

THROMBOPHILIA KARENA DEFISIENSI PROTEIN C DAN PROTEIN S

I Made Rama Putra, Ketut Suega
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah, Denpasar
Email: raput1971@yahoo.com

ABSTRACT

Protein C is a natural anticoagulant, inhibits thrombin generation. Protein C deficiency, is associated with a variably increased risk of thrombosis. Incidence of symptomatic protein C deficiency is approximately 1 in 16,000 to 1 in 32,000 persons, similar in men and women. Morbidity in protein C deficiency greatly increases with advancing age, when patients are at greater risk for thrombotic events such DVT, PE, postphlebotic and blindness secondary to vitreous hemorrhages may occur in patients with these severe conditions. The etiology can be inherited and acquired in a number of clinical scenarios include meningococcal septic shock; DIC; liver disease; or chemotherapy. Diagnostic base on personal history of venous thrombosis, thromboembolic events, abnormal laboratory coagulation tests. The laboratory workup should include haemostatic parameters, coagulation system such aPTT, PT, fibrinogen level and D-dimer test. A decreased protein C activity level is required. Imaging studies are appropriate for assessing the presence of thrombotic disease in a particular vessel. The treatment depends largely on a particular patient's disease manifestations. Surgical treatment may be appropriate in some circumstances.

We reported, a male Balinese 62 years old came with complain red vision and dull feeling since a moth prior to admission. No historical medical problem found. Physical exam found hypertension and laboratory finding showed slight dyslipidemia. Ophthalmologic examination revealed BRVO (Branch Retinal Vein Occlusion) ocular sinistra. Hypercoagulablae state are suspected. Hematologic exam revealed light hyperagregation and low level of protein C and protein S. Treated with heparin 5000 unit intravenously followed by drip 1000 unit per hour for 3 day continued with warfarin 4 mg OD reach INR 1.5 – 2.5. Good resulted base on patient's good compliance.

Keywords: protein C, protein S, BRVO, anticoagulant

PENDAHULUAN

Thrombophilia adalah salah satu gangguan pada sistem koagulasi. Salah satu penyebabnya yang penting adalah defisiensi protein C.^{1,2} Angka kejadian defisiensi protein C yang asimtomatik berkisar 1 per 200 sampai dengan 1 per 500 orang dalam populasi. Sedangkan kejadian yang simptomatik berkisar 1 per 16.000 sampai dengan 1 per 32.000 orang dalam populasi. Frekuensi defisiensi protein C pada pasien hiperkoagulabel dan thombosis vena kira-kira 5%. Sedangkan kejadian berat di Amerika Serikat terjadi sekitar 1 per 500.000 sampai dengan 1 per 750.000 kelahiran hidup.³⁻⁵

Protein C adalah suatu antikoagulan alami, dan merupakan suatu glikoprotein dengan berat molekul 62-kD. Disintesis di hati sebagai suatu zymogen, yang kemudian beredar ke dalam sirkulasi dengan konsentrasi 4 mcg/mL. Secara fisiologis, aktivasi protein C ini terjadi pada permukaan fosfolipid sel dengan aksi thrombin saat berikatan dengan proteoglikan sel endothel, yaitu thrombomodulin. Setelah teraktivasi, *activated protein C* (APC) yang berikatan dengan permukaan sel mengikat kofaktor antikoagulan, yaitu protein S. Komplek APC dan protein S kemudian memproteolisis kofaktor prokoagulan teraktivasi faktor VIII dan faktor V. Dan kemudian memperlambat pembentukan fibrin

dengan mencegah aktivasi faktor protein prokoagulan yaitu faktor X dan prothrombin. Defisiensi protein C ini akan menyebabkan risiko terjadinya thrombosis.^{3-7,15}

Berikut disampaikan sebuah kasus seorang penderita thrombophilia karena defisiensi protein C.

KASUS

Seorang laki-laki 62 tahun, Suku Bali, Agama Hindu pada tanggal 23 Februari 2006 datang ke dokter dengan keluhan sakit mata sangat merah dan kemeng sejak 1 bulan sebelum masuk rumah sakit. Penderita juga mengeluhkan penglihatan kabur di bagian tengah lapangan pandang. Keluhan tersebut baru pertama kali, dan dirasakan semakin memberat. Riwayat penyakit sebelumnya tidak ada. Tekanan darah tinggi, kencing manis, trauma mata disangkal. Riwayat penyakit yang sama pada keluarga disangkal.

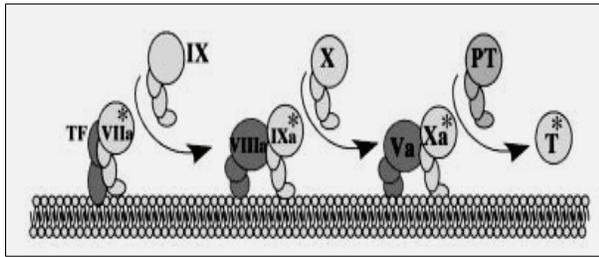
Dari hasil pemeriksaan fisik didapatkan kesan sakit sedang, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 150/90 mmHg, nadi 100 kali permenit, reguler, isi cukup, frekuensi nafas 20 kali permenit, suhu tubuh 37° C. Pada pemeriksaan fisik didapatkan, kepala normocephali, conjunctiva mata dalam batas normal. JVP = PR + 0 cm H₂O, thoraks simetris saat statis dan dinamis, suara jantung 1 dan 2 tunggal, reguler, tanpa murmur, suara nafas vesikuler. Pada pemeriksaan abdomen peristaltik normal, hati tak teraba, *traube space* thympani, keempat ekstremitas hangat. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan: lekosit 5,8 x 10³/ul, hemoglobin 14,3 gram/dl, hematokrit 40,4%, platelet 261x10³/ul, gula darah puasa 75 mg/dl, gula darah post prandial 114 mg/dl, trigliserida 172 mg/dl, kolesterol 180 mg/dl, kolesterol HDL 34 mg/dl, kolesterol LDL 111 mg/dl, ureum darah 45 mg/dl, kreatinin serum 0,8 mg/dl. Urinalisis: glukose normal, protein -, bilirubin -, urobilin normal, pH 6,0, berat jenis < 1,005, darah -, lekosit -, keton -, nitrit -, kekeruhan jernih, warna kuning, sedimen lekosit 2 – 3, eritrosit 1 – 2. *Prothrombin time* 12,8 detik, waktu thromboplastin 32,4 detik (nilai normal 23,4 – 36,8). Dari pemeriksaan khusus mata didapatkan perdarahan pada pembuluh

darah mata. Penderita didiagnosa sebagai BRVO (*Branch Retinal Vein Occlusion*) oculi sinistra dengan kausa suspek hiperkoagulasi dan hipertensi.

Penderita dirujuk ke Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo (RSCM) untuk *focal laser therapy*, tetapi kemudian dirawat di RS Dokter Kariadi Semarang karena peralatan di RSCM rusak. Penderita dikonsulkan ke Bagian Hematologi dan didiagnosis BRVO *et causa* hiperkoagulasi dan diterapi dengan heparin 5000 unit bolus intravena, dilanjutkan dengan drip 1000 unit perjam selama 3 hari, warfarin 1 x 4 mg, dengan target INR 1,5 – 2,5. Selain itu, diberikan obat oral kaptopril 3 x 12,5 mg, diet 1900 kalori. PTT dan aPTT dievaluasi setiap 12 jam. Pada hari ke-3 dilakukan tes agregasi trombosit dengan hasil hiperagregasi ringan pada ADP 10 uM, IgG ACA < 2 GPL U/ml (nilai normal < 12), IgM ACA < 2 MPL U/ml (nilai normal < 12), AT III 75%, protein C 44% (72 – 160) dan protein S 51% (60 – 150). Hari ke 6 hasil PTT 18,5 detik (kontrol 12,2), aPTT 154,1 detik kontrol (35,8) dan INR 1,67, heparin drip dihentikan, dan dilanjutkan dengan warfarin oral 1 x 4 mg. Pada hari ke 13 kondisi klinis penderita membaik, nilai PPT 12,8, aPTT 32,4 dan INR 1,67. Penderita dirujuk ke Divisi Hematologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam RS Sanglah untuk perawatan lanjutan dengan dibekali obat oral: warfarin 1 x 2 mg, kaptopril 3 x 12,5 mg. Perjalanan penyakit selama rawat jalan di Poliklinik Hematologi Bagian Penyakit Dalam FK UNUD/RS Sanglah stabil. Nilai INR mencapai target dengan dosis warfarin (simarc®) 2mg-1mg-2mg. Penderita kontrol secara teratur tiap bulan, tanpa ada keluhan yang berarti.

PEMBAHASAN

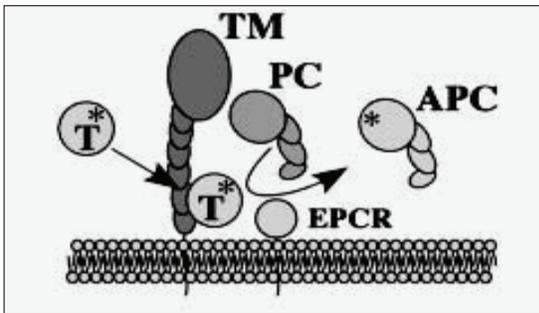
Protein C adalah suatu zymogen yang beredar dalam sirkulasi darah pada konsentrasi 4 mcg/ml. Aktivasi dari protein C memerlukan perubahan dari zymogen rantai tunggal menjadi sebuah rantai 2 cabang serine memerlukan enzim seperti protease sebagai aktivitas katalisis.⁴⁻⁶



Gambar1. Aktivasi dan propagasi koagulasi⁶

FVIIIa: faktor VIII aktif (tenase), Fva: faktor V aktif, (prothrombinase), PT: prothrombin, TM: thrombomodulin

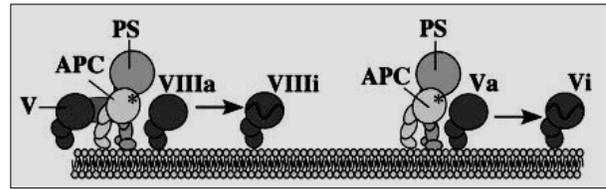
Secara fisiologis aktivasi ini terjadi pada permukaan phospholipid sel melalui aksi dari thrombin saat berikatan dengan proteoglikan sel endothel yaitu thrombomodulin. Reseptor protein C sel endothel terutama terletak pada pembuluh darah mayor, memperkuat aktivitas thrombin/thrombomodulin. Setelah teraktivasi, protein C teraktivasi (*activated protein C/APC*) terikat pada permukaan sel, mengikat kofaktor antikoagulan yaitu protein S.⁴⁻⁷



Gambar 2. Aktivasi dari protein C oleh T-TM-EPCR⁷

EPCR: endothelial protein C receptor, TM: thrombomodulin

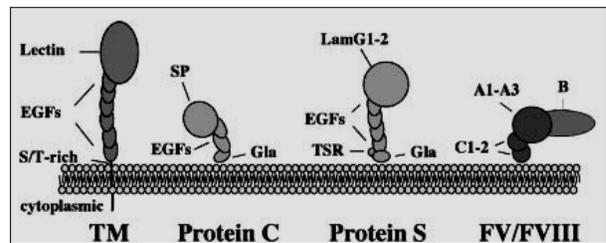
Komplek APC/protein S kemudian memproteolisis kofaktor prokoagulan yang sudah teraktivasi yaitu faktor VIII dan faktor V, kemudian memperlambat pembentukan fibrin dengan mencegah aktivasi protein prokoagulan yaitu faktor X dan prothrombin.⁴⁻⁷



Gambar 3. Degradasi dari FVIIIa dan FVa oleh APC⁷

PS: protein S, APC: activated protein C

Sistem hemostatik terdiri dari banyak prokoagulan dan antikoagulan protein plasma yang berinteraksi dengan platelet bersama dengan fosfolipid seluler untuk membentuk koagulasi fisiologi. Pembentukan sebuah klot fibrin tergantung kepada pembentukan thrombin sebagai kunci regulator pada proses hemostasis.⁴⁻⁷



Gambar 4. Struktur domain dari komponen jalur protein C⁷

EGF: epidermal growth factor-like, S/T-rich: serine-threonine-rich

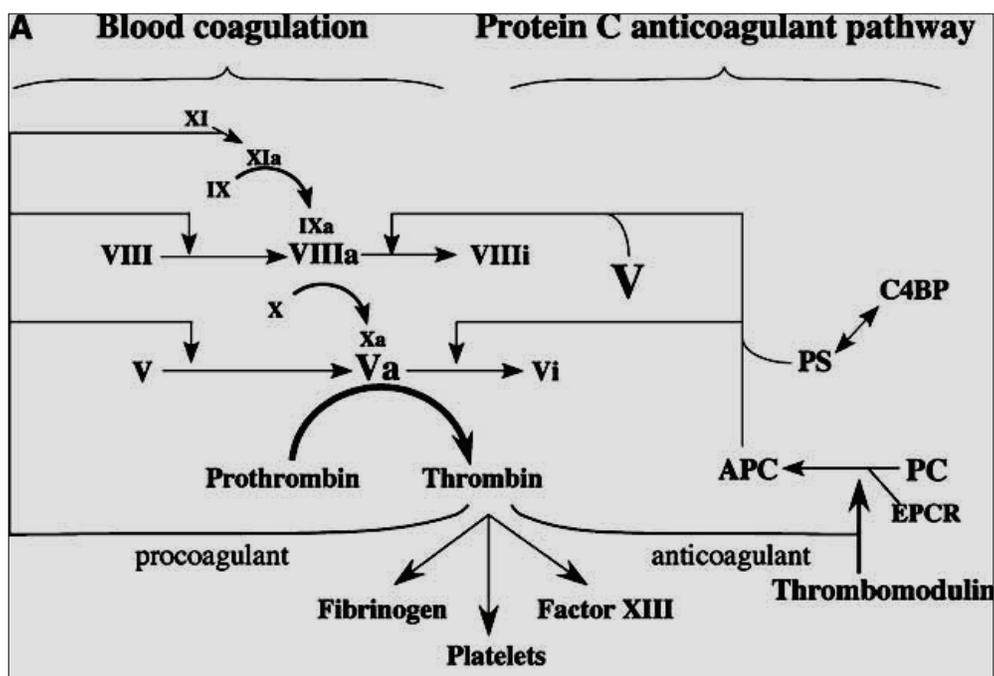
Protein C menghambat pembentukan thrombin melalui efek proteolisis terhadap kunci kofaktor yang diperlukan pada kompleks enzimatik prokoagulan. Protein antikoagulan sangat penting pada kondisi dimana faktor lama peparan terhadap faktor prokoagulan dan fosfolipid platelet kepada dinding pembuluh darah menjadi predisposisi penyakit thrombosis.⁴⁻⁷ Karakteristik komponen sistem antikoagulan protein C adalah suatu protein yang terdiri dari 417 asam amino, dengan berat molekul 62 kDa, terdiri dari 155 sub unit rantai ringan dan 262 rantai berat, domainnya adalah Gla, 2EGFs, AP dan SP dengan sifat khusus sebagai zymogen dari antikoagulan, antiinflamasi dan antiapoptotik protease.⁵ Protein C juga berperan pada aktivitas profibrinolitik, antiinflamasi, dan anti

iskemi. Pada pasien dengan sepsis berat, penurunan pembentukan APC berperan kepada terjadinya disregulasi pada pembentukan klot.⁵⁻⁷

Defisiensi protein C akan menyebabkan risiko thrombosis pada sirkulasi vena yang alirannya pelan. Pada sirkulasi arteri yang memiliki kecepatan tinggi, aliran laminar mencegah interaksi berkepanjangan antara platelet dan dinding pembuluh darah. Dari beberapa kasus, khususnya pada pasien pediatri dilaporkan bahwa defisiensi protein C dapat meningkatkan risiko thrombosis arteri.¹²⁻¹⁵

C masih tetap asimtomatik. Riwayat keluarga sangat penting untuk mengetahui hubungan antara defisiensi pada pasien dengan risiko terjadinya penyakit-penyakit thrombosis.^{5-9,14,15}

Defisiensi protein C diketahui sebagai penyebab thrombophilia yang penting. Kejadiannya dipengaruhi oleh ras, dimana ras kulit putih lebih sering terjadi resistensi APC (5%) dibandingkan Ras Asia dan Afrika (insiden < 1%). Kejadian pada wanita dan pria 1 : 1, tetapi pada pasien hamil dan post partum yang menderita defisiensi protein C memiliki risiko yang lebih tinggi



Gambar 5. Kaskade koagulasi yang melibatkan Protein C⁷

Pada suatu kondisi hereditas homozigot atau kondisi heterozigot campuran, defisiensi protein C berkaitan menyebabkan kondisi mengancam jiwa seperti purpura neonatal fulminan atau thrombosis vena yang masif. Sedangkan kondisi defisiensi protein C yang bersifat turunan heterozigot sering berhubungan dengan trombosis vena dalam (TVD) pada extremitas bawah dan juga pada lokasi yang lain. Pada sebagian besar kasus, terjadinya defisiensi protein

untuk mengalami thrombosis, walaupun level protein C normal. Median umur onset terjadinya thrombosis pada defisiensi protein C heterozigot adalah 30 – 40 tahun.^{4-6,14-16} Pada kasus kecil kemungkinan adanya resistensi karena pemeriksaan terhadap antibodi menunjukkan hasil yang normal.

Defisiensi protein C yang homozigot atau campuran terjadi sejak beberapa jam setelah lahir, dengan manifestasi purpura fulminan atau trombosis

vena masif. Level protein C sejak bayi, anak-anak, sampai dewasa bervariasi, 10 – 15%, 35%, 80%. Dan meningkat 4% setiap dekade. Walaupun level protein C rendah pada masa anak-anak, sangat jarang terjadi thrombosis pada usia kurang dari 20 tahun.^{16,17} Pada kasus, riwayat herediter belum dapat dibuktikan karena belum dilakukan pemeriksaan protein C dan protein S pada keluarga yang lain.

Untuk menegakkan diagnosis diperlukan anamnesis yang teliti. Dimulai dari riwayat masa pra-pubertas, perlu dieksplorasi riwayat thrombosis spontan, atau thrombosis yang didahului predisposisi faktor risiko. Riwayat pribadi terjadinya thromboemboli seperti DVT, *pulmonary embolism*, *superficial thrombophlebitis*, *cerebral vein thrombosis*, *ophthalmic vein thrombosis*, *mesenteric vein thrombosis*, kejadian infark miokard dan lain-lain.³⁻¹⁰

Pada pemeriksaan fisik didapatkan sekuele dari organ yang terkena thrombosis. Manifestasi tersering adalah TVD, dimana ekstremitas yang terkena berbeda diameter, warna dan bengkak. Adanya sesak, takipneu dan takikardi yang merupakan gejala emboli paru (PE) sebagai komplikasi tersering dari TVD, khususnya TVD di proksimal. Gejala *postphlebotic syndrome* sebagai komplikasi kronis TVD, yaitu nyeri, bengkak, ulserasi. Thrombophlebitis superficialis, ditandai dengan bengkak, kemerahan dan nyeri tekan sepanjang vena superfisial. Gejala yang jarang adalah Thrombosis vena mesenterika, dengan karakteristik nyeri perut progresif, kadang disertai muntah, distensi, melena dan febris.¹⁴⁻¹⁶

Penyebab defisiensi protein C ini dibagi atas: keturunan, dilaporkan ada 160 mutasi yang terjadi pada gen protein C pada kromosom 2, adanya antibodi anti APC. Defisiensi protein C didapat, terjadi pada beberapa kondisi klinis seperti syok septik karena meningokokkus, DIC, penyakit hati, anak preterm yang sakit, thrombosis akut, kemoterapi (seperti L-asparaginase, siklofosamid, metotreksat, 5FU, cisplatin), sepsis yang sangat berat, transplantasi sumsum tulang, hemodialisis lama, IBD, AML dan karsinoma hepatoseluler.^{5-7,16}

Pada kasus ini, kemungkinan penyebabnya adalah herediter, karena faktor risiko didapatkan tidak ditemukan, tetapi belum dapat dibuktikan mengingat tidak dilakukan pemeriksaan kromosom.

Diagnosis ditegakkan apabila pemeriksaan laboratorium ditemukan menurunnya level aktivitas protein C. Nilai level normal fungsional protein C adalah 60 – 130%. Defisiensi protein C ini diklasifikasikan sebagai defisiensi tipe I atau tipe II. Kedua tipe ini hanya bisa dibedakan dengan membandingkan level aktivitas fungsional protein C dengan level imunologis protein C.¹⁻⁵ Pada kasus, diagnosis ditegakkan dengan adanya bukti thrombosis pada vena retina, dan nilai aktivitas protein C dan protein S yang di bawah nilai normal, tetapi tipenya belum bisa diketahui.

Pemeriksaan imaging/radiologis, penting untuk mengetahui adanya penyakit thrombosis pada pembuluh darah tertentu. Pilihan untuk pemeriksaan non invasif adalah ultrasonografi duplex, mode real time B. Pemeriksaan ini merupakan pilihan utama untuk mengevaluasi TVD pada pasien yang simptomatik, karena memiliki sensitivitas 97% dan spesifisitas 94%. Pada kasus sulit misalnya thrombosis yang tidak dapat dijangkau USG, MRI sangat membantu. Pemeriksaan non invasif terbaik pada kejadian emboli pulmoner adalah *scanning ventilasi/perfusi* (V/Q scan). CT scan spiral, merupakan modalitas pemeriksaan terbaru yang langsung dapat memvisualisasikan sirkulasi arteri pulmoner dan sebagai tambahan terhadap pemeriksaan V/Q scan.

Pemeriksaan radiologi invasif meliputi venografi, dilakukan dengan menginjektikan kontras radioopak ke dalam sistem vena sehingga bisa memvisualisasi vena dalam serta angiografi pulmoner sebagai baku emas diagnosis emboli paru. Tindakan invasif ini dipilih jika pemeriksaan yang lain gagal.⁵⁻⁷ Pada kasus ini, pemeriksaan imaging yang dilakukan adalah pemeriksaan mata, mengingat keterbatasan fasilitas. Penanganan penderita dengan defisiensi protein C dibagi menjadi penanganan medis dan penanganan bedah.¹²⁻¹⁸

Penanganan medis terhadap pasien defisiensi protein C tergantung kepada manifestasi klinis yang muncul. Pada pasien yang asimtomatik tidak perlu dilakukan tindakan khusus. Penderita dengan risiko tinggi terjadinya penyakit thrombosis seperti peripartum, imobilisasi lama setelah operasi, perjalanan yang lama, pemakaian obat kontrasepsi oral, pernah mengalami satu episode thrombosis, pengalaman thrombosis berulang atau riwayat keluarga yang jelas perlu mendapat perlu diberikan profilaksis antikoagulan jangka panjang dengan mempertimbangkan risiko perdarahan. Pasien dengan defisiensi protein C homozigous berat atau gabungan heterozigous, atau karena koagulasi intravaskuler diseminata perlu diterapi dengan konsentrat protein C. Penanganan medikamentosa terhadap penderita defisiensi protein C dibagi menjadi kategori obat antikoagulan (warfarin, *unfractionated heparin*, *Low Molecular Weight Heparin/LMWH*) dan produk darah (konsentrat protein C, *fresh frozen plasma*, dan *prothrombin complex concentrate*).¹⁵⁻¹⁷

Warfarin (coumadin[®], coumarin[®]) adalah antikoagulan yang bekerja dengan menghambat sintesis fungsional umum protein prothrombin prokoagulan yang tergantung vitamin K; faktor VII, IX, dan X; dan antikoagulan protein C dan S. Dosis tergantung kepada INR dengan target kisaran 2 – 3. Untuk dewasa dimulai dengan 5 – 10 mg peroral tergantung berat badan pasien, dan banyaknya mengkonsumsi makanan yang mengandung vitamin K. Kontra indikasi pada penderita yang memiliki riwayat hipersensitif terhadap obat ini, gangguan hati dan ginjal berat, luka terbuka atau ulkus pada saluran cerna. Obat ini memiliki interaksi dengan beberapa obat. Yang menurunkan kemampuan antikoagulan warfarin adalah: griseofulvin, carbamazepine, glutethimide, estrogens, nafcillin, phenitoin, rifampin, barbiturate, cholestyramine, colestipol, vitamin K, spironolakton, kontrasepsi oral, dan sucralfate. Sedangkan yang meningkatkan efek antikoagulan warfarin adalah antibiotik oral, phenylbutazone, salisilat, sulfonamide, chloralhydrate, clofibrate, diazoxide, steroid anabolik,

ketokonazole, asam ethacrinik, mikonazole, asam nalidiksik, sulfonilurea, allopurinol, chloramfenikol, cimetidine, disulfiram, metronidazole, phenylbutazone, phenitoin, propoxyphene, gemfibrozil, asetaminophen dan sulindac. Warfarin tidak aman untuk orang hamil.

Unfractionated heparin digunakan sebagai terapi utama kejadian thrombosis akut, dan juga sebagai terapi awal sebelum terapi antikoagulan oral. Heparin memediasi efek antikoagulan dengan memperkuat efek dari protein antikoagulan antithrombin III (AT III). Dosis pemberiannya adalah 5.000 unit bolus dilanjutkan dengan 30.000 unit perhari, disesuaikan agar tercapai konsentrasi 0,2 – 0,4 U/ml atau 0,3 – 0,7 antifaktor Xa unit/ml. Dosis dapat pula diberikan berdasar berat badan, 80 unit/kgBB bolus dilanjutkan 18 unit/kgBB/jam. Dosis terapi dimonitor dengan nilai aPTT. Nilai yang diharapkan dengan peningkatan 1,5 – 2,5 kali. Bila nilai awal sudah meningkat, perlu dimonitor kadar heparin plasma. Selain itu, heparin juga dapat diberikan subkutan dengan dosis awal 5.000 unit intravena, dilanjutkan 17.500 unit tiap 12 jam. Kontra indikasi pemberian heparin adalah hipersensitivitas, endokarditis bakterial subakut, pendarahan aktif, riwayat *heparin induced thrombocytopenia*. Pemberian bersama dengan obat-obat tertentu seperti digoxin, nikotin, tetracycline, antihistamin akan menurunkan efek heparin. Sedangkan NSAID, asetosal, dextran, dypiridamole, dan hidroksiklorokuin akan meningkatkan toksisitas.

Low Molecular Weight Heparin/enoxaparin (lovenox[®]), digunakan pada kejadian thrombosis akut mendahului terapi antikoagulan oral, atau injeksi subkutan pada penderita rawat jalan. LMWH menghambat faktor Xa tetapi efeknya pada thrombin kurang sehingga dosisnya tidak bisa diatur dengan patokan aPTT. Dosis pemberian adalah 30 mg subkutan setiap 12 jam. Kontra indikasi obat ini adalah hipersensitivitas, perdarahan mayor, dan thrombositopenia. Interaksi obat dengan inhibitor platelet atau antikoagulan oral (dypiridamole, salisilat, aspirin, NSAID, sulfinpyrazone, ticlopidine) meningkatkan risiko perdarahan.

Konsentrat protein C (ceprotin®) merupakan obat utama untuk pencegahan dan pengobatan thrombosis vena yang mengancam jiwa dan purpura fulminan yang disebabkan defisiensi berat protein C serta defisiensi protein C keturunan. Indikasi pemberian konsentrat protein C harus mempertimbangkan konsentrasi protein C, beratnya gejala, biaya dan keadaan klinis. Dosis pemberian ceprotrin® tergantung kepada derajat berat defisiensi. Pemberian pertama 10 IU/kg, diikuti bolus intravena 100 IU/kg, dan infus kontinyu 10 – 15 IU/kg/jam, diatur agar level protein C 80 – 120 IU/ml. Untuk episode akut atau profilaksis jangka pendek diberikan 100 – 120 IU/ kg dosis initial, dilanjutkan 60 – 80 IU/kg IV setiap 6 jam selama 3 dosis, dilanjutkan 45 – 60 IU/kg IV setiap 6 – 12 jam sebagai dosis pemeliharaan. Sedangkan profilaksis jangka panjang diberikan dengan dosis 45 – 60 IU/kg IV setiap 6 – 12 jam. Pemberian bersama dengan tPA atau antikoagulan dapat meningkatkan risiko perdarahan. Efek samping yang mungkin terjadi adalah rash dan gatal. Selain itu produk darah yang dapat dipakai sebagai terapi adalah *fresh frozen plasma*, mengandung komponen plasma dari whole blood, dan *prothrombin complex concentrate*, yang mengandung *plasma-derived vitamin K-dependent proteins*.¹⁵⁻¹⁸

Penanganan bedah pada kasus defisiensi protein C ini hanya dilakukan pada keadaan tertentu, seperti eksisi lesi thrombotik, pemasangan filter vena untuk mencegah emboli pulmoner dan transplantasi liver. Pembedahan sendiri merupakan faktor risiko terjadinya thrombosis, sehingga perlu dipertimbangkan profilaksis antikoagulan pra-operatif, pencegahan imobilisasi dan stocking kompresi.

Pada kasus ini, penanganan yang diberikan adalah terapi antikoagulan heparin 5000 unit bolus intravena, dilanjutkan dengan drip 1000 unit perjam selama 3 hari, warfarin 1 x 4 mg. PTT dan aPTT dievaluasi setiap 12 jam, dengan target INR 1,5 – 2,5. Penanganan keadaan thrombosisnya sendiri (BRVO) dilakukan dengan fotokoagulasi laser. Penyakit penyerta yaitu hipertensi diterapi dengan kaptopril 3 x 12,5 mg. Hari ke-6 hasil

PTT 18,5 (kontrol 12,2), aPTT 154,1 (kontrol (35,8) dan INR 1,67, heparin drip dihentikan, dan dilanjutkan dengan warfarin oral 1 x 4 mg. Pada hari ke 13 kondisi klinis penderita membaik, nilai PPT 12,8, aPTT 32,4 dan INR 1,67. Penderita dirujuk ke Divisi Hematologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam RS Sanglah untuk perawatan lanjutan dengan dibekali obat oral: warfarin 1 x 2 mg, kaptopril 3 x 12,5 mg.

RINGKASAN

Telah dilaporkan sebuah kasus penderita dengan thrombophilia yang disebabkan oleh defisiensi protein C. Kasus ini belum banyak dibahas di Indonesia. Di samping insidennya yang tidak terlalu tinggi, untuk menegakkan diagnosis diperlukan anamnesa yang teliti dan serangkaian pemeriksaan penunjang khusus, penanganan kasusnya pun memerlukan pendekatan khusus. Pada kasus ini diterapi dengan antikoagulan heparin intravena dilanjutkan dengan antikoagulan oral. Dengan pengawasan yang ketat didapatkan hasil yang cukup baik.

DAFTAR RUJUKAN

1. Bakta IM. Hematologi klinik ringkas. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2006.p.1-78.
2. Bakta IM. Peran trombosit dalam hemostasis dan trombosis. Current perspectives of pathogenesis and management of atherothrombosis. 5-7 Juli 2005, Jakarta.
3. Bates SM, Hirsh J. Treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1999;82(2):870-7.
4. Bucciarelli P, Rosendaal FR, Tripodi A. Risk of venous thromboembolism and clinical manifestations in carriers of antithrombin, protein C, protein S deficiency, or activated protein C resistance: a multicenter collaborative family study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(4):1026-33.

5. Dahlback B, Villoutreix BO. Regulation of blood coagulation by the protein C anticoagulant pathway: novel insights into structure-function relationships and molecular recognition arterioscler. *Thromb Vasc Biol* 2005;25: 1311-20.
6. Dahlback B, Villoutreix BO. The anti-coagulant protein C pathway. *FEBS Lett* 2005;579(15):3310-6.
7. Deitcher SR, Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.1713-58.
8. Drews RE. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. *Clin Chest Med* 2003;24(4):607-22.
9. Emmerich J, Vossen CY, Callas PW. Chronic venous abnormalities in symptomatic and asymptomatic protein C deficiency. *J Thromb Haemost* 2005;3(7):1428-31.
10. Koster T, Rosendaal FR, Briet E. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: an infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995;85(10):2756-61.
11. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA. Inherited thrombophilia: Part 1. *Thromb Haemost* 1996;76(5):651-62.
12. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA. Inherited thrombophilia: Part 2. *Thromb Haemost*. 1996;76(6):824-34.
13. Macias WL, Nelson DR. Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. *Crit Care Med*. May 2004;32(5 Suppl): S223-8.
14. Macias WL, Yan SB, Williams MD. New insights into the protein C pathway: potential implications for the biological activities of drotrecogin alfa (activated). *Crit Care* 2005;9(4):S38-45.
15. Miletich J, Sherman L, Broze G Jr. Absence of thrombosis in subjects with heterozygous protein C deficiency. *N Engl J Med* 1987;317(16): 991-6.
16. Pollak ES. Protein C Deficiency. Available at: <http://emedicine.com>. Accessed on: 15th June 2006
17. Rivard GE, David M, Farrell C. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *J Pediatr* 1995;126 (4):646-52.
18. Rohrer MJ, Andrew M, Michelson AD. Hemorrhage, thrombosis, and antithrombotic therapy in children. In: Loscalzo J, Schafer AI, editors. *Thrombosis and Hemorrhage*. 2nd ed. Boston: Blackwell Scientific; 1998.p.1027-63.
19. Sanz-Rodriguez C, Gil-Fernandez JJ, Zapater P. Long-term management of homozygous protein C deficiency: replacement therapy with subcutaneous purified protein C concentrate. *Thromb Haemost* 1999;81(6): 887-90.