

Koagulasi Intravasa Diseminata

Oleh: Suhardi D. A. dan Ahmad H. Asdie

Laboratorium/Unit Pelayanan Fungsional Ilmu Penyakit Dalam,
Jurusan Ilmu Kedokteran Medik, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Suhardi D. A. & A. H. Asdie - *Disseminated intravascular coagulation*

Bleeding may result from abnormalities of platelet, blood vessel walls, or coagulation. Acquired deficiency of coagulation factors is usually the result of impaired production or increased extravascular loss. Inappropriate intravascular utilization of coagulation factors, which is usually prevented by continuous rapid blood flow, circulating inhibitors of procoagulants, and removal of activated clotting factors, may result as defibrinogenation syndrome, disseminated intravascular coagulation, or consumption coagulopathy. Factors responsible for the disseminated intravascular coagulation include release of thromboplastic material into the circulation, endothelial damage, endotoxemia, antigen-antibody reactions, hypertension, hypoxia, acidosis, and reticuloendothelial blockage.

This paper describes the clinical manifestations, pathogenesis and management of the disseminated intravascular coagulation which might be not so rare in the clinics.

Key Words: disseminated intravascular coagulation - hemorrhage - defibrinogenation syndrome - coagulopathy - procoagulant inhibitor

PENGANTAR

Perdarahan yang terjadi pada seseorang biasanya disebabkan oleh adanya kelainan pada trombosit, dinding vasa atau faktor koagulasi. Defisiensi faktor koagulasi yang didapat (acquisital) biasanya disebabkan oleh gangguan produksi (pada penyakit hepar, kekurangan vitamin K, terapi antikoagulan) atau karena kehilangan ekstravasa (perdarahan dan penggantian darah masif, amiloidosis, sindroma nefrotik).

Penggunaan faktor koagulasi intravasa yang tidak semestinya biasanya dicegah badan melalui aliran darah yang cepat, beredarnya inhibitor prokoagulan dalam sirkulasi darah, dan pembuangan faktor-faktor pembekuan yang teraktivasi dan substansi tromboplastik oleh hepar. Jika terjadi gangguan dalam mekanisme homeostatik ini atau adanya aktivasi pembekuan yang berlebihan, terjadilah pemakaian faktor-faktor koagulasi intravasa, dengan akibat penurunan sedikit atau banyak faktor-faktor koagulasi darah (Bick, 1985; Handin, 1987). Rangkaian peristiwa tersebut dikenal sebagai koagulasi intravasa diseminata (KID = DIC,

disseminated intravascular coagulation), *consumption coagulopathy*, *intravascular coagulation and fibrinolysis (ICF)* atau sindroma defibri(noge)nasi.

Dalam makalah ini disajikan tinjauan pustaka koagulasi intravasa diseminata (KID) yang meliputi, faktor etiopatogenesis, manifestasi klinis, diagnosis dan penatalaksanaannya, yang mungkin tidak begitu jarang dijumpai di klinik.

PEMBAHASAN

Angka kejadian

Angka kejadian KID di dalam kepustakaan sekitar 1:1000 pasien yang dirawat (Spivak, 1983; Wintrobe, 1984). Hal ini tergantung pada intensitas pemeriksaan penunjang yang dikerjakan. Santoso Nugrahi & Soebandiri (*cit.* Soebandiri, 1987) dari Surabaya melaporkan angka kejadian KID pada penderita tifus perut yang tinggi. Dari 32 kasus yang diperiksa didapat 9 kasus (30%) dengan KID dekompensata, 4 kasus dengan KID klinis, dan 6 kasus (20%) dengan KID kompensata; sedang Kusdiharto *et al.* (1987) melaporkan kejadian KID di Semarang yang menunjukkan angka 22 kasus dari 24 278 penderita rawat inap di RS Dr. Kariadi pada tahun 1986. Sebagian besar dari kasus KID tersebut diwakili oleh penderita tifus perut. Olly Indrayana *et al.* (1987) melaporkan 4 kasus KID pada tifus perut (1) dan demam Dengue (3) di RS Hasan Sadikin Bandung.

Etiopatogenesis

Penyebab yang dilaporkan dapat menimbulkan koagulasi intravasa diseminata (KID) beraneka macam (Spivak, 1983), seperti komplikasi di bidang obstetri, segala macam infeksi terutama yang disertai sepsis, neoplasma, penyakit hemopoiesis, penyakit pembuluh darah, kerusakan jaringan yang masif, bisa ular, reaksi anafilaksis dan sebagainya (DAFTAR 1).

Adanya penyakit atau tindakan terapi tertentu bisa menimbulkan pelepasan bahan-bahan yang dapat merangsang agregasi trombosit dan koagulasi yang terjadi secara luas (difus), terutama di kapiler-kapiler organ tubuh seperti ginjal, hati, otak, dan sebagainya. Proses koagulasi tersebut memakai banyak faktor pembekuan dan trombosit. Akibatnya terjadilah defisiensi faktor-faktor pembekuan (GAMBAR 1).

Ada tiga faktor yang memacu atau mempotensiasi proses koagulasi intravasa dan agregasi trombosit, yaitu:

1. Kerusakan endotel vasa (vaskulitis, endotoksemia, kompleks imun, dsb.),
2. Faktor-faktor prokoagulan dari jaringan yang rusak (trauma, hemolisis, karsinoma, dsb.),
3. Faktor-faktor yang merangsang agregasi trombosit secara langsung dan pembentukan mikrotrombus (sepsis, hipoksia, uremia, dsb.).

Dalam keadaan normal, agregat trombosit dan faktor-faktor koagulasi yang teraktivasi dapat dinetralkan oleh aliran darah yang cepat, adanya inhibitor prokoagulan yang beredar dalam sirkulasi darah (*circulating anticoagulants*), dan pembuangan faktor-faktor koagulasi yang aktif dan substansi tromboplastik oleh

DAFTAR 1. – Penyebab koagulasi intravasa diseminata

Komplikasi obstetrik

Solutio placentae, abortus septik, abortus salina hipertonic, emboli amnion, amnionitis, eklamsia berat, kematian bayi intrauterin

Infeksi dengan sepsis

- a. Virus: herpes, rubella, variola, hepatitis, dengue
- b. Rickettsia
- c. Bakteri: meningokok, bakteri Gram negatif dan positif, *Mycobacterium tuberculosis*
- d. Fungi: aspergilosis, histoplasmosis
- e. Protozoa: *Plasmodium falciparum*, kala azar, tripanosomiasis

Neoplasma

- a. Karsinoma: prostat, pankreas, mamma, paru-paru, ovarium, karsinomatosis
- b. Lain-lain: rhabdomyosarkoma, neuroblastoma

Penyakit hemopoietik

- a. Leukemia akut non-limfositik
- b. Hemolisis intravasa, reaksi transfusi, hemolisis akibat obat, hemoglobinuria paroksismal nokturnal (PNH)
- c. Splenektomi

Penyakit vasa

- a. Hemangioendotelioma (sindroma Kasabach-Merritt), emboli paru-paru masif, aneurisma aorta, purpura trombotik-trombositopenik (TTP), syok
- b. Penyakit kolagen: lupus erythematosus sistemik, polyarteritis nodosa

Kerusakan jaringan masif

Lain-lain

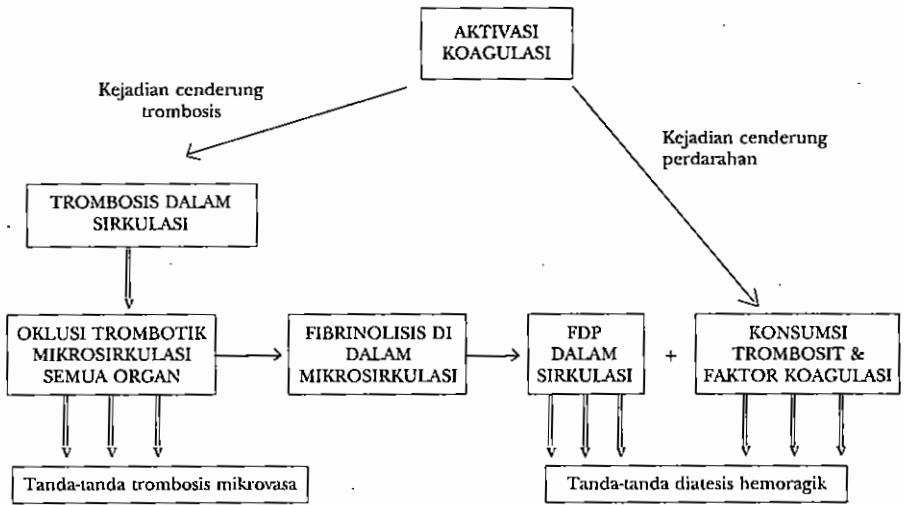
Gigitan ular, anafilaksis, kemoterapi, nekrosis hati, sengatan panas, penyakit GVH (*graft versus host*), asidosis diabetik, henti jantung, dan sebagainya.

sistem retikuloendotelial (hepar, limpa). Namun begitu, karena aktivasi koagulasi yang berlebihan dan fungsi organ tersebut mengalami gangguan, maka proses netralisasi ikut terganggu sehingga terjadilah proses pembekuan intravasa. Proses koagulasi akan memacu sistem fibrinolitik, sehingga terjadi pula peningkatan produk degradasi fibrin dan fibrinogen (FDP) dalam darah.

Manifestasi Klinik

KID dapat dibedakan menjadi bentuk akut dan kronik (Wintrobe, 1981). Bentuk KID akut biasanya berlangsung cepat dan hebat berupa perdarahan superfisial, perdarahan mukosa atau perdarahan dari tempat suntikan (venapungsi), sedang bentuk kronik perdarahan yang terjadi berlangsung lama dan sedikit-sedikit berupa *echymoses* rekuren dan flebitis kronik (DAFTAR 2).

Dalam situasi yang klasik, kadar fibrinogen, faktor V dan VIII dan jumlah trombosit menurun, sedang kadar produk degradasi fibrin-fibrinogen (FDP)



Neurologi : multifokal, delirium, koma
 Kulit : iskemis fokal, gangren superfisial

Ginjal : oliguris, azotemia, nekrosis korteks
 Paru-paru : Sindroma *Distress* Respirasi Akut
 Traktus GI : ulserasi akut

Neurologi : perdarahan intraserebral
 Kulit : petekia, ekimosis, perdarahan venapungsi

Ginjal : hematuria
 Mukosa : epistaksis, perdarahan gusi
 Traktus GI : perdarahan masif

GAMBAR 1. – Patogenesis KID (Marder, 1986).

DAFTAR 2. – Variasi manifestasi klinis KID

Parameter	Variasi
Tempo	akut <i>versus</i> kronik ringan <i>versus</i> berat
Lokasi	lokal <i>versus</i> sistemik intravasa <i>versus</i> ekstrasvasa
Mekanisme patologi	koagulasi <i>versus</i> fibrinolisis trombosit <i>versus</i> protein plasma

meninggi. Tidak semua kelainan "klasik" tersebut selalu ada, terutama kalau ada peninggian kadar fibrinogen dan faktor lain sebelum terjadinya KID, atau apabila produksi faktor-faktor koagulasi dapat mengkompensasi pemakaiannya. Salah satu contoh dari keadaan yang demikian adalah pada penyakit TTP (purpura-trombotik-trombositopenik). Pada penyakit TTP, kadar fibrinogen dan faktor-faktor koagulasi normal, dan bukti adanya KID hanyalah trombositopenia dan peninggian kadar FDP. Di samping itu, harus pula diingat bahwa tidak ada satu pun dari kelainan koagulasi yang diakibatkan oleh KID itu spesifik untuk kelainan tertentu atau dapat disimak pada keadaan lain kalau tidak ada proses KID. Keadaan semacam ini di antaranya adalah penyakit hepar dan akumulasi cairan atau darah ekstrasvasa (Spivak, 1983).

Prentice (1981) membagi KID menjadi 3 tahap berdasar derajat kegagalan faal hemostatik yang ada, yaitu:

1. KID kompensata

Pada tahap ini tidak terlihat adanya perdarahan secara klinis, tes koagulasi (+), FDP (+). Kadar faktor koagulasi masih dalam batas normal.

2. KID dekompensata subklinis

Pada tahap ini, secara klinis, tidak dijumpai adanya perdarahan, kadar fibrinogen dan jumlah trombosit menurun, dan sering disertai sedikit penurunan kadar faktor-faktor V, VIII, XIII, dan FDP (+).

3. KID dekompensata klinis

Terlihat adanya perdarahan, fibrinogen mungkin negatif, kelainan-kelainan seperti pada tahap 2 tetapi lebih parah, FDP (+).

Ketiga tahap tersebut di atas dapat terjadi berturut-turut pada seorang penderita dalam waktu yang relatif singkat.

Diagnosis

Untuk menegakkan diagnosis KID diperlukan pengetahuan tentang (Spivak, 1983; Marder, 1986; Marder *et al.*, 1987):

1. Adanya penyakit seperti yang terdapat dalam DAFTAR 1,
2. Adanya perdarahan-perdarahan (KID klinis) di banyak tempat dan kemungkinan adanya gagal organ yang multipel,
3. Pada pemeriksaan darah tepi didapat trombositopenia, fragmentosis; dan pada pemeriksaan faal koagulasi dijumpai adanya tes *Rumple Leede*, masa perdarahan, masa jendal, masa protrombin, PTT (*partial thromboplastin time*), FDP, tes parakoagulasi, fibrinolisis, semuanya abnormal. Faktor-faktor pembekuan, protrombin, faktor VIII, XIII, dan fibrinogen menurun.

Karena perjalanan klinis KID ini berlangsung cepat, maka perlu pemantauan yang kerap pula (setiap 8–12 jam) sesuai dengan perlangsungan penyakit. Selain itu, pencarian kausa pencetus timbulnya KID tersebut (DAFTAR 1).

Penatalaksanaan

Terapi KID harus ditujukan terhadap penyelamatan penderita (pemberian cairan, darah, perbaikan jalan nafas, pemberian vasopresor dsb.) dan pada kausa yang mendasari timbulnya dan memacu proses perdarahan, misalnya evakuasi uterus pada fetus mati dalam rahim atau abortus septik, mengatasi asidosis, hipoksia, pemberian antibiotika yang sesuai atau pemberian estrogen pada penderita karsinoma prostata. Tindakan terapi yang diberikan umumnya akan diikuti dengan peninggian faktor pembekuan dan penurunan kadar FDP (waktu paruh 9 jam), sedang jumlah trombosit memerlukan waktu yang lebih panjang (lihat DAFTAR 3).

 DAFTAR 3. - Terapi koagulasi intravasa diseminata

Tindakan penyelamatan
 Mengatasi penyakit yang mendasari
 Transfusi darah penuh
 Anti-trombotik
 Inhibitor fibrinolitik

Perlu diingat, bahwa pada proses KID terdapat dua kelainan yang terjadi bersamaan, yaitu koagulasi yang tersebar luas (trombus yang difus) dan perdarahan akibat koagulopati (defisiensi faktor pembekuan). Pengobatan yang ditujukan pada salah satu kelainan yang ada, dapat memperburuk keadaan yang lain.

Transfusi darah

Jika perdarahan yang terjadi cukup parah, maka transfusi darah segar harus diberikan sebagai pengganti. Pemberian fibrinogen, trombosit, dan faktor pembekuan spesifik tidak begitu jelas manfaatnya, terutama karena adanya risiko *overload* volume darah, hepatitis, dan FDP yang timbul. Pemakaian kon-sentrat kompleks protrombin yang mengandung faktor pembekuan yang aktif harus dihindari.

Obat anti-trombotik

Terapi terhadap adanya agregasi trombosit dapat digunakan obat trombolitik (streptokinasa), obat anti trombosit (aspirin atau dipiridamol).

Banyak perhatian ditujukan pada manfaat pemberian heparin yang hasilnya masih kontroversial. Soebandiri (1987) menganjurkan untuk memberikan heparin bersama dengan terapi pengganti (*replacement therapy*); faktor-faktor pembekuan, obat anti-trombosit, dan terapi terhadap penyakit primernya.

Pemberian heparin dapat dengan cara tradisional atau cara mini heparin.

- a. Cara tradisional, heparin diberikan 20 000 – 30 000 unit dalam 24 jam. Tujuh ribu sampai 10 000 unit heparin diberikan intravena, bolus, dan sisanya (20 000 unit) diberikan lewat infus/24 jam. Dalam 2–3 jam pasca-terapi, biasanya sudah ada perbaikan KID, baik parsial maupun seluruhnya, perdarahan berkurang atau berhenti.
- b. Cara mini heparin, dianggap lebih aman dari cara konvensional (Bick, 1985), karena hasil terapi sama dengan cara tradisional, sedang risiko perdarahan akibat pemberian heparin lebih kecil.

Untuk KID akut, 2 500–5 000 unit heparin, diberikan subkutan, setiap 8–12 jam. Dosis selanjutnya tergantung pada perjalanan KID yang ada. Sebagai pemantau dosis terapi digunakan pemeriksaan masa jendal (*clotting time*, Lee-White). Terapi heparin dianggap cukup bila Lee-White mencapai 2–3 kali normal.

Keberhasilan terapi umumnya dinilai dari penghitungan jumlah trombosit secara serial. Apabila proses konsumsi faktor koagulasi berhenti, jumlah trombosit akan menetap dan kemudian meninggi. Dan jika 4 jam sesudah pemberian

heparin dihentikan, lakukan penilaian jumlah trombosit, masa protrombin, PTT, TT, dan kadar fibrinogen serum. Apabila hasilnya menunjukkan normal, maka lakukan tes lagi 6 jam kemudian.

Obat anti-fibrinolitik

Obat anti-fibrinolitik baru boleh diberikan apabila KID sudah membaik atau proses koagulasi intravasa telah benar-benar berhenti. Fibrinolisis sebenarnya merupakan mekanisme pertahanan tubuh terhadap kemungkinan terjadinya mikrotrombus. Obat *amino-caproic acid*, diberikan dengan dosis 5 g, intravena, pelan-pelan; dilanjutkan dengan 2 g/24 jam, sampai perdarahan berhenti.

Prognosis

Prognosis KID tergantung pada penyakit dasar atau penyakit primernya. Apabila penyakit yang mendasari tidak dapat diatasi dengan cepat, bisa berakhir dengan kematian penderita.

RINGKASAN

1. KID merupakan penyulit dari beberapa penyakit yang menimbulkan konsumsi faktor koagulasi berlebihan, yang kemudian melalui sistem pertahanan tubuh diikuti dengan fibrinolisis sekunder.
2. Ujud klinis dari KID yang paling sering adalah perdarahan yang luas yang disebabkan oleh trombositopenia, defisiensi faktor koagulasi, dan pengaruh FDP.
3. Untuk diagnosis KID selain anamnesis dan pemeriksaan fisik, diperlukan pemeriksaan penunjang, berupa jumlah trombosit, PTT, PT, TT, fibrinogen dan FDP.
4. Penatalaksanaan KID hanyalah simptomatis saja, yang meliputi pemberian heparin, dan mungkin diperlukan transfusi darah penuh (*whole blood*) atau komponen darah. Pemberian heparin sampai sekarang masih kontroversial.
5. Pencarian dan pengobatan terhadap penyakit yang mendasari mutlak diperlukan.
6. Pemberian terapi *amino-caproic acid*, baru boleh dilakukan bila konsumsi faktor koagulasi intravasa telah benar-benar berhenti.
7. Kejadian KID dalam klinik mungkin tidak begitu jarang terjadi.

KEPUSTAKAAN

- Bick, R. L. 1985 Pathophysiology of hemostasis and thrombosis, dalam W. A. Sodeman Jr. & T. M. Sodeman (eds): *Sodeman's Pathologic Physiology, Mechanism of Disease*, 7th ed., pp. 735-46. W. B. Saunders & Co., Hongkong.
- Handin, R. I. 1987 Bleeding and thrombosis, dalam E. Braunwald, K. J. Isselbacher, R. G. Petersdorf, J. D. Wilson, J. B. Martin & A. S. Fauci (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 11th ed., pp. 296-72. McGraw-Hill Int. Ed., Hlth Prof. Serv., New York.

- Kusdiharto, Suharyo, H., Suharti, C., & Soenarto 1987 Pengamatan pembekuan intravaskuler menyeluruh (PIM) di RSDr. Kariadi Semarang. *Naskah Lengkap KOPAPDI VII*, pp. 296-305, Ujungpandang.
- Marder, V. J. 1986 Consumptive thrombohemorrhagic disorders, dalam W. J. Williams, E. Beutler, A. J. Erslev & M. A. Lichtman (eds): *Hematology*, 3rd ed., pp. 1433-61. McGraw-Hill Book Co., New York.
- , Martin, S. E., Francis, C. W., & Colman, R. W. 1987 Consumptive thrombohemorrhagic disorders, dalam R. W. Colman, J. Hirs, V. J. Marder & E. W. Salzman (eds): *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*, pp. 975-1015. J.B. Lippincott Co., Philadelphia.
- Oly Indrayani, P. W. M., Sumantri, R., & Imam Supandiman 1987 DIC sebagai penyulut demam tifoid dan demam berdarah *dengue*: Suatu laporan kasus. *Naskah Lengkap KOPAPDI VII*, pp. 306-311, Ujungpandang.
- Prentice, C. R. M. 1981 Acquired disorders of hemostasis, dalam C. R. M. Prentice (ed.): *Postgraduate Hematology*, 2nd ed., p. 693-702. William Heinemann Med. Books Ltd., London.
- Santoso Nugrahi & Soebandiri 1978 Hemorrhagic diathesis in typhoid fever. *Acta Med. Indon.* 9:66-9.
- Soebandiri 1987 Koagulasi intravaskuler diseminata, dalam Indrawan Djajapranata, P. G. Konthen, Boediwarsono, Pranawa & Hans Tandra (eds): *Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan: Era Baru Penanggulangan Gawat Darurat di Bidang Penyakit Dalam*, pp. 115-9, Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNAIR-RSUD dr. Soetomo, Surabaya.
- Spivak, J. L. 1983 Disseminated intravascular coagulation, dalam J. L. Spivak & H. V. Barnes (eds): *Manual of Clinical Problems in Internal Medicine*, 3rd Asian ed., pp. 334-8. Little, Brown and Co. Med. Sci. Int. Ltd., Tokyo.
- Wintrobe, M. M. 1981 *Clinical Hematology*, 8th ed. Lea & Febiger, Philadelphia.
-