

TROMBOSITOPENIA TROMBOSIS IMUN TERINDUKSI VAKSIN COVID-19

Sidhi Laksono¹

*Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof Dr Hamka, Tangerang, Indonesia¹
E-mail: sidhilaksono@uhamka.ac.id*

ABSTRACT

COVID-19 vaccination is an effort to reduce severe symptoms due to the COVID-19 pandemic. A COVID-19 vaccine has been developed and distributed and implemented worldwide, with proven effectiveness and safety. However, some reports mention adverse events after vaccination, namely atypical thrombosis, and thrombocytopenia. The incident is called the COVID-19 Vaccine Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (TTITV). Although the TTITV report is very small and has no effect on the overall benefits of immunization, if not treated properly it can be life threatening. This article will briefly discuss TTITV from its incidence, pathogenesis, clinical symptoms, diagnosis, and therapy. It is hoped that it will provide awareness of post-vaccination TTITV.

Keywords: *clinical symptoms, diagnosis, incidence, pathogenesis, and therapy*

ABSTRAK

Vaksinasi COVID-19 merupakan usaha terhadap mengurangi gejala berat akibat pandemi COVID-19. Vaksin COVID-19 telah dikembangkan dan diedarkan serta dilaksanakan di dunia, dengan efektivitas dan keamanan yang teruji. Namun, beberapa laporan menyebutkan adanya kejadian yang merugikan setelah vaksinasi, yaitu trombosis atipikal dan trombositopenia. Kejadian tersebut dinamakan Trombositopenia Trombosis Imun Terinduksi Vaksin (TTITV) COVID-19. Walaupun laporan TTITV sangat kecil dan tidak berefek terhadap keseluruhan manfaat imunisasi, namun jika tidak ditangani secara tepat dapat mengancam nyawa. Artikel ini akan membahas secara singkat mengenai TTITV dari insidensi, patogenesis, gejala klinis, diagnosis dan terapi. Diharapkan dapat memberi kewaspadaan akan TTITV paska vaksinasi.

Kata kunci: *diagnosis, gejala klinis, insidensi, patogenesis, dan terapi TTITV*

PENDAHULUAN

Pandemi COVID-19 memacu perusahaan global untuk mengembangkan vaksin yang efektif dan aman digunakan. Dalam waktu singkat, beberapa vaksin memasuki uji klinis besar yang melibatkan puluhan ribu partisipan dewasa. Hasil uji coba umumnya menunjukkan vaksin ini

aman dan efektif untuk digunakan, tanpa masalah lain yang dilaporkan.¹⁻³

Berdasarkan hasil ini, Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (*Food and Drug Administration*, FDA), Badan Obat Uni Eropa (*European Medicines Agency*, EMA), dan regulator lainnya di seluruh dunia mengeluarkan izin penggunaan

darurat (*Emergency Use Authorizations, EUA*) untuk beberapa vaksin COVID-19. Vaksin merupakan salah satu cara efektif untuk mengurangi gejala berat dari COVID-19.⁴

Namun, dengan lebih dari 2 miliar dosis vaksinasi yang diberikan hingga saat ini, tidak dapat dihindari bahwa kasus efek samping yang jarang terjadi seperti kejadian ikutan pasca imunisasi (KIPI) akan mulai muncul. Pada akhir Februari 2021, kejadian trombotik atipikal pertama kali dilaporkan pada sejumlah kecil individu yang menerima vaksin⁵ dan laporan lebih lanjut telah muncul dalam beberapa bulan terakhir.⁶⁻⁸ Individu yang menderita KIPI tersebut dapat menampilkan beragam tanda dan gejala persisten (> 3 hari), yang paling umum termasuk sakit kepala parah, pusing, gangguan penglihatan, demam, sesak napas, atau nyeri punggung, perut, atau ekstremitas.^{1,6-8,10,11} Pada pemeriksaan klinis, trombosis di tempat yang tidak biasa dapat terjadi seperti di sinus vena serebral (CVST) atau sistem vena splanknikus (SVT), emboli paru, trombosis vena dalam, atau trombosis arteri akut.^{1,6-8,10,11} Meskipun peristiwa ini memiliki kemiripan klinis dengan trombositopenia yang diinduksi heparin (HIT), sebagian besar kasus tidak diketahui pajanan heparin sebelum timbulnya penyakit.^{1,6,7,12} Manifestasi atipikal dari trombosis dan trombositopenia sekarang secara kolektif disebut, Trombositopenia Trombosis Imun yang Diinduksi Vaksin (TTITV),^{1,12-14} juga dikenal sebagai trombositopenia imun protrombotik

yang diinduksi vaksin (TIPV) atau trombosis dengan sindrom trombositopenia (TST).

INSIDENSI

Karena pengalaman klinis yang terbatas, tantangan diagnostik, dan mekanisme pelaporan yang bervariasi dan periode tindak lanjut, kejadian sebenarnya dari TTITV setelah vaksinasi COVID-19 masih belum diketahui secara pasti. Studi Welsh KJ et al.¹⁵ dan Lee EJ et al.¹⁶ melaporkan insidensinya 1/1.250.777 dan 1/1.000.000 kejadian, memperlihatkan angka yang sangat kecil.

PATOGENESIS

Patogenesis TTITV belum diketahui dengan baik sejauh ini, tetapi memiliki kesamaan klinis dan biokimia dengan HIT. TTITV dan HIT yang serupa secara klinis memiliki kesamaan dengan adanya antibodi anti-PF4-polianion titer tinggi,^{6,7,17} yang dapat menyebabkan aktivasi trombosit dalam tes fungsional.⁷ Namun, itu harus dicatat bahwa deteksi antibodi ini saja bukan merupakan indikasi atau prediktor TTITV. PF4 (faktor trombosit 4, juga dikenal sebagai CXCL4) adalah satu kemokin paling melimpah yang dilepaskan pada aktivasi trombosit, dan merupakan tetramerik bermuatan positif protein yang mengikat glikosaminoglikan.¹⁸ Ketika dilepaskan dari granula trombosit, PF4 mengikat polyanion dan mengalami perubahan konformasi yang dapat menginduksi respon imun yang kuat, yang mengarah pada produksi antibodi yang

mengaktifkan trombosit dan menyebabkannya menggumpal, menghasilkan pembentukan gumpalan dan menurunkan kadar trombosit.¹⁷ Pada akhirnya, stimulasi yang ditandai dari sistem koagulasi dapat menginduksi signifikan secara klinis komplikasi tromboemboli, seperti pada HIT.¹⁹ Selain itu, PF4 juga merupakan protein kemotaktik untuk efektor imun sel-sel seperti monosit dan neutrofil, dan aksi protrombotik antibodi anti-PF4 kemungkinan melibatkan aktivasi trombosit yang dimediasi antibodi melalui interaksi IgG-FcR dan keterlibatan serupa yang dimediasi FcR dari sel efektor imun.^{10,17,19} Aktivasi sel lain ini jenis sel selanjutnya akan meningkatkan risiko trombotik.

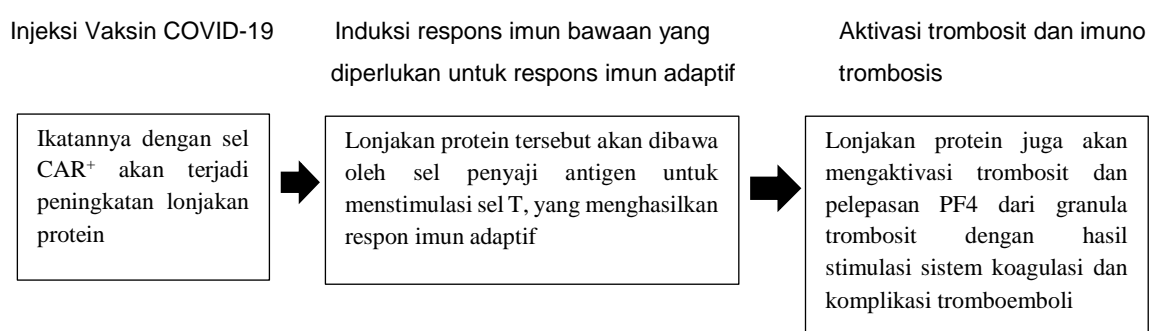
Beberapa mekanisme potensial yang melibatkan trombosit dan PF4 telah diusulkan untuk TTITV. Perlu dicatat bahwa penyebab TTITV mungkin tidak sama untuk semua kasus, dan dengan demikian mekanisme yang berbeda harus dikaji dan dieksplorasi secara luas. Mekanismenya melibatkan interaksi langsung antara trombosit dan protein lonjakan SARS-CoV-2 yang diproduksi setelah vaksinasi. Diketahui bahwa SARS-CoV-2 dapat secara langsung mengaktifkan trombosit melalui interaksi antara lonjakan protein virus dan reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) yang melimpah pada permukaan trombosit.²⁰ Setelah imunisasi dengan vaksin berbasis vektor adenoviral, adenovirus dalam vaksin akan masuk ke coxsackievirus dan sel reseptor-positif adenovirus (CAR⁺), dan sel-sel ini kemudian

akan menghasilkan dan menyajikan lonjakan protein SARS-CoV-2 untuk memicu respon imun. Itu mungkin terjadi dalam kasus yang jarang terjadi, protein lonjakan dapat diekspresikan secara berlebihan atau dilepaskan ke dalam aliran darah untuk berinteraksi dengan trombosit, sehingga menginduksi aktivasi trombosit, pelepasan PF4, dan pembentukan antibodi anti-PF4, akhirnya mengakibatkan trombosis dan trombositopenia. Kebetulan, trombosit dan megakariosit prekursornya juga merupakan sel CAR⁺,²⁰ dan perlu diselidiki apakah adenovirus dalam vaksin dapat masuk atau berinteraksi dengan sel-sel ini, serta dampaknya pada aktivasi trombosit dan pembentukan antibodi anti-PF4. Mekanisme tersebut dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Mekanisme lain yang diusulkan melibatkan interaksi antara PF4 dan komponen spesifik vaksin COVID-19. Seperti heparin, keduanya DNA untai ganda dan mRNA untai tunggal bermuatan negatif, dan dapat membentuk kompleks yang sangat imunogenik dengan PF4.^{17,20} Jika DNA untai ganda yang dibawa oleh vektor berbasis adenoviral vaksin COVID-19 secara tidak sengaja bersentuhan dengan PF4 karena mikrotrauma dan microbleeding di tempat suntikan, hasilnya berupa kompleks DNA-PF4 selanjutnya dapat memicu reaksi imun yang melibatkan sel penyaji antigen, sel B memori, dan sel T yang berpotensi primer, menghasilkan pembentukan antibodi anti-PF4-polianion yang dapat mengaktifkan trombosit dan

menyebabkan trombosis serta trombositopenia. Risiko serupa mungkin ada untuk vaksin mRNA, tetapi karena modifikasi yang meredam mekanisme penginderaan pola molekuler terkait patogen, seperti penggantian uridine dengan N1-methyl-pseudouridine (m1),²¹ risiko imunogenik dapat dikurangi, sehingga menghasilkan tingkat TTITV yang lebih rendah yang diamati sejauh ini untuk vaksin

mRNA. Zat bermuatan negatif lainnya seperti ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) juga dapat berinteraksi dengan PF4 dalam keadaan langka untuk memicu trombositopenia imun trombotik.²⁰ Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi komponen vaksin yang tepat, jika ada, yang dapat berinteraksi dengan PF4 untuk menginduksi TTITV.



Gambar 1. Mekanisme TTITV²⁰

GEJALA KLINIS DAN DIAGNOSIS

Sebagian besar kasus TTITV telah dilaporkan setelah dosis pertama vaksin COVID-19, dengan lebih sedikit kasus yang dilaporkan setelah dosis vaksin kedua,¹³ meskipun hal ini dapat berubah lebih banyak data lain perlu dikumpulkan. Onset tetap sebagian besar dalam jangka waktu 5-42 hari paska vaksinasi, tanpa kasus yang dilaporkan dalam 1-2 hari atau > 6 minggu setelah vaksinasi.¹⁴ Risiko TTITV tampaknya lebih tinggi untuk wanita yang lebih muda di bawah usia 60,^{13,14} tetapi ini mungkin hanya mencerminkan demografi populasi yang divaksinasi awal. TTITV bisa menjadi sindrom agresif, dengan laporan yang menunjukkan hasil fatal pada 20-50%

dari mereka yang terkena.¹³ Oleh karena itu, dokter harus sangat waspada saat memeriksa pasien yang telah menerima adenoviral vaksin COVID-19 berbasis vektor dalam 28 hari terakhir,¹³ dan yang menampilkan fitur klinis utama TTITV, termasuk gejala onset 4-28 hari setelah vaksin COVID-19; nyeri dada dan atau kesulitan bernafas; nyeri abdominal berat atau mual persisten dan muntah; nyeri tungkai, kemerahan atau bengkak, pallor atau dingin; gejala neurologi baru seperti sakit kepala persisten, rekuren dan berat, kejang, pandangan kabur atau ganda, kelemahan fokal atau afasia; nyeri punggung atau ekstremitas; peteki atau purpura.

Sementara pemeriksaan lab yang dikerjakan sebagai berikut: ^{12-14,22-24}

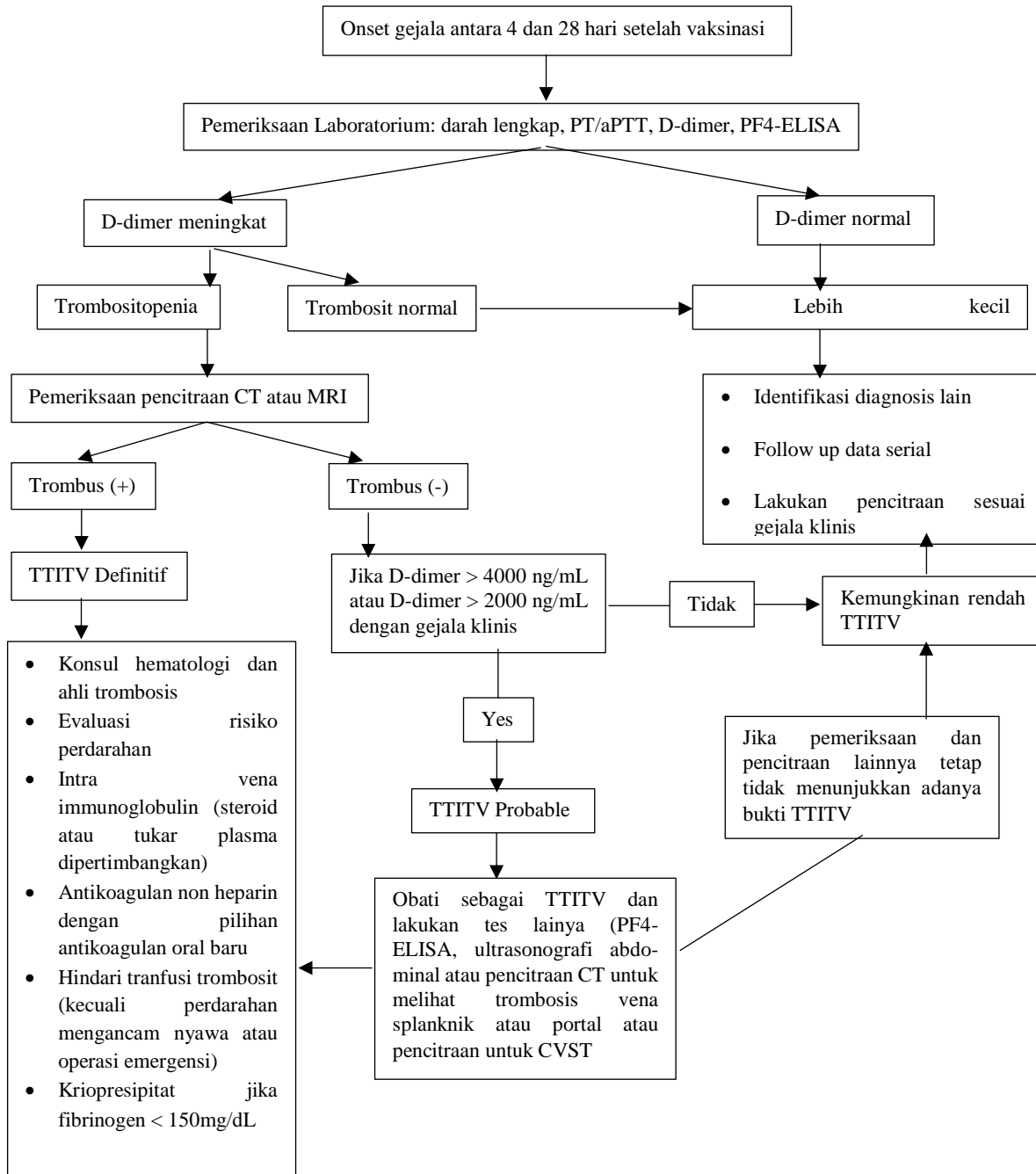
- Darah lengkap: trombositopenia dengan normal sel darah putih dan hemoglobin
- Hitung trombosit: < 150.000/ul²⁴
- Waktu prothrombin (PT) / waktu tromboplastin parsial teraktivasi (aPTT): jika nilainya abnormal mungkin TTITV awal, jika normal mungkin suatu trombositopenia imun (ITP)²³
- Tes D-Dimer mengalami peningkatan^{14,22,23} atau lebih dari empat kalinya dari nilai normal
- Tes Fibrinogen: nilai rendah pada TTITV
- Tes ELISA PF4-Heparin menunjukkan hasil positif^{13,22-24}

Perkumpulan Penelitian Trombo-sis dan Hemostasis Jerman (GTH) merekomendasikan hitung darah lengkap sebagai tes pertama untuk TTITV yang dilakukan dalam algoritma diagnostik mereka,¹⁴ dan dalam kebanyakan kasus yang dilaporkan tanpa paparan heparin, serum mereka akan menunjukkan reaktivitas yang kuat pada tes ELISA PF4-heparin. Jika tes ELISA adalah positif rendah, pasien dianjurkan untuk menjalani konfirmasi uji aktivasi trombosit PF4.^{14,22,23} Selain hitung darah lengkap, pencitraan tomografi komputer (CT) atau resonansi magnetik (MRI) pada area yang sesuai sesuai dengan gejala, seperti pencitraan kepala untuk gejala yang konsisten dengan CVST, juga dapat membantu

diagnosis.^{14,22,24} Algoritma manajemen untuk diagnosis dan pengobatan TTITV disajikan pada **Gambar 2**.

TERAPI

Dalam kasus VITT pasti/mungkin atau kemungkinan VITT mengikuti prosedur diagnostik, dan jika pencitraan menunjukkan adanya trombosis, dianjurkan bahwa pasien harus dirawat di rumah sakit, dan pengobatan dimulai dengan antikoagulan non-heparin.^{14,22,24} Transfusi trombosit harus dihindari.^{14,22} Perlu diperhatikan bahwa sebagian besar kasus VITT juga mengalami perdarahan intra serebral, yang dapat mempersulit manajemen awal.¹⁴ Untuk kasus akut atau berat, terapi tambahan seperti imunoglobulin intravena (IVIG), plasma pertukaran, atau trombektomi mekanis dapat membantu.^{14,22,24,25} Untuk komplikasi perdarahan, IVIG dan/atau prednison juga dapat disarankan untuk meningkatkan jumlah trombosit, dan kriopresipitat dan/atau plasma beku segar (FFP) dapat digunakan untuk koreksi koagulopati.¹⁴ Setelah pasien pulih, antikoagulan oral terus direkomendasikan.^{14,22} Jika pencitraan menunjukkan tidak ada trombosis yang nyata, tetapi terdapat trombositopenia dengan elevasi D-dimer yang nyata, tromboprofilaksis dengan antikoagulan non-heparin harus dipertimbangkan.^{14,22,23} Rekomendasi manajemen juga disajikan pada **Gambar 2**.



Gambar 2. Algoritma manajemen untuk diagnosis dan pengobatan TTITV^{14,22}

SIMPULAN

Kejadian TTITV yang muncul setelah vaksinasi COVID-19 merupakan hal yang perlu diketahui, prosedur manajemen

standar untuk diagnosis dan pengobatan akan membantu untuk deteksi dini dan pengobatan tepat waktu dan dapat memfasilitasi hasil yang lebih baik.

REFERENSI

1. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 vaccine–induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021;384:2254-6.
2. Yan ZP, Yang M, Lai CL. COVID-19 vaccines: a review of the safety and efficacy of current clinical trials. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14:406.
3. Kumar A, Dowling WE, Roman RG, et al. Status report on COVID-19 vaccines development. *Curr Infect Dis Rep* 2021;23:9.
4. Moghadas SM, Vilches TN, Zhang K, et al. The impact of vaccination on COVID-19 outbreaks in the United States. *Clin Infect Dis* 2021 [Online ahead of print].
5. Konstantinides S. Thrombotic complications of vaccination against SARS-CoV-2: what pharmacovigilance reports tell us – and what they don't. *Eur Respir J* 2021 [Online ahead of print].
6. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2092-101.
7. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:2124-30.
8. Smadja DM, Yue QY, Chocron R, et al. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. *Eur Respir J* 2021 [Online ahead of print].
9. Muir KL, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination. *N Engl J Med* 2021;384:1964-5.
10. Douxfils J, Favresse J, Dogné JM, et al. Hypotheses behind the very rare cases of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after SARS-CoV-2 vaccination. *Thromb Res* 2021;203:163-71.
11. Franchini M, Liumbruno GM, Pezzo M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur J Haematol* 2021 [Online ahead of print].
12. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F, et al. Diagnosis and management of vaccine-related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie* 2021 [Online ahead of print].
13. Sholzberg M, Arnold DM, Laupacis A. Recognizing, managing, and reporting vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *CMAJ* 2021;193:E913-5.
14. Barnes GD, Cuker A, Piazza G, Siegal D. Vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) and COVID-19 vaccines: what cardiovascular clinicians need to know. *Cardiology Magazine* [Online] 2021.
15. Welsh KJ, Baumblatt J, Chege W, et al. Thrombocytopenia including immune thrombocytopenia after receipt of mRNA COVID-19 vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2021;39:3329-32.
16. Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T, et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol* 2021 [Epub ahead of print].

17. McGonagle D, De Marco G, Bridgewood C. Mechanisms of immunothrombosis in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT) compared to natural SARS-CoV-2 infection. *J Autoimmun* 2021;121:102662.
18. Gleissner CA, von Hundelshausen P, Ley K. Platelet chemokines in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1920-7.
19. Arepally GM, Padmanabhan A. Heparin-induced thrombocytopenia: a focus on thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021;41:141-52.
20. Rzymiski P, Perek B, Flisiak R. Thrombotic thrombocytopenia after COVID-19 vaccination: in search of the underlying mechanism. *Vaccines (Basel)* 2021;9:559.
21. Bettini E, Locci M. SARS-CoV-2 mRNA vaccines: immunological mechanism and beyond. *Vaccines (Basel)* 2021;9:147
22. Furie KL. Diagnosis and management of cerebral venous sinus thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: on behalf of the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership. *Stroke* 2021 [Online ahead of print].
23. Nazy I, Sachs UJ, Arnold DM, et al. Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost* 2021;19:1585-8.
24. FACME multidisciplinary working group on the management of cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19 vaccination. *Neurologia (Engl Ed)* 2021 [Epub ahead of print].
25. Bourguignon A, Arnold DM, Warkentin TE, et al. Adjunct immunoglobulin for vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021 [Online ahead of print].