

Pemberian *antihemophilic factor* (AHF) secara drip kontinyu dan bolus hubungannya dengan kadar faktor VIII plasma terukur pada anak hemofilia A setelah sirkumsisi (seri kasus)

Ridwan T. Sugiarto, Sutaryo, Pujo Hagung Widjajanto
Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito
Yogyakarta

ABSTRACT

Ridwan T. Sugiarto, Sutaryo, Pujo Hagung Widjajanto – *Factor VIII level given by continuous infusion compared to by bolus in children with hemophilia A undergoing circumcision (case series)*

Background: hemophilia is the most common hereditary bleeding disorder in children, and can create challenges in the treatment of complicated bleeding episode. Circumcision and other surgical procedures in persons with hemophilia require anticipatory management plan to prevent and treat bleeding prior to, during and following surgery. Prolonged bleeding can be managed by supplement therapy with Factor VIII, administered intravenously by either bolus (BI) or continuous infusion (CI) to achieve hemostatic plasma Factor VIII levels.

Objectives: the aim of this study was to compare plasma activity level of factor VIII in relation to the method of intravenous administration.

Methods: commencing 4 days post circumcision, five sequential measurements of plasma Factor VIII levels were done at 6 hourly intervals in 4 boys with hemophilia A who received intravenous Factor VIII, either by BI or CI.

Result: four patients given continuous infusion showed lower level of Factor VIII compared to bolus therapy.

Conclusion: bolus therapy has more increased level of Factor VIII compared to continuous infusion. Bleeding was not found in both therapies (CI or BI).

Key words: AHF - continuous infusion - bolus - plasma level

ABSTRAK

Ridwan T. Sugiarto, Sutaryo, Pujo Hagung Widjajanto - *Pemberian antihemophilic factor (AHF) secara drip kontinyu dan bolus hubungannya dengan kadar faktor VIII plasma terukur pada anak hemofilia A setelah sirkumsisi (seri kasus)*

Latar Belakang: hemofilia adalah penyakit gangguan pembekuan darah yang paling sering dan dapat menimbulkan masalah yang kompleks dalam penanganannya. Sirkumsisi dan tindakan bedah lainnya pada pasien dengan hemofilia memerlukan rencana antisipasi penanganan untuk mencegah dan mengobati perdarahan yang terjadi sebelum, selama, dan sesudah tindakan bedah. Perdarahan yang memanjang dapat ditangani dengan pemberian faktor VIII yang diberikan secara intravena baik bolus atau drip kontinyu untuk mencapai kadar faktor VIII yang diinginkan.

Tujuan: untuk membandingkan kadar faktor VIII yang diberikan secara bolus dan drip kontinyu.

Metode: selama 4 hari sesudah sirkumsisi dilakukan 5 kali pengukuran kadar faktor VIII yang diperiksa setiap 4 jam pada keempat pasien hemofilia A yang diberi faktor VIII secara intravena bolus dan drip kontinyu.

Hasil: keempat pasien yang diberi drip kontinyu menunjukkan kadar faktor VIII yang lebih rendah dibanding yang diberikan secara bolus.

Simpulan: terapi secara bolus menunjukkan kadar faktor VIII yang lebih tinggi dibanding dengan drip kontinyu. Perdarahan tidak ditemukan pada pemberian faktor VIII secara bolus maupun drip kontinyu.

(B.I.Ked. Vol. 37, No. 4: 212-217, 2005)

PENDAHULUAN

Hemostasis dalam arti sempit adalah proses penghentian perdarahan. Dalam arti luas merupakan suatu proses dalam berbagai sistem dalam tubuh untuk mempertahankan keberadaan darah dalam pembuluh darah. Tahapan dalam hemostasis ada 2 yaitu: 1) hemostasis primer, proses ini diperantarai oleh trombosit dengan mengadakan adhesi, agregasi, dan sekresi sehingga terbentuk platelet plug; 2) hemostasis sekunder, yang berperan adalah faktor koagulasi yang menghasilkan fibrin plug. Pada kasus hemofilia terjadi defisiensi faktor koagulasi (faktor VIII (hemofilia A), IX (hemofilia B), XI (hemofilia C)) sehingga fibrin plug tidak terbentuk adekuat dengan akibat perdarahan akan berlangsung terus.¹ Teori yang dianut untuk menerangkan mekanisme hemostasis adalah teori kaskade.¹

Hemofilia merupakan penyakit yang tersebar di seluruh dunia. Penyakit ini telah dikenal sejak zaman Babilonia dan nama hemofilia telah dikenal sejak tahun 1820.³ Penyakit ini jarang dijumpai pada ras negroid dan mongoloid.⁴

Insidensi hemofilia A diperkirakan 1 dari setiap 5.000 – 10.000 kelahiran laki-laki, sedangkan hemofilia B diperkirakan 1 dari setiap 30.000 kelahiran laki-laki.⁵ Hemofilia merupakan penyakit gangguan pembekuan darah yang bersifat hereditas yang pada umumnya hanya bermanifestasi pada laki-laki, sedangkan wanita bersifat sebagai pembawa gen. ^{6,7,8} Penelitian terdahulu di Eropa dan Amerika Serikat menyatakan bahwa 68%-80% kasus gangguan koagulasi hereditas adalah hemofilia.⁴

Berdasarkan atas gejala klinis dan aktivitas faktor VIII penderita hemofilia A dapat dikelompokkan menjadi 3 kelompok, yaitu: hemofilia ringan, sedang, dan berat.^{6,7} Pada hemofilia A berat aktivitas faktor VIII kurang dari 1% dan perdarahan dapat terjadi secara spontan. Hemofilia A sedang bila aktivitas faktor VIII berkisar antara 1%-5% dan

pada umumnya perdarahan terjadi bila terjadi trauma. Hemofilia A ringan bila aktivitas faktor VIII berkisar antara 5%-25% dan perdarahan hanya terjadi akibat trauma yang cukup berat.⁸

Pada tahun 1930 telah dilakukan transfusi *whole blood* dan plasma untuk terapi hemofilia. Pemberian *cryoprecipitate* sebagai terapi hemofilia dimulai pada tahun 1964.² Sampai dewasa ini pemberian faktor VIII (*antihemophilic factor/AHF*) untuk mencegah dan mengatasi perdarahan masih merupakan pengobatan utama pada hemofilia A.⁶ Produk AHF ada 2 macam yaitu *plasma derived* dan rekombinan. *Plasma derived* dapat berupa *fresh frozen plasma* (FFP), *cryoprecipitate* atau konsentrat AHF. Konsentrat (bentuk sediaan *lyophilized*) dari *plasma derived* merupakan suatu bentuk produk faktor VIII yang menggunakan metode pemurnian dengan antibodi monoklonal (*monoclonal antibody purified*), sediaan yang tersedia adalah Koate®. Konsentrat faktor VIII rekombinan (rFVIII) merupakan produk yang dibuat secara laboratoris sehingga bebas virus, dengan sediaan yang tersedia di Indonesia adalah Kogenate® dan Refacto®. Dalam tubuh waktu paruh AHF adalah 8 sampai 12 jam.

AHF dapat diberikan secara bolus intravena atau drip kontinyu. Pemberian konsentrat faktor VIII secara bolus intravena lebih sering dilakukan karena lebih praktis, cukup sekali pemberian setiap 12 jam dengan dosis yang disesuaikan dengan derajat dan lokasi perdarahan dengan kecepatan pemberian tidak melebihi 3 ml per menit. Pemberian AHF secara drip kontinyu dipertimbangkan oleh karena dapat mempertahankan *therapeutic concentration* yang diinginkan selama 12 jam atau lebih sesuai kebutuhan. Pemberian AHF secara drip kontinyu tidak mencapai *supratherapeutic concentration* (konsentrasi melebihi yang dibutuhkan yang menyebabkan pemborosan AHF), maupun *subtherapeutic concentration* (konsentrasi di bawah yang dibutuhkan yang dapat menyebabkan perdarahan).^{9,10,11}

Penanganan hemofilia terintegrasi dengan lingkungan sosial dan budaya merupakan titik lompatan baru. Sirkumsisi adalah suatu prosedur tradisional dan keagamaan bagi umat Islam yang dapat menimbulkan problem sosial bagi orang tua dan pasien hemofilia.¹² Pertanyaan yang mendasar adalah: “apakah pada penderita hemofilia perlu dilakukan sirkumsisi atau tidak?” Di Turki dilakukan evaluasi dimensi psikososial sirkumsisi pada penderita hemofilia.¹³ Melalui wawancara 105 penderita hemofilia dan orang tuanya dibuktikan bahwa 94% orang tua menginginkan anaknya dapat disirkumsisi, 85% merasa rendah diri bila tidak disirkumsisi, dan 70% risiko perdarahan merupakan sumber kecemasan utama. Orang tua akan merasa lega apabila anaknya telah menjalani sirkumsisi. Penelitian ini menyimpulkan bahwa sirkumsisi merupakan masalah sosial yang penting dan harus dipertimbangkan dengan benar. Tujuan penelitian adalah mengetahui efek pemberian secara bolus dibanding drip kontinyu.

METODE

Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah observasional berupa seri kasus. Sampel penelitian adalah sekelompok penderita hemofilia A yang tengah mengalami sirkumsisi di RS Dr. Sardjito pada tanggal 22 Nopember 2004, berasal dari Yogyakarta, dan sekitarnya serta telah tercatat di rekam medis RS. Dr. Sardjito.

Kriteria inklusi penelitian adalah:

- 1) penderita hemofilia A usia anak yang dirawat di Instalasi Kesehatan Anak
- 2) mengikuti program sirkumsisi yang tengah dilaksanakan di RS Dr. Sardjito

Kriteria eksklusi adalah penderita menolak ikut dalam penelitian. Subyek penelitian yang memenuhi kriteria penelitian dan orang tua penderita

menandatangani *informed consent* setelah memahami penjelasan tentang prosedur penelitian.

Sebelum menjalani sirkumsisi diukur kadar faktor VIII menurut metode optikal, kemudian konsentrat faktor VIII / rFVIII (Refacto®) diberikan dengan dosis 25 U/kg secara bolus setiap 12 jam sebelum, selama, dan setelah sirkumsisi sesuai dengan protokol RS untuk sirkumsisi pada penderita hemofilia A. Setelah tidak ada perdarahan (mulai hari keempat) diberikan rFVIII 25 U/kg setiap 12 jam secara drip kontinyu dan diukur kadar faktor VIII setiap 6 jam. Pada hari ke lima diberikan rFVIII 25 U/kg secara bolus dan diukur kadar faktor VIII setiap 6 jam sebelum bolus atau drip kontinyu diberikan.

Definisi operasional:

- 1) rAHF: rekombinan antihemophilic factor (Refacto®);
- 2) bolus AHF: pemberian AHF secara intravena dalam waktu tidak lebih dari 3 menit;
- 3) drip kontinyu AHF: pemberian AHF secara intravena dengan dosis berbagi rata dalam waktu 12 jam;
- 4) pengukuran FVIII: dilakukan dengan metode optikal menggunakan koagulometer (Coag-XM-mate®).

Protokol RS untuk sirkumsisi pada penderita hemofilia A:

Pemberian bolus AHF 25 U/kg tiap 12 jam 1 hari sebelum, selama, dan 3 hari sesudah sirkumsisi dikombinasikan dengan penggunaan kauter/laser untuk tindakan bedah.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 4 penderita hemofilia yang menjalani sirkumsisi di RS Dr. Sardjito Yogyakarta yang berasal dari Yogyakarta dan sekitarnya pada tanggal 22 Nopember 2004. Usia penderita berkisar antara 1-12 tahun, dengan rerata 6,2 tahun.

TABEL 1. Karakteristik subyek penelitian

No.	Inisial Nama	Usia	Kadar F VIII (U/dL)	Diagnosis sejak
1.	EGH	5	13,9	Usia 9 bulan
2.	AR	1	7,8	Usia 9 bulan
3.	YP	12	18,3	Usia 7 tahun
4.	DAD	12	20,8	Usia 9 tahun

TABEL 1 menunjukkan karakteristik dasar subyek penelitian. Pada setiap subyek penelitian selama penelitian dilakukan 9 kali pengukuran kadar faktor VIII yaitu 1 kali pengukuran sebelum pemberian rFVIII secara drip kontinyu, 4 kali pengukuran untuk pemberian selama pemberian drip kontinyu dan 4 kali selama pemberian secara bolus.

Hasil pengukuran kadar faktor VIII untuk pemberian drip kontinyu dan bolus dapat dilihat pada TABEL 2.

Pada pengukuran kadar faktor VIII yang kelima pada keempat anak didapatkan penurunan rFVIII diberikan secara drip kontinyu dan pada pengukuran kadar faktor VIII yang ke sembilan

TABEL 2. Hasil pengukuran kadar faktor VIII (U/dL)

Nama	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
EGH	13,9	17,4	29,5	22,4	5,8	30,5	10	15,4	25
AR	7,8	12,7	11,2	13,6	3,6	17,4	10,8	11	13,6
YP	18,3	16,2	14,8	17	16,2	28,7	19,5	29,5	21,9
DAD	20,8	17,2	7,2	14,5	14,2	16,8	18,7	28,9	20,8

Pengukuran I-IV: hari keempat; V-IX: hari kelima

TABEL 3. Delta hasil pengukuran kadar faktor VIII (U/dL)

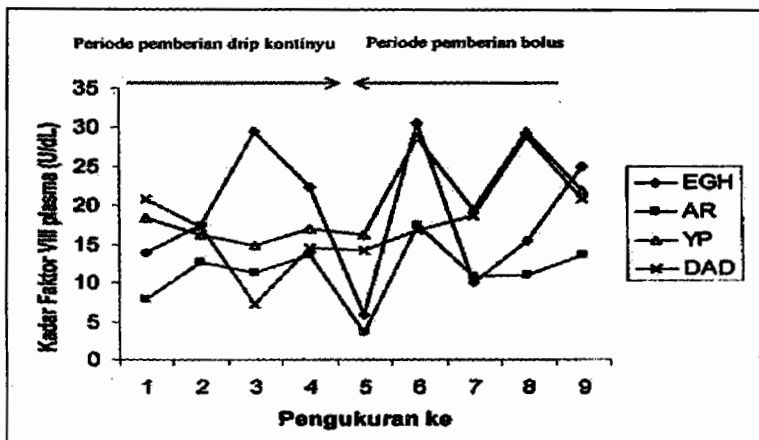
Nama	Delta hasil pengukuran kadar faktor VIII (U/dL)							
	A	B	C	D	E	F	G	H
EGH	3,5	5,6	8,5	-8,1	24,7	4,2	24,6	19,2
AR	4,9	3,4	5,8	-4,2	13,8	7,2	7,4	10
YP	-2,1	-3,5	-1,3	-2,1	12,5	3,3	13,3	5,7
DAD	-3,6	-13,6	-6,3	-6,6	-5,6	4,5	14,5	6,6

Keterangan:

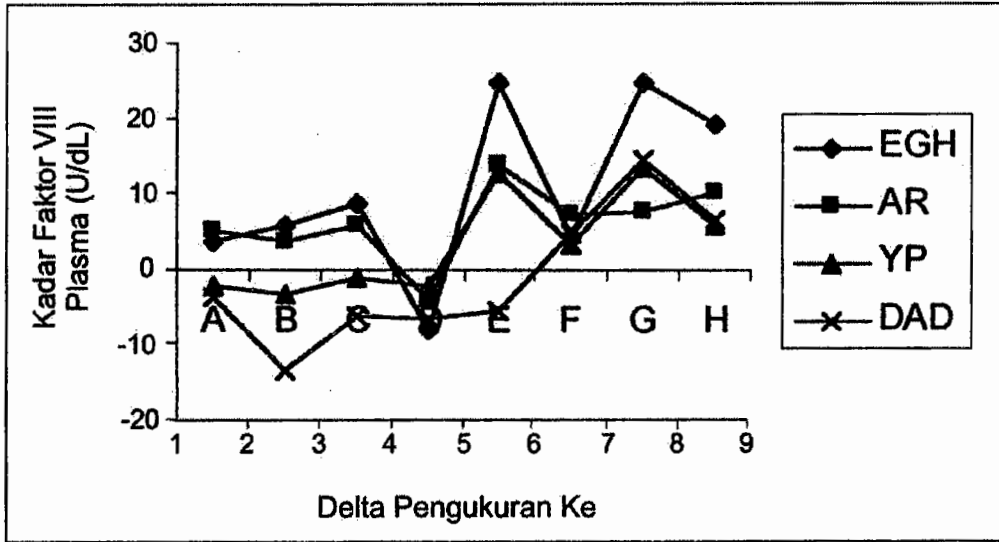
- ΔA = pengukuran ke dua – pertama;
- ΔB = pengukuran ke tiga – pertama;
- ΔC = pengukuran ke empat – pertama;
- ΔD = pengukuran ke lima – pertama;
- ΔE = pengukuran ke enam – ke lima;
- ΔF = pengukuran ke tujuh – ke lima;
- ΔG = pengukuran ke delapan – ke lima;
- ΔH = pengukuran ke sembilan – ke lima.

menunjukkan kenaikan yang signifikan rFVIII diberikan secara bolus.

Pada delta pengukuran D didapatkan penurunan dibandingkan dengan delta pengukuran H pada keempat anak.



GAMBAR 1. Grafik hasil pengukuran kadar faktor VIII plasma



GAMBAR 2. Grafik Δ kadar faktor VIII plasma

PEMBAHASAN

Penanganan perdarahan pada penderita hemofilia merupakan hal yang sangat penting dan merupakan tantangan besar dalam klinik. Dalam praktek pasien yang mengalami perdarahan dapat menggunakan berbagai produk darah seperti *cryoprecipitate*, *fresh frozen plasma*, konsentrat kompleks protrombin atau konsentrat faktor VIII.¹⁴

Tindakan pembedahan (termasuk sirkumsisi) pada penderita hemofilia merupakan hal yang sangat kompleks. Sebelum tindakan pembedahan mayor pada pasien harus dilakukan skrining dahulu untuk menentukan ada/tidaknya inhibitor dan kategori hemofilia. Faktor VIII yang baik harus tersedia selama masa dan sesudah operasi. Kadar faktor VIII harus ditingkatkan menjadi lebih dari 60% dan dipertahankan dalam tingkat tersebut setidaknya sampai satu minggu setelah operasi dijalankan dan dapat dipertahankan dalam kadar yang lebih rendah pada masa penyembuhan. Drip kontinyu *anti-hemophilic factor* dilakukan setiap 12 jam diperlukan pada masa setelah operasi. Harus ada laboratorium dan petugas kesehatan yang secara ketat memantau kadar faktor VIII.¹⁵

Penelitian kasus serial Mackinlay dkk pada 5 orang pasien yang menjalani pembedahan jantung memperlihatkan bahwa pemberian AHF akan dapat memberi status hemostasis yang baik intra dan

pascaoperasi. Di antara 5 orang yang menjalani operasi jantung tersebut, 3 diberikan secara bolus dan 2 secara infus kontinyu.¹⁶ Penelitian lain oleh Chuansumrit dkk membandingkan efektivitas rekombinan faktor VIIIa secara drip kontinyu dan bolus pada 5 orang anak hemofilia yang mengalami episode perdarahan akut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian secara bolus dan drip kontinyu adalah sama efektif dalam mengendalikan episode perdarahan akut, namun pemberian secara kontinyu akan mampu menurunkan dosis total yang dibutuhkan sebesar 50%.¹⁴

Semua penderita pada penelitian ini termasuk kategori hemofilia ringan. Hasil penelitian memperlihatkan adanya perubahan kadar faktor VIII plasma setelah pemberian rFVIII yang diberikan secara drip kontinyu atau bolus pada 4 anak hemofilia A.

Pada pengukuran kadar faktor VIII ke-5 (akhir pemberian rFVIII secara drip kontinyu) pada anak EGH didapatkan penurunan menjadi 16,6 IU/dL, pada anak AR didapatkan penurunan menjadi 10 IU/dL anak YP didapatkan penurunan kadar FVIII plasma menjadi 16,2 IU/dL anak DAD didapatkan penurunan kadar faktor VIII plasma menjadi 14,2 IU/dL. Ini bisa disebabkan karena denaturasi dari protein FVIII, protein FVIII dikonsumsi untuk mengatasi ancaman perdarahan atau destruksi FVIII melalui terbentuknya kompleks imun faktor VIII-antibodi anti FVIII (inhibitor). Pada pemberian

AHF secara bolus keempat anak menunjukkan kenaikan kadar yang cukup tinggi (pengukuran ke-5 ke pengukuran ke-9).

Delta hasil pengukuran kadar FVIII setelah 24 jam pemberian AHF pada keempat anak didapatkan bahwa pemberian secara drip kontinyu memberi hasil kadar faktor VIII yang lebih rendah dibanding pemberian AHF secara bolus walaupun secara klinis pada keempat anak tidak didapatkan perdarahan.

Penelitian ini memiliki berbagai keterbatasan, antara lain metode yang digunakan adalah seri kasus dikarenakan kasusnya hanya sedikit terkait adanya keterbatasan dana.

SIMPULAN

1. Pada penelitian ini ditemukan pemberian AHF secara drip kontinyu menunjukkan peningkatan kadar faktor VIII yang lebih rendah dibandingkan dengan bolus selama pengamatan.
2. Selama pemberian AHF secara drip kontinyu dan bolus tidak dijumpai adanya perdarahan pada keempat anak.

SARAN

1. Perlunya dilakukan penelitian dengan rancang bangun yang lebih memenuhi persyaratan untuk mendapatkan simpulan yang dapat diandalkan.
2. Penelitian yang serupa dengan keluaran fungsi hemostasis.

KEPUSTAKAAN

1. Pradana PA. Mekanisme koagulasi dan pemeriksaan hemofilia, Semarang, 1994.
2. Israels LG. Coagulation cascade. In: Mechanisms in hematology, 2002; 24: 309-17.
3. Montgomery RR, Scott PJ. Hemostasis: disease of the fluid phase. Dalam Oski FA, Nathan DG (eds).

Hematology of infancy and childhood. Philadelphia WB Saunders CO, 1990; 4: 1424-32.

4. Thomas B. Hereditary coagulation disorder, Wintrobe's clinical hematology, Edisi ke-10. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, 1993.
5. Mannucci MP, Tuddenham EGD. The hemophilia from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*, 2001; 344(23): 1773-79
6. Furrer B, Limetans SA, Rosen Field CG. A practical guide to evaluations and treatment of hemophilia. *Blood*; 1994; 84: 309.
7. Rodgers GM, Greenberg CD. Clinical evaluation of the bleeding patient. Dalam: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (eds). Wintrobe's clinical hematology Edisi ke-10. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
8. Montgomery RR, Scott JP. Hemorrhagic and thrombotic disease. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004.
9. Flora S, Hambley H, Thumpson J, Clark J. Continuous infusion of highly purified factor VIII (Monoclate M) *Am J Hematol*, 1992; 40:157.
10. McMillan CW, Webster WP, Roberts HR, Blythe WB. Continuous infusion of factor VIII in classic hemophilia. *Br J Hematol*, 1970; 18: 659-67.
11. Hathaway WE, Christian JM, Clarke SL. Comparison of continuous and intermittent factor VIII concentrate therapy in hemophilia A. *Am J Hematol*, 1984; 17: 85-88.
12. Kavakli K, Aledort A. Circumcision and haemophilia: A perspective. *Haemophilia*, 1998; 4: 1-3.
13. Kavakli K, Kurugol, Goksen D, Nisli G. Should hemophiliac patient be circumcised?, *Pediatr Hematol Oncol*, 2000; 17: 149-53.
14. Chuansumrit A, Isarangkura P, Angchaisuksiri P, Sriudomporn N, Tanpowpong K, Hathirat P, et al. Controlling acute bleeding episodes with recombinant factor VIIIa in hemophilia patients with inhibitor: Continuous infusion and bolus injection, *Haemophilia*, 2000; 6: 61-65.
15. Berry E and Mariani G. *Haemophilia: Facts for health care professionals*, WHO-Geneva, 1996.
16. Mackinlay N, Taper J, Mackinlay N, Taper J. Cardiac surgery and characterization in patients with haemophilia, *Haemophilia*, 2000; 6: 84-88.

