

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

2.1.1. Definisi

Istilah sepsis sendiri sering disama artikan dengan septikemia dan bakterimia. Maka dari itu pada konsensus *American College of Chest Physicians Society* (ACCP) dan *The Society of Critical Care Medicine* (SCCM) tahun 1992 diberikan batasan definisi pada beberapa istilah terkait seperti infeksi yang berarti Fenomena microbial yang ditandai dengan munculnya respon inflamasi terhadap munculnya/invasi mikroorganisme ke dalam jaringan tubuh yang steril. Bakterimia adalah adanya bakteri hidup pada peredaran darah. Sepsis merupakan adanya kecurigaan atau infeksi nyata yang menimbulkan respon sistemik yang dikenal dengan *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS). SIRS ditandai dengan minimal 2 dari gejala berikut:

- Hipertermi atau hipotermi (Suhu rektal $> 38^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$)
- Takikardi (denyut nadi $> 90\text{x/m}$)
- Hiperventilasi (respiratory rate $> 20\text{x/menit}$ atau $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mmHg}$)
- Jumlah leukosit $> 12.000\text{ sel}/\mu\text{L}$ atau $< 4.000\text{ sel}/\mu\text{L}$ atau bentuk imatur dari neutrofil $> 10\%$

Sepsis berat merupakan keadaan sepsis yang disertai dengan disfungsi organ, hipoperfusi atau hipotensi. Gangguan perfusi ini mungkin juga disertai dengan asidosis laktat, oliguria, atau penurunan status mental secara mendadak. Syok sepsis adalah sepsis yang menyebabkan kondisi syok dengan hipotensi walaupun telah dilakukan resusitasi cairan. Bila keadaan syok septik tidak segera ditangani dengan baik maka dapat berlanjut menjadi kondisi klinis yang lebih parah yaitu MODS yang berarti munculnya penurunan fungsi sejumlah organ (ginjal, jantung, kulit, paru-paru) dan proses homeostasis tubuh tidak dapat dipertahankan tanpa adanya intervensi.

2.1.2. Etiologi

Meskipun mayoritas disebabkan karena adanya infeksi bakteri gram negatif, sepsis juga dapat terjadi karena infeksi dari mikroorganisme lain seperti jamur, mikobakterium, riketsia, virus atau protozoa.²³

Kurang lebih 30-60% pasien sepsis dan 60-80% pasien syok sepsis mempunyai hasil kultur darah yang menunjukkan adanya bakteri atau fungus, dan sekitar dua pertiga dari isolat ini adalah bakteri gram negatif. Bakteri gram negatif memiliki endotoksin yaitu Lipopolisakarida yang akan dilepaskan ketika dinding sel bakteri terurai. Dimana endotoksin ini dapat memulai proses terjadinya cascade inflamasi yang kita ketahui dapat merangsang terjadinya sepsis.

Bakteri gram negatif yang paling sering ditemukan pada sepsis diantaranya: *Escherria coli* pada pielonefritis dan infeksi perut, *Klebsiela pneumonia* yang sering

menyebabkan infeksi saluran kencing dan Infeksi saluran pernafasan akut, *Enterobacter*, *Nisseria meningitidis* yang dapat menyebabkan sepsis fulminan pada individu normal atau pasien infeksi kronik berulang, *Haemophilus influenza* yang merupakan kuman yang paling ditakuti pada anak umur 3 bulan sampai 6 tahun, *Pseudomonas aeruginosa* yang hampir selalu didapat karena infeksi nosokomial pada penderita penyakit berat, neutropenia, dan luka bakar.²³

Sedangkan kokus gram positif yang sering menyebabkan sepsis diantaranya: *Stafilokokus aureus*, *Stafilokokus koagulasi positif*, *enterokokus*, *Streptokokus viridan*, *Streptokokus pneumonia*, *Corynebacteri*, dan *listeria monositogenesis*.²³

Penderita yang tergolong berisiko terhadap sepsis adalah pasien dengan jenis kelamin laki-laki, usia lanjut atau neonatus, prematuritas, malnutrisi, imuodefisiensi, kanker, penyakit kronik, trauma, luka bakar, diabetes meitus, prosedur invasif (kateter intravena, intubasi), pemakaian imunosupresi dan transplantasi.

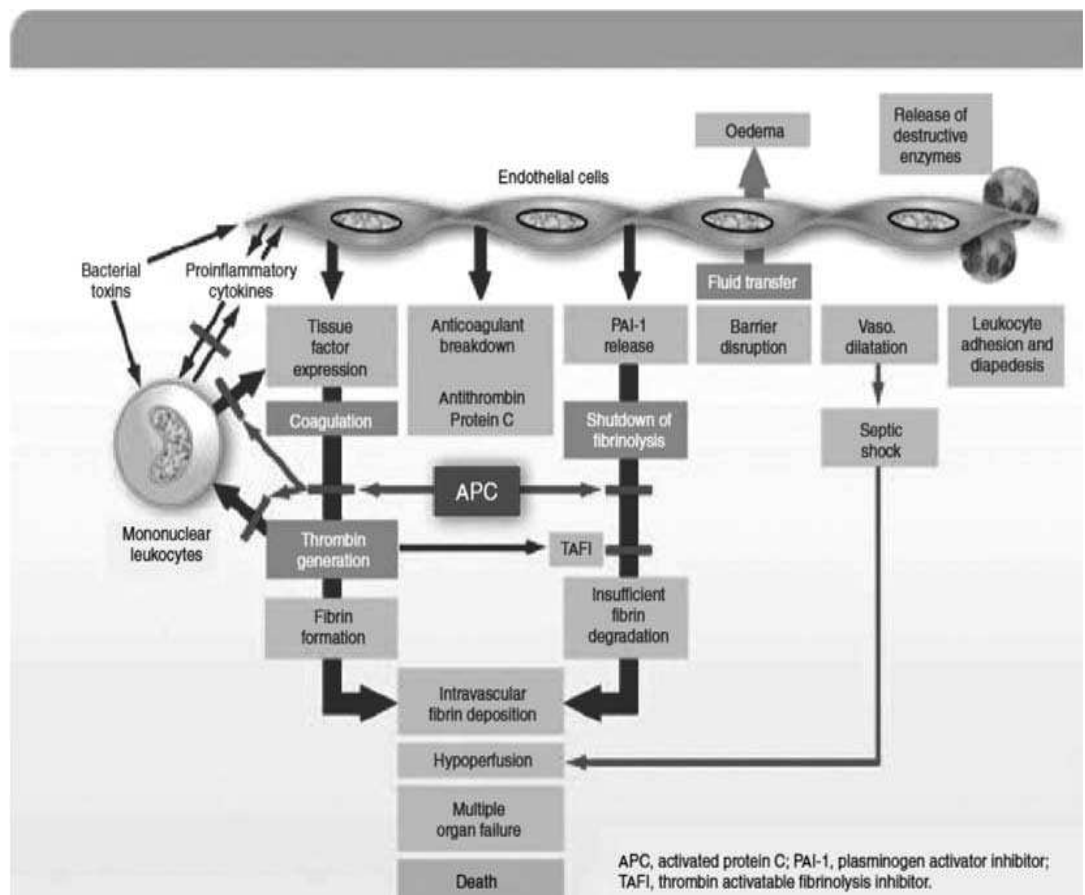
2.1.3. Patofisiologi

Perjalanan terjadinya sepsis merupakan mekanisme yang kompleks, antara mikroorganisme penginfeksi, dan imunitas tubuh manusia sebagai pejamu. Saat ini sepsis tidak hanya dipandang sebagai respon inflamasi yang kacau tetapi juga meliputi ketidakseimbangan proses koagulasi dan fibrinolisis. Hal ini merupakan mekanisme-mekanisme penting dari patofisiologi sepsis yang dikenal dengan kaskade sepsis.

Mikroorganisme penyebab sepsis terutama bakteri gram negatif dapat melepaskan endotoksinnya ke dalam plasma yang kemudian akan berikatan dengan *Lipopolysaccharide binding protein* (LBP). Kompleks yang terbentuk dari ikatan tersebut akan menempel pada reseptor CD14 yang terdapat di permukaan monosit, makrofag, dan neutrofil, sehingga sel-sel tadi menjadi teraktivasi. Makrofag, monosit, atau neutrofil yang teraktivasi inilah yang melepaskan mediator inflamasi atau sitokin proinflamasi seperti TNF α dan IL-1 β , IL-2, IL-6, interferon gamma, *platelet activating factor* (PAF), dimana dalam klinis akan ditandai dengan timbulnya gejala-gejala SIRS. Sitokin proinflamasi ini akan mempengaruhi beberapa organ dan sel seperti di hipotalamus yang kemudian menimbulkan demam, takikardi, dan takipneu. Terjadinya hipotensi dikarenakan mediator inflamasi juga mempengaruhi dinding pembuluh darah dengan menginduksi proses sintesis *Nitric oxide* (NO). Akibat NO yang berlebih ini terjadi vasodilatasi dan kebocoran plasma kapiler, sel-sel yang terkait hipoksia yang bila berlangsung lama dapat terjadi disfungsi organ, biasanya hal ini sering terjadi bila syok septik yang ditangani dengan baik.

Selain respon inflamasi yang sistemik, sepsis juga menimbulkan kekacauan dari sistem koagulasi dan fibrinolisis. Paparan sitokin proinflamasi (TNF- α , IL-1 β , IL-6) juga menyebabkan kerusakan endotel, akibatnya neutrofil dapat migrasi, platelet mudah adhesi ke lokasi jejas. Rusaknya endotel yang berlebihan ini akan mengekspresikan atau mengaktifasi TF, yang kita ketahui dapat menstimulasi cascade koagulasi dari jalur ekstrinsik memproduksi trombin dan fibrin.

Pembentukan trombin selain menginduksi perubahan fibrinogen menjadi fibrin, juga memiliki efek inflamasi pada sel endotel, makrofag, dan monosit sehingga terjadi pelepasan TF, TNF- α yang lebih banyak lagi. Selain itu trombin juga menstimulasi degranulasi sel mast yang kemudian meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan menyebabkan kebocoran kapiler.



Gambar 1. patofisiologi sepsis.¹⁷

Bila sistem koagulasi teraktivasi secara otomatis tubuh juga akan mengaktifasi sistem fibrinolisis untuk menegah terjadinya koagulasi yang berlebihan. Akan tetapi dalam sepsis, TNF- α mempengaruhi sistem antikoagulan alamiah tubuh dengan mengganggu aktivitas dari antitrombin III, protein C, protein S, *Tissue Factor Protein Inhibitor* (TFPI) dan *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1) sehingga bekuan yang terbentuk tidak dapat didegradasi. Akibatnya formasi fibrin akan terus tertimbun di pembuluh darah, membentuk sumbatan yang mengurangi pasokan darah ke sel sehingga terjadi kegagalan organ.

2.1.4 Diagnosis

Gejala klinis sepsis biasanya didahului oleh tanda tanda sepsis non spesifik, seperti demam, menggigil, dan gejala konstitutif seperti lelah, malaise, gelisah, atau kebingungan. Pada kebanyakan kasus, pasien harus mempunyai sumber infeksi yang terbukti atau dicurigai dan diagnosis yang definitif dari sepsis ditegakkan dengan tes laboratorium. Kriteria Diagnostik sepsis menurut *ACCP/SCCM* tahun 2001 dan *International Sepsis Definitions Conference*, tahun 2003 :

- Variabel Umum
 - Suhu badan $> 38^0$ C atau $<36^0$ C
 - Heart Rate >90 ;/menit
 - Takipnea
 - Penurunan status mental
 - Edema atau balance cairan yang positif > 20 ml/kg/24 jam
 - Hiperglikemia > 120 mg/dl pada pasien yang tidak diabetes.

- Variable Inflamasi
 - WBC $> 12.000/\text{mm}^3$ atau $< 4.000/\text{mm}^3$ atau 10% bentuk immature
 - Peningkatan plasma C-reactive protein
 - Peningkatan plasma procalcitonin
- Variabel Hemodinamik
 - Hipotensi arterial (Sistolik $< 90\text{mmHg}$ atau penurunan sistolik $> 40\text{mmHg}$ dari sebelumnya, *Mean arterial pressure* $< 70\text{mmHg}$)
 - Saturasi vena (SvO₂ $> 70\%$)
 - Kardiak Indeks $> 3,5 \text{ L/m/m}^3$
- Variable Perfusi Jaringan
 - Serum laktat $> 1\text{mmol/L}$
 - Penurunan kapiler refil
- Variable Disfungsi Organ
 - Artrial hipoksemia ($\text{PaO}_2 / \text{Fi O}_2 < 300$)
 - Akut oliguria atau urine output $< 0,5 \text{ ml/kg/jam}$
 - Peningkatan creatinin $> 0,5 \text{ mg/dl}$
 - Abnormalitas koagulasi, INR $> 1,5$ atau APTT > 60 detik
 - Ileus
 - Trombositopeni (trombosit $< 100.000\text{mm}^3$)
 - Hiperbilirubinemia (plasma total bilirubin $> 4\text{mg/dl}$)

2.2. Disseminated Intravascular Coagulation

2.2.1 Definisi

Nomenklatur merupakan hal yang penting dalam dunia kedokteran karena untuk memahami patofisiologi suatu penyakit diperlukan definisi yang tepat terhadap penyakit tersebut. *Diseminated intravascular coagulation* (DIC) atau dalam bahasa Indonesia di singkat KID (koagulasi intravaskular diseminata) merupakan suatu sindroma dimana homeostatik normal dalam mempertahankan darah tetap cair berubah menjadi keadaan yang patologik. Aktivasi koagulasi terjadi secara berlebihan sehingga terbentuk sumbatan pada mikrovaskular secara luas, hal ini mempengaruhi suplai darah ke organ, sehingga terjadi kekacauan metabolik dan berkontribusi terjadinya kegagalan organ multipel. Pada saat yang bersamaan itu pula terjadi koagulopati konsumtif sehingga mudah perdarahan hebat.

Sedangkan menurut *Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis* (ISTH), DIC adalah suatu sindroma yang didapat, ditandai oleh aktivasi koagulasi intravaskular dengan hilangnya lokalisaasi yang muncul dari berbagai sebab yang berbeda. Hal ini bisa dimulai dari kerusakan mikrovaskular, dan apabila cukup berat dapat mengakibatkan disfungsi organ.⁶

2.2.2. Klasifikasi

DIC dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu:

1. DIC akut (overt DIC), adalah kondisi dimana pembuluh darah dan darah serta komponennya tidak dapat mengkompensasi atau mengembalikan homeostasis dalam merespon injury. Ditandai dengan abnormalitas dari parameter koagulasi. Akibatnya terjadi trombosis dan/atau perdarahan yang berujung kegagalan organ multipel.
2. DIC kronik (non-overt DIC), adalah kondisi klinik dari kerusakan pembuluh darah yang memperberat sistem koagulasi. Namun respon tubuh masih dapat menjaga agar tidak terjadi pengaktifan lebih lanjut dari sistem hemostasis dan inflamasi.⁶

2.2.3 Etiologi

Sesuai dengan definisi yang berlaku, DIC bukan sebuah penyakit melainkan sindrom atau suatu manifestasi sekunder dari penyakit lain yang mendahuluinya. Penyakit yang sering memicu seperti sepsis bakterial, malignansi, trauma masif atau komplikasi obstetrik. Berbagai keadaan patologis lainnya yang memiliki risiko untuk menimbulkan sindroma DIC baik yang akut maupun kronik diantaranya:

Tabel 2. Penyebab DIC akut⁷

Infeksi

- Bakterial (gram-negatif pada Sepsis, infeksi gram positif, rickettsia)
- Virus (HIV, cytomegalovirus, varicella-zoster virus, hepatitis virus)
- Fungi (histoplasma)
- Parasit (malaria)

Maligna

- Hematologi (*acute myelocytic leukemia*)
- Metastasis (musin-sekresi adenokarsinoma)

Komplikasi obstetrik

- Terlepasnya jaringan plasenta
- Emboli cairan amnion
- Eklamsi

Trauma

- Luka bakar
- Kecelakaan kendaraan bermotor
- Keracunan ular berbisa

Transfusi

- Reaksi hemolitik
-

Tabel 3. Penyebab DIC kronik⁷

Malignansi

- Tumor solid
- Leukimia

Obstetrik

- Retained dead fetus syndrome
- Retained products of conception

Hematologi

- Myeloproliferative syndrome

Vaskular

- Rheumatoid arthritis
- Raynaud disease

Cardiovascular

- Infark miokard

Inflamasi

- Kolitis ulseratif
- Crohn disease
- Sarcoidosis

DIC lokal

- Aneurisma aorta
 - Hemangioma yang besar (Kasabach-Merritt syndrome)
 - Penolakan transplantasi ginjal
-

DIC dapat terjadi pada semua usia dan semua ras, dan belum ada penelitian yang menyatakan adanya kecenderungan pada jenis kelamin tertentu.⁷ Namun, diperkirakan ada predisposisi genetik seperti kelainan warisan homozigot protein C atau protein S yang dapat menimbulkan purpura fulminans neonatal, Defisiensi protein C dan S heterozigot juga bisa menjadi calon faktor risiko DIC . Namun relatif masih sedikit studi yang membahas masalah ini dengan mayoritas hanya laporan kasus saja, tidak ada studi terkontrol mengenai hal ini.²²

2.2.4. Patofisiologi

Pemahaman akan patogenesis DIC tentunya penting untuk diagnostik dan penatalaksanaannya. Dalam pembuluh darah, darah mengalir dalam bentuk cair, tidak terjadi pembekuan maupun perdarahan. Kondisi normal ini dipertahankan oleh fungsi hemostasis melalui komponen utamanya yakni: sistem vaskuler (meliputi sel endotel dan faktor koagulasi plasma), trombosit, dan fibrinolisis. Proses hemostasis sendiri terdiri dari 3 fase yaitu hemostasis primer yang dimulai sejak vasokonstriksi sebagai kompensasi terhadap kerusakan dinding pembuluh darah hingga trombosit beragregasi membentuk sumbatan di daerah luka, fase hemostasis sekunder meliputi proses koagulasi yang menghasilkan benang-benang fibrin untuk memperkuat sumbat trombosit pada daerah sekitar luka, dan fase fibrinolisis sebagai fase terakhir untuk melisiskan bekuan fibrin tadi dan menjaga keutuhan pembuluh darah. Masalah-masalah dalam penyakit perdarahan timbul apabila terdapat gangguan pada keseimbangan sistem hemostasis ini. Secara garis besar patogenesis DIC meliputi disregulasi berbagai mekanisme homeostatik secara serentak meliputi⁶:

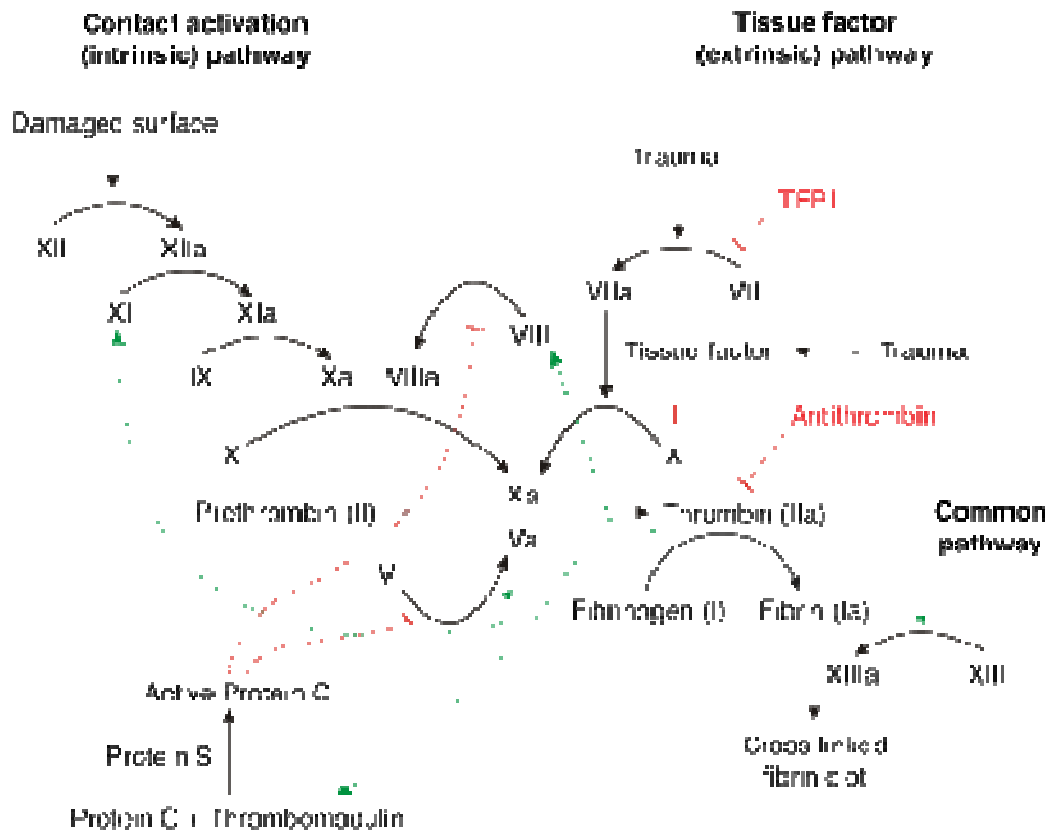
2.2.4.1. Pengaktifan sistem koagulasi berlebihan

Perubahan bentuk darah dari cair menjadi gel melalui pengaktifan faktor-faktor koagulasi yang berurutan disebut dengan proses koagulasi. Sistem koagulasi ini dapat diaktifkan melalui dua jalur yaitu jalur intrinsik dan ekstrinsik. Namun, aktivasi koagulasi dari jalur ekstrinsik memiliki peran yang lebih penting dalam mekanisme patogenesis terjadinya DIC.

Aktivasi koagulasi akan dimulai melalui jalur ekstrinsik, yang kemudian akan diperkuat dari jalur intrinsik. Pembekuan melalui jalur ekstrinsik diawali oleh sel yang rusak mengekspresikan atau mengaktifkan *Tissue Factor* (TF). TF merupakan protein transmembran yang biasanya terdapat pada permukaan endotel/makrofag/ monosit dan sel ganas. Tissue Factor ini menginisiasi pembekuan karena TF merupakan reseptor untuk faktor VII, membentuk kompleks TF-FVIIa. Kemudian kompleks TF-FVIIa mengaktifkan faktor X menjadi faktor Xa dan faktor IX menjadi IXa. Faktor Xa bersama faktor Va (bentuk aktif dari faktor V) menyebabkan katalisasi dari protombin menjadi trombin. Trombin yang telah terbentuk akan mengaktifkan fibrinogen (protein yang larut) menjadi fibrin (protein yang tidak larut). Disamping itu trombin dalam jumlah besar dapat meningkatkan aktivasi trombosit dan mengakibatkan trombositopenia. Selanjutnya trombin terikat pada antitrombin dan trombodulin dan protein ini segera dikonsumsi.^{6,7}

Bila terjadi paparan TF yang luas tentunya akan mengakibatkan aktivasi sistem koagulasi yang luas pula. Maka timbulah deposisi fibrin dalam pembuluh

darah yang menyebabkan trombus mikrovaskular di berbagai tempat dan bila semakin parah dapat mengarah pada kegagalan fungsi organ.



Gambar 2. Kasade koagulasi.¹⁶

2.2.4.2. Hambatan sistem inhibitor koagulasi

Setelah fibrin terbentuk selanjutnya antikoagulan akan berperan untuk membatasi pembentukan trombus pada pembuluh darah. Normalnya tubuh memiliki beberapa antikoagulan alamiah seperti antitrombin III yang akan menginaktivasi

trombin, faktor VIIa, XIIa, Xia, Xa, IXa. Dan protein C yang bekerja dengan bantuan protein S, sebagai kofaktor, agar faktor VIII dan V tidak teraktifasi. Namun pada DIC kadar antitrombin III di plasma terdeteksi menurun, demikian pula dengan protein C. Kadar yang rendah ini diduga berperan sebagai biang keladi DIC hingga mencapai gagal organ dan berhubungan dengan peningkatan mortalitas terutama pada pasien dengan sepsis.

Penurunan kadar antitrombin III ini disebabkan karena beberapa hal seperti: konsumsinya yang terus menerus, untuk menyeimbangkan aktivasi koagulasi yang berlebihan, hingga melebihi kemampuan produksinya sendiri. Adanya enzim elastase yang diproduksi oleh neutrofil aktif untuk mendegradasi antitrombin serta adanya gangguan sintesis antitrombin akibat gagal hati yang biasanya terjadi pada pasien sepsis. Sedangkan penurunan protein C yang terjadi karena sitokin proinflamasi mengakibatkan penurunan regulasi endotel dalam sintesis kofaktor trombomodulin dan reseptor protein C sehingga protein C tidak dapat diaktivasi menjadi *activated protein C* (APC), gangguan hati, perembesan vaskular, dan penggunaan yang berlebihan pula.⁸

2.2.4.3. Hambatan fibrinolisis

Fibrinolisis adalah proses pemecahan benang-benang fibrin agar bekuan darah dapat kembali cair seperti semula. Proses ini melibatkan aktivasi plasmin dari plasminogen. Pada DIC umumnya sel-sel endotel menghasilkan *Plasminogen*

Activator Inhibitor tipe 1 (PAI-1). PAI-1 menghambat pembentukan plasmin dari plasminogen akibatnya fibrin yang terbentuk semakin menumpuk di intravaskuler karena tidak dapat dipecah menjadi *fibrin degradation product* (FDP). Kondisi ini memberikan kontribusi terjadinya suatu status prokoagulan dan hipoperfusi organ⁶. Pada beberapa kasus DIC yang jarang seperti DIC akibat *acute myeloid leukemia* (AML) atau beberapa tipe adenokarsinoma, akan terjadi hiperfibrinolisis, meskipun trombosis masih ditemukan dimana-mana serta perdarahan tetap berlangsung.

2.2.5. Diagnosis

Diagnosis DIC ditegakkan berdasarkan gambaran klinik dan temuan laboratoriumnya. Berdasar patogenesisnya gambaran klinik DIC dapat terjadi trombosis, perdarahan, atau keduanya sekaligus sesuai dengan etiologi yang mendasarinya. Namun, sebagian besar ditandai dengan timbulnya tromboemboli. Biasanya gejala yang timbul baru bisa dilihat apabila telah mengalami disfungsi organ, seperti ARDS (*acute respiratory distress syndrome*), gagal ginjal akut, disfungsi serebral, gagal hati, dan lain-lain. Hanya pada DIC tertentu dapat diikuti pula gejala perdarahan, yang bisa dilihat dalam bentuk ekimosis, petekie, purpura, atau oozing (merembes) dari permukaan mukokutan.⁶ Gambaran klinis pupura fulminan merupakan bentuk koagulopati yang sering diakibatkan karena sepsis, biasanya terdiri dari lesi kulit yang mengalami nekrosis dan ganggren jari.

Tidak ada pemeriksaan laboratorium tunggal yang spesifik dan sensitif untuk menegakkan DIC, disamping harus ada kondisi klinik yang berhubungan dengan DIC, seperti sepsis, malignansi, trauma, luka bakar dan lain-lain, ISTH mengajukan model sistem skor diagnostik dari tes koagulasi yang dilakukan secara luas. Tes tersebut meliputi: *prothrombin time* (PT) atau *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT), hitung trombosit, kadar fibrinogen, dan kadar FDP atau D-dimer.

Tabel 4. sistem skor untuk diagnosis overt DIC⁶

Hasil pemeriksaan tes koagulasi	skor (0,1 atau 2)	
Hitung trombosit	>100.000/ μ L	= 0
	50.000 – 100.000/ μ L	= 1
	<50.000	=2
D-dimer	tidak ada kenaikan	=0
	Kenaikan sedang (500-1000)	= 1
	Kenaikan berat (>1000)	=2
Pemanjangan waktu protrombin (dalam detik diatas batas normal)	<3 detik	= 0
	3-6 detik	= 1
	>6 detik	= 2
Kadar fibrinogen	>1.0g/L	= 0
	<1.0g/L	= 1
Skor		

Bila didapatkan skor ≥ 5 dan dianjurkan menilai skor setiap hari. Jika ≤ 5 maka diduga non-overt DIC, skor harus diulang dalam waktu 1-2 hari. Pada sistem skor yang curiga non-overt DIC perlu ditambah pemeriksaan koagulasi spesifik seperti kompleks trombin-antitrombin (TATc), protein C, antitrombin.

2.3 Mortalitas

Mortalitas adalah ukuran jumlah kematian pada suatu populasi, skala besar suatu populasi, per dikali satuan. WHO mendefinisikan kematian sebagai keadaan hilangnya semua tanda-tanda kehidupan secara permanen yang dapat terjadi setiap saat setelah kelahiran hidup.

Pada sepsis penyebab kematian biasanya dikarenakan kegagalan organ yang multipel.⁹ Kegagalan organ ini bermula dari kerusakan atau kematian sekelompok sel yang terjadi bisa dikarenakan nekrosis (iskemi), apoptosis, dan kerusakan jaringan dimediasi oleh leukosit. Nekrosis terjadi karena sitokin proinflamasi memproduksi vasodilator endogen yang mengganggu perfusi sehingga terjadi hipoksia sel, meningkatnya sejumlah sitokin proinflamasi, NO, LPS, glukokortikoid serta rendahnya perfusi jaringan diketahui dapat meningkatkan apoptosis sel endotel dan parenkim. Pada awalnya akan terjadi kelainan dari fungsi sistem respirasi dan

kardiovaskular, sehingga hemodinamik terganggu yang kemudian akan diikuti disfungsi hepar, renal, gastrointestinal, dan sistem saraf pusat.¹⁰

DIC dapat dijadikan faktor yang berhubungan kuat terhadap patogenesis terjadinya kegagalan organ multipel pada pasien syok sepsis.¹¹ Berdasar temuan autopsi didapatkan adanya perdarahan difus, nekrosis jaringan, mikrotrombus di pembuluh darah kecil, trombus pada pembuluh darah sedang dan besar.¹² Terbentuknya trombus intravaskular dari deposisi fibrin akan bermanifestasi timbul iskemi dan nekrosis, hal inilah yang memicu berkembangannya disfungsi organ.¹³

Disamping mikrovaskular trombosis dan MODs, DIC juga dapat menyebabkan trombositopenia yang terjadi terus menerus. Pada umumnya hal ini ditandai dengan pemanjangan lama waktu koagulasi, yang akan berisiko terjadi perdarahan yang terlampau banyak dan meningkatkan risiko kematian. Pada penelitian analisa multivariat, tanpa memperhatikan penyebabnya, trombositopenia merupakan prediktor utama kematian di ICU.^{14,15}