

Perdarahan Epidural Spontan Akut pada Kombinasi Terapi Rivaroxaban, Clopidogrel dan Lumbrokinase

RR Sinta Irina*), Nazaruddin Umar*), Hasanul Arifin*), Margaritta Rehatta, Siti Chasnak Saleh**)

*)Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Universitas Sumatera Utara-RSUP H.Adam Malik Medan,

***) Departemen Anestesiologi dan Reanimasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Abstrak

Perdarahan intrakranial spontan pada terapi antikoagulan rivaroxaban mulai sering ditemukan, apalagi bila dikombinasi dengan antiplatelet clopidogrel maupun fibrinolitik lumbrokinase merupakan hal yang sering ditemukan pada penderita trombosis. Perdarahan intrakranial spontan terbanyak adalah perdarahan intracerebral. Perdarahan spontan epidural (EDH) akut merupakan hal yang jarang ditemukan, biasanya terjadi karena ada penyakit yang mendasarinya. Penatalaksanaan pada kasus ini berdasarkan patofisiologinya dan melibatkan multidisiplin ilmu lainnya. Seorang laki-laki, 26 tahun berat badan 80 kg yang didiagnosa *deep vein thrombosis* (DVT) mengalami penurunan kesadaran mendadak, pupil anisokor 4 mm/1mm ketika sedang beraktivitas. Tidak dijumpai riwayat cedera kepala. Setelah diresusitasi didapatkan hasil head CT-scan dengan EDH temporoparietal dextra 50 cc, dilakukan dekompresi craniektomi dan evakuasi EDH. Setelah 10 jam pasca operasi terjadi gejala hemodinamik dan dilakukan head CT-scan ulang dan didapatkan EDH 80 cc dan minimal perdarahan intracerebral. Dilakukan redo craniektomi. Pasca operasi dirawat di ICU dengan koreksi faktor koagulasi. Pasien kembali komposmentis GCS 15 dengan gejala sisa hemiparese sinistra sementara.

Kata Kunci: terapi kombinasi rivaroxaban, clopidogrel dan lumbrokinase, perdarahan EDH spontan, koreksi faktor koagulasi

JNI 2016;5(2): 94–103

Acute Spontaneous Epidural Hemorrhage due to Combination Therapy Rivaroxaban, Clopidogrel and Lumbrokinase

Abstract

Spontaneous intracranial hemorrhage on anticoagulant therapy rivaroxaban lately often found, especially when combined with clopidogrel antiplatelet or fibrinolytic lumbrokinase is often found in patients with thrombosis. Spontaneous intracranial hemorrhage is most widely occurred is intracerebral hemorrhage. Spontaneous epidural hemorrhage (EDH) acute is a uncommon, usually occur because there is an underlying disease. Treatment on the case based on pathophysiology and involves a multidisciplinary peer other sciences. A young man, 26 years old weight 80 kg which was diagnosed with deep vein thrombosis (DVT) awareness of sudden decline, the pupil anisokor 4 mm/1mm while activity. No head trauma history. After resuscitation, head Ct-scan with EDH temporoparietal dextra 50 cc, carried out the evacuation EDH and decompression craniectomy. After 10 hours of post-operative haemodynamic turmoil happened and done a head ct-scan and obtained EDH 80 cc and minimal intracerebral hemorrhage. Do redo craniectomy. Post-operative hospitalized in ICU with correction factor for coagulation. The patient recovers consciousness into composmentis GCS 15 with sequelae hemiparese sinistra temporary.

Key words: combination therapy rivaroxaban, clopidogrel and lumbrokinase, spontaneous EDH acute, treatment coagulation factor

JNI 2016;5(2): 94–103

I. Pendahuluan

Perdarahan spontan sering terjadi pada pemakaian obat oral antikoagulan dan antiplatelet seperti rivaroxaban dan clopidogrel, apalagi dengan pemakaian kombinasi dua obat tersebut.¹ Lokasi perdarahan sering tidak dapat diduga. Angka kejadian terjadi perdarahan spontan di saluran cerna 100-200 per 100.000 kasus.² Pasien dengan perdarahan intrakranial akut didapatkan 20% memakai antikoagulan oral, dan 30% terapi antiplatelet oral.³ Kasus perdarahan epidural spontan non trauma sangat jarang ditemukan. Laporan kasus yang ditemukan sampai dengan tahun 2010 hanya 19 kasus.⁴ Penatalaksanaan anestesi dengan pasien perdarahan intrakranial akut oleh karena pemakaian antikoagulan dan antiplatelet memerlukan penanganan perioperatif menyeluruh sehingga penyebab perdarahan bisa diatasi segera. Preoperatif dengan resusitasi yang benar, intraoperatif dan perawatan pascaoperatif baik akan menghasilkan *outcome* yang baik untuk mencegah terjadinya cedera otak sekunder.

II. Kasus

Seorang laki-laki berusia 26 tahun, berat badan 80 kg dengan diagnosis *deep vein thrombosis* (DVT) pada kedua tungkai bawah di RSUP H. Adam Malik Medan tiba-tiba terjadi penurunan kesadaran ketika sedang beraktivitas lima belas menit sebelumnya. Pasien mengeluh nyeri kepala hebat, pusing, mual dan muntah dan terjadi kejang. Ditemukan lucid interval. Pasien terjatuh di kamar mandi oleh karena pingsan, dan sempat sadar 5 menit setelah itu. Tidak dijumpai adanya riwayat cedera kepala. Segera dilakukan resusitasi ABCDE neuronestesi dan dilakukan pemeriksaan head CT-scan didapatkan gambaran epidural hemorrhage (EDH) temporoparietal dextra sebesar lebih kurang 50 cc dan *midline shift* lebih dari 5 mm. Kemudian dilakukan kraniektomi evakuasi EDH cito. Beberapa jam setelah kraniektomi terjadi gejalak hemodinamik dan segera dilakukan *head CT-scan* ulang. Didapatkan gambaran epidural hemorrhage temporoparietal dextra dan segera dilakukan redo kraniektomi.

Anamnesa

Pasien mengeluh nyeri pada kedua tungkai bila beraktivitas sejak 2 minggu terakhir dan memberat sejak kedua tungkainya membengkak 10 hari terakhir sebelum terjadi penurunan kesadaran. Dari bagian Penyakit Dalam pasien didiagnosa dengan DVT dan vaskulitis vena saphena magna dextra dan sinistra dan diterapi dengan obat metilprednisolon 1 mg/kg BB, antikoagulan rivaroxaban 2x15 mg (sudah dimakan selama 3 hari), fibrinolitik lumbrokinase dan antiplatelet clopidogrel 75 mg masing-masing baru satu kali dimakan. Walaupun terasa nyeri pada kedua tungkai pasien masih bisa beraktivitas seperti biasa. Penyakit penyerta lainnya disangkal oleh pasien. Riwayat cedera kepala tidak dijumpai. Ditengah sedang beraktivitas pasien mengeluh nyeri kepala hebat secara tiba-tiba, pusing, mual, muntah dan kejang kemudian penurunan kesadaran mendadak.

Pemeriksaan Fisik

Kesadaran awal komposmentis, mengeluh nyeri kepala hebat, pusing, mual dan muntah sebanyak 5 kali, tekanan darah 200/100 mmHg, laju nadi 120 x/menit, berangsur-angsur turun tekanan darah 180/100 mmHg, dan pada 5 menit kemudian tekanan darah 160/90 mmHg pasien kejang dan kesadaran menurun menjadi GCS 9 (E2M5V2). Pupil anisokor 4 mm/1mm. Reflek cahaya melambat. Kedua tungkai bawah terlihat bengkak dan adanya banyak petechie. Setelah terjadi penurunan kesadaran tekanan darah 200/100 mmHg, laju nadi 130 x/menit. Kemudian dilakukan resusitasi sesuai ABCDE neuroanestesi dan tekanan darah 130/70 mmHg. Laju nadi 100 x/menit suhu 36°C, saturasi oksigen 99%.

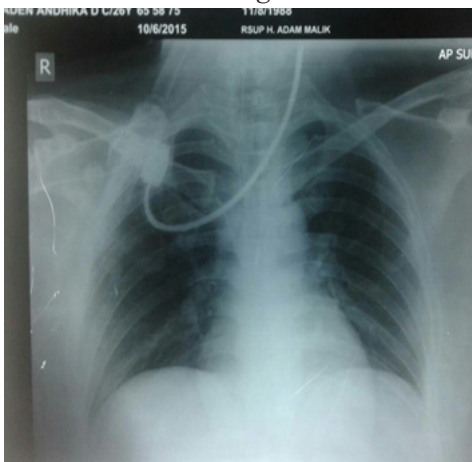
Pengelolaan Anestesi

Penatalaksanaan preoperatif dengan melakukan resusitasi segera ketika terjadi kegawatan kenaikan tekanan intrakranial secara tiba-tiba. Ketika pasien mulai mengeluh sakit kepala, pusing, mual dan muntah pasien segera dibaringkan dengan posisi *head up* 30° dan diberi oksigen nasal kanul 2 liter per menit dan dipasang infus. Tekanan darah awal didapatkan 200/100 mmHg dan laju nadi 120 x/menit, dan berangsur menurun tekanan darah menjadi

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan laboratorium prabedah

Hb	12.30 g/dL
Ht	36.90%
Leukosit	18.020/mm ³
Trombosit	330.000/mm ³
PT	20,3'' (14,00'')
INR	1,48
apTT	31,5 detik (34,0'')
Waktu trombin	16,2 (17,4'')
fibrinogen	121.0 mg/dL (150-400)
D-dimer	1500 ng/mL (<500)
KGD adrandom	156 mg/dL
ureum	156 mg/dL
creatinin	0,56 mg/dl
Na	130 mEq/L
K	3,5 mEq/L
Cl	99 mEq/L

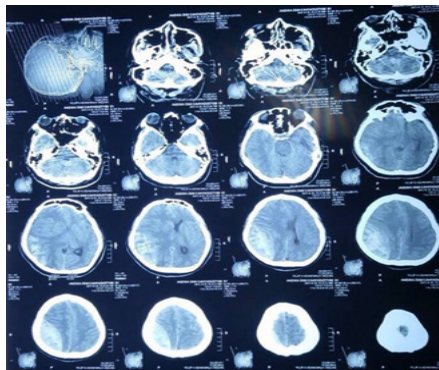
Pemeriksaan Radiologik**Gambar 1** foto thorax

180/100 mmHg dan turun kembali menjadi 160/90 mmHg setelah dibaringkan dengan posisi *head up* 30°. Setelah sekitar 15 menit kemudian pasien kejang dan terjadi penurunan kesadaran secara mendadak menjadi GCS 5 E1M3V1 dan pupil anisokor 4 mm/1 mm dengan reflek cahaya lambat. Kemudian dilakukan resusitasi ABCDE secara neuroanestesi. Intubasi dengan midazolam 5 mg, fentanyl 100 mikrogram, propofol 80 mg dan rocuronium 50 mg. Setelah intubasi keadaan

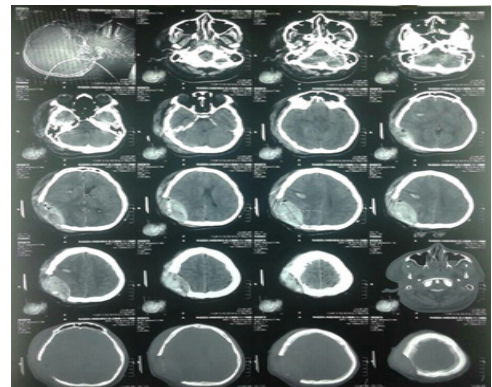
hemodinamik stabil tekanan darah 130/90 mm Hg (*heart rate*/HR) laju nadi 100 x/menit dan dilakukan pemeriksaan *head CT-scan*. Dari hasil *head CT-scan* didapatkan EDH temporoparietal dextra sebanyak lebih kurang 50 cc dengan *midline shift* lebih dari 5 mm. Kemudian segera dilakukan kraniektomi evakuasi EDH. Pasien dimasukkan ke kamar operasi dengan tetap terintubasi dan kontrol pernafasan dan sedasi adekuat. Sebelum dihubungkan dengan mesin anestesi pasien diberi sedasi kembali dengan propofol 40 mg, fentanyl 50 mikrogram dan rocuronium 15 mg. Rumatan anestesi dengan oksigen dan udara 4 L/menit dan anestetika volatil sevofluran 0,5–0,8 vol%, dikombinasi dengan dexmetomidine 6 cc (0,3 µg/kg/per jam) dan fentanyl 300 mikrogram dalam 50 cc dijalankan 3 cc per jam (*syringe pump*) serta relaksan rocuronium 4 cc per jam (*syringe pump*). Hemodinamik selama operasi stabil dengan tekanan darah sistolik 150–120 mmHg dan diastolik 100–80 mmHg. Denyut jantung berkisar antara 100–80 x/menit. etCO₂ 32–35. Operasi dekompresi dan evakuasi EDH berlangsung selama 1 jam 45 menit, total perdarahan kurang lebih 400 cc dengan diuresis 800 ml per jam. Total cairan intraoperatif kristaloid 1000 cc, PRC 250 cc, FFP 500 cc, cryo 500 cc.

Setelah selesai operasi pasien dipindahkan ke ICU dengan perawatan bantuan ventilator modus kontrol tidal volume 460 ml, RR 15 x/menit, PEEP 5 dan FiO₂ 30%; dan disedasi adekuat dengan dexmetomidine 6 cc/jam (*syringe pump*), atracurium 30 mg /jam (*syringe pump*), fentanyl 300 mikrogram dalam 50 ml diberikan 3 cc/jam (*syringe pump*). Selama di ICU pascabedah dimonitor hemodinamik. Tekanan darah sistolik 170–140 mmHg, diastolik 90–80 mmHg dan HR 80–95 x/menit, etCO₂ 30–35 mmHg. Pupil isokor 3 mm/3mm dengan reflek cahaya positif. Terapi medikamentosa di ICU diberikan antibiotik meropenem 1 gr/8 jam, omeprazole 40 mg/12 jam, phenytoin 100 mg/ 8 jam, transamin 1 gr/8 jam dan obat semax 6 gtt/4 jam. Delapan jam post operasi terjadi gejala hemodinamik, HR meningkat menjadi 130 x/menit, dan tekanan darah meningkat hingga sistolik 200 mmHg dan pupil menjadi anisokor 2 mm/1 mm dan otak terkesan membengkak. Kemudian diputuskan

Pemeriksaan Head CT scan



Gambar 2. EDH Temporoparietal Dextra



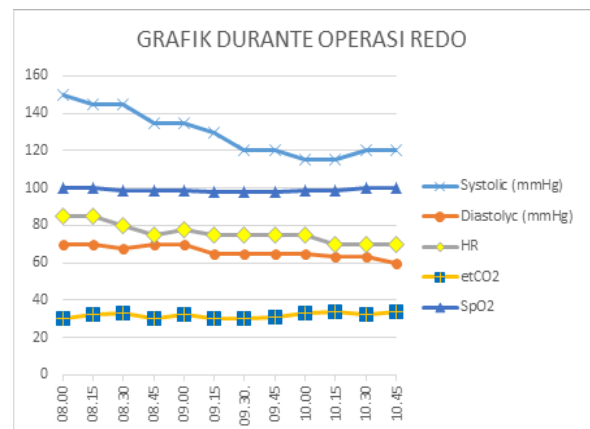
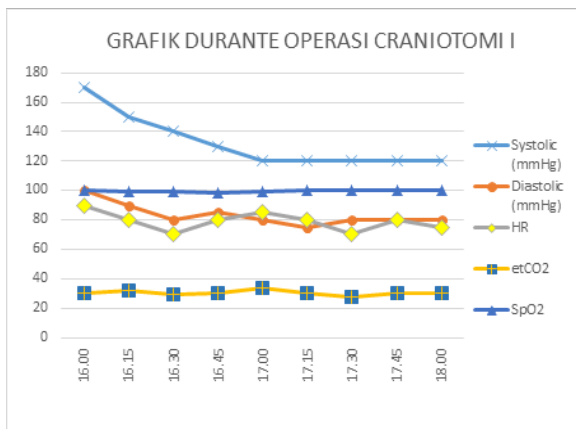
Gambar 3. Pre Redo Craniotomi

untuk *head CT-scan* ulang dan didapatkan EDH temporoparietal dextra sebanyak 80 cc dan minimal ICH, dan segera dilakukan *redo craniectomy* evakuasi EDH.

Pada operasi redo kraniektomi tehnik anestesi dilakukan sama dengan operasi kraniektomi sebelumnya. Dipakai kombinasi obat anestesi intravena dan volatil sevoflurane. Hemodinamik stabil selama operasi. Tekanan darah sistolik antara 150–120 mmHg, diastolik 70–60 mmHg. Pada intraoperatif terjadi rembesan perdarahan aktif, dan sejawat bedah syaraf memberikan Cofact (antitrombin III) 1000 IU. Operasi *redo craniectomy* berjalan selama 2,5 jam dengan perdarahan sekitar 700 cc. Total cairan yang diberikan WB 350 cc, PRC 200 cc, kristaloid 1500 cc. Total diuresis 400 cc.

Pengelolaan Pascaoperasi

Pasien dirawat di ruang perawatan intensif dengan keadaan masih dalam sedasi adekuat dan dengan bantuan ventilator modus kontrol tidal volume 460 ml, RR 15 x/menit, PEEP 5 dan FiO₂ 30%; dan disedasi adekuat dengan dexmetomidine 6 cc/jam, atracurium 30 mg /jam, fentanyl 300 mikrogram dalam 50 ml diberikan 3 cc/jam. Cairan rumatan R Sol diberikan sebanyak 3000 ml per 24 jam, serta dipantau balans cairan. Selama di ICU pascabedah dimonitor hemodinamik. Tekanan darah sistolik 140–120 mmHg, diastolik 70–60 mmHg dan HR 70-60 x/menit. etCO₂ 30–35 mmHg. Pupil isokor 3 mm/3mm dengan reflek cahaya positif. Suhu 36 °C afebris. Kemudian dilakukan pemeriksaan laboratorium: Hb 7,70 g/dL, Ht 23,50%, Leukosit 11.000/mm³, trombosit 278.000/mm³, PT 16,7”



Hasil Laboratorium post op craniectomy 1

Hb	10,20 gr/dL
Ht	31.30%,
Leukosit	22.950/mm ³
Trombosit	308/mm ³
Protrombin Time	19,3 (14,00'')
INR	1,40
apTT	24,3 (34,0'')
TT	14,7 (17,4'')
Na	134 mEq/L
K	4,2 mEq/L
Cl	104 mEq/L
KGD adrandom	132.50 mg/dL
AGDA dengan ventilator modus kontrol CMV	
Tidal Volume	460 ml RR 15x per menit
PEEP	4 FiO ₂ 40%
pH	7,450; pCO ₂ 36,0 mm Hg;; pO ₂ 179 mm Hg; bikarbonat (HCO ₃) 25 mmol/L; total CO ₂ 26,1 mmol/L; BE 1,2 mmol/L dan saturasi O ₂ 100%.

(14,00''), INR 1,2, APTT 31,5''(34,0''), TT 15,6''(17,4''). AGDA dengan ventilator modus kontrol pH 7,500 pCO₂ 34,0 mmHg pO₂ 187,0 mmHg bikarbonat (HCO₃) 26,5 mmol/L total CO₂ 27,5 mmol/L BE 3,5 mmol/L dan saturasi O₂ 100%.

Perawatan Hari Pertama

Keadaan hemodinamik stabil tekanan darah rerata sistolik 130–110 mmHg dan diastolik 90–70 mmHg dan HR 70–60 x/menit, SpO₂ 99%, dan suhu 36,5 °C. Keadaan pasien masih dalam sedasi adekuat dan bantuan ventilator. Dengan diberikan tambahan Cofact (antitrombin III) 1000 IU per hari. Dan diberikan transfusi FFP 500 cc dan PRC 250 cc. Diperiksa secara serial darah rutin, untuk mendapatkan hematokrit sekitar 35% dan diperiksa faal hemostasis sampai mencapai nilai normal. Hasil laboratorium didapatkan Hb 9,60 g/dL, Ht 28,40%, leukosit 13.420/mm³, trombosit 183.000/mm³, Na 135 mEq/L, K 3,7 mEq/L, Cl 106 mEq/L, protrombin 12,5'' (13,5''), INR 0,92, antitrombin III 130,5% (normal 75–125).

Diperiksa thromboelastography (TEG), agregasi trombosit dan didapatkan hasil akhirnya normal aktivitas pembekuan, normal aktivitas fibrinogen, normal fungsi platelet.

Terapi di perawatan intensif hampir sama dengan sebelumnya. Analgetik diberikan dengan paracetamol 1 gr/8 jam, terapi antibiotik diberikan tambahan mikasin 1 gr/24 jam, dan semax 6 gtt/4 jam. Dari sejawat internist hematologist diberikan terapi heparinisasi 500 IU per hari dijalankan secara kontinyu 6 cc per jam, dan dari sejawat bedah saraf diberikan terapi Cofact 1000 IU. Pasien disedasi dengan bantuan ventilator selama masa pemulihan faktor pembekuan darah dan hemoglobin normal. Dilakukan pemeriksaan ulangan laboratorium kembali, dan pada pemeriksaan kelima (H-I): Hb 9,90 g/dL, Ht 30,30%, leukosit 14.42 /mm³, Plt 197.000/mm³. Analisa gas darah dengan ventilator modus spontan pH 7,310, pCO₂ 33,0 mmHg, pO₂ 131,0 mmHg bikarbonat (HCO₃) 16,6 mmol/L, total CO₂ 17,6 mmol/L BE -8.7 mmol/L dan saturasi O₂ 99%. Kadar gula darah ad random 141,80 mg/dL. Na 135 mEq/L, kalium 4,1 mEq/L, klorida 105 mEq/L. Protrombin time 12,5 detik INR 0,92. Pada H-1 pasien mulai disapih dari ventilator secara bertahap dan dikurangi obat sedasinya, sambil dipastikan semua faktor-faktor ekstrakranial memenuhi syarat untuk ekstubasi.

Perawatan Hari Kedua

Pasien masih di perawatan intensif. Status generalisata keadaan umum baik dengan tensi 120/80 mmHg, nadi 65 x/menit, SpO₂ 99%. Frekuensi nafas 14–16 x/menit dengan O₂ t-piece 5 liter permenit. Status neurologik pasien sudah sadar penuh GCS 15 pupil isokor 3 mm/3mm, dan dilakukan ekstubasi dan diberi O₂ nasal kanul 2 liter permenit. Laboratorium pada keadaan nafas spontan nasal kanul 2 liter per menit didapatkan analisa gas darah pH 7,410, pCO₂ 33,0 mmHg, pO₂ 197,0 mmHg, bikarbonat (HCO₃) 20,9 mmol/L, total CO₂ 21,9 mmol/L, BE -3.3 mmol/L dan saturasi O₂ 100%. Asam laktat arteri 0,9 mmol/L, procalcitonin 0,08 ng/mL. Faal hemostasis masih terus dipantau dan diperiksa ulang didapatkan hasil Protrombin Time 12,9 detik (kontrol 14,00 detik); INR 0,92; apTT 41,5 detik (kontrol 34,0 detik); waktu trombin 13,6 (kontrol 16,7 detik).

Perawatan Hari Ketiga

Keadaan umum pasien baik, sadar baik, nafas spontan dan sudah mulai asupan nutrisi oral. Pasien dialih rawat ke ruangan rawat inap biasa. Pascabedah pasien ditemukan adanya hemiparese sinistra. Hal ini dialami selama kurang lebih 1,5 bulan, dan berangsur membaik dengan fisiotherapi rutin, dan pasien mengaku masih mengingat seluruh kejadian sebelum terjadinya penurunan kesadaran. Di bulan ke-2 pasca pembedahan kekuatan motorik pasien telah kembali normal dan sudah dapat mengemudi mobil manual sendiri dan hidup secara mandiri. Di bulan ke-4 pasien telah dilakukan kranioplasti. Pada bulan ke-5 pascabedah didapatkan penilaian *Glasgow Outcome Scale* (GOS) skor 5 (interpretasi *Good Recovery*), dan penilaian *Extended Glasgow Outcome Scale* (GOSE) skor 8 (interpretasi *Upper Good Recovery*) dan pada penilaian *Mini Mental State Exam* (MMSE) skor 29 (interpretasi tidak ada gangguan kognitif). Gejala sisa yang masih ada hingga saat ini (bulan ke-5 pascabedah) terkadang masih ada klonus sesekali pada kaki kiri dan tremor halus di tangan kiri. Pasien masih merasakan kelemahan tangan kiri bila memegang sesuatu barang dalam jangka waktu lama lebih dari 30 menit. Namun hingga saat ini pasien masih melakukan fisioterapi rutin.

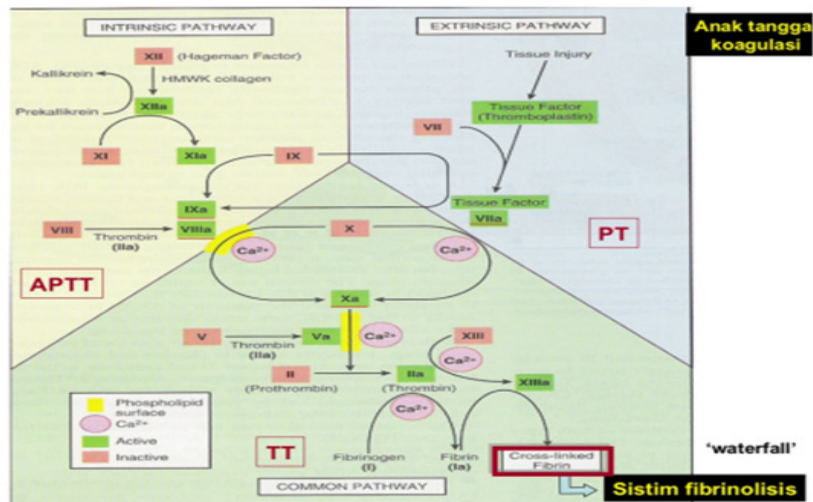
III. Pembahasan

Angka kejadian perdarahan intrakranial spontan pada terapi antikoagulan dan antiplatelet oral sangat tinggi yaitu 70%, dan umumnya 60% nya adalah perdarahan intracerebral.⁵ Perdarahan EDH spontan suatu hal yang tidak umum dijumpai. Pada kasus ini terjadi perdarahan EDH spontan non trauma. Dilaporkan hanya 19 kasus ditemukan sampai dengan tahun 2010 adanya perdarahan EDH spontan non trauma. Berdasarkan penyakit yang mendasarinya kasus tersebut dibagi menjadi tiga kategori yaitu pertama karena adanya lokal infeksi pada daerah kepala seperti sinusitis, infeksi telinga dan hidung. Infeksi tersebut dapat merusak dinding pembuluh darah meningen dan membentuk inflamasi, kedua karena adanya keganasan pada ektraduramater sehingga merusak pembuluh darah meningen itu sendiri, dan ketiga karena adanya kelainan

kolagen pembuluh darah misalnya penyakit *systemic lupus erythematosus* (SLE) atau pasien dengan kelainan koagulopati.⁴

Adanya keluhan dan gejala kenaikan tekanan intrakranial secara cepat perlu penanganan resusitasi ABCDE neuroanestesi segera. Tujuan resusitasi sesegera mungkin dilakukan untuk menjaga tekanan perfusi otak (*cerebral perfusion pressure*/CPP) tetap baik sehingga mencegah terjadinya cedera otak sekunder.^{6,7,15} Keadaan hipoksia, hiperkarbia, hipertensi, hipotensi, hipertermia, hiperglikemia, hipoglikemia, mual, muntah, kejang semuanya harus dicegah dan diterapi segera karena dapat menyebabkan cedera otak sekunder. Pada pasien ini awalnya terjadi gejolak hemodinamik, tekanan darah meningkat (200/100 mmHg) yang merupakan kompensasi tubuh dalam mempertahankan CPP. Setelah diresusitasi pasien diintubasi, posisi *head up* 30° dan disedasi maka hemodinamik relatif normal. Namun penyebab tekanan intrakranial yang meningkat ini adalah EDH spontan akut terjadi karena terapi antikoagulan, fibrinolitik dan antiplatelet yang mempunyai waktu paruh 12–17 jam maka reaksi obat tersebut masih menimbulkan efek sehingga terjadi perdarahan EDH spontan kembali pada daerah yang sama dan minimal intracerebral hemorrhage. Banyak laporan kasus menyatakan bahwa adanya komplikasi perdarahan spontan berulang pada bedah saraf meningkat dengan adanya terapi antikoagulan misalnya rivaroxaban.⁸ Terapi antikoagulan oral tunggal saja bisa menyebabkan perdarahan spontan, dan resiko perdarahan meningkat bila dikombinasi dengan antiplatelet oral walaupun dalam dosis yang lebih kecil.

Rivaroxaban lebih sensitif terhadap perubahan pemanjangan masa *protrombin* (PT) dibanding dabigartan dan tidak mempunyai efek pemanjangan waktu trombin.⁹ Pemberian kombinasi terapi rivaroxaban yang merupakan inhibitor faktor Xa bersama dengan clopidogrel akan meningkatkan resiko perdarahan pada orang yang sehat tanpa mengganggu farmakokinetik dan farmakodinamik masing-masing obat tersebut.¹⁰ Pada intraoperatif dan postoperatif *redo craniotomi* diberikan cofact 1000 IU untuk mencegah terjadinya perdarahan

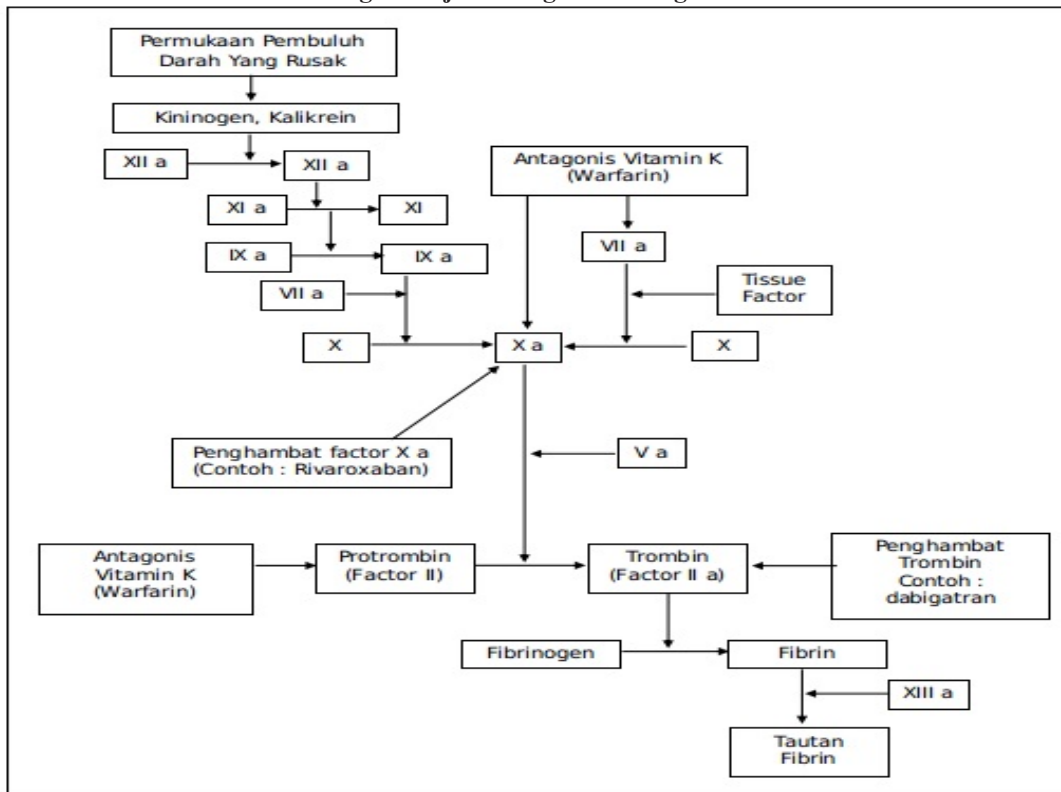


kembali. Cofact yang merupakan prothrombin complex mempunyai efek menurunkan nilai INR.¹¹ Pasien juga ditransfusi *fresh frozen plasma* dan *Cryopresipitate* untuk mengatasi gangguan koagulasi darah. Direkomendasikan pada *Guideline Blood Transfusion* untuk mengatasi perdarahan yang mengancam jiwa untuk memberikan (*prothrombin Complex/PCC*) 50–100% faktor prothrombin complex dengan 1–2 ml/ kg BB.

Tujuan terapi di ICU untuk pasien dengan serebral akut adalah untuk memberikan kondisi yang baik bagi pemulihan otak primer seraya mencegah setiap kerusakan otak sekunder yang berhubungan dengan peningkatan tekanan intrakranial, hipotensi atau hipertensi, hipoksemia dan hiperkarbia.^{6,12} Pascaoperasi pasien dirawat di ICU dengan bantuan ventilator, posisi *head up 30°* dan sedasi adekuat untuk menjamin pasokan oksigen ke otak dan mencegah terjadinya agitasi yang bisa menyebabkan tekanan intrakranial semakin meningkat. Posisi kepala netral dan *head up 15–30°* dilakukan sebagai usaha untuk mengurangi tekanan intrakranial dengan memperbaiki drainase vena serebral. Posisi ini dapat memicu terjadinya hipotensi yang akan dapat memperburuk perfusi yang sudah terganggu. Melakukan ventilasi kendali mencegah hipoksia dan mempertahankan keadaan normokapnea bertujuan untuk mengendalikan sementara aliran darah otak sehingga dapat menurunkan TIK.

Sedasi adalah suatu bagian penting dari terapi pasien dengan gangguan serebral, terutama yang memerlukan ventilasi mekanis. Tujuan utama sedasi adalah untuk fasilitasi pengobatan intensif, terutama ventilasi mekanis; untuk kenyamanan pasien dan mencegah peningkatan tekanan intrakranial. Sedasi digunakan dexmedetomidine 6 cc/jam (0,3 mikro/kgBB/jam) yang mempunyai efek menurunkan aliran darah otak dengan vasokonstriksi otak dan menurunkan metabolisme otak.^{11,13} Dexmedetomidine merupakan suatu superselektif alpha2 adrenergik. Obat tersebut mempunyai efek sedatif dan analgesia, dan anesthesia sparing effect, menurunkan kebutuhan obat anestesi intravena, anestetika inhalasi dan narkotik analgetik. Dexmedetomidine dapat menurunkan tekanan darah dan denyut jantung. Efek sedasi tidak disertai dengan efek depresi nafas oleh karena itulah dexmedetomidine sangat berguna untuk sedasi analgesi pascabedah dan pasien dirawat di ICU. Setelah beberapa penelitian, dexmedetomidine telah disetujui di Amerika pada tahun 1999 dan telah digunakan untuk analgesia dan sedasi di ICU. Dexmedetomidine juga mempunyai efek proteksi otak.¹² Efek neuroproteksi otak disebabkan karena menghambat iskemia yang diakibatkan pelepasan norepinefrin karena dexmedetomidine menurunkan level norepinefrin saat bangun dari anestesi. Dexmedetomidine mencegah kematian sel neuron setelah iskemia fokal dan daerah yang mengalami iskemik turun 40% dibandingkan

Target Kerja Berbagai Antikoagulan



dengan plasebo. Dexmedetomidine mempertinggi pembuangan glutamin melalui metabolisme oksidatif pada astrosit. Alpha 2 agonists menurunkan konsumsi oksigen perioperatif.^{19,20} Pada pasien ini analgetik diberikan fentanyl secara kontinyu 0,2 mikro/kgBB/jam dikombinasi dengan dexmedetomidine sehingga menghasilkan sedasi adekuat.¹¹ Analisa gas darah pasien diperiksa secara berkala untuk mencegah terjadinya hipoksemia dan hiperkarbia.¹³

Pasien ditransfusi dengan PRC dan WB sampai mencapai Hb sekitar 10 gr/dL. Hemoglobin dipertahankan sekitar 10 g/dL untuk menjamin hematokrit minimal 35% oleh karena hematokrit mempengaruhi aliran darah otak secara nyata. Nilai hematokrit 35%–50% akan menjamin pasokan oksigen. Pada nilai yang lebih tinggi akan menaikkan kapasitas oksigen dengan kenaikan kekentalan darah dan menurunkan aliran darah ke otak. Pada hematokrit di bawah 35% akan menurunkan kapasitas pengangkutan oksigen dan terjadi penurunan kekentalan darah

dan menaikkan aliran darah ke otak.¹⁴ Isovolemik atau hemodilusi hipervolemia (hematokrit 33%) menunjukkan aliran darah otak tanpa ada gangguan penghantaran oksigen.¹⁵ Pasien diberikan paracetamol 1 gr/8jam sebagai analgetik dan juga untuk menjaga suhu normal. Suhu juga dipertahankan tetap normal bahkan lebih baik di bawah normal. Penurunan temperatur tubuh akan memperlambat metabolisme serebral. Hal ini berarti menurunkan aliran darah otak.¹⁴ Sejak pascaoperasi (H-0) pada pasien ini diberikan juga semax nasal drops 6 gtt/4 jam sebagai neuroprotektif. Semax (H-Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro-OH) adalah sintesis analog dari adrenocorticotrophic hormone 4-10 fragmen (ACTH4-10). Salah satu komponen penting dalam cedera kepala adalah kematian sel saraf akibat apoptosis. Peranan semax sebagai ACTH 4–10Pro8Gly9Pro10 merupakan salah satu neuroprotektor diketahui menghambat jalur apoptosis. Semax tersebut mempunyai efek neuroprotectif dan nootropic sehingga banyak dipakai di klinis untuk terapi penyakit-

penyakit sistem syaraf pusat (stroke iskemik, *dyscirculatory encephalopathy*, atrophi nervus opticus dan lain-lain). Banyak penelitian yang menyatakan keberhasilan dari pemberian semax ini.¹⁶ Setelah 12 jam pasca operasi *redo craniotomi* oleh sejawat internist hematologi diberikan terapi heparin dengan dosis kecil 500 IU per hari diberikan secara kontinyu untuk penanganan DVT dengan monitoring ketat agar tidak terjadi komplikasi perdarahan pascaoperasi.¹⁸

Setelah faktor-faktor yang mengancam telah teratasi dengan baik maka segera dilakukan penyapihan dari ventilator. Pada pasien ini faktor-faktor tersebut adanya ancaman perdarahan kembali karena terganggunya koagulasi darah. Pasien dilakukan proses penyapihan pada hari H-I post operasi *redo craniotomi* dan diekstubasi pada H-II pagi hari setelah pasien sadar baik. Namun pasien mendapatkan sequele hemiparese sinistra akibat perdarahan intraserebral minimal dan bersifat sementara, dan kembali berangsur pulih dengan resorpsi perdarahan intraserebral dan fisioterapi rutin juga relatif tidak didapatkan gangguan kognitif yang dinilai secara GOS, GOSE, dan MMSE pada bulan ke-5 pasca pembedahan.

IV. Simpulan

Penatalaksanaan pasien dengan perdarahan intrakranial spontan akibat komplikasi terapi antikoagulan rivaroxaban, lumbrokinase dan antiplatelet clopidogrel meliputi preoperasi, intraoperasi dan pascaoperasi. Preoperasi dengan penanganan resusitasi segera akan mendapatkan *outcome* yang baik. Penanganan di ICU juga dengan pendekatan multidisiplin ilmu. *Good team, good work.*

Daftar Pustaka

1. Mark I, Gary R. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *CHEST* 2001,119:1088.
2. Athanios P, Stamatis M. Gastrointestinal bleeding in patients receiving antiplatelet and anticoagulant therapy. *Hellenic J. Cardiology* 2014,55:499.
3. Arne L, Waltrand P. Intracerebral hemorrhage associated with antithrombotic treatment. *Lancet Neurology* 2013 April, 12(4):394.
4. Rajput D, Kamboj R. Is management of spontaneous intracranial extradural hematoma in chronic renal failure is different with traumatic extradural hematoma. *Indian Journal Neurotrauma* 2010,7 (1):81–4.
5. Robert G, Bradley S. Oral anticoagulant and intracranial hemorrhages. *Stroke AHA Journal* 1995;26:1471
6. Stutz H, Charchafieh J. Postoperative and intensive care including head injury and multisystem sequelae. Dalam: Cottrell J, Young W, eds. *Cottrell and Young's Neuroanesthesia*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010, 410–12.
7. Murthy T, Bhatia P. Secondary brain injury prevention and intensive care management. *Indian Journal of Neurotrauma*; 2005,2 (1),7–12.
8. Garber S, Sivakumar W. Neurosurgical complications of direct thrombin inhibitor catastrophic hemorrhage after mild traumatic brain injury in a patient receiving dabigatran. *J. Neurosurgery* 2012, 1–4
9. Kaatz, Kaudes PA, Garca DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Doukteis JD, et al. Guidance of the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematology* 2012; 87: S 141–2145
10. Dagmar K, Michael B. Effect co-administration of rivaroxaban and clopidogrel on bleeding time, pharmacodynamics and pharmacokinetics, a phase 1 study, *Pharmaceuticals* 2012, 5, 279–96
11. Roodhevel F, Ligtenberg. INR reduction after prothrombin complex concentrate (Co-factor) administration comparison of INR outcomes in different patient categories at the emergency department. *Internasional Journal*

- of Emergency Medicine 2013, 6:14,1–4.
12. Bisri T. Penanganan Neuroanestesia dan Critical Care: Cedera Otak Traumatik. edisi 1, Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran; 2012, 242–53.
 13. Layon J, Gabrielli A. Elevated intracranial pressure. Dalam: Textbook of Neurointensive Care. Philadelphia: Saunders; 2004, 715–19.
 14. Petrozza P, Prough D. Postoperative and intensive care. Dalam: Cotrell JE, Smith D, eds. Anesthesia and Neurosurgery. Philadelphia: Mosby; 2001, 624–41.
 15. Bisri T. Dasar-dasar Neuroanestesi, edisi 2, Bandung: Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unpad; 2011, 8-9.
 16. Kolomin T, Shadrina M. A new generation of drugs syntetic peptides based on naturally regulatory peptides. Neuroscience and Medicine Journal 2013;4: 223–52.
 17. Lam A, Winn H. Management of acute head injury. Dalam: Albin M, eds Textbook of Neuroanesthesia with Neurosurgical and Neuroscience Perspectives, USA: McGraw Hill;1997, 1138–40.
 18. Scales D, Cambrin J. Prophylactic anticoagulati on to prevent venous thromboembolism in traumatic intracranial hemmorrhage, a decision analysis. Biomed Central: Critical Care 2010, 2–10
 19. Bloor BC, Ward DS, Belleville JP, Maze M. Effect of intravenous dexmedetomidine in humans, hemodynamics changes. Anesthesiology 1992; 77: 1134–42
 20. Villela NR, Nascimento P. Dexmedetomidine in anesthiology. Rev Bras Anesthesiology 2003;53(1):97–113