

Hemostasis dan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC)

Hemostasis and Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

Ibnu Umar¹, Reza Widiyanto Sujud²

¹ Fellow Intensive Care, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran-RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia

² Konsultan Intensive Care, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran-RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia

SUMMARY

Hemostasis is a mechanism that works to protect the body from bleeding and blood loss. This system involves the plasma, platelets, and blood vessel walls. The hemostasis defines as the balance between the procoagulant and anticoagulant mechanisms associated with fibrinolysis. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) is a serious disease characterized by the increase, persistent, and generalized coagulation activation. DIC causes the formation of microthrombi in microvascular. At the same time, the consumption of platelets and coagulation proteins can induce massive bleeding. DIC always has an underlying disease such as severe infection, hematological malignancies, trauma, or obstetric disorders. DIC management consists of the underlying disease management, anticoagulant therapy, and supportive care in the form of transfusion of blood components. According to pathophysiological knowledge, the therapeutic option is chosen to reduce thrombin formation or coagulation activation regulation. However, the clinical benefits of these therapies have yet to be established.

Keyword: DIC, DIC management, hemostasis

RANGKUMAN

Hemostasis merupakan mekanisme tubuh yang bekerja untuk melindungi tubuh dari perdarahan dan kehilangan darah. Sistem ini melibatkan faktor plasma, trombosit dan dinding pembuluh darah. Oleh karena itu, mekanisme hemostasis mencerminkan keseimbangan antara mekanisme prokoagulan dan antikoagulan yang dikaitkan dengan proses fibrinolisis. *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) merupakan penyakit serius dimana terjadi aktivasi koagulasi yang meningkat, persisten, generalisata serta biasanya menyebabkan pembentukan mikrotrombus pada mikrovaskular. Pada saat yang sama, konsumsi trombosit dan protein koagulasi dapat menginduksi perdarahan masif. DIC selalu memiliki penyakit yang mendasarinya seperti infeksi berat, keganasan hematologi, trauma atau gangguan obstetrik. Tatalaksana DIC berupa manajemen penyakit yang mendasarinya, terapi antikoagulan, dan *supportive care* berupa transfuse komponen darah. Wawasan patofisiologi tentang koagulopati konsumtif saat ini mengarahkan pada pilihan terapi yang ditujukan untuk mengurangi pembentukan thrombin atau regulasi aktivasi koagulasi. Akan tetapi, keuntungan klinis terapi tersebut masih belum dapat ditetapkan.

Kata kunci: DIC, hemostasis, manajemen DIC

Korespondensi:

dr. Ibnu Umar, Sp.An *
Fellow Intensive Care, Fakultas
Kedokteran, Universitas
Padjadjaran-RSUP Dr. Hasan
Sadikin Bandung, Indonesia
e-mail:
ibnuumar2008@gmail.com

PENDAHULUAN

Hemostasis adalah mekanisme tubuh untuk menghentikan perdarahan secara spontan¹ agar tidak kehilangan darah terlalu banyak bila terjadi

luka pada pembuluh darah dan darah tetap cair dan mengalir secara lancar.² Proses hemostasis terdiri dari hemostasis primer, hemostasis sekunder

(koagulasi), fibrinolisis dan mekanisme pengaturan keseimbangannya.

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) merupakan penyakit serius dimana terjadi aktivasi koagulasi yang meningkat, persisten, dan menyeluruh, serta biasanya menyebabkan pembentukan mikrotrombus pada mikrovaskuler. Pada saat yang sama, konsumsi trombosit dan protein koagulasi dapat menginduksi perdarahan masif.³ DIC selalu memiliki penyakit yang mendasarinya seperti infeksi berat, keganasan hematologi, trauma atau gangguan obstetrik. Gejala umum DIC adalah gejala perdarahan dan gejala organ.³ DIC merupakan kondisi serius dan penanganan dini berdasarkan diagnosis yang tepat penting untuk meningkatkan prognosis pasien. Dalam naskah ini akan dibahas fisiologis hemostasis, DIC serta penanganannya.

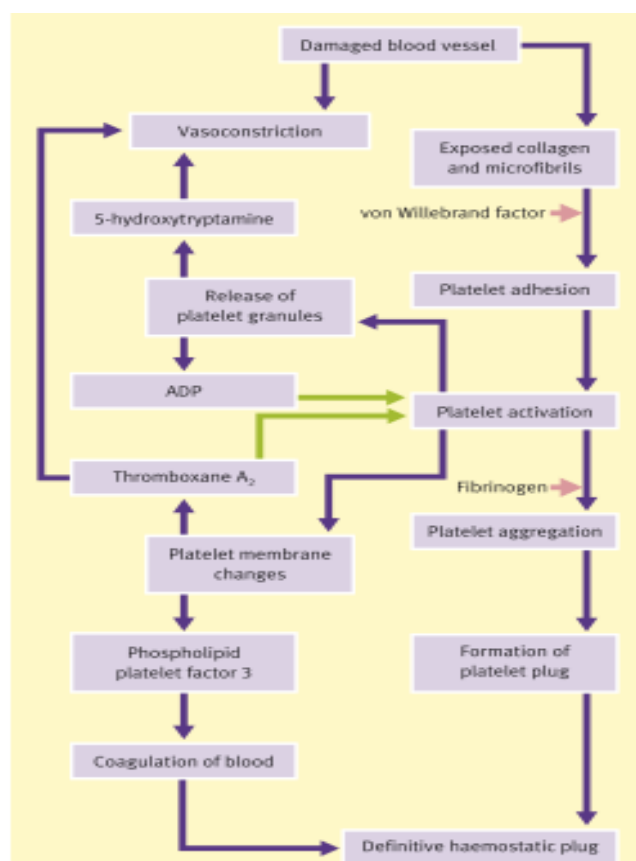
1. Definisi Hemostasis

Hemostasis adalah mekanisme tubuh untuk menghentikan perdarahan secara spontan¹ agar tidak kehilangan darah terlalu banyak bila terjadi luka pada pembuluh darah sehingga darah tetap cair dan mengalir secara lancar.² Di dalam pembuluh darah terdapat berbagai produk yang sangat kompleks dari berbagai jaringan, diantaranya produk dari sumsum tulang, endotel dan sistem retikuloendotelial.⁴ Dalam keadaan normal, proses hemostasis dimulai dengan adanya trauma, pembedahan, atau penyakit yang merusak lapisan endotel pembuluh darah, dan darah terpajan dengan jaringan ikat subendotel. Kelangsungan hemostasis dipertahankan melalui proses keseimbangan antara perdarahan dan trombotik yang melibatkan komponen sistem vaskular, trombosit, faktor koagulasi, fibrinolisis dan antifibrinolisis.^{2,4,5} Untuk mempermudah memahami proses yang sangat kompleks ini maka dibagi atas proses hemostasis primer, hemostasis sekunder (koagulasi), fibrinolisis, dan mekanisme pengaturan keseimbangannya.^{2,4,6,7}

2. Proses Hemostasis

Pada proses perdarahan dari pembuluh darah maka yang terjadi adalah adanya kerusakan dinding pembuluh darah dan tekanan di dalam pembuluh darah lebih besar daripada tekanan di luar. Oleh karena itu, terjadi dorongan darah keluar dari kerusakan tersebut. Mekanisme hemostatik inheren dalam keadaan normal mampu menambal kebocoran dan menghentikan pengeluaran darah melalui kerusakan kecil di kapiler, arteriol, dan venula.^{5,8,9} Pembuluh-pembuluh darah ini sering mengalami *rupture* oleh trauma-trauma minor yang terjadi sehari-hari. Trauma semacam ini adalah sumber tersering perdarahan.^{5,9,10} Mekanisme hemostasis dalam keadaan normal menjaga agar kehilangan darah melalui trauma kecil tersebut tetap minimum.

Tahapan atau proses hemostasis dibagi menjadi tiga langkah utama (Gambar 1.) yaitu: (1) spasme vaskuler (Vasokonstriksi vaskuler), (2) pembentukan sumbat trombosit → Hemostasis Primer, (3) koagulasi darah → Hemostasis Sekunder. Sedangkan proses hemostasis akan dipertahankan keseimbangannya melalui: (1) mekanisme kontrol pembekuan darah, (2) proses fibrinolisis.¹⁰



(Minors, 2007)

Gambar 1. Tahapan hemostasis

2.1 Proses Spasme Vaskuler (Vasokonstriksi vaskuler)

Pembuluh darah yang terpotong atau robek akan segera berkonstriksi akibat respon vaskuler inheren terhadap cedera dan vasokonstriksi yang diinduksi oleh rangsang simpatis.^{5,9,10} Konstriksi ini akan menghambat aliran darah melalui *defect*, sehingga pengeluaran darah dapat diperkecil. Karena permukaan endotel pembuluh darah saling menekan satu sama lain akibat proses spasme vaskuler awal, endotel tersebut menjadi lengket dan melekat satu sama lain, kemudian menutup pembuluh yang rusak. Tindakan fisik ini saja tidak cukup untuk secara total mencegah pengeluaran darah selanjutnya, tetapi penting untuk memperkecil pengeluaran darah dari pembuluh darah yang rusak sampai tindakan-tindakan hemostatik lainnya mampu menyumbat *defect* tersebut.

2.2 Proses Adhesi Trombosit (Hemostasis Primer)

Hemostasis primer mulai terjadi dalam beberapa detik setelah terjadi kerusakan endotel dan berlanjut dengan pembentukan plak trombosit dalam waktu 5 menit. Dalam proses ini, faktor endotel dan trombosit memegang peranan yang sangat penting. Dalam pemeriksaan mikroskop elektron diketahui ultra struktur trombosit terdiri atas berbagai bagian:

- Glikokaliks, selaput berbulu halus yang mengelilingi membran trombosit. Pada permukaan ini terdapat reseptor-reseptor glikoprotein yang menjadi reaksi-reaksi kontak membran pada adhesi, perubahan bentuk sel, kontraksi internal, dan agregasi.² Nomenklatur reseptor ini dengan GPI (*glycoprotein*) untuk berat molekul terberat dan GPII, GPIII, dan seterusnya untuk berat molekul yang lebih ringan secara sekuensial. Dalam keadaan normal, reseptor-reseptor ini tidak semuanya dalam bentuk aktif bahkan ada yang tidak terpapar ke permukaan.⁶
- Membran sitoplasma mengadakan invaginasi dan membentuk *surface connecting*

canalicular system (SCCS) yang berfungsi sebagai tempat absorpsi selektif faktor-faktor koagulasi plasma, tempat sekresi pada reaksi pelepasan, dan memperluas permukaan trombosit.^{2,3,4}

- Mikrofilamen dan mikrotubula, terdapat langsung dibawah membran sel, menghasilkan sitoskeleton untuk mempertahankan bentuk diskoid selama dalam sirkulasi dan mempertahankan posisi organel, mengatur organisasi internal dalam reaksi pelepasan, mengandung trombostenin yang dapat menyebabkan trombosit berkontraksi.²
- Dalam sitoplasma trombosit terdapat granul alfa dan granul padat. Dalam reaksi, granul alfa akan mengeluarkan faktor van Willbran (vWF), fibrinogen, F V, *Platelet Factor* (PF4),^{1,6} FIX, fibrinektin, trombospondin, protein S, plasminogen aktivator inhibitor,⁶ dan *platelet derived growth factor* (PDGF) beta tromboglobulin. Beberapa protein merupakan hasil penyerapan dari plasma di antaranya fibrinogen, F V dan F VII, sedangkan granul padat mengeluarkan ADP (*adenosine 5'-diphosphate*), ATP (*adenosine triphosphate*), ion Ca, serotonin, epinefrin, dan norepinefrin.⁶

Trombosit dalam keadaan normal tidak melekat di permukaan endotel pembuluh darah, tetapi apabila lapisan ini rusak akibat cedera pembuluh, trombosit akan melekat ke kolagen yang terpajan, yaitu protein fibrosa yang terdapat di jaringan ikat dibawahnya. Saat endotel mengalami kerusakan, maka kolagen dan matriks lain sub endotel akan terpapar dan akan memicu adhesi trombosit.⁴

Pada studi *in vitro*, dalam kondisi statis atau aliran yang lambat pada sirkulasi venula menunjukkan permukaan trombosit akan beradesi dengan kolagen, fibronektin, laminin dan mikrofibril.^{6,8} Pada aliran yang lebih cepat pada mikrosirkulasi arteriol kolagen, fibronektin, dan laminin saja tidak adekuat untuk terjadinya adhesi trombosit.⁶ Untuk itu, diperlukan vWF

yang merupakan kompleks pada F VIII dan disintesis oleh sel endotel dan megakariosit. vWF akan berikatan dengan kolagen sub endotel yang selanjutnya akan mengikat permukaan reseptor GPIIb-IX pada trombosit. Adesi ini berlangsung dalam 1-2 menit setelah robekan.²

Trombosit yang beradhesi akan mengalami aktivasi. Aktivasi trombosit menyebabkan perubahan bentuk trombosit, kontraksi, dan pengeluaran matriks yang terdapat pada granula sitoplasma trombosit (antara lain PF, beta tromboglobulin, trombospodin, vWF, fibrinogen, fibrinektin, Ca, ADP, ATP, serotonin, dan 5OH triptamin).^{1,6,7} Agregasi trombosit awalnya dicetuskan oleh ADP yang dikeluarkan oleh trombosit yang beradhesi dan disebut sebagai agregasi trombosit primer yang bersifat reversibel.¹ Adhesi merupakan gaya afinitas permukaan trombosit dengan reseptor yang bukan berasal dari permukaan trombosit, sedangkan agregasi adalah afinitas antara permukaan sel trombosit.^{6,7} Trombosit dapat diaktivasi oleh ADP, trombin, atau kolagen. ADP akan berikatan dengan permukaan trombosit dan menyebabkan reseptor GPIIb dan GPIIIa terbuka.⁸ Fibrinogen dapat berikatan dengan lebih dari satu trombosit pada reseptor-reseptor ini dengan perantara CA, sehingga terbentuk ikatan kompleks antara GPIIb dan GPIIIa dengan Ca dan fibrinogen. Ikatan yang timbul bersifat lemah. Trombospodin yang dilepaskan dari granula juga akan menyebabkan adhesi trombosit dan memperkuat agregasi.^{6,7}

Di samping itu, aktivator trombosit seperti kolagen dan trombin juga dapat menyebabkan mobilisasi asam arakhidonat yang dilepaskan dari membran fosfolipid trombosit. Asam arakhidonat akan mengalami reaksi enzimatik siklo oksigenase dan tromboksan sintetase menghasilkan tromboksan A₂ (TxA₂).^{1,4,8} TxA₂ merupakan prostaglandin yang mempunyai efek vasokonstriksi poten, juga dapat menstimulasi pelepasan ADP dari granula trombosit. Setelah proses yang kompleks (agregasi dan reaksi pelepasan) maka massa agregasi akan melekat

pada endotel atau disebut sebagai agregasi trombosit sekunder.^{1,6}

Selain terjadi reaksi seluler, juga terjadi reaksi vaskuler berupa vasokonstriksi yang mula-mula terjadi secara reflektorik dan kemudian dipertahankan oleh faktor lokal seperti epinefrin dan 5 hidroksi triptamin.^{1,4} Pada pembuluh darah kecil, hal ini mungkin dapat menghentikan perdarahan, sedangkan pembuluh darah yang lebih besar masih diperlukan sistem lain seperti trombosit, dan pembekuan darah. Selain itu, proses tersebut juga dipengaruhi oleh jaringan sekitar pembuluh darah. Pada beberapa kasus, terkadang diperlukan tindakan operasi untuk menghentikan perdarahan pada pembuluh darah yang besar. Vasospasme ini akan berlangsung sekitar 20-30 menit, sambil menunggu mekanisme hemostasis lain menjadi aktif.⁴

2.3 Hemostasis Sekunder (Koagulasi)

Proses koagulasi darah terdiri dari rangkaian enzimatik yang melibatkan banyak protein plasma yang disebut sebagai faktor koagulasi darah. Faktor koagulasi merupakan glikoprotein dengan berat molekul lebih dari 40.000. Nomenklatur faktor pembekuan adalah menggunakan angka Romawi sesuai dengan urutan ditemukan. Dalam keadaan normal faktor pembekuan berada dalam plasma dalam bentuk prekursor *inert* sebagai prokoagulan atau proenzim dan akan diubah dalam bentuk enzim aktif atau sebagai kofaktor selama proses koagulasi. Bentuk aktif ditandai dengan huruf 'a' dibelakangnya. Untuk fibrinogen, protrombin, tromboplastin jaringan, ion Ca, prekallikrein (PK), dan *high molecular weight kininogen* (HMWK) biasanya tidak ditulis sebagai angka Romawi.^{6,8}

Teori yang banyak dianut untuk menerangkan proses koagulasi adalah teori kaskade atau *waterfall* yang dikemukakan oleh Mac Farlane, Davie, dan Ratnoff. Menurut teori ini, tiap faktor koagulasi diubah menjadi bentuk aktif oleh faktor sebelumnya dalam rangkaian faktor enzimatik. Faktor pembekuan beredar dalam darah sebagai prekursor yang akan diubah

menjadi enzim bila diaktifkan. Enzim ini akan mengubah prekursor selanjutnya menjadi enzim. Mula-mula, faktor pembekuan bertindak sebagai substrat dan kemudian sebagai enzim. Banyak reaksi dalam kaskade koagulasi melibatkan satu faktor yang mengaktifkan faktor yang lain. Beberapa faktor koagulasi diaktifkan dengan melibatkan beberapa faktor koagulan dan ada yang bertindak sebagai ko-faktor. Ini disebut sebagai '*reaction complex*'.⁶

Faktor V dan VIII bertindak sebagai kofaktor dalam '*reaction complex*' pada kaskade koagulasi. Tanpa adanya kofaktor ini, maka reaksi akan berjalan sangat lambat. Kedua, faktor ini dikenal sebagai faktor yang labil karena aktivitas koagulan ini sangat singkat di darah.⁶ Demikian juga HMWK dan tromboplastin jaringan bertindak sebagai kofaktor. Sedangkan faktor XII, XI, prekallikrein, X, IX, VII, dan protrombin adalah zimogen proteinase serin yang akan diubah menjadi enzim aktif selama proses koagulasi.⁸

Sebagian besar faktor koagulasi disintesis di hati, kecuali vWF faktor VIII yang disintesis oleh endotel dan megakariosit.⁴ Dalam sirkulasi, faktor VIII merupakan protein plasma yang kompleks dan terdiri dari dua komponen. Bagian dengan berat molekul besar terdapat antigen faktor VIII (VIII:Ag) dan vWF. Bagian dengan berat molekul kecil terdiri dari *activity coagulant factor VIII* (VIII:C).^{6,8} Bagian ini kemungkinan besar disintesis di hati.³ vWF mempunyai 2 fungsi utama yaitu sebagai perekat kolagen subendotel dengan trombosit pada proses adhesi dan sebagai protein pembawa faktor VIII (VIII:C). Kadar faktor VIII akan meningkat oleh epinefrin, vasopresin, dan estrogen.⁴

Beberapa faktor koagulasi yaitu protombin, faktor VII, IX, dan X memerlukan vitamin K dalam proses sintesisnya di hati, sehingga disebut dengan *Vitamin K dependent factor*. Vitamin K diperlukan untuk reaksi enzimatik tahap akhir proses sintesis dengan penambahan gugus karboksil. Tanpa adanya gugus karboksil, maka faktor koagulasi tidak dapat berikatan dengan permukaan fosfolipid dengan diperantarai oleh

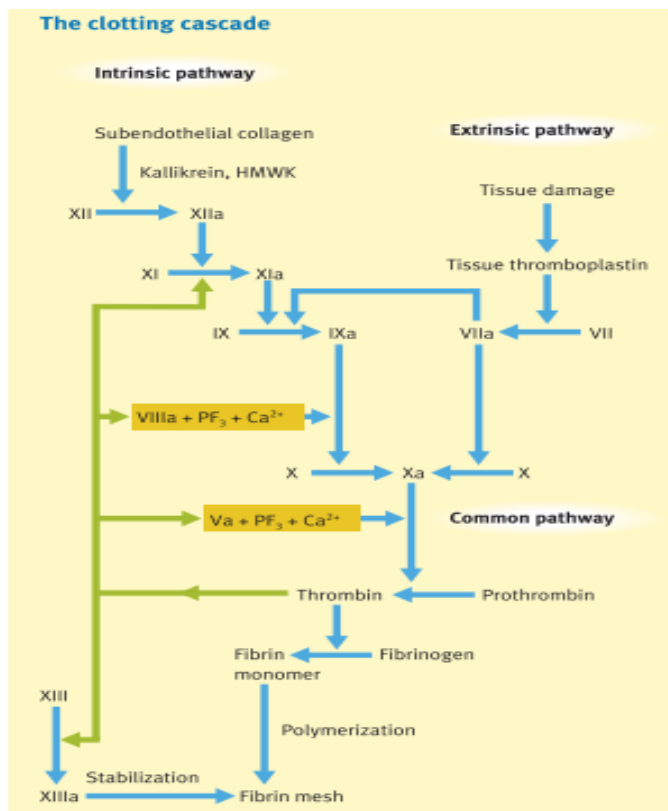
Ca. Kekurangan vitamin K akan menyebabkan faktor koagulasi yang disintesis tidak fungsional walaupun secara kualitatif kadarnya tidak menurun.⁶ Kaskade mekanisme koagulasi terus berkembang. Pada tahun 1964, teori klasik mekanisme koagulasi menyatakan bahwa proses koagulasi dapat dipicu melalui dua jalur yaitu jalur intrinsik dan ekstrinsik.^{6,8}

Jalur intrinsik klasik dimulai dengan faktor kontak (faktor XII, XI, prekallikrein, dan HMWK) yang bersentuhan dengan permukaan asing dan terjadilah reaksi aktivasi kontak.^{6,8} Kontak antara F XII dengan permukaan asing akan menyebabkan aktivasi F XII menjadi F XIIa. F XIIa akan mengubah prekallikrein menjadi kallikrein yang akan meningkatkan aktivasi F XII selanjutnya dengan adanya kofaktor HMWK. Disamping itu, kallikrein akan mengaktifkan F VII menjadi F VIIa pada jalur ekstrinsik, mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin pada sistem fibrinolitik, serta mengubah kininogen menjadi kinin yang berperan dalam reaksi inflamasi. Kemudian FXI diaktifkan menjadi FXIa oleh FXIIa dengan HMWK sebagai kofaktor. FXIa dengan adanya ion Ca akan mengubah FIX menjadi FIXa. Selanjutnya, kompleks FIXa, PF-3, FVIII, dan in CA akan mengaktifkan FX.^{1,4,6} Jalur intrinsik dimulai dengan aktivasi FVII oleh terpaparnya TF dan selanjutnya mengaktifkan FX. Setelah itu, kedua jalur tersebut akan bertemu di jalur bersama.¹

Pada individu yang menderita defisiensi faktor FXII, prekallikrein dan HMWK tidak menunjukkan perdarahan abnormal secara klinis, walaupun keluhan perdarahannya dapat bervariasi dan biasanya ringan. Ini menunjukkan FXII, prekallikrein dan HMWK tidak begitu diperlukan dalam hemostasis *in vivo*. Reaksi jalur intrinsik dapat terjadi dengan pengaruh FVII/TF dan trombin (Gambar 2).^{6,10}

Teori klasik ini mulai bergeser dengan memandang kedua jalur tersebut pada dasarnya satu. Interaksi beberapa faktor koagulasi dimungkinkan dengan terpaparnya permukaan fosfolipid. Permukaan fosfolipid ini dapat berupa faktor jaringan (ekstrinsik), permukaan trombosit

yang teraktivasi dan mengekspos fosfolipid PF-3 (intrinsik). Terpaparnya faktor jaringan (TF) dengan darah dan menginduksi proses koagulasi pertama kali ditemukan pada tahun 1905. Saat ini, telah diidentifikasi TF terdapat pada fosfolipid permukaan membran fibroblas dan perisit dinding pembuluh darah dan beberapa sel jaringan lain. Akhir-akhir ini diduga kuat bahwa jalur koagulasi intrinsik *in vivo* diawali dengan pengaktifan faktor koagulasi oleh TF.



(Minors, 2007)

Gambar 2. Kaskade koagulasi

Pada saat terjadi *injury* endotel, FVII akan terikat dengan TF dan segera berubah menjadi FVIIa. Kompleks FVIIa/TF kemudian mengaktifkan FX dan juga FIX menjadi FXa dan FIXa. FIXa akan membentuk kompleks FIXa, FVII, PF-3 dan Ca untuk mengaktifkan FX menjadi Fxa. Setelah itu maka akan memasuki jalur bersama dengan pembentukan *protombin converting complex* (kompleks protombinase) yang terdiri dari Fxa, FV, PF-3 dan Ca. Kompleks protombinase kemudian akan menguak protombin menjadi trombin. Trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin, mengativasi FXII, FV, FVII, dan FIX, merangsang reaksi pelepasan dan agregasi

trombosit.^{6,7,8} Trombin akan memecah rantai alfa dan beta pada N-terminal menjadi fibrinopeptida A, B dan fibrin monomer. Fibrin monomer akan segera mengalami polimerisasi untuk membentuk fibrin polimer *soluble*. Dengan adanya FXIIIa dan Ca, maka fibrin polimer akan diubah menjadi fibrin polimer *insoluble* karena terbentuk ikatan silang antara 2 rantai gamma dari fibrin monomer bersebelahan.^{1,8}

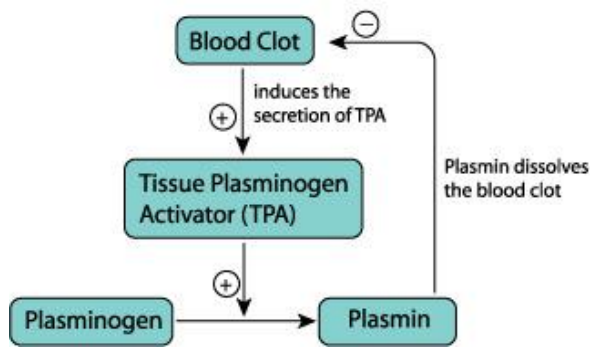
FXa lebih cepat terjadi oleh FVIIa/TF dan menjadi pertanyaan mengapa terjadi perdarahan pada penderita hemofilia. Ini semua dikarenakan *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI). Di dalam plasma, konsentrasi TFPI hanya 1/4 dari konsentrasi FVII dan hampir 1/1000 dari kadar antitrombin. TFPI memerlukan FXa dalam menghambat FVI/TF menghasilkan FIXa dan FXa. Pada awal terbentuknya FVIIa/TF, fungsinya tidak dihambat karena FXa belum terbentuk. Reaksi akan berlanjut hingga terbentuknya trombin. Trombin akan mengaktifkan FIX, FVIII sehingga produksi FXa selanjutnya akan tergantung pada jalur alternatif lain (intrinsik).^{6,8}

3. Mekanisme Kontrol Pembekuan Darah

Pembekuan darah merupakan proses autokatalitik dimana sejumlah kecil enzim yang terbentuk pada tiap reaksi akan menimbulkan enzim dalam jumlah besar pada reaksi selanjutnya. Oleh karena itu perlu adanya mekanisme kontrol untuk mencegah aktivasi dan pemakaian faktor pembekuan darah secara berlebihan yaitu melalui aliran darah, mekanisme pembersihan (*clearance*) seluler dan inhibitor alamiah.¹

4. Fibrinolisis

Fibrinolisis adalah proses penghancuran deposit fibrin oleh sistem fibrinolitik sehingga aliran darah akan terbuka kembali. Sistem fibrinolitik terdiri dari tiga komponen utama yaitu plasminogen yang akan diaktifkan menjadi plasmin, aktivator plasminogen, dan inhibitor plasmin (Gambar 3).^{4,10}



(Minors, 2007)

Gambar 3. Proses fibrinolisis

Aktivator plasminogen adalah substansi yang dapat mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin yang nantinya akan bekerja memecah serat-serat fibrin sehingga bekuan darah dapat dipecah. Menurut asalnya, aktivator plasminogen dibagi menjadi dua yaitu aktivator intrinsik, aktivator ekstrinsik, dan aktivator eksogen. Aktivator intrinsik terdapat di dalam darah seperti faktor XIIa dan kalikrein. Aktivator ekstrinsik terdapat pada endotel pembuluh darah dan bermacam-macam jaringan, disebut sebagai *tissue plasminogen activator* (t-PA), sedangkan aktivator eksogen contohnya adalah urokinase yang dibentuk ginjal dan dieksresi ke dalam urin, dan streptokinase yang merupakan produk streptokokus *bea hemolitikus*.^{1,8} Aktivator plasminogen merupakan enzim proteolitik kecuali streptokinase yang akan mengikat plasminogen membentuk kompleks streptokinase-plasminogen yang mempunyai aktivitas sebagai aktivator plasminogen. t-PA mempunyai afinitas tinggi terhadap fibrin dan ikatan ini akan meningkatkan aktivasi plasminogen menjadi plasmin. Inhibitor plasmin adalah substansi yang dapat menetralkan plasmin dan disebut sebagai antiplasmin. Berbagai macam antiplasmin di dalam plasma, seperti alfa-2 plasmin inhibitor yang memiliki kerja paling cepat, alfa-2 makroglobulin, alfa-1 antitripsin dan AT.^{4,9}

Sistem fibrinolitik dicetuskan oleh adanya aktivator plasminogen yang akan memecah plasminogen menjadi plasmin. Aktivasi plasminogen terjadi melalui tiga jalur yang berbeda yaitu jalur intrinsik, jalur ekstrinsik, dan jalur eksogen. Jalur intrinsik melibatkan F.XII, prekalkrein, dan HMWK.

Aktivasi F.XII menjadi F.XIIa akan mengubah prekalkrein menjadi kalikrein dengan adanya HMWK. Kalikrein yang terbentuk akan mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin. Pada jalur ekstrinsik aktivator yang terdapat didalam jaringan atau endotel pembuluh darah akan dilepaskan ke dalam darah bila terdapat amin vasoaktif dan protein C. Seperti yang kita ketahui, sebagian besar plasminogen terikat pada fibrin dan sebagiannya lagi bebas di dalam plasma. Apabila plasminogen tersebut diaktifkan, akan terdapat plasmin bebas dan plasmin yang terikat fibrin. Plasmin bebas akan dinetralkan oleh antiplasmin. Plasmin merupakan enzim proteolitik yang akan memecah fibrin menjadi fragmen-fragmen yang disebut *fibrin degeneration products* (FDP). Mula-mula, akan terbentuk fragmen X yang pada proses selanjutnya akan dipecah menjadi fragmen Y dan D. Fragmen D akan dipecah plasmin menjadi fragmen D dan E. Pada umumnya, FDP merupakan inhibitor pembekuan darah terutama fragmen Y yaitu dengan cara menghambat kerja trombin dan menghambat polimerisasi fibrin. Pada proses selanjutnya, FDP akan dibersihkan dari sirkulasi darah oleh hati dan RES.^{4,9}

5. *Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)*

Menurut *International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Scientific and Standardization Committee*, *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) adalah sindrom yang ditandai dengan aktivasi koagulasi intravaskular dengan hilangnya lokalisasi yang timbul dari penyebab yang berbeda. Hal ini dapat berasal dari dan menyebabkan kerusakan pada mikrovaskulatur. Kondisi yang cukup parah dapat menyebabkan disfungsi organ. Darah yang membentuk thrombin dan fibrin intravaskular mengakibatkan pembentukan thrombosis pembuluh darah kecil sampai sedang, disfungsi organ serta perdarahan hebat.¹¹

Infeksi bakteri terutama pada sepsis merupakan kondisi klinis umum yang berhubungan dengan DIC. Aktivasi koagulasi menyeluruh yang

terjadi pada infeksi dimediasi oleh komponen sel membran mikroorganisme (lipopolisakarida atau endotoksin) yang menyebabkan respons inflamasi menyeluruh melalui aktivasi sitokin-sitokin inflamasi. Trauma berat dan luka bakar merupakan kondisi lain yang berhubungan dengan DIC. Kanker solid dan hematologi juga dapat berhubungan dengan DIC yang merupakan komplikasi sampai dengan 15% kasus metastasis tumor atau leukemia akut. DIC juga sering disebabkan oleh kondisi obstetrik seperti abrupsi plasenta dan emboli air ketuban. Gangguan vascular seperti *giant hemangioma*, aneurisma aorta juga berhubungan dengan DIC (Tabel 1).¹²⁻¹⁴

Tabel 1. Gangguan klinis yang berhubungan dengan DIC

Infeksi	Sepsis (Bakteri gram positif dan negative)
	Infeksi virus (dengue, Ebola)
	Lain-lain (Rickettsal, infeksi malaria)
Trauma/kerusakan jaringan	Trauma kepala
	Pankreatitis
	Emboli lemak
	Kerusakan serius jaringan lainnya (luka penetrasi /crush)
Keganasan	Tumor padat
	Leukemia akut (terutama AML-M3)
	Leukimia kronik
Komplikasi obstetrik	Abrupsio plasenta
	Emboli Air Ketuban
	Eklampsia dan preeklampsia
	Janin mati
Gangguan vaskuler	<i>Giant Hemangioma</i> (Sindrom Kasabach Merritt)
	Malformasi vascular lainnya
	Aneurisma aorta besar
Reaksi alergi/toksik berat	<i>Toxic shock syndrome</i>
	Bisa ular, bisa laba-laba
Reaksi imunologi berat	Reaksi transfuse hemolitik akut <i>Heparin induced thrombocytopenia</i>

6. Patofisiologi DIC

Berbagai macam mekanisme yang berkontribusi terhadap perubahan koagulasi pada pasien DIC telah dijelaskan. Inisiasi dan propagasi koagulasi dengan gangguan jalur fisiologis antikoagulan dan defisit fibrinolisis endogen menyebabkan aktivasi infalamasi sistemik dan mengakibatkan aktivasi platelet dan deposisi fibrin. Mediator penting yang menyebabkan proses tersebut adalah *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleukin (IL)- 1 dan IL- 6.¹⁵

Produksi trombin pada DIC berasal melalui aktivasi jalur *tissue factor/factor VII(a)* yang akan menyebabkan pembentukan faktor Xa dan IXa.¹⁶ *Tissue factor* dapat terekspos oleh sel mononuclear teraktivasi juga oleh sel endotel atau sel maligna. Pada DIC, jalur antikoagulan natural mengalami *defect* fungsional.¹⁵ Ketidakseimbangan fungsi *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI) dibandingkan peningkatan aktivasi koagulasi dependen *tissue factor* juga dilaporkan.¹⁷ Sebagai tambahan, defisiensi system protein C lebih lanjut menghalangi inhibisi pembentukan thrombin. Gangguan pada jalur protein C disebabkan downregulasi dari ekspresi thrombomodulin pada sel endothelial dan kombinasi dngan penurunan sintesis dan peningkatan degradasi protein C. Antithrombin plasma yang merupakan inhibitor utama thrombin juga menurun pada DIC dikarenakan konsumsi, gangguan sintesis dan degradasi oleh elastase dari neutrophil teraktivasi.¹⁵ Selain itu, fibrinolisis endogen inaktif dalam skala luas karena peningkatan berkelanjutan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) yang merupakan regulator penting aktivasi plasminogen dan pembentukan plasmin.¹⁸

Abnormalitas sistem hemostasis pada pasien dengan DIC diakibatkan penjumlahan vektor hiperkoagulasi dan hiperfibrinolisis. Ketika hiperfibrinolisis dominan, perdarahan merupakan gejala yang utama; tipe ini disebut tipe perdarahan atau tipe DIC hiperfibrinolisis. Bentuk DIC ini biasa dijumpai pada pasien leukemia, penyakit obstetrik atau aneurisma aorta.¹¹ Sedangkan ketika vektor hiperkoagulasi yang dominan, gagal organ merupakan gejala yang utama; tipe ini disebut

dengan DIC tipe gagal organ, hiperkoagulasi atau hipofibrinolisis. Bentuk DIC ini banyak ditemukan pada pasien infeksi terutama sepsis. Peningkatan level *plasminogen activator inhibitor1* (PAI-I) yang diinduksi oleh oleh peningkatan sitokin dan lipopolisakarida di darah dilaporkan merupakan penyebab hipofibrinolisis.

Ketika kedua vector hiperkoagulasi dan hiperfibrinolisis sama-sama kuat, perdarahan mayor terjadi diikuti kematian jika tidak ada cukup darah yang ditransfusi; tipe ini disebut DIC tipe perdarahan massif atau tipe konsumtif. Bentuk DIC ini ditemukan pada pasien yang mengalami perdarahan berat setelah operasi atau dengan penyakit obstetrik.¹⁹ Ketika kedua vektor lemah, hampir tidak ada gejala klinis meskipun terdapat abnormalitas dari pemeriksaan laboratorium; tipe ini disebut DIC non simptomatik atau pre DIC.²⁰

7. Manifestasi Klinis DIC

Gambaran hemoragik tipikal pada DIC termasuk perdarahan pada tempat *venipuncture* atau *indwelling catheters*, ekimosis yang berkembang secara spontan atau trauma minimal, perdarahan dari membrane mukosa, perdarahan mayor yang tidak terduga dari tempat *drain* atau trakeostomi dan perdarahan pada kavitas serosa (seperti perdarahan retroperitoneal). Perdarahan pada DIC hemoragik dapat diakibatkan oleh berbagai alasan termasuk trombositopenia, disfungsi trombosit, kerusakan endotel, gangguan degradasi produk fibrin dengan struktur clot dan konsumsi faktor clotting.²¹ Gambaran thrombosis pada DIC adalah tromboflebitis yang terjadi pada tempat yang tidak biasa; *respiratory distress syndrome*; gangguan ginjal tanpa kejelasan; gangguan system saraf pusat seperti penurunan kesadaran dan kejang; infark dermal, nekrosis kulit; diskolorasi keabuan ujung jari, kaki atau cuping telinga.²¹

8. Sistem scoring

DIC merupakan diagnosis laboratorium dan klinis. Jadi diagnosis hanya dibuat pada pasien dengan penyakit mendasari yang diketahui yang

berhubungan dengan DIC yang berhubungan dengan abnormalitas laboratorium (hitung trombosit, PT/APTT, fibrinogen serum dan marker degradasi fibrin).¹⁹ Untuk memfasilitasi proses diagnosis untuk mendeteksi DIC, penggunaan sistem skor direkomendasikan oleh beberapa guidelines yang dikeluarkan oleh ISTH/ SSC, *Japanese Ministry Health, Labour and Welfare* (JMHLW), dan *Japanese Association of Acute Medicine* (JAAM) .

Desain skor ISTH memiliki dasar fisiologi dengan menggunakan konsep "overt" dan "nonovert" (Tabel 2) sebagai entitas yang berbeda.¹¹ Sampai batas tertentu, kedua bagian tersebut merefleksikan perbedaan poin meskipun DIC nonovert berhubungan dengan luaran yang buruk pada pasien kritis yang mengalami progresi ke DIC overt. Algoritma skor ISTH hanya dapat digunakan jika penyakit yang mendasari berhubungan dengan DIC (contoh sepsis dan kanker). Sistem skor ini telah divalidasi secara prospektif untuk mendiagnosis DIC dan menunjukkan prediktor independen mortalitas pada pasien sepsis. Sebagai tambahan, keparahan DIC berdasarkan skor juga berhubungan dengan luaran yang buruk pada pasien tersebut.²² Sistem skor ini berguna untuk mendiagnosis DIC apapun etiologi yang mendasarinya baik penyebab infeksi maupun non-infektif.²³

Overt DIC: Didefinisikan sebagai kondisi dimana endotel vaskular, darah dan komponennya telah kehilangan kemampuan untuk mengkompensasi dan mengembalikan homeostasis sebagai respons terhadap cedera. Hal ini bermanifestasi sebagai disfungsi multiorgan akibat trombosis dan/atau perdarahan. Skor 5 atau lebih memenuhi definisi DIC overt (Tabel 3).

Non-overt DIC: didefinisikan sebagai kondisi cedera vaskulata klinis yang mengakibatkan beban berat pada sistem homeostasis dimana untuk suatu waktu cukup mencegah aktivasi inflamasi dan hemostatik lebih lanjut. Sistem skor untuk diagnosis DIC non-overt termasuk tes umum koagulasi (*Prothrombin time, Fibrin degeneration products*), tes yang lebih

spesifik (namun tidak tersedia secara luas) yang merupakan tanda pengganti produksi trombin intravaskular (*thrombin-antithrombin (TAT) complexes*) dan konsumsi inhibitor koagulasi yang sedang berlangsung seperti antithrombin (AT) protein C (PC).

Skor DIC *The Japanese Association for Acute Medicine (JAAM)* dikembangkan berdasarkan skor original the *Japanese Ministry for Health and Welfare's* untuk pasien kritis dan karenanya menggabungkan kriteria sepsis pada skor DIC. Skor ini telah divalidasi pada pasien kritis. Secara umum karena tidak adanya gold standart, rekomendasi saat ini adalah menggunakan salah satu sistem skor yang berkorelasi dengan observasi klinis dan harus dinilai skornya setiap hari pada pasien yang terkena (Tabel 2).²⁴

9. Manajemen DIC

Kunci dari penanganan DIC adalah manajemen penyebab dari DIC seperti pemberian

antibiotik atau drainase pada pasien dengan infeksi dan *damage control surgery* pada pasien trauma. DIC dapat membaik dengan spontan pada banyak kasus ketika penyebab yang mendasarinya ditangani dengan baik. Akan tetapi pada beberapa kasus membutuhkan penanganan tambahan terutama untuk menangani gangguan koagulasi.²¹

Terapi antikoagulan

Berdasarkan patofisiologis daar DIC, terdapat pendapat untuk menggunakan antikoagulan sistemik heparin. Meskipun literatur masih meragukan pendekatan ini, beberapa percobaan gagal menunjukkan keuntungan yang jelas.²⁴ Penggunaan rutin heparin yang tidak berhubungan dengan kejadian klinis trombotik secara umum tidak dianjurkan karena terdapat risiko komplikasi pendarahan pada pasien tersebut. Akan tetapi terdapat konsensus yang menyatakan terapi ini diindikasikan pada pasien dengan riwayat tromboemboli atau deposisi fibrin berlebihan

Tabel 2. Kriteria diagnosis DIC

	Kriteria ISTH	Kriteria JMW	Kriteria JAAM
Kondisi klinis yang merupakan predisposisi terhadap DIC	Esensial	1 poin	Esensial
Adanya gejala klinis lainnya	Tidak digunakan	Perdarahan (1 poin) Gagal organ (1 poin)	Skor SIRS >3 (1 poin)
Hitung trombosit	50.000-100.000 (1 poin) < 50.000 (2 poin)	80.000-120.000 (1 poin) 50.000-80.000 (2 poin) <50.000 (3 poin)	80.000-120.000 atau penurunan >30% (1 poin) <80.000 atau penurunan >50% (2 poin)
Penanda terkait fibrin	Peningkatan moderat (2 poin) Peningkatan besar (3 poin)	FDP 10-20 (1 poin) 20-40 (2 poin) >40 poin (3 poin)	FDP 10-25 (1 poin) >25 (2 poin)
Fibrinogen	<1 (1 poin)	1-1,50 (1 poin) <1 (2 poin)	Tidak digunakan
PT	Pemanjangan 3-6 detik (1 poin) >6 detik (2 poin)	Rasio PT 1,25-1,67 (1 poin) >1,67 (2 poin)	Rasio PT >1,20 (1 poin)
Diagnosis DIC	≥ 5 poin	≥ 7 poin	≥ 4 poin

Keterangan: Kriteria ISTH : *International Society of Thrombosis and haemostasis*; Kriteria JMW : *Japanese Ministry for Health and Welfare's*; Kriteria JAAM: *Japanese Association for Acute Medicine*

Tabel 3. Sistem skor diagnostik untuk DIC overt (Taylor dkk., 2001)

Pemeriksaan	Hasil	Skor
• Hitung trombosit	• >100.000	=0
	• 50.000-100.000	=1
	• <50.000	=2
• Peningkatan marker terkait fibrin (<i>soluble fibrine monomer, D-dimers, fibrin degenerated products</i>)	• Tidak ada peningkatan	=0
	• Peningkatan sedang	=1
• Pemanjangan protrombin time (dalam detik di atas nilai normal)	• <3 detik	=0
	• 3-6 detik	=1
• Fibrinogen	• >6 detik	=2
	• >1.0 g/dL	=0
	• <1.0 g/dL	=1
Skor Total		=...

yang mengakibatkan iskemik akral atau purpur fulminan. Pada kasus tromboembolik pembuluh darah besar, dosis terapi heparin diindikasikan sedangkan pada sindrom oklusif mikrovaskular dosis lebih rendah lebih dipilih. *Heparin Low-molecular-weight* sukses digunakan sebagai alternatif *unfractionated heparin* dan telah menjadi agen yang dipilih sebagian besar guidelines. Dosis tromboprolifaksis baik *heparin unfractionated* atau *low-molecular-weight heparin* direkomendasikan pada pasien kritis akut untuk mencegah trombosis.

Peran inhibitor trombin *direct* (seperti hirudin atau argatroban) pada pasien DIC masih ditetapkan dalam uji coba. Meskipun agen tersebut secara teori lebih efektif dibandingkan heparin juga memiliki risiko perdarahan lebih tinggi.²³

Terapi Antifibrinolitik

Karena fibrinolisis secara umum relatif bersamaan dengan pembentukan fibrin yang berlebihan pada DIC, penanganan dengan agen

antifibrinolitik (seperti *ε-aminocaproic acid* atau asam traneksamat) secara umum dikontraindikasikan. Terdapat pengecualian pada aturan tersebut seperti pada pasien dengan leukimia akut promielositik yang mengalami DIC dengan karakteristik perdarahan hiperfibrinolisis. Pada kasus tersebut antifibrinolitik mungkin efektif. Sama seperti pasien dengan trauma, pemberian awal asam traneksamat telah menunjukkan penurunan perdarahan dan angka kematian.²⁵

Specific Inhibitors of Coagulation

Dalam pandangan terjadinya deplesi antikoagulan alami selama DIC, secara logis terapi penggantian menggunakan antikoagulan alamiah mungkin berguna secara klinis.²³

Antithrombin:

Beberapa uji coba sebelumnya menggunakan antithrombin terutama pada pasien sepsis, menunjukkan beberapa peningkatan dalam durasi dan resolusi abnormalitas hasil laboratorium pada DIC. Akan tetapi keuntungan yang signifikan dalam mortalitas belum dapat ditunjukkan dalam *randomized controlled study* sepsis yang besar.²⁶ Meskipun analisis subgrup *Post-hoc* pada percobaan ini menyatakan adanya keuntungan penggunaan AT tanpa bersamaan dengan heparin pada sebagian pasien dengan DIC, peran terapi AT pada pasien DIC masih belum jelas.²⁷

Recombinant Human Activated Protein C (rhAPC):

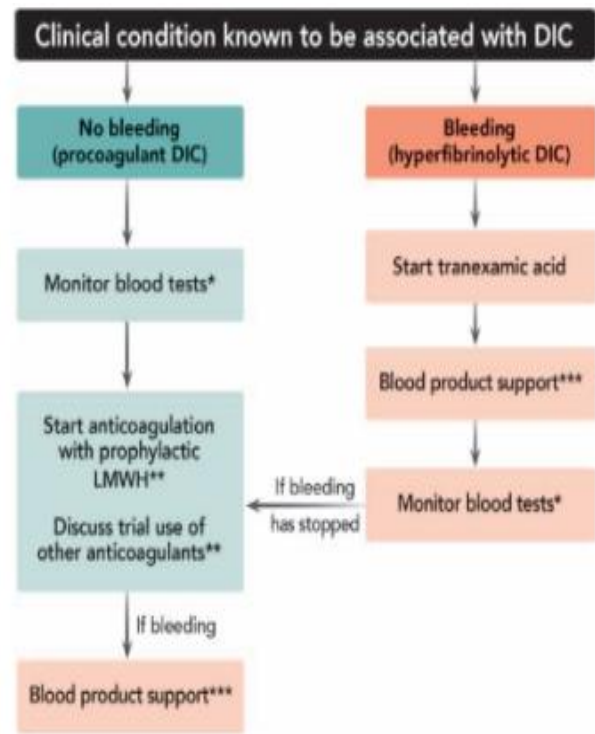
Studi *randomized controlled trial* (the PROWESS Study) menggunakan *rekombinan activated PC* untuk mengobati pasien dengan sepsis memperlihatkan peningkatan survival dibandingkan dengan plasebo.²⁸ Keuntungan ini kemungkinan dimediasi tidak hanya oleh efek antitrombotik tapi juga antiinflamasi dan efek profibrinolisis agen ini. Akan tetapi, perdarahan yang berlebihan ditemukan pada pasien yang diterapi dengan rhAPC yang menonaktifkan faktor

Va dan Villa, sehingga tidak direkomendasikan pada pasien dengan trombositopenia berat (trombosit <30.000) atau dengan risiko tinggi perdarahan. Uji klinis yang mengevaluasi peran rhAPC pada sepsis yang tidak terlalu berat (skor APACHE II <25) menunjukkan tidak adanya keuntungan untuk menggunakan rhAPC. Lebih lanjut lagi, penggunaan heparin dan rhAPC bersamaan pada pasien dengan sepsis berat juga dievaluasi dan pada penelitian ini gagal menunjukkan perbedaan signifikan dengan penggunaan heparin. Keuntungan penggunaan rhAPC pada pasien syok sepsis dievaluasi oleh studi PROWESS-SHOCK. Studi ini gagal menunjukkan keuntungan penggunaan rhAPC pada pasien dengan syok sepsis termasuk pada pasien dengan penurunan angka protein C. Berdasarkan temuan tersebut obat ini ditarik dari pasaran dunia dan penggunaannya tidak lagi direkomendasikan pada pasien dengan DIC.^{27,28,29}

Recombinant Soluble Thrombomodulin (TM): *Recombinant human TM* (rhTM, ART-123 or Recomodulin) dievaluasi dan dibandingkan dengan pada fase 3 *randomized controlled trial* pada pasien DIC yang berhubungan dengan keganasan hematologi dan sepsis.²⁹ RhTM menghasilkan resolusi DIC yang lebih cepat pada uji ini. Akan tetapi uji coba dengan placebo terbaru, pasien sepsis dengan DIC gagal menunjukkan keuntungan signifikan dalam penggunaan rhTM. Sekarang, peran rhTM dalam manajemen DIC masih belum diketahui dan obat ini hanya di setujui penggunaannya di Jepang.^{29,30}

Transfusi Darah

Rendahnya trombosit dan faktor koagulasi terutama fibrinogen, dapat meningkatkan risiko perdarahan. *Guidelines* di atas merekomendasikan pemberian konsentrat trombosit dan *fresh frozen*



(Minors, 2007)

Gambar 4. Algoritma dalam menangani pasien dengan DIC

plasma pada pasien DIC dengan perdarahan aktif atau mereka yang memiliki risiko tinggi perdarahan yang membutuhkan prosedur *invasive*. Nilai ambang untuk transfusi trombosit bergantung kondisi klinis pasien DIC. Secara umum, konsentrat trombosit diberikan pada pasien dengan perdarahan aktif dan hitung trombosit <50.000/mL. Nilai ambang yang lebih rendah 10.000-20.000/ml digunakan pada pasien yang tidak terjadi perdarahan yang mengalami DIC setelah melakukan kemoterapi. Transfusi konsentrat trombosit atau FFP biasanya diberikan pada pasien dengan perdarahan. Transfusi konsentrat trombosit atau FFP biasanya dilakukan pada pasien dengan DIC tipe perdarahan atau perdarahan masif. Digunakan volume besar untuk memperbaiki efek koagulasi yang berhubungan dengan pemanjangan nilai APTT dan PT (lebih besar dari 1,5 kali nilai normal) atau penurunan fibrinogen (kurang dari 1.5 g/dL). Dosis inisial 15 ml/kg FFP direkomendasikan dan biasa diberikan.¹⁹ Respon terhadap pemberian komponen darah harus dimonitor baik secara klinis dan dengan penilaian berulang hitung trombosit dan parameter koagulasi. Efikasi dan keamanan *recombinant factor*

Vila pada pasien IC dengan perdarahan yang mengancam nyawa belum diketahui dan terapi ini harus digunakan secara hati-hati atau sebagai bagian uji coba (Gambar 4).¹⁰

KESIMPULAN

Hemostasis merupakan mekanisme tubuh yang bekerja untuk melindungi tubuh dari perdarahan dan kehilangan darah. Sistem ini melibatkan faktor plasma, trombosit dan dinding pembuluh darah. Interaksi diantara faktor ini secara lokal menjamin penutupan kebocoran di dalam pembuluh darah melalui trombosit yang saling menempel atau beradhesi untuk sementara waktu, dan selanjutnya sistem pembekuan plasma membentuk benang-benang fibrin yang kuat sehingga penutupan luka menjadi stabil. Walaupun demikian, respons pembekuan darah harus dikendalikan secara ketat untuk mencegah terbentuknya bekuan yang luas pada pembuluh darah. Oleh karena itu mekanisme hemostasis mencerminkan keseimbangan antara mekanisme prokoagulan dan antikoagulan yang dikaitkan dengan proses fibrinolisis.

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) merupakan penyakit serius dimana terjadi aktivasi

koagulasi yang meningkat, persisten, generalisata serta biasanya menyebabkan pembentukan mikrotrombus pada mikrovaskular. Pada saat yang sama, konsumsi trombosit dan protein koagulasi dapat menginduksi perdarahan masif. DIC selalu memiliki penyakit yang mendasarinya seperti infeksi berat, keganasan hematologi, trauma atau gangguan obstetrik. Gejala umum DIC adalah gejala perdarahan dan gejala organ. DIC dikarenakan aktivasi koagulasi berlebihan sehingga terjadi gangguan pada sistem koagulasi. Pemeriksaan laboratorium yang biasa dilakukan untuk mengevaluasi DIC adalah PT, aPTT, hitung trombosit, fibrinogen dan D dimer.

DIC merupakan kondisi serius dan penanganan dini berdasarkan diagnosis yang tepat penting untuk meningkatkan prognosis pasien. Tatalaksana DIC berupa manajemen penyakit yang mendasarinya, terapi antikoagulan dan *supportive care* berupa transfusi komponen darah. Wawasan patofisiologi tentang koagulopati konsumtif saat ini mengarahkan pada pilihan terapi yang ditujukan untuk mengurangi pembentukan thrombin atau regulasi aktivasi koagulasi. Akan tetapi, keuntungan klinis terapi tersebut masih belum dapat ditetapkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Oesman F, Setiabudy R. Fisiologi Hemostasis dan Fibrinolisis. In: *Hemostasis and Trombosis*. ed. 4. Jakarta: FK UI; 2009:1-10.
2. Sugianto. Hemostasis Normal. In: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi Ke-10. Jakarta: FK UI; 2002:547-554.
3. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. 2018;40(Suppl.1):15-20. doi:10.1111/jjlh.12830
4. Stoelting R. Hemostasis and Blood Coagulation. In: *Stoelting RK. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 3th editio. Philadelphia: Lippincott – Raven; 1999:762-765.
5. Sherwood L. Trombosit dan Hemostasis. In: *Fisiologi Manusia Dari Sel Ke Sistem*. ed. 2. Jakarta: EGC; 2001:256-361.
6. Petrovich C. Hemostasis and Hemotherapy. In: *Clinical Anesthesia*. 3th editio. Philadelphia: Lippincott – Raven; 1997:199-206.
7. Coolman R, AW C, George J. Overview of Hemostasis. In: *Hemostasis and Trombosis*. 4th editio. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:3-16.
8. Saito H. Normal Hemostatic Mechanisms. In: *Disorders of Hemostasis*. 3th editio. Philadelphia; 1996:233-246.
9. Hoffbrand A, Pettit J, Moss P. Trombosit, Pembekuan Darah dan Hemostasi. In: *Kapita Selekta Hematologi*. ed. 2. Jakarta: EGC; 2005:221-233.
10. Minors S, Hoffbrand A, Mehta A. Anaesthesia and intensive care medicine. Haemostasis, blood platelet and coagulation. Elsevier Ltd; 2007.
11. Taylor Jr FB, Toh C-H, Hoots WK, Wada H, Levi M. Scientific and Standardization Committee Communications:

- Towards a Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86:1327-1330.
12. Faust SN, Heyderman RS, Levin M. Disseminated intravascular coagulation and purpura fulminans secondary to infection. *Bailliere's Best Pract Res Clin Haematol.* 2000;13(2):179-197. doi:10.1053/beha.2000.0067
 13. Dempfle CE. Coagulopathy of sepsis. *Thromb Haemost.* 2004;91(2):213-224.
 14. Amaral A, Opal SM, Vincent JL. Coagulation in sepsis. *Intensive Care Med.* 2004;30(6):1032-1040.
 15. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38-44.
 16. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev.* 2013;93(1):327-358.
 17. Østerud B, Bjørklid E. The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27(6):605-617.
 18. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2(Dic):1-16.
 19. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. *Diagnosis and Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) According to Four DIC Guidelines.*; 2014.
 20. Wada H, Minamikawa K, Wakita Y, et al. Hemostatic study before onset of disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol.* 1993;43(3):190-194.
 21. Thachil J. Disseminated Intravascular Coagulation A Practical Approach. *Anaesthesiology.* 2016;124:230-236. doi:10.1097/ALN.0000000000001123
 22. Angstwurm MWA, Dempfle CE, Spannagl M. New disseminated intravascular coagulation score: A useful tool to predict mortality in comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Logistic Organ Dysfunction scores. *Crit Care Med.* 2006;34(2):314-320.
 23. Kasthuri RS, Key NS. Disseminated Intravascular Coagulation. *Pract Hemost Thromb.* 2017;12(172-182).
 24. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Kurosawa S, Gando S, Toh CH. Harmonized guidance for disseminated intravascular coagulation from the international society on thrombosis and haemostasis and the current status of anticoagulant therapy in japan: A rebuttal. *J Thromb Haemost.* 2013;11(11):2078-2079.
 25. Ollidashi F, Kerçi M, Zhurda T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9734):23-32.
 26. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High-Dose Antithrombin III in Severe Sepsis. *Jama.* 2001;286(15):1869.
 27. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006;4(1):90-97.
 28. Bernard G, Vincent J, Laterre P, et al. Efficacy And Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. *n engl j med.* 2011;345(3):219-225.
 29. Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: Results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost.* 2007;5(1):31-41. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.02267.x
 30. Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2b Study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2013;41(9):2069-2079. doi:10.1097/CCM.0b013e31828e9b03

Untuk menyitir artikel ini: Umar, I dan RW Sujud. Hemostasis dan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC). *Journal of Anaesthesia and Pain.* 2020;1(2): 19-32