
Gangguan Koagulasi pada Sepsis

Tri Faranita, Yunnie Trisnawati, Munar Lubis

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatra Utara, Medan

Sepsis pada anak memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Gangguan koagulasi berat pada sepsis berhubungan dengan meningkatnya mortalitas. Telah banyak informasi mengenai perkembangan mekanisme aktivasi koagulasi dan inflamasi sebagai respon terhadap infeksi berat. Pada sepsis, gangguan koagulasi terjadi akibat pembentukan trombin oleh *tissue factor*, gangguan mekanisme antikoagulan dan penghentian sistem fibrinolisis. Pengetahuan tersebut sangat berguna untuk mengembangkan terapi dan intervensi terhadap pasien dengan sepsis yang disertai gangguan koagulasi berat. Pemberian terapi seperti antikoagulan, antitrombin, dan rekombinan protein C, rekombinan TFPI masih memerlukan bukti yang mendukung untuk dapat digunakan pada pasien anak. **Sari Pediatri** 2011;13(3):226-32.

Kata kunci: sepsis, gangguan koagulasi, anak

Sepsis merupakan kumpulan gejala inflamasi sistemik yang disertai dugaan ataupun terbukti terdapat infeksi. Gejala inflamasi sistemik tersebut ditandai oleh dua atau lebih abnormalitas pada suhu, jumlah leukosit, takikardi dan takipnu.^{1,2} Sepsis pada anak memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi sehingga menjadi alasan utama untuk memasukkan anak ke ruang rawat intensif.² Angka kejadian sepsis berat pada anak di Amerika Serikat 0,56 kasus per 1000 populasi per tahun dengan insidens tertinggi pada bayi yaitu 5,16 kasus per 1000 populasi dengan mortalitas sekitar 10,3%.³ Gangguan koagulasi pada sepsis

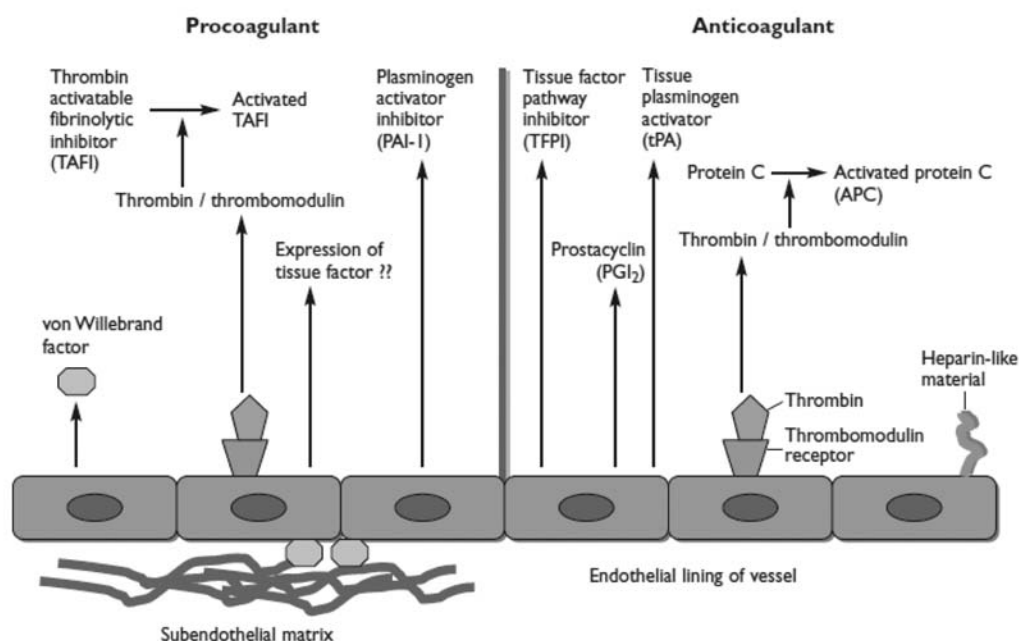
dapat bervariasi dari aktivasi koagulasi yang hanya terdeteksi oleh *marker* sensitif hingga *disseminated intravascular coagulation* (DIC).⁴ Insidens DIC pada sepsis berat berkisar antara 14% hingga 32% dan berhubungan dengan meningkatnya mortalitas pada sepsis.⁵ Informasi mengenai mekanisme aktivasi koagulasi dan inflamasi sebagai respon terhadap infeksi berat telah banyak mengalami perkembangan.^{4,6} Pengetahuan tentang hal tersebut sangat berguna untuk mengembangkan terapi dan intervensi terhadap pasien dengan sepsis yang disertai gangguan koagulasi berat.⁶

Fisiologi koagulasi

Sistem hemostasis dipertahankan oleh interaksi antara sel endotel, protein koagulasi, dan trombosit sebagai tiga unsur utama untuk menjaga fluiditas darah pada keadaan normal. Pada keadaan cedera, ketiga unsur

Alamat korespondensi:

Dr. Tri Faranita. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK-USU/RSUPH. Adam Malik Medan. Jl. Bunga Lau No. 17 Medan – 20136, Telp. (061) 8361721 – 8365663. Fax. (061) 8361721. E-mail: faranita.md@gmail.com



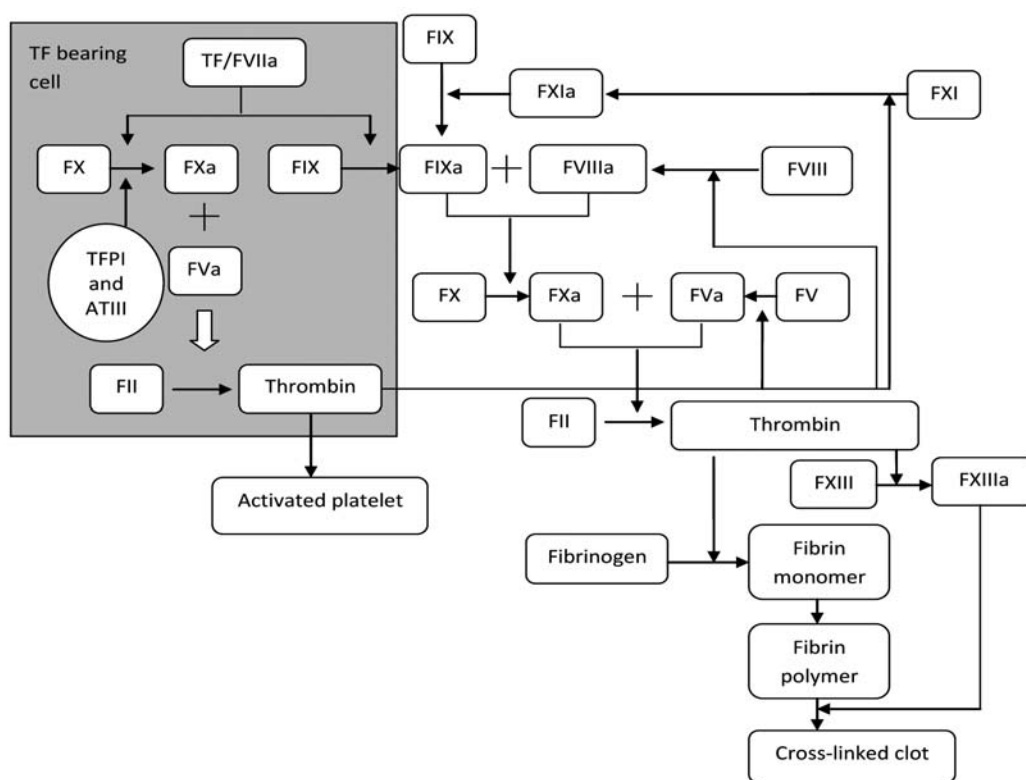
Gambar 1. Fungsi endotel pada prokoagulasi dan antikoagulasi
Dikutip dari: Leftkowitz JB. Coagulation pathway and physiology. 2008.⁷

utama tersebut bekerjasama dalam sistem koagulasi.⁷ Sel endotel merupakan lapisan dalam pembuluh darah yang non trombogenik.⁸ Fungsi sel endotel dalam sistem hemostasis (Gambar 1) antara lain mensintesis *tissue factor* (TF), tempat penyimpanan faktor von Willebrand, berperan pada sistem fibrinolisis dengan menghasilkan *plasminogen activator inhibitor* (PAI-I) dan memiliki reseptor *thrombomodulin*. Apabila PAI-I berikatan dengan *thrombin* dapat mengaktifasi *thrombin activatable fibrinolytic inhibitor* (TAFI), dan berperan pada sistem antikoagulan dengan menghasilkan *tissue factor pathway inhibitor* (TFPI), *tissue plasminogen activator* (tPA), *prostacyclin* (PGI₂), mengaktifasi protein C. Pada permukaan sel endotel terdapat *heparin-like material* yang merupakan kofaktor antitrombin.^{7,8} Trombosit merupakan sel yang sangat berperan pada proses koagulasi.⁹ Trombosit berinteraksi dengan komponen matriks ekstrasel disaat terjadinya cedera sehingga terbentuk *platelet plug* sebagai penutup lesi pembuluh darah.^{7,8} Trombosit yang teraktivasi juga menghasilkan berbagai agonis trombosit yang memperantarai kontraksi otot polos sehingga terjadi vasokonstriksi.⁸

Sejak tahun 1960-an diperkenalkan kaskade koagulasi melalui jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik.

Model kaskade koagulasi memberi kesan bahwa kedua jalur tersebut bekerja terpisah, namun manifestasi klinis menyangkal konsep tersebut.^{9,10} Sekitar limabelas tahun yang lalu timbul hipotesis baru untuk memahami proses hemostasis. Model koagulasi berbasis sel (*cell-based model of coagulation*) menyatakan bahwa koagulasi muncul pada tahapan yang *overlapping* yaitu inisiasi, amplifikasi, dan propagasi (Gambar 2).⁸⁻¹⁰

Tahap inisiasi dimulai pada sel yang dapat mengekspresikan *tissue factor* (TF). membentuk kompleks dengan faktor VIIa dan mengaktifasi faktor IXa dan Xa. Faktor Xa berikatan dengan faktor Va pada permukaan sel dan menghasilkan trombin dengan jumlah sedikit. Faktor Xa segera diinhibisi sehingga tidak dapat bergerak ke sel yang lain.^{9,10} Tahap amplifikasi dimulai setelah munculnya cedera, trombosit keluar dari pembuluh darah sehingga terjadi perlekatan trombosit dengan trombin yang dihasilkan pada tahap inisiasi.¹⁰ Trombin mengaktifasi trombosit sehingga terjadi perubahan permukaan dan pengeluaran faktor V yang sebagian aktif. Trombin juga mengaktifasi kofaktor V dan VIII,¹¹ serta mengaktifasi faktor XI menjadi faktor XIa.¹² Tahap propagasi berlangsung pada permukaan



Gambar 2. Model koagulasi berbasis sel

Dikutip dari: 1. Leftkowitz JB. Coagulation pathway and physiology, 2008.⁷
 2. Hoffman M. Remodelling the blood coagulation cascade, 2003⁹

trombosit yang teraktivasi.⁹ Pada tahap ini FIXa berikatan dengan VIIIa,¹⁰ jumlah FIXa bertambah dari hasil ikatan trombosit dengan FXIa.¹¹ Kompleks FIXa/VIIIa mengaktivasi FXa pada trombosit dan segera berikatan dengan FVa sehingga mengubah protrombin menjadi thrombin,^{9,10} selanjutnya pembentukan thrombin mengubah fibrinogen menjadi fibrin.¹⁰

Setelah bekuan fibrin terbentuk, harus terdapat mekanisme untuk membatasi jumlah bekuan fibrin dan pelepasan bekuan saat cedera sembuh. Untuk mengontrol pembentukan bekuan fibrin terdapat tiga mekanisme yaitu TFPI, mekanisme antitrombin-heparin, dan jalur antikoagulan protein C.⁶ Sedangkan yang bertanggung jawab dalam pelepasan dan degradasi bekuan fibrin adalah sistem fibrinolisis. Plasmin berperan penting pada fibrinolisis dan dikatalisasi oleh tPA atau *urokinase-type plasminogen activator* (uPA). Inhibitor pada sistem fibrinolisis adalah PAI-1 dan antiplasmin.⁷

Patofisiologi koagulasi pada sepsis

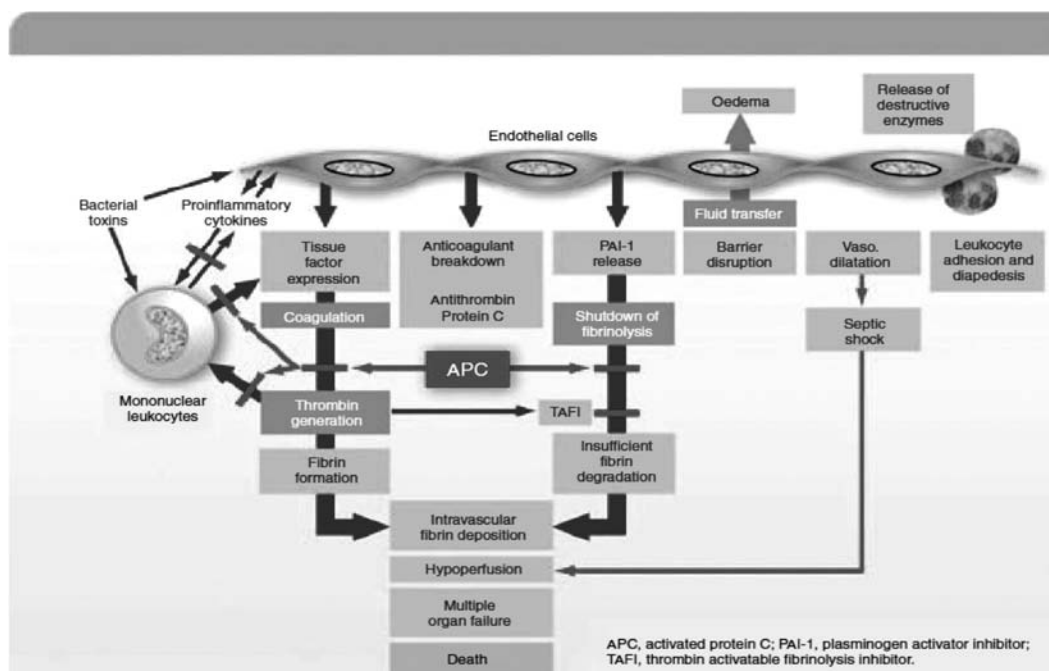
Gangguan koagulasi pada sepsis terjadi melalui tiga mekanisme (Gambar 3),

1. Pembentukan thrombin yang diperantarai TF
Transfer factor diekspresikan pada permukaan sel endotel, monosit, dan platelet ketika sel-sel ini distimulasi oleh toksin, sitokin atau mediator lain.¹³ Adanya endotoksin menyebabkan peningkatan beberapa sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α dan interleukin (IL)-6. Sitokin IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang paling berhubungan dengan klinis sepsis dan komplikasi.¹⁴ Pembentukan thrombin yang diperantarai oleh TF merupakan tahap penting dari patogenesis sepsis. Secara fisiologis pembentukan ini segera dihambat oleh antitrombin, namun dengan pembentukan thrombin yang sangat cepat jalur inhibisi ini bisa *fatigue* sehingga terjadi trombinemia.¹³ Setelah thrombin terbentuk maka fibrinogen

- dipolimerasi sehingga terbentuk bekuan fibrin dan terdepositasi di mikrosirkulasi. Deposisi fibrin ini dapat menyebabkan disfungsi organ.^{13,15}
2. Gangguan mekanisme antikoagulan
Terdapat tiga mekanisme antikoagulan yang terganggu pada sepsis,
 - a. Sistem antitrombin
Secara teori antitrombin memiliki peran penting dalam kekacauan koagulasi pada sepsis,⁴ dibuktikan dengan jumlah antitrombin rendah pada sepsis.^{4,16} Jumlah antitrombin berkurang disebabkan karena antitrombin digunakan untuk menghambat formasi trombin, didegradasi oleh elastase yang dilepaskan sel neutrofil serta gangguan sintesis antitrombin akibat gagal hati pada sepsis.^{4,13,16}
 - b. Sistem protein C
Protein C disintesis di hati dan diaktivasi menjadi *activated protein C* (APC) yang berfungsi dalam menghambat FVIII dan FV.¹³ Pada sepsis, terjadi depresi sistem protein C yang disebabkan oleh penggunaan yang berlebihan, gangguan hati, pembesaran vaskular, dan aktivasi TNF- α .^{4,16}

- c. *Tissue factor pathway inhibitor* (TFPI)
Tissue factor pathway inhibitor disekresi oleh sel endotel dan berfungsi untuk menghambat aktivasi FX oleh kompleks TF-FVIIa.¹³ Penurunan TFPI dapat dijumpai pada sepsis.⁴
3. Penghentian sistem fibrinolisis
Pada kondisi bakteremia dan endotoksemia dijumpai peningkatan aktivitas fibrinolisis yang mungkin disebabkan oleh pelepasan *plasminogen activator* oleh sel endotel. Keadaan tersebut diikuti dengan supresi aktivitas fibrinolisis secara cepat oleh PAI-1.¹⁶ Jumlah PAI-1 yang tinggi dipertahankan sehingga menghentikan kemampuan fibrinolisis yang mengakibatkan penumpukan bekuan fibrin pada mikrosirkulasi.¹³

Pada sepsis terjadi trombositopenia pada pasien berat. Faktor utama yang menyebabkan penurunan jumlah trombosit pada sepsis adalah produksi trombosit yang terganggu, peningkatan pemakaian maupun destruksi, atau sekuestrasi trombosit di limpa.¹⁷



Gambar 3. Patofisiologi sepsis

Dikutip dari: Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation, 2006¹⁶

Gambaran klinis koagulopati pada sepsis

Gambaran klinis koagulopati pada sepsis ialah,

1. Aktivasi koagulasi sistemik fisiologis
Pada kondisi awal tidak tampak klinis koagulopati, namun proses koagulasi mulai teraktivasi dan terdeteksi melalui pengukuran *marker* molekular yang sensitif seperti D-dimer, protrombin fragmen 1+2, atau kompleks trombin-antitrombin.¹³
2. *Non-overt disseminated intravascular coagulation*
Sedangkan tahap selanjutnya ditandai dengan pembentukan fibrin intravaskular yang menyebabkan gangguan pada mikrosirkulasi. Hasil laboratorium menunjukkan peningkatan marker aktivasi namun pemeriksaan lain masih normal.¹³
3. *Transient consumption coagulopathy*
Jika rangsangan prokoagulasi tetap terjadi maka akan terjadi ketidakseimbangan antara penggunaan plasma protein koagulasi dan sintesis di hati. Apabila rangsangan dihentikan dengan menghilangkan penyebabnya maka gangguan tersebut dapat teratasi dalam beberapa jam hingga beberapa hari.¹³ Hasil laboratorium menunjukkan peningkatan *prothrombine time* (PT), trombosit menurun, jumlah protein C menurun, fibrinogen dapat normal maupun menurun.¹³
4. *Overt DIC*
Proses berkelanjutan sampai koagulopati konsumtif berat jarang dijumpai. Gangguan tersebut ditandai dengan penghentian mekanisme inhibisi sehingga hemostasis tidak terkontrol dan menyebabkan perdarahan berat.¹³ Manifestasi klinis DIC yang paling sering adalah perdarahan, trombosis atau keduanya yang dapat menyebabkan disfungsi organ. Pada pemeriksaan laboratorium dapat dijumpai peningkatan waktu pembekuan darah, peningkatan *fibrin degradation product* (FDP), D-dimer, penurunan trombosit dan kadar fibrinogen, penurunan kadar faktor koagulasi (seperti faktor V dan VIII), dan penurunan penghambat koagulasi (antitrombin dan protein C). Pemeriksaan koagulasi serial akan lebih baik dalam mendiagnosis DIC.¹⁶
5. *Purpura fulminans*
Purpura fulminans merupakan bentuk koagulopati akibat sepsis yang berupa lesi kulit dengan morfologi yang khas karena trombosis pembuluh darah kecil dan kapiler yang menghasilkan

nekrosis dan perdarahan sekunder. Lesi tersebut berhubungan dengan kerusakan sistem protein C di mikrosirkulasi.¹⁶

Tata laksana gangguan koagulasi pada sepsis

Gangguan koagulasi pada sepsis akan dapat diatasi jika penyebab sepsis diatasi. Pada gangguan koagulasi yang berat sampai tahap DIC pengobatan yang diberikan dapat berupa,

1. Terapi pengganti
Tujuan dari pemberian terapi pengganti adalah untuk menggantikan defisiensi akibat penggunaan konsentrat trombosit faktor koagulasi dan inhibitor, untuk mencegah perdarahan.¹⁶ Pemberian konsentrat trombosit dan faktor koagulasi tidak hanya didasari dengan hasil laboratorium namun kecenderungan pasien mengalami perdarahan.¹⁸
2. Antikoagulan
Penghentian koagulasi pada pasien DIC memberi manfaat secara teori. Keamanan heparin pada pasien DIC yang cenderung mengalami perdarahan menjadi perdebatan, walaupun pemberian heparin tidak terbukti meningkatkan insidens komplikasi perdarahan.¹⁹ Pemberian heparin mungkin dapat berguna pada pasien DIC akut dan tromboembolisme predominan seperti dengan *purpura fulminans*.^{16,19} Penelitian agen antikoagulan baru dengan aktivitas penghambat trombin secara langsung yaitu rekombinan hirudin pada kelinci dalam mengobati DIC menunjukkan pengurangan konsumsi trombosit, fibrinogen, antitrombin, dan protein C serta menurunkan mortalitas. Penggunaan rekombinan tersebut pada manusia masih memerlukan penelitian lanjutan.²⁰
3. Pengembalian jalur antikoagulan
Antitrombin merupakan penghambat utama trombin, penggunaan pada DIC cukup rasional.¹⁶ Penurunan jumlah antitrombin berhubungan dengan prognosis yang buruk pada pasien sepsis. Studi di Italia memperlihatkan bahwa pemberian antitrombin memiliki dampak yang menguntungkan dalam hal kelangsungan hidup.²¹ Namun pada penelitian yang dilakukan pada 2144 pasien sepsis dan DIC tidak dijumpai dampak yang sama.²²

Sistem protein C ikut terganggu pada DIC, dan APC tampak memiliki peran dalam patogenesis sepsis yang berhubungan dengan disfungsi organ. Sebuah studi yang dilakukan di sebelas negara pada kasus sepsis menunjukkan terdapat perbaikan klinis pada pasien yang mendapat konsentrat APC. Penurunan mortalitas 40% dijumpai pada pasien yang mendapat dosis lebih tinggi,²³ namun pemberian konsentrat APC pada anak sepsis berat belum terbukti memberikan manfaat.²⁴

Penghambat mekanisme pembentukan trombin lainnya adalah TFPI. Rekombinan TFPI telah luas diteliti pada pasien sepsis dan peningkatan kadar TFPI dapat tercapai namun manfaatnya dalam menurunkan mortalitas dan perbaikan disfungsi organ belum terbukti.²⁵

4. Agen lain

Rekombinan FVIIa mungkin dapat digunakan pada pasien dengan perdarahan berat yang tidak respon terhadap terapi lain.¹⁶ Namun penelitian retrospektif terhadap penggunaan rekombinan pada pasien anak sepsis dan DIC menunjukkan tidak ada manfaat yang bermakna.²⁶ Agen antifibrinolitik seperti asam traneksamat tidak boleh diberikan kecuali sebelumnya telah diberi infus heparin.¹⁶

Daftar pustaka

- Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
- Thomas NJ, Tamburro RF, Hall MW, Rajasekaran S, Venglarcik JS. Bacterial sepsis and mechanisms of microbial pathogenesis. Dalam: Nichols DG, penyunting. *Roger's textbook of pediatric intensive care*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. h.1300-27.
- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the united states. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:695-701.
- Levi M, De Jonge E, Poll T. Rationale for restoration of physiological anticoagulant pathways in patients with sepsis an disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2001; 29 Suppl 7:90-4.
- Levi M. Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient. *J Crit Care* 2001; 4:167-77.
- Levi M, Schultz M, Poll T. Disseminated intravascular coagulation in infectious disease. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36:367-77.
- Leftkowitz JB. Coagulation pathway and physiology. Dalam: Kotte-Marchant K, penyunting. *An algorithmic approach to hemostasis testing*. Washington: College of American Pathologists Press; 2008.h.3-12.
- Verhamme P, Hoylaerts MF. The pivotal role of the endothelium in haemostasis and thrombosis. *Acta Clin Belg* 2006:61-5.
- Hoffman M. Remodelling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis* 2003; 16:17-20.
- Smith SA. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care* 2009; 19:3-10
- Roberts HR, Hoffman M, Monroe DM. A cell-based model of thrombin generation. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32 Suppl 1:32-8.
- Oliver JA, Monroe DM, Roberts HR, Hoffmann M. Thrombin activates factor XI on activated platelets in the absence of factor XII. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:170-7.
- Knoebl P. Blood coagulation disorders in septic patients. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160:129-38.
- Damas P, Ledoux D, Nys M. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg* 1992; 215:356-62.
- Saba HI, Morelli GA. The pathogenesis and management of disseminated intravascular coagulation. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4:919-26.
- Franchini M, Lippi G, Manzano F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Journal* 2006;4:4-12.
- Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10:222-30.
- Levi M. Disseminated intravascular coagulation in cancer patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22:129-36.
- Levi M, ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341:586-92.
- Munoz MC, Montez R, Hermida J, Orbe J, Paramo A, Rocha E. Effect of the administration of recombinant hirudin and/or tissue-plasminogen activator (t-PA) on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation model in rabbits. *Br J Haematol* 1999; 105:117-22.

21. Baudo F, caimi TM, de Cataldo F. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or post-surgical complications: a controlled, double blind, randomized controlled trial. *Int Care Med* 1998; 24:336-42.
22. Warren BL, Eid A, Singer P. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869-78.
23. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
24. Nadel S, Goldstein B, Williams MD. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:836-43.
25. Abraham E, Reinhart K, Opal S. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:238-47.
26. Alten JA, Benner K, Green K, Toole B, Tofil NM, Winkler MK. Pediatric off-label use of recombinant factor VIIa. *Pediatrics* 2009;123:1066-72.