



Koagulasi Intravaskular Diseminata pada Sepsis

Diana Puspita Sari Purba,¹ Henny Syahrini Lubis,² Yosia Ginting³

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, ²Divisi Hematologi Onkologi Medik Departemen Ilmu Penyakit Dalam, ³Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Koagulasi intravaskular diseminata (KID) adalah salah satu komplikasi yang sering terjadi pada sepsis dan berkontribusi terhadap kejadian disfungsi organ. Sistem skoring dapat membantu mendiagnosis kondisi KID dan berkaitan dengan mortalitas. Diagnosis dini penting untuk keberhasilan terapi.

Kata kunci: Disfungsi organ, koagulasi intravaskular diseminata, sepsis

ABSTRACT

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a frequent complication of sepsis and contributes to organ dysfunction. An effective scoring system helps to detect an overt DIC and a high score closely correlates with mortality. Early diagnosis is vital for treatment. Diana Puspita Sari Purba, Henny Syahrini Lubis, Yosia Ginting. Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) in Sepsis

Keywords: Disseminated intravascular coagulation, organ dysfunction, sepsis

PENDAHULUAN

Sepsis adalah suatu sindrom klinis akibat respons sistemik terhadap infeksi. Sepsis, sepsis berat, dan renjatan septik merupakan salah satu masalah kesehatan utama di seluruh dunia, mengingat tingginya angka kejadian, kematian, biaya tatalaksana sepsis berat dan renjatan septik, serta peningkatan kejadian tersebut dari tahun ke tahun.¹

Selama sepsis, terjadi inflamasi menyeluruh yang mengaktifasi sistem koagulasi menyebabkan konsumsi berbagai faktor pembekuan, mengakibatkan koagulopati dan pada 35% pasien sepsis berat menyebabkan koagulasi intravaskular diseminata (KID).²

Di Asia, penelitian pada tahun 2009 di 150 ruang perawatan intensif pada 16 negara (termasuk Indonesia) menunjukkan sepsis berat, dan renjatan septik merupakan 10,9% diagnosis pada perawatan intensif dengan angka kematian mencapai 44,5%.¹ Data Koordinator Pelayanan Masyarakat Departemen Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) menunjukkan jumlah pasien dengan diagnosis sepsis merupakan 10,3% pasien di ruang rawat penyakit dalam.² Renjatan septik merupakan penyebab kematian tertinggi selama 3 tahun

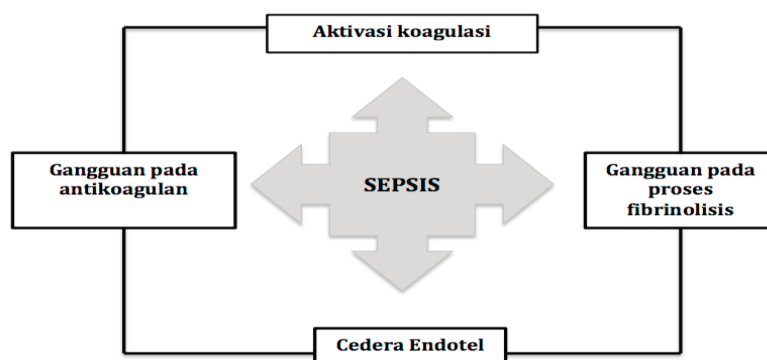
berturut - turut (2009 - 2011), yaitu 49% kasus kematian pada tahun 2009 dan meningkat menjadi 55% pada tahun 2011.¹

Kejadian KID berkaitan dengan keparahan penyakit dan meningkatkan risiko kematian. Pasien sepsis dengan KID memiliki mortalitas yang lebih tinggi, yakni 43%, dibandingkan pasien sepsis tanpa KID yaitu sebesar 27%.³ Mortalitas yang tinggi pada pasien - pasien KID juga sering karena keterlambatan diagnosis dan terapi. Diagnosis dini penting untuk mendukung keberhasilan terapi KID.

Risiko kejadian KID pada pasien sepsis harus selalu dipikirkan, sehingga cepat terdeteksi dan terapi dapat sesegera mungkin.^{3,4}

PATOFISIOLOGI

Pada patogenesis sepsis, inflamasi dan koagulasi memainkan peranan penting. Banyak bukti menunjukkan interaksi erat kedua sistem ini, inflamasi akan menyebabkan aktivasi koagulasi, dan koagulasi juga turut mempengaruhi aktivitas inflamasi (Gambar 1).⁵



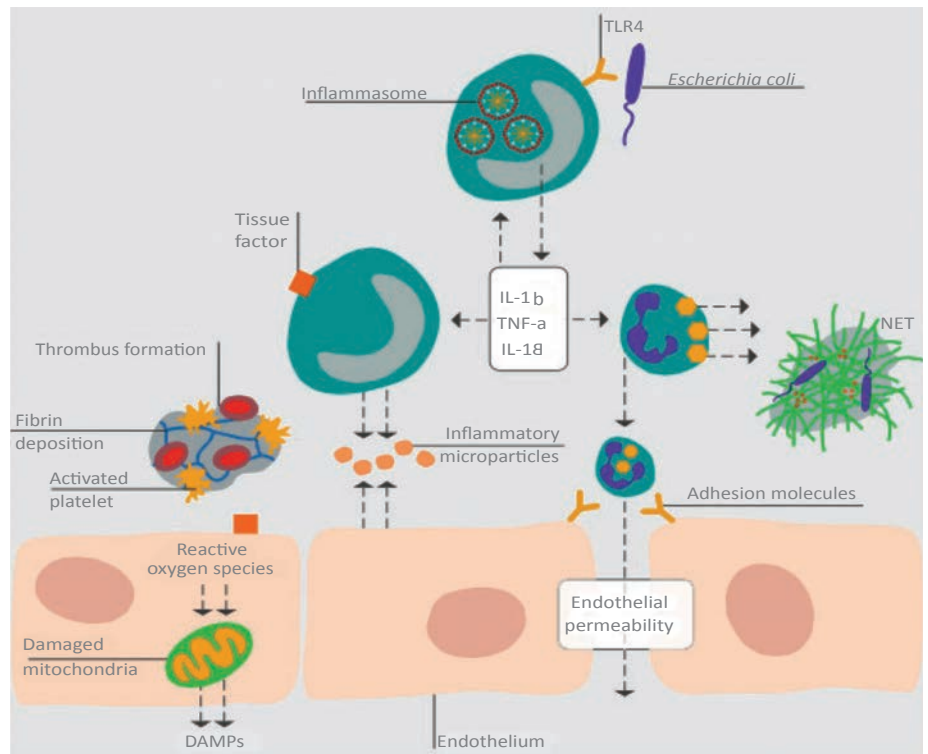
Gambar 1. Interaksi silang antara koagulasi dan inflamasi pada keadaan sepsis, dikarakteristikan dengan terjadinya aktivasi koagulasi diinduksi inflamasi bersamaan dengan gangguan sistem antikoagulan, fibrinolisis, dan fungsi endotel. Di samping itu, aktivasi proses koagulasi yang diinduksi inflamasi juga kemudian akan berkontribusi pada peningkatan derajat keparahan sepsis, yang kemudian menyebabkan trombotik mikrovaskular dan disfungsi organ.⁵



Patofisiologi KID yang disebabkan sepsis merupakan proses yang sangat kompleks. Masalah utama ialah adanya respons inflamasi sistemik terhadap agen infeksius.⁶

Sistem imun alamiah yang terdiri dari makrofag, monosit, granulosit, sel *natural killer*, dan sel dendritik telah berevolusi, sehingga dapat mendeteksi *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), atau pola molekuler patogen (yakni komponen – komponen bakteri, jamur, virus seperti endotoksin dan *beta-glucan*) dan pola molekuler yang terbentuk pada situasi bahaya/*damage associated molecular patterns* (DAMPs). DAMPs ialah molekul endogen yang dilepaskan dari sel host yang rusak, yakni ATP, DNA mitokondria, dan *high mobility group box 1* atau HMGB1. DAMP dan PAMPs akan mengaktifasi sistem imun alamiah dan beberapa sel epitel melalui pengenalan pola oleh reseptor permukaan sel (*toll-like receptors* dan *C-type lectin receptors*) atau pada sitosol (*NOD-like receptors*) yang kemudian menginisiasi transkripsi interferon tipe I dan sitokin proinflamasi seperti TNF *alpha*, IL-1, dan IL-6. Beberapa reseptor ini (terutama *NOD-like receptors*) kemudian bergabung membentuk suatu kompleks molekuler yang dikenal dengan nama inflammasom, yang penting dalam maturasi dan sekresi sitokin-sitokin penting seperti IL-1 beta dan IL-18, dan dapat memicu piroptosis, yaitu apoptosis, akibat inflamasi melalui ruptur membran plasma yang dimediasi *caspase*. Sitokin-sitokin pro-inflamasi ini selanjutnya akan menyebabkan:^{6,7}

- Peningkatan jumlah, masa hidup, dan aktivasi sel imun alamiah
- Peningkatan molekul adhesi dan ekspresi kemokin oleh sel endotel
- Peningkatan protein fase akut seperti komplemen dan fibrinogen
- Pelepasan *neutrophils extracellular traps* (NETs), yakni suatu pro-koagulan yang terdiri dari DNA, protein, dan enzim-enzim antimikroba yang mengaktifasi *platelet*
- Pelepasan vesikel-vesikel dari membran plasma (trombosit, sel endotel, dan leukosit) berisi mikropartikel yang mengandung faktor jaringan, angiopoietin-2, dan faktor *von-Willebrand* yang bersifat inflamatif, pro-oksidan, dan pro-koagulan.
- Peningkatan ekspresi faktor jaringan oleh monosit. Gabungan NETs dan mikropartikel serta faktor jaringan



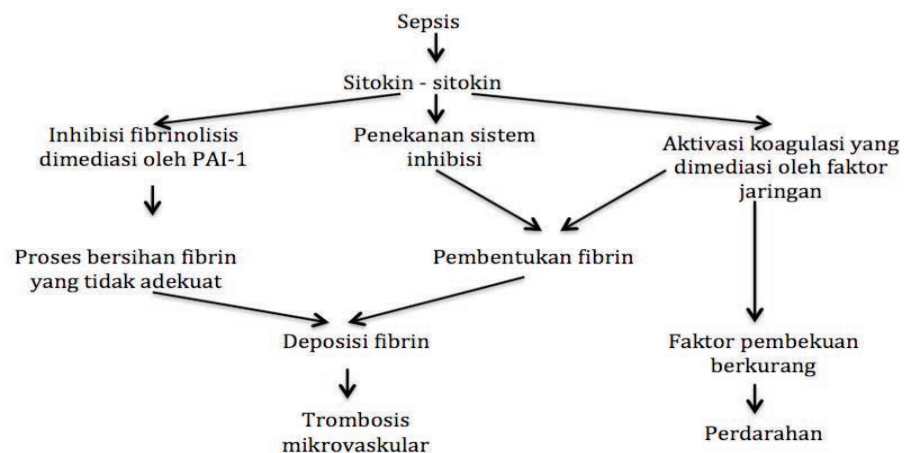
Gambar 2. Proses patofisiologi pada sepsis. Cedera endotel menyebabkan aktivasi monosit dan granulosit, rusaknya barrier endotel, imunotrombosis, dan koagulasi intravaskular diseminata. DAMPs= *damage associated molecular patterns*; IL= interleukin; TLR4= *Toll-like receptor 4*; TNF- α =*tumor necrosis factor α*

intravaskular akan menyebabkan kondisi imunotrombosis; mikroba yang terperangkap bersama trombus kemudian lebih lanjut akan mengaktifasi leukosit.

- Respons pelepasan dan aktivasi sitokin-sitokin inflamasi adalah suatu bentuk evolusi sistem kekebalan yang berupaya meminimalisir dan melokalisir infeksi. Namun, jika respons melewati suatu

ambang tertentu maka terjadilah cedera sistemik.^{6,7}

- *Reactive oxygen species* (ROS) seperti *hydroxyl radical* dan *nitric oxide* dapat menyebabkan kerusakan protein, lipid, dan DNA seluler, serta mengganggu fungsi mitokondria
- Aktivasi komplemen (terutama C5a) akan meningkatkan pembentukan ROS, pelepasan enzim granulosit, permeabilitas



Gambar 3. Ketidakseimbangan antara aktivasi koagulasi dan fibrinolisis serta penurunan aktivitas antikoagulan pada sepsis.⁹



endotel, dan ekspresi faktor jaringan yang dapat menyebabkan kerusakan sel medula adrenal.

- Imunotrombosis luas dapat menyebabkan KID, yang kemudian mengganggu fungsi mikrovaskular dan cedera organ (**Gambar 2**).

Kelainan koagulasi pada sepsis terjadi akibat ketidakseimbangan antara pembentukan fibrin intravaskular dan proses eliminasinya (**Gambar 3**). Penurunan hebat kapasitas antikoagulan dan inhibisi fibrinolisis berlawanan dengan kejadian aktivasi besar-besaran proses koagulasi, yang akhirnya akan menyebabkan pembentukan fibrin berlebihan dan pemakaian terus-menerus faktor pembekuan serta *inhibitor*. Pembentukan fibrin intravaskular yang berlebihan akan menyebabkan trombosis mikrovaskular, mengakibatkan kerusakan akibat iskemi sampai nekrosis organ yang bermanifestasi klinis sebagai kegagalan multi-organ.^{6,8}

DIAGNOSIS

Diagnosis KID didasarkan atas temuan klinis dan laboratorium. Tidak ada pemeriksaan laboratorium tunggal untuk konfirmasi

diagnosis KID. Gambaran klinis secara keseluruhan sangat penting dengan mempertimbangkan kondisi klinis pasien, diagnosis, dan semua hasil laboratorium.³

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis sindrom ini beragam, bergantung pada sistem organ yang terlibat dalam trombus/infark atau episode perdarahan.³

Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan penapisan (tes koagulasi menyeluruh), seperti PT, hitung trombosit, dan penanda-penanda terkait fibrin. Penurunan jumlah trombosit dan kecenderungan penurunan jumlah trombosit pada pemeriksaan ulang merupakan penanda sensitif KID. Penurunan kadar fibrinogen juga penting dalam mendiagnosis KID, namun sering tidak dijumpai pada kebanyakan kasus KID akibat sepsis. Peningkatan penanda-penanda terkait fibrin, seperti *fibrin degradation products*, yakni D-dimer ataupun fibrin terlarut memberikan gambaran pembentukan fibrin akibat aktivasi koagulasi pada KID.^{15,16}

Penurunan kadar antikoagulan alamiah seperti antitrombin (AT) dan protein C umum

dijumpai pada KID. Namun, pemeriksaan ini tidak cepat dan tidak mudah. Penurunan aktivitas ADAMTS-13 dan peningkatan trombomodulin, *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), dan propeptida faktor von Willebrand sering dijumpai pada KID, dan secara signifikan berkaitan dengan prognosis. Tidak ada penanda tunggal yang mampu mendiagnosis KID. Oleh karena itu, KID tidak boleh didiagnosis hanya berdasarkan suatu penanda tunggal, namun dengan kombinasi pemeriksaan laboratorium.^{15,16}

Sistem Skoring

Tiga pedoman untuk KID telah dipublikasikan dalam literatur dari *British Committee for Standards in Haematology* (BCSH), *Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis* (JSTH), dan *Italian Society for Thrombosis and Hemostasis* (SISSET). Meskipun pedoman-pedoman tersebut mirip, namun tetap ada variasi, sehingga dibentuklah subkomite untuk KID, yaitu *Standardization Committee* (SSC) dari ISTH (**Tabel 2**).¹³

SSC ISTH merekomendasikan penggunaan sistem penilaian untuk *overt* KID. Kriteria ISTH mengusulkan algoritma 5 langkah diagnosis untuk menghitung skor KID dengan

Tabel 1. Manifestasi klinis koagulasi intravaskular diseminata³

Manifestasi Klinis KID
Perdarahan
Perdarahan kulit dan mukosa luas
Perdarahan dari insisi operasi, luka, kateter atau bekas tusukan jarum
Trombosis
Purpura fulminan
Akrosianosis perifer
Perubahan <i>pre-gangrenous</i> pada jari, genital, dan jantung
Manifestasi Disfungsi Organ
Perubahan penanda serum dari hepar, ginjal, dan fungsi jantung
Ikterus
Gangguan irama jantung
Perdarahan alveolar difus
<i>Adult respiratory distress syndrome</i>
Abnormalitas sistem saraf pusat
Ulserasi mukosa gastrointestinal
Insufisiensi adrenal
Petekiae dan purpura fulminan
Ikterus

Tabel 2. Perbedaan antara pedoman BCSH, JSTH, dan SISSET, serta rekomendasi dari ISTH/SSC¹³

	BCSH	JSTH	SISSET	ISTH/SSC (evidence level and definitions for R)
Scoring system for DIC	R; grade C	R	R; grade C	R (moderate quality)
Single test analysis for DIC	NR	NR	NR; grade D	NR (moderate quality)
Treatment of underlying disease	R; grade C	R; consensus	R; cornerstone	R (moderate quality)
Platelet concentration	R; grade C	R; consensus	R; grade D	R (low quality)
FFP	R; grade C	R; consensus	R; grade D	R (low quality)
Fibrinogen, cryoprecipitate	R; grade C	NM	R; grade D	R (low quality)
Prothrombin complex concentrate	NM	NM	NM	NM
FVIIa	NR	NM	NR; grade D	NR (low quality)
UFH (treatment for thrombosis)	R; grade C	R; level C	NR; grade D	R (low quality)
UFH (prophylaxis for VTE)	R; grade A	NM	R; grade D?	R (moderate quality)
LMWH (treatment for thrombosis)	R; grade C	R; level B2	R; grade D	R; preferred to UFH (low quality)
LMWH (prophylaxis for VTE)	R; grade A	NM	R; grade D?	R (high quality)
Heparin sulfate	NM	R; level C	NM	NM
Synthetic protease	NM	R; level B2	NR; grade D	NM
rhAPC	R; grade A →D	NM	R; grade D	PR
Protein C concentrate	NM	NM	NR; grade D	NM
AT	NR; grade A	R; B1	NR; grade D	PR
rhTM	NM	NM	NR; grade B	PR
Antifibrinolytic agents	R; grade C	NR; level D	NM	R (low quality)
Plasma exchange	NM	NM	NR; grade D	NM

AT, antithrombin; DIC, disseminated intravascular coagulation; FFP, fresh frozen plasma; LMWH, low molecular weight heparin; NM, not mentioned; NR, not recommended; PR, potentially recommended, needs further evidence; R, recommended; rhAPC, recombinant human activated protein C; rhTM, recombinant human trombomodulin; UFH, unfractionated heparin; VTE, venous thromboembolism.



memanfaatkan tes laboratorium sederhana yang tersedia di hampir semua laboratorium RS.^{13,16}

TATALAKSANA

Penyakit yang Mendasari

Hal terpenting dalam tatalaksana KID adalah pengobatan spesifik kelainan yang mendasari; antibiotik yang spesifik untuk infeksi penyebab merupakan terapi terpenting pada tatalaksana sepsis dengan KID. Drainase surgikal lokasi infeksi harus dilakukan sesegera mungkin. KID akan mengalami perbaikan spontan pada banyak kasus jika penyakit dasar ditangani dengan baik. Beberapa kasus membutuhkan terapi suportif tambahan, yang spesifik ditujukan mengatasi abnormalitas sistem koagulasi.^{4,16}

Terapi Suportif dan Komponen Darah^{3,16}

Meliputi:

1. *Support* hemodinamik yang cukup untuk mempertahankan perfusi
2. Transfusi suportif dengan produk darah yang sesuai

Pada penderita KID yang disertai perdarahan aktif atau mempunyai risiko tinggi perdarahan diperlukan transfusi trombosit, plasma segar beku (FFP), kriopresipitat, dan eritrosit.³

Transfusi trombosit direkomendasikan pada perdarahan aktif dan jumlah trombosit <50.000/uL atau pada kelompok risiko tinggi perdarahan dengan jumlah trombosit <20.000/uL.^{3,16}

Fresh frozen plasma (FFP) dapat berguna pada perdarahan aktif baik dengan pemanjangan PT/APTT (>1,5x normal) maupun penurunan jumlah fibrinogen (<1,5 g/dL). Pemberian FFP juga harus dipertimbangkan pada pasien-pasien KID yang membutuhkan prosedur invasif disertai abnormalitas laboratorium yang sama.¹⁶

Plasma mungkin dibutuhkan dalam jumlah besar untuk mengoreksi defek koagulasi yang ditunjukkan dengan pemanjangan APTT atau PT, atau penurunan jumlah fibrinogen. Dosis inisial FFP disarankan 15 mL/kgBB; dosis 30 mL/kgBB memberikan koreksi lebih baik, namun risiko kelebihan volume harus dipertimbangkan.^{3,16}

Konsentrat fibrinogen atau kriopresipitat

Tabel 3. Sistem skoring untuk diagnosis KID¹²

Evaluasi risiko: Apakah pasien memiliki kondisi/penyakit yang diketahui berkaitan dengan KID?	
Jika Ya, lanjutkan algoritma penilaian	
1	Hitung trombosit 50,000 - 100,000/uL: 1 poin ; <50,000/uL: 2 poin
2	D-Dimer Tidak ada kenaikan: 0 poin ; Kenaikan sedang: 2 poin ; Kenaikan berat: 3 poin.
3	Pemanjangan waktu protrombin <3 detik: 0 poin ; 3 - 6 detik: 1 poin ; ≥ 6 detik: 2 poin
4	Kadar fibrinogen ≥1 g/L: 0 poin ; <1 g/L: 1 poin
5	Jumlahkan skor yang didapat Jika: ≥5 poin: Kompatibel dengan kondisi <i>overt</i> KID; Jika skor <5: sugestif untuk kondisi <i>non-overt</i> KID, ulangi penilaian skor dalam 1 atau 2 hari.

dapat direkomendasikan pada perdarahan aktif dengan hipofibrinogenemia menetap (<1,5 g/L) walaupun sudah mendapat FFP.^{3,16} *Prothrombin complex concentrate* (PCC) dapat dipertimbangkan pada perdarahan aktif jika pemberian FFP tidak mungkin. Dosis rekomendasi PCC 1–2 mL/kg diprediksi mampu mencapai kadar kompleks protrombin 50–100% dan efektivitas dosis ini didapati setara dengan pemberian FFP 15 mL/kgBB. Volume PCC yang kecil dapat meminimalisir risiko kelebihan cairan terutama pada pasien – pasien dengan gangguan kardiovaskular.¹⁷

Respons terhadap terapi komponen darah ini harus dipantau baik secara klinis serta pengulangan pemeriksaan jumlah trombosit dan tes koagulasi. Target transfusi yang dianggap rasional adalah: trombosit >50.000/uL, fibrinogen >1 g/L, serta mempertahankan PT dan APTT sedekat mungkin dengan normal.³

Antikoagulan

Pada KID terkait sepsis, terapi antikoagulan berdasarkan proses patofisiologi KID; efek anti-inflamasi yang dimiliki antikoagulan juga menguntungkan.³

1. Heparin

Pemberian heparin pada KID harus dipertimbangkan pada kondisi trombotik dominan. Terapi antikoagulan merupakan suatu pendekatan rasional berdasarkan pemahaman patofisiologi KID, yang dikarakteristikan dengan adanya aktivasi koagulasi ekstensif.¹⁶

Ada beberapa perbedaan rekomendasi pemberian heparin pada pasien KID (**Tabel 2**). Penggunaan *low molecular weight heparin* (LMWH) lebih dipilih dibandingkan *unfractionated heparin* (UFH)

terkait risiko perdarahan yang lebih besar pada penggunaan UFH.^{13,16} Heparin tidak direkomendasikan pada pasien – pasien KID dengan perdarahan karena akan memperburuk kondisi perdarahan pasien.¹⁶ Heparin bekerja dengan cara mengaktivasi antitrombin, suatu protein plasma yang berperan sebagai antikoagulan alamiah, sehingga efek antitrombin menjadi makin kuat dengan adanya heparin. Oleh karena itu, pengukuran kadar aktivitas antitrombin sebelum pemberian heparin dapat bermanfaat.^{2,16}

2. Faktor antikoagulan konsentrat

Pada sepsis terjadi penurunan hebat kapasitas antikoagulan dan inhibisi fibrinolisis yang berlawanan dengan kejadian aktivasi besar – besaran proses koagulasi,^{6,8} oleh karena itu pemberian antikoagulan konsentrat, seperti antitrombin, rekombinan trombomodulin manusia (rhTM), ataupun protein C aktif dapat dipertimbangkan pada pasien KID. Penggunaannya diharapkan mampu mengisi jalur antikoagulan fungsional pasien KID. Ketiga *guidelines* terkait KID memberikan rekomendasi berbeda mengenai penggunaan konsentrat faktor antikoagulan.¹⁶ Namun, rekomendasi penggunaan protein C aktif dalam tatalaksana KID pada sepsis akhirnya ditarik setelah berbagai studi tidak mendapatkan manfaatnya.^{18,19} Penggunaan anti-trombin dan rhTM direkomendasikan pada pasien-pasien KID dengan manifestasi disfungsi/gagal organ.¹⁶

Konsentrat anti-trombin III dosis tinggi dapat diberikan bila hasil pemeriksaan AT III <40%.¹ Studi Okamoto, dkk. di Jepang yang menggunakan AT III 30 IU/kgBB/hari pada kasus KID dengan sepsis menemukan penurunan skor KID serta tingkat pemulihan yang lebih baik.²



Tabel 4. Terapi komponen darah³

Komponen	Kandungan	Indikasi	Dosis	Keterangan
Plasma segar beku (FFP)	Semua faktor/mL dalam plasma normal. 0,7 – 1,0 U/mL faktor II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII dan 2.5 mg/mL fibrinogen	Terapi defisiensi semua faktor koagulasi (Perpanjangan PT, APTT)	15–20 mL/kgBB atau 1 kantong per 10 kg	Segera berikan setelah dicairkan, kondisi <i>overload</i> cairan perlu furosemid, diperlukan kompatibilitas ABO
Kriopresipitat	Fibrinogen 150 mg/kantong. Faktor VIII (80–120 U/kantong), faktor XIII, vWF	Perdarahan dengan fibrinogen < 100 mg/dL	1 kantong per 5–10 kg BB akan menaikkan kadar fibrinogen 70 mg/dL	
Darah segar	Semua komponen darah	Mengganti kehilangan darah akut	Sesuai indikasi	Bukan merupakan sumber yang baik untuk penggantian trombosit dan faktor koagulasi
Trombosit (donor acak)	Mengandung trombosit sekurang-kurangnya $5,5 \times 10^{10}$ trombosit	Trombositopenia	Dosis 1–2 unit per 10 kg	Infus cepat, jangan dimasukkan ke lemari pendingin sebelum transfusi
Trombosit (donor tunggal)	Mengandung trombosit sekurang-kurangnya 3×10^{11}	Trombositopenia	1 kali koreksi setara dengan 6 unit trombosit dari donor acak	Sama dengan trombosit donor acak

Terapi Anti-Fibrinolitik

Penggunaan anti-fibrinolitik pada pasien sepsis dengan perdarahan akibat KID tidak dianjurkan.^{1,16} Pada sepsis dengan KID terjadi inhibisi fibrinolisis yang menyebabkan pembentukan fibrin intravaskular berlebihan, yang akan menyebabkan trombotik mikrovaskular dan berkontribusi mengakibatkan iskemia sampai dengan nekrosis organ yang secara klinis bermanifestasi sebagai kegagalan multi-organ. Oleh karena itu, pemberian terapi anti-fibrinolitik dikhawatirkan memperburuk proses yang terjadi.^{6,8}

PROGNOSIS

Pasien sepsis dengan KID memiliki mortalitas lebih tinggi, yakni 43%, dibandingkan pasien sepsis tanpa KID sebesar 27%.³ Mortalitas tinggi juga sering karena keterlambatan diagnosis dan terapi. Oleh karena itu, diagnosis dini penting untuk mendukung keberhasilan terapi, sehingga angka mortalitas dapat diturunkan.

SIMPULAN

KID merupakan komplikasi yang sering

dijumpai pada kondisi sepsis. Aktivasi koagulasi, inhibisi fibrinolisis, dan penggunaan terus-menerus *inhibitor* koagulasi mengarah pada kondisi pro-koagulasi yang mengakibatkan bersihan fibrin tidak adekuat dan deposisi fibrin pada mikrovaskular yang berkontribusi pada disfungsi organ. Tatalaksana utama KID yang disebabkan sepsis adalah pemberian antibiotik spesifik dan drainase surgikal sumber infeksi. Panduan tatalaksana KID tidak sama untuk semua pasien, pemilihan terapi lebih ditekankan pada keadaan per individu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pedoman nasional pelayanan kedokteran sepsis. Kementerian Kesehatan RI. 2014
2. Okamoto K, Tamura T, Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care* 2016;4:23
3. Venugopal A. Disseminated intravascular coagulation. *Indian Anaesthesia* 2014;58: 5
4. Suharti C. Koagulasi intravaskular diseminata. Buku ajar ilmu penyakit dalam edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing; 2014 .p. 2751 - 9
5. Schouten M, Wiersinga W, Levi M, Van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol.* 2008;83(3):536-45.
6. Semeraro N, Ammolio C, Semeraro F, Colucci M. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and thromboembolic disease. *Mediterranean J Hematol Infect Dis.* 2010;2:3
7. Gotts J, Matthay M. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 2016;353:1585.
8. Zeerleder S, Hack E, Wuillemin W. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Chest* 2005;128:2864–75
9. Munford R. Severe sepsis and septic shock. In: Dennis L, Stephen L, J. Larry J, editors. *M.D Harrison's principle of internal medicine* edisi ke-19. USA: McGraw Hill; 2015 .p. 1736 -9
10. Nakahara M, Ito T, Kawahara K, Yamamoto M, Nagasato T, Shrestha B, et al. Recombinant thrombomodulin protects mice against histone-induced lethal thromboembolism. *PLoS One.* 2013;8(9):75961.
11. Levi M, Van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med.* 2010;38(2):526-34.
12. Hunt B. Bleeding and coagulopathies in critical care. *NEJM.* 2014;370:847-59.
13. Takemitsu T, Wada H, Hatada T, Ohmori Y, Ishikura K, Takeda T, et al. Prospective evaluation of three different diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2011;105:40–4
14. Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, Okamoto K, Koseki K, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: Comparing current criteria. *Crit Care Med.* 2006;34(3):625-31
15. Ishikura H, Nishida T, Murai A, Nakamura Y, Irie Y, Tanaka T, et al. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: A prospective single-center observational study. *Critical Care* 2014;18:19
16. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thrombosis and Haemostasis* 2013;11:761–7
17. Franchini M, Lippi G. Prothrombin complex concentrate: An update. *Blood Transfus* 2010;8:149-54
18. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med.* 2005;353:1332–41
19. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699–709