

**TATALAKSANA TERKINI HEMOFILIA KLASIK
(RECENT ADVANCE ON HEMOPHILIA A TREATMENT)**

I Dewa Gede Ugrasena, Bambang Permono
Divisi Hematologi – Onkologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak
FK Unair / RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Korespondensi:

I Dewa Gede Ugrasena, dr. SpA(K)
Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unair – RSUD Dr. Soetomo
Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya.
Telp. : (031) 8539148, HP : 0818334593, Fax. : (031) 5012237
E-mail : ugrasena@indosat.net.id

H. Bambang Permono, dr. SpA(K)
Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK Unair – RSUD Dr. Soetomo
Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya.
Telp. : (031) 5012237, HP : 0811308771, 70583662, Fax. : (031) 5012237
E-mail : bambang@pediatrik.com

ABSTRACT

Hemophilia is an X-linked recessive disorder which is believed to affect approximately one in 5000-10.000 male birth . The disease is characterized by absence or presence of insufficient amounts of functional Factor VIII in plasma resulting in bleeding. It manifest as excessive bleeding into skin, soft tissue, muscle and solid organ. Haemorrhage into joints is common and often results in premature development of degenerative arthritis. Treatment requires very expensive factor replacement concentrate which are administered intravenously in hospital. Factor VIII replacement therapy uses either recombinant or plasma-derived human Factor VIII. The principle of management of hemophilia consists of : 1. Basic treatment, including "on demand" therapy, treatment on artificial bleeding, prophylactic treatment, and home therapy 2. Comprehensive treatment, 3. Treatment of inhibitor Factor VIII, 4. Carrier detection and prenatal diagnosis. The aim of care is to administer factor VIII concentrate as soon as possible after bleeding begin or, more recently, to administer factor VIII concentrate preventively to avoid the morbidities associated with bleeding.

Keyword: Hemophilia, Factor VIII concentrate.

ABSTRAK

Hemofilia A merupakan suatu kelainan genetik yang bersifat X-linked resesif. Walaupun demikian sekitar 30% tidak mempunyai riwayat keluarga, kemungkinan disebabkan karena mutasi gen spontan. Insiden diperkirakan 1 diantara 5000-10.000 laki-laki. Penyakit ini ditandai dengan tidak ada atau kurangnya kadar faktor VIII pembekuan dalam plasma sehingga mengakibatkan terjadinya perdarahan. Perdarahan bisa terjadi pada kulit, jaringan ikat, otot dan Tatalaksana terkini hemofilia klasik

organ. Perdarahan pada sendi merupakan perdarahan yang paling sering terjadi dan sering mengakibatkan terjadinya kekakuan sendi (arthropati). Prinsip tatalaksana hemofilia A : (1) Pengobatan dasar meliputi : pengobatan pada saat terjadinya perdarahan, pengobatan pada saat terjadi perdarahan artifisial, pengobatan profilaksis, dan pengobatan di rumah, (2) Perawatan komprehensif, (3) Inhibitor terhadap faktor VIII, (4) Deteksi karier dan diagnosis prenatal. Tujuan pengobatan penderita hemofilia adalah sesegera mungkin memberikan konsentrat Faktor VIII bila terjadi perdarahan dan mengurangi komplikasi. Faktor VIII yang tersedia saat ini berasal dari plasma dan rekombinan.

Kata kunci: hemofilia A, faktor VIII pembekuan

PENDAHULUAN

Hemofilia A disebut juga hemofilia klasik merupakan suatu gangguan pembekuan darah yang diturunkan secara *sex linked resesif*. Namun demikian sekitar 30% tidak mempunyai riwayat keluarga, kemungkinan hal ini disebabkan karena mutasi gen spontan^(1,2,3,4,5). Jenis hemofilia ditemukan sama dalam satu keluarga.² Derajat hemofilia dalam anggota keluarga juga diturunkan sama.²⁻⁶ Hemofilia A (Hemofilia klasik) merupakan gangguan perdarahan yang paling banyak ditemukan dan diperkirakan insidennya 1 diantara 5000 laki-laki. Di Asia Tenggara, angka kejadian berdasarkan ratio 1 : 10.000 penderita. Kejadian di Indonesia secara tepat belum diketahui namun diperkirakan dengan populasi 200 juta lebih terdapat sekitar 10.000 penderita.²⁻⁶

Anak yang menderita hemofilia klasik membutuhkan darah atau produk darah, konsentrat faktor pembekuan selama hidupnya. Beberapa tahun terakhir ini terjadi perkembangan yang signifikan dalam pengobatan hemofilia. Demikian juga produk rekombinan telah dikenalkan dalam praktek klinik bahkan saat ini generasi kedua dari obat ini sedang dikembangkan. Kemajuan teknologi menghasilkan kemajuan dalam pengobatan penderita hemofilia. Saat ini pengobatan hemofilia dititik beratkan pada profilaksis dan terapi gen dan eradikasi inhibitor Faktor VIII (F.VIII). Di negara maju, beberapa daerah di Indonesia perawatan penderita ditanggulangi oleh sebuah tim yang merupakan staf dari pusat hemofilia. Tim inilah yang melakukan pendekatan dari sisi biologik, sosial dan kebutuhan lain sehingga penderita mampu hidup wajar. Di Indonesia sebagian besar penanganan dilakukan bila ada gejala-gejala ataupun hal-hal yang dapat menimbulkan perdarahan. Perawatan di rumah dibawah pengawasan pusat hemofilia telah dimulai sejak tahun 1970an. Hal ini merupakan perawatan dini untuk mengurangi cacat dan hari absen sekolah.^{7,8}

PATOFISIOLOGI

Dasar abnormalitas pada hemofilia A adalah defisiensi/abnormalitas protein plasma yaitu faktor anti hemofili (AHF = *anti hemophilic factor*/VIII). Dalam keadaan normal, dalam plasma F.VIII bersirkulasi dalam bentuk ikatan dengan faktor von Willebrand (vWF). Faktor vWF disebut juga F.VIII Antigen (F.VIII_{Ag}) berfungsi sebagai pembawa F.VIII. Fungsi F.VIII

Tatalaksana terkini hemofilia klasik

dalam proses koagulasi dinamakan F.VIII C. Produksi vWF dikode oleh gen otosomal. Pada hemofilia A, vWF diproduksi dalam kualitas normal dengan jumlah normal atau meningkat.

Pada hemofilia A didapatkan gangguan pada proses stabilisasi sumbat trombosit oleh fibrin.

Mutasi genetik yang ditemukan pada hemofilia A :

- Transposisi basa tunggal : codon arginin menjadi *stop codon* yang menghentikan sintesis F.VIII yang menyebabkan hemofilia berat.
- Substitusi sam amino tunggal : menyebabkan hemofilia ringan.
- Delesi beberapa ribu nukleotida : menyebabkan hemofilia berat

Demikian banyaknya mutasi terjadi pada gen F.VIII kira-kira 30% penderita baru hemofilia tidak ada riwayat keluarga karena telah terjadi mutasi spontan.

GEJALA KLINIK DAN DIAGNOSIS

Riwayat penyakit

Hemofilia dapat timbul saat lahir dimana terjadi : pemanjangan waktu perdarahan dari tali pusat atau perdarahan intra kranial, sefalhematom, perdarahan saat sirkumsisi. Pada anak yang lebih besar biasanya didapat riwayat adanya salah seorang laki-laki anggota keluarga yang menderita penyakit yang sama/gangguan perdarahan. Namun perlu diingat bahwa 30% kasus tidak menunjukkan ada riwayat perdarahan yang sama. Beratnya perdarahan bervariasi namun biasanya berat ringannya perdarahan adalah sama pada satu keluarga. Acapkali seorang penderita hemofilia ringan diagnosis baru dapat ditegakkan bila penderita mengalami suatu tindakan pembedahan atau tindakan lain yang menyebabkan perdarahan.

Karena kelainan perdarahan dimulai sejak kecil/lahir sehingga perdarahan sendi (hemarthrosis) sebagai akibat jatuh saat mulai belajar berjalan merupakan gejala yang paling sering dijumpai. Demikian juga laserasi lidah, bibir sering dijumpai pada usia 11-12 bulan. Dalam anamnesis mungkin diperoleh keterangan tentang pernah/seringnya transfusi darah dalam mengatasi perdarahan. Riwayat keluarga sangat penting untuk kelainan yang diwariskan secara *sex linked* ini. Selalu harus mencurigai kemungkinan adanya hemofilia A pada anak laki-laki yang disertai perdarahan abnormal disamping kemungkinan hemofilia B karena defisiensi faktor IX memang lebih jarang ditemukan.

Pemeriksaan fisik

Derajat berat hemofilia secara klinis ditentukan oleh derajat berat defisiensi faktor pembekuannya, bila kurang dari 1% disebut hemofilia berat, kadar Faktor VIII (FVIII) 1-5% disebut hemofilia sedang dan bila kadar FVIII 5-25 % disebut hemofilia ringan. Tanda klinis dari hemofilia berat yang khas adalah terjadinya perdarahan spontan pada sendi dan otot yang berulang disertai nyeri dan gejala ini mulai nampak ketika anak mulai belajar merangkak. Kadang penderita menunjukkan perdarahan gastrointestinal, hematuria dan perdarahan otak.

Tatalaksana terkini hemofilia klasik

Perdarahan sendi yang berulang menyebabkan menimbulkan atropati hemofilia dengan penyempitan ruang sendi, kista tulang dan gerakan sendi yang terbatas. Pseudokista hemofilik bisa terjadi pada tulang sebagai akibat dari perdarahan berulang pada subperiosteal dengan destruksi tulang dan terbentuk tulang baru.^{4,5,6}

Diagnosis

Laki-laki dengan riwayat perdarahan spontan atau setelah trauma, ada riwayat keluarga. Pada pemeriksaan faal hemostasis APTT memanjang, kadar Faktor VIII menurun. Dapat juga dipastikan dengan pemeriksaan TGT (thromboplastin generation time).

PENATALAKSANAAN

Prinsip penatalaksanaan hemofilia klasik adalah^{5,9}

1. Pengobatan dasar
 - Tindakan saat terjadi perdarahan
 - Tindakan saat perdarahan artifisial
 - Pengobatan pencegahan
 - Pengobatan di rumah
2. Perawatan komprehensif
3. Inhibitor terhadap faktor VIII.
4. Deteksi karier dan diagnosis prenatal

1. Pengobatan dasar

Pengobatan yang dimaksud adalah pemberian faktor pembekuan yang kurang/defisiensi kepada individu secara langsung lewat vena, berarti mencegah perdarahan atau mengurangi perdarahan serta efek samping.

Tindakan saat terjadi perdarahan

Mencegah timbulnya hemartrosis adalah merupakan tantangan terbesar dalam penanganan penderita ini lebih lebih pada hemofilia berat. Artropati hemofilia yang terjadi disebabkan karena terjadi perdarahan berulang pada sendi. Kelainan ini bisa menetap bila pengobatan tidak efektif. Pada keadaan ini perlu tindakan dini. Perdarahan sendi yang dini pada anak yang besar dapat dirasakan sebagai "aura"/ *different feeling*. Beberapa penulis menggunakan *aura* perdarahan sendi sebagai suatu indikasi pengobatan dini.^{6,7}

Bila terjadi perdarahan pada sendi dan otot, baik sebelum maupun sesudah mendapat terapi, langkah-langkah "RICE" berikut hendaknya diikuti yaitu : istirahatkan anggota tubuh dimana ada luka (**R**), kompres bagian tubuh yang luka dan daerah sekitar dengan es atau bahan lain yang lembut dan beku/dingin (**I**), tekan dan ikat, sehingga bagian tubuh yang mengalami perdarahan tidak dapat bergerak. Gunakan perban elastis jangan terlalu keras (**C**), letakkan

Tatalaksana terkini hemofilia klasik

bagian tubuh tersebut dalam posisi lebih tinggi dari posisi dada dan letakkan diatas benda yang lembut seperti bantal (**E**). Berikan FVIII 30-40%. Penggunaan anti inflamasi non steroid untuk menghilangkan rasa nyeri adalah efektif sementara pemberian aspirin merupakan indikasi kontra.⁹

Perdarahan pada susunan saraf pusat dapat terjadi pada 20% kasus sehingga merupakan salah satu penyebab utama kematian penderita hemofilia.⁵ Pemeriksaan lain yang penting untuk diagnostik adalah *CT Scan*. Pengobatannya adalah pemberian faktor VIII hingga 80%, dosis adalah 50 U FVIII/kg bb. Pengobatan pencegahan pada kasus yang pernah mengalami perdarahan susunan saraf pusat adalah penting.⁶

Hematuria spontan sering terjadi pada hemofilia berat. Dosis FVIII adalah 15-25 U/kgbb. Terapi lain yang dianjurkan adalah pemberian prednison oral 2mg/ kgbb/ hari selama 2hari, diikuti 1 mg/kgbb/hari selama 3 hari.⁶

Perdarahan hidung dapat diatasi dengan penekanan lokal atau ditutup dengan hemostat. Bila perdarahan hebat dapat diberikan FVIII 15-25 U/kgbb dan *E-amino caproic acid* 200mg/kgbb tiap 4-6 jam.⁶

Perdarahan dalam abdomen atau retroperitoneal sering merupakan keadaan darurat. Dapat diatasi dengan pemberian FVIII setiap 12-24 jam dengan dosis 50 U/kgbb.⁶

Keluhan penekanan saraf akibat perdarahan pada tangan, pergelangan tangan, kaki atau betis merupakan keadaan darurat. Saraf yang paling sering kena adalah N. femoralis, medianus dan ulnaris dan memberikan gejala parestesi serta kelumpuhan. Tindakan operatif disertai pemberian FVIII dengan dosis 50 µ/kgbb dianjurkan agar terhindar dari kelainan yang menetap.⁸

Kista hemofilik atau pseudotumor adalah suatu hematoma yang berkembang dalam beberapa bulan/tahun akibat perdarahan yang berulang pada jaringan lunak hingga ke subperiosteum dan dalam tulang sehingga dapat terjadi kerusakan tulang. Pengobatannya adalah pemberian FVIII hingga 25% selama 6-8 minggu dan tidak boleh dilakukan aspirasi atau biopsi. Bila pengobatan konservatif gagal, dianjurkan bedah eksisi.^{2,6,10}

Tindakan saat perdarahan artifisial

Pada saat pencabutan gigi susu cukup dengan penekanan lokal, sedangkan gigi permanen diberikan FVIII 30-50% dan akhir-akhir ini digunakan lem fibrin (*fibrin glue*) secara topical.¹¹ Pencabutan gigi tidak boleh lebih dari 2 buah pada saat bersamaan, walaupun pada hemofilia ringan. Kemungkinan terjadi perdarahan akibat imunisasi dapat diatasi dengan penekanan lokal selama 5 menit pada tempat suntikan. Pada tindakan bedah elektif maupun darurat, FVIII diberikan sebelum, selama dan sesudah operasi. Kemudian dilanjutkan 10 hari sampai luka sembuh. Dosis total adalah 4.000-6.000 Unit. Pemberiannya sampai 80-100%

Tatalaksana terkini hemofilia klasik

sebelum tindakan operasi. Lebih baik diberikan melalui infus kontinyu dibanding pemberian injeksi bolus.

Pengobatan pencegahan

Tujuan pengobatan pencegahan ini adalah untuk mempertahankan FVIII dalam darah pada kadar hemostatik. Pengobatan pencegahan ada 2 yaitu^{12,13} :

- pencegahan primer, pemberian FVIII secara regular, kontinyu dimulai saat sebelum anak berusia 2 tahun atau setelah anak menderita perdarahan sendi yang pertama kalinya.
- Pencegahan sekunder, pemberian FVIII bisa secara regular atau kontinyu dimulai saat anak berusia lebih dari 2 tahun atau setelah terjadi perdarahan pada 2 atau lebih sendi.

Pencegahan ditujukan terutama pada hemofilia berat untuk mencegah terjadinya artropati. Dosis yang diberikan adalah 25-50 unit/kgbb FVIII dengan interval 2-3 hari atau 3 kali dalam seminggu.^{9,12,13} Organisasi Kesehatan Sedunia (WHO) menganjurkan pengobatan pencegahan sebaiknya dimulai sejak usia 1-2 tahun dan berlanjut terus. Biaya pengobatan pencegahan ini sangat mahal di Swedia (Nilsson dkk 1992) penderita hemofilia membutuhkan FVIII setiap tahunnya hingga 9000 Unit/kgbb (rata-rata 4000 Unit). Demikian juga seperti yang dilaporkan Manco-Johnson dkk 1994 untuk profilaksis membutuhkan dosis 4000 Unit/kgbb atau 75.000 dolar US. Bilamana pengobatan profilaksis ini tidak bisa dilakukan maka pengobatan dapat diberikan secara "on demand".

Pengobatan di rumah

Orang tua/keluarga diajarkan cara pemberian pengobatan dibawah pengawasan Pusat Hemofilia disertai membuat laporan. Pengobatan di rumah yang terbaik adalah pemberian konsentrat FVIII.⁹ Pengobatan dirumah merupakan bagian dari perawatan komprehensif. *American National Hemophilia Foundation* mempunyai persyaratan perawatan dirumah yaitu:

1. Diagnosis hemofilia klasik harus benar
2. Frekuensi perdarahan, bila perdarahan terjadi 2-3 bulan sekali tidak perlu dilakukan pengobatan dirumah
3. Penderita dengan inhibitor FVIII diawal terapi tidak dilakukan pengobatan dirumah
4. Kedaan psikososial penderita harus baik
5. Minimal berusia 4 tahun
6. Catatan Kesehatan/penggunaan FVIII harus baik
7. Berkunjung rutin setiap 6-12 bulan ke klinik untuk meyakinkan bahwa penderita sehat fisik dan jasmani

2. Perawatan komprehensif

Penanganan penderita hemofilia banyak melibatkan personil seperti dokter hematologi anak dan dewasa, ahli patologi klinik, ahli bedah tulang, ahli rehabilitasi medik, dokter gigi, ahli jiwa, perawat dan pekerja sosial yang terampil. Perawatan kesehatan secara umum merupakan hal yang penting pula dalam perawatan penderita hemofilia. Agar kondisi terjaga dengan baik beberapa hal perlu mendapat perhatian yaitu :

- Senantiasa menjaga berat tubuh tidak berlebihan serta mengkonsumsi makanan dan minuman yang sehat. Karena berat badan berlebihan dapat mengakibatkan perdarahan pada sendi-sendi di bagian kaki (terutama hemofilia berat).
- Melakukan kegiatan olah raga teratur. Olah raga akan membentuk kondisi otot yang kuat, sehingga bila berbentuk otot tidak mudah terluka, perdarahan dapat dihindari. Olah raga yang dipilih hendaknya jangan yang beresiko kontak fisik seperti sepak bola, karate, gulat. Olahraga yang paling dianjurkan adalah renang dan bersepeda.

Peran seorang ahli rehabilitasi medik adalah melatih otot-otot terutama melatih otot pasca perdarahan. Melakukan pemeriksaan kesehatan gigi secara rutin sangat membantu mengurangi perdarahan yang terjadi. Menghindari penggunaan obat aspirin merupakan salah satu perawatan umum penderita hemofilia karena obat ini dapat meningkatkan perdarahan. Perawatan umum yang tak kalah pentingnya adalah memberi informasi kepada pihak tertentu seperti: sekolah, dokter di mana penderita berobat dan teman-teman lingkungan terdekat sekaligus mendapat suasana lingkungan yang mendukung timbulnya kepribadian yang sehat agar tetap optimis menyongsong masa depan.¹³

3. Inhibitor terhadap faktor VIII

Sebanyak 20-40% penderita hemofilia klasik setelah mendapat beberapa kali pemberian FVIII, antara 10-20 hari pengobatan timbul antibodi terhadap Faktor VIII. Hal ini merupakan suatu masalah dalam penanganan hemofilia karena pengobatan menjadi lebih sulit dan mahal. Faktor VIII bukanlah bersifat *genetic marker antigen* seperti granulosit, trombosit atau eritrosit. Tapi pemberian berulang dapat menimbulkan antibodi yang bersifat inhibitor terhadap FVIII. Inhibitor pada sebagian kecil penderita dapat hilang secara spontan. Timbulnya inhibitor diduga ada korelasi antara terjadinya mutasi pada gen FVIII, respon imun dan epitop antibodi FVIII.¹⁴ Ciri-ciri secara klinis terbentuknya inhibitor¹⁵ :

- timbul perdarahan pada penderita yang sedang dalam pengobatan profilaksis
- penderita dengan terapi "on demand" kemudian tidak berespon lagi

Setelah inhibitor terdeteksi, dilakukan pemeriksaan titer inhibitor kemudian penderita dapat digolongkan kedalam 3 katagori yaitu :

1. *Low titer inhibitor, low responder* : titer inhibitor tidak lebih dari 5 BU setelah diberikan terapi pengganti.

Tatalaksana terkini hemofilia klasik

2. *Low titer inhibitor, high responder* : titer inhibitor meningkat lebih dari 5BU setelah pemberian terapi pengganti.
3. *High titer inhibitor, high responder* : titer inhibitor lebih dari 5 BU dan kemudian meningkat setelah diberikan terapi pengganti.

Untuk mencegah terjadinya komplikasi ini, dilakukan imunisasi hepatitis dan pemberian konsentrat FVIII *heat treatment*¹⁶, sedangkan bila sudah terbentuk inhibitor maka penanganannya adalah dengan pemberian konsentrat kompleks protrombin, *recombinant activated FVII*¹⁷ atau *forcine FVIII* untuk mem"bypass" terbentuknya inhibitor.¹⁸⁻²³ Penggunaan munosupresan, immunoglobulin intravena, pemberian FVIII dosis tinggi berulang untuk menginduksi imun yang tak responsif secara selektif. Akhir-akhir dikembangkan suatu vaksin (dalam taraf percobaan binatang) *idiotypic vaccinve* yang berfungsi mensupresi dan mencegah dan menetralsir inhibitor FVIII.²⁴

4. Deteksi karier dan diagnosis prenatal

Deteksi karier dan diagnosis prenatal merupakan implementasi strategi dari pencegahan yang akan dapat mengurangi jumlah penderita dengan hemofilia berat. Dalam keluarga hemofilia seorang perempuan dikatakan sebagai karier obligat dapat ditelusuri lewat silsilah. Obligat karier adalah seorang perempuan yang menampakkan satu atau lebih gejala berikut :

- ayahnya seorang penderita hemofilia
- perempuan yang mempunyai dua atau lebih anak laki-laki menderita hemofilia (bukan kembar identik)
- perempuan dengan satu anak laki menderita hemofilia dan saudara perempuannya mempunyai anak hemofilia
- melahirkan anak hemofilia dan ada riwayat melahirkan anak hemofilia pada garis keturunan ibu^{25,26}

Bila kadar FVIII perempuan sangat rendah kemungkinan besar dia karier. Rasio aktifitas FVIII lebih rendah dari antigen FVIII dalam plasma maka dapat dikatakan karier. Tes ini hanya dapat menunjukkan probabilitas karier, sedangkan 10-15% tidak membantu diagnosis karier.

Diagnosis prenatal dilakukan dengan melakukan biopsi villi chorionik pada trimester pertama kemudian dilakukan analisis genetik. Pemeriksaan cairan amnion, darah janin, dan diagnosis genetik pre implantasi dapat dilakukan pada kasus-kasus tertentu. Diagnosis prenatal harus didahului dengan konseling genetik yang adekuat dan penilaian tentang kemungkinan menderita karier dan dukungan selama proses diagnosis.^{27,28}

PENGOBATAN PENGGANTI

1. Darah segar

Darah segar diberikan bila terjadi perdarahan yang mencapai 20-40% kemudian diikuti pemberian FVIII hingga mencapai kadar hemostatik.⁶

2. Plasma segar beku

Berasal dari donor tunggal serta mengandung semua faktor-faktor pembekuan darah.⁶ Digunakan pada penderita yang mengalami perdarahan yang memerlukan tindakan segera dimana diagnosis pasti belum diketahui dan faktor konsentrat belum tersedia. Setiap 1 cc plasma segar beku mengandung 0.6-0.7 unit FVIII. Pemberiannya harus disesuaikan dengan golongan darah dan faktor rhesus untuk mencegah reaksi transfusi hemolitik. Dosis pemakaian adalah 10-15 ml/kgbb. Dengan interval 8-12 jam. Bila diberikan melebihi 30 ml/kgbb dalam 24 jam dan lebih dari 2-3 hari dapat menimbulkan gangguan sirkulasi walaupun pada anak normal.⁶

3. Kriopresipitat

Kriopresipitat mengandung banyak FVIII, Faktor von Willebrand, fibrinogen. Kriopresipitat tidak tahan pada suhu kamar dan pemberiannya segera setelah komponen mencair. Keuntungannya adalah mengandung FVIII 20 kali lebih banyak dibanding plasma segar beku, sehingga kadar hemostatik dapat dicapai tanpa beban sirkulasi. Disamping itu harganya tidak mahal dibanding konsentrat FVIII dan reaksi transfusi tidak sering karena beberapa protein aminogenik asing telah diendapkan. Kerugiannya adalah transmisi hepatitis lebih besar dari plasma segara beku dan tidak dapat digunakan sebagai pengobatan di rumah. Di Negara kita lebih banyak digunakan komponen ini disamping harganya lebih murah, pembuatannyapun relatif lebih mudah.⁹

4. Konsentrat FVIII

Konsentrat FVIII dari plasma pertama kali dikenal tahun 1968 dan sejak saat itu harapan hidup penderita hemofilia A menjadi lebih baik. Keamanan konsentrat faktor ini sangat tergantung pada virus yang ada dalam komponen ini. Walau sudah dilakukan inaktivasi virus ini namun masih ada penderita hemofilia A yang terinfeksi virus hepatitis B dan C dan juga HIV. Penyebab utama (38%) kematian penderita hemofilia A di United Kingdom selama tahun 1985-1986 adalah AIDS. Dengan kesempurnaan metode uji tapis donor dan virus maka keamanan faktor pembekuan yang berasal dari plasma ini menjadi lebih sempurna, namun masih menyangsikan kehadiran virus yang tahan terhadap pemanasan (*thermo resistant virus*) seperti parvovirus dan juga transmisi terhadap varian baru penyakit *Creutzfeldt-Jakob*. Penemuan generasi pertama dari rekombinan FVIII(rFVIII) dan generasi kedua dari "B domain deleted" (BDD) rFVIII merupakan suatu *milestone* yang penting dalam pengobatan penderita hemofilia klasik dan akhir-akhir ini ditemukan formula baru dari rekombinan FVIII yang distabilisasi dengan sukrosa dalam albumin telah menunjukkan keamanan, efektif dan imunogenisiti mirip

dengan produk FVIII lainnya. Saat ini ada kira-kira 20 macam produk di seluruh dunia dengan nama yang berbeda ^{6,9,12,13}

Keuntungan konsentrat faktor VIII dan FVIII rekombinan adalah :

- tetap stabil pada suhu 4°C
- jumlah/kadar FVIII dapat diukur dengan tepat dalam setiap vialnya dan volumenya kecil (10 ml untuk 250 U AHF atau 20 ml untuk 500 U AHF) serta
- cara pemberian mudah sesuai untuk pengobatan di rumah
- sangat murni, konsentrat dan relatif bebas dari kontaminasi protein. Kerugiannya adalah harganya yang cukup mahal.

5. DDAVP (1-D-amino 8-D-arginine vasopressin)

Merupakan produk bukan darah semacam vasopressin sintetik yang bekerja dengan cara meningkatkan kadar FVIII yang beredar dengan memacu pelepasan FVIII dari timbunan/depo dalam sel atau meningkatkan stabilitas FVIII dalam plasma. Lebih sering digunakan pada hemofilia ringan. Pemberian bisa intravenous, subkutan atau sediaan dengan konsentrasi tinggi diberikan secara intranasal. ^{29,30}

Pengobatan hemofilia di masa mendatang

Terapi dimasa mendatang penderita hemofilia adalah merupakan suatu pengembangan terapi biologi molekuler. Pengembangan yang dimaksud adalah transfer gen dan terapi pengganti dimana terapi pengganti (rekombinan faktor) telah mengalami kemajuan dengan tersedianya berbagai produk yang saat ini telah mampu merubah hidup penderita hemofilia namun masih mahal.

Transfer gen

Lebih dari satu dekade telah diprediksi bahwa transfer gen sebagai terapi mempunyai peran yang besar pada pengobatan penderita hemofilia dan akan merupakan penyakit genetik pertama di abad millennium yang dapat disembuhkan. Penelitian tentang transfer gen telah dilakukan pada hemofilia A dan B dengan beberapa metode transfer gen. Walau menggunakan bermacam metode kebanyakan dari percobaan ini belum memuaskan. Telah dapat dideteksi/diperiksa kadar FVIII dan IX dalam sirkulasi. Namun kadar faktor ini hanya bersifat sementara/transien dan tidak diproduksi terus menerus ini berarti transfer gen belum mampu”mengoreksi” fenotip penderita hemofilia. Tujuan dari transfer gen adalah merubah hemofilia berat menjadi ringan atau sedang. ^{31,32}

Terapi pengganti

Merupakan alternatif dari terapi gen dan bisa dicapai dengan pengembangan produk rekombinan lewat rekayasa faktor pembekuan dan penggunaan bioreaktor transgenik sehingga memungkinkan pemberian faktor rekombinan secara oral yang akan lebih bisa diterima oleh

Tatalaksana terkini hemofilia klasik

penderita hemofilia dan biaya akan menjadi lebih murah namun karena bahan/materinya banyak sehingga menjadi tidak realistis. Telah dilakukan percobaan ternyata transgenik dari hewan babi mampu menghasilkan susu yang mengandung FVIII dan IX.³³⁻³⁵

DAFTAR PUSTAKA

1. Weatheroll DY. Genetically determined coagulation defect. Dalam Oxford Text Book of Medicine, International edition Chapter 19, 1985 ; 123-129.
2. Bitchell TC. Hereditary coagulation disorder. Dalam Richard Lee G, Bithell TC, Foester J, Athhen JW, Luken JN, Wintrobe's clinical hematology. Edisi 9, volume 2. Philadelphia : Lea & Febigh Co, 1993 : 1422-1472.
3. Pallister C. Hereditary disorders of haemostasis. Dalam Blood physiology. Butterworth Heineman Ltd, 1994 : 481-516.
4. Forbes CD. The early history of hemophilia. Dalam Forbes CD, Aledorf L and Madhok R, Hemophilia, edisi 1. Chapman & Hall medical London. 1997 : 3-19.
5. Lusher JM. Hemophilia A and B. Dalam Lilleyman, Han I and Blanchette VS, Pediatric hematology, edisi ke 2, Churchill Livingstone, 2000 : 585-600.
6. Nathan G, David. Disease of coagulation. Dalam Haematology of Infancy and Childhood, edisi ke 2, 2001 : 1189-1228.
7. Jones, Peter. Management of haemophilia. *Arch of Dis in Child*, 1984, 59 : 1010-1-12.
8. Rickard, Kevin A, York, John R. Haemophilia International Medicine., 2003, 1 : 1174-1180.
9. World Federation of Hemophilia. Key issues in hemophilia treatment. Fact and figures monograph series, 1998, 1 : 1-18.
10. Rodriguez EC-Merchan. The haemophilic pseudotumour. *Haemophilia*, 2002, 8 : 12-16.
11. Giangrande P.L.F. Fibrin glues. Available at : <http://www.medicine.ox.ac.uk/ohc/fibglue.htm>. Accessed at 3/21/03.
12. Ljung R.C.R. Aspect of haemophilia prophylaxis in Sweden. *Haemophilia*, 2002, 8 (suppl) : 34-37.
13. Scretmetis SV. Principle of management of hemophilic bleeding. Dalam Forbes CD, Aledorf L and Madhok R, Hemophilia, edisi 1. Chapman & Hall medical London. 1997 : 165-169.
14. Saenko EL, Ananyeva NM, Kouliavskaia DV, Khrenov AV, Anderson JAM, Shima M, Qians J and Scott D. Haemophilia A : effect of inhibitory antibodies on factor VIII functional interactions and approaches to prevent their action. *Haemophilia*, 2002, 8 : 1-11.
15. Hemophilia galaxy Inhibitor. Available at : <http://www.hemophiliagalaxy.com/patients/managing/inhibitors/index.html>, Accessed at 8/15/04.
16. Ragni Mv, Lusher Jm, Koerper MA, Manco .M-Johnson and Krause DS. Safety and immunogenicity of subcutaneous hepatitis A vaccine in children with haemophilia. *Haemophilia*, 2000, 6 : 98-103.
17. Faradji A, Bonnomet F, Lecocq J, Grunebaum L, Desprez D, Kern O, Barbier L, and Sibilia J. Knee joint arthroplasty in a patient with haemophilia A and high inhibitor titre using recombinant factor VIIa (Novo Seven) : a new case report and review of the literature. *Haemophilia*, 2001, 7 : 321-326.
18. Garvey MB. Porcine factor VIII in the treatment of high-titre inhibitor patients. *Haemophilia*, 2002, 8(supl) : 5-8.
19. Dimichele DM, Gorman PO, Kasper CK, Mannucci PM, Santagostino E, and Hay CRM. Continuous infusion of porcine factor VIII : stability, microbiological safety and clinical experience. *Haemophilia*, 2002, 8 : 9-12.
20. Ewenstein BM, Avorn J, Putnam KG, and Bohn RL. Porcine factor VIII : Pharmacoeconomics of inhibitor therapy. *Haemophilia*, 2002, 8 : 13-16.
21. Aledorf LM. The role of porcine factor VIII in the management of unexpected bleeding episodes. *Haemophilia*, 2002, 8 : 17-19.
22. Rivard GE. Use of protein-A column and porcine factor VIII. *Haemophilia*, 2002, 8 : 20-23.
23. Hay CRM. Porcine factor VIII : current status and future development. *Haemophilia*, 2002, 8 : 24-27.
24. Lacroix S-Desmazes, Bayry J, Misra N, Kaveri SV and Kazatchikine MD. The concept of idiotypic vaccination against factor VIII inhibitor in haemophilia A. *Haemophilia*, 2002, 8 (supl), 55-59.
25. Ghosh K, Shetty S, Pawar A, and Mohanty D. Carrier detection and prenatal diagnosis in haemophilia in India : realities and challenges. *Haemophilia* 2002, 8 : 51-55.
26. Soares RPS, Chamone DAF, and Bydlowski SP. Factor VIII gene inversions and polymorphism in Brazilian patients with haemophilia A : carrier detection and prenatal diagnosis. *Haemophilia* 2001, 7 : 299-305.
27. Ljung Rolf CR. Prenatal diagnosis of haemophilia. Dalam Lee Ca Bailliere's clinical haemophilia. London, Philadelphia, vol. 9. 1996 : 243-257.
28. Goodeve AC and Peake IR. Diagnosis of hemophilia A and B carriers and prenatal diagnosis. Dalam Forbes CD, Aledorf L and Madhok R, Hemophilia, edisi 1. Chapman & Hall Medical London : 165-169.
29. Lethagen S. Desmopresin (DDAVP). Dalam Forbes CD, Aledorf L and Madhok R, Hemophilia, edisi 1. Chapman & Hall Medical London : 193-201.

30. Leissinger C, Becton D, Cornell JR and Cox Gill J. High dose DDAVP intranasal spray (stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia. *Haemophilia*, 2001, 7 : 258-266.
31. Chuah MK, Collen D, Vanden Driessche T. Clinical gene transfer studies for hemophilia A. *Semin Thromb Hemost*, 2004, 30 (2) : 249-256.
32. Herzog RW, Dobrzynski E. Immune implication of gene therapy for hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2004, 30 ; 215-226.
33. Paleyanda RK, Velandar WH, Lee TK, Scandella DH, Gwazdauskas FC, Knight JW. Transgenic pigs produce functional human factor VIII in milk. *Nat Biotechnol* 1997, 15 : 971-975.
34. Van Cott KE, Butler SP, Russel CG, Subramanian A, Lubon H, Gwazdauskas FC. Transgenic pigs as bioreactors : A comparison of gamma-carboxylation of glutamic acid in recombinant human protein C and factor IX by the mammary gland. *Genet Anal* 1999, 15 : 155-160.
35. Pier Mannuccio Mannucci, The future of hemophilia treatment. *Haematologica* 2004, 89 : 774-776.