



LAPORAN KASUS: PERDARAHAN INTRASEREBRAL PADA ACQUIRED PROTHROMBIN COMPLEX DEFICIENCY ONSET LAMBAT

Clarissa Tertia¹, Kennytha Yoesdyanto¹, Imam Irfani¹, Herliana Sembiring²

¹Departemen Neurologi, RS Arsani, Bangka, Kepulauan Bangka Belitung, Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RS Arsani, Bangka, Kepulauan Bangka Belitung, Indonesia

Diterima 18 Agustus 2017

Disetujui 5 Mei 2018

Publikasi 21 Mei 2018

Korespondensi: clarissa_tertia@yahoo.com

Cara merujuk artikel ini: Tertia (et al). 2018. Laporan Kasus: Perdarahan Intracerebral pada *Acquired Prothrombin Complex Deficiency* Onset Lambat. *Callosum Neurology Journal* 1(2): 67-72. DOI: <https://doi.org/10.29342/cnj.v1i2.36>

ABSTRAK

Latar Belakang: *Acquired Prothrombin Complex Deficiency* (APCD) adalah pendarahan akibat kekurangan vitamin K. Hal ini berhubungan dengan perdarahan intracerebral spontan.

Kasus: Bayi laki-laki 1 bulan mengalami penurunan kesadaran, bangkitan, serta muntah sejak 1 hari sebelumnya. Riwayat injeksi vitamin K dan trauma kepala disangkal. Bayi somnolen, pucat, ubun-ubun menonjol, pupil anisokoria, dan ekstremitas spastik. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan trombositosis, pemanjangan partial thromboplastin time (PT) dan activated partial thromboplastin time (APTT). CT sken menunjukkan

perdarahan intracerebral multipel, subarakhnoid, dan subdural, iskemia luas, dan fluid-fluid level.

Diskusi: Diagnosis APCD ditegakkan berdasarkan pemanjangan protrombin dan perdarahan spontan yang ditunjang oleh CT sken kepala.

Simpulan: Kasus APCD memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi sehingga profilaksis vitamin K pada neonatus sangat penting.

Kata Kunci: APCD, defisiensi vitamin K, perdarahan intracerebral, koagulopati, neonates

ABSTRACT

Background: *Acquired Prothrombin Complex Deficiency* (APCD) is a bleeding disorder due to vitamin K deficiency. This were associated with spontaneous intracerebral hemorrhage.

Case: A 1-month-old male infant was losing consciousness, seizures, and vomiting from the previous day. History of vitamin K injections and head trauma were denied. Baby appeared somnolent, pale, crown prominent, anisocoria, and spastic limb. Laboratory tests displayed thrombocytosis, prolonged PT and APTT. Head CT scan demonstrated multiple intracerebral hemorrhages,

subarachnoid, and subdural, broad ischemia, and fluid-fluid levels.

Discussion: The diagnosis of APCD is confirmed by prolonged PT and evidence of spontaneous bleeding from head imaging.

Conclusion: APCD cases have high rates of morbidity and mortality, necessitating vitamin K prophylaxis in the neonate.

Keywords: APCD, vitamin-K deficiency, intracerebral hemorrhage, coagulopathy, neonates

Latar Belakang

Acquired Prothrombin Complex Deficiency (APCD) merupakan kelainan perdarahan pada pediatri yang disebabkan oleh kekurangan vitamin K.^{1,2} Defisiensi vitamin K menyebabkan gangguan proses koagulasi yang dapat bermanifestasi sebagai perdarahan. Gangguan ini disebut juga dengan istilah perdarahan akibat defisiensi vitamin K (PDVK).³ Pemberian vitamin K penting untuk profilaksis APCD. The Canadian Pediatric Society dan American Academy of Pediatrics merekomendasikan pemberian vitamin K secara intramuskular. Profilaksis intramuskular (IM) hanya menggunakan 0,5 sampai 1 mg vitamin K1.⁴ Rekomendasi *Health Technology Assessment* dan Departemen Kesehatan Republik Indonesia terhadap semua bayi yang baru lahir harus mendapatkan profilaksis 1 mg vitamin K1 dosis tunggal intramuskular.^{3,5}

Angka kejadian APCD pada neonatus yang tidak mendapatkan profilaksis vitamin K berkisar 1 tiap 200-400 orang.⁶ Insidensi APCD onset lambat pada bayi yang mendapatkan profilaksis vitamin K1 secara oral adalah 1,4-6,4 per100.000 sedangkan secara intramuskular 0,25-3,2 per-100.000.^{7,8}

Profilaksis diperlukan untuk semua neonatus, bahkan bagi yang sehat dan tanpa faktor risiko perdarahan.⁹ Pedoman Dutch Paediatric Association guna pemberian profilaksis vitamin K1 pada saat terjadi perdarahan diberikan pada bayi langsung setelah kelahiran (1 mg vitamin K1) secara oral, intravena, ataupun intramuskular, diikuti oleh dosis harian (25 µg) vitamin K1 dari usia 1 hingga 5 minggu untuk semua bayi dengan pemberian air susu ibu (ASI) yang eksklusif.¹⁰

Ilustrasi Kasus

Seorang bayi laki-laki berusia 1 bulan tampak hipoaktif dibawa orang tuanya ke rumah sakit karena mengalami penurunan kesadaran, bangkitan, serta muntah sejak 1 hari sebelumnya. Aloanamnesis dari orang tua pasien didapatkan terjadinya kaku mendadak pada kedua tangan dan kaki pasien, mata tampak melirik ke atas, berlangsung lebih dari 15 menit, dan tidak sadarkan diri pascabangkitan. Bangkitan terjadi berulang kali dalam sehari, pasien tampak tidak sadarkan diri di sela dua bangkitan. Pasien muntah menyemprot

dengan frekuensi 3 kali dalam sehari. Pasien tidak mau menyusu sejak sehari sebelum masuk rumah sakit. Disangkal adanya riwayat demam, gangguan buang air besar dan buang air kecil dalam batas normal.

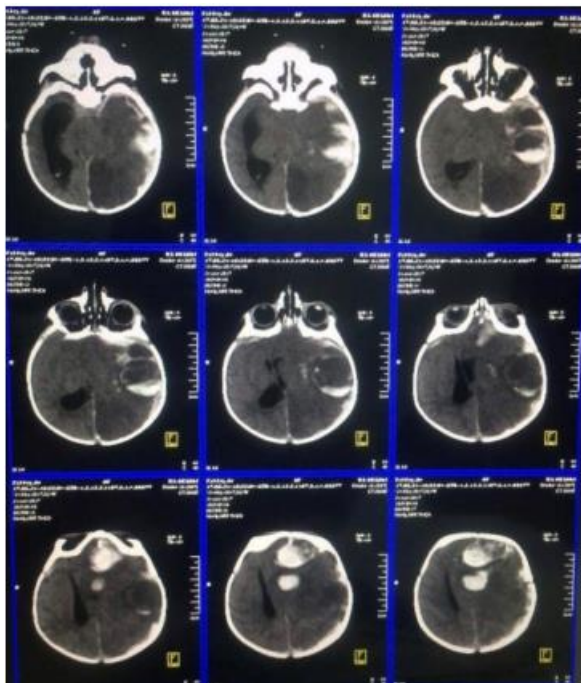
Riwayat terkait kehamilan dan persalinan menunjukkan ibu menjalani persalinan normal dengan kehamilan cukup bulan dan dibantu oleh bidan. Tidak terdapat riwayat minum obat-obatan selama kehamilan seperti antibiotik berlebihan, antikonvulsan, obat anti tuberkulosis, maupun antikoagulan. Perkembangan pascakelahiran pasien cukup baik, tidak ada riwayat ikterus, trauma kepala, ataupun diayun-ayun berlebihan sebelumnya. Pasien diberikan ASI yang sesekali diselilingi susu formula. Riwayat injeksi vitamin K pascakelahiran disangkal.

Pemeriksaan fisik menunjukkan bayi tampak pucat dan somnolen dengan *Children Coma Scale* (CSS) 9 (E2M4V3). Pemeriksaan tanda vital menunjukkan laju nadi 130 kali/menit (isi cukup, kuat, dan regular), frekuensi napas 66 kali/menit, dan suhu 36,8°C. Berat badan bayi 4,6 kilogram dengan berat badan lahir 3,5 kilogram. Uzun-ubun tampak menonjol, anisokoria dengan ukuran pupil sinistra 6 mm dan ukuran pupil dekstra 4 mm, serta telapak tangan dan kaki yang pucat. Pemeriksaan neurologis menunjukkan spastisitas di ekstremitas. Pemeriksaan fisik thoraks dan abdomen dalam batas normal. Terlihat adanya perdarahan gastrointestinal dari *orogastric-tube*. Tidak tampak adanya perdarahan pada kulit.

Profil laboratorium hematologi menunjukkan kondisi anemia normokromik-normositik (kadar hemoglobin 6,8 g/dL, hematokrit 22%, MCV 92 fl, MCH 28 pg, MCHC 31g/dL), leukositosis (leukosit 23.500/mm³), trombositosis (782.000 sel/mm³), glukosa darah (101 mg/dL) dan elektrolit (Natrium 135 mmol/L, Kalium 4 mmol/L, dan Klorida 100 mmol/L) dalam batas normal, peningkatan C-Reactive Protein (CRP 11 mg/L), partial thromboplastin time (PTT) memanjang (tidak terhingga), activated partial thromboplastin time (aPTT) 104,2 detik. Pemeriksaan pencitraan kepala menunjukkan perdarahan intraserebral multipel (regio frontalis, parietalis dan temporalis kiri), perdarahan subarakhnoid, perdarahan subdural (temporoparietalis kiri), daerah iskemia luas

(oksipitalis kiri), dan adanya fluid-fluid level (temporoparietalis kanan) [Gambar 1].

Pasien didiagnosis mengalami kondisi APCD onset lambat dan diberikan terapi sesuai protokol. Pemberian oksigen dalam *headbox* 8 Liter/menit. Pasien diinfus dengan menggunakan cairan Dextrose-10/ Normal Saline (1/5) dengan kecepatan 14 mL/jam. Diberikan injeksi vitamin K 1x1mg, injeksi omeprazole 2x4 mg, injeksi asam traneksamat 3x50 mg, dan *loading* bolus pelan fenobarbital 90 mg via intravena saat bangkitan yang dilanjutkan dengan fenobarbital 3x10 mg sebagai terapi rumatan. Pasien juga mendapatkan injeksi antibiotik golongan penisilin 3x250 mg dan golongan ceftazidime 3x250 mg. *Fresh frozen plasma* merupakan pilihan utama namun tidak tersedia, sehingga pasien diberikan transfusi *packed red cell* (PRC) 60 mL. Pasien dirujuk ke rumah sakit lain dengan fasilitas layanan bedah saraf untuk tatalaksana selanjutnya.



Gambar 1. Pemeriksaan *Computed Tomography* (CT)-Sken kepala pasien

Diskusi

Diagnosis APCD ditegakkan melalui anamnesis pasien terhadap faktor risiko berupa saat baru lahir tidak mendapatkan injeksi vitamin K 1 mg serta bayi yang cenderung menyusu ASI dibandingkan susu formula, dimana kadar vitamin K dalam ASI

jauh lebih rendah daripada susu formula. Manifestasi perdarahan spontan yang terjadi adalah perdarahan intrakranial dan saluran cerna bagian atas. Kemungkinan perdarahan akibat trauma dapat disingkirkan dari disangkalnya riwayat mengayun-ayun berlebih maupun riwayat trauma pada pasien. Pemeriksaan fisik menunjukkan sindrom peningkatan tekanan intrakranial dengan adanya kecurigaan ke arah proses herniasi. Gejala lemas, pucat, muntah menyemprot, ubun-ubun menonjol, yang disertai ukuran pupil yang anisokor. Perdarahan intrakranial mengakibatkan penekanan pada saraf kranial yang menyebabkan perubahan ukuran dan reaksi pupil terhadap cahaya. Bangkitan tonik yang terjadi dapat akibat dari lesi maupun iritasi pascaperdarahan di korteks dan intraserebral. Tanda klinis ekstremitas yang spastik menunjukkan adanya lesi pada upper motor neuron (UMN).

Kesimpulan yang dapat diambil dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang mengarah pada diagnosis APCD/ PDVK onset lambat. Berbagai faktor dapat menyebabkan timbulnya kondisi APCD. Neonatus memiliki risiko yang lebih besar karena konsentrasi faktor pembekuan vitamin K dalam darah yang rendah menjelang proses kelahiran kelahiran. Nilainya mengalami penurunan hingga 50% dan akan kembali normal di usia 7 - 10 hari. Pada usia 6 bulan kadarnya serupa dengan nilai normal pada individu dewasa. Konsumsi obat-obatan selama kehamilan dapat mengganggu metabolisme vitamin K. Golongan obat seperti antikonvulsan, antituberkulosis, antikoagulan, serta peresepan antibiotik yang tidak rasional akan mengurangi jumlah bakteri usus yang berperan dalam proses sintesis vitamin K. Sindrom malabsorpsi usus ataupun diare juga menyebabkan gangguan absorpsi vitamin K. 11 Bayi dengan gangguan fungsi hati pada kasus obstruksi biliaris (intrahepatik dan ekstrahepatik) menyebabkan tidak terbentuknya garam empedu yang diperlukan untuk absorpsi vitamin K. Lebih lanjut, obstruksi komplik dapat menyebabkan gangguan homeostatis. Rendahnya asupan vitamin K dijumpai pada bayi yang mendapatkan ASI eksklusif. Hal ini disebabkan oleh kadar vitamin K pada ASI (<5mg/mL) jauh lebih rendah jika dibandingkan dengan kadar di susu formula (50-60mg/mL). Susu

formula mengandung bakteri *Bacteriodes fragilis* yang mampu menyintesis vitamin K, sebaliknya pada ASI terdapat bakteri *Lactobacillus* yang tidak mampu menyintesis vitamin K. Penurunan konsentrasi plasma vitamin K pada bayi baru lahir dengan ASI eksklusif terjadi terutama pada 3-4 minggu pascakelahiran.^{2,4,11,12}

Perdarahan spontan atau perdarahan akibat trauma yang terjadi pada pasien APCD disebabkan oleh penurunan aktivitas faktor koagulasi. Hal ini lebih lanjut akan mengganggu proses hemostasis. Proses hemostasis terdiri dari empat fase kompleks yaitu fase vaskular, fase trombosit, fase plasma dan fase APCD onset dini sangat jarang terjadi, terjadi dalam 24 jam pertama kehidupan dan dikaitkan dengan penggunaan obat-obatan selama kehamilan.

fibrinolisis. Apabila terdapat gangguan pada minimal salah satu fase, maka akan terjadi gangguan hemostatis yang bermanifestasi sebagai perdarahan. Gangguan terjadi pada faktor koagulasi yang bergantung dengan adanya vitamin K.

Menurunnya peran faktor koagulasi II (protrombin), VII, IX, X, protein C, dan protein S, sebaliknya kadar dan fungsi yang normal dijumpai pada faktor koagulasi lain, kadar fibrinogen, maupun trombosit.⁶ Diagnosis APCD dapat diklasifikasikan berdasarkan usia onset klinis, yaitu tipe onset dini, klasik, dan onset lambat. Diagnosis

Jenis yang paling sering dijumpai adalah APCD klasik. Karakteristik ketiga tipe APCD dapat diamati pada Tabel 1.^{11,13,14}

Tabel 1. Tipe Acquired Prothrombin Complex Deficiency¹

Tipe	Usia	Insiden	Lokasi Perdarahan	Penyebab
Onset dini	0-24 jam	<5% pada kelompok resiko tinggi	Subperiosteal, sefalhematoma, intrakranial, intratorakal, intraabdomen, umbilikus	Penggunaan obat selama kehamilan
Klasik	2-7 hari	0.01-1% (tergantung pola makan bayi)	Gastrointestinal, kulit, kelenjar adrenal, hidung, luka post sirkumsisi, intrakranial, umbilikus	Idiopatik, penggunaan obat selama kehamilan, asupan vitamin K inadekuat, kadar vitamin K rendah pada ASI, tidak mendapat profilaksis vitamin K
Onset lambat	2-24 minggu (terutama 2-12 minggu)	4-10 per-100.000 kelahiran (terutama di Asia Tenggara)	Intrakranial, kulit, gastrointestinal	Gangguan absorpsi vitamin K (kistik fibrosa, atresia biliaris, gangguan hati dengan kolestatik, asupan vitamin K inadekuat, kadar vitamin K rendah pada ASI, tidak dapat profilaksis vitamin K

Keterangan: *Acquired Prothrombin Complex Deficiency* (APCD), Air Susu Ibu (ASI)

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan kondisi anemia dapat diakibatkan oleh adanya perdarahan.

Temuan adanya pemanjangan PTT dan aPTT merupakan tanda gangguan terjadi pada faktor

pembekuan darah. Gambaran khas perdarahan intraserebral dengan *fluid-fluid level* menunjukkan etiologi perdarahan berupa proses koagulopati.

Manifestasi perdarahan karena defisiensi vitamin K tidak spesifik dan sangat bervariasi dari perdarahan ringan (hematoma ringan) hingga ekimosis generalisata, pucat, perdarahan kulit (purpura atau ekimosis), dan gastrointestinal. Perdarahan yang terjadi dapat spontan ataupun akibat trauma seperti trauma pada jalan lahir yang mengakibatkan terjadinya sefalhematoma.^{6,9} Manifestasi klinis perdarahan intrakranial (80%- 90%) merupakan penyebab mortalitas (10-25%) dan kecacatan (40-65%) yang signifikan.¹⁵ Sekitar 80-100% perdarahan intrakranial berupa perdarahan subdural dan subaraknoid. Perdarahan intrakranial selanjutnya menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan intrakranial (PTIK) yang bervariasi dari asimtomatis hingga simptomatis (60%). Gejala klinis PTIK berupa muntah menyemprot, nyeri kepala, ubun-ubun besar menonjol, bangkitan, edema papil, pupil anisokor, defisit neurologis, hingga penurunan kesadaran.⁶

Ikatan Dokter Anak Indonesia¹⁵ merumuskan kriteria diagnosis APCD berdasarkan data yang didapat dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Melalui anamnesis yaitu:

- Bayi kecil (usia 1-6 bulan) yang sebelumnya sehat, tiba-tiba tampak pucat, malas minum, lemah dan banyak tidur.
- Minum ASI eksklusif.
- Tidak mendapatkan vitamin K1 saat lahir.
- Bangkitan fokal.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan:

- Pucat tanpa perdarahan yang nyata.
- Peningkatan tekanan intrakranial yang ditandai dengan ubun-ubun besar yang menonjol, penurunan kesadaran, dan papil edema.
- Defisit neurologis fokal berupa bangkitan fokal, hemiparesis, paresis nervus kranial.

Pada pemeriksaan penunjang didapatkan:

- Darah perifer lengkap menunjukkan kondisi anemia berat dengan jumlah trombosit normal.
- Pemeriksaan PTT memanjang dan APTT dapat normal atau memanjang.

- Pemeriksaan ultrasonografi atau CT scan kepala menunjukkan adanya perdarahan intrakranial.

Injeksi vitamin K dan asam traneksamat diberikan guna menghentikan dan meminimalisir perdarahan. Transfusi PRC diberikan untuk tatalaksana anemia pada pasien. Tatalaksana simptomatik berupa pemberian oksigen, antikonvulsan, antibiotik, dan injeksi omeprazol. Pasien membutuhkan tindakan operatif guna mengevakuasi perdarahan yang terjadi serta mengurangi tekanan intrakranial. Pasien dirujuk ke rumah sakit lain yang memiliki spesialis bedah saraf akibat keterbatasan fasilitas.

Manajemen kasus APCD berupa pemberian vitamin K1 dengan dosis 1 mg intramuskular selama 3 hari berturut-turut guna memperbaiki defisiensi yang ada. Terapi penggantian faktor pembekuan darah diperlukan dengan cara memberikan *fresh frozen plasma* (10-15 mL/ KgBB) selama 3 hari berturut-turut. Manajemen simptomatis berupa transfusi PRC sesuai kadar hemoglobin awal, tatalaksana bangkitan, dan terapi guna mengatasi peningkatan tekanan intrakranial.^{15,16} Terkadang tatalaksana konservatif pada perdarahan intrakranial pada kasus APCD dibatasi oleh ukuran dan lokasi perdarahan intrakranial, sehingga tindakan operatif diperlukan guna memberikan dekompresi dan evakuasi perdarahan.²

Simpulan

Diagnosis APCD ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis bertujuan untuk menggali faktor risiko seperti tidak diberikannya vitamin K pascakelahiran, konsumsi obat-obatan selama kehamilan, pemberian ASI eksklusif, dan onset perdarahan yang terjadi. Pemeriksaan fisik bertujuan menilai keadaan umum, tingkat kesadaran, dan memperkirakan lokasi perdarahan pasien. Pemeriksaan laboratorium terhadap faktor koagulasi membuktikan adanya pemanjangan PPT dan aPTT. Pemeriksaan CTscan bertujuan untuk membuktikan adanya perdarahan intrakranial. Injeksi vitamin K, pemberian FFP, dan tindakan operatif merupakan manajemen pasien APCD dengan perdarahan intrakranial. Profilaksis vitamin K pada semua bayi baru lahir sangat penting guna

menghindari APCD yang memiliki tingkat mortalitas yang tinggi.

Konflik Kepentingan

Laporan penelitian ini diajukan dalam sesi ilmiah presentasi poster di The Bali Neurology Update 5

th yang diselenggarakan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia cabang Denpasar bekerja sama dengan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dan Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar tanggal 22-24 September 2017 di Denpasar, Bali.

Daftar Rujukan

1. Pansatiankul B, Jitapunkul S. Risk factors of acquired prothrombin complex deficiency syndrome: a case-control study. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(Suppl3): 1-8.
2. Dewi LP, Nurfitri E, Tiya Romli M. Good outcomes in operative management of acquired protrombin complex deficiency: a serial case report. *Paediatrica Indonesiana*. 2011;51(5):298- 302.
3. Kumala A. Perdarahan Subdural terkait Defisiensi Kompleks Protrombin Didapat [Internet]. *cdkjournal*. 2016 [diakses 3 September 2017]. Tersedia di: <http://www.cdkjournal.com/index.php/CDK/articel/download/73/>
4. Mihatsch W, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Fewtrell M et al. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;63(1):123-129.
5. Saboori P, Sadegh A. Histology and Morphology of the Brain Subarachnoid Trabeculae. *Anatomy Research International*. 2015;2015:1-9
6. Sastroasmoro S. Perdarahan Akibat Defisiensi Vitamin K, Buku Panduan Pelayanan Medis Departemen Ilmu Kesehatan Anak 2007: 279-28
7. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning Vitamin K and the newborn. *Pediatrics*. 2003 Jul;112(1 Pt 1):191-2.
8. McMillan D, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Routine administration of Vitamin K to newborns: A joint statement with the College of Family Physicians of Canada. *Paediatr Child Health* 1997;2(6):429-3
9. Sankar M, Chandrasekaran A, Kumar P, Thukral A, Agarwal R, Paul V. Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *Journal of Perinatology*. 2016;36:S29-S35.
10. Van-Winckel M, De-Bruyne R, Van De Velde S, Van Biervliet S. Vitamin K, an update for the paediatrician. *European Journal of Pediatrics*. 2008;168(2):127-134.
11. Abrams S, Savelli S. Be prepared to address parents' concerns about vitamin K injection [Internet]. *Aappublications.org*. 2017 [diakses 3 September 2017]. Tersedia di: <http://www.aappublications.org/content/35/5/1>.
12. Ciantelli M, Bartalena L, Bernardini M, Biver P, Chesi F, Boldrini A et al. Late vitamin K deficiency bleeding after intramuscular prophylaxis at birth: a case report. *Journal of Perinatology*. 2009;29(2):168-169.
13. Ijland M, Pereira R, Cornelissen E. Incidence of late vitamin K deficiency bleeding in newborns in the Netherlands in 2005: evaluation of the current guideline. *European Journal of Pediatrics*. 2007;167(2):165-169.
14. The Canadian Paediatric Surveillance Program. Vitamin K injection – best prevention for newborns. *Paediatr Child Health*. 2002;7(8):588– 589.
15. Pudjiadi AH, Hegar B, Handaryastuti S, Idris NS, Gandaputra EP, Hamoniati ED. Pedoman Pelayanan Medis Ikatan Dokter Anak Indonesia. IDAI. 2011. Hal: 41-42.
16. Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfus*. 2011;9:4