

# ***Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, Fibrinogen, dan D-dimer Sebagai Prediktor *Decompensated Disseminated Intravascular Coagulation* pada Sepsis***

Fenny,<sup>1</sup> Nadjwa Zamalek Dalimoenthe,<sup>1</sup> Noormartany,<sup>1</sup> Emmy Pranggono,<sup>2</sup> Nina Susana Dewi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bagian Patologi Klinik, <sup>2</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung

## **Abstrak**

Sepsis adalah respons sistemik terhadap infeksi dan terutama terjadi pada pneumonia. Sepsis dapat menyebabkan komplikasi *disseminated intravascular coagulation* (DIC) yang dibedakan menjadi *compensated* dan *decompensated* DIC. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan apakah nilai *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), kadar fibrinogen, dan D-dimer dapat digunakan sebagai prediktor *decompensated* DIC pada penderita sepsis. Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung mulai September 2008 sampai Juni 2010. Subjek penelitian adalah penderita sepsis yang disebabkan pneumonia. Nilai PT, aPTT, kadar fibrinogen, dan D-dimer semua subjek sepsis dicatat kemudian dilakukan pengamatan sampai subjek dinyatakan mengalami *decompensated* atau *non-decompensated* DIC; selanjutnya dilakukan analisis nilai PT, aPTT, kadar fibrinogen, dan D-dimer pada kelompok *decompensated* dan *non-decompensated* DIC. Penelitian menggunakan rancangan *cohort*. Subjek berjumlah 39 orang (58%) penderita sepsis dengan luaran *decompensated* DIC dan 28 orang (42%) penderita sepsis dengan luaran *non-decompensated* DIC. Dari parameter hemostasis yang diperiksa, didapatkan bahwa nilai PT, aPTT, dan fibrinogen merupakan prediktor *decompensated* DIC pada penderita sepsis dengan risiko relatif (RR) masing-masing 240,500; 7,157; dan 6,421. Simpulan, *prothrombin time*, aPTT, dan fibrinogen merupakan pemeriksaan untuk mengetahui aktivasi koagulasi. Parameter hemostasis yang merupakan prediktor *decompensated* DIC pada penderita sepsis adalah nilai PT dan aPTT yang memendek serta kadar fibrinogen yang meningkat. [MKB. 2011;43(1):49–54].

**Kata kunci:** *Activated partial thromboplastin time*, D-dimer, *disseminated intravascular coagulation*, fibrinogen, *prothrombin time*, sepsis

## **Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time, Fibrinogen, and D-dimer as a Predictor of *Decompensated Disseminated Intravascular Coagulation* in Sepsis**

## **Abstract**

Sepsis is a systemic response to infection especially in pneumonia case. Sepsis can cause complications such as *disseminated intravascular coagulation* (DIC) which can be divided into *compensated* and *decompensated* DIC. The purpose of this study was to assess whether the value of *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), fibrinogen, and D-dimer levels can be used as predictors of *decompensated* DIC in sepsis patients. This study was conducted at the Laboratory of Clinical Pathology Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung since September 2008 to June 2010. Subjects were patients with sepsis caused by pneumonia. PT and aPTT values, fibrinogen, and D-dimer levels was recorded from all sepsis patients then patients were observed until diagnosed *decompensated* or *non-decompensated* DIC, then the value of PT, aPTT, fibrinogen and D-dimer levels in the group of *decompensated* DIC and *non-decompensated* DIC were analysed. This study used *cohort* design. Subjects were 39 sepsis patients (58%) with outcome *decompensated* DIC and 28 sepsis patients (42%) with outcome *non-decompensated* DIC. From the hemostasis parameter test out, it was found that PT, aPTT, and fibrinogen were the predictor of *decompensated* DIC in patients with sepsis with relative risk 240.500, 7.157, and 6.421; respectively. Conclusions, *prothrombin time*, aPTT, fibrinogen are the test to know coagulation activation. Hemostasis parameter to predict *decompensated* DIC in sepsis patients are the shorten PT, aPTT, and the increased fibrinogen. [MKB. 2011;43(1):49–54].

**Key words:** *Activated partial thromboplastin time*, D-dimer, *disseminated intravascular coagulation*, fibrinogen, *prothrombin time*, sepsis

**Korespondensi:** Fenny, dr, Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-Rumah Sakit Hasan Sadikin, jalan Jenderal Sudirman 419 Bandung, *mobile* 08122375945, *e-mail:* fennytanuwijaya\_08@yahoo.com

## Pendahuluan

Sepsis adalah respons sistemik terhadap infeksi yang terutama disebabkan oleh bakteri.<sup>1</sup> Diagnosis sepsis ditegakkan apabila didapatkan adanya infeksi disertai dua atau lebih gejala *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), yaitu demam, leukositosis, takikardia, dan takipnea.<sup>2</sup> Insidensi sepsis di dunia terus meningkat. Insidensi sepsis di Inggris meningkat dari 17,7 per 1.000 penderita pada tahun 1985 menjadi 80,3 per 1.000 penderita pada tahun 1996, sedangkan insidensi sepsis di Amerika Serikat sebanyak 22.992 kasus pada tahun 2000–2002 dengan angka kematian 21,92%. Insidensi sepsis di Jerman sebanyak 75.000 kasus per tahun dengan perkiraan angka kematian sekitar 40.000 penderita sehingga sepsis menduduki urutan ketiga tertinggi penyebab kematian di Jerman. Insidensi sepsis di Australia sebanyak 23,8% dari tiga juta penderita yang dirawat, dengan angka kematian akibat sepsis sekitar 18,4%. Sejumlah faktor yang menyebabkan terjadinya peningkatan insidensi sepsis tersebut adalah bertambahnya kemampuan dalam mendiagnosis sepsis, penggunaan alat-alat yang invasif seperti kateter vena sentral, dan peningkatan kejadian HIV/AIDS.<sup>3,4</sup> Insidensi sepsis di Indonesia khususnya di Jawa Barat belum diketahui dengan jelas. Penelitian Friedland dkk.<sup>5</sup> mendapatkan bahwa kejadian sepsis paling banyak ditemukan pada pneumonia.

Pada sepsis terjadi respons inflamasi yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Respons inflamasi diawali dengan munculnya reseptor pengenalan seperti *toll-like receptors* (TLR) yang terdapat pada permukaan makrofag, neutrofil, epitel, endotel, sel B, dan sel T. *Toll-like receptors* mengenali peptidoglikan atau lipopolisakarida pada bakteri dan akan merangsang sinyal intraselular yang menyebabkan aktivasi protein pengatur *nuclear factor κB* (NFκB) sehingga sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF-α), interleukin (IL)-1, IL-6, IL-12, dan interferon-γ (IFN-γ) akan meningkat.<sup>6,7</sup>

Sitokin proinflamasi akan mengaktifkan proses koagulasi yang dimediasi oleh faktor jaringan, sedangkan respons fibrinolisis belum adekuat, sehingga pada awal sepsis biasanya didapatkan suatu fase hiperkoagulasi. Sitokin proinflamasi selain menyebabkan aktivasi koagulasi yang berlebihan juga menyebabkan penurunan kadar antikoagulan fisiologis dan defek pada proses fibrinolisis, sehingga timbul koagulopati yang terjadi secara meluas disebut sebagai *disseminated intravascular coagulation* (DIC).<sup>8-10</sup>

Secara garis besar DIC dapat dibedakan atas *compensated* atau *non-overt* DIC dan *decompensated* atau *overt* DIC. Pada *compensated*

DIC terjadi fase hiperkoagulasi atau sering pula disebut DIC tahap I. Pada fase ini akan didapatkan hasil laboratorium berupa PT dan aPTT memendek atau normal; kadar fibrinogen, FDP, D-Dimer, dan jumlah trombosit meningkat atau normal. Aktivasi koagulasi melalui jalur ekstrinsik maupun jalur intrinsik akan menyebabkan pembentukan trombin. Penumpukan trombin akan mengaktifasi endotel untuk melepaskan *tissue plasminogen activator* (tPA) yang akan mengubah plasminogen menjadi plasmin. Plasmin akan memecah *cross-linked fibrin* dan menghasilkan D-dimer. Aktivasi endotel untuk melepaskan tPA akan mengawali fase fibrinolisis sekunder atau DIC tahap II. Pada keadaan ini biasanya didapatkan hasil laboratorium berupa peningkatan kadar D-Dimer, sedangkan nilai PT, aPTT, kadar fibrinogen, dan jumlah trombosit akan memberikan hasil normal. Apabila keadaan ini terus berlanjut akan terjadi *decompensated* DIC. Pada *decompensated* DIC terjadi aktivasi koagulasi yang berlebihan disertai dengan peningkatan aktivitas fibrinolisis sehingga didapatkan fase hipokoagulasi atau disebut DIC tahap III, yaitu keadaan yang ditandai dengan trombositopenia, penurunan kadar fibrinogen, serta nilai PT dan aPTT yang memanjang.<sup>9,11,12</sup>

*Decompensated* DIC dapat ditemukan pada sebagian besar penderita sepsis, oleh karena itu diperlukan pemeriksaan laboratorium yang dapat memprediksi kejadian *decompensated* DIC, sehingga dapat dilakukan penanganan yang lebih intensif terhadap penderita sepsis dan kejadian *decompensated* DIC dapat dicegah.<sup>8,9</sup> Pemeriksaan hemostasis konvensional yang rutin dilakukan untuk mengetahui aktivasi koagulasi adalah pemeriksaan PT, aPTT, dan kadar fibrinogen, sedangkan pemeriksaan hemostasis yang rutin dilakukan untuk mengetahui aktivasi fibrinolisis adalah pemeriksaan D-dimer.<sup>13</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan apakah nilai *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), kadar fibrinogen, dan D-dimer dapat digunakan sebagai prediktor *decompensated* DIC pada penderita sepsis.

## Metode

Penelitian dilakukan di Bagian Patologi Klinik dan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin Bandung sejak bulan September 2008 sampai dengan Juni 2010. Subjek penelitian adalah penderita sepsis yang dirawat inap di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin Bandung. Kriteria inklusi adalah penderita yang telah didiagnosis oleh klinisi sebagai sepsis berdasarkan kriteria *American College of Chest Physicians/Society*

of Critical Care Medicine ACCP/SCCM 1991 yang disebabkan *community-acquired pneumonia* atau *nosocomial/hospital-acquired pneumonia* berdasarkan gejala klinis dan gambaran radiologis. Kriteria eksklusi adalah penderita yang menggunakan antikoagulan dalam dua minggu terakhir karena akan mempengaruhi hasil pemeriksaan PT dan aPTT (memanjang palsu).

Bentuk penelitian adalah observasional dengan rancangan penelitian *cohort study*. *Relative risk* (RR) dan 95% *confidence interval* (CI) dihitung untuk mengetahui besarnya risiko terjadi *decompensated* DIC pada kelompok dengan faktor risiko dibandingkan dengan kelompok tanpa faktor risiko, selanjutnya dilakukan analisis regresi logistik berganda yang bertujuan untuk menentukan parameter hemostasis manakah yang merupakan prediktor *decompensated* DIC. Data diolah dengan program SPSS for Windows versi 15.0 dengan kemaknaan hasil uji statistik ditentukan pada nilai  $p \leq 0,05$ .

## Hasil

Subjek penelitian berjumlah 67 orang, terdiri atas 39 orang (58%) penderita sepsis dengan luaran *decompensated* DIC dan 28 orang (42%) penderita sepsis dengan luaran *non-decompensated* DIC. Berdasarkan jenis kelamin, didapatkan bahwa subjek sepsis lebih banyak pada perempuan, baik pada kelompok sepsis dengan luaran *decompensated* maupun *non-decompensated* DIC. Tidak didapatkan perbedaan bermakna jenis kelamin dengan kejadian *decompensated* dan *non-decompensated* DIC pada penderita sepsis ( $p=0,988$ ). Usia rata-rata subjek sepsis dengan luaran *decompensated* DIC adalah 37 tahun, sedangkan luaran *non-decompensated* DIC adalah 42 tahun, tetapi tidak didapatkan perbedaan bermakna usia dengan kejadian *decompensated* dan *non-decompensated* DIC pada penderita sepsis ( $p=0,053$ ).

**Tabel 1 Pemeriksaan PT, aPTT, Kadar Fibrinogen, dan D-Dimer pada Penderita Sepsis dengan Luaran *Decompensated* DIC dan *Non-decompensated* DIC**

Variabel	Nilai	Subjek dengan Luaran		$Z_{m-w}^*)$	Nilai p
		<i>Decomp.</i> DIC	<i>Non-decomp.</i> DIC		
PT (detik)	Median	9,5	11,6	5,231	<0,001
	Rentang	8,7–26,2	9,5–26,4		
aPTT (detik)	Median	26,4	31,9	3,941	<0,001
	Rentang	19,4–45,5	27,9–50,7		
Fibrinogen (mg/dL)	Median	368,1	287,9	3,909	<0,001
	Rentang	187,0–501,2	183,4–458,8		
D-dimer ( $\mu\text{g/mL}$ )	Median	0,5	0,3	3,354	0,001
	Rentang	0,3–3,3	0,2–5,3		

Keterangan: \*) Uji Mann-Whitney-U

**Tabel 2 Perbandingan Variabel PT pada Penderita Sepsis dengan Luaran *Decompensated* DIC dan *Non-decompensated* DIC**

<i>Prothrombine Time</i> (PT)	Subjek dengan Luaran		Total	Nilai p*)	RR**) (95% CI)
	<i>Decomp.</i> DIC	<i>Non-decomp.</i> DIC			
Memendek	34 (100%)	0 (0%)	34 (100%)	<0,001	6,60 (2,94–14,80)
Normal/memanjang	5 (15%)	28 (85%)	33 (100%)		
Total	39 (58%)	28 (42%)	67 (100%)		

Keterangan: \*) *Chi-square test*; \*\*) *Relative risk*

**Tabel 3 Perbandingan Variabel aPTT pada Penderita Sepsis dengan Luaran *Decompensated* DIC dan *Non-decompensated* DIC**

aPTT	Subjek dengan Luaran		Total	Nilai p*)	RR**) (95% CI)
	<i>Decomp.</i> DIC	<i>Non-decomp.</i> DIC			
Memendek	15 (100%)	0 (0%)	15 (100%)	<0,001	2,17 (1,62–2,91)
Normal/memanjang	24 (46%)	28 (54%)	52 (100%)		
Total	39 (58%)	28 (42%)	67 (100%)		

**Tabel 4 Perbandingan Variabel Kadar Fibrinogen pada Penderita Sepsis dengan Luaran *Decompensated* DIC dan *Non-decompensated* DIC**

Kadar Fibrinogen	Subjek dengan Luaran		Total	Nilai p*)	RR**) (95% CI)
	<i>Decomp.</i> DIC	<i>Non-decomp.</i> DIC			
Meningkat	20 (95%)	1 (5%)	21 (100%)	<0,001	2,31 (1,61–3,30)
Normal	19 (41%)	27 (59%)	46 (100%)		
Total	39 (58%)	28 (42%)	67 (100%)		

Pada pemeriksaan PT, aPTT, kadar fibrinogen, dan D-Dimer didapatkan bahwa nilai median PT dan aPTT lebih pendek secara bermakna pada penderita sepsis dengan luaran *decompensated* DIC, serta nilai median kadar fibrinogen dan D-dimer lebih tinggi secara bermakna pada penderita sepsis dengan luaran *decompensated* DIC seperti dapat dilihat pada Tabel 1.

Pada perbandingan variabel PT didapatkan bahwa adanya perbedaan nilai PT yang bermakna antara penderita sepsis dengan luaran *decompensated* DIC dan *non-decompensated* DIC seperti dapat dilihat pada Tabel 2.

Pada perbandingan variabel aPTT didapatkan perbedaan nilai aPTT yang bermakna antara penderita sepsis dengan luaran *decompensated* DIC dan *non-decompensated* DIC seperti dapat dilihat pada Tabel 3.

Pada perbandingan variabel kadar fibrinogen didapatkan perbedaan kadar fibrinogen yang bermakna antara penderita sepsis dengan luaran *decompensated* DIC dan *non-decompensated* DIC seperti dapat dilihat pada Tabel 4.

Pada perbandingan variabel kadar D-dimer didapatkan bahwa adanya perbedaan kadar

D-dimer yang bermakna antara penderita sepsis dengan luaran *decompensated* DIC dan *non-decompensated* DIC seperti dapat dilihat pada Tabel 5.

Pada analisis regresi logistik berganda didapatkan bahwa variabel PT, aPTT, dan kadar fibrinogen dapat dijadikan sebagai prediktor *decompensated* DIC pada penderita sepsis (RR>3) seperti dapat dilihat pada Tabel 6.

## Pembahasan

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna jenis kelamin dan usia dengan kejadian *decompensated* DIC pada penderita sepsis, hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Martin dkk.<sup>14</sup> Hasil penelitian berbeda dikemukakan oleh Berkowitz dan Martin.<sup>15</sup> yang mendapatkan bahwa jenis kelamin mempunyai hubungan dengan aktivasi koagulasi karena subjek perempuan dipengaruhi oleh hormon estrogen yang akan merangsang respons imun, sedangkan laki-laki dipengaruhi oleh hormon testosteron yang bersifat menekan respons imun,

**Tabel 5 Perbandingan Variabel Kadar D-dimer pada Penderita Sepsis dengan Luaran *Decompensated* DIC dan *Non-decompensated* DIC**

Kadar D-dimer	Subjek dengan Luaran		Total	Nilai p*)	RR**) (95% CI)
	<i>Decomp.</i> DIC	<i>Non-decomp.</i> DIC			
Meningkat	24 (80%)	6 (20%)	30 (100%)	0,001	1,97 (1,28–3,03)
Normal	15 (41%)	22 (60%)	37 (100%)		
Total	39 (58%)	28 (42%)	67 (100%)		

**Tabel 6 Hasil Analisis Regresi Logistik Berganda Hubungan antara Berbagai Variabel dan Kejadian *Decompensated* DIC**

Variabel	Koefisien $\beta$	SE	Nilai p	RR (95%CI)
Konstanta	-2,565	0,734		
PT	5,483	1,032	<0,001	240,500 (31,804–1818,640)
Fibrinogen	1,860	1,516	0,193	6,421 (0,329–125,425)
aPTT	1,968	1,551	0,218	7,157 (0,343–149,525)
D-dimer	-0,317	1,301	0,929	0,729 (0,057–9,333)

tetapi hasil penelitian ini masih menimbulkan kontroversi.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa nilai PT dan aPTT memendek pada semua penderita sepsis dengan luaran *decompensated* DIC, hasil ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa pada awal sepsis terjadi aktivasi koagulasi jalur ekstrinsik dan intrinsik sehingga pada fase hiperkoagulasi ini akan didapatkan nilai PT dan aPTT memendek. Aktivasi koagulasi akan menyebabkan pembentukan fibrin secara menyeluruh di dalam pembuluh darah atau DIC. Apabila konsumsi faktor-faktor koagulasi dan trombosit melebihi kemampuan tubuh untuk memproduksinya, maka akan terjadi keadaan yang disebut *decompensated* DIC. Nilai PT dan aPTT normal/memanjang pada penderita sepsis dengan luaran *decompensated* DIC, hal ini dapat disebabkan karena aktivasi koagulasi yang sudah berlangsung cukup lama, sehingga faktor-faktor koagulasi jalur ekstrinsik dan intrinsik sudah menurun yang menyebabkan nilai PT dan aPTT menjadi normal/memanjang. Nilai PT dan aPTT normal/memanjang pada penderita sepsis dengan luaran *non-decompensated* DIC dapat disebabkan karena aktivasi koagulasi terjadi secara lambat. Hal tersebut masih dapat dikompensasi tubuh melalui peningkatan produksi faktor-faktor koagulasi oleh hati.<sup>9-10,16</sup>

Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar fibrinogen meningkat pada hampir semua penderita sepsis dengan luaran *decompensated* DIC, hasil ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa kadar fibrinogen pada awal sepsis dapat meningkat karena sifat fibrinogen sebagai reaktan fase akut. Kadar fibrinogen dapat meningkat pada penderita sepsis dengan luaran *non-decompensated* DIC disebabkan karena fibrinogen sebagai reaktan fase akut dilepaskan pada saat terjadi infeksi dan kadarnya masih tetap meningkat dalam waktu yang cukup lama. Kadar fibrinogen dapat normal pada penderita sepsis dengan luaran *decompensated* DIC disebabkan karena walaupun terjadi peningkatan pemakaian fibrinogen, akan tetapi hal tersebut masih dapat dikompensasi dengan peningkatan pembentukannya.<sup>9,10,16</sup>

Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar D-dimer meningkat pada sebagian besar penderita sepsis dengan luaran *decompensated* DIC, hal ini disebabkan karena pada awal sepsis terjadi aktivasi koagulasi yang akan segera diikuti dengan aktivasi fibrinolisis. Pada proses fibrinolisis, *cross-linked fibrin* akan dipecah oleh plasmin menghasilkan D-dimer sehingga kadar D-dimer dalam sirkulasi meningkat. Kadar D-dimer dapat meningkat pada penderita sepsis dengan luaran *non-decompensated* DIC, hal ini disebabkan karena aktivasi fibrinolisis telah terjadi sehingga

kadar D-dimer dalam sirkulasi meningkat, tetapi perkembangan penyakit penderita tidak sampai berlanjut menjadi *decompensated* DIC. Kadar D-dimer dapat normal pada penderita sepsis dengan luaran *decompensated* DIC, hal ini disebabkan karena aktivasi fibrinolisis masih dapat mengimbangi aktivasi koagulasi.<sup>9,10,16</sup>

Pada analisis regresi logistik berganda didapatkan bahwa parameter hemostasis yang merupakan prediktor *decompensated* DIC (RR>3) adalah nilai PT (RR=240,500), aPTT (RR=7,157), dan kadar fibrinogen (RR=6,421). Hasil ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa pada awal sepsis terjadi aktivasi koagulasi yang dapat diketahui dengan pemeriksaan PT, aPTT, dan fibrinogen. Nilai RR untuk PT lebih tinggi dibandingkan dengan aPTT dan fibrinogen, artinya insidensi *decompensated* DIC pada penderita sepsis yang mempunyai nilai PT memendek lebih tinggi dibandingkan dengan penderita sepsis yang mempunyai nilai aPTT memendek dan kadar fibrinogen meningkat. Hasil ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa faktor jaringan merupakan aktivator koagulasi awal melalui jalur ekstrinsik, aktivator utama dan terpenting dalam patogenesis sepsis. Aktivasi koagulasi jalur ekstrinsik dapat diketahui dengan pemeriksaan PT.<sup>8-10,16</sup> Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Suliarni<sup>17</sup> yang mendapatkan bahwa mekanisme yang terpenting dalam patogenesis DIC pada penderita sepsis adalah aktivasi koagulasi jalur ekstrinsik.

Simpulan, *prothrombin time*, aPTT, dan fibrinogen merupakan pemeriksaan untuk mengetahui aktivasi koagulasi. Parameter hemostasis yang merupakan prediktor *decompensated* DIC pada penderita sepsis adalah nilai PT dan aPTT yang memendek serta kadar fibrinogen yang meningkat.

## Daftar Pustaka

1. Levi M, Marder VJ. Coagulation abnormalities in sepsis. Dalam: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, penyunting. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practise. Edisi ke-5. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. hlm. 1601–11.
2. Maruk PE. Definition of sepsis: not quite time to dump SIRS? Crit Care Med. 2002;30:706–8.
3. Prevalence and Incidence of Sepsis. 2008 (diunduh 24 Januari 2011). Tersedia dari: <http://www.wrongdiagnosis.com>.
4. Lakhey S, Karbi B, Shrestha B, Shakya S, Pandey SB. Sepsis: a private hospital

- experience in Nepal. *J Institute Med.* 2006; 28(1):12–5.
5. Friedland JS, Porter JC, Daryanani S, Bland JM, Screatton NJ, Vesely MJ, dkk. Plasma proinflammatory cytokine concentrations, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) III scores and survival in patients in an ICU. *Crit Care Med.* 1996;24:1775–81.
  6. Frevert CW. The inflammatory response of gram negative pneumonia and its relation to clinical disease. 1999 (diunduh 30 Juni 2009). Tersedia dari: <http://www.sciencemedicine.com>.
  7. Choi G, Schultz MJ, Leve M, Poll T. The relationship between inflammation and the coagulation system. *Swiss Med Wkly.* 2006;136:139–44.
  8. Levi M, Cate HT. Current concept: disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999;341:586–92.
  9. Mammen EF. The haematological manifestations of sepsis. *JAC.* 1998;41 Suppl:A17–24.
  10. Yu M, Jonge ED, Poll TV. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med.* 2000;28:1777–80.
  11. Liaw PC, Esmon CT, Kahn moui K. Patients with severe sepsis vary markedly in their ability to generate activated protein C. *Blood.* 2004;104:3958–64.
  12. Wada H, Gabazza EC, Asakura H, Koike K, Okamoto K, Maruyama I, dkk. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation: diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for overt DIC. *Am J Hematol.* 2003;74:17–22.
  13. Setiabudy RD. Hemostasis dan trombosis. Edisi ke-3. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.
  14. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979–2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546–54.
  15. Berkowitz DM, Martin GS. Sepsis and sex. *Chest.* 2007;132:1725–7.
  16. Toh CH, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. *BMJ.* 2003;327:974–7.
  17. Suliarni. Aktivitas FVII pada sepsis. Medan: USU Digital Library; 2003.