



## HEMOFILIA: SUATU KELAINAN PADA FAKTOR PEMBEKUAN DARAH

Andi Annisa Amaliah Darman<sup>1</sup>, Raehanul Bahraen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

<sup>2</sup> Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

**Corresponding Author:** Andi Annisa Amaliah Darman, Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram

E-Mail: [aamalia944@gmail.com](mailto:aamalia944@gmail.com)

**Received** 14 Desember 2022; **Accepted** 19 Desember 2022; **Online Published** 17 Januari 2023

### Abstrak

Hemofilia merupakan penyakit akibat adanya gangguan pembekuan darah yang bersifat genetik. Gangguan pembekuan darah ini bersifat hereditas tertaut kromosom X akibat kekurangan faktor pembekuan VIII atau IX. Dikenal 2 bentuk yakni hemofilia A dan hemofilia B. Hemofilia A disebabkan oleh kekurangan faktor VIII, sedangkan hemofilia B disebabkan kekurangan faktor IX. Prevalensi hemofilia di dunia tercatat sebanyak 400.000 kasus atau 1 dari 10.000 jumlah kelahiran hidup. Diagnosis penyakit ini dapat ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Hemofilia merupakan penyakit kronik yang bersifat *irreversible* sehingga memiliki prognosis yang kurang baik. Meskipun demikian, kualitas hidup pasien hemofilia dapat ditingkatkan dengan diagnosis dini dan tatalaksana yang tepat.

**Keywords:** *hemofilia, genetik, pembekuan darah, kromosom X*

### PENDAHULUAN

Hemofilia merupakan gangguan pembekuan darah yang bersifat turunan (hereditas) terbanyak di dunia saat ini dan didasari oleh penurunan genetik secara *X-linked recessive*. Terdapat 2 jenis hemofilia yakni hemofilia A dan hemofilia B. Hemofilia A dapat terjadi akibat adanya mutasi gen faktor VIII dan menyebabkan defisiensi faktor VIII, dimana faktor ini dibutuhkan dalam pembentukan fibrin. Sedangkan hemofilia B merupakan suatu kondisi kekurangan faktor IX yang dibutuhkan juga dalam proses pembentukan fibrin (1).

Angka insiden hemofilia A berkisar 1:5.000 – 10.000 kelahiran bayi laki – laki dan merupakan 85-90% dari seluruh kasus hemofilia, sedangkan sisanya sekitar 10-15% adalah hemofilia B. Insiden hemofilia B diperkirakan 1:30.000 pada laki – laki. Berdasarkan survey terbaru diperkirakan terdapat sekitar 400.000

kasus hemofilia di seluruh dunia. Di Indonesia sendiri, sampai dengan akhir 2018 pasien hemofilia tercatat sebanyak 2098 pasien berdasarkan data Himpunan Masyarakat Hemofilia Indonesia (HMHI), yang diperkirakan hanya 10% dari total estimasi pasien, yaitu 20.000-25.000 kasus (1).

Meskipun angka kejadian hemofilia tergolong tidak terlalu tinggi, namun hemofilia tetap harus mendapatkan perhatian yang khusus karena pasien dengan hemofilia memiliki risiko tinggi mengalami perdarahan akibat berkurangnya faktor pembekuan darah didalam tubuh. Perdarahan pada hemofilia bervariasi, dapat dimulai dari perdarahan yang sulit berhenti akibat trauma hingga dapat juga terjadi perdarahan spontan dengan derajat berat. Tingginya risiko perdarahan yang terjadi pada pasien hemofilia mengakibatkan pasien harus segera mendapatkan tatalaksana yang cepat dan tepat sehingga perlu untuk

mendiagnosis penyakit ini sedini mungkin. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk menulis mengenai hemofilia untuk menambah wawasan mengenai hemofilia secara baik (2,3).

## DEFINISI

Hemofilia merupakan penyakit akibat adanya gangguan pembekuan darah yang bersifat genetik. Penyakit ini juga telah diketahui bahwa merupakan penyakit bawaan pada laki – laki yang diturunkan oleh ibunya (4). Gangguan pembekuan darah ini bersifat herediter tertaut kromosom X akibat kekurangan faktor pembekuan VIII atau IX (2). Pada saat ini dikenal 2 bentuk yakni hemofilia A dan hemofilia B. Hemofilia A disebabkan oleh kekurangan faktor VIII, sedangkan hemofilia B disebabkan kekurangan faktor IX (1).

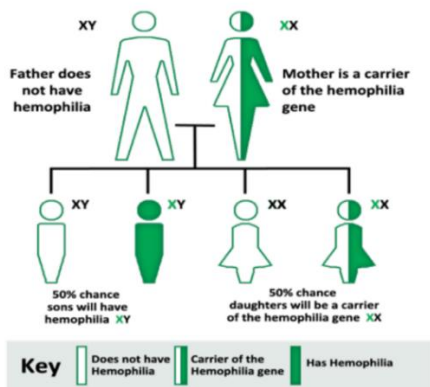
## EPIDEMIOLOGI

Prevalensi hemofilia di dunia tercatat sebanyak 400.000 kasus atau 1 dari 10.000 jumlah kelahiran. Menurut survey terbaru didapatkan data Insiden hemofilia A sebesar 1 : 5.000-10.000 kelahiran bayi laki-laki, sedangkan hemofilia B adalah 1 : 30.000–50.000 jumlah kelahiran bayi laki – laki (1). Di Indonesia sendiri, berdasarkan survei yang dilakukan oleh *World Federation of Hemophilia (WFH)* pada tahun 2016, terdapat 1465 orang penderita hemofilia A, 194 orang penderita hemofilia B dan 295 orang penderita hemofilia yang belum ditentukan jenisnya (5). Penelitian teranyar pada tahun 2018 diperkirakan terdapat sekitar 25.000 dari jumlah penduduk sekitar 250 juta jiwa di Indonesia. Namun, menurut data dari *Himpunan Masyarakat Hemofilia Indonesia (HMHI)*, hingga Desember tahun 2018 tercatat terdapat 2.098 pasien hemofilia, sehingga besar kemungkinan masih banyak pasien hemofilia yang belum terdiagnosis dan tercatat (1).

## ETIOPATOGENESIS

Hemofilia dapat terjadi karena adanya mutasi gen X yang bertanggungjawab untuk menghasilkan faktor pembekuan yang diperlukan untuk proses pembekuan darah. Kromosom X memiliki beberapa jenis gen yang tidak dimiliki oleh kromosom Y. Laki – laki mempunyai satu kromosom X sedangkan perempuan memiliki dua kromosom X sehingga jika terdapat masalah pada kromosom X (pada laki – laki) khususnya pada gen yang mengatur faktor VIII dan IX maka dapat terjadi penyakit hemofilia (5).

Hemofilia A maupun B keduanya merupakan kelainan *X-linked recessive*. Kedua gen tersebut mengatur faktor VIII dan IX yang berada pada kromosom X. Gen faktor VIII terletak di dekat ujung lengan panjang kromosom X (regio Xq28). Gen ini sangat besar dan terdiri dari 26 ekson, sehingga risiko untuk mengalami hemofilia A semakin besar. Protein faktor VIII disintesis pada sel endotel dan hati. Gangguan pada gen tersebut dapat berupa insersi, delesi, dan inversi kromosom sehingga kadar faktor VIII didalam plasma akan rendah (6). Faktor IX dikode oleh gen yang terletak dengan gen untuk faktor VIII hampir di ujung engan kromosom X di Xq26. Proses pembentukannya seperti sintesis protrombin, faktor VII, faktor X, dan protein C, bergantung pada vitamin K. (6) Pada perempuan, gangguan pada satu kromosom X tersebut tidak akan menghasilkan penyakit hemofilia kecuali jika kedua kromosom X mengalami masalah. Perempuan yang hanya mengalami gangguan pada salah satu kromosom X disebut “*carrier*” hemofilia. Wanita yang mengalami “*carrier*” hemofilia dapat menurunkan kromosom X yang bermasalah pada keturunannya (5).

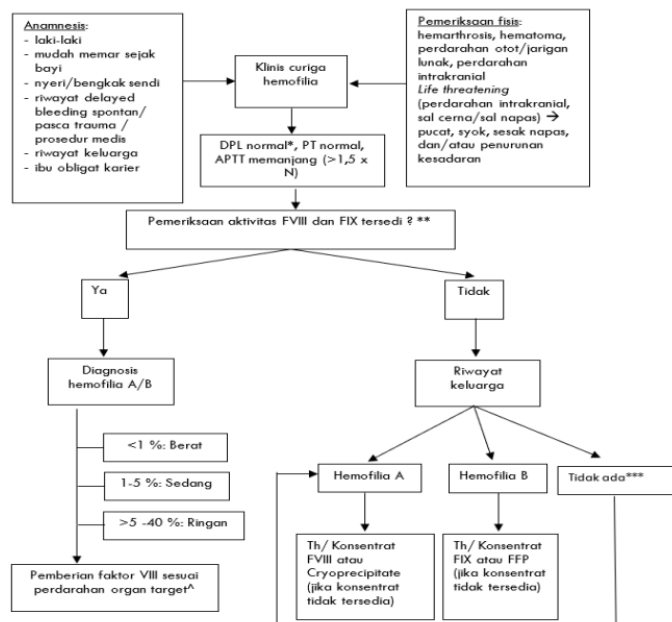


**Gambar 1.** Pola Penurunan Hemofilia

Sumber: CDC (5)

## DIAGNOSIS

Hemofilia dapat ditegakkan berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pada anamnesis akan ditemukan gejala berupa mudah memar dan kebiruan tanpa penyebab yang jelas (utamanya bayi dan balita), bengkak dan nyeri pada beberapa sendi, memiliki riwayat perdarahan yang sulit berhenti, dan riwayat keluarga dengan keluhan yang sama khususnya pada keluarga yang berjenis kelamin laki – laki. Hasil anamnesis dapat dilakukan pemeriksaan fisik dengan penemuan khas berupa hematoma dan/atau hemartrosis (70-80%), perdarahan berulang pada sendi yang terlibat (utamanya sendi lutut, siku, dan pergelangan tangan), atropati, atrofi otot, deformitas sendi, serta kontraktur. Pada kasus yang berat akibat perdarahan pasien dapat menampilkan gejala pucat, syok hemoragik, penurunan kesadaran, serta tanda – tanda peningkatan tekanan intracranial. Diagnosis hemofilia dapat ditegakkan secara pasti dengan beberapa pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium (hitung trombosit, *bleeding time* (BT), *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT), *clotting time* (CT), *assay* faktor VIII dan IX, dan faktor pembekuan darah), pemeriksaan radiologis meliputi radiografi, ultrasonografi (USG), CT-scan, dan MRI serta pemeriksaan luaran musculoskeletal (1).



**Gambar 2.** Alur Diagnosis Hemofilia

Sumber: Kemenkes RI (1)

| Kemungkinan penyebab    | PT     | APTT                  | BT                    | Jumlah trombosit   |
|-------------------------|--------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| Normal                  | Normal | Normal                | Normal                | Normal             |
| Hemofilia A atau B      | Normal | Memanjang             | Normal                | Normal             |
| Penyakit von Willebrand | Normal | Normal atau memanjang | Normal atau memanjang | Normal atau rendah |

**Gambar 3.** Hasil Pemeriksaan Laboratorium

Sumber: Kemenkes RI (1)

## DIAGNOSIS BANDING

Terdapat beberapa diagnosis banding dari hemofilia. Adapun gangguan pembekuan darah dengan manifestasi klinis menyerupai hemofilia berupa hematoma dan hemartrosis antara lain defisiensi faktor XI, penyakit von Willebrand, kelainan fibrinogen, dan kelainan fungsi trombosit. Selain perdarahan sendi, terdapat juga morbiditas lain yang dapat terjadi pada hemofilia sesuai dengan table 1. (1)

|                 |  |
|-----------------|--|
| Serius          | Sendi (hemartrosis) → 70-80% kasus   |
|                 | Otot, termasuk kompartemen dalam (iliopsoas, betis, dan lengan) → 10-20% kasus |
|                 | Membran mukosa di mulut, gusi, hidung, dan saluran kemih                       |
| Mengancam nyawa | Intrakranial (< 5% kasus)  |
|                 | Leher/tenggorok  |
|                 | Gastrointestinal   |

**Gambar 4.** Diagnosis Banding Hemofilia

Sumber: Kemenkes RI (1)

## TATALAKSANA

Pengobatan penderita hemofilia harus dilakukan secara komprehensif dan berkelanjutan. Selain penggantian faktor pembekuan, diperlukan juga edukasi bagi penderita dan keluarga pasien. Langkah pertama yang dapat dilakukan jika terjadi perdarahan akut adalah melakukan tindakan immobilisasi, kompres es, penekanan atau pembalutan serta menaikkan posisi daerah perdarahan. Kemudian dalam jangka waktu 2 jam setelah perdarahan pasien harus segera mendapatkan faktor pembekuan darah (2).

Diperlukan tatalaksana khusus pada hemofilia A berupa transfusi kriopresipitat atau konsentrat VIII dengan dosis pemberian  $0,5 \times \text{BB (kg)} \times \text{kadar yang diinginkan (\%)}$ . Dapat juga dipakai dosis rumatan empiris, yaitu 20-25 U/kg setiap 12 jam, dimana dalam satu kantong kriopresipitat mengandung sekitar 80 U faktor VIII. Sedangkan pada hemofilia B diperlukan faktor IX sebanyak 40-50 U/kg per 24 jam. Lama pemberian faktor pembekuan ini tergantung pada ringan dan beratnya perdarahan atau risiko perdarahan dari tindakan yang akan dilakukan. Pemberian faktor VIII atau IX ini dapat diperpanjang apabila penderita memerlukan rehabilitasi misalnya pada hemarthrosis (2).

Selain ditatalaksana dengan faktor pembekuan, pasien dengan hemofilia juga dapat diberikan antifibrinolitik seperti amino-kaproat atau asam traneksamat. Sementara itu pemakaian obat analgetik yang mengganggu hemostasis seperti aspirin

dikontraindikasikan (2). Jika pemberian faktor VIII tidak mencapai target peningkatan serum faktor VII maka harus dilakukan pemeriksaan inhibitor. Apabila perdarahan aktif tidak dapat dikontrol dengan pemberian faktor VII maka pasien dapat diberikan alternatif berupa FFP dan faktor VIIa. Pasien juga dapat diberikan asam traneksamat secara oral atau intravena sebagai terapi tambahan faktor VIII (7).

Setelah terjadi trauma atau awal terjadinya perdarahan, infus terapeutik faktor konsentrat harus segera diberikan untuk menghentikan dan/atau mencegah perdarahan lebih lanjut. Pemberian faktor konsentrat berhubungan erat dengan tempat dan keparahan perdarahan yang terjadi. Dosis dari pemberian faktor harus menyesuaikan dengan target kadar faktor yang ingin dicapai. Kenaikan rata-rata faktor VIII sebesar 2% (2 U/dL) dapat dicapai pada pemberian 1kg unit faktor, sedangkan tiap 1kg unit faktor yang diberikan dapat meningkatkan kadar faktor IX sebesar 1% (1 U/dL). Peningkatan pada pemberian faktor IX tidak sebesar faktor VIII karena faktor IX diserap di tempat endotel vaskular dan menjadi kolagen IV (8). Sehingga dosis inisial faktor konsentrat dapat dihitung dengan rumus:

- A. Dosis F VIII yang diperlukan =  $\text{BB (kg)} \times \text{faktor yang diinginkan (\%)} \times 0,5$
- B. Dosis F IX yang diperlukan =  $\text{BB (kg)} \times \text{faktor yang diinginkan (\%)} \times 1$

Setelah pemberian dosis tersebut, dapat dilanjutkan dengan pemberian dosis faktor rumatan/maintenance sebesar setengah dari dosis awal yang diberikan per 12 jam. Faktor VIII ini juga dapat diberikan sebagai terapi infus kontinu (10). Dosis maintenance yang digunakan pada factor IX juga sama dengan dosis pada pemberian faktor VIII namun diberikan per 24 jam karena waktu paruh faktor IX lebih lama dibandingkan faktor VIII (9,10). Kecepatan pemberian kedua faktor rumatan tersebut sebesar <100

U/menit pada anak-anak dan <3mL/menit pada dewasa (10).

Dari beberapa tatalaksana tersebut dapat ditarik suatu kesimpulan dimana terapi untuk pasien dengan diagnosis hemofilia A dapat diberikan konsentrat faktor VIII per 12 jam, sedangkan pada hemofilia B dapat diberikan konsentrat faktor IX per 24 jam atau sesuai anjuran dokter penanggung jawab. Apabila dalam penatalaksanaan hemofilia tidak tersedia konsentrat faktor VIII atau IX, maka sebagai alternatif dapat diberikan transfuse kriopresipitat sesuai guideline World Federation of Hemophilia dan Perhimpunan Hematologi dan Transfusi Darah Indonesia (PHTDI) (10).

Kriopresipitat merupakan suatu modifikasi dari fresh frozen plasma (FFP), dimana FFP akan dicairkan dan disentrifugasi. Dalam kriopresipitat dapat mengandung faktor VIII sebanyak 3-5 IU/mL, faktor von Willebrand, faktor XIII, dan fibrinogen (11).

## **KOMPLIKASI**

Hemofilia dapat menimbulkan berbagai jenis komplikasi jika tidak ditangani dengan baik. Terdapat beberapa komplikasi yang sering dialami penderita hemofilia yakni muskuloskeletal dan infeksi terkait transfusi faktor pembekuan. Komplikasi yang menyerang organ muskuloskeletal dapat berupa synovitis dan synovitis kronik, atropati hemofilik kronik, pseudotumor, dan fraktur (1).

## **PROGNOSIS**

Prognosis penyakit hemofilia bergantung pada kecepatan diagnosis dan ketepatan tatalaksana yang diberikan. Mortalitas hemofilia biasanya diakibatkan oleh adanya perdarahan intracranial dan gagal fungsi hati, Sedangkan mengenai morbiditasnya, hemofilia ini merupakan gangguan perdarahan yang diderita seumur hidup sehingga akan menyebabkan penderitanya mengalami kecacatan yang permanen

seperti penyakit sendi kronis dan atropati. Meskipun demikian, kualitas hidup dan fungsional pasien hemofilia dapat meningkat jika diberikan terapi profilaksis (1).

## **KESIMPULAN**

Hemofilia merupakan penyakit akibat adanya gangguan pembekuan darah yang bersifat genetik. Gangguan pembekuan darah ini bersifat hereditier tertaut kromosom X akibat kekurangan faktor pembekuan VIII atau IX. Secara umum hemofilia dapat diklasifikasikan menjadi dua yakni hemofilia A dan hemofilia B. Penyakit ini dapat didiagnosis berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Oleh karena merupakan penyakit genetik dan bersifat permanen maka hemofilia memiliki prognosis yang kurang baik. Namun kualitas pasien dengan hemofilia bisa tetap ditingkatkan dengan diagnosis secara dini dan pemberian tatalaksana yang sesuai.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/243/2021 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Hemofilia. 2021
2. Gatot D, Moeslichan S. Hemofilia. Dalam: Ikatan Dokter Anak Indonesia. Buku Ajar Hematologi dan Onkologi Anak. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2012. 174-2.
3. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Indonesia. Mengenal Hemofilia, Hari Hemofilia Sedunia [internet]. Pusdatin. 2015. [cited 29 November 2018]. Available from <http://www.pusdatin.kemkes.go.id/article/view/15042000001/hari-hemofiliasedunia.html>

4. World Federation of Hemophilia. 2017. Report on the Annual Global Survey 2016. Canada: 28-35.
5. Center for Disease Control and Prevention. Basic about hemophilia [internet]. CDC.2018. [cited 29 November 2018]. Available from <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html>
6. Hoffbrand AV, Moss PA. Kapita Selekt Hematologi ed 6. Jakarta: EGC; 2013. 322-7.
7. Center for Disease Control and Prevention. How Hemophilia is Inherited [internet]. CDC.2018. [cited 29 November 2018]. Available from <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/inheritance-pattern.html>
8. Hoffbrand AV, Higgs DR, Keeling DM, Mehta AB. Postgraduate Haematology, ed 7. UK: Wiley Blackwell; 2016. 716.
9. Daniel Dinneen. Hemophilia A: Pathophysiology and Treatment Strategies. 2014. Otterbein University, Westerville, Ohio.
10. World Federation of Hemophilia. Guideline for The Management of Hemophilia, 2nd Edition. Blackwell Publishing Ltd., 2012
11. National Hemophilia Foundation. Guidelines For Emergency Department Management Of Individuals With Hemophilia And Other Bleeding Disorders. 2017

