



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Perdarahan Neonatus Akibat Defisiensi Vitamin K: Diagnosis, Tata Laksana, dan Pencegahan

Jade Irene Linardi

Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Perdarahan neonatus akibat defisiensi vitamin K (PDVK) merupakan salah satu gangguan koagulasi didapat, dengan manifestasi tidak spesifik. Perdarahan dapat bervariasi mulai dari perdarahan kulit hingga perdarahan intrakranial yang mengancam jiwa. Terdapat 3 bentuk klinis PDVK, yaitu *onset* dini, klasik, dan lambat. Tata laksana meliputi pemberian vitamin K dan/atau *fresh frozen plasma* (FFP). Pencegahan diberikan dengan vitamin K profilaksis pada bayi baru lahir.

Kata kunci: Neonatus, perdarahan, vitamin K

ABSTRACT

Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in newborn is an acquired coagulation disorder with nonspecific clinical manifestations. The symptoms are from skin bleeding to a life-threatening intracranial bleeding. Three types of VKDB according to its onset are early, classic and late type. Proper managements of VKDB include administration of vitamin K and/or fresh frozen plasma (FFP). Prevention can be done by giving vitamin K prophylaxis in newborn. **Jade Irene Linardi. Vitamin K Deficiency Bleeding (VKDB) in Newborn: Diagnosis, Management, and Prevention.**

Keywords: Bleeding, newborn, vitamin K

Pendahuluan

Hemostasis merupakan proses aktif yakni saat proses koagulasi darah bersamaan dengan pembatasan proses tersebut agar koagulasi hanya pada area/pembuluh darah yang terganggu. Komponen utama proses hemostasis adalah dinding pembuluh darah, *platelet*, protein prokoagulasi, protein antikoagulasi, serta sistem fibrinolisis.^{1,2} Proses koagulasi yang terganggu menyebabkan perdarahan.¹ Perdarahan pada masa neonatus, baik pada neonatus sehat maupun sakit, merupakan kejadian serius dan dapat fatal. Penyebab gangguan koagulasi bersifat kongenital ataupun didapat.²

Perdarahan akibat defisiensi vitamin K (PDVK); dahulu disebut *hemorrhagic disease of the newborn* (HDN), merupakan salah satu gangguan koagulasi didapat akibat defisiensi faktor pembekuan-tergantung-vitamin K.² Vitamin K berfungsi pada proses aktivasi

protein prokoagulasi, yaitu faktor II, VII, IX, dan X, serta protein antikoagulasi yaitu protein C dan S. Bentuk prekursor tidak aktif faktor-faktor tersebut disimpan dalam hati.³

Pemberian vitamin K profilaksis lazim dilakukan untuk mencegah PDVK, meskipun dosis dan rute pemberiannya beragam di tiap negara.⁶ Rekomendasi di Indonesia adalah setiap bayi baru lahir harus mendapat 1 mg vitamin K₁ (*phytomenadione*) intramuskuler (IM) dosis tunggal.⁴

Epidemiologi

Angka kejadian PDVK berbeda-beda di berbagai negara; berkisar antara 1:200 hingga 1:400 kelahiran pada bayi yang tidak mendapat vitamin K profilaksis, meskipun banyak faktor penyebab PDVK pada bayi.^{3,4} Angka mortalitas akibat PDVK di Asia sebesar 1:1200 sampai 1:1500 kelahiran, lebih tinggi di daerah-daerah yang tidak memberikan

vitamin K profilaksis rutin pada bayi baru lahir.⁵ Di Indonesia, belum tersedia data nasional terkait kejadian PDVK.^{3,5}

Etiologi

Beberapa keadaan yang berhubungan dengan defisiensi faktor pembekuan tergantung-vitamin K:^{2,3,6,7}

1. Prematuritas

Saat bayi cukup bulan lahir, kadar protein prokoagulan faktor II, VII, IX, dan X, faktor kontak (*high molecular-weight kininogen*), prekallikrein, serta faktor XI dan XII hanya 30-50% dibandingkan kadar pada dewasa. Kadar tersebut berbanding lurus dengan umur kehamilan dan berat pada waktu bayi lahir. Bayi prematur memiliki fungsi hati yang belum matur dan responsnya terhadap vitamin K belum optimal.³

2. Asupan Makanan Tidak Adekuat

Kadar vitamin K pada ASI rendah. Pada bayi

Alamat Korespondensi email: jade.irene@yahoo.com



dengan asupan ASI eksklusif, pemberian makan (asupan) yang buruk disertai profilaksis vitamin K inadekuat saat lahir dapat menyebabkan defisiensi vitamin K.^{2,7}

3. Terganggunya Flora Usus

Hal ini berhubungan dengan riwayat penggunaan antibiotik yang lama. Antibiotik yang dimaksud adalah antibiotik spektrum luas dan golongan sulfonamid.⁶ Keadaan ini mengganggu kolonisasi flora usus, sehingga menghambat sintesis vitamin K₂ (*menaquinone*) ataupun memengaruhi reaksi karboksilase secara langsung sehingga menurunkan produksi vitamin K.⁶

4. Komplikasi Obstetrik dan Perinatal

Terkait dengan penggunaan obat ibu saat hamil. Obat-obatan yang dimaksud adalah antiepilepsi (fenitoin, karbamazepin, barbiturat), antibiotik (sefalosporin), obat anti-tuberkulosis (rifampisin, isoniazid), serta antagonis vitamin K (warfarin).^{2,6} Selain itu, kondisi bayi yang menyebabkan malabsorpsi saluran cerna ataupun obstruksi biliaris dapat mengganggu absorpsi vitamin K di saluran cerna.³

Klinis

Manifestasi PDVK umumnya tidak spesifik dan bervariasi mulai dari perdarahan kulit hingga perdarahan intrakranial yang dapat mengancam jiwa. Secara klinis, PDVK diklasifikasikan menjadi 3 bentuk berdasarkan *onset* manifestasi perdarahan, yaitu *onset* dini, klasik, serta lambat (Tabel 1).⁸

Pada PDVK *onset* dini kerap terjadi transfer komponen maternal yang mengganggu metabolisme dan fungsi vitamin K melalui plasenta; berhubungan dengan konsumsi obat-obatan tertentu oleh ibu.⁹ Kejadian PDVK *onset* dini juga dikaitkan dengan bayi baru lahir yang tidak mendapat vitamin K profilaksis,

Tabel 1. Klasifikasi PDVK pada neonatus^{2,6}

Klasifikasi PDVK	Lokasi Perdarahan yang Sering	Etiologi
Dini (0-24 jam)	Jaringan subperiosteal kranium, intrakranial, toraks, intra-abdominal	Pengobatan ibu
Klasik (1-7 hari)	Saluran gastrointestinal, hidung, tali pusat, kulit, luka post sirkumsisi	Umumnya idiopatik, menyusui ASI (asupan rendah)
Lambat (≥2 minggu)	Intrakranial, kulit, saluran gastrointestinal	Idiopatik atau sekunder akibat penyakit tertentu (atresia bilier, fibrosis kistik, penyakit hati dengan kolestasis), terapi antibiotik

kejadiannya antara 6-12%.⁶ Penyebab PDVK klasik dalam 1 minggu pertama kehidupan umumnya idiopatik. PDVK klasik dikaitkan dengan defisiensi vitamin K fisiologis saat lahir disertai kadar vitamin K ASI yang relatif rendah. Perdarahan akibat defisiensi vitamin K *onset* lambat umumnya terjadi saat usia 2 minggu hingga 6 bulan kehidupan, meskipun dapat terjadi pada usia berapapun; biasanya akibat kondisi lain (sekunder) yang menyebabkan turunnya absorpsi ataupun produksi vitamin K, seperti pada *celiac disease*, kolitis ulseratif, dan *gastrocolic fistula* yang menyebabkan malabsorpsi vitamin K, ataupun akibat penggunaan baik antibiotik spektrum luas maupun golongan sulfonamid jangka panjang yang menyebabkan perubahan flora usus, berakibat penurunan produksi vitamin K.^{3,9-10}

Perdarahan pada PDVK dapat spontan ataupun akibat trauma seperti sefalhematoma dalam proses kelahiran. Perdarahan masif dapat menyebabkan gangguan hemodinamik, syok, hingga anemia. Jika terjadi perdarahan intrakranial, bayi dapat mengalami penurunan kesadaran ataupun gangguan neurologis lainnya sesuai lokasi perdarahan di otak.¹¹

Diagnosis

Diagnosis PDVK pada neonatus melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan laboratorium. Pada anamnesis perlu ditelaah keadaan umum bayi, *onset* perdarahan,

lokasi perdarahan, riwayat minum ASI atau susu formula, riwayat pemberian vitamin K profilaksis saat bayi lahir, serta riwayat pengobatan ibu saat hamil. Riwayat dalam keluarga terkait penyakit darah juga perlu diketahui.

Pemeriksaan fisik meliputi keadaan umum bayi, lokasi, dan bentuk perdarahan. Bayi defisiensi vitamin K biasanya terlihat baik atau bugar, tidak tampak sakit. Pada PDVK *onset* lambat dapat ditemukan bayi tidak sadar, ubun-ubun menonjol, serta gangguan neurologis.^{3,8,9}

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan gangguan pembekuan darah.^{3,7,8}

1. *Prothrombin time* (PT) dan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) memanjang
2. Penurunan aktivitas faktor II, VII, IX, dan X
3. Jumlah *platelet*, fibrinogen, faktor V dan VIII, fragilitas kapiler, serta retraksi bekuan semuanya normal
4. Peningkatan kadar *protein induced by vitamin K absence* (PIVKA) yaitu protein prekursor *undercarboxylated* dari faktor pembekuan yang bergantung pada vitamin K.

Beberapa literatur menyatakan pemanjangan PT >4 kali nilai normal atau *international normalized ratio* (INR) ≥4 merupakan konfirmasi diagnosis PDVK,⁶ sedangkan lainnya menyatakan bahwa nilai PT ≥2 kali

Tabel 2. Diagnosis banding manifestasi perdarahan pada neonatus¹²

Keadaan Umum Bayi	Platelet	PT	aPTT	Kemungkinan Diagnosis
Sakit	menurun	memanjang	memanjang	Koagulasi vaskular diseminata
	menurun	normal	normal	Infeksi, trombosis vena, enterokolitis nekrotikan
	normal	memanjang	memanjang	Penyakit hati
	normal	normal	normal	Integritas vaskular terkompromi (berhubungan dengan hipoksia, prematuritas, asidosis)
Bugar	menurun	normal	normal	Trombositopenia imun, infeksi, trombosis, hipoplasia sumsum tulang
	normal	memanjang	memanjang	Defisiensi vitamin K
	normal	normal	memanjang	Defisiensi faktor pembekuan herediter
	normal	normal	normal	Perdarahan terkait faktor lokal (trauma, abnormalitas anatomis), abnormalitas <i>platelet</i> kualitatif, defisiensi faktor XIII



nilai normal dapat dianggap suatu PDVK.⁸

Perdarahan akibat defisiensi vitamin K harus dibedakan dari penyebab perdarahan lainnya pada masa neonatus. Evaluasi penyebab perdarahan pada neonatus dapat dilihat dari klinis serta pemeriksaan laboratorium (Tabel 2).

Tata Laksana

Bayi PDVK dengan perdarahan yang tidak mengancam jiwa harus segera mendapat vitamin K.^{3,6,8} Di Indonesia digunakan vitamin K₁ seperti kebanyakan negara lainnya (Amerika Serikat, Kanada, Denmark, dan Selandia Baru).³ Vitamin K₁ sebanyak 1 mg intravena (IV) diberikan 2-3 kali dengan interval 6-8 jam.^{3,12} Literatur lain menganjurkan pemberian vitamin K dengan dosis 1-2 mg.⁶ Pemberian secara IV harus perlahan dan hati-hati karena risiko reaksi anafilaksis.^{3,8} Vitamin K₁ juga dapat diberikan secara subkutan dengan dosis tunggal 5-10 mg. Pemberian secara intramuskuler (IM) tidak disarankan karena dapat menyebabkan hematoma di lokasi tempat penyuntikan.³ Selain itu, pada perdarahan masif, berisiko perdarahan spontan di tempat penyuntikan akibat koagulopati.^{6,8}

Pada perdarahan masif yang dapat mengancam jiwa, diberikan *fresh frozen plasma* (FFP) 10-15 mL/kgBB untuk mengganti secara cepat faktor pembekuan darah dalam tubuh.^{3,5,8} Pada kasus bayi berat lahir sangat rendah (BBLSR) dengan fungsi hati belum matur, sehingga tidak optimal menggunakan vitamin K, dapat dipertimbangkan transfusi FFP dengan dosis sama seperti pada kasus perdarahan masif.⁶ Pemberian FFP dapat diulang setiap 8 sampai 12 jam tergantung kebutuhan bayi.¹²

Perbaikan pasca-pemberian vitamin K dapat dilihat dalam 4-6 jam yang ditandai dengan perdarahan terhenti dan perbaikan mekanisme bekuan darah. Perbaikan nilai PT dapat dilihat dalam 12-24 jam pasca-

Tabel 3. Strategi pemberian vitamin K profilaksis dan kejadian PDVK onset lambat⁶

Rute	Negara	Vitamin K Profilaksis	Kejadian PDVK Onset Lambat (per 100.000 Kelahiran) ^a
IM	Inggris	1 mg saat lahir, 3x1 mg PO ^{**} (hari ke-1, minggu ke-1 dan 4)	0,1
	Amerika Serikat	1 mg saat lahir	Tidak ada data
	Kanada	1 mg saat lahir	0,37
	Denmark	2 mg saat lahir	Tidak ada data
	Selandia Baru	1 mg saat lahir	0,16
PO	Belanda	1 mg saat lahir, 150 µg/hari selama 13 minggu	1,2
	Jerman	3x2 mg (hari ke-1, 4-10, dan 28-42)	0,44
	Perancis	2 mg per minggu selama 6 bulan	Tidak ada data
	Australia	3x1 mg (hari ke-1, 3-5, dan 21-28)	1,5
	Swiss	3x2 mg (hari ke-1, 4, dan minggu ke-4)	0,87
	Swedia	1-2 mg saat lahir	6
	Thailand	2 mg saat lahir	2,8
	Jepang	3x2 mg MK-4 ^{***} (hari ke-1, 7, dan 28)	1,9

^aSetelah mendapat vitamin K profilaksis

^{**} Per oral

^{***}Menaquinone-4

pemberian vitamin K. Jika pasca-pemberian vitamin K tidak ada tanda perbaikan, perlu dicurigai adanya penyakit hati.^{3,8}

Pencegahan

Departemen Kesehatan Republik Indonesia melalui kajian *Health Technology Assessment* (HTA) merekomendasikan bahwa setiap bayi baru lahir harus mendapat 1 mg vitamin K₁ (*phytomenadione*) intramuskuler (IM) dosis tunggal.⁴

Regimen vitamin K profilaksis beserta rute pemberiannya bervariasi di tiap-tiap negara dengan kejadian PDVK onset lambat yang juga bervariasi (Tabel 3).

Vitamin K yang paling banyak digunakan secara global adalah vitamin K₁, termasuk di Indonesia. *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan pemberian vitamin K profilaksis secara IM yang efektivitasnya teruji.

Akhir-akhir ini, pemberian vitamin K oral lebih diminati karena vitamin K oral dinilai memiliki efektivitas serupa, lebih murah, serta tidak traumatik dibandingkan rute IM.¹³ Pemberian vitamin K IM dikaitkan dengan aktivitas mutagenik, dapat menyebabkan trauma

lokal, trauma pada pembuluh darah dan saraf, abses, serta hematoma otot.¹⁴ Vitamin K profilaksis IM makin banyak ditolak orang tua seperti yang terjadi di Amerika Serikat.¹⁵ Penelitian di Indonesia membandingkan efek vitamin K profilaksis oral dengan intramuskuler terhadap nilai PT dan aPTT tidak mendapatkan perbedaan penurunan nilai PT dan aPTT pada kedua rute pemberian tersebut.^{13,17} Vitamin K oral sebagai profilaksis PDVK masih perlu diteliti lebih lanjut terutama terkait dosis (satu dosis besar atau dosis kecil multipel), sediaan oral (komponen pelarutnya), serta absorpsinya dalam saluran cerna pada bayi dengan gangguan bilier.¹⁶

Simpulan

Perdarahan akibat defisiensi vitamin K pada neonatus merupakan salah satu gangguan koagulasi didapat yang relatif jarang tetapi dapat fatal. PDVK harus dibedakan dari penyebab perdarahan pada masa neonatus lain melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan laboratorium. PDVK dapat dicegah dengan pemberian vitamin K profilaksis secara IM. Manfaat vitamin K profilaksis oral perlu diteliti lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
2. Jaffray J, Young G, Ko RH. The bleeding newborn: A review of presentation, diagnosis, and management. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(1):44-9. doi: 10.1016/j.siny.2015.12.002.
3. Permono HB, Sutaryo, Ugrasena IDG, Windiastuti E, Abdulsalam M, eds. Buku ajar hematologi-onkologi anak. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2012.
4. Dirjen Bina Gizi dan Kesehatan Ibu dan Anak Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman teknis pemberian injeksi vitamin K1 profilaksis pada bayi baru lahir. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2011.



5. Sumardi FS, Bisri DY, Bisri T. Hematoma subdural pada bayi dengan acquired prothrombin complex deficiency (APCD) syndrome di RS Hasan Sadikin dari Juli 2010 sampai Februari 2011. *JNI*. 2012;1(4):99-105.
6. Araki S, Shirahata A. Vitamin K deficiency bleeding in infancy. *Nutrients* 2020;12(780):1-13.
7. Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: Facts and myths. *Blood Transfus*. 2011;9:4-9.
8. Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. *Blood Rev*. 2009;23:45-59.
9. Gleason CA, Devaskar SU, eds. *Avery's diseases of the newborn*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
10. Boonchian P, Sutthichai J. Risk factors of acquired prothrombin complex deficiency syndrome: A case-control study. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(Suppl 3):1-8.
11. Tertia C, Yoesdyanto K, Irfani I, Sembiring H. Laporan kasus: Perdarahan intraserebral pada acquired prothrombin complex deficiency onset lambat. *Callosum Neurology*. 2018;1(2):65-70.
12. Cloherty JP, Eichenwald EC, Hansen AR, Stark AR, eds. *Manual of neonatal care*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
13. Ervani N, Lubis BM, Azlin E, Tjipta GD, Emsyah L. Comparison of the effect of oral multiple dose with single intramuscular vitamin K1 administration on prothrombin time in term baby. *Paediatr Indones*. 2009;49:281-5.
14. Sankar MJ, Chandrasekaran A, Kumar P, Thukral A, Agarwal R, Paul VK. Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: A systematic review. *J Perinatol*. 2016;36:29-34.
15. Weddle M, Empey A, Crossen E, Green A, Green J, Phillipi CA. Are pediatricians complicit in vitamin K deficiency bleeding? *Pediatrics* 2015;136(4):753-7.
16. Löwensteyn YN, Jansen NJG, van Heerde M, Klein RH, Kneyber MCJ, Kuiper JW, et al. Increasing the dose of oral vitamin K prophylaxis and its effect on bleeding risk. *Eur J Pediatr*. 2019;178:1033-42.
17. Limantara VL, Suraatmaja S, Mudita IB, Retayasa W, Kardana M. Effect of oral vitamin K prophylaxis on prothrombin time and activated partial thromboplastin time: A randomized controlled comparison with an intramuscular vitamin K in infants. *Paediatr Indones*. 2007;47(3):109-4.