
Pemberian Antitrombin III pada Anak dengan Keadaan Sepsis

Evidence base case report

Marissa Tania Stephanie Pudjiadi, Rismala Dewi

Divisi Pediatri Gawat Darurat Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RS Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Keadaan sepsis yang berat akan memacu keluarnya sitokin yang mengaktifasi jalur koagulasi sistemik sehingga berakhir pada proses *disseminated intravascular coagulation* (KID). Pada kasus ini, Antitrombin III (AT III) diberikan pada seorang anak perempuan berusia 14 tahun dengan diagnosis kerja anemia aplastik dan sepsis berat. Kadar AT III pada pasien sepsis akan menurun sampai 60% dan akan tetap rendah selama proses sepsis masih berlangsung. Suplementasi dari luar akan meningkatkan kadar AT III sesuai target yang diharapkan. Waktu pemberian AT III yang tepat adalah pada saat pasien sepsis mengalami *non-overt* KID atau pada saat pasien mengalami sepsis yang tergolong pada stratum II (berisiko tinggi terhadap kematian). Dari data yang ada pemberian AT III dosis rendah memberikan perbaikan yang lebih nyata dibandingkan dosis tinggi, namun dosis AT III sebaiknya dihitung secara individual berdasarkan kadar AT III aktual dan berat badan pasien. Mengenai efek perdarahan pada penggunaan AT III dengan heparin sampai saat ini masih kontroversial. **Sari Pediatri** 2011;12(6):373-80.

Kata kunci: Antitrombin III, sepsis, KID

Antitrombin III merupakan suatu preparat anti-koagulan yang alamiah dan memiliki sifat anti-inflamasi. Kadar AT III dalam darah meturun 20%-40% pada pasien sakit berat dan penurunannya berkorelasi dengan derajat penyakit. Peningkatan kadar AT III hingga normal diharapkan berdampak positif bagi pasien.¹

Keadaan sepsis merupakan bentuk stress fisik yang sangat berat yang dapat mengakibatkan sekresi dari sitokin pro- dan anti-inflamasi serta mobilisasi dari leukosit dan aktivasi proses pembekuan. Trombin akan mengaktifkan fibrinogen menjadi fibrin. Pada inflamasi yang berlanjut, mediator inflamasi dan pembentukan mikrotrombi, akibat aktifasi sistim pembekuan, dapat mengakibatkan kegagalan organ multipel.² Di samping sifat antikoagulan, AT III juga memiliki efek anti-inflamasi yang diharapkan berguna pada keadaan sepsis. Interaksi preparat AT III dengan heparin yang merupakan terapi standar pada *koagulasi intravaskular diseminata* (KID) perlu diperhatikan,

Alamat korespondensi:

Dr. Rismala Dewi, Sp.A. Subbagian Pediatri Gawat Darurat Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM. Jl. Salemba No. 6, Jakarta 10430. Telp. 021-3914125. Fax. 021-390 7743.

karena adanya heparin akan meningkatkan aktivitas AT III.¹

Kasus

Seorang anak perempuan, usia 14 tahun, datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) tanggal 28 Agustus 2010 dengan keluhan utama buang air kecil merah sejak empat jam sebelumnya. Pasien merupakan pasien Poliklinik Hematologi anak RSCM dengan diagnosis anemia aplastik hiposeluler berdasarkan hasil BMP empat bulan sebelum masuk rumah sakit. Sejak saat itu pasien berobat teratur ke Poliklinik Hematologi anak RSCM dan menjalani perawatan berulang di bangsal Ilmu Kesehatan Anak RSCM karena perdarahan.

Satu hari sebelum dirawat pasien mengalami nyeri kepala progresif sepulang berobat di rumah sakit. Riwayat trauma sebelumnya disangkal. Tidak didapatkan kejang, kelumpuhan, maupun demam. Pasien terlihat pucat namun tidak didapatkan perdarahan di tempat lain. Data laboratorium saat itu menunjukkan kadar Hb 7,4 g/dl, leukosit 2.600/ μ l, dan trombosit 11.000/ μ l. Empat hari sebelum masuk rumah sakit, buang air kecil berwarna merah dan nyeri kepala semakin hebat. Pasien kemudian dibawa ke IGD RSCM.

Pasien merupakan anak ke-4 dari 5 bersaudara dan merupakan anak kembar (monozygot). Tidak didapatkan adanya penyakit yang sama dalam keluarga. Riwayat kehamilan, persalinan, tumbuh kembang, dan imunisasi dasar pasien normal sesuai usia. Imunisasi dasar lengkap. Jumlah dan kualitas asupan nutrisi sebelum sakit kesan normal. Riwayat tempat tinggal, obat-obatan yang dimakan sebelumnya, kontak dengan bahan-bahan kimia tidak ada yang diduga sebagai penyebab anemia aplastik.

Saat datang ke IGD RSCM pasien mengeluh nyeri kepala hebat dan mual, tanpa demam maupun kejang. Pada pemeriksaan susunan saraf pusat tampak pasien gelisah dengan (Skala koma Glassglow) GCS 14 ($E_4M_6V_4$). Pemeriksaan mata tampak pupil bulat isokor dengan diameter 3mm/3mm, refleks cahaya langsung dan tidak langsung reaktif, *dolls eye movement* positif pada kedua mata. Pada pasien tidak ditemukan adanya parese. Refleks fisiologis positif normal pada keempat ekstremitas, tidak didapatkan refleks patologis maupun klonus. Status respiratorius, pasien bernapas spontan dengan frekuensi 32x/menit, teratur, kedalaman

cukup, tanpa distress pernafasan. Pada pemeriksaan paru terdengar bunyi napas vesikuler, tidak terdengar ronki maupun mengi, dan saturasi oksigen 100% tanpa pemberian oksigen. Frekuensi nadi pasien 110x/menit, teratur, isi cukup, dan tekanan darah 110/70mmHg. Bunyi jantung I dan II normal, terdengar murmur ejeksi sistolik *grade* II/6, terdengar sama keras pada seluruh jantung, tidak berkurang dengan perubahan posisi, tidak terdengar adanya irama derap. Akral teraba hangat, *capillary refill time* kurang dari 3 detik. Diuresis 1,6 ml/kg/jam tanpa obat-obatan penunjang kardiovaskular. Pasien mengalami perdarahan saluran cerna (melen). Abdomen datar, lemas, dan bising usus normal, hepar dan lien tidak teraba. Tidak ditemukan edema, maupun ikterik. Analisis gas darah, elektrolit, albumin, kadar gula darah, fungsi hati, dan fungsi ginjal dalam batas normal. Pasien tidak memperlihatkan infeksi namun pasien berada dalam keadaan neutropenia. Pasien tampak pucat dengan perdarahan saluran cerna, perdarahan saluran kemih, dan perdarahan intraserebral (berdasarkan hasil *CT scan* kepala). Pada saat masuk RSCM dijumpai kadar hemoglobin 4,9 g/dl, leukosit 3.800/ μ l, dan trombosit 1.000/ μ l. Status koagulasi lainnya dalam batas normal. Didapatkan berat badan pasien 44 kg (P_{50} CDC 2000), tinggi badan 155 cm (P_{50} CDC 2000), berat badan menurut umur 92%, tinggi badan menurut umur 97%, berat badan menurut tinggi badan 94% yang secara klinis dan antropometris sesuai dengan gizi baik.

Diagnosis kerja saat masuk RSCM, anemia aplastik hiposelular dengan perdarahan intraserebral, saluran cerna, dan saluran kemih. Pasien dirawat di ICU anak dan diberikan transfusi sel darah merah dan trombosit. Pada perawatan hari ketiga pasien mengalami sepsis dan perdarahan intraabdominal ekstralumen. Transfusi dilanjutkan secara agresif, dilakukan *septic work up*, dan diberikan *granulosis colony stimulation factor*. Kadar prokalsitonin 40,14 ng/dL dan hasil biakan darah menunjukkan *Serratia marcescens*. Antibiotik disesuaikan dengan resistensi antibiotik. Nilai PT, aPTT, dan kadar fibrinogen normal dengan peningkatan kadar d-Dimer 700 μ g/L (normal: 0-300 μ g/L).

Pada hari perawatan ke sebelas, perdarahan dan sepsis masih berlangsung disertai KID. Pengukuran kadar AT III menunjukkan penurunan 50% (normal 80-120%) dan peningkatan kadar d-Dimer 2.900 μ g/L. Preparat AT III diberikan pada pasien dengan dosis 60 IU/kg/hari, direncanakan selama lima hari

berturut-turut, namun pada hari perawatan kedua belas keadaan klinis pasien memburuk. Preparat AT III hanya berhasil diberikan satu kali dan pasien tidak mendapatkan preparat heparin. Melihat kondisi pasien, orang tua meminta untuk tidak dilakukan resusitasi pada pasien, sehingga akhirnya pasien dinyatakan meninggal di hadapan perawat dan keluarga.

Masalah klinis

Sepsis merupakan masalah serius di rumah sakit yang menyumbang angka mortalitas tinggi. Sepsis berat dapat menyebabkan KID, yang berakhir pada kegagalan multi organ, dan kematian. Pemikiran untuk memutus rantai KID dengan pemberian AT III sudah dimulai sejak tahun 1990, namun sampai saat ini masih menjadi perdebatan. Oleh karena itu, diajukan pertanyaan klinis sebagai berikut "Apakah pemberian preparat AT III pada anak yang menderita sepsis berat menyebabkan prognosis yang lebih baik bila dibandingkan dengan plasebo?".

Metode penelusuran

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah klinis tersebut adalah dengan menelusuri pustaka secara online dengan menggunakan instrumen pencari Pubmed, Highwire, Google, dan Yahoo. Kata kunci yang digunakan adalah *sepsis*, *antithrombin III*, *heparin*, *disseminated intravascular coagulation*, dan *mortality*. Dalam jangka waktu 20 tahun terakhir diperoleh 74

artikel. Setelah dilakukan penelaahan lebih lanjut terhadap judul dan abstrak didapatkan 12 artikel yang dianggap relevan dengan masalah, terdiri dari tiga meta-analisis, delapan *randomized controlled trial* (RCT), dan satu makalah *review*. Sisanya dieksklusi karena tidak melakukan perbandingan yang sama dan ketidakjelasan metodologi. Levels of evidence ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-based Medicine of evidence*.³

Hasil penelusuran

Terdapat tiga studi meta-analisis yang membandingkan antara pemberian preparat AT III dan plasebo pada pasien sepsis (Tabel 1).

Meta-analisis dari Eisele dkk⁴ melibatkan tiga RCT yang meneliti tingkat mortalitas pada pasien sepsis yang diberikan preparat AT III dibandingkan plasebo (*level of evidence 1a*). Ketiga RCT ini tidak mencari ada tidaknya peningkatan risiko perdarahan pada intervensi tersebut. Pada ketiga RCT, ini pemberian AT III tidak dilakukan bersamaan dengan penggunaan heparin. Hasil meta-analisis tersebut menyatakan bahwa pemberian preparat AT III akan menurunkan tingkat mortalitas 22,9% pada hari ke-30 pasca pemberian intervensi. Ketiga uji klinis menggunakan dosis AT III yang berbeda-beda. Dua uji klinis menggunakan dosis AT III yang rendah, yaitu uji klinis Eisele⁴ dan uji klinis Schuster⁴ sedangkan uji klinis lainnya, yaitu studi Fourrier dkk,⁴ menggunakan dosis AT III yang tinggi.

Tabel 1. Luaran pasien sepsis yang diterapi dengan preparat AT III dibandingkan dengan plasebo

Uji klinis	Level of evidence	Jumlah RCT/ subyek	Inter-vensi	Luaran	Hasil
Eisele ⁴ (1998)	1a	3/122 Dewasa	AT III vs plasebo	Penurunan tingkat mortalitas pada hari ke-30 Perdarahan	(22,9%, 95%CI -0,5;+0,2) Tidak dijelaskan
Afshari ¹ (2007)	1a	20/3458 Anak & Dewasa	AT III vs plasebo	Tingkat mortalitas Meningkatkan risiko perdarahan	(RR 0,96, 95% CI 0,89;03) (RR 1,52, 95%CI 1,3;1,78)
Wiedermann ⁵ (2006)	1a	3/364 Dewasa	AT III vs plasebo	Menurunkan mortalitas pada hari ke-30 Tidak ada risiko perdarahan	(OR 0,649, 95%CI 0,422;0,998) (OR 1,16, 95%CI 0,422;3,192)

OR= Ods Ratio, RR=Relative risk, IK=Indeks kepercayaan

Studi Afshari dkk,¹ merupakan studi meta-analisis dari 20 uji klinis terkontrol dengan jumlah subjek 3458 orang. Semua uji klinis tersebut berusaha membandingkan dampak pemberian AT III dengan plasebo atau tidak diberikan preparat AT III, pada pasien dewasa maupun anak, dengan kondisi sakit berat atau kondisi kritis, yang dirawat di unit perawatan intensif. Dosis AT III yang digunakan bervariasi dan tidak memperhitungkan faktor pemberian heparin yang bersamaan dengan AT III. Hasil meta-analisis tersebut, pemberian AT III tidak menurunkan risiko mortalitas secara keseluruhan (RR 0,96, 95%CI 0,89;1,03). Pemberian AT III juga meningkatkan risiko perdarahan (RR 1,52,95%CI 1,3;1,78).

Studi Wiedermann dkk⁵ merupakan studi meta-analisis dari tiga uji klinis terkontrol yang melakukan randomisasi terhadap pasien yang menerima preparat AT III atau plasebo. Sejumlah 364 pasien dengan sepsis berat dan syok septik yang disertai dengan KID, dilakukan randomisasi untuk pemberian preparat AT III atau plasebo, tanpa menggunakan heparin. Fourier, dkk⁴ menggunakan AT III dosis tinggi, sedangkan Baudo dkk⁴ dan Kienast dkk⁶ menggunakan dosis AT III rendah. Hasil meta-analisis Wiedermann, dkk⁵ menunjukkan pemberian AT III mengurangi risiko mortalitas dalam 28 sampai 30 hari sejak pemberian preparat (OR 0,649, 95% CI 0,422; 0,998). Komplikasi perdarahan hanya dijumpai pada satu uji klinis, namun risiko perdarahan pada grup pemberian AT III tidak berbeda signifikan dengan grup plasebo.

Pembahasan

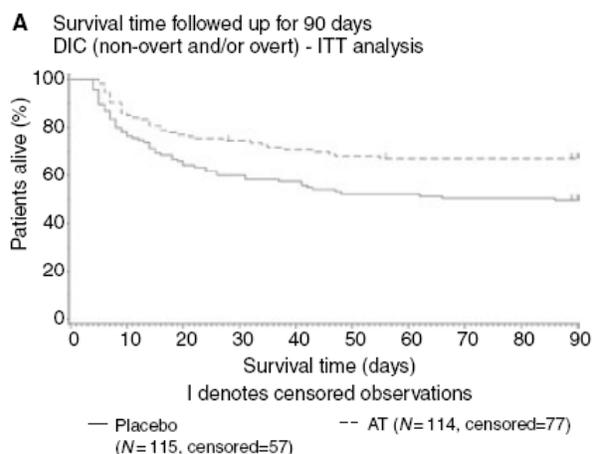
Sepsis adalah infeksi yang disertai respon inflamasi sistemik tubuh terhadap infeksi tersebut [*systemic inflammatory response syndrome* (SIRS)]. Sepsis berat adalah sepsis disertai kerusakan multiorgan atau hipoperfusi jaringan.⁷ Pada keadaan SIRS, tubuh mengeluarkan sitokin pro-inflamasi, yang bila tidak segera teratasi dapat menyebabkan pasien jatuh ke dalam keadaan KID dan sering kali berakhir dengan kematian. Terjadinya KID dimulai dengan sitokin mengaktifasi jalur koagulasi secara sistemik sehingga terjadi *consumptive coagulopathy*.⁴

Usaha untuk menghentikan proses KID dengan suplementasi AT III sudah dimulai sejak sekitar tahun 1990 namun masih diperdebatkan baik dalam hal luaran dari penggunaan suplementasi tersebut,

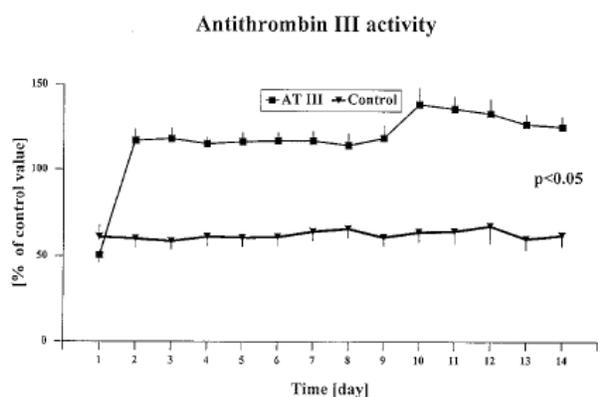
dosis penggunaan, interaksi dengan heparin, dan efek samping penggunaan. Antithrombin III adalah suatu glikoprotein rantai tunggal yang diproduksi oleh hati dan termasuk dalam *serine protease inhibitor* (SERPIN) *superfamily*. Molekul AT III mengandung dua tempat aktif yaitu *domain binding to the target proteases* dan *heparin-binding domain*, yang berfungsi untuk menginaktivasi target protease (contoh, trombin). Reaksi tersebut diakselerasi beberapa ratus kali dengan terjadinya pembentukan kompleks dengan heparin.⁴ Kadar AT III normal dalam darah 120%.⁸ Pada sehat, waktu paruh AT III berkisar antara 18-27 jam namun pada keadaan sepsis terjadi penurunan AT III secara bermakna walaupun tanpa disertai KID.⁴

Penelitian yang dilakukan oleh Inthorn dkk⁸ pada penelitiannya mendapatkan, kadar AT III pada pasien sepsis turun sampai 60% dan tanpa suplementasi dari luar, kadar tersebut akan tetap bertahan selama proses sepsis berlangsung. Pada grup ini seluruh subjek (15 pasien) mengalami KID dan berakhir pada kematian. Sedangkan pada grup yang diintervensi dengan suplementasi AT III, keadaan KID dapat diatasi (gambar 1) dan hanya 3 dari 14 pasien yang berakhir pada kematian karena fokus infeksi tidak berhasil diatasi.

Masalah yang juga cukup sulit pada penggunaan AT III adalah kapan AT III harus diberikan pada pasien sepsis. Kienast dkk⁶ dalam penelitiannya membagi pasien sepsis menjadi tiga kelompok yaitu kelompok tanpa KID, *non-overt* KID (lampiran 1), dan *overt* KID (lampiran 2) untuk kemudian masing-masing kelompok diberikan intervensi dengan AT III atau



Gambar 2. Grafik Kaplan-Meier pasien yang diterapi dengan AT III dan plasebo pada kelompok *non-overt* KID⁶



Gambar 1. Efek suplementasi AT III terhadap kadar AT III dalam darah pada pasien sepsis⁸

plasebo. Intervensi AT III menggunakan dosis tinggi (dosis awal 6000 IU dan dosis rumatan 1x6.000 IU diberikan selama 4 hari, total dosis 3000 IU) tanpa pemberian heparin. Studi tersebut memperlihatkan penurunan tingkat mortalitas yang bermakna pada kelompok KID namun tidak pada kelompok tanpa KID. Secara rinci dapat dilihat bahwa pada kelompok *overt* KID penurunan tingkat mortalitas pasien secara statistik tidak bermakna yaitu 20 versus 36,4% pada hari ke-28 [0,55,95%CI 0,2;1,55), $p > 0,2$] dan 30 versus 4,9% pada hari ke-90 [0,73, 95%CI 0,32;1,69), $p > 0,2$]. Pada kelompok *non-overt* KID penurunan tingkat mortalitas pasien secara statistik bermakna yaitu sebesar 25,7 versus 40,9% pada hari ke-28 [0,63, 95% CI 0,43;0,92), $p = 0,023$] dan 34,6 versus 51,8% pada hari ke-90 [0,67, 95%CI 0,49;0,92), $p = 0,014$] (Gambar 2). Pasien pada kasus ini sesuai dengan kriteria *overt* KID dan pemberian preparat AT III tidak menunjukkan adanya perbaikan klinis.

Wiedermann dkk² membagi subjek penelitian berdasarkan derajat beratnya sepsis menurut *simplified acute physiology score* (SAPS II) (Lampiran 3), yaitu stratum I [risiko sedang terhadap kematian (<30%)],

stratum II [risiko tinggi terhadap kematian (30-60%)], dan stratum III [risiko sangat tinggi terhadap kematian (>60%)]. Pada masing-masing kelompok diberikan intervensi baik dengan AT III atau plasebo. Penelitian tersebut juga memasukkan pasien yang menggunakan AT III dengan heparin dosis rendah. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan penurunan tingkat mortalitas yang bermakna pada stratum II pada kelompok yang tidak menggunakan heparin, yaitu pada observasi hari ke-56 yaitu 39,9 versus 52,2% [0,764 (0,593-0,984)] dan hari ke-90 yaitu 42,8 versus 55,1% [0,776 (0,614-0,986)]. Sedangkan pada stratum I dan III penurunan tingkat mortalitas tidak bermakna. Pasien pada kasus tersebut tergolong dalam stratum III dan tidak berespon baik dengan penggunaan preparat AT III.

Para peneliti memberikan preparat AT III dalam dosis dan cara yang berbeda-beda. Salah satu penelitian yang membandingkan dosis pemberian AT III adalah Sawamura dkk.⁹ Dalam penelitiannya, pemberian preparat AT III dibandingkan antara penggunaan dosis tinggi dengan dosis rendah. Dosis tinggi adalah 60 IU/kg/hari dibandingkan dengan 30 IU/kg/hari yang diberikan secara drip kontinue dalam waktu satu jam selama tiga hari berturut-turut. Evaluasi prognostik dilakukan dengan menggunakan skor *Japanese Association for Acute MeKIDine* (JAAM) KID (Lampiran 4) untuk evaluasi skor sepsis/KID pasien. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian AT III dosis rendah versus dosis tinggi tidak memberikan hasil yang berbeda secara statistik, namun secara klinis terdapat perbaikan yang nyata pada kelompok yang diberikan suplementasi AT III dosis rendah. Selain itu, pada kedua kelompok tidak ditemukan adanya efek samping perdarahan akibat pemberian AT III. Pemberian AT III juga perlu dihitung secara individual berdasarkan kadar AT III dalam darah saat itu dan berat badan pasien.¹⁰ Perhitungan jumlah AT III yang dipergunakan

$$\text{Jumlah unit yang diperlukan (IU)} = \frac{[\text{target-data kadar AT-III} *] \times \text{berat badan (kg)}}{1.4}$$

*angka yang didapatkan dalam satuan %

Pada kasus tersebut jumlah kebutuhan AT III yang diberikan dihitung berdasarkan kebutuhan individual dan per kg berat badan. Hasil dari perhitungan tersebut hampir sama yaitu 2966 IU bila dihitung dengan kebutuhan individual dan 2700 IU bila dihitung sesuai dengan 60 IU/kg/hari. Pasien diberikan AT III 3000 IU/hari.

Efek samping yang ditakutkan pada pemberian AT III adalah perdarahan. Efek tersebut juga dipikirkan dengan adanya interaksi dengan penggunaan heparin yang dipakai baik sebagai terapi standar dari KID [dosis tinggi (>10.000 IU/hari)] maupun sebagai profilaksis terjadinya trombusis [dosis rendah (<10.000 IU/hari)]. Warren, dkk¹¹ menunjukkan bahwa perdarahan lebih sering terjadi pada kelompok yang mendapatkan AT III dosis tinggi yaitu 22 versus 12,8% (P<0,001) dan perdarahan lebih terlihat pada kelompok yang juga mendapatkan terapi heparin pada dosis manapun. Beberapa penelitian lainnya yang mencari dampak perdarahan pada penggunaan AT III dengan heparin masih kontroversial, dampak perdarahan tidak sering dilaporkan pada penggunaan AT III yang tidak dikombinasikan dengan penggunaan heparin.^{1, 2, 5, 8, 9}

Kesimpulan

Secara statistik penggunaan AT III bila dibandingkan dengan plasebo pada sepsis tidak memperbaiki prognosis yaitu tidak menurunkan tingkat mortalitas selama pengobatan 28-90 hari. Namun secara klinis pasien sepsis yang diterapi dengan AT III memiliki tingkat mortalitas yang lebih rendah bila dibandingkan dengan plasebo, terutama pada penggunaan AT III yang tidak dikombinasikan dengan penggunaan heparin.

Daftar pustaka

1. Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Moller A. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2007;335:1248-51.
2. Wiedermann CJ, Hoffmann Jn, Juers M, Ostermann H, Kienast J, Briegel J. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: Efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006;34:285-92.
3. Medicine OCoE-b. Oxford centre for evidence-based meKIDine levels of evidence. 2009.
4. Eisele B, Lamy M, Thijs L, Keinecke H, Schuster H, Matthias F, et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 1998;24:663-72.
5. Wiedermann CJ, Kaneider NC. A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2006;17:521-6.
6. Kienast J, Juers M, Wiedermann C, Hoffmann J, Ostermann H, Strauss R. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;4:90-7.
7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet J, Bion J, Parker M, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
8. Inthorn D, Hoffmann JN, Harti WH, Muhlbaier D, Jochum M. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock*. 1997;8:328-34.
9. Sawamura A, Hayakawa SGM, Hoshino H, Kubota N, Sugano M. Effects of antithrombin III in patients with disseminated intravascular coagulation diagnosed by newly developed diagnostic criteria or critical illness. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*. 2009;15:561-6.
10. Druglib.com. Thrombate III (Antithrombin III) - InKIDations and Dosage [diunduh pada 4 Oktober 2010; Available from: http://www.druglib.com/druginfo/thrombate-iii/inKIDations_dosage/]
11. Warren BI, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I. High-dose antithrombin III in severe sepsis. *JAMA*. 2001;286:1869-78.
12. Toh C, Hoots W. The scoring system of the scientific and standardisation committee on disseminated intravascular coagulation of the international society on thrombosis and haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 2007;5:604-6.
13. Gall JL, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European / North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270:2957-63.
14. Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, Kubota N, Sugano M, Wada T, et al. Application of the Japanese Association for Acute MeKIDine disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for patients at an early phase of trauma. *Thrombosis Research*. 2009; 124 706-10.

Lampiran

Lampiran 1 Sistem skoring nonovert KID^{6, 12}

1.	Risk assessment: does the patient have an underlying disorder known to be associated with over KID? Yes=2, no=0		
2.	Major criteria		
	Platelet Count	>100x10 ⁹ L ⁻¹ =0 <100x10 ⁹ L ⁻¹ =1	Rising=-1 Stable=0 Failing=1
	PT Prolongation	<3s=0 >3s=1	Failing=-1 Stable=0 Rising=1
	Fibrin related-markers	Normal=0 Raised =1	Failing=-1 Stable=0 Rising=1
3.	Specific criteria		
	Antithrombin	Normal=-1	low=1
	Protein C	Normal=-1	Abnormal=1
	-----	Normal=-1	Abnormal=1
4.	Calculate score		

Lampiran 2 Sistem skoring overt KID^{6, 12}

1.	Risk assessment: does the patient have an underlying disorder known to be associated with overt KID? If Yes: Proceed If No: Do not use this algorithm
2.	Order global coagulation tests (platelet count, prothrombin time, fibrinogen, fibrin-related marker)
3.	Score global coagulation tests result Platelet count (>100=0; <100=1; <50=2) Elevated fibrin related marker (e.g. D-dimers; fibrin degradation products) (no increase=0; moderate increase=2; strong increase=3) Prolonged prothrombin time (<3s=0; >3s but <6s =1; >6s=2) Fibrinogen level (>1.0gL ⁻¹ =0; <1.0gL ⁻¹ =1)
4.	Calculate score If ≥5: compatible with overt KID: repeat score daily If ≤5: suggestive (not affirmative) for non-over KID: repeat next 1-2 days

Lampiran 3. Skoring SAPS II¹³

Type of admission 0	Chronic diseases 0	Glasgow (Help) 0
Age 0	Syst. Blood Pressure 0	Heart rate 0
Temperature 0	If MV or CPAP PaO2/FiO2(mmHg) 0	Urine output 0
Serum Urea or BUN 0	WBC 0	Potassium 0
Sodium 0	HCO3⁻ 0	Bilirubin 0

Lampiran 4 Skoring KID berdasarkan *Japanese Association for acute MeKI-Dine (JAAM)*¹⁴

	Score
Systemic inflammatory response syndrome criteria	
≥ 3	1
0-2	0
Platelet counts (10 ⁹ /L)	
< 80 or more than 50% decrease within 24 hours	3
≥ 80 < 120 or more than 30% decrease within 24 hours	1
≥ 120	0
Prothrombin time (value of patient/normal value)	
≥ 1.2	1
< 1.2	0
Fibrin/fibrinogen degradation products (mg/L)	
≥ 25	3
≥ 10 < 25	1
< 10	0
Diagnosis	DIC
4 points or more	
Criteria for systemic inflammatory response syndrome	
•Temperature >38 °C or <36 °C	
•Heart rate >90 beats/min	
•Respiratory rate >20 breath /min or PaCO ₂ <32 torr (<4.3 kPa)	
•White cell blood counts >12,000/mm ³ , <4,000cells/mm ³ , or 10% immature (band) forms	