

## Perdarahan Intrakranial Pada Neonatus Akibat *Acquired Prothrombin Complex Deficiency* : Laporan Kasus

Ivytha<sup>1</sup>, Muhamad Yunus<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Bedah Rumah Sakit Hj. Abdoel Moeloek Provinsi Lampung

### Abstrak

*Acquired Prothrombin Complex Deficiency* (APCD) merupakan keadaan terganggunya proses koagulasi darah akibatnya kurangnya kadar vitamin K pada tubuh yang sering terjadi pada bayi dan neonatus. APCD sering bermanifestasi sebagai perdarahan intrakranial secara spontan yang turut berperan dalam meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas pada anak. Laporan kasus ini bertujuan untuk melaporkan kasus APCD onset lambat pada seorang bayi perempuan berusia 1 bulan 8 hari yang dirujuk ke RSUD dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dengan riwayat kejang dan penurunan kesadaran. Pada pemeriksaan fisik didapatkan ubun-ubun besar tampak tegang, konjunktiva pucat, pupil anisokor dengan refleks cahaya minimal. Pemeriksaan laboratorium darah didapatkan kadar Hb rendah, PT dan aPTT memanjang, hasil lainnya dalam batas normal. Pemeriksaan USG ubun-ubun besar dan CT Scan kepala tanpa kontras didapatkan adanya gambaran perdarahan intrakranial. Riwayat pemberian vitamin K profilaksis tidak diketahui. Perbaikan klinis didapatkan setelah pemberian tatalaksana farmakologi dan tindakan kraniotomi. Pasien juga mengalami perbaikan hasil laboratorium PT dan aPTT setelah diberikan injeksi vitamin K intravena selama tiga hari berturut-turut.

**Kata Kunci** : APCD, Defisiensi vitamin K, Neonatus, Perdarahan intrakranial

## Intracranial Hemorrhage Of Neonates Caused By *Acquired Prothrombin Complex Deficiency* : A Case Report

### Abstract

*Acquired Prothrombin Complex Deficiency* (APCD) is a state when blood coagulation cascade is disrupted due to lack of vitamin K levels in the body that often occurs in infants and neonates. APCD often manifest as a spontaneous intracranial bleeding among neonates which has given numbers to child morbidity and mortality rate globally. The main aim of this case report is to talk about a case of a baby girl age 1 month and 8 days whose referred to RSUD dr. H. Abdul Moeloek, Lampung Province, with history of seizure and loss of consciousness. Physical examination has shown the anterior fontanel was tense, pale conjunctivas, and anisochor pupils with minimal light reflex. Blood works have shown lower Hb, longer PT and aPTT, other aspects within normal limits. Ultrasound of the fontanel and brain CT without contrast have shown intracranial bleeding. History of prophylactic vitamin K is unknown. After craniotomy procedure and few pharmacological treatment has given this patient gained clinical improvement. Laboratory findings in PT and aPTT also improved after intravenous vitamin K was administered for 3 consecutive days .

**Keywords** : APCD, Intracranial hemorrhage, Neonates, Vitamin K deficiency

Korespondensi : Ivytha, alamat Citra 3 Blok C2 No. 8B, Pegadungan, Kalideres, Jakarta Barat, HP 087878166991, e-mail sugiartoivytha99@gmail.com

### Pendahuluan

Ibu dan anak merupakan kelompok yang rentan terhadap keadaan keluarga dan sekitarnya sehingga menjadi prioritas dalam menjalankan suatu upaya kesehatan di Indonesia. Jumlah kasus kematian ibu berdasarkan data pencatatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) terus meningkat setiap tahunnya sejak tahun 2019. Didapatkan berbagai penyebab yang berkontribusi menyumbangkan kasus kematian ibu namun perdarahan selalu menjadi salah satu penyebab terbanyak terjadinya kematian ibu. Perdarahan menyumbangkan 1.320 kasus

dari total 6.389 kasus kematian ibu di Indonesia pada tahun 2021<sup>1</sup>. Apapun penyebab dari kematian ibu, tentunya dapat memberikan pengaruh yang buruk bagi bayi yang dikandungnya.

Keadaan ibu yang tidak baik selama masa kehamilan dapat memberikan dampak yang cukup besar kepada bayinya, termasuk perdarahan, sehingga sangat perlu bagi ibu hamil untuk memperhatikan kondisi kesehatan dan asupan gizi selama masa kehamilan. Salah satu dampak yang dapat terjadi adalah defisiensi vitamin K yang disebabkan oleh rendahnya asupan vitamin K oleh bayi yang

dapat terjadi karena rendahnya asupan vitamin K oleh ibu selama masa kehamilan. Vitamin K berperan dalam pembentukan beberapa faktor koagulasi. Defisiensi vitamin K dapat menyebabkan gangguan proses koagulasi darah yang kemudian dimanifestasikan dengan terjadinya perdarahan baik setelah suatu tindakan invasif maupun secara spontan. Kelainan perdarahan yang terjadi akibat defisiensi vitamin K dalam tubuh disebut dengan perdarahan akibat defisiensi vitamin K (PDVK) atau sering disebut juga dengan *Acquired Prothrombin Complex Deficiency* (APCD)<sup>2</sup>.

APCD merupakan suatu kondisi ketika terjadi perdarahan, baik secara spontan atau ketika dilakukan suatu tindakan seperti pengambilan darah atau operasi, dikarenakan kurangnya faktor koagulasi darah yang berkaitan dengan vitamin K (faktor II, VII, IX, dan X)<sup>3,4</sup>. APCD dapat mengenai seluruh bayi baru lahir (neonatus), terutama bayi yang tidak mendapat profilaksis vitamin K tepat setelah kelahiran. Sekarang ini insidensi APCD sudah jauh berkurang sejak adanya pemberian vitamin K profilaksis pada neonatus.

Belum banyak penelitian yang mendalami epidemiologi terkait APCD secara global. Penelitian terakhir menunjukkan angka insidensi APCD tipe klasik adalah 0.01-0.44% dari angka kelahiran dan APCD tipe lambat 1:15.000 sampai 1:20.000 kelahiran hidup di dunia. APCD banyak ditemukan pada bayi yang mendapat ASI eksklusif, bayi dengan malabsorpsi, dan bayi dengan kolestasis. Penemuan APCD seringkali ditandai dengan adanya perdarahan intrakranial spontan pada bayi baru lahir yang menyumbang 20-50% mortalitas dan kecacatan pada bayi baru lahir<sup>5</sup>. Angka mortalitas APCD pada bayi di Asia Tenggara berkisar antara 1:1200 sampai 1:1500 kelahiran hidup, dan dapat lebih tinggi pada daerah-daerah yang tidak memberikan vitamin K profilaksis pada bayi baru lahir. Sampai saat ini belum ada data nasional mengenai kejadian APCD di Indonesia<sup>5</sup>.

### Ilustrasi Kasus

Seorang bayi perempuan berusia 1 bulan 8 hari, berat badan 4,4 kg, panjang badan 54 cm, dengan status gizi baik, diantar oleh kedua orang tuanya atas rujukan dari rumah sakit lain

dengan keluhan mengalami penurunan kesadaran setelah kejang dan tampak pucat. Pasien mengalami kejang seluruh badan dengan durasi kurang dari 15 menit pada 1 hari sebelum masuk rumah sakit. Kejang diawali dengan muntah menyembrot dengan warna putih disertai bintik hitam sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit. Muntah terjadi sebanyak 1-2x dalam sehari dan tiba-tiba. Setelah muntah pasien tampak cegukan dan sesak napas. Setelah kejang pasien mengalami penurunan kesadaran. Terdapat riwayat demam sejak 2 hari sebelum keluhan muncul. Pasien merupakan pasien rujukan dari rumah sakit lain dengan diagnosis rujukan suspek ICH dan pneumonia untuk mendapatkan pemeriksaan lebih lanjut dan penanganan yang intensif.

Pasien merupakan anak pertama, lahir cukup bulan per vaginam di bidan, berat badan lahir sekitar 2700 gram, segera menangis, tampak aktif. Pasien sudah menerima vaksinasi BCG dan Hepatitis B sebanyak 1x di bidan, riwayat pemberian vitamin K tidak diketahui oleh keluarga pasien karena tidak ada informasi dari bidan. Pasien belum mendapat imunisasi lanjutan karena pasien demam saat akan diimunisasi di bidan. Sampai hari pemeriksaan, pasien hanya mengonsumsi ASI, namun didapatkan riwayat minum susu formula selama 3 hari pertama kelahiran karena ASI saat itu belum keluar. Anamnesis lanjutan pada ibu pasien mengenai riwayat antenatal pasien didapatkan pasien merupakan anak pertama, selama mengandung ibu pasien rutin melakukan pemeriksaan kehamilan sebulan sekali di bidan, tidak ada pantangan makan, namun jarang mengonsumsi sayur hijau karena kurang suka, riwayat penyakit selama kehamilan dan kelainan darah pada keluarga disangkal.

Ketika dilakukan pemeriksaan di instalasi gawat darurat rumah sakit didapatkan pasien tampak sakit berat, terlihat sesak nafas, kesadaran stupor dengan *Children Coma Scale* (CCS) 5 (E1V1M3). Tanda-tanda vital pasien didapatkan frekuensi nadi 120 kali/menit, suhu tubuh 37,5 °C, frekuensi nafas 62 kali/menit, dan saturasi oksigen 80% setelah dipasang sungkup dengan suplementasi oksigen 10 LPM. Pada pemeriksaan juga didapatkan ubun-ubun besar terbuka dan tegang, konjungtiva palpebra inferior tampak pucat, pupil anisokor

(diameter pupil kiri : 4mm, pupil kanan : 2mm), refleks cahaya pupil minimal pada pupil kiri, dan suara rhonki basah halus di kedua paru. Pemeriksaan lainnya dalam batas normal.

Hasil pemeriksaan penunjang laboratorium dari rumah sakit perujuk didapatkan Hb 5,8 g/dL, leukosit 21.000 /uL, trombosit 491.000 /uL, hematokrit 19%. Gula darah sewaktu didapatkan dalam batas normal. Pemeriksaan ultrasonografi ubun-ubun besar (USG UUB) didapatkan kesan perdarahan intraventrikel lateralis kanan. Pemeriksaan foto polos thoraks (Gambar 1) didapatkan kesan suspek neonatal pneumonia. Di rumah sakit perujuk juga telah dilakukan tatalaksana berupa transfusi PRC 40cc dan diberikan injeksi vitamin K 1 mg secara sub kutan.

Kemudian dilakukan pemeriksaan laboratorium ulang di IGD rumah sakit kami didapatkan hasil Hb 10,3 g/dL, leukosit 20.520 /uL, trombosit 449.000 /uL, hematokrit 29%, LED 56 mm/jam. Faal koagulasi *clotting time* (CT) dan *bleeding time* (BT) dalam batas normal. Pemeriksaan fungsi ginjal didapatkan sedikit peningkatan pada serum kreatinin, elektrolit darah didapatkan hyponatremia dan hipokalemia, fungsi hati dalam batas normal. Setelah diberikan koreksi elektrolit pasien segera dipindah ke ruang intensif anak untuk penanganan lanjut. Setelahnya, dilakukan pemeriksaan faal koagulasi APTT 54,7 detik, PT 49,9 detik yang menunjukkan adanya pemanjangan. Hasil *CT Scan* kepala tanpa kontras (Gambar 2) didapatkan kesan sugestif perdarahan intraserebri di lobus frontalis kiri, subdural hematoma occipitalis bilateral, dan *hypoxic-ischaemic encephalopathy*.

Berdasarkan hasil penunjang tersebut pasien dipersiapkan untuk dilakukan operasi craniotomy evakuasi segera. Pasien juga diberikan vitamin K 5mg dalam NaCl 0.9% 50cc drip intra vena selama 1 jam, asam traneksamat, fenobarbital, dan tatalaksana pneumonia. Hasil pemeriksaan faal koagulasi setelah diberikan vitamin K di ruang intensif didapatkan perbaikan hasil dengan APTT 33,0 detik dan PT 14,9 detik.

Pasien pulang setelah lima hari paska operasi dalam kondisi yang lebih baik. Pasien sudah kembali sadar dan mulai bisa menyusu. Pasien tampak mulai aktif, sesak nafas maupun

kejang sudah tidak didapatkan dan tidak ada keluhan dari kedua orang tua pasien.



Gambar 2. Hasil Foto Polos Thoraks



Gambar 3. Hasil CT Scan Kepala

## Pembahasan

*Acquired Prothrombin Complex Deficiency* (APCD) merupakan gangguan dalam kaskade koagulasi yang ditandai dengan perdarahan spontan akibat penurunan aktivitas faktor koagulasi yang bergantung pada vitamin K (faktor II, VII, IX, dan X) sedangkan faktor lainnya dalam batas normal<sup>3,6</sup>. APCD diketahui juga dengan perdarahan akibat defisiensi vitamin K (PDVK) dan *hemorrhagic disease of the newborn* (HDN). Manifestasi APCD tidak spesifik dan bervariasi dan tidak jarang ditemukan sebagai perdarahan intrakranial pada bayi baru lahir yang mengancam jiwa. Perdarahan yang terjadi pada penderita APCD

dapat terjadi secara spontan ataupun akibat trauma baik trauma ringan hingga berat. Perdarahan yang masif dapat menyebabkan gangguan hemodinamik, syok, ataupun anemia. Perdarahan intrakranial dapat mengganggu sistem saraf pusat sehingga dapat menyebabkan penurunan kesadaran dan gangguan neurologis sesuai lokasi yang terdampak<sup>5</sup>. Hal ini tentunya dapat berakibat buruk dalam pertumbuhan dan perkembangan bayi ke depannya.

APCD disebabkan oleh kurangnya vitamin K yang dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor. Beberapa keadaan yang dapat menyebabkan defisiensi vitamin K : prematuritas, asupan yang tidak adekuat, terganggunya flora usus, penggunaan obat-obat (antiepilepsi, antibiotik, anti Tb, dan antagonis vitamin K) selama masa kehamilan, malabsorpsi saluran cerna, dan penyakit hepatobilier<sup>5</sup>. Pada neonatus akan terjadi penurunan kadar faktor koagulasi yang bergantung pada vitamin K secara fisiologis dalam 48-72 jam setelah lahir dan akan kembali normal dalam 7-10 hari. Keadaan ini disebabkan karena kurangnya asupan vitamin K

dari ibu dan belum ada flora normal yang bertanggung jawab untuk menyintesis vitamin K pada usus bayi<sup>7</sup>.

Pendekatan diagnosis pada APCD dapat dilakukan dengan menggali keadaan umum bayi, onset perdarahan, lokasi perdarahan, riwayat minum ASI/susu formula, riwayat vitamin K profilaksis saat bayi lahir, riwayat pengobatan ibu selama hamil, dan riwayat kelainan darah dalam keluarga. Pemeriksaan laboratorium yang membantu penegakkan diagnosis APCD adalah mencari gangguan pembekuan darah yang dapat diketahui dengan:<sup>5</sup> 1.) Nilai *Prothrombin Time* (PT) dan *Activated Partial Thromboplastin Time* (APTT) memanjang; 2.) Aktivitas faktor II, VII, IX, dan X menurun; 3.) Nilai jumlah platelet, fibrinogen, fragilitas kapiler, faktor V dan VII, serta retraksi bekuan dalam batas normal; 4.) Kadar *Protein Induced Vitamin K Absence* (PIVKA) meningkat.

Berdasarkan onsetnya APCD dapat dibagi menjadi 4 kelompok : APCD dini, APCD klasik, dan APCD lambat yang dijabarkan dalam tabel 1<sup>5,7,8</sup>.

**Tabel 1.** Klasifikasi APCD pada anak

	Dini	Klasik	Lambat
<b>Usia</b>	0-24 jam	1-7 hari (terbanyak 3-5 hari)	≥ 2 minggu (terbanyak 2-8 minggu)
<b>Etiologi</b>	Konsumsi obat selama masa kehamilan	Pemberian MPASI terlambat, intake vit. K inadekuat, kadar vit. K pada ASI rendah, tidak mendapat profilaksis vit. K	Intake vit. K inadekuat, kadar vit. K pada ASI rendah, tidak mendapat profilaksis vit. K, sekunder dari penyakit berisiko (malabsorpsi, hepato-bilier)
<b>Epidemiologi</b>	<5% pada kelompok berisiko	0,01% bayi baru lahir	4-10 per 100.000 kelahiran
<b>Lokasi perdarahan</b>	Jaringan subperiosteal kranium, intrakranial, intratorakal, intraabdominal, umbilikal	Saluran gastrointestinal, hidung, tali pusat, kulit, luka sirkumsisi	Intrakranial, kulit, saluran gastro-intestinal, hidung, intrathorakal
<b>Pencegahan</b>	Penghentian / penggantian obat penyebab	Vit K profilaksis, asupan vit K yang adekuat	Vit K profilaksis, asupan vit K yang adekuat, atasi penyakit

Diagnosis APCD pada pasien ini ditegakkan berdasarkan pemeriksaan secara komprehensif. Berdasarkan hasil anamnesis pada keluarga pasien didapatkan asupan sayuran hijau pada ibu kurang selama kehamilan yang dapat berperan dalam rendahnya kadar vitamin K pada pasien.

Kemudian pasien hanya menerima ASI sebagai satu-satunya sumber nutrisi meskipun sempat menerima susu formula sedikit sebelum ASI keluar. Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa vitamin K tidak dapat berpenetrasi ke dalam ASI sehingga kadar vitamin K pada ASI sangat rendah.. Pada bayi yang sudah memiliki

kadar vitamin K yang cukup, kadar vitamin K pada ASI dapat mencukupi kebutuhan bayi, namun tidak pada bayi yang mengalami kekurangan vitamin K sejak lahir. Pasien juga diduga kuat belum mendapat injeksi vitamin K profilaksis saat baru lahir yang semakin mendukung pemikiran terjadinya defisiensi vitamin K pada pasien.

Pada pemeriksaan fisik pada pasien didapatkan gejala meningkatnya tekanan intrakranial pada pasien berupa muntah proyektil, kejang, dan penurunan kesadaran yang menjadi dasar berpikir terjadinya perdarahan intrakranial pada pasien. Kecurigaan juga meningkat karena didapatkan UUB pasien yang tampak tegang, konjunktiva anemis, dan pupil anisokor. Kecurigaan trauma disingkirkan dari aloanamnesis dengan riwayat ayun-ayun berlebihan dan benturan pada kepala disangkal. Peningkatan TIK yang terjadi akibat akumulasi perdarahan dapat menekan parankim otak sehingga terjadi herniasi yang kemudian menyebabkan gejala herniasi berupa penurunan kesadaran, pupil anisokor, muntah proyektil, dan spastik pada ekstremitas. Konjunktiva anemis dan klinis lemah merupakan tanda anemia yang dapat terjadi karena perdarahan tersebut<sup>2,8</sup>.

Kecurigaan terjadinya perdarahan intrakranial dibuktikan dengan gambaran CT Scan kepala tanpa kontras yang menunjukkan lesi hiperdens pada area temporofrontalis bagian kanan. Pemeriksaan laboratorium didapatkan aPTT dan PT yang memanjang menunjukkan bawah terdapat kelainan pada faktor intrinsik dan ekstrinsik yang menjadi dasar pemikiran perdarahan berhubungan dengan faktor yang dipengaruhi vitamin K. Dengan demikian, diagnosis APCD onset lambat dapat ditegakkan pada pasien ini.

American Academy of Paediatric (AAP) menyarankan untuk memberikan vitamin K intravena selama 1-3 hari pada pasien dengan APCD<sup>7</sup>. Pemberian vitamin K intravena pada pasien sebanyak 1x5mg memberikan hasil yang baik terhadap hasil laboratorium. Pemberian vitamin K 1mg selama 3 hari sebelumnya tidak dapat disimpulkan karena belum ada pemeriksaan laboratorium awal.

Perdarahan intrakranial yang telah terjadi menyebabkan tingginya tekanan intrakranial sehingga perlu dilakukan tindakan operatif. Tindakan operatif ini dilakukan untuk

mengeluarkan bekuan darah dari jaringan otak sehingga tidak menyebabkan kerusakan otak lebih lanjut. Setelah pengobatan farmakologi dan tindakan operatif yang dilakukan, pasien mengalami perbaikan klinis sesuai harapan.

### Simpulan

APCD pada neonatus memiliki angka mortalitas yang cukup tinggi. APCD merupakan suatu gangguan koagulasi didapat yang seharusnya dapat dicegah dengan pemberian vitamin K profilaksis segera setelah bayi lahir. Maka dari itu penting bagi masyarakat untuk berpartisipasi dalam program pemberian profilaksis vitamin K pada bayi baru lahir.

### Daftar Rujukan

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2021. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2022.
2. Tertia C, Yoesdyanto K, Irfani I, dan Sembiring H. Laporan Kasus : Perdarahan Intracerebral pada *Acquired Prothrombin Complex Deficiency* Onset Lambat. *Callosum Neurology*. 2018; 1(2) : 65-70
3. Hidayat I. *Acquired Prothrombin Complex Deficiency*. *Int J Clin Pediatr Child Health*. 2019; 1(1) : 28-33
4. Kher P, Verma R.P. Hemorrhagic Disease of Newborn [Internet]. *Treasure Island : StatPearls Publishin*; 2023. [Disitasi pada tanggal 2 November 2023]. Tersedia dari : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558994/>
5. Linardi J.I. Perdarahan Neonatus Akibat Defisiensi Vitamin K : Diagnosis, Tatalaksana, dan Pencegahan. *CDK-300*. 2022; 49(1) : 10-3.
6. Widodo H.P., Adji N.K. *Acquired Prothrombin Complex Deficiency : Case Reports*. *IJN*. 2021; 4(2) : 69-71
7. Ismy J. Dua Kasus *Acquired Prothrombin Complex Deficiency* dengan Perdarahan Intracranial : Laporan Kasus. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 2017; 17(3) : 174-8
8. Wulan N.R. Hemorrhagic Disease of the Newborn. *Journal of Applied Transintergration Paradigm*. 2022; 2(1):13-26