

**PROFIL PENDERITA HEMOFILIA DEWASA DI RUMAH SAKIT PENDIDIKAN DI MAKASSAR
PERIODE JANUARI-DESEMBER 2023**

ST. Rahma Rahim

C011211113



PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

TAHUN 2024

**PROFIL PENDERITA HEMOFILIA DEWASA DI RUMAH SAKIT PENDIDIKAN DI MAKASSAR
PERIODE JANUARI-DESEMBER 2023**

ST. Rahma Rahim

C011211113

Skripsi

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Pendidikan Dokter Umum

Paada

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

TAHUN 2024

PROFIL PENDERITA HEMOFILIA DEWASA DI RUMAH SAKIT PENDIDIKAN DI
MAKASSAR PERIODE JANUARI-DESEMBER 2023

ST. RAHMA RAHIM

C011211113


Skripsi,

telah dipertahankan dihadapan dewan penguji pada tanggal 11 bulan Desember tahun 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan pada

Program Studi Pendidikan Dokter Umum
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan,
Pembimbing tugas akhir

Mengetahui,
Ketua Program Studi


dr. Dimas Bayu, Sp.PD, K-HOM
NIP. 19830428 2010121004



dr. Ririn Nislawati, M.Kes, Sp.M
NIP. 198101182009122003

**PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul " Profil Penderita Hemofilia Dewasa di Rumah Sakit Pendidikan di Makassar Periode Januari – Desember 2023" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing (dr. Dimas Bayu, Sp.PD, K-HOM). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang belum diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi kepada Universitas Hasanuddin

Makassar, 11 Desember 2024

Materai dan tandatangan



ST. RAHMA RAHIM

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena hanya dengan rahmat dan anugerah-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Skripsi yang berjudul "**Profil Penderita Hemofilia Dewasa di Rumah Sakit Pendidikan di Makassar Periode Januari-Desember 2023**" ini disusun sebagai bagian dari perjalanan panjang saya dalam menuntut ilmu, serta sebagai syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Hasanuddin.

Penyusunan skripsi ini tidaklah mudah. Banyak tantangan yang saya hadapi sepanjang proses ini, baik dari segi akademik maupun pribadi. Namun, saya selalu merasa diberkati dengan dukungan yang tiada henti dari orang-orang terdekat yang selalu memberikan semangat dan motivasi. Oleh karena itu, dengan sepenuh hati, saya ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. **dr. Dimas Bayu, SpPD, KHOM**, dosen pembimbing saya yang penuh kesabaran dan kebijaksanaan. Terima kasih atas segala bimbingan, arahan, dan keahlian yang telah membantu saya dalam menyelesaikan penelitian ini. Setiap saran dan masukan yang diberikan sangat berarti bagi perkembangan penulisan skripsi ini.
2. **H. Abdul Rahim dan Hj. Risma Alidin**, orang tua saya yang senantiasa menjadi sumber kekuatan, doa, dan kasih sayang yang tiada henti. Tanpa dukungan dan pengorbanan mereka, saya tidak akan berada di posisi ini. Terima kasih telah mendukung saya, baik dalam keadaan suka maupun duka, dan memberi semangat dalam setiap langkah saya.
3. **Rayyan dan Rumi**, adik-adikku yang selalu menjadi penyemangat dan pelipur lara di tengah kesibukan saya. Terima kasih telah menjadi sumber kebahagiaan dan tawa dalam hidupku, serta selalu memberikan semangat meski dengan cara yang sederhana. Kalian adalah bagian yang tak terpisahkan dalam perjalanan ini, dan aku sangat bersyukur memiliki kalian sebagai adik-adikku.
4. **Andi Fadhel Chaidar Faqih**, yang selalu hadir memberikan dukungan dan pengertian. Kehadiranmu sangat berarti bagi saya, dan saya sangat menghargai semua yang telah kamu lakukanni. Kehadiranmu sangat berarti bagi saya, dan saya sangat menghargai semua yang telah kamu lakukan.
5. **Sahabat-sahabat saya**: Andini, Nadia, Tarishah, Titis, Yolanda, dan Nusya. Terima kasih telah menjadi teman sejati yang selalu mendukung, membantu, dan menguatkan saya. Setiap tawa, canda, dan dukungan dari kalian membuat perjalanan ini lebih berarti. Kalian adalah keluarga kedua saya yang selalu ada di setiap langkah saya.
6. **Para dosen dan staf pengajar** di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmu dan wawasan yang sangat berarti. Tanpa bimbingan dan pengetahuan yang kalian berikan, saya tidak akan dapat menyelesaikan perjalanan akademik ini.

Saya menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, dan saya sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan di masa mendatang. Semoga penelitian ini dapat

memberikan kontribusi yang bermanfaat dalam bidang kedokteran, khususnya mengenai hemofilia dewasa, dan menjadi informasi yang berguna bagi pengembangan pelayanan kesehatan di Indonesia.

Akhir kata, saya berharap karya ini dapat memberikan wawasan yang lebih luas mengenai pentingnya penanganan dan perawatan yang tepat bagi penderita hemofilia, serta berkontribusi pada peningkatan kualitas hidup mereka. Semoga penelitian ini dapat menjadi sumbangsih kecil dalam memperbaiki sistem kesehatan yang lebih baik.

Makassar, 11 Desember 2024

A handwritten signature in black ink that reads "Paul". The letters are cursive and connected.

ST. Rahma Rahim

PROFIL PENDERITA HEMOFILIA DEWASA DI RUMAH SAKIT PENDIDIKAN DI MAKASSAR PERIODE JANUARI-DESEMBER 2023

(ST. Rahma Rahim¹, Dimas Bayu², Endy Adnan², Sudirman Katu²)

1. Prodi Pendidikan Dokter FK UNHAS
2. Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS

ABSTRAK

Latar Belakang: Hemofilia adalah gangguan pembekuan darah yang didasari oleh penurunan genetik secara x-linked resesif dan disebabkan oleh defisiensi faktor pembekuan. Hemofilia terbagi atas 2 jenis, hemofilia A yang terjadi akibat mutasi gen faktor VIII dan hemofilia B yang disebabkan oleh defisiensi faktor IX. Pada keadaan normal, faktor pembekuan akan mengaktifkan faktor x yang akan mengaktifkan aktivator protrombin sehingga mengubahnya menjadi trombin, trombin akan membantu mengubah fibrinogen menjadi fibrin dan membentuk sumbatan. Pada tahun 2018, terdapat 210.454 dari 337.000 pasien dengan gangguan perdarahan di seluruh dunia yang menderita hemofilia, sedangkan di Indonesia terdapat 2.035 pasien hemofilia A dan 310 pasien hemofilia B yang banyak ditemukan pada rentang usia 19-44 tahun dan 5-13 tahun.

Tujuan: Mengetahui profil penderita hemofilia dewasa di Rumah Sakit Pendidikan di Makassar periode Januari-Desember 2023.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional study* menggunakan data rekam medik sebagai sampel penelitian.

Hasil: Dari total 47 data menunjukkan bahwa mayoritas pasien adalah laki-laki (95,7%) dengan kelompok usia terbanyak berada pada rentang dewasa muda (18-44 tahun, 93,6%). Sebagian besar penderita menderita hemofilia A (89,4%), sedangkan sisanya adalah hemofilia B (10,6%). Frekuensi kunjungan terapi profilaksis kontinyu sebagian besar berada di bawah 52 kali per tahun (91,5%), mengindikasikan keterbatasan akses terhadap pengelolaan terapi optimal.

Kesimpulan: Temuan ini mencerminkan pola pewarisan genetik hemofilia yang lebih sering terjadi pada laki-laki, dominasi hemofilia A sebagai jenis paling umum, serta perlunya peningkatan akses terhadap terapi profilaksis untuk mencegah komplikasi jangka panjang.

Kata Kunci: *Hemofilia, Hemofilia A, Hemofilia B.*

PROFILE OF ADULT HEMOPHILIACS IN TEACHING HOSPITALS IN MAKASSAR FOR THE PERIOD JANUARY-DECEMBER 2023

(ST. Rahma Rahim¹, Dimas Bayu², Endy Adnan², Sudirman Katu²)

1. Medical Education Study Program FK UNHAS

2. Departement of Internal Medicine

ABSTRACT

Background: Hemophilia is a blood clotting disorder based on recessive x-linked genetic inheritance and caused by clotting factor deficiency. Hemophilia is divided into 2 types, hemophilia A which occurs due to factor VIII gene mutations and hemophilia B which is caused by factor IX deficiency. Under normal circumstances, clotting factors will activate factor x which will activate the prothrombin activator to turn it into thrombin, thrombin will help convert fibrinogen into fibrin and form a blockage. In 2018, there were 210,454 out of 337,000 patients with bleeding disorders worldwide suffering from hemophilia, while in Indonesia there were 2,035 hemophilia A patients and 310 hemophilia B patients, many of whom were found in the age range 19-44 years and 5-13 years.

Objective: To determine the profile of adult hemophilia patients at the Teaching Hospital in Makassar for the period January-December 2023.

Methods: This research used an analytical observational design with a cross-sectional study approach using medical record data as a research sample.

Results: A total of 47 data showed that the majority of patients were male (95.7%) with the largest age group in the young adult range (18-44 years, 93.6%). Most patients had hemophilia A (89.4%), while the rest had hemophilia B (10.6%). The frequency of continuous prophylaxis therapy visits was mostly below 52 times per year (91.5%), indicating limited access to optimal therapeutic management. Conclusion: These findings reflect the more frequent genetic inheritance pattern of hemophilia in males, the predominance of hemophilia A as the most common type, and the need for improved access to prophylactic therapy to prevent long-term complications.

Keywords: Hemophilia, Hemophilia A, Hemophilia B.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
DAFTAR ISI	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.3.1 Tujuan Umum	2
1.3.2 Tujuan Khusus	2
1.4 Manfaat Penelitian	2
1.4.1 Manfaat Klinis	2
1.4.2 Manfaat Akademis	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Hemofilia.....	3
2.1.1 Definisi	3
2.1.2 Etiologi	3
2.1.3 Epidemiologi	4
2.1.4 Patofisiologi	5
2.1.5 Manifestasi Klinis	5
2.1.6 Diagnosis	7
2.1.7 Tatalaksana.....	9
2.1.8 Komplikasi	11
2.1.9 Prognosis.....	12
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL	14
3.1 Kerangka Teori.....	14
3.2 Definisi Operasional.....	15

BAB IV METODE PENELITIAN	16
4.1 Jenis dan Desain Penelitian	16
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	16
4.2.1 Lokasi Penelitian.....	16
4.2.2 Waktu Penelitian	16
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	16
4.3.1 Populasi	16
4.3.2 Sampel.....	16
4.3.3 Teknik Pengambilan Sampel	16
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	16
4.4.1 Kriteria Inklusi	16
4.4.2 Kriteria Eksklusi	17
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	17
4.5.1 Jenis Data	17
4.5.2 Instrumen Penelitian	17
4.6 Manajemen Penelitian	17
4.6.2 Pengolahan Data	17
4.6.3 Penyajian Data	18
4.7 Etika Penelitian	18
4.8 Alur Pelaksanaan Penelitian	18
4.9 Jadwal Penelitian	19
4.10 Rencana Anggaran Penelitian	19
BAB V HASIL PENELITIAN.....	20
5.1 Hasil Penelitian	20
5.2 Analisis Hasil Penelitian.....	20
BAB VI PEMBAHASAN	23
6.1 Penderita Hemofilia berdasarkan Jenis Kelamin	23
6.2 Penderita Hemofilia Berdasarkan Usia	24
6.3 Penderita Hemofilia Berdasarkan Jenis Hemofilia.....	25
6.4 Penderita Hemofilia Berdasarkan Jumlah Kunjungan Terapi Profilaksis Kontinyu	27

BAB VII SIMPULAN DAN SARAN	29
7.1 Simpulan.....	29
7.1 Saran.....	30
DAFTAR PUSTAKA	31
LAMPIRAN	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hemofilia adalah gangguan pembekuan darah yang bersifat turunan (herediter) 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 (Kemenkes, 2021). Hemofilia berasal dari bahasa Yunani, yaitu "haima" yang berarti darah dan "philia" yang berarti cinta. Hemofilia merupakan suatu gangguan perdarahan kongenital yang disebabkan defisiensi faktor VIII (hemofilia A) atau faktor IX (hemofilia B) akibat mutasi gen F8 dan F9 pada lengan panjang dari kromosom X (Lawrenti, 2021).

Menurut laporan *Annual Global Survey* dari *World Federation of Hemophilia* tahun 2018 yang melakukan survei pada lebih dari 337.000 orang dengan gangguan perdarahan, terdapat 210.454 pasien hemofilia di seluruh dunia, meningkat dari 78.629 pada tahun 1999. Sementara di Indonesia, terdapat 2.035 pasien hemofilia A dan 310 pasien hemofilia B. Kasus hemofilia A dan B di Indonesia paling banyak pada usia 19-44 tahun dan 5-13 tahun (Stonebraker et al., 2020)

Berdasarkan faktor kadar plasma hemofilia terbagi menjadi ringan, sedang, dan berat. Kadar faktor plasma antara 6-40% termasuk kriteria ringan, faktor plasma 1-5% termasuk kriteria sedang, dan faktor plasma kurang dari 1% termasuk kriteria berat. Kadar koagulasi dalam darah yang rendah akan meningkatkan risiko perdarahan di persendian. Apabila terjadi perdarahan, maka bisa diberikan konsentrat faktor pembekuan sejumlah 2-3 kali setiap minggunya sebagai tindakan pencegahan perdarahan. Perdarahan sendi dijumpai 70-80% di area pergelangan kaki, siku, dan lutut. Perdarahan sendi yang berulang yang mengalami inflamasi dan proses degeneratif akan menyebabkan cedera jaringan sinovial, tulang, dan tulang rawan. Hal ini memberikan efek gangguan pada aktivitasnya (Darussalam, 2022).

Pada keadaan normal, jika terdapat cedera pembuluh darah maka trombosit diaktifkan pada tempat cedera yang menyebabkan faktor pembekuan diaktifkan dan terbentuknya fibrin melalui jalur koagulasi intrinsik. Faktor VIII dan faktor IX diperlukan untuk mengaktifkan faktor X yang akhirnya mengaktifkan aktivator protrombin yang mengubah protrombin menjadi trombin. Trombin membantu mengubah fibrinogen menjadi fibrin yang memerangkap trombosit dan membentuk sumbatan (Lawrenti, 2021).

Penelitian mengenai pasien hemofilia pada populasi pediatri dilakukan oleh Pratiwi dkk. pada 31 Oktober – 30 November 2023 bertempat di RS Ibnu Sina Makassar. Dan menunjukkan

bahwa pasien Hemofilia pada anak yang berobat di RS Ibnu Sina Makassar pada tahun 2019-2021 sebanyak 42 orang. Sementara itu belum banyak penelitian yang menunjukkan bagaimana profil penderita hemofilia dewasa di Makassar.

Berdasarkan latar belakang ini maka peneliti melakukan penelitian dengan judul profil penderita hemofilia dewasa di Rumah Sakit Pendidikan di Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka didapati rumusan masalah yaitu bagaimana profil penderita hemofilia dewasa di Rumah Sakit Pendidikan di Makassar periode Januari-Desember 2023.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui profil penderita hemofilia dewasa di Rumah Sakit Pendidikan di Makassar periode Januari-Desember 2023.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui distribusi frekuensi karakteristik hemofilia dewasa berdasarkan jenis kelamin periode Januari-Desember 2023.
2. Mengetahui distribusi frekuensi karakteristik hemofilia dewasa berdasarkan usia periode Januari-Desember 2023.
3. Mengetahui distribusi frekuensi karakteristik hemofilia dewasa berdasarkan jenis hemofilia periode Januari-Desember 2023.
4. Mengetahui distribusi frekuensi karakteristik hemofilia dewasa berdasarkan jumlah kunjungan terapi profilaksis periode Januari-Desember 2023.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Klinis

Manfaat penelitian ini dapat dijadikan sebagai sumber informasi mengenai profil penderita hemofilia dewasa di Rumah Sakit Pendidikan di Makassar periode Januari-Desember 2023.

1.4.2 Manfaat Akademis

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai sumber acuan penelitian selanjutnya menganalisis profil penderita hemofilia dewasa.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hemofilia

2.1.1 Definisi

Hemofilia, yang berarti cinta (*philia*) terhadap darah (*hemo*), dikatakan cinta terhadap darah karena adanya kecenderungan perdarahan yang lama dan banyak. Hemofilia merupakan kelainan hemoragik hereditas parah yang paling umum. Baik hemofilia A maupun B disebabkan oleh defisiensi atau disfungsi protein faktor VIII dan faktor IX, dan ditandai dengan perdarahan yang berkepanjangan dan berlebihan setelah trauma ringan atau terkadang bahkan spontan. Ada juga hemofilia C, yang terjadi karena defisiensi faktor pembekuan XI tetapi jarang terjadi. Terkadang hemofilia yang didapat dapat muncul terkait dengan usia atau persalinan dan biasanya sembuh dengan pengobatan yang tepat (Mehta, 2023).

Hemofilia sering disebut sebagai "penyakit para raja," seperti yang sering dijelaskan dalam keturunan Ratu Victoria dari Inggris. Deskripsi paling awal dalam sejarah kuno berasal dari abad kedua Masehi dalam Talmud Babilonia tentang seorang wanita yang kehilangan dua putra pertamanya karena sunat. Deskripsi paling awal dalam sejarah modern didokumentasikan oleh dokter Amerika Dr. John Conrad Otto. Dr. Conrad menggambarkan kelainan pendarahan yang dapat diwariskan dalam beberapa keluarga di mana hanya anak laki-laki yang lahir dari ibu yang tidak bergejala yang terkena. Ia kemudian menyebut mereka "para pendarah." Hemofilia, sebagai sebuah kata, pertama kali didokumentasikan oleh Johann Lukas Schönlein dalam disertasinya di Universitas Zurich, Swiss. Dr. Nasse adalah orang pertama yang menerbitkan deskripsi genetik hemofilia dalam Hukum Nasse: yang menyatakan bahwa hemofilia diturunkan kepada anak laki-laki dari ibu yang tidak bergejala yang terkena. Ini berarti bahwa meskipun perempuan yang membawa gen hemofilia mungkin tidak menunjukkan gejala (tidak terpengaruh), mereka dapat mewariskan kondisi tersebut kepada putra mereka, yang akan mengalami hemofilia. Hukum ini menggambarkan pola pewarisan genetik dari gangguan ini, yang bersifat resesif terkait kromosom X (Salen & Babiker, 2023).

2.1.2 Etiologi

Hemofilia biasanya merupakan kondisi yang diwariskan dan disebabkan oleh kekurangan faktor pembekuan dalam darah. Kondisi ini hampir selalu disebabkan oleh cacat atau mutasi pada gen faktor pembekuan. Penelitian telah mengidentifikasi lebih dari 1000 mutasi pada gen yang mengkode faktor VIII dan IX, dan sekitar 30% disebabkan oleh mutasi spontan. Gen yang mengkode faktor VIII dan faktor IX terdapat pada lengan panjang kromosom X. Baik hemofilia A maupun B diwariskan melalui pola resesif terkait

kromosom X, di mana 100% perempuan yang lahir dari ayah yang terkena akan menjadi pembawa, dan tidak ada laki-laki yang lahir akan terkena. Ibu pembawa perempuan memiliki peluang 50% untuk memiliki laki-laki yang terkena dan peluang 50% untuk memiliki perempuan pembawa. Perempuan juga dapat terkena jika terjadi inaktivasi total kromosom X melalui lyonisasi, tidak adanya kromosom X sebagian atau seluruhnya seperti pada Sindrom Turner atau jika kedua orang tua membawa gen abnormal (Bertamino et al., 2017).

Ada dua kelainan koagulasi yang dulunya disamakan dengan hemofilia: defisiensi faktor XI dan penyakit von Willebrand (vW). Defisiensi faktor XI dianggap sebagai hemofilia karena merupakan bagian dari jalur intrinsik, mirip dengan faktor VIII dan IX; namun, defisiensi faktor XI adalah penyakit keturunan autosomal dan tidak terkait dengan kromosom seks dan terjadi dalam proporsi yang sama untuk pria dan wanita; hasil perdarahan juga berbeda dan dianggap kurang parah. Di sisi lain, penyakit vW adalah kelainan koagulasi yang lebih sering terjadi dan prevalen, tetapi bukan merupakan bentuk hemofilia dan disebabkan oleh defisiensi faktor vWV, yang merupakan protein yang membantu faktor VIII sebagai protein pendamping, mencegahnya dihancurkan oleh nuklease, dan bertindak sebagai aktivator trombosit (Doncel, 2023).

Hemofilia A adalah penyakit keturunan yang disebabkan oleh cacat pada gen yang terletak di lengan panjang kromosom X, yang menyebabkan defisiensi kualitatif atau kuantitatif faktor koagulasi VIII. Pewarisan hemofilia A terkait dengan kromosom (jenis kelamin) X; oleh karena itu, laki-laki yang memiliki salinan gen FVIII yang cacat pada kromosom X mereka akan mewariskan kromosom Y yang normal kepada semua anak laki-laki mereka dan kromosom X yang abnormal kepada semua anak perempuan mereka: anak laki-laki mereka tidak akan terpengaruh, dan semua anak perempuan mereka akan menjadi pembawa. Untuk pembawa perempuan, pada setiap kelahiran, ada 50% kemungkinan untuk menularkan kelainan tersebut kepada anak laki-laki mereka dan 50% kemungkinan bahwa anak perempuan perempuan akan menjadi pembawa, kecuali dalam situasi langka homozigosis atau heterozigosis ganda. Hingga sepertiga kasus hemofilia bersifat sporadis, muncul melalui mutasi spontan, yang berarti tidak ada bukti adanya riwayat keluarga (Doncel, 2023).

2.1.3 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. 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 (CDC, 2018). 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 (Kemenkes, 2021).

2.1.4 Patofisiologi

Hemofilia dapat terjadi karena adanya mutasi gen X yang bertanggung jawab 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. 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. 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 menjadi “carrier” hemofilia dapat menurunkan kromosom X yang bermasalah pada keturunannya (Darman, 2023; Mehta, 2023).

2.1.5 Manifestasi Klinis

Hemofilia biasanya muncul sebagai perdarahan setelah trauma ringan atau sebagai perdarahan spontan. Gejala perdarahan sering kali berkorelasi dengan tingkat kadar faktor residual, yang berguna untuk mengklasifikasikan tingkat keparahan hemofilia lebih lanjut. Pasien dengan aktivitas faktor normal lebih dari 5% hingga 40% (hemofilia ringan) sering kali mengalami perdarahan hanya setelah trauma atau operasi yang signifikan. Perdarahan spontan jarang terjadi pada hemofilia ringan. Biasanya diagnosis

dibuat secara kebetulan atau pada pengujian laboratorium prabedah rutin. Jika aktivitas faktor normal sebesar 1% hingga 5% (hemofilia sedang), perdarahan biasanya terjadi setelah trauma, cedera, perawatan gigi, atau operasi. Pada penyakit sedang, perdarahan sendi berulang dapat terjadi hingga 25% kasus, dan diagnosis biasanya tertunda. Jika aktivitas faktor kurang dari 1% dari normal (hemofilia berat), perdarahan sering kali terjadi secara spontan. Hemofilia berat biasanya muncul dalam beberapa bulan pertama kehidupan, sedangkan hemofilia ringan atau sedang dapat muncul kemudian di masa kanak-kanak atau remaja. Perdarahan sering dan berulang terjadi sejak dalam kandungan akibat tidak adanya jalur transplasenta dari faktor VIII dan IX dari ibu ke janin (Mehta, 2023).

Dalam kasus hemofilia berat, pasien sering kali mengalami perdarahan internal, yang berpotensi memengaruhi banyak organ. Sendi dapat menjadi nyeri, bengkak, meradang, hangat, dan memiliki rentang gerak terbatas karena perdarahan. Sendi yang paling sering terkena adalah lutut, siku, pergelangan kaki, bahu, pergelangan tangan, dan pinggul. Insiden perdarahan sendi spontan biasanya meningkat seiring bertambahnya usia hingga mencapai 60% pada usia 65 tahun. Perdarahan sendi yang berulang sering kali menyebabkan artropati hemofilik. Biasanya, hemartrosis menjadi lebih sering terjadi seiring meningkatnya aktivitas fisik. Perdarahan otak, baik intrakranial maupun ekstrakranial, sering terjadi, dan pasien dapat mengalami jatuh, kebingungan, lesu, meningismus, dan koma pada kasus yang parah. Perdarahan intrakranial adalah komplikasi paling awal dan paling parah pada periode neonatal (1% hingga 4% kasus). Perdarahan ekstrakranial seperti perdarahan subgaleal dan sefalohematoma juga dapat menjadi bagian dari presentasi awal (Bertamino et al., 2017)

Pasien dapat mengalami perdarahan abdomen okultisme dengan atau tanpa trauma, dan organ-organ seperti hati, limpa, dan ginjal dapat terlibat. Gejala khas dari presentasi tersebut adalah nyeri abdomen, terutama di area hati atau limpa, distensi abdomen dengan pelindungan atau kekakuan, melena, hematemesis, hematochezia, nyeri sudut kostovertebral, kejang kandung kemih, nyeri suprapubik, atau hematuria. Demikian pula, pasien dapat mengalami perdarahan toraks spontan atau traumatis, yang dapat disertai dengan nyeri dada, sesak napas, hemoptisis, dan dalam kasus perdarahan di tenggorokan, pasien dapat mengalami gangguan jalan napas. Pasien dengan hematoma spinal dapat mengalami nyeri punggung, parestesia, atau radikulopati. Pasien dengan perdarahan okular seperti perdarahan vitreous atau perdarahan setelah fraktur orbital dapat mengalami perubahan penglihatan dan pembatasan gerakan bola mata karena terperangkapnya otot okular. Tanda-tanda perdarahan lainnya seperti takikardia, takipnea, hipotensi memerlukan perhatian yang cermat. Perdarahan di otak, perut, toraks, dan

tenggorokan dapat mengancam jiwa. Pendarahan setelah sunat juga biasanya terjadi pada periode neonatal (insiden 0,1% hingga 35%), dan dokter harus memiliki indeks kecurigaan yang tinggi (Berg et al., 2007).

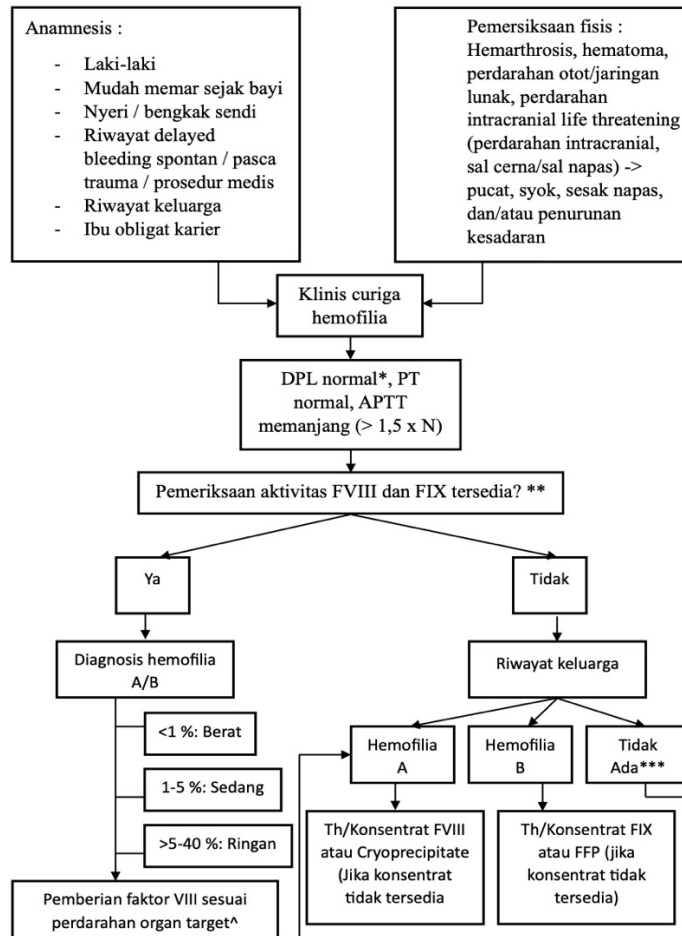
2.1.6 Diagnosis

Diagnosis hemofilia menggabungkan indeks kecurigaan berdasarkan riwayat keluarga dan manifestasi klinis, serta pengujian laboratorium. Uji skrining diperlukan bagi keluarga dengan status pembawa aktif atau bagi mereka yang memiliki riwayat keluarga dengan perdarahan berlebihan setelah trauma atau setelah operasi atau gangguan perdarahan yang diketahui dalam keluarga. Pengujian genetik dengan pengambilan sampel vili korionik atau amniosentesis tersedia selama kehamilan dan biasanya diperuntukkan bagi keluarga dengan riwayat hemofilia. Konseling genetik juga merupakan pilihan bagi keluarga yang menginginkan pengujian prenatal untuk hemofilia. Wanita hamil disarankan untuk berbicara dengan dokter kandungan dan konselor genetik jika mereka memiliki satu anak dengan hemofilia dan berencana untuk memiliki anak lagi. Pengujian hemofilia terkadang dilakukan dengan mengambil sampel darah dari tali pusat atau vena bayi baru lahir segera setelah lahir, dan kadar faktor pembekuan dapat diperiksa untuk pasien dengan kecurigaan tinggi terhadap hemofilia atau pada pasien yang memiliki riwayat keluarga yang signifikan dengan gangguan perdarahan. Penting untuk dicatat di sini bahwa kadar faktor IX dapat rendah saat lahir karena butuh waktu sekitar enam bulan bagi bayi untuk mencapai kadar normalnya. Oleh karena itu sampel darah tali pusat lebih akurat dalam menemukan kadar faktor VIII yang lebih rendah, sedangkan kadar faktor IX yang rendah saat lahir dalam sampel darah tali pusat tidak menunjukkan adanya hemofilia B (Mehta, 2023).

Setelah masa prenatal, pemeriksaan laboratorium awal meliputi, tetapi tidak terbatas pada, hitung darah lengkap, waktu protrombin (PT), waktu tromboplastin parsial (PTT), dan waktu perdarahan (BT). Khususnya pada pasien yang tidak memiliki riwayat keluarga hemofilia, temuan seperti perdarahan berkepanjangan setelah sunat atau melahirkan atau setelah pengambilan darah dapat memicu pemeriksaan hemofilia. Pada hemofilia A dan B, PTT akan memanjang (gangguan jalur intrinsik), sedangkan PT dan BT akan normal. PTT dapat memanjang hingga 2 hingga 3 kali lipat dari kisaran normal yang tinggi. Setelah PTT diketahui memanjang, pemeriksaan tersebut harus diikuti dengan studi pencampuran. Dalam studi pencampuran, PTT harus kembali normal jika diduga terjadi defisiensi faktor. Setelah studi pencampuran, langkah selanjutnya adalah pemeriksaan faktor VIII dan IX. Hemofilia biasanya didiagnosis jika aktivitas faktor kurang dari 40% dari aktivitas faktor normal. Genotipe molekuler kemudian harus ditawarkan untuk memastikan diagnosis dan juga untuk membantu memprediksi tingkat keparahan penyakit (Peyvandi et al., 2016).

Selain itu, kini di sebagian besar rumah sakit, pengukuran inhibitor faktor VIII pada pasien hemofilia merupakan hal yang rutin dilakukan karena beberapa pasien mengembangkan antibodi terhadap faktor VIII, yang disebut "inhibitor," terutama setelah pengobatan dengan infus faktor VIII. Fakta ini penting karena infus faktor VIII yang berasal dari plasma atau rekombinan tidak akan efektif pada pasien yang memiliki antibodi terhadap faktor VIII. Inhibitor dapat diukur melalui uji inhibitor kuantitatif - uji Bethesda dan uji Nijmegen. Uji Bethesda asli dikembangkan untuk menstandarisasi pengukuran inhibitor dalam uji netralisasi faktor VIII, sedangkan dalam uji Nijmegen, yang merupakan modifikasi dari metode Bethesda asli, pH, dan konsentrasi protein dari campuran uji distandarisasi lebih lanjut. Variasi ini membuat campuran uji tidak mudah mengalami kerusakan artifaktual dan meningkatkan spesifisitas. International Society on Thrombosis and Haemostasis merekomendasikan uji ini (Duncan et al., 2013).

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 (Kemenkes, 2021).



Tabel 1. Alur Diagnosis dan tatalaksana kasus baru hemofilia

Sumber 1 : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Hemofilia, 2021

2.1.7 Tatalaksana

Menurut pedoman Federasi Hemofilia Dunia, profilaksis selanjutnya dikategorikan sebagai primer atau sekunder serta kontinyu dan intermiten. Perawatan sesuai kebutuhan (*on demand*) atau episodik diindikasikan pada saat perdarahan yang terbukti secara klinis. Profilaksis dikatakan berkelanjutan jika dimulai dengan tujuan pengobatan selama 52 minggu dalam setahun dan dicapai sedikitnya selama 45 minggu dalam tahun tersebut. Regimen profilaksis intermiten tidak melebihi 45 minggu dalam setahun. Profilaksis berkelanjutan dapat dibagi lagi menjadi (1) primer jika perawatan dimulai sebelum timbulnya penyakit sendi osteochondral, sebelum usia 3 tahun dan sebelum dua perdarahan sendi besar yang terbukti secara klinis, (2) sekunder jika perawatan dimulai setelah dua atau lebih perdarahan mayor pada sendi besar dan sebelum timbulnya penyakit sendi osteochondral dan (3) tersier jika perawatan dimulai setelah timbulnya penyakit sendi osteochondral yang terdokumentasi.

Regimen optimal masih harus ditentukan, tetapi dua protokol profilaksis yang saat ini digunakan adalah protokol Malmo dan protokol Utrecht. Praktik yang sering dilakukan adalah memulai perawatan profilaksis sekali atau dua kali per minggu dan meningkatkan frekuensinya hingga dosis profilaksis primer penuh tercapai, sebelum timbulnya perdarahan sendi atau perdarahan serius lainnya pada usia 12-18 bulan (Castaman & Linari, 2018)

Menurut Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Hemofilia prinsip tatalaksana pada Hemofilia adalah pemberian faktor pembekuan darah. Pemberian faktor pembekuan darah dilakukan secara *on demand* atau profilaksis. Menurut perspektif Asia Pasifik yang diusung oleh The Asia-Pacific Haemophilia Working Group (APHWG) tatalaksana hemofilia adalah menekankan perlunya edukasi bagi petugas kesehatan dan pemberdayaan individu dengan hemofilia, serta peningkatan kapasitas dalam diagnosis, yang mencakup evaluasi genetik dan penilaian morbiditas muskuloskeletal. Selain itu, APHWG juga menyoroti pentingnya penataan tata laksana yang efektif di wilayah Asia-Pasifik.

Di Indonesia, *replacement therapy* menggunakan konsentrat faktor VIII masih diberikan sesuai kebutuhan. Hal ini disebabkan oleh beberapa faktor: harga konsentrat faktor pembekuan yang sangat tinggi, distribusi faktor pembekuan yang belum merata di seluruh negeri, dan terbatasnya dukungan finansial dari pemerintah. Terapi secara *On demand* sering kali gagal memberikan perawatan optimal bagi anak-anak dengan hemofilia A berat. Idealnya, pengobatan harus diberikan dalam 2 jam setelah mulai terjadi pendarahan. Namun, jarak ke rumah sakit dan prosedur administrasi yang panjang sering kali menghambat pemberian konsentrat faktor VIII tepat waktu.

World Federation of Haemophilia (WFH) menganjurkan terapi profilaksis sebagai pilihan utama untuk penderita hemofilia A berat, dengan tingkat rekomendasi 1b. Tujuannya adalah mencegah pendarahan dan menjaga fungsi muskuloskeletal tetap normal semaksimal mungkin.

Terapi profilaksis ini dapat dimulai dalam dua kondisi:

1. Profilaksis primer: Diberikan setelah pendarahan sendi pertama kali terjadi dan sebelum ada kerusakan sendi, biasanya pada anak usia kurang dari 2 tahun.
2. Profilaksis sekunder: Diterapkan setelah penderita mengalami pendarahan sendi dua kali atau lebih, atau setelah muncul tanda-tanda kerusakan sendi (sinovitis kronik).

Berbagai studi yang dilakukan oleh para ahli telah menunjukkan keunggulan terapi profilaksis dibandingkan dengan terapi *on demand* atau 'sesuai kebutuhan'. Temuan ini memperkuat rekomendasi WFH untuk menggunakan terapi profilaksis sebagai strategi pengobatan utama bagi penderita hemofilia A berat. (PNPK tatalaksana Hemofilia, 2021).

2.1.8 Komplikasi

Komplikasi utama terapi pada pasien hemofilia adalah pembentukan inhibitor. Inhibitor adalah alloantibodi (IgG) yang diarahkan terhadap faktor VIII dan IX yang menetralkan aksinya. Ini adalah komplikasi hemofilia yang paling parah terkait pengobatan. Kehadiran inhibitor harus dicurigai jika perdarahan gagal berhenti setelah infus faktor pembekuan pada pasien yang responsif di masa lalu. Inhibitor membuat waktu paruh konsentrat faktor yang diinfus menjadi lebih pendek dan dengan demikian menurunkan efisiensinya. Inhibitor lebih sering terjadi pada hemofilia A daripada hemofilia B, serta pada hemofilia berat dengan insidensi 20% hingga 30% dibandingkan dengan hemofilia ringan dengan insidensi 5% hingga 10%. Usia rata-rata pembentukan 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 lokasi mukokutan. Konfirmasi keberadaan inhibitor dilakukan melalui uji Bethesda yang dimodifikasi Nijmegen (Duncan et al., 2013).

Komplikasi kritis lain dari hemofilia adalah artropati hemofilik akibat perdarahan muskuloskeletal berulang. Sekitar 90% pasien dengan hemofilia berat yang mengalami perdarahan muskuloskeletal berulang akhirnya mengalami perubahan degeneratif kronis pada sendi-sendi utama seperti pergelangan kaki, lutut, dan siku pada 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 menjalani pengobatan profilaksis. Penatalaksanaan perdarahan sendi telah dibahas secara ekstensif di bagian pengobatan (Mehta, 2023).

Pseudotumor adalah kondisi yang mengancam jiwa dan anggota tubuh akibat perdarahan jaringan lunak yang tidak ditangani dengan baik, biasanya pada otot yang berdekatan dengan tulang. Kondisi ini paling sering terlihat pada tulang panjang atau panggul. Jika tidak ditangani tepat waktu dan memadai, pseudotumor dapat membesar dengan cepat dan menyebabkan gangguan neurovaskular akibat tekanan pada struktur yang berdekatan. Kondisi ini juga dapat menyebabkan fraktur patologis dan menciptakan fistula melalui kulit. Pemeriksaan klinis dan studi pencitraan sangat penting dalam diagnosis (Zhai et al., 2005).

Fraktur dapat terjadi pada pasien dengan artropati hemofilik. Penanganan fraktur segera adalah penggantian dengan konsentrat faktor untuk meningkatkan kadarnya hingga hampir 50% dan mempertahankannya pada kadar tersebut setidaknya selama 3 hingga 5 hari. Penanganan bedah bergantung pada lokasi dan tingkat keparahan fraktur, dan bidai atau fiksator eksternal mungkin diperlukan. Imobilisasi selama durasi yang diperlukan dengan inisiasi awal terapi fisik sangat penting (Huang et al., 2015).

2.1.9 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 (Darman, 2023).

Harapan hidup orang-orang yang menderita hemofilia berat pada tahun 1950-an dan 1960-an sebelum ditemukannya konsentrat faktor hanya 11 tahun. Kebanyakan orang yang menderita hemofilia berat meninggal pada masa kanak-kanak atau remaja akibat pendarahan intrakranial atau pendarahan di dalam organ vital. Pada tahun 1964, Judith Pool menemukan fraksi kriopresipitat dari plasma, yang mengandung konsentrat faktor VIII dalam jumlah besar, yang secara signifikan meningkatkan pengobatan hemofilia. Sebelumnya, pasien hemofilia hanya dapat diobati dengan darah lengkap atau plasma segar, yang tidak mengandung cukup protein faktor VIII atau IX. Pada tahun 1970-an, konsentrat plasma beku-kering dari faktor koagulasi mulai tersedia, dan ini meningkatkan pengobatan secara signifikan (Franchini & Mannuchi, 2012).

Profilaksis primer dimulai di Swedia sebelum diadopsi oleh negara-negara lain, yang akhirnya mencegah episode pendarahan hebat dan komplikasi artropati. Pada tahun 1977, para peneliti menemukan desmopresin. Dengan itu, pasien bisa mendapatkan pilihan pengobatan yang lebih baik, lebih aman, dan relatif murah, dan risiko infeksi yang ditularkan melalui darah dari penggunaan berulang produk yang berasal dari plasma pun diminimalkan. Setelah pasien dengan hemofilia berat terinfeksi HIV dan hepatitis C dari faktor koagulasi yang terkontaminasi pada tahun 1980-an, metode untuk menyaring dan menonaktifkan virus dalam darah dikembangkan, dan ini meningkatkan keamanan produk yang berasal dari plasma secara signifikan. Akhirnya, kemajuan teknologi DNA memungkinkan produksi industri faktor VIII dan IX rekombinan (Franchini & Mannuchi, 2012).

Ketersediaan terapi pengganti yang luas untuk mencegah dan mengobati perdarahan aktif, kemajuan dalam teknik inaktivasi virus, pengelolaan infeksi yang ditularkan melalui darah melalui pengawasan, dan ketersediaan pilihan pengobatan yang lebih baru untuk hepatitis C dan pengobatan HIV telah meningkatkan gaya hidup pasien hemofilia secara signifikan. Saat ini, harapan hidup pasien hampir sama dengan populasi umum di negara-negara maju, asalkan pasien tersebut merespons pengobatan dengan

baik dan tidak memiliki kondisi kesehatan lain. Namun, di negara-negara berkembang, di mana akses layanan kesehatan dan sumber daya pengobatan terbatas, angka kematian tetap hampir dua kali lipat dari populasi umum (Mehta, 2023).