



TINJAUAN PUSTAKA — *LITERATURE REVIEW*

HEMOFILIA

Baiq Nindya Annisa Putri^{1*}, Devi Rahmadhona²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

²Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*Korespondensi:

nindyaansputri@gmail.com

Abstrak

Hemofilia merupakan penyakit turunan yang ditandai adanya pendarahan berat. Penyakit ini muncul sebagai perdarahan pasca trauma minor atau perdarahan spontan. Hemofilia disebabkan karena kelainan pada faktor protein koagulasi. Faktor VIII (FVIII) menyebabkan hemofilia A, dan faktor IX (FIX) menyebabkan hemofilia B. Hemofilia dapat didiagnosis melalui sekuensing gen dengan cara mengidentifikasi status pembawa. Pada saat prenatal, hemofilia dapat dideteksi pada saat janin usia 12 minggu, tetapi memiliki resiko keguguran 0,5-1,0 %. Hemofilia diobati dengan dua pendekatan yakni pengelolaan pendarahan akut dan profilaksis. Pengobatan hemofilia harus memperhatikan dosis, jadwal, dan level target. Pengobatan hemofilia dapat menggunakan faktor VIII rekombinan dengan melibatkan inaktivasi virus dan teknologi skrining yang dinilai lebih aman. Komplikasi dapat terjadi karena kehadiran inhibitor penekan fungsi kerja faktor protein koagulasi, artropati hemofilik, dan pseudotumor pemicu pendarahan jaringan lunak yang berpotensi cedera organ dalam. Upaya pencegahan dilakukan dengan cara menjauhkan penderita dari aktivitas pemicu luka pendarahan fisik, serta memastikan penderita memiliki sistem kekebalan normal

Kata Kunci : hemofilia, pendarahan, faktor protein koagulasi

DEFINISI

Hemofilia adalah kelainan hemoragik hereditas berat yang paling umum. Hemofilia adalah kelainan perdarahan kongenital terkait-X yang langka Hemofilia adalah kelainan

perdarahan bawaan yang disebabkan oleh defisiensi atau disfungsi dari faktor protein koagulasi VIII (FVIII), yang menyebabkan hemofilia A, atau faktor IX (FIX), yang menyebabkan hemofilia B.¹ Hemofilia biasanya diturunkan



melalui kromosom X dengan mutasi gen F8 atau F9. Namun, gen F8 dan F9 rentan terhadap mutasi baru, dan sekitar 30% dari semua kasus dihasilkan dari varian genetik spontan. Seseorang yang menderita hemofilia memiliki pendarahan yang lebih lama dibandingkan dengan orang normal jika tidak mendapatkan perawatan lebih lanjut. Dengan luka yang lebih dalam atau cedera, pendarahan berlanjut lebih lama jika darah tidak membentuk gumpalan yang kuat dan melekat di mana pembuluh darah telah rusak. Pendarahan menjadi masalah utama bagi penderita hemofilia.²

Hemofilia tersebar merata di antara semua kelompok etnis di seluruh dunia. Perkiraan frekuensi hemofilia adalah sekitar 1 dari 10.000 kelahiran hidup, dan jumlah orang di seluruh dunia yang hidup dengan hemofilia adalah sekitar 400.000.³ Hemofilia A lebih umum (80% sampai 85% dari total populasi hemofilia) dibandingkan hemofilia B. Hal ini muncul pada 1 dari 5000 kelahiran laki-laki hidup, sedangkan hemofilia B muncul pada 1 dari 30000 kelahiran laki-laki hidup. Karena pola pewarisan terkait-X, wilayah geografis dengan frekuensi pernikahan kerabat yang lebih tinggi seperti Mesir memiliki prevalensi penyakit yang lebih tinggi.

Hemofilia C umumnya terjadi pada 1 dari setiap 100.000 orang. Namun, orang Yahudi Ashkenazi memiliki insiden defisiensi faktor XI yang lebih tinggi, yaitu sekitar 8%. Dengan kemajuan baru dalam diagnosis awal dan terapi pengobatan, individu yang terkena dampak harus mengharapkan harapan hidup yang normal.⁴

ETIOLOGI DAN KLASIFIKASI

Hemofilia biasanya merupakan kondisi bawaan dan disebabkan oleh kekurangan faktor pembekuan dalam darah. Hemofilia disebabkan hampir selalu karena cacat atau mutasi pada gen faktor pembekuan. Penelitian telah mengidentifikasi lebih dari 1000 mutasi pada gen penyandi faktor VIII dan IX, dan sekitar 30% disebabkan oleh mutasi spontan. Gen pengkode untuk faktor VIII dan faktor IX ada di lengan panjang kromosom X. Baik hemofilia A dan B diwariskan melalui pola resesif terkait-X di mana 100% wanita yang lahir dari ayah yang terkena akan menjadi pembawa, dan tidak ada satu pun dari laki-laki yang lahir akan terpengaruh. Ibu pembawa wanita memiliki kemungkinan 50% terkena laki-laki dan 50% kemungkinan memiliki perempuan pembawa. Wanita juga dapat terpengaruh jika ada



inaktivasi lengkap kromosom X melalui lionisasi, ketiadaan sebagian atau seluruhnya kromosom X seperti pada Sindrom Turner atau jika kedua orang tua membawa gen abnormal.⁵

Baik hemofilia A dan B disebabkan oleh defisiensi atau disfungsi protein faktor VIII dan faktor IX, dan ditandai dengan perdarahan yang berkepanjangan dan berlebihan setelah trauma ringan atau kadang-kadang bahkan secara spontan. Ada juga Hemofilia C, yang terjadi karena defisiensi faktor pembekuan XI tetapi jarang terjadi. Kadang-kadang hemofilia didapat dapat muncul terkait dengan usia atau persalinan dan biasanya sembuh dengan pengobatan yang tepat.⁶

Hemofilia diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahannya. Hemofilia mungkin ringan, sedang, atau berat, tergantung pada tingkat faktor pembekuan darah dalam darah. Tiga bentuk utama hemofilia meliputi:

1. Hemofilia A: Disebabkan oleh kurangnya faktor pembekuan darah VIII; sekitar 85% penderita hemofilia memiliki penyakit tipe A.
2. Hemofilia B: Disebabkan oleh kekurangan faktor IX.
3. Hemofilia C: Beberapa dokter menggunakan istilah ini untuk

merujuk pada kurangnya faktor pembekuan XI.

4. Penyakit Von Willebrand: Bagian dari molekul faktor VIII yang dikenal sebagai faktor von Willebrand atau kofaktor ristocetin berkurang. Faktor von Willebrand membantu trombosit (sel darah yang mengontrol pendarahan) menempel pada lapisan vena atau arteri. Faktor yang hilang ini mengakibatkan waktu perdarahan yang lama karena trombosit tidak dapat menempel pada dinding pembuluh dan membentuk sumbat untuk menghentikan perdarahan.

PATOFISIOLOGI

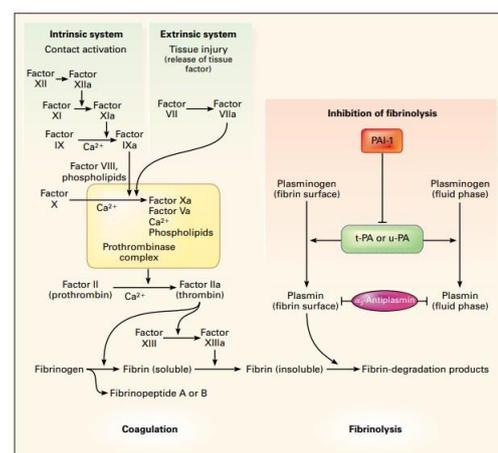
Proses pembentukan bekuan darah melibatkan aktivasi dua jalur - jalur faktor ekstrinsik atau jaringan (TF) dan jalur intrinsik atau jalur kontak. Kedua jalur terdiri dari serangkaian peristiwa aktivasi enzim kaskade yang mengarah pada pembentukan dan stabilisasi bekuan darah dengan menghubungkan monomer fibrin dan aktivasi trombosit. Jalur ekstrinsik dipicu oleh terganggunya endotel dan paparan faktor jaringan (TF) di subendotel. Faktor jaringan kemudian mengikat faktor VIIa teraktivasi membentuk



kompleks, yang masing-masing mengaktifkan faktor IX dan X menjadi IXa dan Xa. Jalur intrinsik menjadi aktif ketika faktor XII, prekallikrein, dan kininogen dengan berat molekul tinggi dalam darah terpapar ke permukaan buatan. Faktor XII mengalami perubahan konformasi yang mengakibatkan kecilnya generasi faktor XIIa, yang mengaktifkan PK menjadi kallikrein dengan aktivasi timbal balik faktor XII menjadi XIIa. Pembangkitan faktor XIIa yang dihasilkan mengaktifkan faktor XI menjadi faktor XIa, yang mengubah faktor IX menjadi faktor IXa. Kedua jalur bertemu pada produksi faktor Xa. Faktor Xa mengubah protrombin (faktor II) menjadi trombin (faktor IIa).⁵

Trombin kemudian membantu melepaskan faktor VIII dari faktor von Willebrand dan mengaktifkannya menjadi faktor VIIa, mengaktifkan trombosit dengan mengekspos fosfolipid yang mengikat IXa, dan juga mengaktifkan faktor XIII menjadi faktor XIIIa, yang membantu menstabilkan bekuan dengan monomer fibrin yang menghubungkan silang. Faktor IXa, bersama dengan faktor VIIa, kalsium, fosfolipid, membentuk kompleks tenase yang merekrut faktor X dalam jumlah besar untuk mengaktifkannya. Pada

gilirannya, faktor Xa bersama dengan kalsium kompleks protrombinase dan fosfolipid, membantu mengubah protrombin menjadi trombin. Trombin kemudian membantu memecah fibrinogen menjadi monomer fibrin. Ketika faktor VIII dan faktor IX kurang atau tidak berfungsi, jalur intrinsik kaskade koagulasi tidak dapat diaktifkan dengan tepat, sehingga membuat proses pembentukan bekuan menjadi kurang.⁵



Gambar 1. Jalur Koagulasi dan Fibrinolitik

Sumber: Kohler & Grant, 2000¹⁸

TANDA DAN GEJALA

Hemofilia biasanya muncul sebagai perdarahan setelah trauma minor atau sebagai perdarahan spontan. Gejala perdarahan sering berkorelasi dengan derajat tingkat faktor residual, yang berguna untuk mengklasifikasikan keparahan hemofilia lebih lanjut. Perdarahan spontan jarang terjadi pada



hemofilia ringan. Jika aktivitas faktor kurang dari 1% dari normal (hemofilia berat), perdarahan sering muncul secara spontan. Perdarahan berulang yang sering muncul sejak dalam rahim karena kurangnya aliran transplasenta dari kedua faktor VIII dan IX dari ibu ke janin.⁴

Dalam kasus hemofilia berat, pasien sering datang dengan perdarahan internal, berpotensi berdampak pada banyak organ. Sendi bisa menjadi nyeri, bengkak, meradang, hangat, dan memiliki rentang gerak terbatas karena pendarahan. Sendi yang paling sering terkena adalah lutut, siku, pergelangan kaki, bahu, pergelangan tangan, dan pinggul. Insiden perdarahan sendi spontan biasanya meningkat dengan usia mencapai 60% pada usia 65 tahun. Perdarahan ekstrakranial seperti perdarahan subgaleal dan sefalohematoma juga bisa menjadi bagian dari gejala awal.⁶

Jika perdarahan internal tidak segera dihentikan dengan pengobatan, maka akan mengakibatkan nyeri dan bengkak. Selama jangka waktu tertentu, pendarahan berulang pada persendian dan otot dapat menyebabkan kerusakan permanen, seperti radang sendi pada persendian, dan nyeri kronis. Perdarahan di kepala, tulang belakang,

leher, tenggorokan, dada, perut, atau area perut lebih jarang terjadi, tetapi dapat mengancam nyawa.²

Gejala khas yang muncul adalah nyeri perut, terutama di daerah hati atau limpa, distensi abdomen dengan penajagan atau kekakuan, melena, hematemesis, hematochezia, nyeri tekan sudut kostovertebralis, spasme kandung kemih, nyeri tekan suprapubik, atau hematuria. Demikian pula, pasien dapat mengalami perdarahan toraks spontan atau traumatis, yang dapat muncul dengan nyeri dada, sesak napas, hemoptisis, dan dalam kasus perdarahan di tenggorokan, pasien dapat mengalami gangguan saluran napas. Pasien dengan hematoma tulang belakang dapat datang dengan nyeri punggung, paresthesia, atau radikulopati. Pasien dengan perdarahan mata seperti perdarahan vitreous atau perdarahan setelah fraktur orbital dapat datang dengan perubahan penglihatan dan pembatasan gerakan bola mata karena jebakan otot mata. Tanda-tanda perdarahan lain seperti takikardia, takipnea, hipotensi memerlukan perhatian khusus. Pendarahan di otak, perut, dada, dan tenggorokan bisa mengancam jiwa.⁷

Hemofilia dapat terjadi pada bayi jika bayi mengalami perdarahan internal atau pembengkakan atau memar yang



tidak biasa setelah melahirkan, terus mengalami pendarahan setelah tusukan tumit atau setelah penyunatan, atau memar yang berlebihan setelah imunisasi. Ketika anak mulai bisa merangkak dan berjalan, mereka dapat menabrak benda keras lalu terbentur. Memar kecil sering terjadi pada anak-anak dengan hemofilia parah dan biasanya tidak berbahaya atau menyakitkan karena anak memiliki "lemak bayi" yang menjadi perlindungan alami. Mudah memar mungkin merupakan tanda pertama mereka mengalami masalah pendarahan. Pembengkakan yang menyakitkan atau keengganan untuk menggunakan lengan atau tungkai bisa menjadi tanda bahwa telah terjadi pendarahan.²

DIAGNOSIS

1. Pengujian karier

Metode yang paling umum untuk mengidentifikasi status pembawa adalah sekuensing gen langsung dan analisis keterkaitan untuk mengidentifikasi polimorfisme DNA. Untuk wanita dengan riwayat keluarga hemofilia A parah, pengujian lini pertama melibatkan identifikasi inversi intron. Pada individu yang inversinya tidak terdeteksi, atau tidak ada anggota

keluarga yang tersedia untuk pengujian, metode analisis keterkaitan yang lebih rumit dan padat karya dapat dilakukan dengan pembatasan polimorfisme panjang fragmen dalam mencari polimorfisme DNA. Sebelum pengujian apa pun disarankan, pasien harus dirujuk ke konselor genetik, yang dapat memberikan saran dan rekomendasi untuk pengujian diagnostik yang sesuai. Mutasi gen faktor IX lebih mudah dideteksi karena ukurannya sepertiga dari ukuran gen faktor VIII. Lebih dari 300 mutasi gen faktor IX telah diidentifikasi, yang paling umum adalah mutasi titik tunggal. Analisis microarray dapat memberikan skrining cepat untuk mutasi gen faktor IX.⁸

2. Diagnosis prenatal

Teknik untuk mendeteksi hemofilia pada janin termasuk pengambilan sampel vili korionik pada kehamilan 12 minggu dan amniosentesis pada minggu ke-16, dengan analisis inversi atau sekuensing DNA. Risiko keguguran dari prosedur ini berkisar antara 0,5% hingga 1,0% dan berpotensi lebih tinggi pada kasus hemofilia, akibat perdarahan. Tidak ada pendekatan yang diperlukan sebelum melahirkan seorang anak yang berpotensi menderita hemofilia, mengingat ketersediaan



protokol untuk perawatan peripartum yang meminimalkan risiko perdarahan neonatal. Pengambilan sampel darah janin melalui fetoskopi pada minggu ke-20 untuk mengukur aktivitas faktor VIII tidak disarankan karena risiko kematian janin yang signifikan (1% hingga 6%). Teknik non-invasif seperti analisis DNA plasma ibu dari pembawa hemofilia untuk menentukan status mutasi janin sedang dipelajari.⁸

3. Diagnosis posnatal

Pengenalan postnatal dan diagnosis hemofilia A atau hemofilia B difasilitasi ketika anggota keluarga lain diketahui menderita hemofilia. Derajat keparahan hemofilia biasanya serupa pada semua anggota keluarga yang terkena. Pengecualiannya adalah penyakit Heckathorn, di mana tingkat faktor VIII yang cukup bervariasi dicatat di antara anggota keluarga dengan hemofilia A. Sekitar 30% dari semua hemofilia disebabkan oleh mutasi spontan dalam keluarga tanpa riwayat kelainan koagulasi.⁸

PENATALAKSANAAN

Strategi pengobatan hemofilia terutama dibagi menjadi dua kategori yaitu pengelolaan perdarahan akut dan profilaksis.

1. Pengelolaan perdarahan akut

Konsep dasar penatalaksanaan perdarahan akut yang didiagnosis atau dipastikan pada hemofilia adalah untuk mencapai hemostasis yang cepat dan agresif, sebaiknya dalam waktu dua jam setelah timbulnya gejala dan koreksi koagulopati, tetapi tindakan ini tidak boleh ditunda bahkan jika tes diagnostik ditunda atau jika gejala fisik tidak ada. Biasanya, pasien dapat mengetahui kapan waktu perdarahan akan terjadi dengan adanya sensasi kesemutan.⁹

Setiap pasien dengan hemofilia yang datang dengan episode perdarahan akut yang parah memerlukan pengenalan yang cepat dari lokasi dan tingkat keparahan perdarahan; hal ini harus diikuti dengan penggantian segera dengan konsentrat faktor pembekuan dosis tinggi (CFC) dengan faktor VIII atau IX. Dosis konsentrat faktor harus 50 IU / kg faktor VIII atau 100 sampai 120 IU / kg faktor IX. Jika konsentrat faktor IX tidak tersedia, maka 70 sampai 80 IU / kg konsentrat protrombin kompleks dapat diinfuskan. Beberapa pasien mungkin memerlukan pembedahan segera atau prosedur dalam kasus perdarahan intrakranial, gangguan jalan napas akibat perdarahan tenggorokan atau hematoma leher, perdarahan abdomen atau toraks yang



besar, atau sindrom kompartemen dengan hematoma otot besar. Namun, penggantian dengan CFC dosis tinggi harus dilakukan pertama atau bersamaan dengan operasi atau prosedur yang direncanakan kecuali jika pasien memerlukan resusitasi jantung paru (CPR), di mana CPR menggantikan penggantian CFC dosis tinggi.⁹

Studi pencitraan yang tepat harus dilakukan untuk menentukan tempat perdarahan diikuti dengan rujukan khusus yang sesuai berdasarkan lokasi dan tingkat keparahan perdarahan. Bahkan jika pendarahan melambat atau berhenti, CFC dosis tinggi tetap harus diberikan sesuai kebutuhan untuk memungkinkan penyembuhan. Pengukuran tingkat faktor yang sering harus dilakukan untuk memastikan bahwa tingkat yang diinginkan dipertahankan. Setelah mencapai hemostasis dan setelah koagulopati terkoreksi, pemeriksaan perdarahan harus dimulai. Saat melakukan manajemen nyeri, seseorang harus menghindari asam asetilsalisilat (ASA) dan obat antiinflamasi non steroid (NSAID) karena efeknya pada fungsi trombosit dan risiko peningkatan perdarahan. Asetaminofen dan inhibitor COX-2 tertentu aman digunakan. Juga,

suntikan intramuskular harus dihindari jika memungkinkan.¹⁰

2. Profilaksis

Selain mengobati perdarahan akut, strategi pengobatan lain pada pasien hemofilia adalah profilaksis. Pengobatan profilaksis memiliki beberapa keuntungan. Dapat mengurangi episode hemartrosis sehingga mengurangi artropati hemofilik dan kebutuhan akan operasi sendi korektif. Perawatan profilaksis juga dapat mengurangi frekuensi perdarahan otak dan otot serta mengurangi kebutuhan rawat inap. Ini membantu meningkatkan kualitas hidup pasien dengan memungkinkan mereka mengambil lebih sedikit waktu cuti kerja dan lebih sedikit pemantauan. Berdasarkan pedoman dari World Federation of Hemophilia, profilaksis selanjutnya dikategorikan sebagai primer atau sekunder dan kontinu atau intermiten. Profilaksis dilambangkan sebagai berkelanjutan jika dimulai dengan tujuan untuk pengobatan selama 52 minggu dalam setahun dan dicapai setidaknya selama 45 minggu pada tahun tersebut.¹¹ Regimen profilaksis intermiten tidak lebih dari 45 minggu dalam setahun. Perawatan on-demand atau episodik diindikasikan pada saat perdarahan yang terbukti secara klinis.



Profilaksis berkelanjutan selanjutnya dapat dibagi lagi menjadi (1) primer jika pengobatan dimulai sebelum timbulnya penyakit sendi osteochondral, sebelum usia 3 tahun dan sebelum dua perdarahan sendi besar yang terbukti secara klinis, (2) sekunder jika pengobatan dimulai setelah dua atau lebih mayor. berdarah ke dalam sendi besar dan sebelum timbulnya penyakit sendi osteochondral dan (3) tersier jika pengobatan dimulai setelah onset penyakit sendi osteochondral yang didokumentasikan. Regimen yang optimal masih harus ditentukan, tetapi dua protokol profilaksis yang saat ini digunakan adalah protokol Malmo dan protokol Utrecht. Praktik yang sering dilakukan adalah memulai pengobatan profilaksis satu atau dua kali seminggu dan meningkatkan frekuensinya sampai dosis profilaksis primer penuh tercapai, sebelum permulaan perdarahan sendi atau perdarahan serius lainnya pada usia 12-18 bulan.¹²

3. Faktor VIII perhitungan dosis, jadwal, dan level target

Idealnya, tujuan pemberian dosis adalah untuk mempertahankan tingkat faktor di atas 1% sampai 2%, tetapi jadwal pemberian dosis bervariasi dan tergantung pada defisiensi faktor dan pasien, laju perdarahannya, dan

kemudahan akses IV. Pada hemofilia A, infus faktor VIII 25 sampai 40 unit / kg berat badan tiga kali per lemah per protokol Malmo atau 15 sampai 30 unit / kg tiga kali per minggu per protokol Utrecht dapat digunakan. Pada hemofilia B, infus faktor IX 25 sampai 40 unit / kg berat badan dua kali seminggu per protokol Malmo atau 15 sampai 30 unit / kg dua kali seminggu per protokol Utrecht dapat digunakan. Dosis faktor VIII dihitung dengan berat badan dalam kilogram dan mengalikannya dengan peningkatan yang diinginkan pada faktor VIII dan 0,5 unit / kg. Tingkat faktor biasanya diukur 15 menit setelah infus untuk memverifikasi dosis yang dihitung. Biasanya, 1 unit / kg faktor VIII infus meningkatkan kadar plasma faktor VIII sebesar 2% dengan waktu paruh sekitar 8 sampai 12 jam, dan karenanya, dosis infus dihitung sesuai. Infus dilakukan perlahan dengan kecepatan kurang dari 3 ml / menit pada orang dewasa dan kurang dari 100 unit / menit pada anak kecil. Tingkat target faktor VIII bergantung pada lokasi dan tingkat keparahan perdarahan. Pada perdarahan ringan, level dipertahankan pada 30%, pada perdarahan sedang, level dipertahankan pada 50%, dan pada perdarahan berat yang mengancam jiwa,



level dipertahankan pada 80% sampai 90%, dan setelah pendarahan distabilkan, level dipertahankan pada 40% hingga 50% setidaknya selama 7 hingga 10 hari. Karena waktu paruhnya 8 sampai 12 jam, dosis kedua faktor VIII diberikan 8 sampai 12 jam setelah dosis pertama dan biasanya setengah dari dosis pertama yang dihitung. Perdarahan ringan membutuhkan 1 hingga 3 dosis, sedangkan perdarahan parah membutuhkan lebih banyak dosis dengan tujuan mempertahankan level pada 40% hingga 50% setidaknya selama 7 hingga 10 hari. Kadang-kadang infus terus menerus juga diperlukan untuk perdarahan yang sangat parah atau pembedahan besar. Keputusan untuk menghentikan profilaksis bergantung pada pasien, gejala mereka, dan kekhawatiran mereka. Beberapa pasien mungkin ingin beralih ke jadwal pemberian dosis yang lebih jarang atau mungkin ingin menghentikan profilaksis dan memantau gejala.¹³

4. Faktor VIII yang diturunkan dari plasma versus rekombinan

Ketersediaan faktor VIII rekombinan, bersama dengan inaktivasi virus dan teknologi skrining yang lebih baik, membuat produk faktor lebih aman dan merevolusi pengobatan

hemofilia. Meskipun ketersediaan konsentrat faktor turunan plasma, sekitar 75% pasien hemofilia di seluruh dunia menerima produk faktor VIII rekombinan karena lebih aman. Saat ini, banyak produk faktor VIII rekombinan yang berbeda tersedia, termasuk generasi pertama, kedua, ketiga, dan keempat dengan dan tanpa masa paruh yang diperpanjang. Di negara maju, produk faktor VIII rekombinan generasi ketiga sekarang paling umum digunakan karena produksinya tidak mengandung produk hewan atau manusia. Selain itu, fokus sekarang beralih ke produk rekombinan generasi ketiga dengan waktu paruh yang diperpanjang.¹⁴

Produk paruh waktu yang diperpanjang memungkinkan untuk memiliki lebih sedikit infus terjadwal, dengan penelitian sedang dilakukan untuk menghasilkan produk faktor VIII dengan PEGylation dan faktor VIII sekering dengan reseptor Fc, yang telah menghasilkan produk dengan waktu paruh lebih lama. FDA baru-baru ini menyetujui produk fusi PEGYlated faktor VIII dan Fc-faktor VIII, dengan yang terakhir memiliki waktu paruh 19,7 jam, terpanjang di antara semua produk yang tersedia saat ini. Bahkan peningkatan kecil dalam waktu paruh faktor VIII dapat mengurangi frekuensi



infus dan secara signifikan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Semakin banyak penelitian sekarang dilakukan untuk meningkatkan waktu paruh untuk mengurangi frekuensi infus dan menurunkan imunogenisitas produk faktor untuk mengurangi prevalensi perkembangan inhibitor.¹⁵

KOMPLIKASI

1. Perkembangan inhibitor dan peran induksi toleransi imun dan antibodi monoklonal

Komplikasi utama terapi pada pasien hemofilia adalah perkembangan inhibitor. Inhibitor adalah alloantibodi (IgG) yang diarahkan terhadap faktor VIII dan IX yang menetralkan aksinya. Ini adalah komplikasi hemofilia terkait pengobatan yang paling parah. Kehadiran inhibitor harus dicurigai jika perdarahan gagal berhenti setelah infus faktor pembekuan pada pasien yang sebelumnya responsif. Inhibitor membuat waktu paruh konsentrat faktor yang diinfuskan menjadi lebih pendek dan dengan demikian menurunkan efisiensinya. Inhibitor lebih sering terjadi pada hemofilia A dibandingkan hemofilia B, juga pada hemofilia berat dengan insidensi 20% hingga 30% dibandingkan hemofilia ringan dengan insidensi 5% hingga 10%. Usia rata-rata

perkembangan inhibitor adalah tiga tahun atau kurang pada hemofilia berat, sementara itu mendekati 30 tahun pada hemofilia ringan atau sedang. Inhibitor pada hemofilia ringan atau sedang terutama menyebabkan perdarahan dari situs mukokutan.³

2. Komplikasi muskuloskeletal

Komplikasi kritis lain dari hemofilia adalah artropati hemofilik dari perdarahan muskuloskeletal berulang. Sekitar 90% pasien dengan hemofilia parah yang mengalami perdarahan muskuloskeletal berulang akhirnya mengalami perubahan degeneratif kronis pada sendi utama seperti pergelangan kaki, lutut, dan siku di usia 20-an dan 30-an. Satu-satunya cara untuk mencegah artropati ini adalah dengan mencegah perdarahan intraartikular spontan dengan memberikan pengobatan profilaksis; namun, perdarahan subklinis masih dapat terjadi meskipun telah dilakukan pengobatan profilaksis. Penatalaksanaan perdarahan sendi telah dibahas secara ekstensif di bagian perawatan.³

3. Pseudotumor

Pseudotumor adalah kehidupan, dan kondisi yang mengancam anggota tubuh karena perdarahan jaringan lunak yang tidak dirawat dengan benar, biasanya di



otot yang berdekatan dengan tulang. Ini paling sering terlihat pada tulang panjang atau panggul. Jika tidak ditangani tepat waktu dan memadai, pseudotumor dapat dengan cepat membesar dan menyebabkan gangguan neurovaskular oleh tekanan pada struktur yang berdekatan. Itu juga dapat menyebabkan patah tulang patologis dan membuat fistula melalui kulit. Pemeriksaan klinis dan studi pencitraan sangat penting dalam diagnosis. Pseudotumor kecil dapat dipantau, sedangkan yang lebih besar dapat menerima aspirasi atau ablasi bedah. Infus konsentrat faktor diperlukan dan harus dilakukan setidaknya selama enam minggu, diikuti dengan pencitraan ulang untuk mendokumentasikan penurunan ukuran. Pseudotumor besar yang gagal dalam manajemen konservatif dan yang berkembang pesat mungkin memerlukan amputasi ekstremitas. Pseudotumor perut membutuhkan pembedahan sesegera mungkin.¹⁶

PENCEGAHAN

Mencegah trauma banyak mengurangi frekuensi perdarahan pada orang dengan hemofilia. Salah satu strategi yang terlibat dalam pencegahan perdarahan adalah membatasi anak dari

olahraga berisiko tinggi¹⁷. Anak-anak dengan hemofilia memiliki sistem kekebalan yang normal dan harus menerima semua vaksin rutin. Selain itu, mereka harus menerima vaksinasi hepatitis B di usia muda. Konsentrat faktor rekombinan dan konsentrat faktor turunan plasma yang tersedia saat ini tidak menularkan hepatitis B. Namun, pasien dengan hemofilia berisiko lebih tinggi untuk memerlukan transfusi darah karena kehilangan darah terkait trauma, dan masih ada risiko kecil tertular hepatitis B dari transfusi darah. Untuk orang dengan hemofilia, semua vaksin harus diberikan dengan hati-hati menggunakan jarum pengukur sekecil mungkin) dan memberikan tekanan ke tempat suntikan selama sekitar 5 menit. Vaksinasi harus diberikan secara subkutan daripada secara intramuskular. Hal ini masih diperdebatkan, karena sebagian besar suntikan intramuskular yang diberikan dengan hati-hati dapat diberikan dengan aman. Namun demikian, ada peningkatan risiko pembentukan hematoma setelah injeksi intramuskular. Vaksinasi yang diberikan secara subkutan tampaknya menghasilkan respon imun yang sama seperti yang diberikan secara intramuskuler.⁸



KESIMPULAN

Hemofilia adalah kelainan pendarahan berat yang sifatnya hereditas. Hemofilia disebabkan oleh adanya kelainan pada faktor protein koagulasi VIII (FVIII) penyebab hemofilia A, atau faktor IX (FIX) penyebab hemofilia B. Hemofilia muncul sebagai perdarahan pasca trauma minor atau perdarahan spontan. Bahkan dalam kasus hemofilia berat, penderita dapat mengalami perdarahan internal. Diagnosis hemofilia dapat dilakukan melalui sekuensing gen untuk mengidentifikasi status pembawa atau dengan cara mendeteksi janin usia 12 minggu tetapi resiko keguguran 0,5-1,0 %.

Strategi pengobatan hemofilia dapat dilakukan dengan pengelolaan pendarahan akut untuk memenuhi kondisi hemostasis yang cepat, atau juga dapat menggunakan pendekatan profilaksis. Proses pengobatan harus memperhatikan dosis, jadwal, dan level target. Selain itu, pengobatan yang aman juga dapat menggunakan faktor VIII rekombinan yang dikombinasikan dengan inaktivasi virus dan teknologi skrining. Komplikasi pada hemofilia dapat terjadi karena adanya inhibitor yang menekan fungsi kerja dari faktor VIII dan IX, kejadian artropati

hemofilik dari perdarahan muskuloskeletal yang berulang, serta pseudotumor yang berpotensi pada pendarahan jaringan lunak. Salah satu cara untuk mencegah perdarahan adalah membatasi penderita dari aktivitas fisik yang beresiko. Pencegahan juga dapat dilakukan dengan cara memastikan penderita hemofilia memiliki sistem kekebalan normal dan rutin menerima vaksin yang disuntikkan secara subkutan atau intramuskular dengan catatan dilakukan dengan benar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kizilocak H, Young G. Diagnosis and treatment of hemophilia. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2019;17(6):344–51.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26(Suppl 6):1–158.
3. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. *Lancet (London, England).* 2012 Apr;379(9824):1447–56.
4. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis,



- treatments, and its complications. *Lancet* (London, England). 2016 Jul;388(10040):187–97.
5. Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. *Pediatr Rev*. 2013 Jul;34(7):289–94; quiz 295.
6. Bertamino M, Riccardi F, Banov L, Svahn J, Molinari AC. Hemophilia Care in the Pediatric Age. *J Clin Med* [Internet]. 2017 May 19;6(5):54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28534860>
7. Hegde A, Nair R, Upadhyaya S. Spontaneous intracerebral hemorrhage in hemophiliacs-A treatment dilemma. *Int J Surg Case Rep*. 2016;29:17–9.
8. Napolitano M, Kessler CM. 3 - Hemophilia A and Hemophilia B. In: Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA, Streiff MB, Garcia DABT-CH and T (Fourth E, editors. *Consultative Hemostasis and Thrombosis (Fourth Edition)* [Internet]. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 39–58. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323462020000030>
9. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1):e1-47.
10. Sahu S, Lata I, Singh S, Kumar M. Revisiting hemophilia management in acute medicine. *J Emerg Trauma Shock*. 2011 Apr;4(2):292–8.
11. Makris M. Prophylaxis in haemophilia should be life-long. *Blood Transfus*. 2012 Apr;10(2):165–8.
12. Castaman G, Linari S. Prophylactic versus on-demand treatments for hemophilia: advantages and drawbacks. *Expert Rev Hematol*. 2018 Jul;11(7):567–76.
13. McEneny-King A, Chelle P, Henrard S, Hermans C, Iorio A, Edginton AN. Modeling of Body Weight Metrics for Effective and Cost-Efficient Conventional Factor VIII Dosing in Hemophilia A Prophylaxis. *Pharmaceutics*. 2017 Oct;9(4).
14. Cafuir LA, Kempton CL. Current and emerging factor VIII replacement products for hemophilia A. *Ther Adv Hematol*. 2017 Oct;8(10):303–13.
15. Liew K. Many factor VIII



- products available in the treatment of hemophilia A: an embarrassment of riches? *J Blood Med.* 2017;8:67–73.
16. Zhai J, Weng X, Zhang B, Peng H, Bian Y, Zhou L. Surgical management of hemophilic pseudotumor complicated by destructive osteoarthropathy. *Blood Coagul fibrinolysis an Int J Haemost Thromb.* 2015 Jun;26(4):373–7.
17. Carcao M, Moorehead P, Lillicrap D. Chapter 135 - Hemophilia A and B. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al., editors. *Hematology (Seventh Edition)* [Internet]. Elsevier; 2018. p. 2001–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323357623001359>
18. Kohler, H., & Grant, P. (2000). Plasminogen-Activator Inhibitor Type 1 and Coronary Artery Disease. *The New England Journal of Medicine*, 342(24), 1792–1801.