organ²⁴

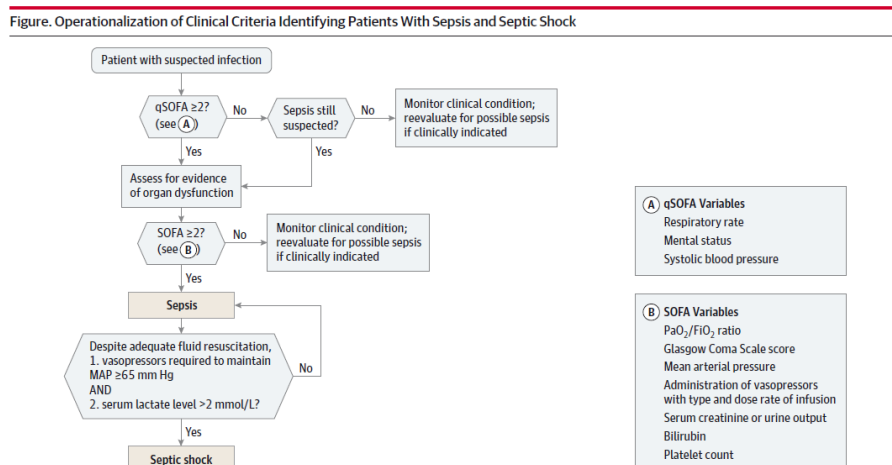
Patofisiologi sepsis didominasi oleh adanya disfungsi imun koagulopati dan disfungsi endotel. Adanya *Damage Associated Molecular Pattern* / DAMPS (yang dilepaskan oleh jaringan) dan *Pathogen Associated Molecular Pattern* / PAMPS (yang diekspresikan oleh mikroorganisme) akan mengaktifkan reseptor pengenali yaitu *toll like receptor* (TLR) yang mana akan menginduksi respon inflamasi sistemik. Contoh *Lypopolysacharida* (LPS) yang diproduksi oleh gram negatif akan mengaktivasi TLR 4. Adanya akumulasi masif dari DAMPs ataupun PAMPs akan menyebabkan overstimulasi dari sel imun yang menyebabkan

pelepasan berlebihan dari sitokin seperti *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- α). Ini disebut sebagai badai sitokin²⁴

Peran sentral dari patofisiologi sepsis adalah adanya disfungsi endotel global akibat dari inflamasi yang berlebihan yang ditandai rusaknya barier vaskuler yang menyebabkan kan adanya kebocoran sehingga terjadi di edema jaringan dan kegagalan multi organ.²⁵

Untuk menyaring pasien-pasien dengan sepsis dipakai metode *Quick Sepsis related Organ Failure Assesment* (qSOFA) . metode ini berupa gangguan kesadaran ,tekanan darah sistolik kurang atau sama dengan 100 mmHg, atau laju pernapasan lebih atau sama dengan 22 kali per menit. Kriteria ini merupakan kriteria yang mudah dipakai sebagai kriteria bedside untuk mengidentifikasi pasien dewasa dengan suspek infeksi yang kemungkinan memiliki prognosis yang jelek.²³

Gangguan kesadaran ini direpresentasikan sebagai *Glasgow Coma Scale* (GCS) kurang dari 15. Meskipun q SOFA kurang kuat dipakai di ICU di, q SOFA ini tidak memerlukan laboratorium, cepat dan dapat diulang. tetapi tetap dianjurkan kan untuk klinisi untuk menginvestigasi lebih lanjut adanya disfungsi organ untuk inisiasi atau untuk eskalasi terapi atau untuk merujuk ke perawat kritis atau peningkatan monitoring lebih lanjut. Diperlukan juga untuk mengevaluasi lebih lanjut kemungkinan adanya infeksi atau tidak.²³



Gambar 1. Alur penegakan diagnose sepsis dan syok sepsis

2.2 Endotel

Endotel mempunyai fungsi memodulasi permeabilitas vaskuler, mengontrol tonus vaskuler, berperan juga dalam respon hemostasis dan respon inflamasi.²⁶

Endotel vaskuler terbentang di seluruh sistem sirkulasi mulai dari jantung hingga ke kapiler.. Endotel vaskuler bertindak sebagai barrier selektif permeabel antara darah dan jaringan ekstrasvaskuler.²⁷

Endotel terdiri dari suatu lapisan tunggal dari endotelial Dengan mengcover lebih dari 1000 m². Permukaan apikal dari endotel ini dibungkus oleh lapisan yang disebut sebagai glikokaliks.²⁸

Endotel dapat berasal dari berbagai tempat vaskuler berbeda dan organ yang berbeda dan memiliki perbedaan bentuk dan penyusunnya. karena heterogenitasnya sehingga endotel dapat memiliki fungsi yang berbeda dan khusus di setiap tempat.²⁸

Dahulu endotel hanya dikenal sebagai pembungkus dari suatu pohon vaskuler yang tidak memiliki fungsi spesifik selain hanya sebagai permeabilitas selektif untuk air dan elektrolit. Bagaimanapun dengan perkembangan sejak tahun 1980 an telah diketahui fungsi yang lebih kompleks dari endotel ini . Peneliti-peneliti mengetahui bahwa endotel ini dapat memiliki kapasitas sebagai sensorik maupun sebagai efektor.²⁹

Sel endotel mempunyai fungsi memodulasi permeabilitas vaskular, mengontrol tonus vaskuler, berperan juga dalam respon hemostasis , respon inflamasi dan mempertahankan aliran darah.³⁰

Endotel memegang peranan vital dalam mengatur aliran darah. Ini dihubungkan dengan adanya permukaan antitrombotik yang aktif yang membatasi plasma dan komponen selulernya pada pembuluh darah. Adanya kekacauan akibat inflamasi akan merusak fungsi ini dan sel endotel akan menjadi lingkungan yang protrombotik dan antifibrinolytic.³¹

Aliran darah juga diatur oleh sekresi dan pelepasan zat vasoaktif yang yang bertindak sebagai parakrin untuk membuat terjadinya dilatasi atau konstriksi pada pembuluh darah sebagai stimuli dari endotoksin. *Nitric oxide* (NO) adalah merupakan faktor relaksasi vaskuler yang menyebabkan terjadinya dilatasi pembuluh darah. NO dibentuk dari L-arginine yang merupakan hasil dari sintase NO. NO dan prostasiklin dilepaskan sebagai respon terhadap stimulus fisik, hormon, dan menginduksi relaksasi vaskuler. Sel endotel juga dapat melepaskan faktor konstriksi vaskuler yang menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah. Zat

tersebut yaitu *endotelin*, *tromboxan A2*, *Angiotensin II*. Beberapa komponen fase aktif yang diproduksi endotel seperti NO, endotelin dan *Angiopoietin-2* (Ang2) Ang2 juga berperan sebagai regulasi pertumbuhan vaskuler.³¹

Endotel juga terlibat dalam pembentukan pembuluh darah. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) adalah growth factor spesifik untuk endotel vaskular. Yang lain adalah angiopoietin. VEGF Adalah penggerak dari pembentukan pembuluh darah pada proses vasculogenesis atau angiogenesis. Pada pembuluh darah yang imatur, *Angiopoietin-1* (Ang1) diperlukan untuk remodeling lanjutan dan maturasi dini pembuluh darah. Tampak bahwa Ang1 berperan dalam mempertahankan ketenangan dan kestabilan dari vaskuler yang matur.²⁹

Dalam kondisi fisiologi, endotel mencegah trombosit melalui mekanisme antikoagulan dan antiplatelet. Jalur hemostasis ini di trigger bila terjadi jejas vaskuler untuk mempertahankan integritas vaskuler. Rusaknya keseimbangan ini baik secara genetik maupun didapat dapat menyebabkan keadaan trombosis atau perdarahan.²⁹

Mayoritas sel endotel berada pada pembuluh darah kecil sehingga tidak mengherankan sel endotel berperan banyak pada penyakit mikrosirkulasi seperti pada DIC.²⁹

Sel endotel membentuk permukaan luminal dari vaskuler dan memiliki peran sentral dari regulasi koagulasi. Jalur endotel mengontrol sistem koagulasi melalui regulasi ekspresi dari tempat ikatan faktor prokoagulan dan antikoagulan. Pada situasi yang tenang, sel endotel mempertahankan fluiditas darah melalui jalur aktivitas antikoagulan termasuk jalur protein C / protein S. Bila ada aktivasi, keseimbangan dari komponen endotel ini akan menyebabkan terbentuknya pembekuan dan menekan mekanisme antikoagulan . Inflamasi akan menekan pembentukan trombodulin (Kofaktor antikoagulan endotel) dan menginduksi ekspresi dari faktor Jaringan yang merupakan faktor koagulasi.²⁹

Pertama kali penjelasan tentang adanya pergerakan (rolling) dari sel darah pada permukaan endotel gilapoker 160 tahun yang lalu, di mana leukosit diperlihatkan menempel pada dinding sel akibat adanya inflamasi. Bizzosero pada tahun 1883 pertama kali menjelaskan tentang trombosit sebagai suatu sel darah yang berperan pada trombosis dan hemostasis. Adhesi platelet dan rolling dari endotel adalah tahap awal dari tahapan proses terjadinya nya Ekstravasasi sel darah putih ke tempat inflamasi atau infeksi, Agregasi dari permukaan trombogenik dan menyebabkan oklusi vaskuler. Rekrutmen trombosit dan

leukosit pada Jejas vaskuler Terjadi cepat dan dimediasi oleh pelepasan komponen endotel yaitu *Weibel palade Bodies* (WPB), *Von Willebrand Factor*, P selectin yang merupakan promotor aktif dari adhesi leukosit dan trombosit.²⁹

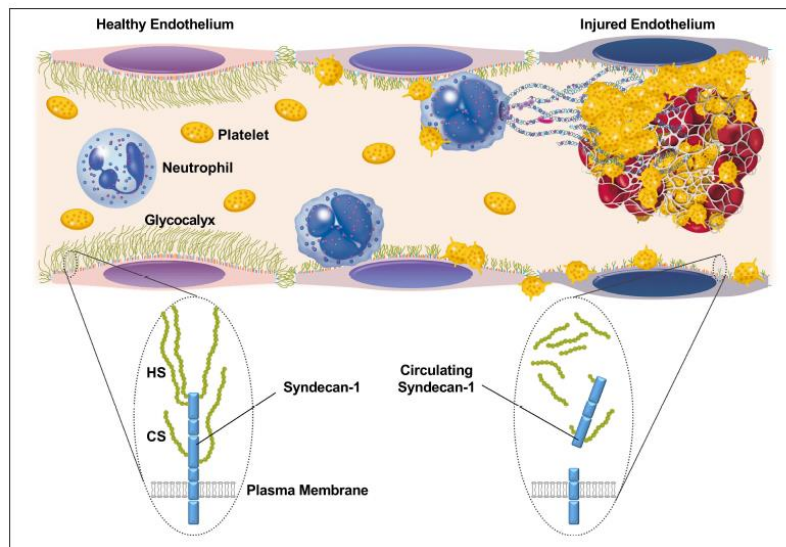
2.3 Disfungsi Endotel

Respon inflamasi adalah mekanisme penting yang mendasari adanya perkembangan dan progresif dari disfungsi endotel. Pada siklus inflamasi dan disfungsi endotel, walaupun lapisan endotel glikokaliks vaskuler mengalami kerusakan dan degradasi, endotel tetap melanjutkan peran pentingnya dalam regulasi perkembangan dan progresi dari inflamasi.³²

Meskipun mekanisme kompleks ini diperlukan untuk mengeliminasi patogen infeksi, ini akan menjadi berbahaya ketika terjadi disregulasi general selama sepsis. Beberapa penelitian terakhir menunjukkan bahwa endotelopati menjadi dasar terjadinya kegagalan multiple organ pada sepsis.³³

Pada keadaan sepsis fungsi fisiologi dari endotel semuanya menjadi terganggu berat. Adanya aktivasi dari endotel ini menyebabkan terjadinya keadaan proinflamasi, proadhesi, prokoagulasi yang mempengaruhi ikatan-ikatan sel pada endotel. Keadaan ini dapat menyebabkan terjadinya kebocoran vaskuler.²⁶

Pada keadaan sepsis, akumulasi protease akan mendegradasi komponen proteoglikan yaitu seperti *syndecan* dari permukaan endotel berakibat melekatnya leukosit pada dinding pembuluh darah, peningkatan permeabilitas vaskuler dan koagulasi intravaskular yang mana ini akan mengeksaserbasi inflamasi dan hipoksia.³⁴



Gambar 2. Keadaan dimana endotel dalam keadaa sehat dan bila terjadi disfungsi endotel

Adanya “gap formasi” menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler yang akan menyebabkan migrasi sel imun dari kompartemen vaskuler ke jaringan non vaskuler.³³

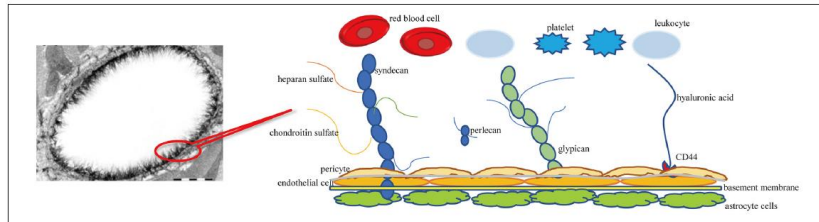
Patofisiologi dari kerusakan endotel ini kompleks dan memiliki spektrum yang heterogen yang dimulai dari gangguan yang simple berupa aktivasi sampai terjadinya kerusakan atau disfungsi endotel. Kerusakan daripada glikokaliks ini akan menyebabkan terekspos nya endotel oleh kerusakan oksidatif.³⁵

2.4 Glikokaliks

Pada pertengahan 1960 ditemukan suatu lapisan permukaan kaya karbohidrat pada bagian apikal dari endotel vaskular. Tapi saat itulah yang diketahui sebagai lapisan glikokaliks. Sekarang. Lapisan ini diketahui tersusun oleh struktur yang kompleks. Lapisan ini mengandung banyak komponen yang terikat tapi mudah Rapuh maupun yang terlarut seperti *Glikosmaninoglikan* (GAG) dan *Proteoglycan* (PG), yang membentuk muatan yang negatif yang mempengaruhi perpindahan cairan melalui kapiler.²¹

Dua dekade terakhir berkembang pemikiran dan penelitian yang kolaboratif tentang metode yang inovatif untuk pengukuran glikokaliks endotel dan revolusi teknik isolasi dan pengukuran GAG pada jaringan biologik. Adanya protein plasma yang bervariasi yang

bergabung dengan endotel menyebabkan ketebalan glikokaliks endotel sampai mencapai 2 um, ketebalan yang lebih dari ketebalan endotel itu sendiri.³³



Gambar 3. Gambaran dari glikokaliks endotel

Pendekatan terhadap glikokaliks endotel adalah sulit baik secara *in Vitro* maupun secara *in Vivo*. Perbedaan interpretasi ini diakibatkan berbeda bedanya ketebalan dan isi dari setiap jaringan.²⁴

Pengukuran glikokaliks endotel secara *in vivo* dilakukan dengan jalan pengukuran *Perfused Bound Region* (PBR) yang dipresentasikan sebagai lebar dari sel darah merah dalam melakukan penetrasi ke glikokaliks yang rusak.²⁴

Alat pengukuran secara *in Vivo* yang terbaru berupa sistem yang disebut sebagai *GlycoCheck*, Merupakan pengukuran yang sifatnya non-invasif. Alat ini berupa kamera lapangan pandang gelap yang mengvisualisasi Sel darah yang lewat dengan menggunakan cahaya stroboskopik hijau pada mikrosirkulasi sublingual. Alat ini kemudian mengukur pengenalan dinamik dari sel darah merah ke glikokaliks. ini yang dikenal sebagai PBR. Adanya gangguan atau kerusakan di glikokaliks membuat sel darah merah lebih mudah untuk penetrasi lebih ke dalam ke daerah permukaan endotel yang secara konsekuensi akan meningkatkan PBR. Metode ini tidak hanya baik terlihat tetapi juga akurat dalam memperkirakan ketebalan dari glikokaliks endotel.³³

Glikokaliks endotel adalah lapisan seperti gel yang tipis dan mengandung proteoglikan dan glikoprotein yang berada ada pada lapisan luminal pembuluh darah sehat. Integrasi antara glikokaliks dan endotel diatur lebih banyak oleh peran integral dari albumin.³⁶ Lapisan intravaskuler mempertahankan tekanan onkotik nya dihubungkan dengan adanya Protein plasma yaitu albumin yang tertahan pada lapisan glikokaliks endotel. Menurut hukum Starling tradisional, adanya dua tekanan yang berlawanan yaitu yang masuk dan yang keluar dari endotel pembuluh darah untuk mempertahankan keseimbangan distribusi

cairan. keseimbangan ini dipengaruhi oleh 4 faktor yaitu tekanan hidrostatis kapiler, tekanan hidrostatis jaringan, tekanan osmotik plasma dan tekanan osmotik darah. Hasil keseimbangan ini yang mengatur Pergerakan cairan ke dalam atau keluar kapiler.⁽³⁷⁾

Penelitian yang berkembang sekarang menunjukkan bahwa bukan hanya lapisan endotel yang berperan seperti yang dikemukakan oleh hukum Starling tradisional, tetapi juga lapisan glikokaliks endotel berperan sebagai barier semipermeable pada pembuluh darah. Proteksi yang hati-hati yang dilakukan oleh protein antara glikokaliks endotel dan endotel dilakukan untuk mempertahankan gradien tekanan onkotik. Hilangnya lapisan glikokaliks endotel, tidak hanya meningkatkan permeabilitas kapiler dan pembentukan edema jaringan tetapi juga mengganggu kapasitas auto transfusi (perpindahan cairan ke sirkulasi intravaskuler dari luar vaskuler) ³³

Ketebalan glikokaliks endotel berkisar 0,1-4,5 um tergantung dari lokasi dan ukuran pembuluh darah dan berperan sebagai penyimpanan sejumlah protein dan polisakarida. (22) Glikokaliks endotel ini mengandung glikoprotein, PG dan GAG yang berinteraksi dengan Protein plasma di sekitarnya. kelompok dari PG ini adalah Group *syndecan* dan grup *glypican*. PG ini akan terikat dengan rantai GAG yang mengandung sulfat pada kondisi fisiologi. ³⁰

GAG adalah polimer disakarida dengan panjang yang bervariasi yang diakibatkan oleh modifikasi akibat adanya sulfasi dan deasetilasi. 50% dari GAG adalah *heparan sulfat*.²⁴

Bagian Sisi dari GAG berikatan dengan bagian utama dari inti protein atau pada reseptor *Cluster of Differentiation 44 (CD44)* pada permukaan sel endotel. Ada 5 kelompok dari GAG ini yaitu *heparan sulfat (HS)*, *hyaluronan (HA)*, *Keratan Sulfat (KS)*, *Chondroitin Sulfat (CS)* dan *Dermatan Sulfat (DS)*. Rantai oligosakarida dan polisakarida berikatan kovalen dengan glycoprotein maupun PG baik di membran (*antitrombin III (ATIII)*, *Integrin*, *Selektin*) maupun yang terlarut (*Perlecan*, *Biglycan*, dan lain lain) ³⁶

Jadi secara garis besar glikokaliks endotel ini terdiri atas tiga komponen yaitu proteoglikan, glycosaminoglikan dan protein albumin. ²⁴

Lapisan glikokaliks endotel selain bertindak sebagai barier fisik terhadap air dan koloid Juga dalam meregulasi fungsi endotel. Pada kondisi sehat maupun bila adanya penyakit, glikokaliks endotel ini bersifat sebagai regulator terhadap permeabilitas vaskuler proses inflamasi, tonisitas sirkulasi, regulasi adhesi leukosit dan platelet. Glikokaliks endotel

ini juga berperan penting pada transduksi mekanik, modulasi sistem imun, dan proteksi terhadap stres oksidatif. Jadi secara umum, glikokaliks endotel ini sebagai vaskuloprotektor²¹

Glikokaliks endotel adalah barrier awal untuk melawan patogen. Patogen-patogen ini memakai komponen-komponen glikokaliks sebagai faktor perekat yang memfasilitasi interaksi patogen dengan reseptor permukaan sel.³⁸

Adanya sulfasi dan posisi gugus sulfat mempengaruhi fungsi biologi dari glikokaliks endotel. Adanya sulfasi ini menyebabkan glikokaliks endotel bermuatan negatif dan melindungi endotel dan mengontrol migrasi sel dan kebocoran albumin maupun cairan.³⁰ Penelitian menemukan dengan menetralkan muatan negatif dari glikokaliks dengan memakai *myeloperoxidase* dapat menginduksi peningkatan permeabilitas vaskuler.³⁷

Pada hewan coba dibuktikan oleh Haeren dan kawan-kawan dengan menyuntikkan Dextran yang terlabel fluoresens pada arteri mesenterica tikus tampak Glikokaliks endotel membatasi pergerakan melalui membran endotel.³⁷ Usaha pertahanan ini dapat dijadikan kunci untuk memudahkan pengertian dan penjelasan tentang regulasi filtrasi plasma dan prinsip fundamental terjadinya edema. Oleh Van den Berg dan kawan-kawan glikokaliks endotel yang tidak akan mencegah pembentukan edema.³³

Glikokaliks juga mencegah kontak antara trombosit dan leukosit dari sel endotel. Kepadatan struktur seperti semak dari glikokaliks ini dapat menghambat koagulasi. Pada kondisi fisiologi, kontak langsung antara sel endotel dan sel darah dapat dicegah sehingga mencegah terjadinya trombosis. Tambahan, glikokaliks juga mempunyai efek antikoagulan melalui interaksi dengan AT III, *Trombomodulin*, *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI). Mekanismenya yaitu *Platelet endothelial cell adhesion molecule* (PECAM) akan terekspos oleh glikokaliks yang mengalami degradasi, AT III mengikat HS dan memiliki efek antikoagulan, *Trombomodulin* mengikat CS untuk konversi trombin menjadi protein C activator sebagai jalur pembentukan antikoagulan, dan TFPI yang merupakan inhibitor efektif dari faktor VII a dan X a pada jalur koagulasi dan memiliki efek antikoagulan yang tercapai melalui ikatan dengan glikokaliks.³⁷

Glikokaliks endotel juga meregulasi inflamasi melalui efek inhibisi migrasi leukosit. Penipisan glikokaliks endotel mempermudah expose dari molekul adhesi permukaan sel dalam hal ini *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) dan *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) sehingga menyebabkan netrofil dapat mengenali dan melekat pada

permukaan sel endotel. Glikokaliks endotelial yang intak akan mengontrol interaksi leukosit dan endotel.²⁴

Glikokaliks endotel dapat merasakan adanya perubahan shear stress dari aliran darah dan mentransmisikannya ke endotel yang menginduksi respon morfologi dan fungsional seperti pelepasan substansi vasoaktif endogen dan NO dan perubahan sitoskeleton untuk mengurangi stress.³⁷ Pemeliharaan dari glikokaliks endotel ini terhadap stres tersebut dilakukan oleh *hyaluroic acid* melalui induksi terhadap shear stress tersebut. Jadi glikokaliks ini adalah sebagai mekanosensorik yang berperan dalam proteksi penyakit vaskuler.²⁴ Tidak semua komponen glikokaliks ini dapat mediasi pelepasan NO akibat shear stress. Ame Mare Menggunakan mikroskopik force atomik untuk melihat secara selektif komponen dari glikokaliks endotel dan melihat bagaimana komponen tersebut berperan pada produksi NO ini. Mereka dapatkan HS dan glypican, bukan *syndecan* yang berperan sebagai sensor utama pembentukan NO.³⁷

2.5 Degradasi Glikokaliks

Adanya kerusakan terhadap glikokaliks akan mengganggu fungsi proteksi dari ruangan *subglycocalyceal* (Ruangan antara Glikokaliks dan endotel) yang mempunyai fungsi mempertahankan gradien fungsi onkotik. Hilangnya glikokaliks endotel tidak hanya meningkatkan permeabilitas kapiler tetapi juga dapat menyebabkan terjadinya edema. Lebih lanjut, degradasi dari glikokaliks akan berakibat bocornya kleft endotelial sehingga meningkatkan ekstrasvasasi cairan tinggi protein.³³

Tingginya biomarker glikokaliks seperti *syndecan 1*, *hyaluronan* dan HS, telah dilaporkan sebagai identifikasi kerusakan glikokaliks endotel dan menjadi parameter beratnya penyakit. Glikokaliks mencegah perlekatan antara darah dan endotel dan inflamasi dapat menginduksi degradasi daripada glikokaliks endotel.³⁹

Kekakuan akibat umur atau penyakit lain akan menyebabkan inflamasi endotel dan penyakit vaskuler lainnya melalui supresi PG *Glypican 1* Dan dihubungkan dengan hubungannya dengan GAG (HS). *Glypican 1* berperan dalam pencegahan dan fungsi endotel akibat kekakuan.⁴⁰

Kehilangan dari glikokaliks endotel ini juga dapat menyebabkan fase dilatasi yang tidak terkontrol dan reaksi inflamasi yang berlebihan.⁴¹

Bagaimana cara peran glikokaliks endotel terhadap kerusakan endotel dapat dilihat pada gambar 4.

Degradasi dari glikokaliks endotel melalui mekanisme inflamasi yang melibatkan *matriks metaloproteinase (MMP)*, *Heparanase (HPSE)* dan *hyaluronidase (HYLA)*. Enzim degradasi ini diaktifkan oleh sitokin proinflamasi.³⁷

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa MMP ini sebagai molekul utama yang bertanggungjawab terhadap degradasi Glikokaliks. MMP 2 merusak CS, MMP 1 merusak *syndecan 1* dan MMP 4 merusak *syndecan 4*. MMP merupakan family dari endopeptidase yang tergantung zinc yang memecah collagen gelatin dan elastin sehingga terjadi remodeling vaskuler. Ketika terjadi stimulus yang berlebihan, terjadi penurunan ekspresi inhibitor dari MMP, menyebabkan peningkatan MMP dan mengakselerasi terjadinya degradasi glikokaliks endotel. Aktivator dari MMP adalah *Reactive oxygen species (ROS)*, tapi bisa juga akibat sitokin inflamasi, shear stress, hypoxia maupun hormon. MMP menurunkan ketebalan glikokaliks endotel sehingga menyebabkan pelepasan heparan sulfat dan *syndecan* ke aliran darah menyebabkan trombus dan inflamasi endotel. MMP mungkin mendegradasi *syndecan* dan heparanase melepaskan dari sel mast yang teraktivasi, melepaskan heparan sulfat dari protein ini³⁷

A disintegrin and metalloproteinase 15 (ADAM 15) berperan melalui pelepasan *syndecan 4* dan HA. Penelitian menyebutkan ADAM 15 menyebabkan disfungsi vaskuler dari sawar darah otak melalui hyper permeabilitas pembuluh darah dan destruksi dari sawar darah otak.³⁷

Heparanase tersimpan dalam sel mast dimana bila dilepaskan akan menyebabkan pemecahan *heparan sulfat*. Pencetusnya adalah iskemik dan hipoksia.⁴² Hanya HPSE yang mampu merusak heparan sulfat menjadi oligosakarida rantai pendek.³⁷

Terdapat dua heparanase, HPSE 1 berasal dari pro Enzim *heparanase*, ini menyerang rantai heparan sulfat. Keadaan iskemik, hipoksia, sitokin inflamasi, ROS, LPS dapat memprovokasi enzim ini. HPSE 2 menghambat HPSE 1, kurang aktivitas *glukoronidase*. Hubungan relatif dari kedua HPSE menggambarkan derajat kerusakan heparan sulfat dan kolapsnya glikokaliks selama sepsis. *Heparanase* berperan pada kebocoran vaskuler. Ini dapat dilihat pada kasus *causa virus (dengue associated plasma leakage)*. Dikarenakan 50-90 % GAG adalah *heparan sulfat* maka HPSE ini menjadi memiliki peran fundamental terhadap

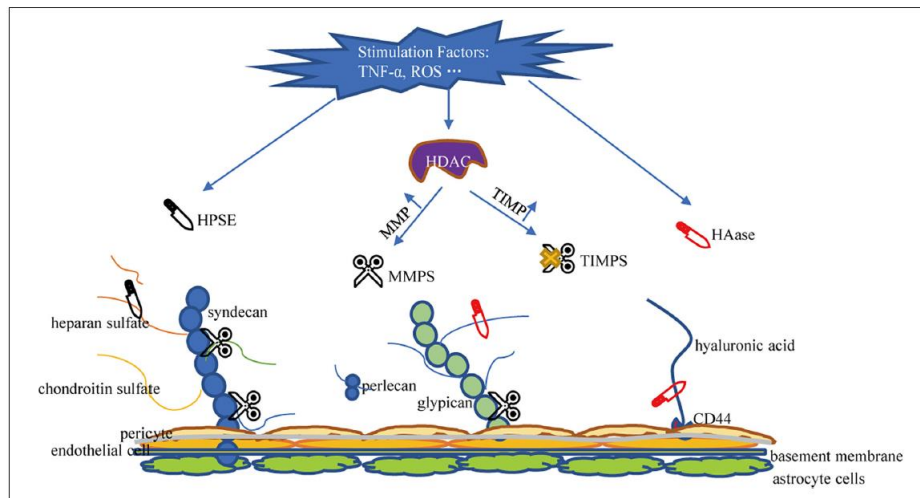
kerusakan glikokaliks endotel. Heparanase juga berperan dalam membuat molekul adhesi, reseptor sitokin dan endotel menjadi terikat dan teraktivasi yang akan memprovokasi inflamasi lanjutan. sitokin proinflamasi akan mengaktifkan ekspresi dari P selektin dan E selectin, menyebabkan perlekatan dengan endotel dan mengaktifasi kemokin.²¹

Pelepasan sitokin proinflamasi dan growth factor akan menginduksi stres oksidatif yang menjadi bahan bakar untuk inflamasi. Fragmen *heparan sulfat* mengaktifkan signal TLR 4 dan mengaktifasi *Nuclear factor kappa B* (NFkB) yang akan menambah peningkatan sitokin proinflamasi. Peningkatan heparanase ini dihubungkan dengan peningkatan kematian pada kasus kritis.³⁸

Rusaknya glikokaliks akan meningkatkan produksi *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) sehingga menurunkan produksi NO dan melepaskan VWF dan *Angiopoetin 2*. HPSE berkontribusi dengan terjadinya status prokoagulasi melalui peningkatan aktivitas *tissue factor* yang mana akan meningkatkan aktivitas sistem koagulan. HPSE akan melepaskan TFPI.³⁸

Aksi dari HYAL ini Adalah memproduksi fragmen dari HA dengan berat molekul rendah. Enzim yang mempromosikan kerusakan HA adalah HYAL. Dalam penelitian Terdapat hubungan antara HYAL dengan kejadian atherosclerosis. Telah terbukti pada hewan coba tikus, degradasi glikokaliks oleh enzim ini berakibat terjadinya hiperosmolaritas yang dihubungkan dengan kejadian edema myocardial akibat dari difasilitasi nya cairan dan lipoprotein melintasi endotel pembuluh darah. HYAL 1 dan 2 meningkat pada kasus hiperglikemi disertai keadaan inflamasi. HYAL adalah regulator dari shear stress dimana peningkatan HYAL akan membuat down regulasi dari ekspresi NO.^{37,38}

Mekanisme kerusakan glikokaliks endotel dari ketiga enzim ini dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Mekanisme kerusakan glikokaliks.

Selama dua dekade terakhir, telah banyak pemahaman yang lanjut tentang pentingnya glikobiologi pada kasus sepsis. Perkembangan akhir akhir ini banyak membuktikan pada kasus sepsis terjadi degradasi glikokaliks. Pada kasus sepsis dengan kondisi yang mengancam jiwa terjadi degradasi dengan berbagai manifestasi klinis. Glikokaliks ini telah dikenal sebagai mediator krusial dalam hemostasis endotel yang berperan pada patofisiologi sepsis. Substansi dari Jejas awal telah dibuktikan pada kasus sepsis. Beberapa fenomena telah dicoba buktikan pada beberapa hewan dan penelitian preklinik.²⁴

Niewdropp dan kawan kawan Mencoba menyuntikan LPS kepada sukarelawan dan mendapatkan penurunan dari ketebalan glikokaliks sublingual dari 0,6 menjadi 0,3 um. Ini sebanding dengan ditemukannya peningkatan dari komponen GAG glikokaliks yang menunjukkan adanya degradasi glikokaliks. Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kataoka dan kawan-kawan.²¹

Tambahan, PG yang dilepas dari glikokaliks selama sepsis memiliki efek sistemik. Ectodomain dari CD44 yang dilepas oleh glikokaliks selama sepsis merusak fungsi barrier endotelial melalui pengrusakan ikatan adherens.²¹

Akhir-akhir ini dari berbagai review penelitian mendapatkan bahwa PG yang dilepaskan dari glikokaliks selama sepsis diketahui bahwa peran sebagai molekul yang terlibat pada patofisiologi sepsis. Penyakit-penyakit lain yang berperan yang mempengaruhi integritas glikokaliks selama sepsis berupa cedera ginjal, Hemodialisa, luka

bakar , trauma , perdarahan, atau faktor usia.²¹ Pada pasien malaria ditemukan peningkatan kerusakan glikokaliks dan peningkatan aktivasi dari endotel.⁴³

Selama proses inflamasi, glikokaliks yang dirusak oleh sitokin proinflamasi maupun LPS akan mengaktivasi sel Mast sehingga melepaskan enzim protease sehingga menyebabkan Expose langsung endotel dengan molekul adhesi, Mencetuskan rolling dan adhesi leukosit dan trombosit sehingga terjadi koagulasi darah. banyak penelitian mendemonstrasikan terjadinya cytoadhesi dengan kehilangan glikokaliks⁴²

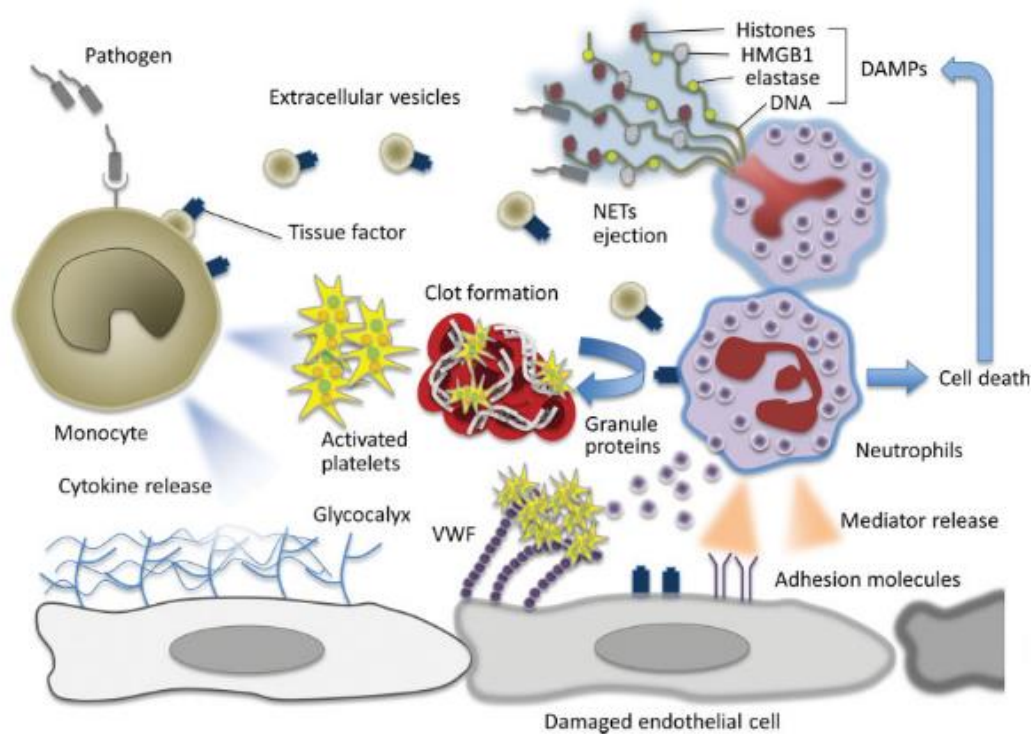
Glikokaliks yang mengalami penurunan sulfasi akan mencetus respon inflamasi, permeabilitas vaskuler meningkat, dan degradasi komponen glikokaliks yang menyebabkan peningkatan status pro koagulan dan antifibrinolitik yang berakibat terjadinya kegagalan multi organ.⁴³

Masalah klinis yang muncul dari sepsis adalah instabilitas hemodinamik yang dipengaruhi oleh gangguan status vasomotor dengan vasoplegia yang berakibat tekanan perfusi berkurang pada organ. hipotensi menyebabkan adanya shear stress yang rendah pada glikokaliks yang menyebabkan mudah terjadi degradasi glikokaliks.²⁴

Marker sirkulasi dari glikokaliks endotel berhubungan erat dengan berat dan luaran dari sepsis. Kadar fragmen glikokaliks endotel dalam darah telah dipelajari secara ekstensif dan dianggap sebagai biomarker awal dari sepsis. Pada pasien-pasien yang terventilator didapatkan peningkatan dari komponen glikokaliks ini. Sehingga dapat disimpulkan degradasi dari glikokaliks endotel dapat diukur secara tidak langsung dengan melihat banyaknya konsentrasi komponen glikokaliks endotel yang didapatkan dalam plasma darah seperti HS, *Syndecan 1* dan HA.^{21,24}

2.6.Patogenesis koagulopati pada Sepsis

DAMP juga berkontribusi dalam patogenesis inflamasi dan trombogenesis, yang dapat menyebabkan terjadinya kelainan mikrosirkulasi dan disfungsi organ. DAMP yang meliputi histon, *Asam deoksiribonukleat* (DNA) kromosom, DNA mitokondria, nukleosom, *high-mobility group box 1 protein* (HMGB1), dan protein *heat shock*, semuanya merupakan inisiator penting terjadinya koagulasi dan memiliki potensi untuk menginduksi DIC.⁴⁴



Gambar 5. Mekanisme kompleks terjadinya aktivasi koagulasi selama sepsis. ⁴⁴

Secara umum, berdasarkan gambar di atas, patogen beserta komponennya merangsang monosit melalui reseptor spesifik pada permukaan sel. Monosit yang teraktivasi lalu melepaskan sitokin, kemokin, dan beberapa mediator kimia yang mengaktifkan trombosit, neutrofil, dan sel endotel. Monosit dan sel lain kemudian melepaskan vesikel-vesikel ekstraseluler yang mengekspresikan faktor jaringan prokoagulan dan *fosfatidilserin* di permukaannya. Sel endotel yang rusak mengubah sifat antikoagulannya menjadi prokoagulan melalui gangguan glikokaliks dan ekspresi faktor ulVWF. Neutrofil memainkan peran utama dalam aktivasi koagulasi dengan mengekspresikan faktor jaringan dan melepaskan protein granul dan mediator. Neutrofil juga mengaktifkan koagulasi dengan mengeluarkan *neutrofil extracellular traps* (NET), yang terdiri dari DNA prokoagulan, histon, dan DAMP lainnya. ⁴⁴

2.7 Patofisiologi DIC

DIC tidak berkembang secara spontan, melainkan terjadi sebagai komplikasi dari sejumlah kondisi predisposisi yang mendasari. DIC paling sering terjadi karena sepsis atau trauma. Namun, ia juga dapat terjadi bersamaan dengan kanker, komplikasi obstetrik, gangguan vaskular, paparan toksin, aneurisma, penyakit hati, dan gangguan imunologi. ^{45,46}

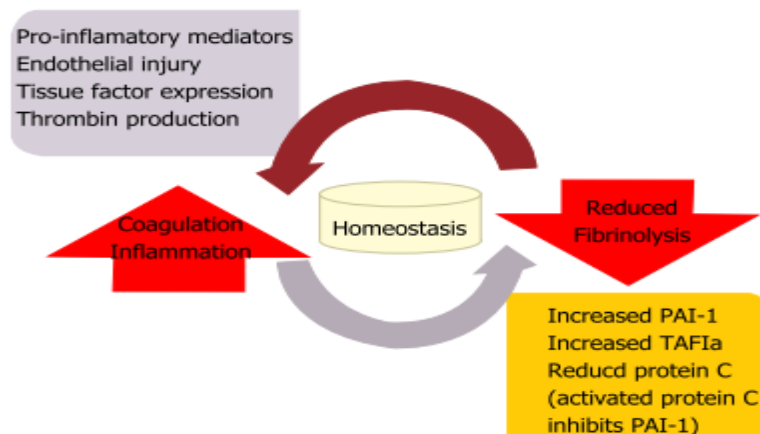
Patofisiologi DIC cukup kompleks dan melibatkan interaksi berbagai arah antara kaskade koagulasi, trombosit, endotel vaskular, serta respon inflamasi dan imun. Inflamasi berlebih, disregulasi sistem antikoagulan endogen, aktivasi trombosit dan sel endotel, serta proses bakteri dan antibakteri berkontribusi terhadap keadaan protrombotik sistemik pada pasien DIC. Koagulasi yang sedang berlangsung dapat menyebabkan disregulasi lebih lanjut, sehingga memperparah perkembangan penyakit.^{45,46}

Setiap perubahan dalam keseimbangan hemostasis dapat menyebabkan perdarahan maupun trombosis. Pada pasien kritis, perubahan ini biasanya berhubungan dengan sepsis, keganasan, dan trauma multipel. Penyakit ini biasanya mempercepat kaskade pembekuan, menonaktifkan antikoagulan endogen, dan memodifikasi fibrinolisis, menghasilkan terjadinya pembentukan mikrotrombus dalam sirkulasi sistemik.⁴⁶

Kelainan sistem hemostatik pada pasien DIC disebabkan oleh hiperkoagulabilitas atau hiperfibrinolisis. Ketika hiperkoagulabilitas terjadi, manifestasi klinis utamanya adalah kegagalan organ. Jenis DIC ini disebut sebagai DIC tipe kerusakan organ (terdapat hiperkoagulabilitas dan/atau hipofibrinolisis).⁴⁶

Kerusakan organ atau kegagalan organ subtipe DIC sering terlihat pada pasien dengan sepsis berat. Aktivasi kaskade koagulasi merupakan bagian penting dari mekanisme pertahanan untuk mencegah penyebaran infeksi. Peningkatan serum plasminogen *activator inhibitor type 1* (PAI-1) yang disebabkan oleh tingginya kadar sitokin dan *lipopolisakarida* (LPS) dalam darah pasien sepsis telah diidentifikasi sebagai salah satu penyebab hipofibrinolisis. Selain itu, neutrofil teraktivasi pada pasien dengan sepsis membebaskan histon, neutrofil elastase dan *Catepsin G* sebagai mekanisme pertahanan melawan patogen.⁴⁶

Histon mempromosikan apoptosis sel endotel, dan agregasi trombosit. Sedangkan, neutrofil elastase menghambat *Antitrombin* (AT) dan *Catepsin G* menurunkan *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) yang mendorong pembentukan trombus.⁴⁶



Gambar 6. Mekanisme yang terkait dengan hiperkoagulabilitas dan/atau hipofibrinolisis pada DIC terkait sepsis..⁴⁶

Disseminated intravascular coagulation (DIC) yang terkait dengan *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS) memainkan peran penting dalam terjadinya sepsis berat. Gando dkk. melakukan studi terhadap pasien-pasien ICU yang memenuhi definisi sepsis berat, yang memenuhi kriteria (1.013 pasien). Mereka melakukan evaluasi terhadap skor DIC serta derajat keparahan penyakit dan perkembangan MODS pada hari diagnosis sepsis berat (hari 0) dan pada hari ke-3. Mereka menemukan bahwa angka kematian sepsis berat ternyata membaik. Namun, DIC masih terkait erat dengan prognosis buruk pada pasien-pasien tersebut. Mereka menyarankan bahwa mengevaluasi perubahan dinamis dalam status DIC dapat meningkatkan kemampuan prediksi prognosinya.⁴⁷

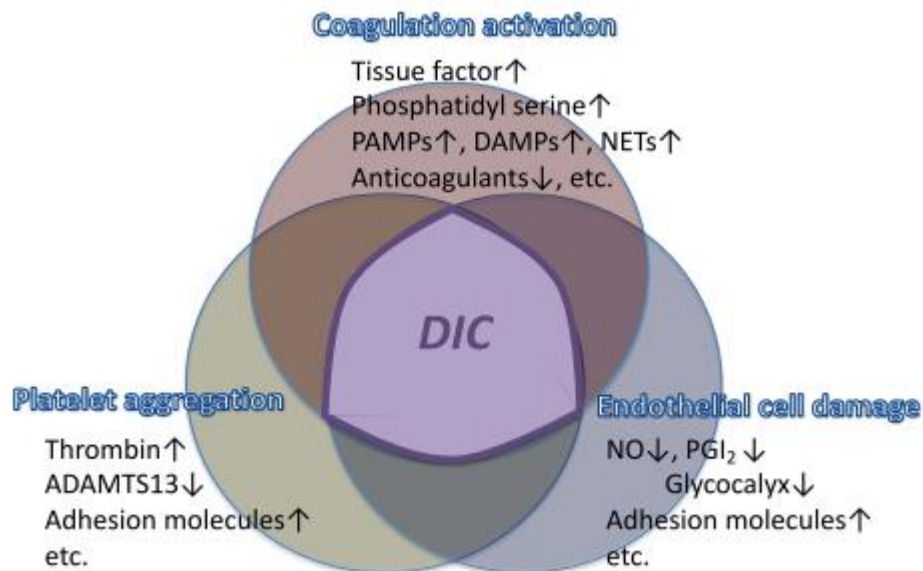
Terkini, pentingnya deteksi dini koagulopati sebelum pasien dekomposisi cukup penting untuk menentukan tatalaksana sepsis. Saat ini, konsep yang diterima adalah bahwa aktivasi sistemik koagulasi dan jalur fibrinolitik yang tersupresi merupakan fasilitator utama terjadinya disfungsi multiorgan dan kematian pada DIC terkait sepsis.⁴⁸

Secara garis besar, terdapat beberapa mekanisme patofisiologi terjadinya koagulopati dan DIC akibat sepsis, yaitu aktivasi kaskade koagulasi, *fibrinolytic shutdown*, disfungsi endotelial, agregasi platelet, dan gangguan sistem antikoagulan.⁴⁹

2.8. Aktivasi kaskade koagulasi

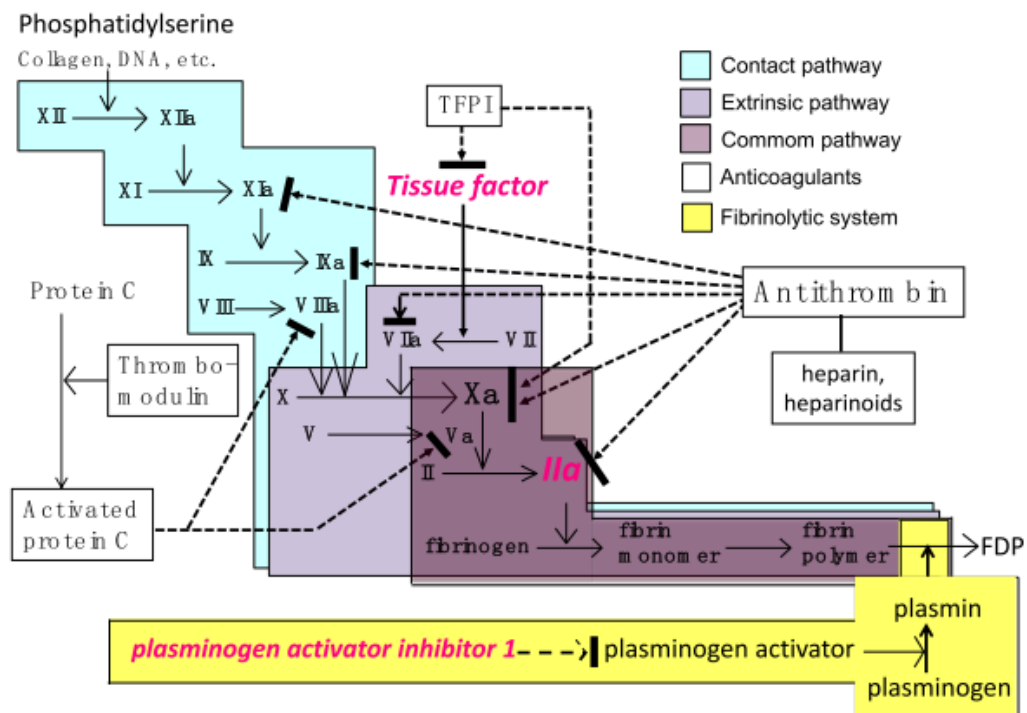
Pada mekanisme aktivasi kaskade koagulasi, terdapat tiga faktor kontributor utama terhadap terjadinya DIC, yaitu aktivasi koagulasi, agregasi trombosit, dan kerusakan endotel. Faktor jaringan yang diekspresikan pada leukosit dan fosfatidilserin pada membran sel yang

rusak akan mengaktifkan koagulasi, penurunan sistem antikoagulan fisiologis yang mempercepat pembentukan bekuan, dan agregasi trombosit yang dirangsang oleh trombin serta mediator inflamasi lainnya. Sedangkan, kerusakan endotel menyebabkan berkurangnya lingkungan antitrombotik lumen vaskular.⁴⁹



Gambar 7. Tiga faktor kontributor terjadinya DIC pada aktivasi kaskade koagulasi.⁴⁹

Penelitian terbaru juga menunjukkan adanya interaksi antara *neutrophil extracellular traps* (NET) dan vesikel ekstraseluler, serta vesikel ekstraseluler mengandung NET yang meningkatkan pembentukan trombin. Faktor jaringan, yang merupakan inisiator penting dari jalur koagulasi ekstrinsik, diekspresikan pada makrofag, monosit, dan sel endotel serta memainkan peran utama dalam perkembangan koagulopati dan DIC pada sepsis. Setelah terjadinya cedera seluler, faktor jaringan yang diekspresikan pada vesikel ekstraseluler juga lebih lanjut meningkatkan respon prokoagulan.⁴⁹



Gambar 8. Koagulasi, fibrinolitik, dan sistem antikoagulan alami.⁴⁹

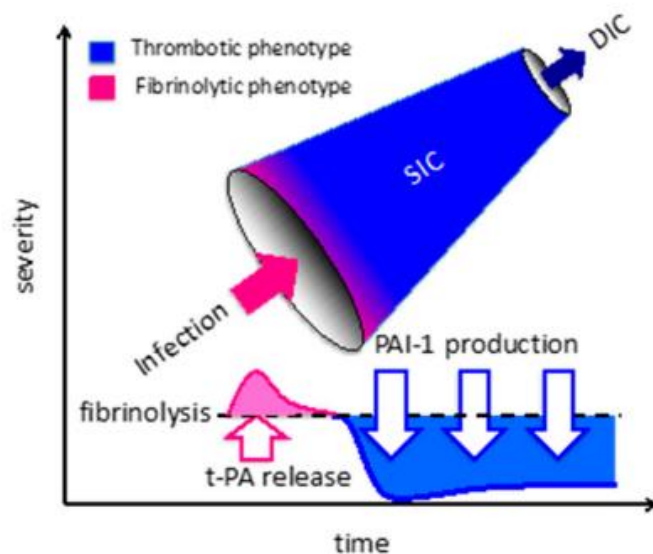
Pada gambar di atas, kedua jalur ekstrinsik dan jalur kontak diaktifkan pada sepsis. Faktor jaringan, diekspresikan pada monosit, sel endotel, dan vesikel ekstraseluler memicu jalur ekstrinsik, sedangkan residu fosfatidilserin terdapat di berbagai membran sel memulai jalur kontak koagulasi. Antitrombin/heparin, *trombomodulin*/protein C, dan *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) merupakan tiga sistem utama antikoagulan fisiologis.⁴⁹

2.9. Fibrinolytic Shutdown

Pada mekanisme ini, plasmin memodulasi fibrinolisis, dan aktivitas plasmin diregulasi terutama oleh *plasminogen activator* (PA) dan inhibitorynya, yaitu *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1). Aktivator plasminogen mengubah plasminogen menjadi enzim aktif plasmin melalui kedua jalur yang mencakup PA dan aktivasi kontak. Sel endotel vaskular berpartisipasi dalam memodulasi fibrinolisis dengan mensekresi *tissue-type plasminogen activator* (t-PA) dan PAI-1.^{48,49}

Disfungsi sel endotel merupakan fitur penting dalam patogenesis DIC terkait sepsis. Peningkatan kadar PAI-1 yang nyata menyebabkan gangguan fibrinolisis, dan peristiwa

penting ini merupakan ciri khas dari DIC tipe trombotik. Selain pembentukan bekuan masif, gangguan fibrinolisis mencegah pelepasan fibrin dan menyebabkan trombosis mikrovaskular sistemik. Hal ini terjadi akibat penghentian fibrinolitik yang terutama disebabkan oleh kelebihan produksi PAI-1, dan kadar PAI-1 dalam plasma telah dilaporkan sebagai prediktor derajat keparahan dan kematian pada pasien sepsis.^{48,49}



Gambar 9. Perubahan koagulopati sekuensial yang diinduksi sepsis menjadi DIC.⁴⁹

Jalur penting pada koagulopati/DIC lainnya termasuk *trombin activable fibrinolysis inhibitor* (TAFI). TAFI diketahui mereduksi pembentukan plasmin dan degradasi fibrin dengan cara menghilangkan tempat pengikatan plasminogen dari fibrin yang terdegradasi setelah teraktivasi oleh trombin atau plasmin. Berbeda dengan PAI-1, kadar TAFI akan menurun karena adanya aktivasi ekstensif dan konsumsi pada sepsis, sehingga ia mungkin memiliki dampak yang lebih kecil dibandingkan dengan PAI-1 dalam supresi fibrinolisis. Selain PAI-1 dan TAFI, penurunan kadar plasminogen juga dapat menyebabkan penurunan aktivitas fibrinolitik.^{48,49}

Endotelium vaskular merupakan barrier antitrombotik multifungsi antara aliran darah dan jaringan. Sel endotel memproduksi dan melepaskan zat antitrombotik seperti *nitric oxide* (NO), prostaglandin I₂, dan TFPI. Sel endotel juga mempertahankan sifat antitrombotik dengan mengekspresikan reseptor glikokaliks, *trombomodulin*, dan protein C. Endotelium vaskular merupakan target utama pada sepsis, dan salah satu ciri khas DIC terkait sepsis

adalah cedera endotel. Pada DIC nonseptik seperti DIC terkait kehamilan dan gestasional, emboli cairan amnion dan solusio plasenta, kerusakan endotel terjadi akibat penyebab sekunder.^{48,49}

Selain perubahan fungsi fibrinolitik, efek protrombotik terjadi karena disfungsi endotel akibat penurunan pelepasan oksida nitrat dan prostasiklin, peningkatan regulasi/ekspresi faktor jaringan dan faktor *von Willebrand* (VWF), serta hilangnya glikokaliks. Glikokaliks adalah lapisan tipis seperti gel yang menutupi endotel vaskular dan merupakan target penting infeksi dan peradangan. Glikokaliks terdiri dari proteoglikan pengikat membran, rantai samping glikosaminoglikan, dan protein plasma seperti albumin dan antitrombin. Aktivitas antitrombotik antitrombin meningkat secara signifikan dengan mengikat rantai samping heparan sulfat dari glikokaliks. Juga, stabilitas glikokaliks meningkat dengan pengikatan antitrombin untuk mempertahankan homeostasis vaskular. Selama sepsis, komponen glikokaliks ditumpahkan ke dalam darah dan mewakili biomarker yang relevan secara klinis. Hilangnya glikokaliks juga dianggap berkontribusi terhadap disfungsi mikrosirkulasi.^{48,49}

2.10. Agregasi Platelet

Trombositopenia juga merupakan temuan penting dalam mendiagnosis DIC pada sepsis, karena penurunan jumlah trombosit terjadi pada hampir semua pasien dengan DIC. Jumlah trombosit pada sepsis dipengaruhi oleh banyak faktor. Meskipun kadar trombopoietin meningkat, produksi trombosit sumsum tulang sering tersupresi akibat efek toksin patogen dan mediator inflamasi.⁴⁹

Pada sepsis, terjadi aktivasi trombosit yang berkontribusi terhadap penurunan jumlah trombosit, pembentukan trombin, inflamasi, dan sekresi VWF. Trombosit juga diaktifkan oleh trombin dan mediator inflamasi termasuk komplemen, dan secara aktif berpartisipasi dalam patogenesis DIC terkait sepsis. Trombin menginduksi aktivasi trombosit dengan membelah *protease-activated receptors* (PARs) yang diekspresikan pada trombosit untuk melepaskan isi granula trombosit, seperti ADP dan serotonin. Aktivasi trombosit melalui aktivasi reseptor PAR juga dikaitkan dengan pembentukan *tromboksan A2* dan pelepasan beragam sitokin proinflamasi. Trombosit juga melepaskan *high-mobility group box 1* (HMGB1), salah satu DAMP kunci pada sepsis, yang pada saat teraktivasi, memainkan peran penting dalam trombosis, perekrutan monosit, dan produksi NET.⁴⁹

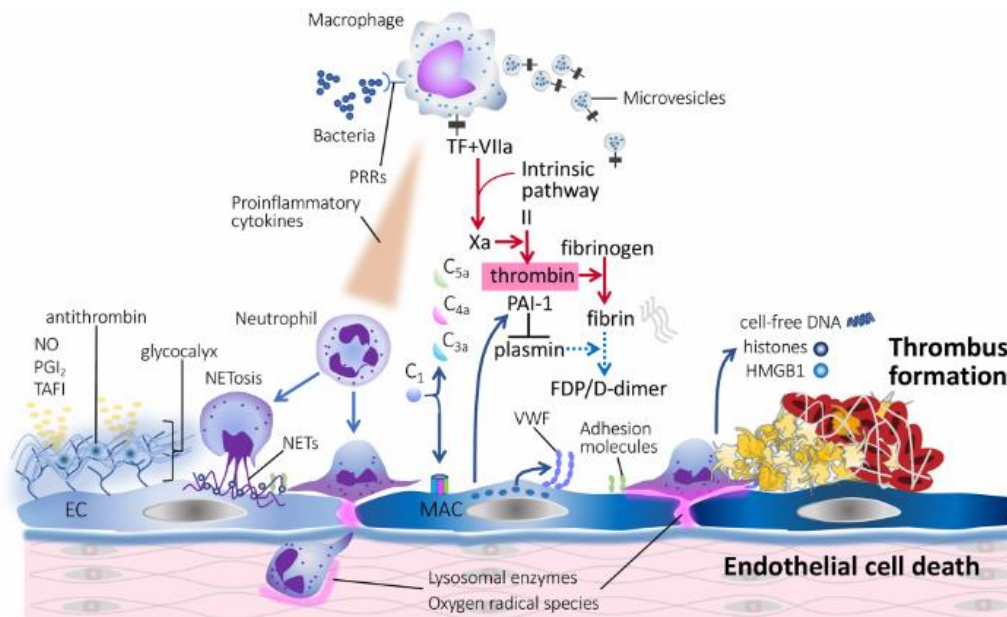
2.11. Gangguan Sistem Antikoagulan

Trombin merupakan mediator kunci dari patogenesis DIC terkait sepsis, dan antitrombin adalah inhibitor fisiologis penting dari trombin. Antitrombin menghambat beberapa faktor koagulasi, termasuk Faktor X, IX, VII, XI dan XII. Namun, kadar antitrombin diketahui berkurang pada sepsis akibat konsumsi, gangguan ekstraseluler sintesis, dan degradasi oleh elastase yang dilepaskan dari neutrofil teraktivasi. Di antara mekanisme ini, kebocoran dari pembuluh darah merupakan penyebab utamanya.^{48,49}

Antitrombin memberikan efek antiinflamasi lokal pada permukaan sel endotel dengan mengikat glikosaminoglikan. Endotelium vaskular yang sehat dilapisi oleh glikokaliks, namun hilangnya ia pada sepsis meningkatkan trombogenesis dan permeabilitas kapiler, serta adhesi seluler dari endotel yang rusak. Antitrombin diketahui menginfiltrasi glikokaliks, mengikat glikosaminoglikan, sehingga ia berperan dalam mempertahankan glikokaliks pada sepsis. Oleh karena itu, pengisian antitrombin memberikan efek protektif dengan menonaktifkan trombin sitotoksik, juga mempertahankan fungsi endotel dengan pengikatan glikokaliks.^{48,49}

Sistem antikoagulan penting lainnya adalah sistem *trombomodulin*/protein C. Jalur protein C berfungsi untuk menjaga keseimbangan antara hemostasis dan mekanisme pertahanan host dalam merespon infeksi. Protein C diaktifkan oleh *trombomodulin* pada permukaan pembuluh darah, dan protein C yang diaktifkan mengerahkan beberapa aktivitas biologis, termasuk efek antitrombotik, sitoprotektif, dan anti-inflamasi, untuk mempertahankan integritas pembuluh darah. Protein C yang diaktifkan memberikan aktivitas antitrombotik melalui inaktivasi proteolitik faktor Va dan VIIIa, sedangkan aktivitas sitoprotektif dimediasi oleh efek pada sel endotel melalui mediasi reseptor seperti endothelial protein C receptor (EPCR) dan PAR-1. Berbagai aktivitas ini termasuk aktivitas anti-apoptosis, aktivitas anti-inflamasi, regulasi ekspresi gen, dan stabilisasi penghalang endotel. Penurunan kadar protein C dikenal sebagai biomarker yang berguna untuk sepsis berat.^{48,49}

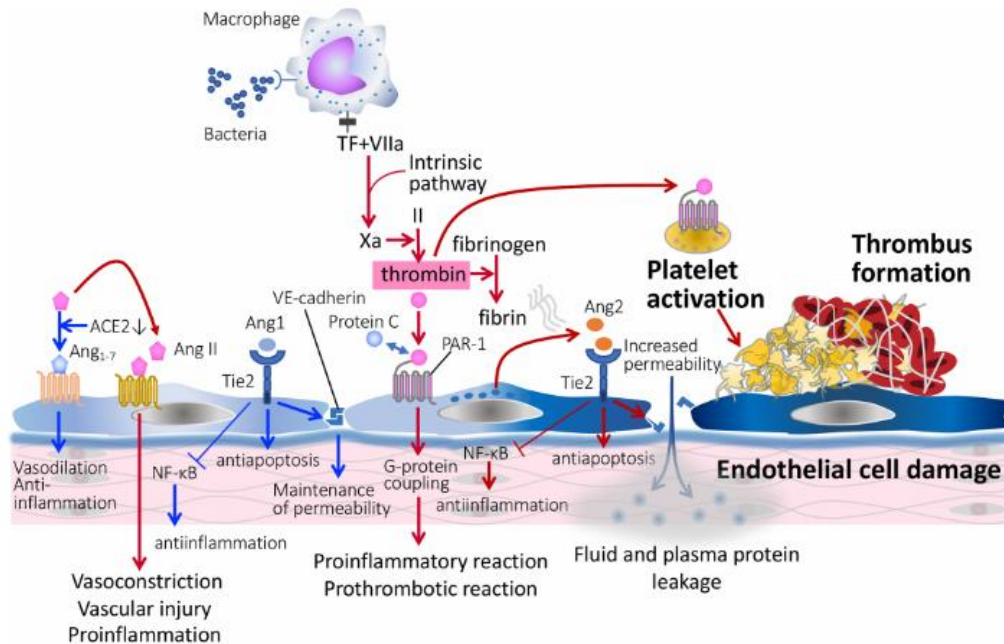
Selain efek NET, pola molekul terkait kerusakan termasuk DNA bebas-sel, histon, dan HMGB 1, dilepaskan ke dalam aliran darah dari sel yang rusak atau nekrotik, sehingga mengaktifkan efek prokoagulan.^{48,49}



Gambar 10. Patogenesis koagulopati terkait sepsis – gangguan fungsi endotel.⁴⁸

Baru-baru ini, peningkatan kadar angiotensin II dan penurunan aktivitas *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) telah diketahui pada sepsis. Akibatnya, efek menguntungkan dari angiotensin seperti antiinflamasi dan antitrombosis, berkurang.⁴⁸

Trombin adalah mediator kunci yang mengaktifkan sel-sel endotel dan trombosit. Trombin berikatan dengan *protease-activated receptor 1* (PAR1) dan menginduksi reaksi proinflamasi, perubahan protrombotik, dan mengaktifkan agregasi platelet. Sel endotel yang rusak melepaskan *angiopoietin 2* (Ang2) yang melawan aksi anti-inflamasi Ang1 melalui reseptornya Tie2. Ang2 juga meningkatkan permeabilitas vaskular yang menyebabkan hilangnya protein antikoagulan. Aktivitas ACE2 pada permukaan endotel menurun pada sepsis dan tingkat *angiotensin II* (Ang II) meningkat, sehingga menyebabkan vasokonstriksi dan hiperinflamasi.⁴⁸



Gambar11. Patogenesis koagulopati terkait sepsis.⁴⁸

2.12. Diagnosis

2.12.1. Gejala Klinis

Dalam konteks syok septik, DIC terkait dengan peningkatan derajat keparahan, jumlah dan keseriusan kegagalan organ, efek samping yang lebih sering dari pengobatan itu sendiri, serta luaran yang lebih buruk, termasuk kematian.⁴⁶

Terdapat dua pendekatan untuk merancang kriteria diagnostik DIC terkait sepsis, yaitu membuat kriteria praktis atau membuat kriteria yang tepat. Karena DIC merupakan komplikasi umum dari sepsis, pasien tidak hanya dirawat di ICU, tetapi juga di bangsal umum. Oleh karena itu, kriteria yang sederhana dan mudah digunakan sangat penting. Baru-baru ini, terdapat dua jenis kriteria yang berlawanan telah diperkenalkan. *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) telah merilis kriteria diagnostik praktis untuk DIC terkait sepsis, sedangkan *Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis* (JSTH) telah mengusulkan kriteria spesifik yang mencakup aktivitas antitrombin dan marker molekuler.⁵⁰

Terdapat beberapa diagnosa banding pada kasus DIC terkait sepsis. Beberapa di antaranya adalah *heparin induced thrombocytopenia* (HIT), *thrombotic thrombocytopenic purpura* (TTP), *hemolytic uremic syndrome* (HUS), sindrom *hemophagocytic*, sindrom antifosfolipid, dan kondisi lain yang terkait dengan trombotositopenia dan disfungsi organ.⁴⁴

Tabel 1. Diagnosis banding utama DIC yang diinduksi sepsis.⁴⁴

	Causes	Clinical symptoms and laboratory findings
HIT	Presence of antiplatelet factor 4-heparin antibodies	Thrombocytopenia, bleeding tendency, thrombosis
TTP	Decrease of ADAMTS-13 activity	Thrombocytopenia, thrombosis, fever, neurological manifestation, organ dysfunction
aHUS	Dysregulation of alternative complement pathway	Hemolytic anemia, thrombocytopenia, renal dysfunction, thrombosis
STEC-HUS	STEC infection	Bloody diarrhea, hemolysis, thrombocytopenia, renal dysfunction
HPS	Epstein-Barr virus infection, malignant lymphoma, cancer, etc.	Persistent high fever, thrombocytopenia, splenomegaly, hemophagocytosis in bone marrow
APS	Presence of antiphospholipid antibodies	Multiorgan dysfunction due to arterial thrombosis, venous thrombosis
SFTS	SFTS virus infection	High fever, leukopenia, thrombocytopenia, bleeding tendency

2.12.2 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium penting pada sepsis terkait DIC adalah pemeriksaan koagulasi lengkap, termasuk waktu protrombin dan jumlah trombosit. Pada beberapa jenis DIC (perdarahan, perdarahan masif, dan asimtomatik) mengidentifikasi peningkatan biomarker terkait fibrin (D dimer, FDP, dan Fibrin terlarut) sangat berguna untuk menegakkan diagnosis.⁴⁶

Tabel 2. Temuan laboratorium pada Sepsis terkait DIC.⁴⁶

Tes	Alterasi	Penyebab lainnya
Platelet	Reduksi	Kelainan sumsum tulang
Anti-trombin/C-protein	Reduksi	Gagal hepatic, sindrom kebocoran kapiler
Waktu protrombin	Memanjang	Gagal hepatic, defisiensi vitamin K
Fibrin/trombin larut	Meningkat	VTD, operasi
vWF-PP/PAI-1	Meningkat	Kegagalan organik
aPTT	Gelombang bifasik	Infeksi
ADAMTS-13	Reduksi	Kegagalan hepatic, mikroangiopati trombotik
FDP/DD	Meningkat	VTD, operasi

VTD: Venous thromboembolic disease; vWF-PP: Von Willebrand factor pro-peptide; PAI-1: Type 1 plasminogen activator inhibitor; ADAMTS-13: A desintegrin and metalloproteinase with a

thrombospondin type 1 motif, member 13; FDP: Fibrin degradation products; DD: D-dimer; aPTT: Activated partial thromboplastin time.

Terkini, *dielectric blood coagulometry* (DBCM) dikembangkan untuk mengevaluasi koagulabilitas darah dengan mengukur perubahan permitivitas dielektrik dari seluruh sampel darah. DBCM dapat digunakan untuk mendeteksi fase awal koagulasi intravaskular diseminata pada pasien dengan sepsis dan sangat berkorelasi dengan kadar trombin.⁵¹

DBCM dapat mengevaluasi permitivitas dielektrik seluruh darah dengan mendeteksi agregasi dan deformasi sel darah merah yang terkait dengan pembentukan fibrin awal. Pembentukan trombin yang berlebihan yang dapat menyebabkan gangguan degradasi fibrin yang menyebabkan deposisi fibrin intravaskular, merupakan salah satu karakteristik DIC. Interaksi antara faktor plasma dan sel darah ini sebagian akan menjelaskan mengapa DBCM dapat mendeteksi kelainan koagulasi yang terkait dengan pembentukan trombin dan pembentukan fibrin pada fase awal DIC. Namun, interaksi lebih lanjut dalam proses pembekuan belum dapat dinilai ketika DBCM digunakan untuk memperkirakan status koagulasi.⁵¹

2.12.3 Sistem skoring DIC

Sejauh ini, belum ada sistem skoring standar dalam mendefinisikan DIC dan bagaimana mendiagnosisnya pada pasien syok septik, yang terkadang menyebabkan DIC disebut sebagai “*Disseminated International Confusion*”. Beberapa sistem penilaian dapat digunakan oleh klinisi, tetapi semuanya masih belum sempurna. Seperti yang telah disebutkan, saat ini terdapat dua alat ukur populer dalam menilai DIC terkait sepsis, yaitu kriteria ISTH overt-DIC, dan kriteria JAAM DIC. Masing-masing dari mereka memiliki kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Perbedaan yang signifikan di antara mereka adalah bahwa kriteria ISTH mencakup semua penyebab DIC, sedangkan kriteria JAAM dirancang khusus untuk diagnosis DIC akut.^{50,52}

Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) telah mengusulkan kriteria dalam penegakan diagnosis DIC dalam bentuk sebuah skoring. Kriteria skoring ini terdiri dari kondisi klinis yang mungkin terkait dengan DIC, kondisi klinis yang harus secara hati-hati dieksklusikan, serta algoritma penilaiannya. Kriteria JAAM DIC disusun berdasarkan penerapan kriteria SIRS dan tingkat reduksi trombosit dalam algoritmanya⁵³

Tabel 3. Sistem skoring JAAM DIC. ⁵³

	Skor
Kriteria sindrom respon inflamasi sistemik	
≥ 3	1
0-2	0
Hitung platelet (x 10⁹ L)	
< 80 atau > 50% penurunan dalam 24 jam	3
≥ 80 dan < 120 atau > 30 % penurunan dalam 24 jam	1
≥ 120	0
Waktu protrombin (nilai pasien/nilai normal)	
≥ 1,2	1
< 1,2	0
Fibrinogen (g/L)	
< 3,5	1
≥ 3,5	0
Degradasi produk-produk fibrin/fibrinogen (mg/L)	
≥ 25	3
≥ 10 dan < 25	1
< 10	0
Diagnosis	DIC
Lima poin atau lebih	

Juga, terdapat sistem skoring DIC dari *International Society for Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) yang telah menyediakan modalitas pengukuran derajat DIC secara objektif. Sistem penilaian ini berkorelasi dengan pengamatan dan hasil klinis utama dari DIC. Sangat penting untuk mengulangi tes ini dengan tujuan untuk memantau skenario klinis yang selalu berubah secara dinamis berdasarkan hasil laboratorium dan pengamatan klinis. ⁵⁴

Tabel 4. Sistem Skor Diagnostik SIC untuk DIC. ⁵⁴

Kategori	Parameter	0	1	2
<i>Protrombin time</i>	INR	≤ 1.2	>1.2	>1.4
Koagulasi	Jumlah Trombosit (x 10 ⁹)	≥ 150	< 150	<100
Skor SOFA	Nilai SOFA	0	1	≥ 2

2.13 Syndecan 1

Inti utama dari protein proteoglikan adalah anggota dari grup *syndecan* dan glypican. Inti protein ini terikat pada membran sel melewati domain protein dari membran spanning (*syndecan*) atau kompleks dari *glycocylyphosphatidil inositol* (glypican) ³⁷

Grup *syndecan* mempunyai 4 anggota yaitu *syndecan* 1-4. Dari keseluruhan anggota ini, *syndecan* 1 terekspresi di sel endotel vaskuler dan terikat dengan HS, CS dan KS. *Syndecan* 1 berhubungan erat dengan shear stress dari aliran darah. ³⁷

Syndecan juga terlibat dalam rekrutmen leukosit, gradien kemokin dan remodeling matriks ekstraseluler. Selama inflamasi *syndecan* ini juga berperan penting pada integritas dan fungsi glikokaliks. ⁵⁵

Kondisi inflamasi akan mengakumulasi protease dalam hal ini MMP 1, trombin, plasmin untuk menyebabkan terjadinya degradasi *syndecan* 1 dari permukaan endotel. Akibatnya *syndecan* 1 ini dapat dijadikan marker dari kerusakan glikokaliks endotel. Pasien dengan peningkatan level *syndecan* 1 juga didapati adanya trombosit yang rendah. Kejadian ini kemungkinan akibat adanya pembentukan trombus. Pada penelitian lain didapatkan juga korelasi negatif antara *syndecan* 1 dengan limfosit. ^{34,41}

Semakin tinggi kadar *syndecan* 1 mengindikasikan beratnya degradasi dari glikokaliks endotel dan peningkatan disfungsi endotel. ^{41,56}

Ditemukan hubungan yang positif antara molekul adhesi dalam hal ini VCAM 1, e selectin dengan pecahnya glikokaliks endotel yaitu *syndecan* 1. Pada tahun 2008, Nelson dan kawan-kawan mendapatkan peningkatan kadar *syndecan* 1 berkorelasi positif dengan skor *Sequential Organ Failure Assesment* (SOFA). ³³ Penelitian lain yang mencoba melihat secara langsung mikrosirkulasi dari glikokaliks sublingual dengan memakai metode PBR didapatkan kadar *syndecan* 1 berhubungan dengan PBR pada pasien sepsis. ²⁴

Kadar *Syndecan 1* meningkat pada pasien sepsis bila dibandingkan dengan pasien sehat atau pasien post operasi. Kadar *syndecan 1* juga berkorelasi dengan dosis dari vasopresor, Laktat dan parameter disregulasi koagulasi yaitu *activated Partial Thromboplastin Time* (apTT) dan *international normalizing ratio* (INR) pada pasien sepsis.²⁴

Anand dan kawan kawan memperlihatkan Peningkatan kadar *syndecan 1* pada sepsis mengindikasikan nilai prognostik prediksi morbiditas dan Survival pada pasien sepsis.³³

Syndecan 1 meningkat pada pasien DIC dan dapat dijadikan prediktor dari kejadian DIC. Ikeda dan kawan kawan mendapatkan *syndecan 1* berhubungan dengan derajat beratnya sepsis dan perkembangan DIC. *Syndecan 1* berhubungan dengan derajat apTT dan organ disfungsi. *Syndecan 1* dapat memprediksi beratnya penyakit dan DIC pada sepsis.^{6,11}

Dari keseluruhan penelitian yang disebutkan di atas tampak *syndecan 1* dapat bertindak sebagai parameter pengganti untuk melihat kerusakan glikokaliks endotel.²⁴

2.14. Trombomodulin

TM adalah protein transmembran tipe 1, glikoprotein membran, diekspresikan pada sel endotel vaskular dan ditemukan dalam tubuh dalam bentuk terikat dan bentuk larut atau plasmatik.⁵⁷ TM memiliki aksi protektif sebagai antikoagulan dan anti inflamasi.¹³

Setelah *trombomodulin* berikatan dengan trombin endotel, trombin-*trombomodulin* kompleks mempercepat aktivasi protein C⁵⁸ dan *trombomodulin* larut dilepaskan dari permukaan sel endotel ke dalam serum dengan degradasi proteolitik.⁵⁹

Seperti yang dilaporkan sebelumnya, *trombomodulin* serum meningkat pada penyakit yang berhubungan dengan cedera endotel, seperti sindrom gangguan pernapasan akut,^{60,61} intravaskular disebarluaskan koagulasi,⁶² dan disfungsi organ yang disebabkan oleh sepsis.^{63,64}

Oleh karena itu, *trombomodulin* diketahui sebagai biomarker cedera endotel. Kadar *trombomodulin* serum juga dapat digunakan untuk memantau evolusi DIC dan MODS pada pasien dengan sepsis.

Lin et al melaporkan bahwa tingkat *trombomodulin* serum penurunan pada pasien dengan DIC dan MODS terselesaikan, sementara mereka tetap tinggi pada mereka yang memiliki DIC dan MODS persisten. Temuan ini menunjukkan bahwa cedera endotel berperan dalam perkembangan dari sepsis ke DIC dan MODS, dan kemudian kematian.⁶⁴ Oleh karena

itu, Kadar *trombomodulin* serum pada pasien dengan sepsis dapat digunakan sebagai biomarker untuk memantau resolusi atau kejadian DIC dan MODS.

2.15. PAI-1

PAI 1 merupakan regulator krusial untuk fibrinolisis.. PAI 1 menghambat plasminogen aktivator yaitu suatu enzim yang terlibat dalam pemecahan plasminogen jadi plasmin. PAI 1 disintesis oleh hati dan endotel) Adanya disfungsi endotel akan menyebabkan peningkatan kadar PAI 1 sirkulasi dan merupakan petanda dini disfungsi endotel.^{9,15}

Keadaan sepsis akan menyebabkan inhibisi fibrinolisis (peningkatan PAI 1, peningkatan plasminogen) dan inhibisi koagulasi (penurunan inhibitor koagulan yaitu TM, protein C) . Peningkatan PAI 1 akan menurunkan plasminogen dan berakibat peningkatan resiko trombosis dan DIC. Peningkatan PAI 1 akan menyebabkan fibrinolisis tersupresi, diseksi mikrotrombus jadi sulit dan mengakibatkan ganggaun mikrosirkulasi dan terjadi MODS . PAI 1 tidak terlibat pada kejadian akut leukemia dan tumor. Penghambatan fibrinolisis akan menyebabkan DIC dan terjadi hipoperfusi sirkulasi dan disfungsi organ^{8,16}

PAI 1 dilepaskan dari sel endotel dan berkorelasi dengan beratnya sepsis. Kadarnya meningkat pada sepsis dan dijadikan prediksi beratnya penyakit. Skor DIC dan SOFA akan meningkat bila kadar PAI 1 meningkat PAI 1 marker untuk mengenali beratnya sepsis. Peningkatan PAI 1 berperan pada kejadian MODS pada pasien sepsis PAI 1 akan meningkat sesuai onset dari sepsis PAI 1 bertanggung jawab terhadap terjadinya koagulopati pada sepsis^{7,9}

2.16. ADAMTS13

Multimer ulVWF merupakan hemostatik yang kuat yang memiliki banyak tempat perlekatan dengan endotel dan reseptor . VWF dan ADAMTS13 berperan pada regulasi hemostasis. ulVWF ada di endotel dan platelet.^{18,19}

ADAMTS13 merupakan metalloproteinase sirkulasi yang meregulasi kapasitas pengikatan trombosit dengan VWF. Ukuran VWF diregulasi oleh ADAMTS13 (protease yang

memecah VWF) Ukuran multimerik dari fc UVW menjadi faktor yang penting yang penting dalam interaksi trombosit dengan dinding pembuluh darah yang mana diregulasi oleh protein protease VWF yaitu ADAM TS13. ^{18,20}

Penurunan kadar ADAMTS13 akan menurunkan kemampuan degradasi ulVWF menjadikan lebih mudah terinduksi dan menjadi trombotik mikroangiopati dan MODS Pada sepsis terjadi trombotic microangiopati dan menurunkan kadar ADAM TS13 ¹⁸

Defisiensi ADAMTS13 akan menyebabkan peningkatan ulVWF yang berperan pada interaksi patofisiologi trombosit dan pembuluh darah . Kondisi sepsis mirip dengan TTP dimana pada kedua kondisi tadi ditemukan penurunan kadar ADAM TS 13. Rendahnya kadar ADAMTS13 berhubungan dengan beratnya sepsis Pada inflamasi yang berat, pelepasan yang massif dari VWF, konsumsi dan deplesi dari ADAM TS13 akan menyebabkan insuffisiensi pemecahan VWF ¹⁸

Penurunan ADAMTS13 berhubungan dengan overt DIC yang menyebabkan kegagalan organ dan kematian yang tinggi. ADAMTS13 berperan pada beratnya sepsis dan prognosis sepsis Pada pasien sepsis terjadi defisiensi ADAMTS13 ^{19,20}

VWF telah diidentifikasi sebagai marker dari disfungsi endotel pada pasien yang beresiko maupun menderita ARDS. VWF dapat dipakai untuk prediksi terjadinya ARDS. Pada penelitian lain didapatkan peningkatan kadar VWF pada pasien sepsis ⁶⁵.