

## ***Disseminated Intravascular Coagulation pada Cedera Otak Traumatik***

**Agus Baratha Suyasa\*, Sudadi\*\*, Bambang Suryono\*\***

\*)Departemen Anestesi dan Terapi Intensif Rumah Sakit Kasih Ibu, Denpasar – Bali

\*\*\*)Departemen Anestesi dan Terapi Intensif Rumah Sakit Sardjito – Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

### **Abstrak**

*Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) merupakan konsekuensi yang sering dan penting pada cedera otak traumatik (*Traumatic Brain Injury*/TBI) dan menyebabkan cedera otak sekunder. Walaupun perkembangan proses ini belum dapat dijelaskan secara keseluruhan, namun abnormalitas koagulasi darah adalah bukti yang ditemukan pascatrauma. DIC adalah proses patofisiologi dan bukan merupakan suatu penyakit tersendiri. Gangguan yang terjadi meliputi ketidaktepatan, berlebihan dan aktivasi proses hemostasis yang tidak terkontrol. Karakteristik DIC adalah konsumsi faktor pembekuan darah dan trombosit dalam sirkulasi yang menimbulkan berbagai derajat obstruksi pembuluh darah mikro sehubungan dengan deposisi fibrin. Masalah dan gambaran utama akut DIC adalah perdarahan. Gangguan mekanisme hemostatik sangat penting dalam TBI. Perdarahan mikro sering terjadi di parenkim otak dan status koagulasi normal adalah penting untuk mencegah perkembangannya menjadi hematoma yang lebih besar. Abnormalitas koagulasi tidak hanya hasil dari cedera, tetapi juga menyebabkan cedera sekunder. Gangguan koagulasi dalam TBI sangat kompleks dan dapat disertai dengan koagulopati dan hiperkoagulabilitas. Di temukan bukti bahwa luasnya trauma jaringan otak memiliki peran penting terhadap gangguan koagulasi dibandingkan syok traumatik maupun hipoksia. Adanya koagulopati pada TBI mengindikasikan prognosis yang buruk, sehingga pemeriksaan rutin terhadap status koagulasi harus selalu dilakukan pada semua pasien TBI.

**Kata kunci:** koagulopati, *disseminated intravascular coagulation*, cedera otak traumatik

JNI 2014;3 (3): 199–205

## **Disseminated Intravascular Coagulation on Traumatic Brain Injury**

### **Abstract**

Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) is a frequent and important consequence of traumatic brain injury and may cause secondary brain injury. Although the mechanism of this process cannot be explained as a whole, but abnormalities of blood coagulation after trauma is the evidence. DIC in brain trauma is a pathophysiological process and is not due to a disease in itself. Disturbance includes inaccuracy, excessive and activation of uncontrolled hemostasis process. Characteristic of DIC is the consumption of blood clotting factors and platelets in the circulation that cause various degrees of micro vascular obstruction in conjunction with the deposition of fibrin. The main problem features of acute DIC are bleeding. Impaired hemostatic mechanism plays an important role in traumatic brain injury (TBI). Micro bleeding often occurs in the brain parenchyma and normal coagulation status is important to prevent its development into a larger hematoma. Coagulation abnormality is not the only discouraging factor of injury, but also lead to secondary injury. Coagulation disorders in TBI are very complex and can be accompanied by coagulopathy and hypercoagulability. Found evidence of extent trauma in the brain tissue plays more important role to coagulation disorder than traumatic shock and hypoxia. The presence of coagulopathy in TBI indicates a poor prognosis, so the routine inspection of the coagulation status should always be performed in all patients with TBI.

**Key words:** coagulopathy, disseminated intravascular coagulation, traumatic brain injury

JNI 2014;3 (3): 199–205

## I. Pendahuluan

Abnormalitas pada koagulasi darah cukup sering terjadi pada cedera otak traumatik (traumatic brain injury/TBI). Beberapa penulis meneliti gambaran klinis dan patofisiologi dari fenomena tersebut dan menemukan bahwa abnormalitas koagulasi darah merupakan awal terjadinya *disseminated intravascular coagulation* (DIC). Hubungan ini dapat menjelaskan terjadinya iskemia serebral yang menyertai cedera otak traumatik, yang disebut mikrotrombosis intravaskular. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa DIC merupakan konsekuensi yang sering dan penting pada cedera otak traumatik dan menyebabkan cedera otak sekunder. Walaupun perkembangan proses ini belum dapat dijelaskan secara keseluruhan, namun abnormalitas koagulasi darah adalah bukti yang ditemukan pascatrauma. Abnormalitas hemostasis berhubungan dengan banyak komplikasi pada trauma dan berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas.<sup>1-6</sup>

### *Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)*

DIC adalah proses patofisiologi dan bukan merupakan suatu penyakit tersendiri. Gangguan yang terjadi meliputi ketidaktepatan, berlebihan dan aktivasi proses hemostasis yang tidak terkontrol. Manifestasi klinis DIC berhubungan dengan sumbatan pembuluh darah kecil (microvessel) selama fase obstruksi dan perdarahan karena konsumsi plasma dan komponen seluler pada sistem hemostasis.

Proses DIC kemungkinan karena berlanjutnya stimulus dan atau konsumsi inhibitor alami hemostasis. Pada awalnya DIC muncul dengan kompensasi yang adekuat, namun jika proses berlanjut menjadi berat, maka gejala klinis akan muncul sebagai perdarahan sistemik dan biasanya berkaitan dengan kerusakan organ. Kompensasi sekunder DIC adalah fibrinolisis, dimana pada beberapa kasus justru meningkatkan perdarahan.<sup>7,8</sup>

### *Patofisiologi*

Karakteristik DIC adalah konsumsi faktor pembekuan darah dan trombosit dalam sirkulasi yang menimbulkan berbagai derajat obstruksi pembuluhdarahmikrosehubungan dengandeposisi

fibrin. Pada saat konsumsi faktor pembekuan darah dan trombosit menjadi signifikan, maka gejala utama yang terjadi adalah perdarahan.<sup>7,8</sup>

Beberapa mekanisme yang secara tidak langsung mengaktifkan sistem hemostasis diantaranya:

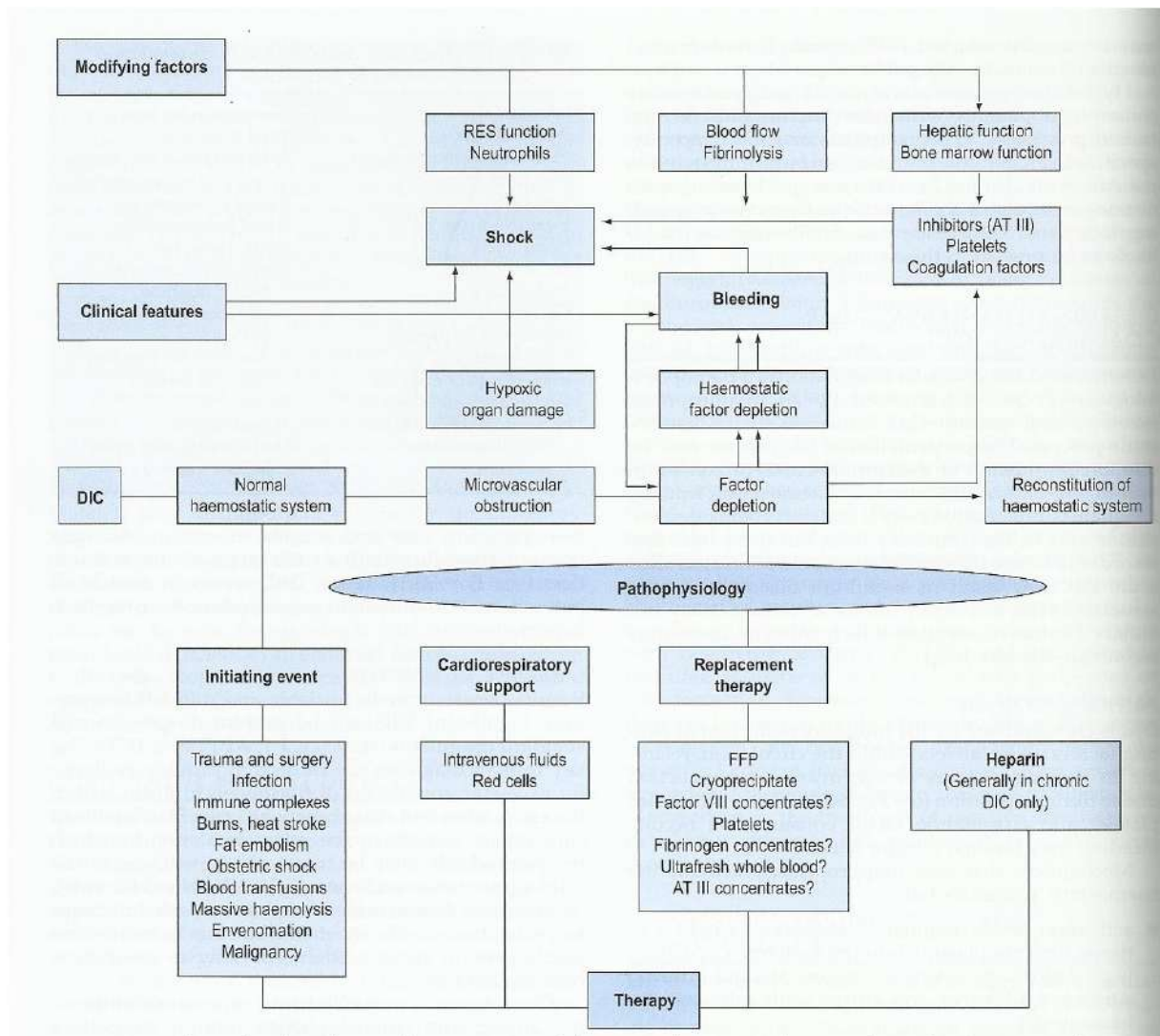
1. Aktivasi jalur koagulasi dengan melepaskan tromboplastin jaringan kedalam sirkulasi sistemik (pada trauma jaringan, operasi, keganasan, dan hemolisis intravaskuler akut).
2. Kerusakan dinding endotel pembuluh darah menyebabkan aktivasi trombosit yang diikuti aktivasi sistem hemostasis, melalui jalur intrinsik; misalnya (sepsis karena pelepasan endotoksin gram negatif, infeksi virus, luka bakar luas, hipertensi, hipoksia dan asidosis).
3. Induksi aktivasi trombosit, contohnya (septikemia, viraemia, kompleks antigen-antibodi dan aktivasi trombosit).

### *Gambaran klinis*

Gambaran klinis DIC bervariasi, dapat berupa trombosis, perdarahan, atau manifestasi campuran pada berbagai sistem organ. Masalah dan gambaran utama akut DIC adalah perdarahan. Manifestasinya dapat sebagai bercak menyeluruh, perdarahan pada tempat trauma seperti (penusukan vena dan luka operasi). DIC juga dapat muncul berkaitan dengan berbagai macam gangguan klinis (tabel 2). Jika DIC muncul pada penderita dengan penyakit berat dan kerusakan organ multipel, maka prognosinya menjadi buruk.<sup>7,8</sup>

### *Gambaran Laboratorium*

DIC yang signifikan ditandai dengan pemeriksaan standar koagulasi (*Prothrombintime/PT*, *Activated partial thromboplastin time/APTT*, dan *Thrombin clotting time/TCT*). Kunci pemeriksaan dalam mendiagnosis adalah menemukan bukti konversi fibrinogen menjadi fibrin yang berlebihan dalam sirkulasi dan kemudian lisis. Gumpalan fibrin-trombosit (*platelet-fibrin clots*) membentuk jaring (*mesh*) pada mikrosirkulasi yang menimbulkan trauma pada sel darah merah yang lewat sehingga menyebabkan fragmentasi dan hemolisis. Pemeriksaan hapusan darah (*blood film*) menunjukkan fragmentasi sel darah merah (*microangiopathic haemolytic anemia*).<sup>7,8</sup>



Gambar 1. Patofisiologi dan Manajemen DIC<sup>7</sup>

Diagnosis DIC biasanya berdasarkan kombinasi gambaran klinis yang sesuai dan gambaran laboratorium sistem hemostasis yang mendukung (tabel 1) Trombosiopenia, hipofibrinogenemia dengan pemanjangan PT, APTT, dan TCT serta peningkatan produk degradasi fibrin (fibrinogen degradation product/FDP dan D-Dimer) merupakan bukti pendukung untuk menegaskan diagnosis. D-Dimer merupakan pemeriksaan spesifik untuk pemecahan fibrin dibandingkan fibrinogenolisis primer. Pemeriksaan yang lebih spesifik adalah peningkatan fibrinopeptide A dan penurunan antitrombin III (ATIII) juga dapat mempertegas diagnosis.<sup>7-9</sup>

## II. DIC pada Cedera Otak Traumatik (TBI)

Pada tahun 1960, Penick dan McLendon melaporkan beberapa kasus abnormalitas koagulasi darah karena berbagai penyebab, diantaranya terdapat kasus neonatus yang mengalami cedera otak traumatik selama persalinan dan mengalami koagulopati yang berat. Beberapa tahun kemudian dilaporkan serial kasus gangguan pembekuan darah pasca cedera otak taumatik dan cedera kepala lainnya. Kejadian abnormalitas pembekuan darah pada cedera otak traumatik bervariasi antara 15–100%.<sup>1</sup> Gangguan mekanisme hemostatik sangat relevan dalam TBI). Perdarahan mikro sering

**Tabel 1. Kondisi yang Berhubungan dengan DIC<sup>7</sup>**

Infeksi	Bakterial sepsis
	Panas karena virus hemoragik
	Protozoa (malaria)
Trauma	Kerusakan jaringan luas
	Cedera kepala
	Emboli Lemak
Keganasan	Karsinoma
	Leukemia (terutama promielositik)
Gangguan Imunologi	Penolakan transplantasi
	Reaksi transfusi-incompatible haemolytic blood
	Reaksi alergi berat
	Reaksi obat
Sirkulasi ekstra korporeal	
Gigitan ular tanpa antidotum	
Gangguan vaskuler	Hemangioma besar
	Aneurisma aorta
Gangguan kehamilan	Aborsi septik
	Plasenta abrupsi/ablatio
	Eklampsia
	Emboli air ketuban
Plasenta previa	
Luka bakar	
Hipertermia	
Penyakit hati dan nekrosis hati akut	

terjadi di parenkim otak dan status koagulasi normal adalah penting untuk mencegah perkembangannya menjadi hematoma yang lebih besar. Abnormalitas koagulasi tidak hanya hasil dari cedera, tetapi juga menyebabkan cedera sekunder. Gangguan koagulasi dalam TBI sangat kompleks dan dapat disertai dengan koagulopati dan hiperkoagulabilitas. Hiperkoagulabilitas adalah meningkatnya kapasitas pembentukan fibrin dalam pembuluh darah. Suatu keadaan hiperkoagulasi dapat digeneralisasikan pada kasus *disseminated intravascular coagulation*

(DIC) atau lokal dengan perkembangan microthrombi dalam daerah kontusio penumbra. DIC ditandai dengan meluasnya aktivasi koagulasi, yang menghasilkan pembentukan fibrin intravaskular dan akhirnya trombotik oklusi pembuluh darah kecil dan sedang.<sup>3,9,10</sup>

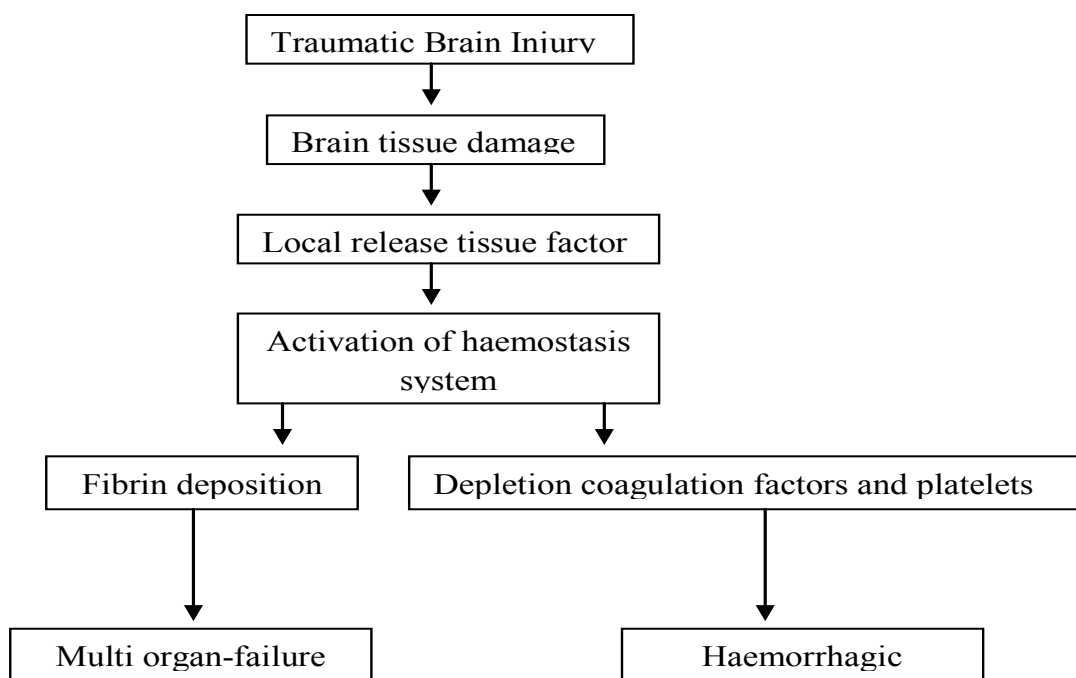
### III. Patogenesis Gangguan Koagulasi pada TBI

Pada individu sehat, koagulasi dan fibrinolisis adalah seimbang untuk mencegah perdarahan yang berlebihan atau trombosis. Pasien dengan TBI berisiko terjadi kelainan koagulasi dan fibrinolisis. Abnormalitas koagulasi berbeda antara pasien dengan cedera otak terisolasi (*isolated brain injury*) dan pasien dengan cedera multipel. Di temukan bukti bahwa luasnya trauma jaringan otak memiliki peran penting terhadap gangguan koagulasi dibandingkan syok traumatik maupun hipoksia. Pada awal tahun tujuh puluhan, pelepasan faktor jaringan (*Tissue factor/TF*), sebelumnya disebut tromboplastin atau trombokinase dari cedera jaringan otak telah dinyatakan sebagai penyebab. Faktor jaringan adalah protein, hadir dalam jaringan subendotelial, trombosit, dan leukosit diperlukan untuk memulai kaskade koagulasi yang akhirnya mengarah ke pembentukan trombin dari zymogen protrombin. TF adalah inisiator fisiologis utama koagulasi dan karena pelepasannya juga dapat mengaktifkan sistem koagulasi yang berlebihan pada pasien dengan trauma kepala.<sup>3,10</sup>

Hal ini menunjukkan bahwa aktivasi ini tergantung pada jumlah TF yang dilepaskan dari kerusakan jaringan otak. Penelitian Gando dan rekan-rekan menunjukkan kadar TF yang lebih tinggi pada pasien dengan cedera kepala dibandingkan pasien yang bukan cedera kepala. Namun ditegaskan kadar plasma antigen terlarut faktor jaringan belum dapat dijelaskan dan apakah kadar ini memiliki arti serta apa fungsinya belum diketahui.<sup>3</sup> Paparan awal TF terhadap faktor VII dan VIIA menghasilkan FVIIa /TF kompleks. Bentuk kompleks ini menghasilkan sejumlah kecil faktor Xa dan faktor IXa. Faktor Xa bersama dengan permukaan membran mengaktifkan sejumlah kecil protrombin menjadi trombin. Generasi kecil trombin akan mengaktifkan

**Tabel 1. Pemeriksaan Laboratorium untuk Diagnosis <sup>7</sup>**

Analisis	Early	Late
Jumlah Platelet	↑	↓↓
Activated partial thromboplastin (APTT)	↑	↑↑
Prothrombin time (PT)	↑	↑
Thrombin clotting time (TCT)	↑	↑
Fibrin degradation time (TCT)	↑	↑↑
Hypofibrinogen	↓	↓↓
Other coagulation factors II, VII, X, VIII	↓	↓↓
Coagulation inhibitors-antithrombin III, protein C	↓	↓↓↓
Blood film	Usually normal in early stages	Fragmented red cells+in subacute or chronic cases
Supplementary and research test-prothrombin fragment 1+2 thrombin-antithrombin complex (TAT-complex), procalcitonin (PCT)	↑	↑
Plasmin-antiplasmin complexes (PAP-complex)		



**Gambar 2. Diagram Skematik TBI dan Koagulopati<sup>10</sup>**

trombosit dan faktor V dan VIII, dimana akan menyediakan permukaan yang sesuai untuk membentuk prothrombinase yang akan membutuhkan lebih banyak generasi trombin untuk konversi fibrinogen menjadi fibrin.<sup>3,9,11</sup> Aktivasi faktor jaringan-dependen dari koagulasi,

yang kemudian dikenal sebagai jalur ekstrinsik, menyebabkan pembentukan thrombus fibrin mikro dan makrovaskular. Mekanisme kontrol, termasuk inhibitor jalur faktor jaringan (TFPI), sistem protein C, dan antitrombin glycosamine glycans aktif untuk melawan pembentukan fibrin

dan melokalisasi pembentukan fibrin ke tempat cedera, tetapi sering tidak cukup setelah terpapar TF yang luas. DIC yang dicetuskan oleh aktivasi TF, menghambat mekanisme antitrombotik melalui pelepasan sitokin dan *upregulation* menyebabkan gangguan jalur antikoagulasi fisiologis. Hal ini dapat menyebabkan nekrosis dan perdarahan di banyak organ, akhirnya menyebabkan kegagalan multi organ (*multiple organ failure/MOF*).<sup>10</sup> Beberapa penelitian telah memastikan hubungan antara abnormalitas koagulasi dengan *outcome* yang buruk. Keterkaitan antara abnormalitas koagulasi dengan perdarahan intraserebral lambat juga telah dibuktikan. Diagnosis dan penanganan koagulopati pada TBI masih menjadi kontroversi, walaupun penanganan awal yang telah diberikan pada fase awal hiperkoagulasi dapat mencegah progresi lesi dan meningkatkan *outcome*.<sup>10</sup>

#### IV. Manajemen Koagulopati pada TBI

Guidelines yang pasti untuk penanganan koagulopati pasca TBI belum ada. Juga belum ada penelitian acak dengan intervensi pemberian *Fresh Frozen Plasma* (FFP), obat antitrombosis atau konsentrat factor koagulasi antitrombosis setelah TBI. Secara umum terapi gangguan koagulasi ditujukan untuk menghilangkan penyebab primernya. Tujuan terapi seharusnya mengatasi koagulasi, melisiskan bekuan yang ada, mengganti faktor koagulasi serta mengembalikan hiperfibrinolisis.<sup>1</sup> FFP dan *trombosit concentrate* (TC) direkomendasikan untuk perdarahan aktif. Satu penelitian bahkan merekomendasikan FFP sebagai cairan resusitasi pada pasien dengan  $GSC \leq 7$ .<sup>12</sup>

Namun banyak yang tidak setuju dengan pendapatnya. Pemberian heparin sebagai antikoagulan yang diikuti dengan penggantian agresif dengan trombosit dan FFP dapat menjadi indikasi terapi pada DIC secara umum.<sup>13</sup> Sebagian besar klinisi yang menangani TBI takut untuk memberikan heparin karena peningkatan resiko perdarahan intrakranial dan sedikit bukti klinis yang mendukung. Berbagai pendekatan telah dilakukan untuk memperbaiki koagulopati pada TBI. Pemberian dini antitrombin III (AT III) pada pasien TBI dapat mengurangi

secara signifikan waktu koagulopati. Obat anti fibrinolitik seperti aprotinin, asam tranexamat dan asam aminokaproat sering digunakan pada operasi jantung. Peran obat antifibrinolitik pada pasien trauma dengan perdarahan yang banyak, belum diketahui secara jelas. Data awal penelitian menunjukkan factor rekombinan VIIa (rF VIIa) mampu memperbaiki koagulopati pada trauma kepala dengan baik dan cepat yang dapat menjadi terapi alternatif. Hal yang menarik adalah terapi dengan rFVIIa dalam waktu empat jam setelah onset perdarahan intrakranial mampu menghambat perkembangan hematoma, menurunkan mortalitas dan meningkatkan *outcome* fungsional dalam waktu 90 hari. Namun demikian rFVIIa harus diberikan secara hati-hati karena resiko tromboemboli.<sup>8,10,12,13</sup>

#### V. Simpulan dan Rekomendasi

Koagulopati sering terjadi pada TBI. Koagulopati lebih berat pada trauma yang berat. Trauma otak yang progresif terjadi lebih sering pada pasien dengan koagulopati. Adanya koagulopati pada TBI mengindikasikan prognosis yang buruk, sehingga pemeriksaan rutin terhadap status koagulasi harus selalu dilakukan pada semua pasien TBI. Secara spesifik status koagulasi yang dimaksud adalah hiperkoagulopati dan DIC. Guidelines terhadap skor DIC yang direkomendasikan adalah D-Dimer atau FDP, jumlah trombosit, *protrombin time* (PTT) dan fibrinogen. Data-data ini memiliki implikasi yang penting dalam penanganan pasien.

#### Daftar Pustaka

1. Stein SC, Smith DH. Coagulopathy in traumatic brain injury. *Neurocritical Care* 2004; 1 (4) : 479 -88.
2. Takahashi H, Urano T, Nagai N, Takada Y, Takada A. Neutrophil elastase may play a key role in developing symptomatic disseminated intravascular coagulation and multiple organ failure in patient with head injury. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*. July 2000; 49 (1): 86–91.

3. Talving P, Benfield R, Hadjizacharia P, Inaba K, Chan LS, Demetriades D. Coagulopathy in severe traumatic brain injury: A Prospective Study. *Journal of Trauma–Injury Infection & Critical Care*. January 2009; 66 (1): 55–62.
4. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, et al. The coagulopathy of trauma: a review mechanism. *Journal of Trauma–Injury Infection & Critical Care*. October 2008; 65 (4) : 748–54.
5. Jacoby RC, Owings JT, Holmes J, Battistella FD, Gosselin RC, Paglieroni TG. Platelet Activation and function after trauma. *Journal of Trauma–Injury Infection & Critical Care*. October 2001; 51 (4): 639–47.
6. Vavilala MS, Dunbar PJ, Rivara FP, Lam AM. Coagulopathy predicts poor outcome following head injury in children less than 16 years of age. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. January 2001; 13 (1): 13–8.
7. Tan CW, Ward CM, Isbister JP. Haemostatic failure. Dalam: Bersten AD, Soni, N, eds. *OH's Intensive Care Manual*, 7th, China: Elsevier 2014, 1003–16.
8. Marcel L, Evert DJ, Tom VDP, Hugo TC. Novel approach to the management of disseminated intravascular coagulation. *Critical Care Medicine*. September 2000; 28(9): 20–4.
9. Nekludov M, Antovic J, Bredbacka S, Blomback M. Coagulation abnormalities associated with severe isolated traumatic brain injury: cerebral arterio-venous differences in coagulation and inflammatory markers. *Journal of Neurotrauma*. January 2007; 24 (1) : 174–80.
10. Harhangi BS, Kompanje EJO, Leebeek FWG, Maas ALR. Review article: coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir* 2008; 150: 165–75.
11. Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patient. *Semin thromb haemost* 2001; 27 (6): 585–92.
12. May AK, Young JS, Butler K, Bassam D, Brondy W. Coagulopathy in severe closed head injury: is empiric therapy warranted. *Am.Surg* 1997; 63(3): 233–36; discussion 236–37.
13. Rubin RN, Colman RW. Disseminated intravascular coagulation. Approach to treatment. *Drugs* 1992; 44(6): 963–71.