

Hemofilia dengan perdarahan intrakranial

Sunarto dan Sumadiono

Laboratorium/Unit Pelayanan Fungsional Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr.Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

Sunarto & Sumadiono – *Hemophilia with intracranial bleeding – A case report.*

A hemophilic boy was hospitalized due to head injury in the previous sixteen days. On admission the consciousness decreased and visus of both eyes was 1/∞. CT scan showed blood clot in the area of dorsomedial of medial cerebral arteria and sign of hydrocephalus. A surgical procedure could not be taken due to lack of facilities (antihemophilic factor supply and assay of factor VIII activity). The patient was given 6 cryoprecipitate everyday and supportive treatment as indicated. Fortunately the patient recovered, no neurologic complication occurred except the visus of the right eye that was still 1/∞ and the hydrocephalus decreased.

Key words: hemophilia – laboratory diagnostics – head injury – hydrocephalus and decreased visus – cryoprecipitate

(Berkala Ilmu Kedokteran Vol. 27, No. 1, Maret 1995)

PENDAHULUAN

Hemofilia A (defisiensi F VIIIc) merupakan penyakit kecenderungan berdarah (*bleeding tendency*) terbanyak dengan perkiraan insidensi 1 di antara 10.000-20.000 penduduk.^{1,2} Penyakit von Willebrand, suatu kecenderungan berdarah karena defisiensi F VIIIr, mungkin mempunyai insidensi yang sama atau lebih besar daripada hemofilia, tetapi karena banyak yang amat ringan sehingga tidak memberi manifestasi klinik maupun karena tidak adanya kriteria diagnostik yang pasti, maka insidensinya sukar diperkirakan.^{2,3}

Hemofilia A juga mempunyai tingkat-tingkat keparahan manifestasi klinik, yaitu : hemofilia berat atau hemofilia klasik (dengan aktivitas F VIII < 1 a 2% normal), hemofilia sedang (F VIII 2-5% normal), hemofilia ringan (F VIII 5-25% normal). Hemofilia berat sering menunjukkan perdarahan spontan, hemartros dan perdarahan dalam jaringan; aktivitas atau kejadian yang tampaknya normal dapat menimbulkan perdarahan berat misalnya lari, cabut gigi atau khitan. Penderita hemofilia sedang memberi manifestasi perda-

rahan nyata akibat luka ringan, bisa timbul hemartros, jarang menunjukkan perdarahan spontan. Hemofilia ringan menunjukkan perdarahan berat apabila terjadi luka berat atau pada tindakan operasi. Perdarahan berat dapat menimbulkan kematian terutama bila terjadi di otak atau di jaringan lunak (misalnya di lidah, sekitar tenggorok, di leher, dan mediastinum).^{1,4} Perdarahan intrakranial membawa kematian 34% dari kasus dan dari yang hidup 47% di antaranya akan menyandang gejala sisa berupa retardasi mental, kejang-kejang ataupun gangguan motorik.⁴ Perdarahan sendi berulang akan meninggalkan sisa berupa cacat sendi (ankilosis jaringan ikat selanjutnya ankilosis penulangan). Perdarahan dalam tulang karena trauma dapat menimbulkan hematoma yang sangat besar mirip tumor (pseudotumor).⁵ Perdarahan dalam sendi lutut dan jaringan sekitarnya dapat dikelirukan dengan sarkoma.²

Semua penyakit kecenderungan berdarah akibat defisiensi faktor penjendalan mempunyai manifestasi yang mirip bahkan hemofilia A, hemofilia B dan hemofilia C mempunyai manifestasi yang sama. Hanya pemeriksaan laboratorium yang dapat membedakannya. Pemeriksaan laboratorium yang sebenarnya tidak canggih, tetapi memerlukan ketrampilan dan ketelitian

yang tinggi untuk diagnosis klinik adalah *activated partial thromboplastin time* (APTT), *plasma prothrombin time* (PPT), kadar fibrinogen dan uji substitusi (*substitution test*).⁶

Penderita hemofilia berat dan sedang harus mendapat terapi profilaksi rutin untuk menghindari episode perdarahan dengan segala komplikasinya dan agar penderita dapat melakukan aktivitas seperti orang normal tanpa pembatasan ketat.^{1,2} Pada tindakan operatif atau tindakan invasif penderita harus mendapat faktor antihemofilia (AHF) memadai untuk mencegah terjadinya perdarahan.² Episode perdarahan memerlukan terapi intensif, khususnya pemberian AHF yang adekuat dan tindakan suportif. Penderita hemofilia berat yang mengalami trauma perlu mendapat AHF sehingga kadar F VIII sampai mencapai 80%.^{7,8} *Cryoprecipitate* yang diperoleh dari plasma segar merupakan preparat F VIII yang memuaskan baik untuk terapi substitusi maupun untuk profilaksi, karena pembuatannya tidak memerlukan teknologi canggih, aman, dan efektif.^{8,9}

KASUS

Penderita Y.A., laki-laki umur 8 tahun, dirujuk ke RSUP Dr. Sardjito pada tanggal 5-11-1990 karena kesadaran menurun akibat jatuh dan terjadi benturan kepala.

Enambelas hari sebelumnya penderita jatuh dan mengalami benturan kepala. Anak tidak pingsan tetapi merasa pusing, mengalami muntah-muntah, dan nyeri kepala. Empat hari kemudian anak diperiksa ke dokter spesialis anak, dianjurkan dirawat di RS orang tua tidak mau, penderita berobat jalan dengan terapi *Nootropil* dan *Adonna*. Tiga hari berikutnya anak masih kadang-kadang muntah, merasa pusing yang makin mem- berat, leher terasa kaku, punggung terasa nyeri, tidak dapat duduk, tungkai kanan merasa *jimpe* (hipestesi) dan mata memejam terus. Anak di- periksakan ke RS setempat, dirawat konservatif selama empat hari, kemudian dirujuk dan tiga hari kemudian masuk RSUP Dr. Sardjito.

Sejak kecil penderita mudah mengalami biru-biru di kulit dan bila mengalami perdarahan perlu waktu lama baru berhenti. Waktu bayi dia menda-

pat suntikan imunisasi tanpa akibat perdarahan. Pada umur 3 tahun anak sudah didiagnosis sebagai penderita hemofilia A di RSUP Dr. Sardjito. Penderita pernah beberapa kali kontrol karena biru-biru dan pernah mengalami perdarahan yang tak mau berhenti akibat luka kena pecahan genting di kepala, membaik setelah mendapat transfusi darah segar dan plasma segar. Saudara laki-laki dari ibu penderita ada yang mudah mengalami biru-biru dan bila berdarah susah berhenti. Demikian pula halnya dua saudara laki-laki dari penderita.

Waktu masuk anak menunjukkan kesan umum lemah, somnolen dengan *Glasgow coma scale* (GCS) = 3 3 3; mata memejam terus (karena merasa pusing). Respirasi 32/menit, teratur; nadi 120/menit; tekanan darah 120/80 mmHg; suhu badan 37,5°C. Berat badan 17 kg, tinggi badan 118cm; status gizi sedang. Tidak tampak anemis, tak ada petekie, ekimosis maupun perdarahan. Otot normal, sendi kecuali sendi lutut kanan tak ada yang membengkak dan gerakan normal. Jantung, paru dan abdomen tidak ada kelainan. Kaku kuduk positif ringan, tanda meningeal lain meragukan. Refleks fisiologis normal, refleks patologis negatif. Visus mata kiri maupun kanan = 1/∞, pupil midriasis. Lutut kiri bengkak ringan dan kulit sekitarnya menunjukkan hematoma.

Pemeriksaan darah tepi rutin menunjukkan leukosit 9500, Hct 35%, hitung jenis batang 0%, eosinofil 3%, tembereng 54%, limfosit 43%. trombosit 369.000. Uji Rumpel-Leede negatif, waktu perdarahan 11 menit, waktu penjendalan sangat memanjang (>45 menit darah belum menjendal), APTT > 48 detik (kontrol 29 detik), PPT 14 detik (kontrol 13 detik). Pada rekam medik sebelumnya (tanggal 10 Desember 1987) tercatat uji koagulasi APTT 44,5 detik (kontrol 31,2 detik); uji substitusi menunjukkan : plasma penderita + NaCl fisiologik 76 detik (kontrol 40 detik); plasma penderita + plasma normal 48 detik; plasma penderita + *Ba adsorbed plasm* 47,5 detik; plasma penderita + *aged serum* 85 detik. *CT scan* kepala menunjukkan hidrosefalus dengan jendalan darah lama di area dorsomedial arteria cerebri media sinistra.

Dipikirkan tindakan pemasangan *VP shunt*, karena gejala yang muncul waktu itu disebabkan oleh tekanan intrakranial yang meninggi dan dikhawatirkan hidrosefalus akan berjalan pro-

gresif. Atas berbagai pertimbangan, penderita dirawat secara konservatif dengan pemberian *cryoprecipitate* 3 × 2 kantong per hari (kadang-kadang kurang) sesuai dengan kemampuan pengadaan. Selama 4 minggu perawatan penderita mendapat sejumlah 61 kantong. Penderita menunjukkan perbaikan. Pada hari kedua perawatan penderita telah kompos mentis, APTT 27 detik (kontrol 27 detik). Pada hari perawatan keempat penderita telah dapat membuka matanya karena tidak lagi merasakan kesakitan kepala, hari kesebelas perawatan visus mata kiri 3/60, mata kanan tetap 1/∞ dan pada hari perawatan ke-21 visus mata kiri telah normal (6/6). Penderita dipulangkan setelah 4 minggu perawatan tanpa gejala sisa neurologik kecuali visus mata kanan yang masih 1/∞ dan kontrol *CT scan* tidak tampak lagi tanda perdarahan intraserebral, tanda hidrosefalus sangat mengurang.

PEMBAHASAN

Penderita Y.A. telah diketahui menderita hemofilia A sejak lama dan telah beberapa kali kontrol ke RSUP Dr. Sardjito. Penderita dua kali dirawat inap karena perdarahan sedang yang membaik dengan pemberian plasma segar dan atau transfusi darah segar dan sembuh tanpa gejala sisa. Meskipun kepada penderita maupun kepada orang tuanya telah diberikan cukup nasihat mengenai pembatasan beberapa aktivitas (seperti lari cepat, main sepak bola, mainan yang mungkin menimbulkan luka dan sebagainya), tampaknya sulit bagi penderita untuk mentaati nasihat-nasihat tersebut, apalagi kalau lepas dari pengamatan orang tua, suatu hal yang umum terjadi pada anak. Terapi profilaksi AHF tidak dapat diberikan karena ketiadaan fasilitas.

Tingkat F VIII dalam darah tidak dapat ditentukan pada penderita Y.A. karena tidak ada fasilitas pemeriksaan laboratorium. Mungkin penderita termasuk hemofilia ringan atau sedang. Kemungkinan ini didasarkan atas alasan bahwa setelah mendapat terapi *cryoprecipitate* 2 hari a 6 kantong, penderita menunjukkan perbaikan dramatis dan APTT menjadi 27 detik (kontrol 27 detik); kadar 20-30% cukup untuk menghasilkan nilai APTT normal dan pemberian 6 kantong tiap hari cukup untuk mencapai kadar tersebut pada

hemofilia ringan. Dari riwayat waktu mendapat suntikan imunisasi penderita tidak menunjukkan perdarahan ataupun pembengkakan (hematoma); kecuali itu keadaan klinik penderita dengan cepat membaik. Semua itu mendukung kemungkinan bukan hemofilia berat. Suntikan subkutan, intrakutan maupun intramuskular dengan volume sedikit memang jarang menimbulkan hematoma pada hemofilia sedang atau ringan asalkan bekas suntikan ditekan baik-baik selama lebih dari menit.² Menurut Loeliger⁸ lebih dari 50% penderita hemofilia termasuk hemofilia tipe ringan.

Pada penderita Y.A. tidak dilakukan uji diagnostik ulang, karena uji laboratorium spesifik untuk kelainan koagulasi bukan merupakan pemeriksaan rutin di RSUP Dr. Sardjito, sehingga untuk pelaksanaannya diperlukan persiapan khusus 1 atau 2 hari. Hanya laboratorium dari klinik khusus hemofilia atau yang sejenis dapat melaksanakan uji koagulasi spesifik setiap saat. Waktu masuk penderita dapat digolongkan dalam keadaan gawat (perdarahan intrakranial) sehingga memerlukan pemberian AHF segera, bila mungkin dengan dosis *bolus* 40-50 U/Kg BB sehingga dicapai kadar F VIII 80-100% normal dan selanjutnya pemberian dengan tetes secara kontinyu.

Masalah waktu masuk adalah : pertama, trauma kepala yang sampai menimbulkan penurunan kesadaran dan terbukti ada perdarahan intrakranial dari *CT scan*. Dan kedua adanya hidrosefalus dan jendalan darah di area dorso-medial arteria cerebri sinistra. Kedua, masalah tersebut menuntut terapi intensif dengan fasilitas yang adekuat. Dikhawatirkan hidrosefalus akan berjalan progresif dengan akibat neurologik yang luas ataupun berat, sebab perdarahan tertunda (*delayed*) tidak jarang terjadi pada hemofilia.^{2,10} Karena itu difikirkan pemasangan *VP shunt*. Tetapi untuk tindakan itu diperlukan pemberian F VIII yang banyak sekali, diperhitungkan perlu 100-150 kantong *cryoprecipitate* (dengan proses pembuatan yang baik) menurut pedoman umum selama 10-14 hari,¹¹ padahal PMI RSUP Dr. Sardjito hanya mampu menyediakan paling banyak 6 kantong sehari. Satu liter plasma menghasilkan kira-kira 400 unit F VIII, bergantung kepada teknik pemrosesannya.⁹ Penderita-penderita hemofilia yang dilaporkan oleh Meijer & Velt-

kamp¹⁰ yang mengalami tindakan operasi seperti cabut gigi, herniotomi, apendektomi, tonsilektomi memerlukan *cryoprecipitate* sekitar 100 - 300 kantong, bahkan lebih, selama jangka waktu 11 hari sampai lebih dari 2 minggu dan penderita-penderita tersebut sembuh tanpa maupun dengan episode perdarahan selama perawatan. Pada penderita-penderita tersebut aktivitas F VIII dipertahankan setinggi 30-60% bahkan ada yang lebih dengan pemantauan laboratorium setiap hari. Salah satu penderita adalah anak umur 6 tahun yang memerlukan tindakan apendektomi menerima 92 *cryoprecipitate* selama 11 hari. Selain kurangnya pengadaan *cryoprecipitate* di RSUP Dr. Sardjito fasilitas untuk pemantauan kadar F VIII darah tidak tersedia. Persediaan AHF yang cukup dan tersedianya fasilitas untuk memantau kadar F VIII merupakan keharusan pada operasi penderita hemofilia.⁵ Pemberian AHF secara kontinyu lebih baik daripada secara bolus, meskipun dosis bolus pertama diperlukan untuk perdarahan hebat; pemantauan harus dilakukan setidaknya 2 kali tiap hari untuk menentukan kecukupan F VIII.¹⁰ Karena itu penderita Y.A. hanya dirawat konservatif dan *cryoprecipitate* diberikan sesuai kemampuan penyediaan dari PMI dan tindakan suportif. Meskipun dengan segala keterbatasan, beruntung penderita cukup cepat menunjukkan perbaikan dan dapat pulang tanpa menunjukkan gejala sisa kecuali visus OD yang tetap = 1/∞ dan pada CT scan ulang terbukti terdapat perbaikan, kekhawatiran hidrosefalus yang progresif tidak terjadi, bahkan tanda hidrosefalus mengurang.

Penderita hemofilia seharusnya selalu di bawah kontrol klinik khusus untuk hemofilia atau diathesis hemorrhagica. Seharusnya penderita mendapat terapi profilaksi AHF secara rutin untuk mencegah episode perdarahan. Bahkan bila memungkinkan pemberian AHF dilaksanakan oleh keluarga di rumah, sehingga penderita benar-benar dapat melaksanakan kegiatan normal dan merasa bukan penyandang penyakit yang harus bergantung kepada orang lain.^{1,12} Sampai nanti masalah-masalah kesehatan masa kini yang mendesak dapat diatasi di Indonesia, kiranya kesempatan tersebut belum akan dapat diperoleh penderita hemofilia, karena biaya untuk penanganan hemofilia memang mahal dan berlangsung seumur hidup.

KEPUSTAKAAN

1. WHO. Prevention and control of haemophilia : Memorandum from a joint WHO/WFH meeting. *Bull World Health Org.* 1991;69:17-26.
2. Bithell TC. Hereditary coagulation disorders. In : Lee GR, Bithell GC, Forster J, Athens JW, and Lukens JN, editors. *Wintrobe's clinical hematology.* 9th ed. Philadelphia: 1993; 1424-37.
3. Silwer J. Von Willebrand's Disease in Sweden. *Acta Paediat Scand.* 1973; 238 Suppl:5-146.
4. Levine PH. Clinical manifestations and therapy of hemophilia A and B. in : Coleman RW, Hirsch J, Marder VJ, Salzman EW. (eds). *Hemostasis and thrombosis.* 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Comp, 1987:97-108.
5. Loeliger EA. General considerations concerning treatment of haemorrhagic diathesis. In : Hemker HC, Loeliger JA, and Veltkamp JJ., editors. *Human blood coagulation: Biochemistry, clinical investigation and therapy.* 1st ed., Leiden: Leiden University Press, 1969:283-5.
6. Miale JB. *Laboratory Medicine Hematology.* 4th ed. Saint Louis: The CV Mosby Comp, 1972: 1115-42.
7. Rosenberg RD. Diseases of Coagulation : The fluid phase. In : Nathan DG, Oski FA., editors. *Hematology of infancy and childhood.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Comp., 1989:1305-15.
8. Vreeken J. Some remarks concerning the production and administration of cryoprecipitates. in: Hemker HC, Loeliger JA, and Veltkamp JJ, editors. *Human blood coagulation: Biochemistry, clinical investigation and therapy.* 1st ed., Leiden: Leiden University Press, 1969:270-4.
9. Van Aken WG. Blood components: Why and what for. in: Smit Sibinga CTh, Das PC and van Loghem JJ, editors. *Bloodtransfusion and problems of bleeding.* 1st ed., The Hague: Martinus Nijhoff Publishers, 1982:29-36.
10. Meijer K. & Veltkamp JJ. Preparation and clinical application of cryoprecipitate. In : Hemker HC, Loeliger JA, and Veltkamp JJ, editors. *Human blood coagulation : biochemistry, clinical investigation and therapy.* 1st ed., Leiden: Leiden University Press, 1969:260-9.
11. Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology.* 1st ed. New York: Churchill Livingstone, 1989:185-202.
12. Cederbaum AI. New England hemophilia center : A comprehensive home care model. In : Smit Sibinga CTh, Das PC and van Loghem JJ. (eds) *Bloodtransfusion and problems of bleeding.* 1st ed. The Hague: Martinus Nijhoff Publishers, 1982:183-204.