

Protein S Deficiency and The Mechanism of Protein S in Hemostasis and Atherosclerosis

Nur Feby Febiana Agistany¹, Ananda Karunia Ramadhan¹, Dira Kurnia Rizki¹, Raditya Bayu Farizil Akhyar¹, Ilsa Hunaifi^{2*}

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

²Departemen Neurology, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : July 18th, 2023

Revised : August 21th, 2023

Accepted : September 01th, 2023

*Corresponding Author:

Ilsa Hunaifi,

Departemen Neurology,

Fakultas Kedokteran,

Universitas Mataram, Mataram,

Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Email: ilsahunaifi@unram.ac.id

Abstract: Protein S (PS) is Vitamin K dependant protein which plays a role in regulating the blood clotting process in the body. Protein S deficiency is explained as a condition characterized by reduced levels of protein S in the serum so that it makes the blood clot too easily. The purpose of this literature review is to give an update of protein S deficiency and the mechanism of protein S in hemostasis and atherosclerosis based on published literature reference from various database. Protein S plays important role in hemostasis by regulating blood clot process in the initiation phase of the extrinsic pathway as a TFPI cofactor or in the propagation phase, namely as an APC cofactor and independent activity of TFPI α and APC. Protein S deficiency is known to be associated with the occurrence of atherosclerosis via the Tyro3-Axl-Mer (TAM) receptor. The main clinical manifestations of the majority of patients with heterozygous mutations in the protein S (PROS1) gene are deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism that precipitate by VTE. Administration of anticoagulant drugs such as heparin in the form of low-molecular-weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin, vitamin K antagonists (VKA), namely warfarin, or direct oral anticoagulants (DOACs) can be selected as a management of protein S deficiency with VTE. Protein S has a central role in the coagulation processes and its deficiency associated with atherosclerotic conditions.

Keywords: Atherosclerosis, coagulation, hemostasis, protein S Deficiency.

Pendahuluan

Protein S (PS) adalah protein antikoagulan yang bergantung pada vitamin K yang berperan dalam mengatur proses pembekuan darah dalam tubuh. Protein S memiliki peran penting dalam hemostasis yaitu sebagai regulasi faktor koagulasi. Protein S bersama dengan protein C berperan sebagai rem pada mekanisme koagulasi dengan membatasi pembentukan thrombin berlebih melalui inaktivasi faktor koagulasi Va dan VIIIa dalam kaskade koagulasi (Klostermeier *et al.*, 2015). Defisiensi protein S dijelaskan sebagai suatu kondisi yang ditandai dengan berkurangnya kadar protein S dalam serum sehingga membuat darah terlalu mudah menggumpal (Wang *et al.*, 2015). Etiologi

defisiensi protein S dapat dibagi menjadi dua yaitu defisiensi protein S secara herediter dan didapat. Defisiensi protein S adalah kelainan yang paling umum terjadi, diikuti oleh defisiensi protein C dengan protein S, dan defisiensi protein C. Saat ini, defisit fibrinolisis atau inhibitor koagulasi (protein S dan protein C) ditemukan sebagai etiologi penting dari stroke iskemik terutama pada dewasa muda dengan rentang frekuensi 13,8% hingga 16% (Mucht, Anwar, & Aman, 2019).

Defisiensi protein S merupakan faktor risiko yang cukup kuat untuk trombosis vena dan stroke iskemik. Pasien dengan defisiensi protein S memiliki resiko mengalami tromboemboli vena (VTE) hingga tujuh kali lipat. VTE pada pasien dengan defisiensi PS umumnya terjadi

pada rentang usia 10 dan 50 tahun dimana pasien defisiensi PS heterozigot memiliki resiko hingga 50% untuk mengalami episode VTE sebelum usia 50 tahun (Roshal & Reyes Gil, 2019).

Hubungan kuat antara defisiensi protein S baik secara hereditas atau didapat dengan peningkatan resiko thrombosis vena menunjukkan bahwa protein S memiliki peran penting dan sentral dalam mengatur kaskade koagulasi baik (Alshaikh, 2022). Selanjutnya, defisiensi Protein S juga berkaitan dengan terjadinya aterosklerosis (Suleiman *et al.*, 2013). Aterosklerosis mengacu pada akumulasi lemak atau material fibrosa pada lapisan tunika intima arteri yang menyebabkan penyumbatan pembuluh darah arteri (Libby *et al.*, 2019). Penyumbatan arteri akibat aterosklerosis dapat menyebabkan komplikasi yang mengancam nyawa termasuk stroke dan *infark myocard*.

Peran protein S yang sangat vital tersebut membuat protein S tidak dapat diabaikan. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut mengenai protein S sangat diperlukan untuk menunjang update pengetahuan. Kombinasi pengetahuan yang baik mengenai penyebab protein S hingga menyebabkan trombophilia, mekanisme kerjanya, dan bagaimana interaksinya antara obat antitrombotik dapat mengarahkan pada peningkatan tingkat perawatan pasien yang lebih personal dan efisien (Tassies & Garcia De Frutos, 2014). Namun, mekanisme kerja protein S merupakan salah satu yang paling sedikit dipahami di antara protein koagulasi yang bergantung pada vitamin K (Klostermeier *et al.*, 2015).

Penelitian sebelumnya mengatakan bahwa mekanisme regulasi protein S dalam faktor koagulasi masih belum jelas dan temuan baru mengenai mekanisme kerja protein S masih terus ada bahkan 40 tahun sejak protein S pertama kali dijelaskan (Majumder & Nguyen, 2021). Sehingga, tidak menutup kemungkinan akan terus ada temuan mekanisme baru mengenai Protein S. Penelitian yang membahas mengenai mekanisme protein S dengan aterosklerosis juga masih sangat sedikit. Oleh karena itu, untuk mengetahui sejauh mana peran protein S, review artikel ini akan membahas *update* mengenai mekanisme protein S dalam regulasi faktor koagulasi dan bagaimana perannya dalam aterosklerosis.

Bahan dan Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah studi literatur yang relevan dari berbagai referensi dan terfokus pada defisiensi protein S dan perannya dalam Regulasi koagulasi. Adapun mesin pencari yang digunakan dalam pencarian literatur antara lain NCBI, Pubmed, Google Scholar, dan Science Direct. Secara keseluruhan digunakan sebanyak 28 sumber yang didapat dari berbagai basis data.

Hasil dan Pembahasan

Etiologi defisiensi protein S

Secara umum terdapat dua jenis defisiensi protein S yaitu yang bersifat hereditas dan didapat (Anderson & Weitz, 2010). Defisiensi protein S hereditas disebabkan oleh mutasi pada gen *PROS1* yang berperan dalam memberikan instruksi untuk membuat protein S serta mengendalikan pembekuan darah. Hampir 300 mutasi pada gen *PROS1* telah dilaporkan yang tersebar di semua ekson, daerah promotor dan beberapa intron. Dilaporkan sebagian besar mutasi tersebut adalah mutasi *missense* yang mengubah blok penyusun protein tunggal (asam amino) dalam protein S (Heeb, 2008).

Terdapat tiga tipe defisiensi protein yang bersifat kongenital yaitu tipe I, II, dan III (Tabel 1). Defisiensi protein S tipe I disebabkan oleh mutasi gen *PROS1* yang mengakibatkan tidak cukupnya produksi protein S yang normal secara struktural. Seseorang dengan defisiensi protein S tipe I tidak memiliki cukup protein S untuk mengontrol pembekuan darah sehingga meningkatkan risiko terjadinya pembekuan darah yang abnormal. Tipe II merupakan kerusakan yang bersifat kualitatif (fungsional) dikarenakan produksi protein S yang cukup namun protein tidak berfungsi dengan baik. Seseorang dengan defisiensi protein S tipe II memiliki kadar protein S yang normal, tetapi protein tersebut tidak dapat berinteraksi dengan molekul lain yang terlibat dalam pembekuan darah. Sedangkan tipe III terjadi ketika jumlah protein S bebas rendah, tetapi jumlah keseluruhan protein S normal (Roshal & Reyes Gil, 2019).

Tabel 1. Jenis Defisiensi Protein S (Roshal & Reyes Gil, 2019)

| Tipe | Total Protein S | Protein S Bebas | Aktivitas Protein S |
|------|-----------------|-----------------|---------------------|
| I | Rendah | Rendah | Rendah |
| II | Normal | Normal | Rendah |
| III | Normal | Rendah | Rendah |

Seseorang dengan defisiensi protein S tipe III juga berisiko terjadinya pembekuan darah yang abnormal karena protein S bebas adalah kofaktor yang lebih efektif daripada protein S terikat sehingga penurunan kadar protein S bebas dapat mengganggu inaktivasi protein pembekuan darah (Klostermeier *et al.*, 2015). Adapun bentuk defisiensi protein S yang didapat lebih umum terjadi dan dapat dilihat pada situasi atau kondisi seperti pada pasien dengan penyakit hati, penyakit ginjal atau pada pasien yang menggunakan warfarin. Penyebab lainnya adalah kehilangan protein secara berlebihan melalui urin yang dapat terjadi pada penderita sindrom nefrotik. Pasien ini total protein S normal namun, terjadi penurunan aktivitas protein S akibat peningkatan protein C4b sehingga lebih banyak protein S dalam bentuk terikat (Anderson & Weitz, 2010). Defisiensi PS yang didapat juga terjadi pada Wanita dengan kadar estrogen yang tinggi baik karena kehamilan atau penggunaan kontrasepsi oral yang mengandung estrogen. Estrogen mampu menekan produksi protein S karena reseptor estrogen menurunkan aktivitas gen promotor protein S (Majumder & Nguyen, 2021).

Protein S dan C4BP

Protein S bersirkulasi dalam darah dengan konsentrasi sekitar 350 nM. Dimana, 60% diantaranya berbentuk kompleks yang terikat pada protein komplemen *C4 binding protein* (C4BP) dan 40% lainnya dalam bentuk bebas atau disebut sebagai *free Protein S* (Gierula & Ahnström, 2020). C4BP adalah berat molekul tinggi molekul (570 kDa) terdiri dari tujuh subunit identik (70 kDa α -chains) dan satu subunit unik (40 kDa β -chains yang mana rantai α berfungsi untuk mengikat C4b/C3b melalui sedangkan rantai β berfungsi dalam mengikat protein S melalui *sex hormone binding globulin* (SHBG)-like region (Dahlbäck, 2018). Kompleks PS-C4BP menghubungkan kaskade koagulasi dan jalur inflamasi mengganggu fungsi

antikoagulan PS dengan memodulasi afinitas kofaktor APC. PS meningkatkan pengikatan C4BP ke gugus fosfatidilserin sel apoptosis membran, melalui domain Gla-nya; ini menghasilkan penghambatan peradangan pada sekitar sel yang mati (Pilli *et al.*, 2016).

Protein S dan Regulasi Faktor Koagulasi

Plasma mengandung sejumlah prokoagulan dan kofaktornya, yang penting untuk pembentukan gumpalan yang tepat. FIX, FVII dan FX adalah zymogen prokoagulan utama, sedangkan FVa dan FVIIIa bertindak sebagai kofaktor untuk FXa dan FIXa. Fungsi utama protein S adalah sebagai kofaktor antikoagulan terhadap protein C teraktivasi (APC) dalam inaktivasi faktor aktif V (FVa) dan VIII (FVIIIa), yang masing-masing merupakan kofaktor kompleks protrombinase dan tenase pada kaskade koagulasi (Dahlbäck, 2018). Protein S dan FVa meningkatkan afinitas dan pengikatan APC ke membran fosfolipid bermuatan negatif dimana itu membentuk kompleks inaktivasi FVa (Gierula *et al.*, 2019).

Ikatan protein S pada permukaan fosfolipid membantu melokalisasi APC di dekat FVa dan FVIIIa. Relokasi ini meningkatkan proteolisis FVa dan FVIIIa yang diinduksi APC masing-masing sebanyak 20 dan 3 kali lipat, dan mengarah pada regulasi pembentukan trombin. Proteolisis optimal faktor Va oleh APC memerlukan adanya kofaktor PS dan pengikatan PS ke C4BP + menghambat fungsi PS bebas sebagai kofaktor untuk APC dalam degradasi faktor Va. Inaktivasi FVa oleh APC berlangsung melalui reaksi bifasik yang terdiri dari fase cepat dan lambat, yang terkait dengan pemecahan pada Arg506 dan Arg306 dari rantai berat faktor Va, masing-masing (Suleiman *et al.*, 2013) Sebagian besar domain protein S juga telah terbukti penting untuk fungsi kofaktor APC dari protein S, dengan demikian, domain Gla tidak hanya berikatan dengan fosfolipid bermuatan negatif tetapi juga berinteraksi langsung dengan APC dan FVa (Dahlbäck, 2018; Somajo *et al.*, 2015).

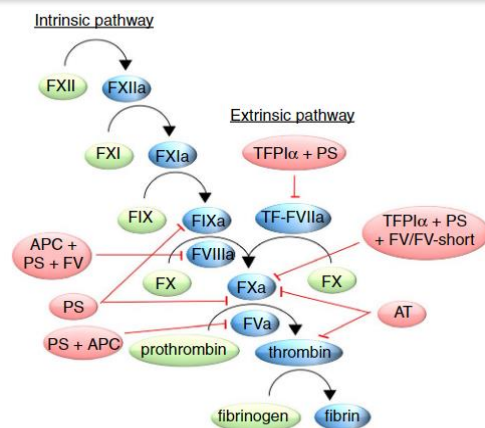
PS juga memiliki aktivitas *in vitro* yang tidak tergantung APC dengan secara langsung menghambat aktivitas protrombinase dan tenase dengan melibatkan pengikatan protein S langsung ke FXa, FVa, dan FVIIIa untuk menghambat fungsinya (Dahlbäck, 2018). PS berperan sebagai kofaktor *Tissue Factor*

Pathway Inhibitor (TFPI) dan secara khusus merangsang penghambatan faktor Xa serta aktivasi FIX dan FX melalui pembentukan kompleks kuaterner yang melibatkan TF/FVIIa/FXa/TFPI (Gierula & Ahnström, 2020).

Tissue Factor Pathway Inhibitor adalah glikoprotein rantai tunggal dengan domain penghambat proteinase tipe Kunitz (Dahlbäck, 2018). TFPI memiliki dua mekanisme untuk memodulasi kaskade koagulasi yang dimediasi faktor jaringan. Domain Kunitz-2 dari TFPI mengikat langsung ke situs aktif FXa, dan kompleks ini membentuk kompleks kuaterner dengan kompleks TF-FVIIa. Interaksi PS dengan domain Kunitz-3 (Dahlbäck, 2018) dan/atau ujung C-terminal TFPI meningkatkan interaksi TFPI dan FXa dalam fase inisiasi koagulasi. Namun, kompleks PS-TFPI hanya menghambat FXa yang lolos dari kompleks VIIa-TF-Xa-TFPI (Hackeng & Rosing, 2009).

Melalui dua proses tersebut protein S berperan dalam regulasi koagulasi baik pada fase inisiasi jalur ekstrinsik sebagai kofaktor TFPI atau pada fase propagasi yaitu sebagai kofaktor APC dan aktivitas independen TFPI α dan APC (Gambar 1) (Gierula & Ahnström, 2020). Peran protein S dalam menurunkan regulasi koagulasi terutama dimediasi melalui ikatan afinitasnya yang tinggi pada permukaan fosfolipid yang bermuatan negatif. Pengikatan afinitas tinggi terhadap fosfolipid bermuatan negatif membantu membawa protein antikoagulan ke membran, sehingga menghasilkan regulasi koagulasi yang efisien dan tepat sasaran. Oleh karena itu, defisiensi protein S merupakan penyebab penting trombofilia.

Defisiensi protein S herediter merupakan faktor independen tromboemboli vena. Bukti langsung untuk kepentingan fisiologis PS sebagai pelindung dalam mengendalikan pembentukan trombin dan fibrinolisis adalah penemuan beberapa gangguan PS yang disebut sebagai (PS) deficiency (PSD). PSD herediter bermanifestasi sebagai sifat dominan autosomal dan heterozigot berada pada peningkatan risiko tromboemboli vena (VTE) (Suleiman *et al.*, 2013). Namun, hubungannya dengan kejadian stroke iskemik masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Wang *et al.*, 2015).



Gambar 1. Mekanisme Protein S dalam Regulasi Faktor Koagulasi (Gierula & Ahnström, 2020)

Beberapa mekanisme potensial trombofilia berkontribusi pada terjadinya stroke iskemik. Pertama, stroke iskemik mungkin timbul dalam pengaturan trombosis vena dalam dan emboli paradoks berikutnya melalui patent foramen ovale (PFO). Stroke iskemik berhubungan signifikan dengan mutasi protrombin G20210A. Namun tidak dengan trombofilia lain. Kedua, aktivasi trombin yang tidak seimbang pada individu dengan trombofilia yang diwariskan mungkin berkontribusi pada pembentukan dan perkembangan lesi aterosklerosis melalui berbagai mekanisme seperti aktivasi platelet, disregulasi endotel dan otot polos vaskular, dan perekrutan monosit dan makrofag (Chiasakul *et al.*, 2019).

Protein S dan Aterosklerosis

Defisiensi protein S diketahui berhubungan dengan terjadinya aterosklerosis melalui reseptor Tyro3-Axl-Mer (TAM). Aterosklerosis kronis dapat menyebabkan komplikasi berupa stroke iskemik akibat terbentuknya thrombus karena pecahnya plak aterosklerosis. Aterosklerosis dimulai saat terjadi kerusakan pada dinding arteri. Hal ini kemudian merangsang sistem imun untuk mengirimkan makrofag dan limfosit T, makrofag kemudian memfagosit LDL yang teroksidasi yang kemudian mengarah pada pembentukan sel foam (Wolf & Ley, 2019). Sel foam kemudian tumbuh dan pecah, menyimpan lebih banyak kolesterol teroksidasi ke dalam dinding arteri. Terjadi siklus peradangan yang terus menerus dan menyebabkan penyempitan arteri yang kemungkinan mengakibatkan trombus yang

dapat menyebabkan stroke iskemik (*Suleiman et al.*, 2013).

Kompleks ligan TAMR diketahui berkontribusi pada perkembangan plak aterosklerosis yaitu, melalui proses infalamsi, eferositosis, aktivasi trombosit, proliferasi sel otot polos, sintesis matriks jaringan ikat, dan akumulasi makrofag dan lipid. Ekspresi reseptor TAM dapat ditemukan dalam banyak jenis sel. Seiring dengan luasnya ekspresi reseptor TAM ini, banyak fungsi yang dapat dihasilkan oleh reseptor ini salah satunya hemostasis dan inflamasi. Tingkat Gas6 dalam plasma lebih tinggi pada pasien dengan penyakit VTE dan sudah terbukti bahwa trombosit manusia akan mulai teragregasi setelah adanya aktivasi TAM receptor oleh Gas 6. Sama seperti protein S, Gas6 adalah protein yang bergantung pada vitamin K tetapi tidak terlibat langsung dalam regulasi pembekuan darah (Dahlbäck, 2018).

Aktivasi dari TAM receptors oleh Gas6 meningkatkan aktivasi *proinflammatory endothelial cell* (EC), aktivasi ini menginduksi ekspresi *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) dan *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1). Pada platelet dan ECs, fosforilasi TAM receptor juga meningkatkan ekspresi *P-selectin*. *P-selectin* ini akan berikatan pada *P-selectin glycoprotein ligand-1* (PSGL-1) yang ada di leukosit. Peningkatan ekspresi molekul adhesi ini menginduksi penyerapan atau transmigrasi trombosit dan leukosit ke EC. Dengan demikian, dapat dikatakan TAM receptors juga ikut berperan dalam proses ekstrasvasi leukosit, inflamasi, serta adhesi dari leukosit dan trombosit ke EC (Meer, Poll, & Veer, 2014).

Kadar protein S meningkat di dalam pembuluh darah yang aterosklerotik (Meer *et al.*, 2014). Dengan aktivasi Mer, protein S menghambat penyerapan low-density lipoprotein (LDL) oleh makrofag sehingga mengurangi pembentukan *foam cell*. *Natural killer T-cell* membutuhkan Mer untuk menginduksi transkripsi IL-4 dan interferon- γ (IFN- γ). Kemudian IL-4 ini yang akan mengupregulasi protein S. Aktivasi Mer, berbeda dengan Axl, menghambat peradangan dengan berikatan dengan protein S (van der Meer *et al.*, 2014). Berbeda dengan fungsinya yang mendukung respon inflamatorik pada penjelasan sebelumnya, reseptor TAM bisa menghambat inflamasi

dengan berbagai mekanisme salah satunya reseptor TAM Meningkatkan fagositosis dari sel apoptosis atau dikenal dengan eferositosis (Dahlbäck, 2018)

Pengamatan KO Mer tikus (Mer-KO), yang kekurangan tirosin membran c-Mer kinase, menunjukkan gangguan limfoproliferatif parah disertai dengan autoimunitas dan defisiensi dalam pembersihan sel-sel apoptosis, yang menyebabkan respon inflamasi pada plak aterosklerosis. Hal ini menunjukkan bahwa pensinyalan PS/Mer dapat berpartisipasi dalam inisiasi aterosklerosis melalui penghambatan peradangan. Selain itu, PS juga mampu melindungi *blood brain barrier* (BBB) melalui TAMR Tyro3 dan reseptor sphingosine 1-fosfat (S1P) di endotelium otak yang pada gilirannya mengontrol neurovaskular disfungsi pada stroke, dan gangguan otak lainnya yang terkait dengan kerusakan BBB akibat hipoksia atau iskemik (Dahlbäck, 2018; Suleiman *et al.*, 2013a).

Manifesitasi Klinis Defisiensi Protein S

Manifestasi klinis utama dari sebagian besar pasien dengan mutasi heterozigot pada gen protein S (PROS1) adalah *deep vein thrombosis* (DVT) ekstremitas bawah dan emboli paru, keadaan tersebut dapat dipicu oleh faktor risiko VTE sementara misalnya, cedera atau pembedahan, imobilisasi, merokok, dan kontrasepsi oral (Wypasek *et al.*, 2017). Pada studi *case control* ditemukan bahwa kadar protein s yang jauh di bawah normal memiliki resiko 2 sampai 5 kali lipat mengalami VTE (Pintao *et al.*, 2013).

Hal ini tidak mengherankan karena PS memiliki peran penting dalam mengontrol pembekuan darah normal melalui penghambatan koagulasi. Pada saat diagnosis individu dengan defisiensi PS lebih banyak ditemukan asimtomatik dan merupakan defisiensi PS tipe 1 (Wypasek *et al.*, 2017). DVT merupakan presentasi yang paling umum pada 90% kasus. Presentasi klasik dari DVT meliputi nyeri betis, edema, dan nyeri dorsofleksi kaki, ketiga temuan ini terdapat pada sepertiga kasus DVT. Sementara pada pasien dengan emboli paru ditemukan adanya dispnea, takipnea, nyeri dada, sinkop, dan palpitasi. Emboli paru yang masif dapat muncul bersamaan dengan gagal jantung kanan akut (Ashish *et al.*, 2022).

Kasus ini menambah bukti yang berkembang bahwa defisiensi PS berhubungan dengan thrombosis. Meskipun defisiensi protein S dikaitkan dengan tromboemboli vena; Namun, tidak jelas apakah defisiensi PS meningkatkan trombosis arteri, seperti stroke iskemik arteri (Majumder & Nguyen, 2021). Dari studi lain disebutkan bahwa thrombosis arteri yang menyebabkan infark myocard dan stroke iskemik diakibatkan oleh keterlibatan defisiensi protein S dengan adanya faktor predisposisi lain misalnya merokok (Wypasek & Undas, 2013). Sedangkan penelitian lain menunjukkan kehadiran thrombosis vena multiple dan stroke iskemik multiokular dapat terjadi dengan kehadiran dua kelainan koagulasi secara hereditas seperti protein S dan resistensi APC (Finsterer, 2023).

Manajemen Defisiensi Protein S

Manajemen farmakologi dari defisiensi protein S dengan tromboemboli vena (VTE) secara umum dapat diterapi dengan pemberian obat antikoagulan seperti heparin dalam bentuk *low-molecular-weight heparin* (LMWH) atau *unfractionated heparin*, vitamin K antagonis (VKA) yaitu warfarin, atau *direct oral anticoagulant* (DOACs) berupa apixaban, edoxaban, dan rivaroxaban (Ashish Gupta et al., 2022). Namun, meskipun warfarin telah sering digunakan sebagai terapi antikoagulan, warfarin dapat menekan aktivitas protein S sehingga memperburuk kondisi defisiensi protein S (Ohashi et al., 2020). Oleh karena itu penggunaan DOACs jauh lebih dianjurkan dari segi efikasi maupun keamanan pada kondisi pasien defisiensi protein S (Yamazaki et al., 2018). Manfaat lain dari DOAC adalah memiliki dosis yang pasti, interaksi obat yang terbatas, dan potensial untuk membalikkan aktivitas antikoagulan (Majumder & Nguyen, 2021).

Kesimpulan

Protein S (PS) merupakan protein antikoagulan yang bergantung pada vitamin K yang berperan dalam regulasi faktor koagulasi. Peran protein S dalam regulasi koagulasi yaitu pada fase inisiasi jalur ekstrinsik dan intrinsik. Adapun defisiensi dari protein S berhubungan dengan terjadinya aterosklerosis. Defisiensi Protein S dapat bermanifestasi sebagai VTE, emboli paru, hingga stroke iskemik pada usia

dewasa muda. Manajemen yang tepat bagi pasien dengan defisiensi protein S dapat diberikan dengan penggunaan obat-obatan antikoagulan seperti LMWH, VKA, dan DOACS.

Ucapan Terima Kasih

Penulis berterimakasih kepada dosen pembimbing yang mendukung dalam pembuatan literatur review ini.

Referensi

- Alshaikh, N. (2022). Protein S: a Central Regulator of Blood Coagulation. *Clinical Laboratory*, 68(08/2022), 1535–1542. Retrieved from <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.211010>
- Anderson, J. A. M., & Weitz, J. I. (2010). Hypercoagulable states. *Clinics in Chest Medicine*, 31(4), 659–673. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.07.004>
- Ashish Gupta, Aung M. Tun, Kush Gupta, & Faiz Tuma. (2022). *Protein S Deficiency*. Retrieved 7 May 2023 from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544344/>
- Chiasakul, T., De Jesus, E., Tong, J., Chen, Y., Crowther, M., Garcia, D., & Cuker, A. (2019). Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 8(19). Retrieved from <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012877>
- Dahlbäck, B. (2018). Vitamin K–Dependent Protein S: Beyond the Protein C Pathway. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 44(02), 176–184. Retrieved from <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604092>
- Finsterer, J. (2023). Hereditary Protein S Deficiency and Activated Protein C Resistance Manifesting With Recurrent Thrombosis and Stroke. *Cureus*. Retrieved from <https://doi.org/10.7759/cureus.34012>
- Gierula, M., & Ahnström, J. (2020). Anticoagulant protein S—New insights on interactions and functions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(11), 2801–2811. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/jth.15025>

- Gierula, M., Salles-Crawley, I. I., Santamaria, S., Teraz-Orosz, A., Crawley, J. T. B., Lane, D. A., & Ahnström, J. (2019). The roles of factor Va and protein S in formation of the activated protein C/protein S/factor Va inactivation complex. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 17(12), 2056–2068. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/jth.14594>
- Hackeng, T. M., & Rosing, J. (2009). Protein S as cofactor for TFPI. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(12), 2015–2020. Retrieved from <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.177436>
- Heeb, M. J. (2008). Role of the PROS1 gene in thrombosis: lessons and controversies. *NIH Public Access*, 1(1), 9–12. Retrieved from <https://doi.org/10.1586/17474086.1.1.9.Role>
- Klostermeier, U. C., Limperger, V., Kenet, G., Kurnik, K., Gelas, M. A., Finckh, U., & Nowak-Göttl, U. (2015). Role of protein S deficiency in children with venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis*, 113(02), 426–433. Retrieved from <https://doi.org/10.1160/th14-06-0533>
- Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., & Lewis, E. F. (2019). Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 56. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
- Majumder, R., & Nguyen, T. (2021). Protein S: function, regulation, and clinical perspectives. *Current Opinion in Hematology*, 28(5), 339–344. Retrieved from <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000663>
- Meer, J. H. M. van der, Poll, T. van der, & Veer, C. van 't. (2014). TAM receptors, Gas6, and protein S: Roles in inflammation and hemostasis. *Blood*, 123(16), 2460–2469. Retrieved from <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-528752>
- Muchti, J. E., Anwar, Y., & Aman, A. K. (2019). Levels of protein C, protein S, and anti-thrombin III in acute ischemic stroke patients at Haj Adam Malik Hospital, Medan. *Bali Medical Journal*, 8(2), 460–464. Retrieved from <https://doi.org/10.15562/bmj.v8i2.1378>
- Ohashi, I., Wada, S., Yoshino, F., Kuwashiro, T., Matsumoto, S., Hotta, T., & Yasaka, M. (2020). Ischemic Stroke with Protein S Deficiency Treated by Apixaban. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(4), 104608. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104608>
- Pilli, V., Plautz, W., & Majumder, R. (2016). The Journey of Protein S from an Anticoagulant to a Signaling Molecule. *JSM Biochem Mol Biol*, 3(1), 139–148. Retrieved from <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.014.CagY>
- Pintao, M. C., Ribeiro, D. D., Bezemer, I. D., Garcia, A. A., de Visser, M. C. H., Doggen, C. J. M., & Rosendaal, F. R. (2013). Protein S levels and the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *Blood*, 122(18), 3210–9. Retrieved from <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-499335>
- Roshal, M., & Reyes Gil, M. (2019). Protein S Deficiency Evaluation. In *Transfusion Medicine and Hemostasis* (pp. 893–897). Elsevier. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813726-0.00151-3>
- Somajo, S., Ahnström, J., Fernandez-Recio, J., Gierula, M., Villoutreix, B. O., & Dahlbäck, B. (2015). Amino acid residues in the laminin G domains of protein S involved in tissue factor pathway inhibitor interaction. *Thrombosis and Haemostasis*, 113(5), 976–87. Retrieved from <https://doi.org/10.1160/TH14-09-0803>
- Suleiman, L., Négrier, C., & Boukerche, H. (2013). Protein S: A multifunctional anticoagulant vitamin K-dependent protein at the crossroads of coagulation, inflammation, angiogenesis, and cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 88(3), 637–654. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.07.004>

- Tàssies, D., & García De Frutos, P. (2014). Protein S deficiency and novel oral anticoagulants: An intriguing case. *Thrombosis Research*. Elsevier Ltd. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.03.008>
- van der Meer, J. H. M., van der Poll, T., & van 't Veer, C. (2014). TAM receptors, Gas6, and protein S: roles in inflammation and hemostasis. *Blood*, 123(16), 2460–2469. Retrieved from <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-528752>
- Wang, Z. H., Zhao, Z. J., Xu, K., Sun, G. B., Song, L., Yin, H. X., & Chen, X. Q. (2015). Hereditary protein S deficiency leads to ischemic stroke. *Molecular Medicine Reports*, 12(3), 3279–3284. Retrieved from <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3793>
- Wolf, D., & Ley, K. (2019). Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Research*, 124(2), 315–327. Retrieved from <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>
- Wypasek, E., & Undas, A. (2013). Protein C and protein S deficiency - practical diagnostic issues. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, 22(4), 459–67. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23986205>
- Wypasek, E., Karpinski, M., Alhenc-Gelas, M., & Undas, A. (2017). Venous thromboembolism associated with protein S deficiency due to Arg 451 * mutation in PROS1 gene: a case report and a literature review. *Journal of Genetics*, 96(6), 1047–1051. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s12041-017-0865-9>
- Yamazaki, H., Yagi, S., Torii, Y., Amano, R., Oomichi, Y., Sangawa, T., & Sata, M. (2018). Edoxaban improves acute venous thromboembolism while preserving protein C and protein S levels. *Journal of Cardiology*, 71(3), 305–309. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.09.009>