

FIBRIN GLUE DAN APLIKASINYA

Agi Harliani S

Bank Darah Unit Transfusi Darah Daerah (UTDD) PMI DKI - Instalasi Transfusi Darah
Perjan RS Dr. Cipto Mangunkusumo
Pusat Pelayanan Terpadu Hemofilia Nasional Perjan RS Dr. Cipto Mangunkusumo

Agi Harliani S: Fibrin Glue dan Aplikasinya. Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Indonesia.2003;10 (Edisi Khusus): 943-948

Abstract

Fibrin Tissue Adhesive (FTA), Fibrin Sealant (FS) or Fibrin Glue (FG) are names given to a group of product that lead to the formation of fibrin clot at the site of application. Fibrin Glue represents a new revolution for local haemostatic, which produced by based on the understanding about blood coagulation process. The mechanism of FG mimics the last stage of blood coagulation process.

Hemophilia, is a congenital inherited bleeding disorder, characterized by repeated bleeding episodes. The basic pathology is deficiency of factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B). At bleeding episodes, hemophilia patients need replacement therapy. Hemophilia patients need transfusion of cryoprecipitate, Fresh Frozen Plasma (FFP) or factor concentrate as replacement therapy. Oral surgery, dental extraction, circumcision, and orthopedic operations are the most important indications for fibrin glue in hemophilia care. As haemostatic local, FG minimizes bleeding, reducing the need of transfusion or factor concentrate, reducing the complication of transfusion, hospitalization and cost.

Key words: Fibrin glue; hemophilia

Pendahuluan

Fibrin Tissue Adhesive (FTA) atau *fibrin glue* adalah nama yang diberikan kepada suatu produk yang dapat menyebabkan pembentukan jaring fibrin di tempat produk tersebut diaplikasikan.^{1,2} *Fibrin Glue* (FG) berfungsi sebagai hemostasis lokal.^{1,2} Nama lain yang dipakai adalah *Fibrin Sealant* atau FS.³

Konsep tentang FG telah dikembangkan sejak awal abad ke-20. Pada tahun 1909, *fibrin glue* telah diperkenalkan sebagai bubuk fibrin yang dipakai untuk menghentikan perdarahan karena operasi atau perdarahan karena penyebab lain. FG yang mengandung trombin dan fibrinogen

pertama kali dipakai di bidang militer pada tahun 1940. Sejak tahun 1978, setelah ada perbaikan dalam proses pengamanan terhadap infeksi virus dan bukti efikasi klinis, FG diproduksi secara komersial dan mendapat lisensi dari Amerika dan Eropa. Selanjutnya, FG dipakai secara luas di seluruh dunia.^{1,2}

Teknologi FG dibuat berbasis pada pengetahuan tentang koagulasi darah atau pembekuan darah. Dalam tulisan singkat ini dibahas secara ringkas tentang proses pembekuan darah, mekanisme kerja FG, serta aplikasi FG pada hemofilia.

Tinjauan Pustaka

Proses koagulasi darah/pembekuan darah

Koagulasi darah atau pembekuan darah adalah transformasi darah dari cairan menjadi gel padat.³ Transformasi ini dapat terjadi karena di dalam tubuh terdapat faktor pembekuan darah.

Secara keseluruhan, terdapat dua belas faktor pembekuan darah yang diberi nama berupa angka Romawi sesuai dengan urutan penemuannya, bukan urutan partisipasinya dalam proses pembekuan darah (tabel 1).^{3,4}

Dalam keadaan normal, faktor pembekuan darah berada dalam bentuk inaktif. Faktor pembekuan darah akan berubah menjadi bentuk aktif bila ada kerusakan pembuluh darah atau jaringan.

Aktivasi faktor pembekuan darah dicetuskan oleh jalur ekstrinsik dan intrinsik, dan berlangsung dalam serangkaian reaksi yang dikenal sebagai *cascade* (jenjang).

Jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik biasanya bekerja secara simultan, dan hasil akhir dari jenjang pembekuan darah adalah terbentuknya jaring fibrin yang melekat pada permukaan pembuluh darah yang rusak, sehingga perdarahan berhenti (gambar 1).³

Jaring fibrin berbentuk gel. Di dalam jaring fibrin ini banyak sel darah merah terperangkap, sehingga massa yang terbentuk (yang disebut dengan bekuan darah) berwarna merah (gambar 2).³

Mekanisme kerja *Fibrin Glue*

Komponen utama dalam FG adalah trombin dan fibrinogen. Mekanisme kerja FG menyerupai peristiwa yang terjadi pada tahap akhir proses koagulasi darah atau pembekuan darah (gambar 3).^{1,5} Komponen lain yaitu *fibronectin*, plasminogen, faktor XIII dan kalsium klorida. Beberapa FG mengandung aprotinin, yang lainnya tidak. *Fibronectin* berfungsi membantu adhesi fibroblas ke jaring fibrin, plasminogen diubah menjadi plasmin yang berfungsi mencegah *premature fibrin degradation* (degradasi dini dari jaring fibrin), faktor

XIII akan menjadi aktif dan menstabilkan jaring fibrin, aprotinin menghambat fibrinolisis, kalsium klorida sebagai sumber ion kalsium yang berfungsi sebagai kofaktor dalam pembentukan jaring fibrin. Berbagai komponen yang ditambahkan berperan dalam re-epitelialisasi dan neovaskularisasi.^{1,5,6}

Saat ini, semua komponen yang terdapat dalam FG berasal dari donor darah (manusia), kecuali aprotinin. Aprotinin berasal dari bovine (sapi). Di waktu yang akan datang, mungkin FG bisa didapatkan dari teknologi rekombinan.⁵ Asam transeksamat, berfungsi sebagai anti fibrinolisis banyak dipakai menggantikan aprotinin.⁷

Aplikasi *fibrin glue* pada hemofilia

Hemofilia adalah penyakit gangguan pembekuan darah, yang disebabkan oleh defisiensi faktor pembekuan darah akibat kerusakan pada gen yang memproduksi faktor pembekuan darah. Gejala hemofilia berupa perdarahan yang seringkali disertai dengan rasa nyeri. Defisiensi faktor VIII disebut dengan hemofilia A, defisiensi faktor IX disebut dengan hemofilia B.⁷ Defisiensi faktor VIII atau faktor IX, menyebabkan jenjang pembekuan darah tidak berlangsung normal sehingga jaring fibrin tidak terbentuk atau terbentuk sangat sedikit. Patofisiologi ini yang menjelaskan gejala perdarahan pada penderita hemofilia.

Perdarahan pada hemofilia dapat terjadi secara spontan, karena trauma (walaupun trauma ringan), atau karena tindakan (ekstraksi gigi, sirkumsisi, dll). Pada saat perdarahan, penderita hemofilia membutuhkan tambahan faktor pembekuan darah berupa transfusi kriopresipitat, atau transfusi plasma segar beku (*Fresh Frozen Plasma/FFP*). Dengan kemajuan teknologi, faktor VIII dan faktor IX dapat dipurifikasi dari kriopresipitat dan FFP, dan diproduksi sebagai konsentrat faktor VIII atau faktor IX. Konsentrat faktor pembekuan, selain dapat diperoleh dari donor darah, dapat pula diproduksi melalui teknologi rekombinan.

Tabel 1. Faktor koagulasi/pembekuan darah¹

Faktor	Nama lain
I	Fibrinogen
II	Protrombin
III	<i>Tissue Factor/TF/Tromboplastin Jaringan</i>
IV	Kalsium
V	<i>Proaccelerin</i>
VII	<i>Proconvertin</i>
VIII	Faktor Anti Hemofilia
IX	<i>Christmas Factor</i>
X	<i>Stuart Power Factor</i>
XI	<i>Plasma Tromboplastin antecedent</i>
XII	Faktor Hageman
XIII	<i>Fibrin Stabilizing Factor</i>

FG sangat berguna bagi penderita hemofilia karena mengurangi perdarahan. Dengan berkurangnya perdarahan maka kebutuhan kriopresipitat, FFP atau konsetrat berkurang. Hal ini berarti mengurangi pula resiko penularan penyakit melalui transfusi, mengurangi resiko reaksi transfusi, dan mengurangi resiko terbentuknya inhibitor.^{2,6}

Tindakan *oral surgery*, ekstraksi gigi, bedah ortopedi maupun sirkumsisi, merupakan indikasi pemakaian FG pada penderita hemofilia. Sebagai hemostasis lokal FG mengurangi perdarahan pada saat tindakan dan pasca tindakan, terutama perdarahan yang merembes (*oozing*). Di Turki, penderita hemofilia seringkali dihindangi rasa rendah diri karena tidak disirkumsisi. Kalaupun disirkumsisi, dibutuhkan pemberian faktor pembekuan darah selama 7-8 hari pasca sirkumsisi. Hal ini sangat membebani orang tua untuk

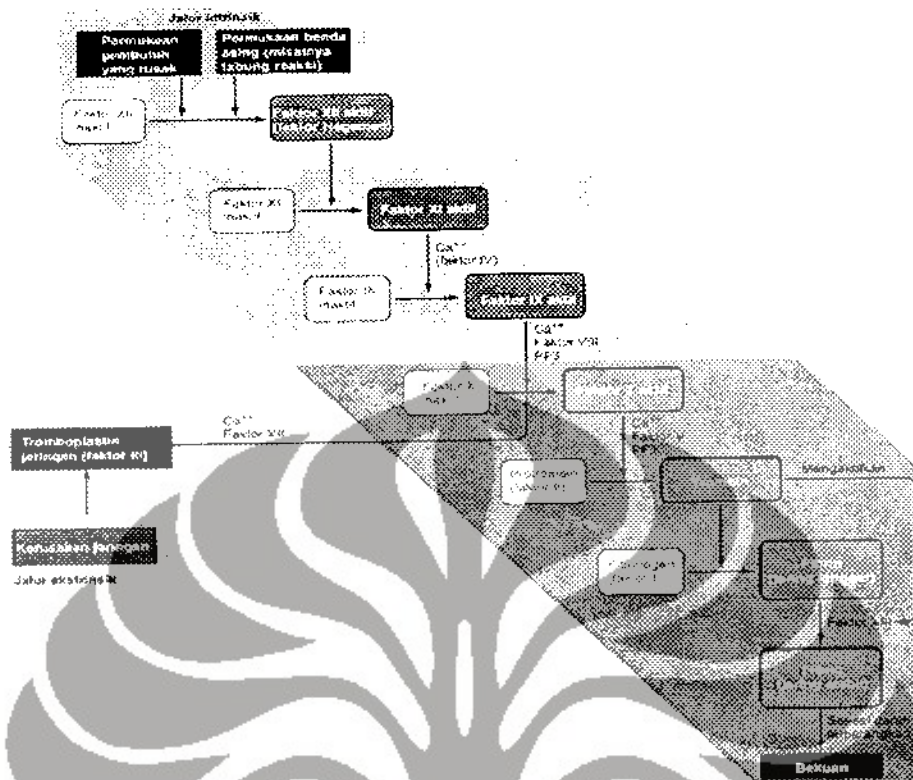
biaya perawatan dan pengobatannya. FG memperbesar kemungkinan penderita hemofilia untuk disirkumsisi karena perdarahan dapat lebih diatasi, luka lebih cepat sembuh, kebutuhan transfusi berkurang, lama rawat inap dan biaya perawatan berkurang⁸

Penderita hemofilia dapat mengalami kontraktur pada beberapa persendiannya, yang bila dilakukan operasi akan menimbulkan perdarahan banyak. Dengan FG, permasalahan ini dapat diatasi karena pemakaian FG memungkinkan ahli bedah ortopedi melakukan operasi pada beberapa persendian sekaligus.^{2,5}

FG merupakan revolusi dalam upaya hemostasis lokal. Berbagai disiplin ilmu yang telah memanfaatkan teknologi FG antara lain: Ilmu Bedah Saraf, Ilmu Penyakit Mata, THT, Pulmonologi, Gastroenterologi, Gigi dan Bedah Maksilofasial, Kardiovaskular, Urologi, Bedah Plastik, Ortopedi, Obstetri dan Ginekologi.⁷

Efek samping pemakaian *fibrin glue*

FG, karena diproduksi dari darah, mengandung resiko penularan penyakit melalui transfusi (*transfusion-transmitted disease*). Efek samping lain yang pernah dilaporkan adalah terjadinya reaksi anafilaksis, atau terbentuknya inhibitor terhadap faktor V. Efek samping ini pada umumnya dilaporkan pada FG yang menggunakan *bovine thrombin* atau *bovine aprotinin*.^{1,2,9}

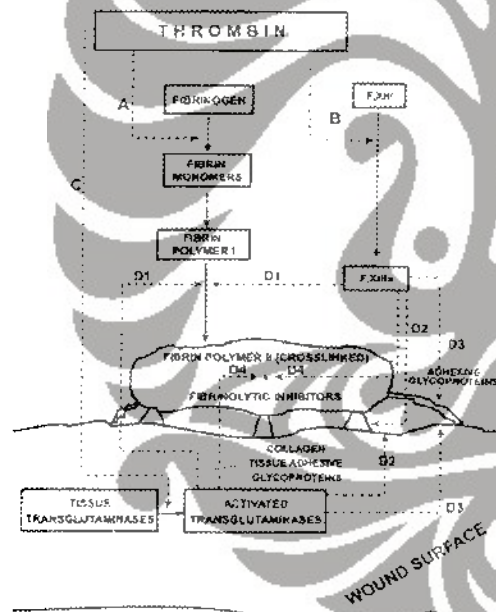


Gambar 1. Jenjang pembekuan darah. Tujuan akhir dari jenjang pembekuan darah adalah terbentuknya jaring fibrin yang menutup luka pada pembuluh darah. Jenjang pembekuan dicituskan oleh jalur ekstrinsik maupun jalur intrinsik. Jalur ekstrinsik terpicu pada saat jaringan, karena mendapat trauma, mengeluarkan faktor III. Faktor III berikatan dengan faktor VII membentuk kompleks TF-FVII, kemudian kompleks ini mengaktifkan faktor X. Jalur intrinsik terpicu pada saat faktor XII menjadi aktif karena berkontak dengan kolagen yang terpajan di pembuluh darah yang cedera. Faktor XII yang telah aktif mengaktifkan faktor XI, kemudian faktor XI aktif mengaktifkan faktor IX. Faktor IX aktif, dengan bantuan kalsium, faktor VIII dan *Platelet Factor 3* (PF3) mengaktifkan faktor X. Faktor X yang telah aktif, dengan bantuan kalsium, faktor V dan PF3, mengaktifkan protrombin menjadi trombin. Trombin kemudian mengubah fibrinogen yang larut dalam plasma menjadi benang fibrin yang tidak larut. Benang fibrin kemudian saling terjalin (*crosslinked*) membentuk jaring fibrin. Jaring fibrin ini masih longgar. Namun, dengan segera terbentuk ikatan kimia antara benang fibrin yang berdekatan sehingga jaring fibrin menjadi kuat dan stabil. Peristiwa pembentukan ikatan kimia ini dikatalisa oleh faktor XIII. Faktor XIII sendiri diaktifkan oleh trombin. Trombin, selain mengubah fibrinogen menjadi fibrin dan mengaktifkan faktor XIII, juga berfungsi untuk memberikan umpan balik positif kepada protrombin agar terbentuk lebih banyak trombin.³



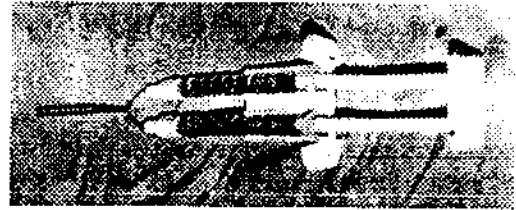
Gambar 2. Sel darah merah yang terperangkap di jaring fibrin

Dalam gambar nampak jalinan benang fibrin yang membentuk jaring fibrin. Jaring fibrin ini menutup luka pada pembuluh darah sehingga perdarahan berhenti. Di dalam jaring fibrin banyak sel darah merah terperangkap, sehingga massa yang terbentuk (yang disebut dengan bekuan darah) berwarna merah.³



Gambar 3. Mekanisme kerja fibrin glue

Komposisi utama FG adalah trombin dan fibrinogen, dan mekanisme kerjanya menyerupai peristiwa yang terjadi pada tahap akhir proses koagulasi darah/pembekuan darah. Trombin mengubah fibrinogen menjadi benang fibrin kemudian terbentuk jaring fibrin (A). Trombin juga mengaktifkan faktor XIII (B), yang memperkuat dan menstabilkan jaring fibrin (D1).¹



Gambar 4. Aplikasi fibrin glue

Dalam kemasan FG, trombin dan fibrinogen disimpan dalam botol terpisah. Disertakan pula dua buah syringe. Satu syringe untuk diisi dengan trombin dan syringe lainnya diisi dengan fibrinogen. Kedua syringe kemudian ditekan bersama-sama. Jaring fibrin terbentuk di tempat FG diaplikasikan. Cara memberikan FG dapat dengan diinjeksikan atau disemprotkan, tergantung pada kebutuhan.⁶

Kesimpulan

Fibrin Glue (FG) merupakan revolusi dalam hemostasis lokal. Berdasarkan pengetahuan tentang koagulasi darah atau pembekuan darah, diproduksi FG yang mengandung komponen utama trombin dan fibrinogen. Bagi penderita hemofilia, FG sangat membantu karena mengurangi perdarahan sehingga mengurangi kebutuhan transfusi. Pada saat ini teknologi FG telah banyak dimanfaatkan oleh berbagai disiplin ilmu dan diaplikasikan pada berbagai kasus.

Daftar Pustaka

1. Martinowitz U, Varon D, Heim M. The role of fibrin tissue adhesive in surgery of haemophilia patients. *Haemophilia* 1998; 4:443-48.
2. Isarangkura P. *Low cost of locally prepared fibrin glue and its clinical application: minimizing the use of blood component*. Presented at World Federation of Hemophilia Precongress Symposium on Blood Component Therapy. Bangkok, October 24, 1999.
3. Sherwood L. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. 2nd.ed. Jakarta: EGC, 1996. p. 345-365.
4. Westphal RG. *Handbook of Transfusion Medicine*. 3rd.ed. Washington DC: American Red Cross Blood Services, 1996. p. 67-71

5. Kavaklı K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia* 1999; 5: 392-96.
6. Cintron JR, Park JJ, Orsay CP, et al. Repair of fistula-in-ano using autologous fibrin tissue adhesive. *Dis Colon Rectum* 1999; 42 (5): 607 - 13.
7. Ghodey S. Introduction to Haemophilia. Dalam: Sohail MT, Heijnen L, Ed. *Comprehensive Hemophilia Care in Developing Countries, with emphasis on musculoskeletal Aspects*. Lahore: World Federation of Hemophilia, 2001. p. 234-35.
8. Avanoğlu A. Safer circumcision in patients with hemophilia : the use of fibrin glue for local hemostasis. *BJU International* 1999; 83: 91-94.
9. Scheule AM, Beierlein W, Wendel HP, et al. Aprotinin in fibrin tissue adhesive Induces specific antibody response and increases antibody response of high-dose intravenous application. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:348-353.

