

Pembekuan Intravaskuler Menyeluruh

dr. E. Anggraeni Widyaputri

*Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin Bandung,*

Pendahuluan

Pembekuan intravaskuler menyeluruh (disingkat PIM) atau disseminated intravascular coagulation adalah suatu komplikasi yang dapat terjadi pada berbagai penyakit. Jadi bukan suatu penyakit tersendiri.

Pada saat terjadinya PIM di dalam peredaran darah ditemukan faktor-faktor pembekuan darah dalam jumlah besar yang memungkinkan terjadinya proses pembekuan di mana-mana, dengan demikian di daerah kapiler maupun prekapiler terdapat bekuan fibrin dan/atau trombosit. Karena pemakaian faktor-faktor pembekuan tersebut dan trombositopeni maka di pihak lain terjadilah diatesa perdarahan.

Manifestasi PIM dapat akut atau kronik; intensitas gejala-gejala juga bervariasi dari ringan sampai berat. Pada banyak keadaan PIM menyebabkan kerusakan organ yang menetap, tidak jarang berakhir dengan kematian. (1).

Patogenesis

Terhadap setiap kerusakan yang menimpa tubuh, selalu terjadi reaksi tubuh yang bertujuan melindungi tubuh manusia. Salah satu bentuk reaksi tersebut adalah proses pembekuan darah: Pembekuan darah merupakan hasil kerja sama antara trombosit dan faktor-faktor pembekuan darah yang berada dalam sirkulasi: Faktor pembekuan darah terdapat dalam bentuk protein.

Trombosit akan melekatkan diri, mengadakan adesi pada permukaan yang mengalami perubahan; artinya pada permukaan asing. Adesi ini terutama terjadi antara trombosit dengan struktur kolagen dan subendotelial: Di samping ini trombosit juga mampu mengadakan fagositose dengan sebagian dari virus atau gelembung lemak.

Pada saat terjadinya adesi atau fagositose ini trombosit tadi akan melepaskan adenosindifosfat (ADP), zat perangsang khusus untuk terjadinya agregasi trombosit. Selain itu terjadi juga perubahan pada trombosit itu sendiri sehingga pada permukaan trombosit didapatkan membran fosfolipoprotein yang berguna untuk pembekuan. Peristiwa agregasi terjadi dengan sangat cepat, pada umumnya reversibel, kecuali bila di antara trombosit tersebut terdapat trombin:

Faktor-faktor pembekuan dalam sirkulasi darah juga akan diaktifkan bila bersentuhan dengan permukaan jaringan asing atau dapat juga menjadi aktif sebagai hasil kerja tromboplastin jaringan melalui aktivasi faktor VII. Bila kadar faktor-faktor pembekuan dalam darah cukup tinggi maka pro-

tein ini akan diabsorpsi oleh membran trombosit. Protein ini dapat bereaksi dan terjadilah proses koagulasi sehingga terbentuk trombin. Trombin ini menyebabkan agregasi trombosit yang irreversibel dan juga menyebabkan proses proteolisa fibrinogen menjadi fibrin monomer. Fibrin monomer secara spontan mengalami polimerisasi sehingga terbentuk endapan benang-benang fibrin.

Hati akan membersihkan darah dari zat-zat pembekuan darah yang aktif dan sistem retikuloendotelial akan membersihkan fibrin. Tetapi bila kadar trombin dalam darah tinggi maka secara temporer akan menghambat faal sistem retikuloendotelial. Di samping ini sistem fibrinolitik juga menjadi aktif dengan membentuk plasmin, suatu enzim proteolitik yang mencernakan endapan fibrin dan fibrinogen menjadi fibrin degradation products.

Dengan demikian keseimbangan antara proses pembekuan darah, yaitu pembentukan trombin dan fibrin di satu pihak dan proses fibrinolitik di pihak lain akan menentukan gejala klinik apa yang manifes, artinya apakah trombosis atau perdarahan yang menonjol (2):

Keadaan/predisposisi untuk terjadinya PIM

Secara ringkas keadaan tersebut dapat dibagi dalam tiga golongan yaitu (3):

A. *Kehadiran faktor pembekuan aktif dalam jumlah besar dalam sirkulasi*, misalnya pada :

tindakan operasi : paru-paru, prostat, otak, kelenjar gondok, limpa

komplikasi bagian kebidanan : abortus inkomplit, janin mati dalam kandungan, solutio placentae, emboli air ketuban

kerusakan jaringan : shock, anoxia, luka bakar yang luas, emboli lemak

penghancuran sel dalam ruangan intravaskular : gigitan ular, karsinoma prostat, emboli sel ganas, leukemia akut promielositik

septikemia oleh kuman Gram positif

faal sistem retikuloendotelial yang menurun : cirrhosis hepatitis, pemakaian kortikosteroid

B. *Kerusakan sel endotel yang menyeluruh :*

— septikemia oleh kuman Gram negatif yang menghasilkan endotoksin (merupakan penyebab nomor satu dari PIM)

— giant haemangioma

- sesudah tindakan angiografi
- asidosis, shock
- koma hiperosmoler, anoxia dan dehidrasi

C: *Keadaan agregasi trombosit yang menyeluruh :*

- pada penyakit-penyakit yang disebabkan oleh virus, ricketsiosa dan jamur:

Gambaran klinik

Dapat dibedakan dua bentuk yaitu akut dan kronik. Pada PIM yang akut gejala klinik maupun kelainan laboratorium terjadi dalam waktu yang cepat dan penderita tampak sakit berat. Disini angka kematian tinggi, berkisar 54—67% (2): Penderita memperlihatkan berbagai tingkat perdarahan di banyak tempat dan jarang didapatkan trombosis, hanya 8-10%:

Sedangkan bentuk kronik terjadi berbulan-bulan, biasanya penderita tampak sakit sedang. Gejala yang menonjol adalah trombosis walaupun di antaranya masih dapat ditemukan episode perdarahan: Penyakit dasar pada PIM kronik biasanya suatu malignitas atau penyakit jaringan ikat (4)

Dengan demikian gejala klinik PIM dapat dibagi dalam tiga golongan (3) :

1. Gejala dari penyakit dasar
2. Gejala akibat trombosis yang terjadi hampir pada seluruh tubuh: Pada fase awal, gejala yang menonjol adalah shock, gejala cerebral, bendungan paru-paru dan kelainan jantung berupa aritmia, tachycardia atau kelainan EKG: Pada fase selanjutnya terjadi gangguan faal alat-alat tubuh terutama kegagalan ginjal yang bervariasi dari peninggian sedikit kreatinin darah sampai nekrosis tubuler yang irreversible; kegagalan hati, kelainan pada kulit.
3. Gejala diatesa perdarahan
Pemakaian faktor pembekuan dan trombosit saja sudah cukup menyebabkan diatesa perdarahan, ditambah lagi keadaan anoxia pada sistem perpecahan/pencernaan fibrinogen dan fibrin akan mengganggu polimerisasi fibrin sehingga fibrinogen dalam darah tidak dapat berfaal:

Kelainan laboratorium

Telah dicapai kata sepakat bahwa sebagai tes penyaring (screening) adalah (i) waktu protrombin, (ii) jumlah trombosit, dan (iii) kadar fibrinogen: Bila tidak ada gangguan faal hati yang berat dan tidak ada dilusi maka ketiga tes tersebut yang abnormal suatu tanda kehadiran PIM- Bila hanya 2 tes saja yang abnormal maka dibutuhkan tes lain untuk memastikan diagnosa PIM: Tes konfirmasi disini adalah tes yang dapat membuktikan adanya Fibrin Degradation Products (FDP): Tiga buah tes konfirmasi yang baik adalah (4);

- Trombo - Wellco test
- The staphylococcal—clumping test
- The tanned—red cell haemagglutination inhibition test:

Test lain kurang memuaskan, misalnya waktu trombin yang menggambarkan pengaruh FDP, hanya abnormal pada 2/3 penderita PIM; lagi pula tes ini dapat abnormal hanya akibat hipofibrinogenemia. Tes parakoagulasi yang mengukur fibrin monomer, misalnya ethanol test (5), atau protamine test (6) sangat tidak peka, lagi pula tidak dapat dipakai sebagai penuntun kuantitatif.

Di samping tes penyaring dan konfirmasi yang mem-

butuhkan peralatan yang rumit, ada beberapa tes rutin sehari-hari yang dapat menolong untuk segera memikirkan kemungkinan PIM, yaitu (3) :

laju endapan darah yang rendah : disebabkan kadar fibrinogen rendah di samping adanya perpecahan eritrosit sehingga tidak dapat membentuk rouleaux dalam pemeriksaan sediaan hapusan darah tepi ditemukan hasil perpecahan eritrosit ; anisositosis, poikilositosis burr-cells, schistocyt dan sel topi helm juga ditemukan anemia, trombositopenia dan bilirubinemia:

Patologi

Kelainan yang menonjol adalah ditemukannya trombus fibrin, terbanyak di ginjal, sampai 68% dan dapat mengenai 2- 10% glomeruli: Ini disebabkan karena aliran darah ke ginjal sangat tinggi dan kaya akan mikrovaskulatur, sehingga rupanya ginjal bertindak sebagai penyaring utama (7):

Janin menerima banyak darah dari placenta lewat hati sehingga pada bayi yang baru lahir dan menderita PIM trombus akan ditemukan terutama dalam hati (4): Perlu diingat bahwa jumlah trombus tidak ada hubungannya dengan lama dan beratnya PIM maupun gambaran besarnya sistem fibrinolitik:

Biasanya pada PIM yang berakhir dengan kematian kelainan trombosis atau perdarahan terutama ditemukan pada paru-paru, susunan saraf pusat atau traktus intestinalis:

Pengelolaan

Telah disepakati pula bahwa kunci pengelolaan PIM terletak pada pengenalan dan pengobatan terhadap faktor presipitasi: Dalam kepustakaan tidak pernah ditekankan kebutuhan perbaikan sistem koagulasi atau hemostasis (8):

- *Faktor* koagulasi—Seperti telah dikatakan diatas perbaikan faktor koagulasi tidak dibutuhkan: Jadi tidak dianjurkan pemberian bersama-sama dengan heparin:
- *Heparin*—Demikian pula pendapat tentang pemakaian heparin masih kontroversial (9). Heparin baru dipakai pada PIM dengan gejala trombosis yang menonjol: Dari kepustakaan kiranya dapat disimpulkan bahwa (4) :

heparin sudah banyak dipakai pada penderita PIM yang terbukti secara laboratoris: Kecelakaan pemakaian heparin di sini adalah kecil.

takaran rata-rata adalah 300—600 unit/24 jam

pada suatu percobaan klinik pada 43 penderita PIM akut:

- 18 dari 27 penderita (66%) yang mengalami heparinisasi
- 6 dari 16 penderita (37%) yang tidak dilakukan heparinisasi mengalami perbaikan pada tempat-tempat perdarahan

tulisan lain menyatakan bahwa :

- 22 dari 32 (69%) penderita yang di-heparinisasi
- 11 dari 27 (41%) penderita yang tidak diberi heparin dapat lolos dari episode PIM:

Dengan demikian perbaikan pada penderita yang mendapat heparin secara statistik bermakna.

pada penderita neoplasma yang tidak mendapat pengobatan antineoplasma, gejala-gejala sehubungan dengan PIM akan menghilang bila diberi heparin dan segera kembali lagi bila heparin dihentikan.

walaupun demikian terdapat juga laporan yang memberitakan bahwa sesudah heparinisasi yang adekwat untuk kelainan tromboemboli terjadi juga episode PIM: Di sini rupanya menunjukkan bahwa dalam beberapa hal PIM terjadi oleh mekanisme yang resisten terhadap heparinisasi

Dari laporan-laporan kasus di kepustakaan sukar sekali untuk mengetahui dengan pasti apakah perbaikan keadaan penderita tersebut akibat heparin atau pengelolaan penyakit dasar, karena yang terakhir ini selalu diberikan. Di samping ini ditemukan juga PIM yang mengalami perbaikan hanya dengan

pengobatan penyakit dasarnya saja.

Agaknya sudah waktunya untuk mengadakan suatu percobaan klinik yang terarah dan baik untuk mengetahui ada/tidak adanya manfaat heparin pada pengobatan PIM:

- *Pengobatan lain*— Berbagai ragam pengobatan diusulkan antara lain dengan obat anti-trombosit : aspirin, dipyridamol, sulfinpyrazone, fibrinolitik inhibitor dan aktivator. Manfaat pengobatan ini masih diragukan (4).

Sekali lagi perlu ditekankan bahwa kemajuan dalam pengelolaan penderita PIM sangat tergantung pada hasil percobaan klinik yang disusun secara baik di kemudian hari.

KEPUSTAKAAN

1. Erdmann RF: Bleeding due to increased intravascular blood coagulation. *N Engl J Med.* 1965; 273:1370
2. Minna JD, Robboy SJ, Colman RW. Disseminated Intravascular Coagulation in Man: Springfield Ill. C Thomas, 1 st ed., 1974, 207
3. Haanen C: Gedisseineerde intravasale stolling: *Ned T Geneesk:* 1976; 120:38
4. Colman RW, Robboy SJ, Minna JD: Disseminated intravascular coagulation : a reappraisal: *Ann Rev Med:* 1979; 30:359
5. Breen FA, Tullis JL: Ethanol gelation test : a rapid screening test for intravascular coagulation: *Ann Intern Med:* 1968; 69:1197
6. Seainan AJ. The regognition of intravascular clotting: *Arch Intern Med:* 1970; 125:1016
7. Dermann RF. Pathogenesis of bilateraI renal cortical necrosis : its production by ineans of exogenous fibrin: *Arch Pathol.* 1963; 79:615
8. Mersley C: Defibrination syndroine or : : : *Blood:* 1973; 41:599
9. Corrigan JJ, in FJ Ingelfinger , RV Ebert, M Finland & AS Relman : *Controversy in Internal Medicine:* Philadelphia, WB Saunders, vol 2; 1974,623

Jepang Mengekspor Tehnologi Obat ke Amerika.

Yamanouchi Pharmaceutical Co. , Jepang, akan mengeksport teknologi pembuatan obat anti-depresan — YM — 8054 — kepada Warner Lambert Co., Amerika. Obat baru ini akan merupakan obat ke empat yang dieksport oleh perusahaan itu setelah antibiotika Josamisin, antiaritmik Pulsan, dan vasodilator koroner Perdipin.

YM—8054 yang ditemukan oleh laboratorium penelitian Yamanouchi ini struktur kimianya berlainan dengan anti-depresan trisiklik seperti amitriptilin atau imipramin. Karena tidak mempunyai efek antikolinergik, obat ini bila dipakai dalam klinik, diperkirakan tidak akan menyebabkan efek samping seperti mulut kering, konstipasi dan retensi urin. Karena tidak mempunyai efek terhadap sistem kardiovaskuler, obat ini diharapkan sangat berguna bagi pasien berusia lanjut.

Pasaran obat anti-depresan di dunia saat ini diperkirakan berjumlah 150 milyar rupiah, di Amerika sendiri jumlahnya 75 milyar rupiah, sedang di Jepang hanya 8,75 milyar rupiah.

Japan Med Gazette, Oct 20, 1979:

PENGATUR PERTUMBUHAN PEMBULUH DARAH, KANKER, TEMBAGA & IUD.

Tiga ahli biologi Australia telah berhasil mengisolasi zat yang diperkirakan merupakan pengatur (regulator) pertumbuhan pembuluh darah. Zat itu mungkin juga

merupakan faktor pengatur pertumbuhan tumor, terutama kanker.

Tim yang dipimpin oleh Dr. Brian Mc Auslan itu mengidentifikasi zat tsb. sebagai senyawa tembaga dalam bentuk ion (non-metal). Telah diketahui bahwa tumor-tumor melepaskan faktor angiogenik tsb yang merangsang pertumbuhan pembuluh-pembuluh darah baru sehingga memungkinkan tumor tsb. bertambah besar. Bila daya kerja senyawa tembaga tsb. dapat dihambat, mungkin hal ini dapat dipakai dalam pengobatan beberapa jenis kanker, karena kanker tak dapat tumbuh tanpa supply pembuluh darah yang mencukupi.

Mc Auslan mengatakan bahwa penemuan ini juga menimbulkan suatu masalah yang rumit bagi IUD yang dibuat dari tembaga. Suatu tim dari Victoria telah membuktikan bahwa tembaga dari IUD yang dicampur dengan lemak dalam uterus dapat membentuk zat penyebab kanker, melonaldehida.

(ASN 1980 ; 7 : 1)

" INDIAN WRESTLING "

Panco atau Indian wrestling (mengadu kekuatan tangan, siku di atas meja dan tangan bergengaman) banyak digemari remaja-remaja untuk membuktikan kekuatannya di depan khalayak ramai. "Olah raga" ini dapat berbahaya, seperti terbukti dari beberapa kasus fraktura spiral pada humerus yang diakibatkannya.

Hospital Update 1979 ;5:949