

**SKRIPSI**

**2023**

**Profil Hematologi dan Hemostasis pada Pasien Hemofilia di Rumah Sakit**

**Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2023**



**Dhinda Sausan Fairuz Qonsa**

**C011201015**

**PEMBIMBING**

**Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD., K-HOM**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2023**

**PROFIL HEMATOLOGI DAN HEMOSTASIS PADA PASIEN HEMOFILIA DI  
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN**

**2023**

**SKRIPSI**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin**

**Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**Dhinda Sausan Fairuz Qonsa**

**C011201015**

**Pembimbing:**

**Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD., K-HOM.**

**NIP: 19660916 9903 2 001**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**TAHUN 2023**

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar hasil di bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

**“PROFIL HEMATOLOGI DAN HEMOSTASIS PADA PASIEN HEMOFILIA  
DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO  
TAHUN 2023”**

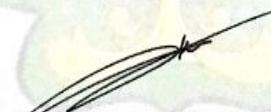
Hari/tanggal : Rabu, 20 Desember 2023

Waktu : 07.00 WITA - selesai

Tempat : *Zoom meeting*

Makassar, 21 Desember 2023

Pembimbing

  
Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD., K-HOM.  
NIP. 19660916 9903 2 001

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Dhinda Sausan Fairuz Qonsa

NIM : C011201015

Fakultas / Program Studi: Kedokteran / Pendidikan Dokter Umum

Judul Skripsi : Profil Hematologi Dan Hemostasis pada Pasien Hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2023

**Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD., K-HOM.

Penguji 1 : Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD., K.GH., Sp.GK., FINASIM.

Penguji 2 : Dr. dr. Femi Syahriani, Sp.PD., K-R.

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 21 Desember 2023

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“PROFIL HEMATOLOGI DAN HEMOSTASIS PADA PASIEN HEMOFILIA  
DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO  
TAHUN 2023”

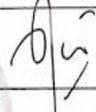
Disusun dan Diajukan Oleh

Dhinda Sausan Fairuz Qonsa

C011201015

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD., K-HOM..	Pembimbing	
2	Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD., K.GH., Sp.GK., FINASIM.	Penguji 1	
3	Dr. dr. Femi Syahrani, Sp.PD., K-R.	Penguji 2	

Mengetahui

Wakil Dekan  
Bidang Akademik dan Kemahasiswaan  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Agussalim Bukhri, M.Clin.Med., Ph.D., Sp.GK(K)  
NIP. 19700824999931001



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

**BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK**

**Judul Skripsi :**

**“PROFIL HEMATOLOGI DAN HEMOSTASIS PADA PASIEN HEMOFILIA  
DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO  
TAHUN 2023”**

**Makassar, 21 Desember 2023**

**Pembimbing**

**Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD., K-HOM.**  
**NIP. 19660916 9903 2 001**

## HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi telah direferensikan sesuai dengan ketentuan akademik.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 21 Desember 2023

Penulis



Dhinda Sausan Fairuz Qonsa

NIM C011201015

## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini guna memenuhi salah satu persyaratan dalam mencapai Gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada Baginda Rasulullah Muhammad SAW. Beliau yang telah mengantarkan umat manusia dari gelapnya zaman kebodohan menuju zaman yang penuh dengan kenikmatan ilmu yang terang-benderang.

Penulis menyadari bahwa keberhasilan penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak baik langsung maupun tidak langsung. Dalam kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terimakasih kepada:

1. Allah SWT Yang Maha Kuasa, yang telah memberi kuasanya untuk memberikan segala kesempatan kepada penulis untuk melakukan kegiatan sehari-hari dan memberikan kesempatan penulis menyelesaikan skripsi ini.
2. Untuk keluarga penulis terkhusus kedua orang tua, ayahanda Brigjen TNI (Purn) Toto Jumariono, S.S., M.I.Kom dan ibunda Andi Nurdiana yang sudah menjadi orang tua terbaik bagi penulis juga kepada saudara penulis, Dimas dan Ditta yang senantiasa memberikan dukungan, dorongan, serta motivasi kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
3. Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD., K-HOM. sebagai penasihat akademik dan dosen pembimbing atas bimbingan, pengarahan, saran, waktu serta dukungan kepada penulis selama penyusunan skripsi.

4. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD., K.GH., Sp.GK., FINASIM dan Dr. dr. Femi Syahriani, Sp.PD., K-R selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan saran demi perbaikan skripsi penulis.
5. Teman-teman AST20GLIA, Angkatan 2020 PDU yang telah menemani dan membantu penulis dalam dukungan moral hingga menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman-teman Keluarga Diamond; Cica, Cima, Ateng, Dita, Vina, Pey, Agra, Hafidh, dan Tristan yang selalu memberikan dorongan dan motivasi dalam kehidupan preklinik penulis.
7. Teman-teman Dummie LMAO; Mira, Sekar, Siti, Mine, Neyra, dan Bunga yang sudah terus mendampingi, menghibur dan menjadi pendengar setia keluh kesah penulis selama penulisan skripsi.
8. Teman-teman KKN; Salsa, Tami, Tsana, Ainun, Umay, Zhaula, Ana, Wulan, Tris, Roy, dan Rafi yang senantiasa memberikan hiburan, keceriaan, dan kebahagiaan kepada penulis selama KKN dan ditengah penulisan skripsi ini.
9. Teman-teman CSL dan PBL; Rafi, Latif, Dea, Alwis, Sakinah, Nimol, Sandi, Meissy, Ayi, Afif, Asyu, Jundi, dan Inna yang sudah mendukung dalam hal akademik maupun dalam penulisan skripsi ini.
10. Dini, Nindi, Aul, Filia, Nanda, Chicy, Ocha, Vina, Najmu, Cila, dan Dina yang selalu membantu penulis baik hal akademik maupun pengurusan dan penulisan skripsi ini.

11. Anaz dan Raka yang senantiasa mendengar cerita, memberikan keceriaan dan kebahagiaan kepada penulis, khususnya pada saat penulisan skripsi ini.
12. Seluruh keluarga besar yang tiada henti mendoakan dan memberi semangat kepada penulis dalam proses penyelesaian skripsi ini.
13. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan Rahmat dan anugerah-Nya. Penulis menyadari bahwa tidak ada yang sempurna, untuk itu kritik dan saran dari berbagai pihak atas kekurangan dalam penyusunan skripsi ini sangat dibutuhkan. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat, baik bagi penulis maupun bagi pihak lain.

Makassar, 21 Desember 2023

Penulis

Dhinda Sausan Fairuz Qonsa

C011201015

**SKRIPSI**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**Desember 2020**  
**Dhinda Sausan Fairuz Qonsa, C011201015**  
**Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD., K-HOM**  
**Profil Hematologi dan Hemostasis pada Pasien Hemofilia**  
**di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo**  
**Tahun 2023**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Hemofilia merupakan gangguan pembekuan darah hereditas terbanyak di dunia saat ini. Kelainan perdarahan bawaan di mana darah tidak dapat membeku dengan baik ini menyebabkan perdarahan yang lebih lama dari biasanya. Pada beberapa orang, hal ini dapat menyebabkan perdarahan spontan serta perdarahan setelah cedera atau pembedahan pada persendian, otot, atau bagian tubuh lainnya yang dapat menyebabkan masalah mobilitas perkembangan dan permanen. Pemeriksaan penunjang yang diperlukan dapat berupa pemeriksaan aPTT dan kadar faktor pembekuan (faktor VIII dan IX) selaku gold standard, profil pembekuan, dan dibantu dengan pemeriksaan darah lengkap. Pemeriksaan ini cukup penting kontribusinya terhadap diagnosis, monitoring, dan evaluasi penyakit hemofilia. Oleh karena itu dilakukanlah penelitian tentang Profil Hematologi dan Hemostasis pada Pasien Hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2023.

**Metode:** Penelitian ini dilakukan dengan metode deskriptif korelasional menggunakan data rekam medik penderita Hemofilia dengan teknik pengambilan sampel berupa total sampling.

**Hasil:** Dari total 28 pasien hemofilia yang tercatat di rekam medik pasien hemofilia di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2023, diketahui pada hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan bahwa pasien hemofilia A lebih banyak ditemukan dan rata-rata pasien hemofilia berada pada tingkat keparahan derajat sedang. Hasil pemeriksaan leukosit dan trombosit cenderung normal, hemoglobin cenderung menurun, dan aPTT memanjang pada seluruh pasien.

**Kesimpulan:** Pemeriksaan laboratorium hematologi rutin, aPTT, beserta kadar faktor pembekuan merupakan pemeriksaan laboratorium utama yang dilakukan pada setiap pasien hemofilia Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2023 dengan hasil pemeriksaan yang tergolong normal pada hematologi rutin, pemanjangan pada aPTT, serta kekurangan kadar faktor pembekuan.

**Kata kunci:** pembekuan, laboratorium, profil, hemofilia

**THESIS**  
**MEDICAL FACULTY**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**December 2020**  
**Dhinda Sausan Fairuz Qonsa, C011201015**  
**Dr. dr. Tutik Harjjanti, Sp.PD., K-HOM**  
**Clinical Profile of Hematology and Hemostasis Among Hemophilia**  
**Patients in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital**  
**2023**

**ABSTRACT**

**Background:** Hemophilia is the most common hereditary blood clotting disorder in the world today. This congenital bleeding disorder in which blood cannot clot properly causes bleeding that lasts longer than usual. In some people, this can cause spontaneous bleeding as well as bleeding after injury or surgery to joints, muscles, or other parts of the body which can cause developmental and permanent mobility problems. The necessary supporting examinations can include aPTT examination and clotting factor levels (factors VIII and IX) as the gold standard, clotting profile, and assisted by a complete blood count. This examination has quite an important contribution to the diagnosis, monitoring and evaluation of hemophilia. Therefore, research was conducted on Hematology and Hemostasis Profiles in Hemophilia Patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital in 2023.

**Method:** This is a descriptive correlational study using medical records of hemophilia patients, applying total sampling method in practice.

**Results:** : Of the total of 28 hemophilia cases found in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital records of 2023, the laboratory examination results showed that more hemophilia A patients were found and that on average hemophilia patients were at a moderate level of severity. The results of leukocyte and platelet examination tended to be normal, hemoglobin tended to decrease, and aPTT was prolonged in all patients.

**Conclusion:** Routine hematology laboratory examination, aPTT, along with clotting factor levels are the main laboratory examinations carried out on every hemophilia patient at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital in 2023 with examination results that were classified as normal on routine hematology, prolongation of the aPTT, and lack of clotting factor levels.

**Keyword:** coagulation, laboratorium, profile, hemophilia

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PERSETUJUAN .....</b>	<b>v</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME .....</b>	<b>vi</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xiv</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1 Hemofilia .....	5
2.2 Hematologi.....	13
<b>BAB 3 KERANGKA TEORI.....</b>	<b>22</b>
3.1 Kerangka Teori Penelitian.....	22
3.2 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	23
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN.....</b>	<b>25</b>
4.1 Jenis Penelitian.....	25
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	25
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	25

4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	26
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian .....	26
4.6 Manajemen Penelitian.....	27
4.7 Etika Penelitian .....	28
4.8 Alur Pelaksanaan Penelitian.....	29
4.9 Rencana Anggaran Penelitian .....	30
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>31</b>
<b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>	<b>36</b>
6.1 Distribusi Pasien Hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2023 berdasarkan Hasil Pemeriksaan Faktor Koagulasi.....	36
6.2 Distribusi Pasien Hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2023 berdasarkan Hasil Pemeriksaan Leukosit .....	36
6.3 Distribusi Pasien Hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2023 berdasarkan Hasil Pemeriksaan Trombosit.....	37
6.4 Distribusi Pasien Hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2023 berdasarkan Hasil Pemeriksaan Hemoglobin .....	38
6.5 Distribusi Pasien Hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2023 berdasarkan Hasil Pemeriksaan aPTT .....	38
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>40</b>
7.1 Kesimpulan .....	40
7.2 Saran.....	41
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>42</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>47</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 4.1</b> Rencana Anggaran Penelitian .....	30
<b>Tabel 5.1</b> Distribusi Pasien Hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2023 berdasarkan Hasil Pemeriksaan Faktor Koagulasi .....	31
<b>Tabel 5.2</b> Distribusi Pasien Hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2023 berdasarkan Hasil Pemeriksaan Leukosit .....	32
<b>Tabel 5.3</b> Distribusi Pasien Hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2023 berdasarkan Hasil Pemeriksaan Trombosit .....	33
<b>Tabel 5.4</b> Distribusi Pasien Hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2023 berdasarkan Hasil Pemeriksaan Hemoglobin .....	34
<b>Tabel 5.5</b> Distribusi Pasien Hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2023 berdasarkan Hasil Pemeriksaan aPTT .....	35

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hemofilia merupakan kelainan perdarahan bawaan di mana darah tidak dapat membeku dengan baik sehingga dapat mengeluarkan darah lebih lama dari biasanya. Pada beberapa orang, hal ini dapat menyebabkan perdarahan spontan serta perdarahan setelah cedera atau pembedahan pada persendian, otot, atau bagian tubuh lainnya yang dapat menyebabkan masalah mobilitas perkembangan dan permanen (Konkle, et. al, 2022; Alshaikhli, et. al, 2023). Darah mengandung banyak protein yang disebut faktor pembekuan yang dapat membantu menghentikan pendarahan. Orang dengan hemofilia memiliki kadar faktor VIII atau faktor IX yang rendah. Tingkat keparahan hemofilia yang dimiliki seseorang ditentukan oleh jumlah faktor ini dalam darah. Semakin rendah jumlah faktornya, semakin besar kemungkinan terjadinya perdarahan yang dapat menyebabkan masalah kesehatan yang serius (CDC, 2022; Kemenkes RI, 2022).

Hemofilia merupakan gangguan pembekuan darah herediter terbanyak di dunia saat ini. Menurut *World Federation of Hemophilia* (WFH), insiden hemofilia A adalah 1:5.000–10.000 kelahiran bayi lelaki dan merupakan 85-90% dari seluruh kasus hemofilia, sedangkan sisanya adalah hemofilia B. Diperkirakan terdapat sekitar 400.000 pasien hemofilia di seluruh dunia (WFH, 2020). Di Indonesia sendiri, berdasarkan data Profil Kesehatan 2021, pasien hemofilia tercatat sebanyak 98.225 kasus yang terdaftar dalam program

Jaminan Kesehatan Nasional yang telah mencakup 87% penduduk Indonesia (Kemenkes RI, 2022). Insidennya 1 di antara 10.000 penduduk untuk hemofilia A dan 1 di antara 50.000 untuk hemofilia B (HMHI, 2023).

Diagnosis dari hemofilia dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang yang digunakan dapat berupa pemeriksaan aPTT dan kadar faktor pembekuan (faktor VIII dan IX) selaku gold standard, profil pembekuan, dan dibantu dengan pemeriksaan darah lengkap. Berdasarkan hasil pemeriksaan inilah dapat ditegakkan diagnosis pasien. Telah dijelaskan pula bahwa kejadian hemofilia dipengaruhi oleh rendahnya faktor pembekuan dalam darah. Selain itu, pemeriksaan ini juga diperlukan untuk melihat perkembangan terhadap terapi yang diberikan (Kepmenkes RI, 2021).

Di sisi lain, salah satu hal yang dikhawatirkan terjadi pada pasien hemofilia adalah komplikasi akibat perdarahannya. Disebutkan pula bahwa risiko kematian pada pasien hemofilia lebih tinggi 16,7 kali dibandingkan normal. Pasien hemofilia dewasa memiliki komplikasi yang lebih banyak terkait penuaan, seperti penyakit kardiovaskular, gagal ginjal, gangguan neurologis, artropati sebagai komorbid utama yang berkorelasi dengan terjadinya osteoporosis, dan perdarahan intrakranial yang menjadi penyebab utama kematian pada pasien hemofilia (Kepmenkes RI, 2021). Karena penyakit ini diturunkan secara genetik, penanganannya pun hanya untuk mencegah terjadinya perdarahan dan terapi yang harus dilakukan secara berkala. Selain itu, setelah diberi terapi berkala terus-menerus, dikhawatirkan pula terjadi pembentukan inhibitor terhadap faktor VIII atau faktor IX yang

dapat memengaruhi perkembangan terapi pada pasien hemofilia (Kepmenkes RI, 2021; Nindya, et. al, 2022).

Jika ditinjau lebih lanjut, faktor-faktor di atas menunjukkan kaitan erat dan bahwa pemeriksaan hematologi sebagai pemeriksaan penunjang yang dilakukan pada pasien hemofilia cukup penting kontribusinya terhadap diagnosis, monitoring, dan evaluasi penyakit hemofilia. Berangkat dari masalah tersebut, maka penulis tertarik untuk meneliti profil hematologi dan hemostasis pada pasien hemofilia di rumah sakit umum pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang ada, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah: “Bagaimana profil hematologi dan hemostasis pada pasien hemofilia di rumah sakit umum pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo?”

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Penelitian Umum**

Adapun tujuan umumnya untuk mengetahui profil hematologi dan hemostasis pada pasien hemofilia di rumah sakit umum pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.

#### **1.3.2 Tujuan Penelitian Khusus**

Adapun tujuan khususnya yaitu:

1. Untuk mengidentifikasi profil leukosit pasien hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
2. Untuk mengidentifikasi profil trombosit pasien hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
3. Untuk mengidentifikasi profil hemoglobin pasien hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo
4. Untuk mengidentifikasi profil aPTT pasien hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
5. Untuk mengidentifikasi profil faktor koagulasi VIII pasien hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.
6. Untuk mengidentifikasi profil faktor koagulasi IX pasien hemofilia di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Adapun manfaat akademis penelitian ini yaitu:

1. Dapat memberikan informasi ilmiah tentang hemofilia dan menjadi sarana tambahan untuk meningkatkan wawasan serta pengetahuan mengenai profil hematologi pasien hemofilia.
2. Sebagai landasan teori maupun bahan pembelajaran untuk penelitian yang sejenis terkait penyakit hemofilia dan profil hematologinya.
3. Dapat digunakan sebagai bahan informasi tambahan mengenai gambaran pemeriksaan penunjang untuk keperluan statistik sebagai pertimbangan bagi instansi yang berwenang dalam mengambil dan memutuskan kebijakan-kebijakan mengenai kesehatan terkait penyakit hemofilia.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Hemofilia**

##### **2.1.1 Definisi**

Hemofilia merupakan kelainan perdarahan bawaan di mana darah tidak membeku dengan baik. Hal ini dapat menyebabkan perdarahan yang lebih lama setelah cedera atau pembedahan. Darah mengandung banyak protein yang disebut faktor pembekuan yang dapat membantu menghentikan pendarahan. Orang dengan hemofilia memiliki kadar faktor VIII atau faktor IX yang rendah (Konkle, et. al, 2022; Alshaikhli, et. al, 2023).

Tingkat keparahan hemofilia yang dimiliki seseorang ditentukan oleh jumlah faktor ini dalam darah. Semakin rendah jumlah faktornya, semakin besar kemungkinan terjadinya perdarahan yang dapat menyebabkan masalah kesehatan yang serius (CDC, 2022). Pada pasiennya, proses pembekuan darah tidak berjalan dengan baik, sehingga dapat mengeluarkan darah lebih lama dari biasanya, dan beberapa orang mungkin mengalami pendarahan spontan pada persendian, otot, atau bagian tubuh lainnya yang dapat menyebabkan masalah mobilitas perkembangan dan permanen. (WFH, 2020; Mehta, et. al, 2022)

Hemofilia dianggap sebagai penyakit langka dan merupakan gangguan pembekuan darah herediter yang diturunkan secara x-linked recessive. Hemofilia bukan penyakit menular, tetapi terjadi karena rusaknya gen pengatur produksi faktor pembekuan darah. Penyakit ini 70% diturunkan secara genetik dan 30% lainnya terjadi akibat mutasi genetik secara spontan (Letterio, et. al, 2020). Terjadinya mutasi atau perubahan pada salah satu gen yang memberikan instruksi untuk membuat protein faktor pembekuan yang dibutuhkan untuk membentuk bekuan darah dan menyebabkan protein pembekuan tidak bekerja dengan baik atau menghilang sama sekali. Gen-gen ini terletak pada kromosom X. Laki-laki memiliki satu kromosom X dan satu Y (XY) dan perempuan memiliki dua kromosom X (XX). Laki-laki mewarisi kromosom X dari ibu mereka dan kromosom Y dari ayah mereka. Wanita mewarisi satu kromosom X dari setiap orang tua. Sehingga laki-laki lebih beresiko untuk mewarisi gen penyakit ini (Hoffbrand, et. al, 2019; Mitchell, et. al, 2023).

### 2.1.2 Klasifikasi

Berdasarkan kelainan genetiknya, terdapat 2 jenis hemofilia yaitu hemofilia A dan hemofilia B. Hemofilia A terjadi akibat mutasi gen faktor VIII dan menyebabkan defisiensi faktor pembekuan VIII yang dibutuhkan dalam pembentukan fibrin. Sedangkan hemofilia B merupakan suatu kondisi kekurangan faktor pembekuan IX yang juga dibutuhkan dalam proses pembentukan fibrin. Terlepas dari perbedaan tersebut, hasilnya sama untuk pasien hemofilia A dan B dimana mereka berdarah lebih lama dari biasanya (Kemenkes RI, 2022).

Hemofilia A disebabkan oleh defisiensi faktor koagulasi VIII melalui mutasi gen FAKTOR VIII yang terletak pada kromosom X atau melalui pengembangan autoantibodi terhadap faktor tersebut. Sedangkan hemofilia B disebabkan oleh defisiensi faktor koagulasi IX akibat variasi patogen gen faktor IX pada kromosom X (Castellon, 2023). Dapat dikategorikan sebagai parah, sedang, atau ringan dengan pengukuran aktivitas faktor pembekuan dalam darah. Bentuk yang parah ditandai dengan perdarahan abnormal pada masa bayi dan anak-anak; perdarahan dapat berlangsung lama dan sulit dihentikan, dan dapat dimulai kembali setelah kontrol awal; perdarahan spontan ke dalam sendi dan otot dalam dapat mengancam jiwa (Mitchell, et. al, 2023).

Tingkat keparahan dapat hemofilia diklasifikasikan berdasarkan faktor VIII atau faktor IX. Satu unit dari setiap faktor didefinisikan sebagai jumlah yang ditemukan dalam 1mL plasma normal. Hemofilia berat

ditandai dengan kadar faktor kurang dari 1% (Marcdante, et. al, 2023; Paola, et. al, 2015). Pada hemofilia sedang, kadar faktor pembekuan antara 1-5%, dan pada hemofilia ringan, kadar faktor VIII atau IX lebih besar dari 5% (Marcdante, et. al, 2023; Paola, et. al, 2015).

Klasifikasi ini memberikan panduan kasar untuk tingkat kejadian episode perdarahan yang diharapkan pasien. Meskipun korelasinya tidak sempurna, fenotip klinis biasanya sesuai dengan tingkat faktor (Paola, et. al, 2015). Pasien dengan hemofilia berat sering mengalami episode perdarahan setelah trauma minimal, dengan anak-anak mengalami perdarahan otot dan sendi yang tidak beralasan antara satu sampai 2 minggu sekali. Pasien dengan hemofilia sedang akan mengalami perdarahan setelah cedera ringan sampai sedang dan mengalami perdarahan sendi atau otot sebulan sekali. Sedangkan hemofilia ringan jarang terjadi perdarahan spontan, bahkan dapat tidak terdiagnosis selama bertahun-tahun. Pasien ini mungkin mengalami perdarahan yang sulit berhenti ketika mengalami trauma yang signifikan atau pada saat pembedahan operasi (Castellon, 2023; Marcdante, et. al, 2023).

### **2.1.3 Faktor Resiko**

Semua pasien dengan hemofilia bawaan memiliki kondisi tersebut sejak lahir, namun mereka dapat hadir pada waktu yang berbeda tergantung pada tingkat keparahan. Pasien dengan penyakit parah hadir dalam 2 tahun pertama kehidupan. Mereka dengan hemofilia sedang biasanya didiagnosis pada usia sekolah (CDC, 2022). Penyakit ringan mungkin tidak dikenali

sampai remaja atau dewasa. Penyakit yang didapat biasanya terjadi pada orang dewasa yang lebih tua, tetapi dapat terlihat pada orang yang lebih muda dengan kondisi pemicu tertentu misalnya kehamilan atau penyakit autoimun (WFH, 2020).

Pada hemofilia B, meskipun variasi genetik sudah ada sejak lahir, penyakit ringan atau sedang mungkin tidak dikenali hingga pertengahan hingga akhir masa kanak-kanak atau remaja. Penyakit parah terjadi hampir secara eksklusif pada laki-laki; sekitar 30% wanita karier mungkin mengalami perdarahan ringan namun signifikan secara klinis (Marcdante, et. al, 2023; Scott, et. al, 2023)

#### **2.1.4 Patomekanisme**

Hemofilia disebabkan oleh mutasi atau perubahan, pada salah satu gen yang memberikan instruksi untuk membuat protein faktor pembekuan yang dibutuhkan untuk membentuk bekuan darah. Mutasi ini dapat menyebabkan tubuh memproduksi terlalu sedikit faktor VIII atau IX yang mencegah protein pembekuan bekerja dengan baik atau hilang sama sekali (WFH, 2020). Perubahan dalam salinan gen pembuat faktor VIII atau faktor IX ini disebut alel hemofilia. Kromosom X mengandung banyak gen yang tidak ada pada kromosom Y dan tidak ada gen untuk faktor pembekuan pada kromosom Y. Ini berarti laki-laki hanya memiliki satu alel untuk faktor VIII dan satu alel untuk faktor IX. Dengan demikian,

laki-laki dapat memiliki penyakit seperti hemofilia jika mereka mewarisi kromosom X yang memiliki mutasi pada gen faktor VIII atau faktor IX (Hoffbrand, et. al, 2019; Mitchell, et. al, 2023).

Jika seorang ibu adalah carrier untuk hemofilia dan ayah tidak menderita hemofilia, setiap anak laki-laki memiliki peluang 50 persen untuk mendapatkan alel hemofilia ibunya dan menderita hemofilia. Setiap anak perempuan memiliki peluang 50 persen untuk mendapatkan alel hemofilia ibunya dan menjadi carrier (CDC, 2022; Sarode, et. al, 2022). Jika seorang ayah yang menderita hemofilia, maka ia akan mewariskan satu-satunya kromosom X miliknya kepada semua anak perempuannya. Sehingga mereka akan selalu mendapatkan alel hemofilia dan menjadi carrier. Seorang ayah mewariskan kromosom Y-nya kepada anak laki-lakinya, dan dia tidak dapat mewariskan alel hemofilia kepada mereka. Tanpa alel hemofilia, anak laki-laki tidak akan menderita hemofilia dan tidak dapat diturunkan kepada anak-anaknya. Jika sang ibu tidak memiliki alel hemofilia, ada kemungkinan bahwa anak laki-lakinya tidak menderita hemofilia dan anak perempuannya akan menjadi carrier (Mitchell, et. al, 2023).

Faktor VIII dan IX dalam jalur koagulasi sangat penting untuk pembentukan trombin normal. Jalur utama aktivasi faktor X oleh faktor jaringan dan faktor VII adalah melalui aktivasi faktor IX. Kompleks faktor IX teraktivasi dengan faktor VIIIa, kalsium, dan fosfatidilserin pada membran untuk menghasilkan faktor Xa, yang kemudian berpartisipasi dalam pembentukan kompleks protrombinase (Ferri, 2017; Carcao, et. al,

2017). Dengan demikian, secara fisiologis, jalur faktor jaringan aktivasi faktor X membutuhkan faktor VIII dan faktor IX untuk pembentukan trombin normal, dan tidak adanya salah satu protein sangat mengganggu kemampuan untuk menghasilkan trombin dan fibrin (Kumar, et. al, 2023; Paola, et. al, 2015).

Setelah terjadi cedera, respon hemostatis awal adalah pembentukan sumbat trombosit, lalu pembentukan fibrin berikutnya sangat penting untuk mencegah aliran darah yang terus menerus. Karena defisiensi faktor pembekuan pada hemofilia A atau hemofilia B, fase koagulasi terganggu, dan pembentukan bekuan akan tertunda dan tidak kuat. Dengan demikian pasien hemofilia tidak mengalami penghentian perdarahan lebih cepat, namun sebaliknya, terjadi keterlambatan pembentukan gumpalan yang abnormal (Mehta, et. al, 2022; Paola, et. al, 2015). Trombin sangat penting untuk agregasi platelet, pembentukan fibrin, retraksi bekuan. Karena pembentukan trombin pada hemofilia sangat tertunda, perdarahan dapat terjadi bahkan oleh trauma minimal atau tidak diketahui (Mehta, et. al, 2022).

### **2.1.5 Diagnosis**

Diagnosis dapat dipertimbangkan dengan meliputi riwayat penyakit keluarga positif, riwayat pribadi perdarahan abnormal, riwayat perdarahan pada anggota keluarga dekat, dan temuan tak terduga dari tes koagulasi abnormal. Apabila dalam anamnesis dan temuan pemeriksaan fisik menunjukkan gangguan perdarahan, dapat dikonfirmasi lanjut dengan

pemeriksaan darah lengkap, waktu protrombin, dan waktu tromboplastin parsial teraktivasi (Castellon, 2023). Jika waktu tromboplastin parsial teraktivasi awal memanjang, tes pencampuran harus dilakukan, di mana plasma normal dicampur dalam rasio 1:1 dengan plasma pasien untuk menentukan apakah koagulasi menjadi normal. Waktu tromboplastin parsial teraktivasi diuji segera dan lagi setelah masa inkubasi 1 sampai 2 jam pada suhu 37°C. Koreksi segera dari hasil tes koagulasi menunjukkan defisiensi faktor yang telah digantikan oleh plasma normal. Kegagalan waktu tromboplastin parsial teraktivasi untuk mengoreksi setelah inkubasi menunjukkan adanya autoantibodi dan kemungkinan hemofilia yang didapat (Castellon, 2023; Kepmenkes RI, 2021)

Untuk pasien yang diduga hemofilia didapat berdasarkan anamnesis dan hasil laboratorium. Tes genetik dilakukan untuk mengidentifikasi mutasi yang terjadi pada individu tanpa riwayat keluarga. Pengujian genetik dapat berguna dalam memberikan informasi klinis yang berguna mengenai prognosis serta skrining bagi anggota keluarga yang terkena. Dalam kasus yang ringan, analisis genetik lebih jarang dilakukan, karena implikasi prognostik kurang relevan. Pencitraan tidak memiliki peran dalam diagnosis hemofilia, tetapi mungkin diperlukan dalam mengevaluasi ketika terjadi perdarahan (Kepmenkes RI, 2021).

Aktivitas faktor VIII dan faktor IX dapat diukur dengan uji satu tahap berdasarkan PTT, uji dua tahap, atau metode kromogenik. Hasilnya sebanding saat menguji plasma pasien, kecuali untuk sejumlah kecil pasien hemofilia A ringan yang mungkin memberikan nilai lebih tinggi

atau lebih rendah dengan uji dua tahap dan kromogenik dibandingkan dengan uji satu tahap dan mereka yang diobati dengan pengobatan hemofilia tertentu (Miller, 2019).

### **2.1.6 Komplikasi**

Keterbatasan gerak sendi dan atrofi otot berat adalah komplikasi utama pasien dengan artropati kronik akibat hemofilia. Ketika terjadi perdarahan pada rongga sendi, lalu tidak mendapatkan tata laksana yang optimal akan menyebabkan terjadinya perdarahan berulang pada sendi yang terkena dan menimbulkan kerusakan sendi atau artropati yang ditandai dengan deformitas sendi, atrofi otot, dan kontraktur. Jika sudah terjadi, rehabilitasi harus dilakukan setiap hari, sesuai toleransi pasien (Kepmenkes RI, 2021).

Komplikasi yang sering terjadi juga pada pasien hemofilia adalah lesi saraf atau neuropati. Pasien yang memiliki inhibitor faktor VIII secara signifikan lebih kecil kemungkinannya untuk memulihkan fungsi motorik atau sensorik penuh dibandingkan pasien yang tidak memiliki inhibitor dan waktu untuk pemulihan motorik penuh pada pasien ini secara signifikan lebih lama (Kepmenkes RI, 2021).

Pembentukan inhibitor faktor VIII adalah komplikasi paling serius dari terapi penggantian faktor VIII dan memengaruhi 29% hingga 45% pasien yang sebelumnya tidak diobati dengan hemofilia A berat. Sebaliknya, terdapat 1,5% hingga 3% insiden pembentukan inhibitor faktor IX pada pasien dengan hemofilia B berat. Mereka mendominasi pada individu dengan penghapusan gen faktor IX yang besar (Kepmenkes RI, 2021).

## **2.2 Hematologi**

### **2.2.1 Leukosit**

Leukosit yang disebut juga sel darah putih, merupakan unit sistem pertahanan tubuh yang aktif. Leukosit sebagian besar dibentuk disumsum tulang dan sebagian lagi di jaringan limfe. Setelah dibentuk, leukosit diangkut dalam darah menuju ke berbagai bagian tubuh yang membutuhkannya (Letterio, 2020; Sherwood, 2013). Manfaat leukosit yang sesungguhnya ialah sebagian besar diangkut secara khusus ke daerah yang terinfeksi dan mengalami peradangan serius, dengan demikian menyediakan pertahanan yang cepat dan kuat terhadap agen-agen infeksius (Tigner, 2022). Granulosit dan monosit mempunyai kemampuan khusus untuk "mencari dan merusak" setiap benda asing yang menyerang tubuh (Sherwood, 2013).

Ada enam macam leukosit yang biasa ditemukan dalam darah. Keenam sel tersebut adalah neutrofiil, eosinofil, basofil, monosit, limfosit, dan kadang sel plasma. Selain itu, terdapat sejumlah besar trombosit, yang merupakan pecahan dari sel jenis lain yang serupa dengan sel darah putih yang dijumpai dalam sumsum tulang, yaitu megakariosit (Guyton, et. al, 2006). Ketiga tipe pertama sel ini, yaitu sel-sel polimorfonuklear, seluruhnya mempunyai gambaran granular dan disebut granulosit, atau dalam terminologi klinis disebut "poli", karena intinya yang multipel. Fungsi limfosit dan sel-sel plasma terutama berhubungan dengan sistem imun. Seperti granulosit dan monosit melindungi tubuh terhadap organisme

penyerang terutama dengan cara memakannya melalui fagositosis (Guyton, et. al, 2006; Sherwood, 2013).

Jumlah total leukosit dalam keadaan normal berkisar dari 5 juta hingga 10 juta per mililiter darah. Leukosit merupakan sel darah yang paling sedikit, tetapi bukan karena diproduksi lebih sedikit tetapi karena sel ini hanya transit di darah. Dalam keadaan normal, sekitar dua pertiga leukosit dalam darah adalah granulosit, terutama neutrofil, sementara sepertiga agranulosit, terutama limfosit (Hoffbrand, et. al, 2019). Namun, jumlah total leukosit dan persentase masing-masing tipe dapat sangat bervariasi untuk memenuhi kebutuhan pertahanan tubuh yang berubah. Berbagai jenis leukosit secara selektif di produksi dengan kecepatan bervariasi, bergantung pada jenis dan tingkat serangan yang harus dihadapi oleh tubuh. Zat kimiawi yang berasal dari jaringan yang mengalami infeksi atau kerusakan atau dari leukosit aktif itu sendiri akan mengatur kecepatan produksi berbagai leukosit. Diferensiasi dan proliferasi masing-masing tipe sel kemudian akan diatur oleh suatu zat spesifik yang berfungsi mirip dengan eritropoietin (Sherwood, 2013).

Semua leukosit pada dasarnya berasal dari prekursor umum sel punca pluripoten yang tidak berdiferensiasi di sumsum tulang yang juga menghasilkan eritrosit dan trombosit. Sel yang akan menjadi leukosit akhirnya berdiferensiasi menjadi berbagai turunan sel dan berproliferasi di bawah pengaruh faktor stimulatorik yang sesuai (Guyton, et. al, 2006; Sherwood, 2013). Granulosit dan monosit hanya diproduksi di sumsum tulang, yang membebaskan leukosit matur ini ke dalam darah. Limfosit

aslinya berasal dari sel-sel prekursor di sumsum tulang tetapi sebagian besar limfosit baru sebenarnya dihasilkan oleh koloni limfosit yang sudah ada di jaringan limfoid yang pada awalnya berasal dari sumsum tulang (Sherwood, 2013).

### **2.2.2 Trombosit**

Trombosit atau keping darah merupakan fragmen kecil sel berukuran sekitar 2 hingga 4  $\mu\text{m}$ , yang dilepaskan dari tepi luar sel terikat pada sumsum tulang yang dikenal sebagai megakariosit. Megakariosit berasal dari sel punca tidak berdiferensiasi yang sama dengan yang menghasilkan turunan eritrosit dan leukosit. Satu megakariosit biasanya memproduksi sekitar 1000 trombosit (Hoffbrand, et. al, 2019; Williams, et. al, 2022). Konsentrasi normal trombosit dalam tubuh kira-kira 150.000 hingga 300.000 permikroliter (Branchford, et. al, 2015). Trombosit berfungsi selama rerata 8 hingga 12 hari, setelah beberapa minggu proses fungsionalnya berakhir dan keping darah ini akan dibersihkan dari sirkulasi oleh makrofag jaringan lalu digantikan oleh trombosit baru yang dibebaskan dari sumsum tulang. Hormon trombopoietin yang dihasilkan oleh hati, meningkatkan jumlah megakariosit di sumsum tulang dan merangsang megakariosit untuk menghasilkan lebih banyak trombosit sesuai yang diperlukan (Sherwood, 2013; Williams, et. al, 2022).

Karena trombosit merupakan potongan sel maka trombosit tidak memiliki nukleus. Namun, trombosit memiliki organel dan enzim sitosol untuk menghasilkan energi dan membentuk produk sekretorik yang

disimpan di banyak granula yang tersebar di seluruh sitosol. Selain itu, trombosit mengandung banyak aktin dan miosin, yang menyebabkan keping darah ini mampu berkontraksi. Kemampuan sekretorik dan kontraksi ini penting dalam hemostasis (Guyton, et. al, 2006; Sherwood, 2013).

Hemostasis adalah penghentian perdarahan dari suatu pembuluh darah yang rusak. Untuk terjadinya perdarahan dari suatu pembuluh, dinding pembuluh harus mengalami kerusakan dan tekanan di bagian dalam pembuluh harus lebih besar daripada tekanan di luarnya untuk memaksa darah keluar dari kerusakan tersebut (Overbey, et. al, 2014; Sarode, et. al, 2023). Kapiler kecil, arteriol, dan venula sering pecah oleh trauma ringan dalam kehidupan sehari-hari, trauma-trauma semacam ini adalah penyebab tersering perdarahan meskipun kita sering bahkan tidak menyadari bahwa telah terjadi kerusakan. Mekanisme hemostatis bawaan tubuh secara normal sudah memadai untuk menambal kerusakan dan menghentikan pengeluaran darah dari pembuluh ini (Sarode, et. al, 2023; Scott, et. al, 2023).

### **2.2.3 Hemoglobin**

Hemoglobin adalah protein yang terdapat di dalam eritrosit. Protein inilah yang membuat warna merah pada darah. Selain memberi warna, hemoglobin juga berfungsi untuk membantu eritrosit mendapatkan bentuk alaminya, yaitu bikonkaf dengan bagian tengah pipih. Dengan bentuk seperti ini, eritrosit dapat dengan mudah bergerak dan mengalir di dalam

pembuluh darah. Dalam keadaan tubuh normal, kadar hemoglobin pada laki-laki sekitar 15 gram per 100 mililiter sel dan pada wanita sekitar 14 gram per 100 mililiter sel (Guyton, et. al, 2006; Sherwood, 2013).

Sintesis hemoglobin dimulai dalam proeritroblas. Awalnya, suksinil-KoA yang dibentuk dalam siklus Krebs berikatan dengan glisin untuk membentuk molekul pirol. Kemudian, empat pirol bergabung untuk membentuk protoporfirin IX, yang kemudian bergabung dengan besi untuk membentuk molekul heme. Akhirnya, setiap molekul heme bergabung dengan rantai polipeptida panjang, yaitu globin yang disintesis oleh ribosom, membentuk suatu subunit hemoglobin yang disebut rantai hemoglobin. Empat rantai ini selanjutnya akan berikatan longgar satu sama lain untuk membentuk molekul hemoglobin yang lengkap (Guyton, et. al, 2006).

#### **2.2.4 *Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT)***

APTT adalah tes skrining koagulasi yang digunakan untuk penilaian status koagulasi pada pasien dengan dugaan defisiensi faktor koagulasi jalur intrinsik dan umum dari sistem koagulasi (Kepmenkes RI, 2021; Sarode, et. al, 2023). Tes APTT dilakukan dengan menambahkan reagen "partial tromboplastin", yang merupakan sumber fosfolipid tanpa faktor jaringan, ke dalam sampel plasma sitrat pasien, ditambah pengenalan aktivasi terkontrol dari faktor kontak dengan preinkubasi dengan reagen pengaktif permukaan. Campuran ini diinkubasi selama 2 sampai 5 menit sebelum kalsium klorida ditambahkan, dan waktu yang diperlukan untuk

pembentukan bekuan dicatat (Branchford, et. al, 2015). Tes ini dipengaruhi oleh banyak faktor, termasuk kadar faktor I (fibrinogen), II (protrombin), V, VIII, IX, X, XI, dan XII; prekallikrein; dan kininogen dengan berat molekul tinggi. Pemanjangan APTT yang terjadi pada pasien dengan perdarahan klinis kemungkinan disebabkan oleh defisiensi faktor VIII, IX, atau XI (Branchford, et. al, 2015; Kepmenkes RI, 2021).

Referensi dari aPTT beragam dan juga berbeda antara laboratorium yang menggunakan reagen dengan sensitivitas faktor yang berbeda dan komposisi lipid yang berbeda serta instrumen yang berbeda. Reagen aPTT adalah campuran fosfolipid dan aktivator (Levy, et. al, 2014). Aktivator dalam reagen inilah yang berperan dalam sensitivitas dan reproduktifitas aPTT (Branchford, et. al, 2015). Ada perbedaan yang cukup besar dalam respon dari berbagai reagen aPTT terhadap kekurangan faktor koagulasi ringan dan sedang, khususnya faktor VIII dan IX (Levy, et. al, 2014). Pada sebagian besar reagen aPTT, aPTT tidak akan memanjang hingga jumlah faktor VIII kurang dari 35% (Branchford, et. al, 2015). Untuk itu, laboratorium harus menetapkan rentang referensi untuk setiap reagen baru dan setiap metode deteksi penggumpalan baru. Kisaran umumnya sekitar 26 hingga 35 detik untuk anak-anak dan orang dewasa tetapi lebih lama 30 hingga 54 detik pada bayi cukup bulan, dan seringkali lebih lama pada bayi prematur (Branchford, et. al, 2015).

APTT agak kurang sensitif dibandingkan PT terhadap defisiensi faktor yang bergantung pada vitamin K sehingga defisiensi ringan mungkin tidak terdeteksi, tetapi lebih sensitif terhadap adanya sirkulasi antikoagulan dan

heparin (Branchford, et. al, 2015). APTT dapat mendeteksi sirkulasi antikoagulan, sehingga aPTT rutin digunakan untuk memantau terapi kadar heparin yang rendah atau unfractionated heparin (UFH) dan antikoagulan lainnya, termasuk penghambat trombin langsung (Branchford, et. al, 2015; Levy, et. al, 2014).

Keterbatasan untuk tes ini termasuk variabilitas biologis, variabilitas dalam instrumentasi dan reagen, sensitivitas rendah terhadap defisiensi jalur umum, variabilitas terhadap perubahan fisiologis, perpanjangan klinis yang tidak relevan karena defisiensi faktor tertentu, dan kesalahan preanalitik seperti pengambilan spesimen yang tidak tepat (Levy, et. al, 2014; Scott, et. al, 2023).

#### **2.2.5 Faktor Koagulasi VIII dan IX**

Faktor koagulasi VIII dan IX adalah bagian dari jalur pembekuan darah. Faktor koagulasi akan bekerja dengan bantuan satu sama lain untuk membentuk bekuan darah (Ferri, 2020). Hati adalah tempat utama untuk sintesis dari faktor koagulasi, termasuk faktor VIII dan IX. Faktor-faktor ini dapat diukur secara individual atau tidak langsung dengan menentukan waktu tromboplastin parsial atau aPTT (Fallon, et. Al, 2022). Masing-masing faktor koagulasi jalur intrinsik (prekallikrein, kininogen dengan berat molekul tinggi, dan faktor VIII, IX, XI, dan XII) dapat diukur dengan metode berbasis APTT satu tahap (Branchford, et. al, 2015).

Perkembangan inhibitor adalah salah satu komplikasi hemofilia yang paling ditakuti. Pada pasien dengan hemofilia A atau hemofilia B berat, PTT umumnya memanjang hingga dua sampai tiga kali batas normal.

Namun, dengan adanya inhibitor penghambat faktor VIII atau faktor IX, pemeriksaan PTT tidak terkoreksi menjadi normal setelah dicampur 1 : 1 dengan plasma normal. Karena itu, dilakukan pengenceran serial plasma pasien untuk mencairkan efek gangguan antikoagulan dalam pengujian berbasis aPTT. Dengan setiap pengenceran berikutnya dari plasma pasien, efek antikoagulan diencerkan sedangkan aktivitas faktor meningkat. (Kepmenkes RI, 2021; Sarode, at. Al, 2022).

Uji fungsional untuk faktor VIII dan faktor IX dilakukan pada sampel plasma yang masing-masing tidak mengandung faktor VIII atau faktor IX. Kurva standar dibuat dengan menggunakan plasma normal, dengan titik 100% menjadi 1 : 10 pengenceran plasma normal. Selanjutnya pengenceran serial plasma pasien akan dibandingkan dengan kurva normal ini dan dinyatakan dalam satuan per desiliter. Satu unit adalah jumlah faktor VIII atau faktor IX yang ada dalam 1mL plasma normal (Paola, et. al, 2015; Sarode, at. Al, 2022).

Immunoassay untuk faktor VIII dan faktor IX terkadang dilakukan untuk mengidentifikasi protein disfungsional. Sebagian besar pasien dengan hemofilia A berat memiliki kadar protein faktor VIII yang tidak terdeteksi, tetapi beberapa pasien dengan hemofilia A ringan atau sedang memiliki kadar protein faktor VIII yang dapat dideteksi dengan immunoassay. Pada hemofilia B, sekitar 50% pasien akan memiliki tingkat antigen faktor IX yang terdeteksi atau bahkan normal. Immunoassay biasanya tidak diperlukan untuk penatalaksanaan klinis gangguan ini

karena tes berbasis koagulan dapat memprediksi konsentrasi fungsional dari faktor pembekuan ini (Paola, et. al, 2015).

## BAB 3

### KERANGKA TEORI

#### 3.1 Kerangka Teori Penelitian

