

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hemofilia merupakan penyakit gangguan perdarahan dengan berbagai macam manifestasi perdarahan, salah satunya adalah hemarthrosis atau perdarahan sendi. Hemarthrosis akut merupakan manifestasi perdarahan tersering pada hemofilia berat yaitu sekitar 85% dari seluruh episode perdarahan.

Hemarthrosis dapat disebabkan oleh cedera, efek obat-obatan dan pasca operasi, hemarthrosis dengan etiologi ini akan pulih dalam beberapa minggu, namun hemarthrosis pada pasien hemofilia adalah kejadian yang paling ditakuti karena selalu berulang, akan berlanjut menjadi artropati kronik hemofilia sebagai akibat terpaparnya jaringan sendi terhadap perdarahan intraartikular berulang dan berkepanjangan, sehingga mengakibatkan kerusakan sendi. Perdarahan intra-artikular yang berkepanjangan akan menyebabkan peningkatan tekanan intra-artikular sehingga mengakibatkan kerusakan sinovium dan destruksi kartilago artikular. Tekanan intra-artikular yang tinggi makin diperberat dengan posisi fleksi yang selalu terjadi pada hemarthrosis sebagai refleksi untuk mengurangi nyeri.

Gejala yang muncul pada pasien hemarthrosis adalah sendi menjadi kaku, bengkak, keras, panas dan nyeri, sedang kulit di atasnya mengkilat dan merah. Kondisi ini jika berlangsung dalam waktu lama maka akan mengganggu kualitas hidup pasien. Apabila hemarthrosis ini terjadi berulang kali, dapat mengakibatkan kerusakan sendi dan kecacatan. Perdarahan dapat terjadi spontan maupun akibat trauma ringan. Hemarthrosis dapat menimbulkan masalah jangka panjang yaitu terjadinya artropati kronis. Sendi yang paling sering terkena adalah *genu joint*, kemudian berturut-turut *elbow joint*, *ankle*, *shoulder*, *wrist* dan *hip joint*. [1]

Penelitian Hortensia De la Corte-Rodriguez dkk melaporkan bahwa dari 85 pasien dengan mild hemofilia, 31 di antaranya menderita arthropathy hemofila. Den Uijl dkk melakukan penelitian pada pasien moderate hemofilia dengan 171 pasien, 124 diantaranya menderita arthropathy hemofilia. Sedangkan pasien

severe hemofilia dilaporkan 85% mengalami arthropathy hemofilia. [2]

Saat ini pengobatan hemofilia telah berkembang pesat dan pengenalan profilaksis secara luas yang diikuti oleh peningkatan strategi pencegahan dan pengobatan perdarahan benar telah memberikan dampak yang signifikan dalam mengurangi angka arthropathy hemofilia namun artropathy hemofilik tetap menjadi penyebab utama morbiditas pada pasien hemofilia.[3]

Di Indonesia, data mengenai insidensi arthropathy hemofilia masih terbatas namun beberapa penelitian dan laporan dari organisasi kesehatan menunjukkan bahwa arthropathy hemofilik adalah komplikasi yang paling signifikan dari hemofilia, kondisi ini terjadi karena keterlambatan diagnosis dan pengobatan. Kurangnya kesadaran masyarakat mengenai komplikasi jangka panjang hemofilia dan MRI masih di anggap menjadi standar emas pemeriksaan untuk mendeteksi dini arthropathy hemofilia di Indonesia.

Deteksi dini hemofilia ini sangat penting untuk mencegah komplikasi serius. Beberapa hal yang dapat dilakukan untuk deteksi dini adalah tes genetik, tes pembekuan darah (PT,APTT dan faktor pembekuan VIII dan IX), screening hemofilia pada bayi baru lahir dan pemeriksaan radiologi.[4]

Selama ini MRI menjadi standar emas untuk menilai perubahan sendi pada hemofilia, namun mengingat ketersediaan yang terbatas, waktu pemindaian yang lama, juga memerlukan sedasi pada anak-anak, dengan daftar tunggu yang lama dan biaya yang tinggi, selain itu bahkan dengan MRI radiografi hanya mampu mendeteksi perubahan artropati yang sudah lanjut dan kesulitan dalam mengenali tanda-tanda awal penyakit, sehingga MRI ini tidak dapat digunakan untuk studi tindak lanjut serial. MRI di anggap tidak sesuai dengan karakteristik artropati hemofilik dan tidak dapat digunakan sebagai metode skrining untuk penilaian multi sendi dan pemeriksaan lanjutan berulang. USG diharapkan dapat menjadi lini pertama untuk deteksi dini dan kontrol berulang kelainan sendi pada pasien hemofilia, mengingat alat USG yang mudah ditemukan dan biaya yang relatif murah.[5]

Ultrasonografi muskuloskeletal adalah alat yang cukup menjanjikan untuk digunakan sebagai tambahan evaluasi klinis episode perdarahan akut, dapat digunakan untuk penilaian kesehatan sendi secara longitudinal melalui penilaian

aktivitas penyakit (efusi sendi dan proliferasi sinovial) dan pada tingkat yang lebih rendah, kelainan osteochondral. Beberapa USG muskuloskeletal di tempat perawatan dan protokol pemindaian diagnostik ultrasonografi muskulus lengkap serta sistem penilaian telah diusulkan selama dua dekade terakhir, dengan berbagai tingkat validasi, adopsi, dan implementasi oleh HTC. Tujuan utama ultrasonografi muskuloskeletal ini adalah mendeteksi penyakit sendi yang signifikan secara klinis atau prediktor penyakit sendi pada tahap awal di mana intervensi misalnya, pemberian atau intensifikasi profilaksis kemungkinan akan bermanfaat untuk mengurangi morbiditas.[6]

Hemophilia treatment center (HTC) terus mengembangkan metode yang lebih akurat dan objektif untuk penilaian episode muskuloskeletal akut (MSK), kesehatan sendi, dan kemanjuran agen hemostatik baru (faktor, nonfaktor, dan terapi gen) agar perdarahan dapat dikurangi dengan pengobatan yang lebih baru karena perdarahan apa pun, termasuk perdarahan subklinis, dapat merusak sendi. Optimalisasi hasil sendi jangka panjang merupakan kebutuhan penting yang belum terpenuhi hingga saat ini.[7]

Pada tahun 2018 di Toronto para ahli dari berbagai departemen terkait hemofilia melakukan meeting mengenai penggunaan ultrasound agar ditemukan standardisasi global protokol akuisisi gambar, interpretasi temuan, dan grading atau skoring. Namun hingga saat ini setelah hasil pertemuan di publish pada tahun 2021, belum ada standardisasi penilaian sendi pasien hemofilia pada penggunaan ultrasound.[6]

Penelitian mengenai penggunaan USG untuk mendeteksi dini kejadian arthropathy hemofilik berdasarkan kadar level plasma faktor VIII dan IX, dalam hal ini untuk melihat perubahan sendi masih sangat minim, penelitian ini belum pernah dilakukan di Indonesia sehingga penulis tertarik untuk mengetahui seberapa besar peran USG untuk mengidentifikasi perubahan artropati dini dikaitkan dengan kadar level plasma faktor VII dan IX agar dapat mencegah perkembangan atau serta pemantauan berkala terhadap status sendi pada pasien hemofilia.[6]

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : Apakah terdapat korelasi kadar plasma faktor antihemofilia dengan *Hemophilic Early Arthropathy Detection with Ultrasound Scores* pada pasien anak dengan hemofilia ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara kadar plasma faktor antihemofilia dengan *Hemophilic Early Arthropathy Detection with Ultrasound Scores* pada pasien anak dengan hemofilia

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui hasil penilaian *hemophilic early detection arthropathy with ultrasound* pada pasien anak dengan hemofilia
- b. Mengetahui korelasi derajat keparahan hemofilia berdasarkan kadar plasma faktor antihemofilia dengan usia, status gizi dan kepatuhan berobat
- c. Mengetahui korelasi usia, status gizi dan kepatuhan berobat dengan *Hemophilic Early Detection Arthropathy With Ultrasound Score*
- d. Mengetahui korelasi temuan HEAD-US hypertrophy synovial, kerusakan kartilago dan erosi tulang berdasarkan lokasi sendi dengan derajat keparahan hemofilia berdasarkan kadar faktor antihemofilia
- e. Mengetahui korelasi derajat keparahan hemofilia berdasarkan kadar plasma faktor antihemofilia dengan *Hemophilic Early Arthropathy Detection with Ultrasound Scores* pada pasien anak dengan hemofilia

1.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi antara kadar plasma faktor antihemofilia dengan *Hemophilic Early Arthropathy Detection with Ultrasound Scores* pada pasien anak dengan hemofilia

1.5 Manfaat Penelitian

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang derajat keparahan hemofilia berdasarkan kadar plasma faktor antihemofilia pada pasien anak dengan hemofilia
- b. Memberikan informasi ilmiah tentang *hemophilic early detection arthropathy with ultrasound* dalam menilai status sendi pada pasien anak dengan hemofilia
- c. Memberikan informasi ilmiah tentang keuntungan radiologi diagnostik dengan menggunakan ultrasonografi dalam menilai status sendi pada pasien anak dengan hemofilia
- d. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan pemeriksaan rutin untuk pemantauan berkala terhadap status sendi pasien hemophilia
- e. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi untuk memberikan penanganan lebih awal tentang adanya temuan kelainan sendi pada anak dengan hemofilia sehingga memberikan prognosis yang lebih baik
- f. Hasil penelitian ini di harapkan dapat menjadi informasi ilmiah yang berguna bagi penelitian selanjutnya dalam mendiagnosis dini dan mencegah arthropathy pada pasien hemofilia

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1.2 Hemofilia

Hemofilia adalah kelainan perdarahan kongenital yang disebabkan oleh kekurangan faktor VIII (faktor antihemofilik) yang terkait dengan Hemofilia A, atau faktor IX yang terkait dengan Hemofilia B. Kedua hemophilia diturunkan secara *x-linked* resesif. Hemophilia umumnya ditemukan pada laki-laki, sedangkan wanita hanya menjadi karier atau pembawa sifat penyakit ini. Hemofilia A merupakan bentuk yang paling sering dijumpai.[8]

Prevalensi dari hemofilia A di seluruh dunia adalah 1 dari 5000 laki-laki dan hemofilia B adalah 1 dari 30.000 laki-laki. Meskipun penyakit ini merupakan kelainan kongenital, lebih dari sepertiga kasus terjadi akibat mutasi spontan dari gen Faktor VIII dan Faktor IX pembekuan darah tanpa adanya riwayat keluarga sebelumnya. Tidak terdapat perbedaan distribusi ras, etnis dan geografik tertentu pada Hemofilia. Hemofilia A lebih sering terjadi daripada hemofilia B. [1][9]

Pada penelitian yang dilakukan di 106 negara menyebutkan bahwa prevalensi hemofilia A diperkirakan 12.8 per 100.000 laki-laki pada negara-negara berpenghasilan tinggi berbanding 6.6 per 100.000 laki-laki pada negara-negara berpenghasilan rendah. Dilaporkan hanya ada sedikit data mengenai prevalensi dari wanita pembawa sifat / *carriers* hemofilia dengan mutasi pada salah satu gen Faktor VIII atau Faktor IX.^{7, 8} Di Indonesia, diperkirakan terdapat 27 ribu pasien hemofilia, di Sulawesi Selatan sendiri jumlah pasien hemofilia tercatat sebanyak 235 pasien. Namun, sampai dengan tahun 2021, hanya sekitar 3000 pasien yang terdiagnosis dan tercatat dalam Annual Report 2021 oleh World Federation of Hemofilia. [10] [11]

Pembekuan darah terjadi melalui interaksi 20 faktor pembekuan darah dengan reaksi proteolitik yang berurutan atau berangkai (*coagulation cascade*). Pada setiap tahap, satu faktor pembekuan darah mengalami proteolysis dan menjadi protease yang aktif. Protein yang terbentuk mengakibatkan faktor pembekuan berikutnya sampai akhir terbentuknya suatu bekuan fibrin yang

memadat. Sebagian besar faktor pembekuan darah merupakan prekursor enzim proteolitik yang diketahui dengan zymogen dan bersirkulasi dalam keadaan tidak aktif. Sebagian besar prokoagulan dan antikoagulan diproduksi oleh hati kecuali faktor III, IV dan VIII. Sampai saat ini terdapat 20 faktor pembekuan darah.[12] Berikut ini merupakan daftar faktor pembekuan darah:

Tabel 2. 1 Faktor pembekuan darah[12]

Nomor Faktor Pembekuan	Nama faktor pembekuan	Fungsi	Masa hidup	Konsentrasi dalam plasma
I	Fibrinogen	Pembentuk Bekuan (clot)	90	3000
II	Prothrombin	Aktivasi faktor I,V,VIII,XIII, protein C dan trombosit	65	100
III	TF (tissue factor)	Co faktor VIIa	-	-
IV	Calcium	Memfasilitasi ikatan faktor koagulasi pada phospholipid	-	-
V	Proacclerin (faktor labil)	Co faktor kompleks X – prothtombinase	15	10
VI	Tidak ditetapkan			
VII	Prokonvertin (faktor stabil)	Mengaktifkan faktor IX dan X	5	0.5
VIII	Faktor antihemofilia A	Co faktor kompleks IX-tenase	10	0.1
IX	Faktor antihemofilia B	Mengaktifkan faktor X, membentuk kompleks tenase dengan faktor VIII	25	5
X	Faktor Stuart-prower	Membentuk kompleks protrombinase dengan faktor V dan mengaktifkan faktor II	40	10
XI	Plasma thromboplastin	Mengaktifkan faktor IX	45	5
XII	Faktor Hageman	Mengaktifkan faktor XI, VII, dan prekallikrein	-	-
XIII	Faktor penstabil fibrin	Pembentuk anyaman Fibrin	200	30
XIV	Prekallikrein (F)	Serin protease zymogen	35	-

	Fletcher)			
XV	HMWK (<i>High Molecul Weight Kininogen</i>) – (Fitzgerald)	Co factor	150	-
XVI	VWF	Berikatan dengan VIII, memediasai adhesi platelet	12	10 µg/mL
XVII	Antithrombin III	Menghambat IIa, Xa dan protease lain	72	0.15 – 0.2 mg/mL
XVIII	Heparin cofactor II	Menghambat IIa	60	
XIX	Protease C	Menginaktivasi Va dan VIIIa	0.4	
XX	Protease S	Cofactor untuk aktivase protein C		

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 perubahan XII konformasi mengalami 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). [12]

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. [3], [12], [13]

Semua neonatus yang dicurigai mengalami masalah perdarahan harus dikirim darahnya untuk pemeriksaan hitung darah lengkap (FBC), waktu protrombin (PT), dan waktu tromboplastin parsial teraktivasi yang tidak normal (APPT), dan jika hasilnya abnormal, maka akan dilakukan pemeriksaan fibrinogen. Pada hemofilia A, diagnosis dapat ditegakkan pada saat lahir karena kadar faktor VIII berada dalam kisaran orang dewasa pada bayi cukup bulan dan bayi prematur. Pada kasus hemofilia B, diagnosis kasus yang parah dapat dilakukan, tetapi kadar faktor IX pada kasus yang ringan tumpang tindih dengan kisaran normal bayi baru lahir, sehingga diagnosis definitif tidak dapat dilakukan hingga sekitar usia enam bulan [14]

Manifestasi klinis hemofilia dapat ringan, sedang maupun berat. Untuk Hemofilia A diperkirakan 40% adalah tipe yang berat, 10% sedang dan 50% bermanifestasi ringan. Distribusi untuk Hemofilia B tidak diketahui dengan pasti. Laporan tahunan dari EUHASS (European Hemophilia Safety Surveillance) pada tahun 2018 mengungkapkan proporsi Hemofilia A berat adalah 7.214 dari 17.815 pasien (40.5%) sedangkan pada Hemofilia B adalah 1.229 dari 3.815 pasien (32.2%). Data terbaru dari United Kingdom Hemophilia Centre Doctor's Organization (UKHCDO) menyebutkan sedikit perbedaan distribusi kedua Hemofilia yaitu 6.819 pasien dengan Hemofilia A (30.2% berat, 11.9% sedang dan 57 % ringan) berbanding 1.836 pasien dengan Hemofilia B (24% berat, 22.7% sedang dan 53% ringan). [8]

Manifestasi perdarahan yang paling sering terjadi pada pasien hemofilia adalah perdarahan sendi/hemartrosis. Usia terjadinya perdarahan pada sendi yang pertama rata-rata adalah pada usia 2 tahun dan bila tidak ditangani dengan baik akan berkembang menjadi artropati hemofilik pada usia 20 tahun. Lokasi hemarthrosis paling sering adalah pada *knee joint* (45%) kemudian diikuti oleh *elbow joint* (30%), *ankle* (15%), *shoulder* (3%), *wrist* (2%) dan *hip joint* (<1%). [15]

2.2. Arthropathy Hemofilik

Arthropathy hemofilik adalah komplikasi serius hemofilia yang dapat menyebabkan kerusakan sendi, nyeri kronis, dan penurunan kualitas hidup disebabkan oleh perdarahan berulang pada sendi, yang menyebabkan sinovitis dan dapat merusak tulang rawan dan tulang. [9], [13]

2.2.1 Anatomi Sendi

Sendi adalah hubungan antara dua atau lebih tulang dalam sistem muskuloskeletal. Sendi memungkinkan pergerakan tubuh serta menjaga stabilitasnya selama proses tersebut. Selain itu sendi juga berperan dalam menjaga postur tubuh dan proses pertumbuhan tulang serta mengandung komponen fagosit di dalamnya yang berperan dalam sistem kekebalan.[16]

Berdasarkan komponen jaringan ikat yang terdapat di dalamnya, sendi dibagi menjadi 3 macam yaitu: sendi fibrosa (*fibrous joints*) yang mengandung jaringan ikat fibrous, sendi kartilaginosa (*cartilaginous joints*) mengandung jaringan ikat kartilaginosa atau fibrokartilaginosa serta sendi sinovial (*synovial joints*) yang mengandung komponen kartilago, membran sinovial dan ligamen di dalamnya.[16]

Sendi fibrosa terbentuk pada hubungan tulang yang dekat satu sama lain. Jaringan ikat fibrosa di dalamnya mengikat kedua tulang dengan kuat sehingga tidak memungkinkan untuk terjadi pergerakan (sinarthrosis) atau pergerakan yang terbatas (amfiarthrosis). Contoh sendi fibrosa adalah sutura pada calvaria cranii, sendi tibiofibular dan sendi radioulnar. Sendi fibrosa dibagi menjadi: (1) *Syndesmosis* (ligamen-ligamen interosseus), misalnya pada sendi distal tibiofibular. (2) *Gomphosis* (ligamen-ligamen periodontal) misalnya pada hubungan gigi-geligi dengan tulang maksilla dan mandibula. (3) *Suture*

(ligamen-ligamen sutura) misalnya pada sutura cranialis.[16], [17]

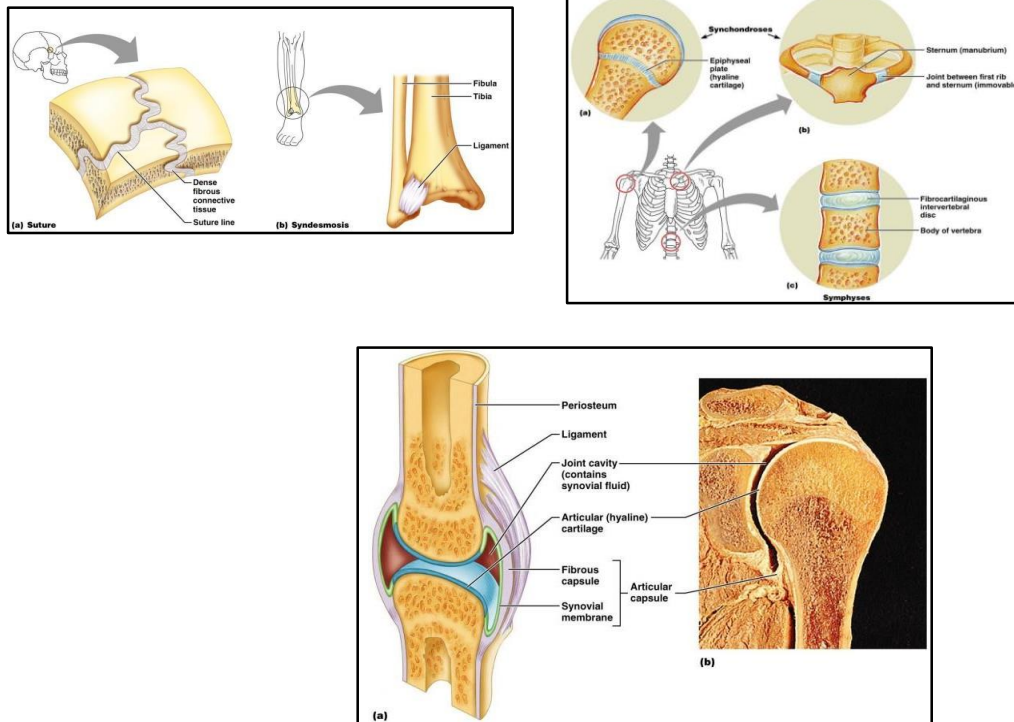
Sendi kartilaginosa mengandung komponen kartilago hyalin dan atau kartilagi fibrous. Pada sendi ini memungkinkan gerakan namun terbatas. Sendi kartilaginosa dibagi menjadi dua yaitu: (1) Sinkhondrosis, yang mengandung kartilago hyalin misalnya pada sendi yang menghubungkan costa pertama dengan manubrium sterni. (2) Simfisis yang mengandung kartilago hyalin pada ujung tulang dan kartilago fibrous pada bagian tengahnya. Contoh simfisis adalah diskus intervertebralis dan simfisis pubis.[16], [17]

Sendi sinovial memungkinkan pergerakan bebas (diarthrosis). Sendi sinovial terdiri atas jaringan kartilago pada ujung tulang, kapsul sendi yang terdiri dari jaringan ikat fibrosa di sekeliling sendi serta membran sinovial yang merupakan lapisan dalam dari kapsul sendi. Beberapa sendi sinovial seperti pada sendi panggul / *hip joint* dan sendi lutut / *knee joint* memiliki bantalan lemak diantara kapsula fibrosa dan tulang. Beberapa sendi sinovial yang lain memiliki diskus atau jaringan fibrokartilago yang memisahkan permukaan sendi (misalnya meniskus pada sendi lutut). Sendi sinovial yang lain juga memiliki bursa yang mana merupakan kantong berisi cairan sinovial.[17]

Terdapat 5 hal yang membedakan sendi sinovial dengan jenis sendi yang lainnya:

1. Kartilago artikular, merupakan lapisan yang halus dan licin pada permukaan kedua ujung tulang dalam sendi. Kartilago ini menahan sendi dan mencegah gesekan antar kedua tulang
2. Celah sendi / *joint cavity*, merupakan rongga yang terisi oleh cairan sinovial dengan membran sinovial menutupi seluruh celah sendi dan menghasilkan cairan.
3. Kapsul sendi / *joint capsule*, merupakan dua buah lapisan jaringan lunak fibrosa yang menutupi sendi.
4. Cairan sinovial, merupakan cairan yang mengisi celah sendi dan mengandung asam hialuronat, lubrisin, kolagenase, protease dsb.

5. Ligamen-ligamen penguat, yang merupakan lapisan yang terdiri dari jaringan ikat fibrosa yang kuat yang memperkuat sendi serta berfungsi memfasilitasi atau membatasi pergerakan.[17]



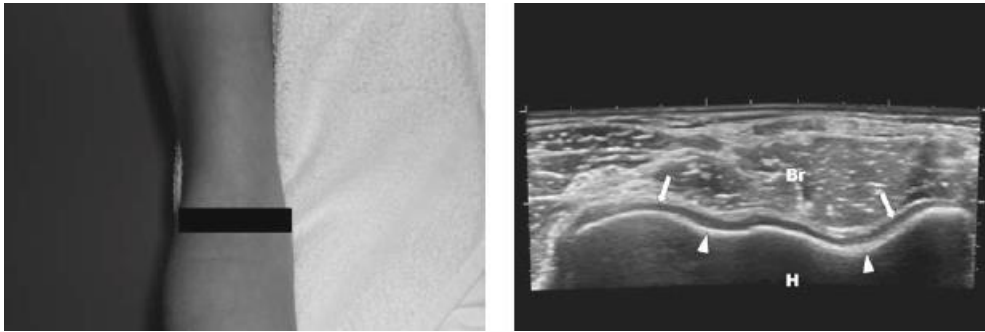
Gambar 2. 1 Sendi Fibrosa, sendi kartilaginosa, Sendi sinovial.[17]

Berdasarkan pergerakannya, sendi dibagi menjadi 3 macam yaitu:

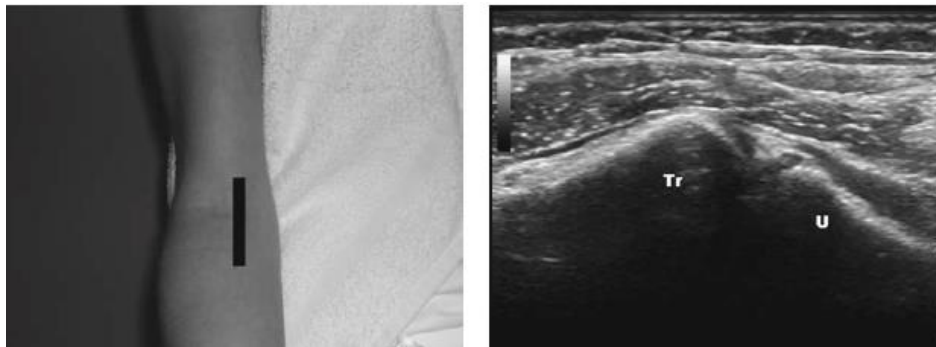
1. **Sinarthrosis** atau disebut dengan sendi mati yaitu sendi yang menghubungkan dua tulang yang tidak memungkinkan untuk pergerakan. Contoh sinarthrosis adalah sutura pada calvaria cranii dan *costovertebral joint*.
2. **Amfiarthrosis** atau disebut juga sendi kaku yaitu sendi yang menghubungkan dua tulang yang memungkinkan untuk pergerakan namun terbatas. Contoh amfiarthrosis adalah pada sendi *columna vertebrae*.
3. **Diarthrosis** atau disebut juga sendi gerak yaitu sendi yang menghubungkan dua tulang yang memungkinkan terjadinya pergerakan baik satu arah, dua arah maupun ke segala arah. Contoh diarthrosis adalah *shoulder joint*, *elbow joint*, *knee joint*, *wrist* dan *ankle joint*. [16], [17]

A. Anatomy Radiologi

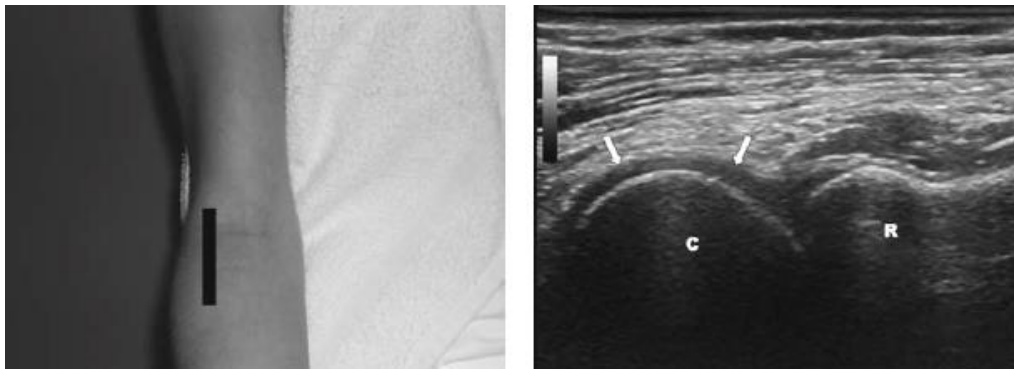
a. Elbow Joint [18]



Gambar 2. 2 (a) Posisi probe ultrasound untuk penilaian melintang sendi siku anterior. (b) Gambar melintang humerus distal, menunjukkan kartilago homogen, hypoechoic (tanda panah) yang menutupi permukaan paralel hiperechoic dari tulang subkondral (kepala panah). M.brachialis (Br) di atasnya[18]

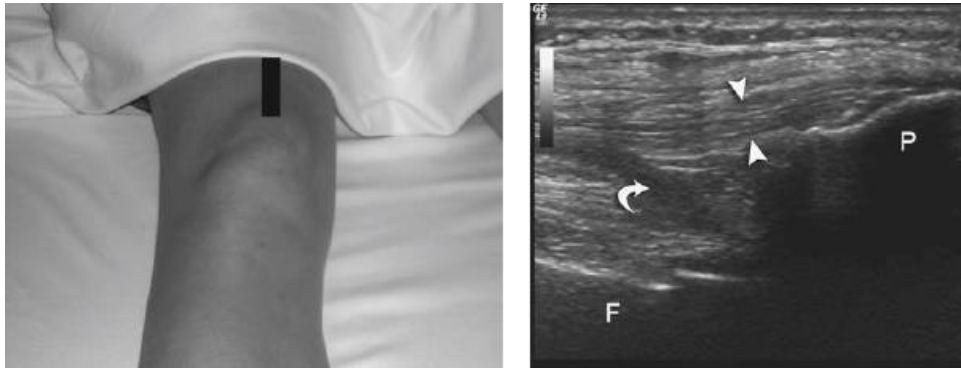


Gambar 2. 3 a) Penempatan probe, sagital longitudinal axis, untuk evaluasi ruang sendi medial dan sendi ulnaris troklea. (b) Gambar longitudinal yang sesuai dari sendi ulnaris troklea. Tr, trochlea; U, ulna.[18]

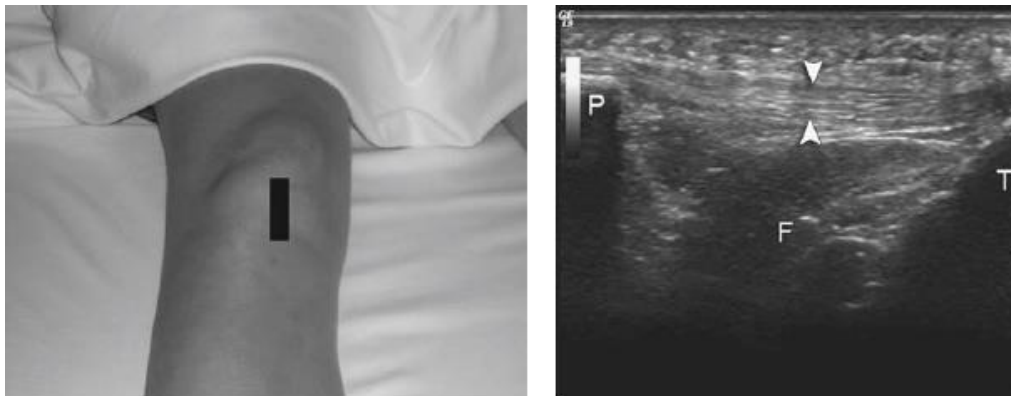


Gambar 2. 4 (a) Penempatan probe, orientasi sagital, untuk evaluasi ruang sendi lateral dan sendi radiocapitellar. (b) Gambar ultrasound longitudinal yang sesuai dari sendi radiocapitellar. Tulang rawan hialin di atas permukaan kapitellum tampak halus dan homogen (tanda panah). C, capitulum; R, radius[18]

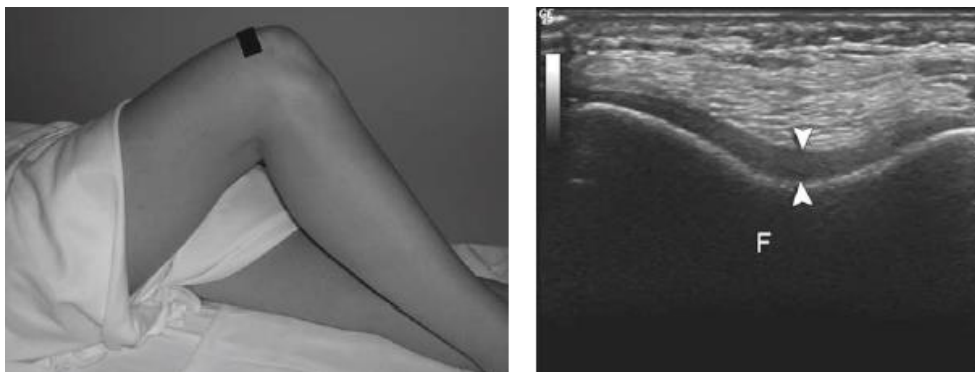
b. Knee Joint (Sendi Lutut) [18]



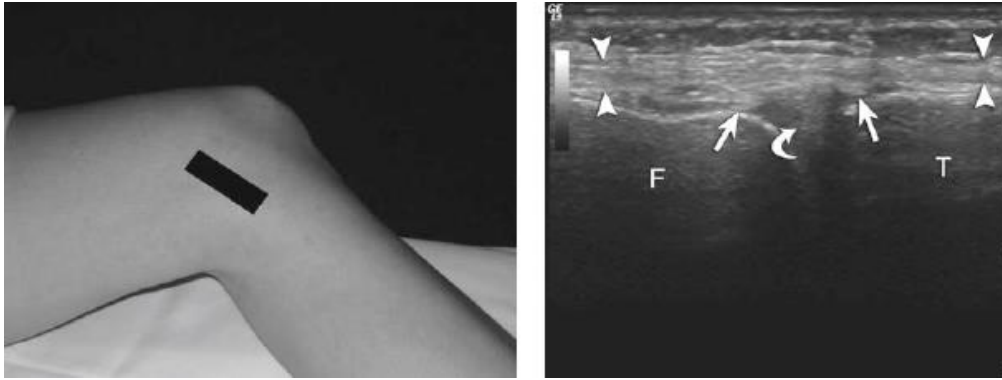
Gambar 2. 5 (Tendon paha depan dan ceruk suprapatellar. (a) Penempatan transduser di bidang sagital (kotak hitam) di atas lutut anterior menunjukkan (b) tendon paha depan (mata panah) dan lekuk suprapatellar yang runtuh (panah melengkung). P, patela; F, os femur[18]



Gambar 2. 6 Tendon patellar. (a) Penempatan transduser di bidang sagital (kotak hitam) di atas lutut anterior menunjukkan (b) tendon patela (mata panah). P, patela; T, tibia; F, Hoffa pad fat.[18]

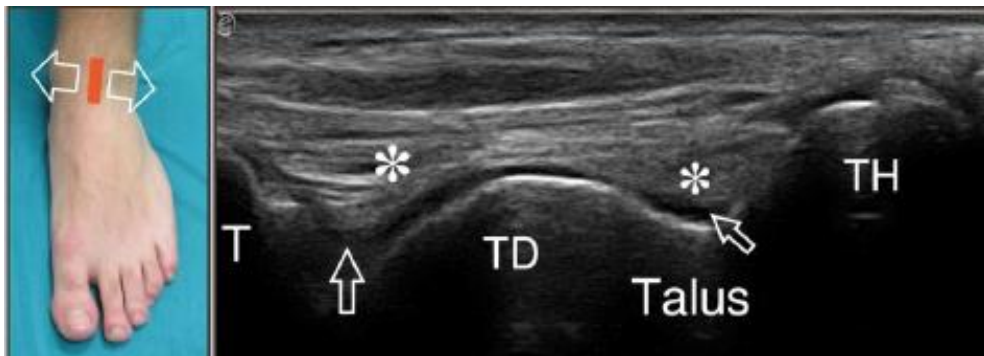


Gambar 2. 7 KartilagoTrochlear os femur (a) Penempatan transduser di bidang aksial dalam fleksi lutut (kotak hitam) menunjukkan (b) kartilago hialin hipoechoik (mata panah) troklea (T).[18]

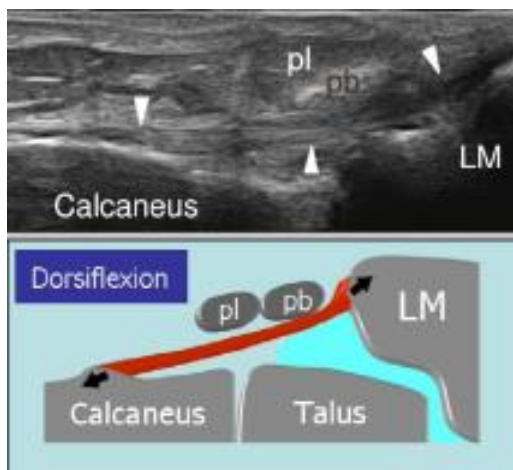


Gambar 2. 8 Ligamen medial kolateral medial dan meniskus T tibia, F femur, panah melengkung ; meniskus medial. (Kepala panah) superficial, (tanda panah) deep layer medial kolateral ligament[18]

c. Ankle Joint (Sendi Pergelangan Kaki) [18]

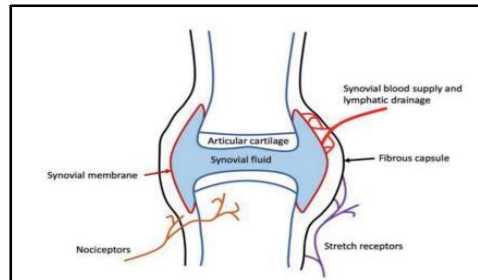


Gambar 2. 9 T tibia ,TD talar dome, TH talar head. tanda panah : anterior reses tibiotalar joint. asterisk anterior fat pad.[18]



Gambar 2. 10 kepala panah ;calcaneofibular ligament LM lateral malleolus , pb peroneus brevis tendon , pl peroneus longus.[18]

2.2.2. Vaskularisasi dan Jaringan Limfatik Sendi



Gambar 2. 11 Diagram dari sendi sinovial yang terdiri dari dua kartilago sendi yang dikelilingi oleh membrane sinovial. Sistem vaskularisasi dan drainase limfatik mengikuti plexus periartikular dari pembuluh darah di sekitar sendi.[17]

Setiap sendi memiliki suplai darah yang berbeda namun terdapat pola-pola suplai pembuluh darah berdasarkan klasifikasi histologis dari sendi. Pada sendi fibrosa, vaskularisasi berasal dari cabang perforating dari pembuluh darah proksimal di sendi, misalnya pada sendi tibiofibular mendapatkan suplai darah dari cabang arteri tibialis anterior dan arteri peroneal. Pada sendi kartilaginosa, vaskularisasi hanya didapatkan pada bagian perifer sebab kartilago itu sendiri merupakan jaringan yang avaskuler. Diskus intervertebralis misalnya suplai vaskularisasi hanya pada bagian tepinya yang berasal dari corpus vertebrae.[17]

Sendi-sendi sinovial mendapatkan vaskularisasi melalui pembuluh darah anastomosis yang meluas dari kedua sisi sendi yang disebut pleksus periartikular. Beberapa pembuluh darah dapat menembus kapsul fibrosa untuk membentuk pleksus yang lebih dalam di membrana sinovial. Pleksus yang lebih dalam ini disebut dengan sirkulus vaskulosus yang melingkari sendi dan memberikan vaskularisasi pada kapsul sendi, membran sinovial dan bagian terminal tulang. Kartilago sendi merupakan struktur yang avaskular dan mendapatkan nutrisi dari cairan sinovial. Sistem limfatik untuk setiap sendi mengikuti drainase limfatik di jaringan sekitarnya dan beberapa sendi memiliki area-area limfonodus, misalnya pada limfonodus fossa popliteal dari lutut.[19]

2.2.3 PATOGENESIS

Patogenesis terjadinya artropati hemofilik adalah multifaktorial. Perdarahan berulang pada sendi akan mengakibatkan deposit dari hemosiderin yang bersifat degeneratif toksik terhadap kartilago sendi. Hemosiderin juga

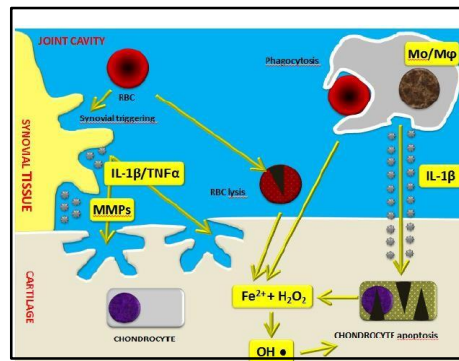
memicu inflamasi dan hipertrofi dari sinovial/sinovitis. Sinovitis berulang akan mengakibatkan destruksi dari kartilago dan tulang subkhondral. Kombinasi dari proses inflamasi dan degeneratif toksik akan menghasilkan kerusakan dan gangguan fungsional pada sendi.[20]

a. Sinovitis dan Kerusakan Kartilago Artikular

Pada arthropati hemofilik, proses inflamasi dan degeneratif pada sendi berkontribusi terhadap kerusakan sendi. Perdarahan intra-artikuler mengakibatkan deposit hemosiderin dipercaya menjadi proses penting pada tahap awal penyakit. Proses ini akan menginduksi sinovitis kronis yang akan meluas ke seluruh permukaan sendi sehingga terjadi destruksi sendi. Meskipun demikian beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa kerusakan sendi yang terjadi sebenarnya diinduksi oleh terbentuknya *iron-catalyzed* dari hemosiderin yang menghasilkan metabolit oksigen yang memicu apoptosis kondrosit sendi. Hal ini terjadi paralel atau bersamaan dengan proses kerusakan kartilago.[20], [21]

Deposit hemosiderin juga berperan dalam induksi dan maturasi dari sitokin pro inflamasi seperti interleukin (IL)-1, IL-6 dan tumor necrosis factor (TNF). Selain itu, hemosiderin juga menginisiasi terbentuknya *pannus synovial* melalui disregulasi ekspresi gen yang bertanggung jawab terhadap proliferasi *synoviocyte* sehingga terjadi hipertrofi sinovial, migrasi sel-sel randang dan neo-angiogenesis di sendi, proses inilah yang peradangan pada jaringan sinovial / sinovitis. Aktivasi mediator inflamasi IL-1, IL-6 dan TNF akan memicu monosit dan makrofag sehingga terjadi proses katabolik yang menghasilkan Nitrit Oksida (NO), Matriks Metaloproteinase (MMP) dan aktifator plasminogen jaringan, fibroblast dan osteoclast serta komponen-komponen matriks lainnya yang akan mengakibatkan terjadinya destruksi subkhondral.[21], [22]

b. Destruksi Tulang



Gambar 2. 12 Gambar skematik perdarahan yang mengakibatkan kerusakan sendi pada arthropati hemofilik. Zat besi (Fe^{2+}) berinteraksi dengan Hidrogen Peroksida (H_2O_2), mengaktifasi makrofag (Mo/M ϕ), matriks metalloproteinase (MMPs) dan sitokin pro inflamasi.[22]

Mekanisme kerusakan tulang subkhondral pada arthropati hemofilik belum sepenuhnya diketahui. Pada tahap awal artropati, kerusakan osteokhondral terjadi akibat efek langsung dari darah dan zat besi pada khondrosit. Produk darah bersifat toksik pada kartilago setelah 2 hari karena terbentuknya hemosiderin dan radikal bebas hidroksil memicu apoptosis khondrosit serta kegagalan remodeling pada matriks ekstraseluler. Anak-anak sangat rentan pada proses kerusakan ini sebab kartilago masih dalam proses pertumbuhan.[22]

Pada tahap lanjut terjadi synovitis kronis yang berkontribusi terhadap terjadinya kerusakan osteochondral melalui produksi sitokin pro inflamasi dan enzim protease, sehingga homeostasis tulang terganggu. Pada tahap lebih lanjut dari arthropati hemofilik akan terjadi synovitis fibrotik, geodes dan kista subchondral yang akan di dapatkan ketika pasien sudah dewasa berupa arthropati degeneratif.[21]

Meskipun sitokin sangat berkaitan dengan pathogenesis terjadinya synovitis pada pasien arthropati hemofilik, terdapat kesamaan proses antara arthropati hemofilik dengan proses degeneratif seperti pada Rheumatoid Arthritis (RA). Beberapa studi menunjukkan bahwa proses kerusakan tulang dan sendi pada arthropati hemofilik adalah melalui urutan kaskade seperti yang terjadi pada RA.[21]

2.2.4 Penegakan Diagnosis

a. Anamnesis

Anamnesis riwayat anggota keluarga sangat penting. Adanya riwayat anggota keluarga yang hemofilia dapat dikonfirmasi dengan tes genetik bila ada sehingga pencegahan dapat dilakukan. Selain itu riwayat perdarahan spontan terutama pada sendi, otot dan jaringan lunak (jumlah hemartrosis, episode hemartrosis dan pengobatan yang telah diberikan), serta usia pertama kali terjadinya perdarahan sendi.[23]

Usia saat mulai pertama kali mendapatkan terapi profilaksis serta pengobatan terakhir yang diberikan juga penting untuk diketahui selain episode perdarahan akut. Pada perdarahan akut pasien biasanya mengeluhkan penurunan pergerakan sendi disertai dengan nyeri, paresthesia maupun bengkak pada sendi. Dengan perdarahan berulang, efek toksik dari produk darah akan mengakibatkan hipertrofi sinovial, fibrosis dan gangguan pergerakan sendi. Meskipun perubahan awal pada sendi tidak mengakibatkan nyeri, perdarahan berulang atau perdarahan persisten dalam waktu lebih dari 6 bulan akan memicu arthropati kronis. [23][22]

b. Pemeriksaan Fisis dan Laboratorium

Pemeriksaan muskuloskeletal secara lengkap harus dilakukan pada setiap pasien dengan Hemofilia. Hal ini diperlukan untuk mengevaluasi fungsi sendi. Pemeriksaan ini dilakukan setiap 6 bulan pada anak atau setidaknya setahun sekali pada orang dewasa. Perdarahan akut akan bermanifestasi: bengkak, rasa hangat, nyeri tekan palpasi pada sendi, nyeri saat pergerakan terutama ekstensi, keterbatasan gerakan sendi dan spasme otot. Pada tahap subakut dan kronis, sendi akan terlihat bengkak namun tidak nyeri. Dengan pembekakan yang semakin berlanjut maka atrofi otot dan keterbatasan pergerakan sendi akan menjadi semakin jelas. [23]

Pemeriksaan laboratorium mencakup hitung platelet, waktu perdarahan (BT), Prothrombin Time (PT) dan activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) digunakan untuk skrining terhadap kelainan perdarahan yang potensial. Pemeriksaan assay Faktor VIII dan Faktor IX dilakukan untuk menegakkan diagnosis, severity dan untuk monitor pengobatan pasien. [23]

Tabel 1. 2 Klasifikasi hemofilia berdasarkan kadar faktor level [4]

Klasifikasi	Faktor Level
Mild	>0.05 to < 0.40 IU/ml (> 5% to < 40% of normal)
Moderate	0.01 to 0.05 IU/ml (1% to 5% of normal)
Severe	< 0 0.01 IU / ml (<1% of normal)

c. Pemeriksaan Radiologi

a. Radiografi Konvensional

Radiografi konvensional telah lama digunakan dalam evaluasi dan staging arthropati hemofilik. Temuan pada foto polos termasuk osteoporosis, osteonekrosis, overgrowth epifisis, bone cysts, iregularitas dan penyempitan celah sendi, angulasi sendi serta fusi pada tulang. Temuan-temuan tersebut menunjukkan telah terjadi penurunan fungsi sendi. Hipertrofi sinovial, inflamasi dan *joint effusion*, deposit hemosiderin serta tanda-tanda awal dari kerusakan kartilago sendi tidak tampak pada foto polos.[24]

Terdapat 2 sistem klasifikasi utama untuk arthropati hemofilik berdasarkan foto polos konvensional. Skala Arnold-Hilgartner dan Skor Pettersson. Skala Arnold-Hilgartner menghitung progresifitas dari arthropati hemofilik, sedangkan Skor Pettersson merupakan sistem tambahan dimana dilakukan grading untuk setiap kelainan dari 0, 1 atau 2 dan kelainan- kelainan yang disebabkan perbedaan staging penyakit semuanya dimasukkan. Skor tertinggi untuk setiap individu adalah 13 dimana terjadi kerusakan total sendi.[24], [25]

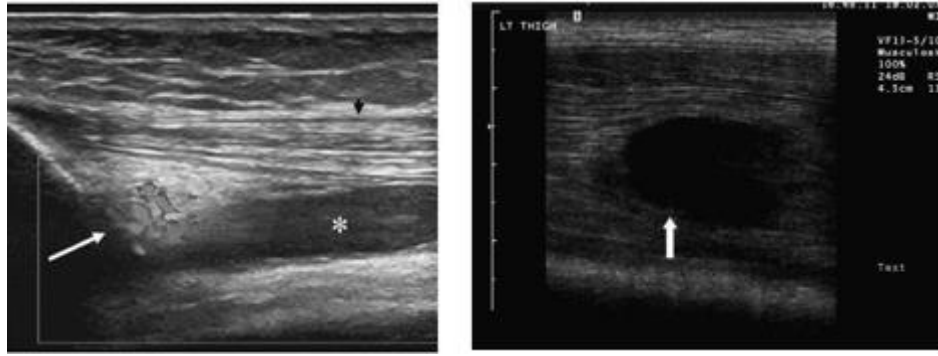


Gambar 2. 13 Foto Genu Joint Sinistra AP/Lateral: Tampak osteopenia periarticular, overgrowth epifisis, irregularitas subchondral, penyempitan celah sendi dan kista subchondral serta erosi pada joint margin. Tampak pula soft tissue swelling pada area suprapatellar dengan penebalan sinovial dan deposit hemosiderin (tanda panah).[24]

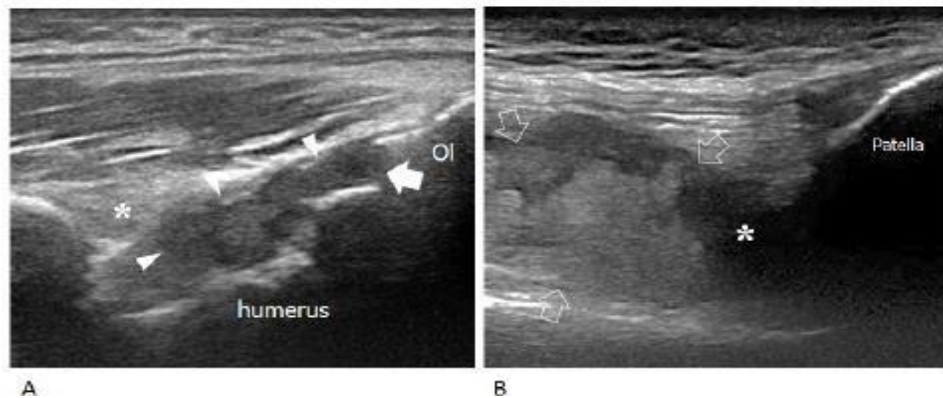
b. Ultrasonografi (USG)

Saat ini USG merupakan alat yang sangat penting dalam evaluasi sendi pada pasien dengan arthropati hemofilik. USG merupakan modalitas yang mudah diakses, relatif terjangkau, tanpa radiasi dan pada pasien anak tidak memerlukan sedasi dalam pemeriksaannya. Penggunaannya secara khusus pada pembengkakan sendi akut.[6]

Secara klinis sulit untuk membedakan antara hemarthrosis akut dan synovitis kronis. Pada USG, joint effusion akan memberikan gambaran hipoekhoik atau anekhoik. Hemarthrosis dapat menunjukkan perubahan ekhogenisitas pada USG tergantung pada tahapan degradasi produk-produk darah yang ada. Membran sinovial tidak tampak pada pencitraan USG namun perdangan pada membrane tersebut akan menunjukkan ekhogenisitas yang diffuse ataupun penebalan nodular. USG Doppler memiliki kemampuan untuk memvisualisasi vaskular dari sinovial dan mengevaluasi regresi maupun progresifitas dari lesi-lesi jaringan lunak seperti hematoma.[6], [26], [27]



Gambar 2. 14 Gambar Kiri: USG pada genu joint menunjukkan joint effusion pada regio suprapatellar (bintang). Tampak pula penebalan sinovial yang ditandai dengan aliran vaskular pada color Doppler yang menunjukkan terjadinya sinovitis aktif (tanda panah). Gambar Kanan: USG pada regio femur kiri menunjukkan suatu lesi anekhoik berbentuk ovoid pada musculus rectus femoris yang merupakan hematoma intramuskular akut. (tanda panah).[26]



Gambar 2. 15 Proliferasi intra-artikular kronis dari sinovial. **(A)** USG longitudinal pada elbow posterior menunjukkan hipertrofi sinovial yang meluas ke recessus olecranon (kepala panah) dan mengakibatkan terangkatnya fat pad posterior (tanda bintang). Garis sendi (tanda panah) dibatasi oleh olecranon (OI) dan aspek posterior dari trochlea humeral. **(B)** USG longitudinal dari anterior knee joint menunjukkan distensi nyata dari recessus suprapatellar oleh hipertrofi sinovial (tanda panah) disertai adanya efusi (tanda bintang)[26]

Pada pasien-pasien dengan hemofilia, deteksi dini kerusakan sendi merupakan hal yang sangat meningkatkan outcome pasien. Pemantauan secara berkala sendi terhadap pasien-pasien dengan hemofilia direkomendasikan untuk mengidentifikasi perubahan sendi dan mencegah progresifitas dari arthropati. USG telah terbukti mampu mendeteksi dan memperhitungkan tanda-tanda aktifitas penyakit serta kerusakan-kerusakan degeneratif pada sendi (joint effusion, hipertrofi sinovial serta perubahan-perubahan osteokondral)[6]

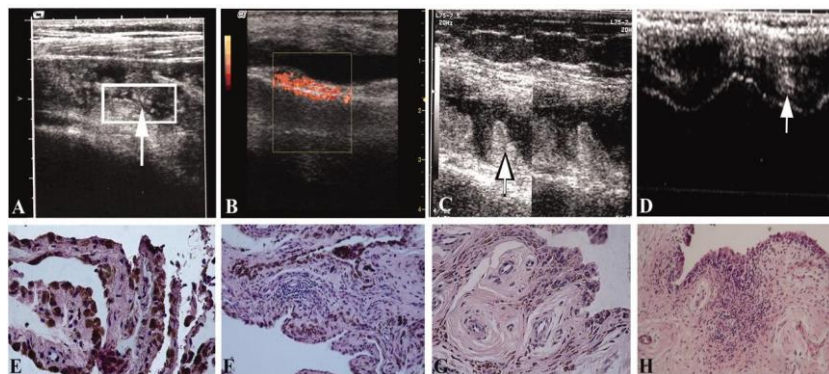
Martinoli et al. mengembangkan suatu sistem skor berdasarkan USG untuk deteksi dini sendi pada pasien-pasien hemofilia. Sistem skor ini cukup sederhana, cepat dan dapat digunakan sebagai acuan atau standard dalam menilai sendi

pada pasien-pasien hemofilia. Sistem ini disebut HEAD-US (*Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound*). [26]

c. Histopatologi

Histopatogenesis kerusakan sendi yang dipicu oleh perdarahan sebenarnya masih belum jelas. Melchiorre et al. melaporkan bahwa sinovium sendi mengekspresi RhipoANK (Receptor Activator Nuclear k-B) dan RANKL (Receptor Activator Nuclear k-B Ligand) yang memicu aktivasi sel-sel osteoclast.[13], [28]

Gambaran histopatologik pada arthropati hemofilik, adalah hipertrofi dan hyperplasia dari sel-sel yang melapisi sinovium yang serupa dengan osteoarthritis. Selain itu juga terjadi deposit hemosiderin intraselular yang merupakan hasil degradasi dari hemoglobin pada sel-sel yang melapisi sinovium berupa granul-granul coklat. Pada ekstraselular tampak gambaran agregasi dari ferritin dan besi berupa oval bodies pada jaringan di sekitarnya. Pada lapisan bawah tampak hipervaskuler dengan infiltrat inflamasi di sekitar pembuluh darah. Beberapa area pembuluh darah dapat menunjukkan hiperplasia tunika intima dan tunika media yang menyempitkan lumen.[13], [28]



Gambar 2. 16 Gambaran USG dan histopatologik dari arthropati hemofilik, **Gambar A-D** menunjukkan USG sendi lutut. **A.** Deposit hemosiderin tampak berupa lesi bentuk oval kecil yang dikelilingi area hiperechoik (panah) pada jaringan sinovial. **B.** Power Doppler tampak peningkatan aliran darah pada jaringan sinovial (box) **C.** Tampak peningkatan signal pada sinovial tanpa Power Doppler. **D.** Osteoarthritis pada sendi mengakibatkan penyempitan celah sendi disertai irregularitas permukaan sendi. **Gambar E-H** mewakili histopatologik pada jaringan sendi pada pasien arthropati hemofilik **E.** Pada vili sinovial tampak granul-granul coklat intraselular yang menunjukkan deposit hemosiderin **F.** Infiltrat difus dari sel-sel inflamasi pada lapisan sinovial **G.** Pembuluh- pembuluh darah terjadi hipertrofi tunika intima dan media yang mengakibatkan penyempitan lumen **H.** Sel-sel inflamasi pada struktur folikuler pada sinovium.[28]

2.2.5 Penatalaksanaan

Tujuan utama tatalaksana medis pada pasien adalah menjamin hemostatis dengan cara pemberian terapi pengganti (replacement therapy). Tujuan tatalaksana yang lainnya adalah untuk menghilangkan nyeri, mempertahankan dan memperbaiki fungsi sendi, serta mencegah terjadinya arthropati kronis. Pada hemarthrosis akut, jika perdarahan dapat dikontrol sejak awal maka akan sedikit perdarahan yang terjadi sehingga beban intra-artikular akan berkurang sehingga fungsi sendi dapat lebih dipertahankan.[3], [10]

a. ***Manajemen Perdarahan***

Pencegahan dan penanganan secara dini dari perdarahan sendi dalam mencegah kerusakan sendi lebih lanjut. Penanganan perdarahan sendi dilakukan dengan pemberian konsentrat dari faktor pembekuan darah (terapi pengganti/replacement therapy). Pemberian faktor pembekuan disamping dapat mencegah perdarahan, juga dapat mempertahankan fungsi sendi terutama pada mereka dengan hemofilia berat. [3], [29]

Dosis optimal, jadwal dan waktu pemberian dapat disesuaikan. Untuk hasil yang baik disesuaikan dengan level dari faktor pembekuan darah itu sendiri. Biasanya diberikan 25-50 IU/kg BB untuk faktor VIII dan diberikan tiga kali seminggu atau selang sehari. Dosis untuk faktor IX adalah 40-100 IU/kg BB dua atau tiga kali seminggu.[23]

b. ***Analgesik dan Terapi Anti-Inflamasi***

Analgesik dapat digunakan untuk mengurangi nyeri selama proses perdarahan sendi. Meskipun demikian, perdarahan justru dapat dipicu oleh pemberian analgesik seperti aspirin maupun obat-obatan anti-inflamasi non steroid. Alternative yang lebih aman adalah golongan asetaminofen maupun analgesik opioid ringan. [23]

Pemberian anti-inflamasi terutama untuk mencegah sinovitis yang biasanya terjadi setelah fase perdarahan akut. Meskipun anti-inflamasi non steroid merupakan kontraindikasi pada pasien dengan penyakit-penyakit perdarahan, alternatif obat terbaru yaitu varian inhibitor cyclo-oxygenase 2 dapat

mengurangi risiko perdarahan. Pemberian kortikosteroid sistemik dibatasi karena efek sampingnya, namun dapat dipertimbangkan untuk kasus-kasus tertentu dimana terjadi inflamasi berat pada sendi.[3], [30]

c. **Fisioterapi**

Fisioterapi merupakan modalitas yang bermanfaat dalam mempertahankan fungsi sendi terutama dengan mengurangi pembengkakan, nyeri dan memperkuat otot. Pada pasien-pasien dengan hemarthrosis minimal, imobilisasi mungkin tidak diperlukan. RICE (rest, ice, compression and elevation) dapat berguna sebagai terapi tambahan dalam mengurangi nyeri. Ahli fisioterapi akan merancang latihan khusus yang dibutuhkan untuk setiap individu dalam proses rehabilitasi sendi.[9], [30], [31]

d. **Tindakan dan Pembedahan**

Aspirasi sendi merupakan metode untuk mengurangi beban perdarahan pada sendi. Meskipun sedikit data tentang manfaat aspirasi sendi pada pasien hemofilia, namun aspirasi ini dianggap dapat membantu untuk mengurangi nyeri dan spasme serta mempercepat rehabilitasi sendi untuk kasus-kasus tertentu. Aspirasi sendi dapat dipertimbangkan pada kasus-kasus perdarahan sendi panggul (hip joint) dan pada pasien-pasien dengan perdarahan sendi yang tidak berespon terhadap pemberian faktor pembekuan darah.[19], [22], [30]

Pembedahan sering diperlukan untuk pasien-pasien dengan gangguan sendi berat dimana terapi konservatif gagal. Manfaat pembedahan harus lebih banyak dari potensial risiko seperti kemungkinan infeksi, neuropati dan perdarahan yang lebih banyak terutama pada pasien-pasien dengan hemofilia berat. Tindakan pembedahan yang dilakukan adalah sinovektomi, *debridement* sendi serta *joint arthroplast*. [22], [30]

2.2.6 Komplikasi

Destruksi sendi merupakan komplikasi dari arthropati hemofilik tahap lanjut. Bila sudah terjadi destruksi sendi, terapi yang dilakukan adalah reseksi sendi, arthroplastik dan debridement sendi maupun arthrodesis. Pada kondisi poliartropati, repair sendi diutamakan untuk mengembalikan fungsi pergerakan

di sendi utama sehingga komplikasi lanjutan lebih rendah dan waktu rehabilitasi menjadi relatif singkat.[24], [32], [33]

Perdarahan tidak hanya terjadi pada sendi namun juga dapat terjadi pada otot. Perdarahan pada otot lebih sering terjadi akibat trauma langsung dengan gambaran klinis yang lebih nyata seperti pembengkakan, nyeri dan gambaran perubahan warna pada kulit. Meskipun kebanyakan perdarahan ini dapat sembuh secara spontan dan tanpa mengakibatkan hilangnya fungsi, harus tetap diwaspadai terjadinya komplikasi seperti sindrom kompartemen dan pseudotumor.[24], [25]

Pseudotumor merupakan komplikasi yang jarang namun serius. Pembengkakan kistik yang progresif yang melibatkan otot terjadi karena perdarahan berulang. Gambaran radiologik pada pseudotumor umumnya melibatkan tulang terutama di proksimal tulang panjang, namun pada beberapa pasien dapat timbul di distal wrist joint dan pada ankle joint pada pasien yang lebih muda. Pseudotumor yang tidak ditangani akan mengakibatkan erosi tulang, kerusakan jaringan lunak serta lesi-lesi vaskular dan saraf.[24], [25]

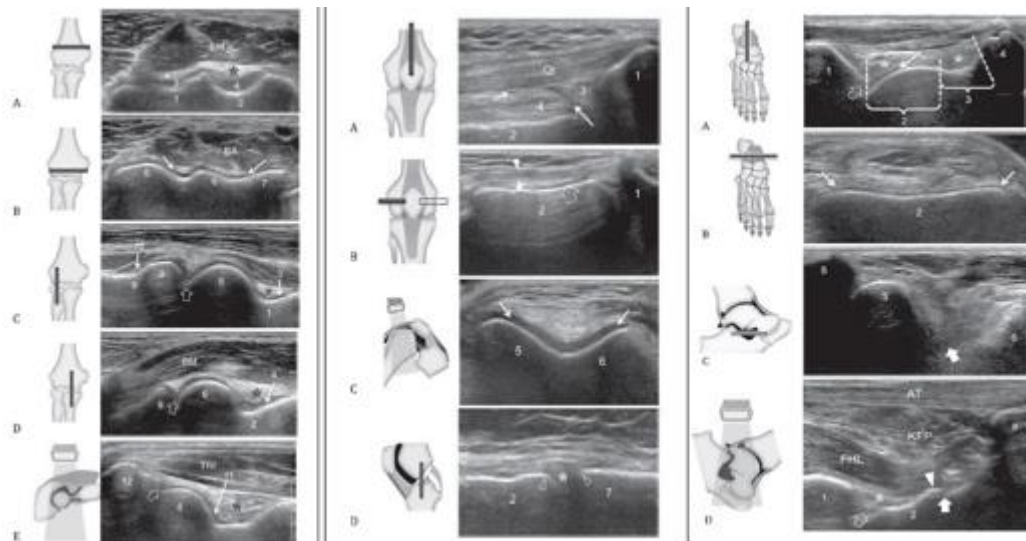
2.2.7 Prognosis

Prognosis arthropati hemofilik sangat tergantung pada derajat dari hemofilia itu sendiri. Pasien-pasien dengan hemofili berat / *severe hemophilia* akan lebih sering mengalami gangguan sendi dan pergerakan sendi / ROM yang lebih terbatas dibandingkan dengan mereka dengan hemofilia sedang / *moderate hemophilia*. ROM yang terbatas juga sangat dipengaruhi oleh frekuensi perdarahan sendi yang terjadi pada pasien. Semakin sering terjadi perdarahan sendi maka ROM akan semakin menurun. [19], [24], [33]

Pengobatan dini terhadap perdarahan sendi meningkatkan outcome pasien terutama pada pasien-pasien dengan hemofilia berat. Pasien-pasien hemofilia berat yang tidak mendapatkan terapi akan menimbulkan gejala klinis yang lebih berat seperti pembengkakan, nyeri serta keterbatasan gerak sendi yang sangat mempengaruhi kualitas hidup pasien. [13], [28], [29]

2.3. (HEAD-US) Hemophilic Early Arthropathy Detection – Ultrasound Score

HEAD-US disusun berdasarkan konsensus panel ahli menggunakan data berbasis bukti dan komprehensif. Rentang skor total adalah 0-8 untuk setiap sendi. Metode ini diharapkan dapat menjadi pilihan untuk diagnosis dan pemantauan terapi.[34] Selama prosedur HEAD-US ini yang perlu di evaluasi adalah recess dari sendi untuk melihat apakah ada efusi sendi dan hypertrophy synovium, kartilago serta kerusakan tulang



Gambar 2. 17 Protokol USG elbow,knee dan ankle pada pasien arthropati hemofilik

Tabel 1. 3 Sistem skoring HEAD-US dalam deteksi dini arthropati hemofilik
[32], [35]

Disease activity (sinovitis)	Scale
Hypertrophy synovial :	
1. Absent	0
2. Moderate	1
3. Severe	2
Disease Damage (articular surface)	
Cartilage	
1. Normal	0
2. Hilangnya tulang rawan parsial/ketebalan penuh fokal yang melibatkan < 25% dari permukaan target	1
3. Hilangnya tulang rawan artikular dengan ketebalan parsial/penuh yang melibatkan setidaknya < 50% dari permukaan target	2
4. Hilangnya tulang rawan artikular sebagian/ketebalan penuh yang melibatkan setidaknya < 50% dari permukaan target	3
5. destruksi total atau tidak adanya visualisasi tulang rawan artikular pada struktur tulang target	4
	Scale
Bone	
1. Normal	0
2. Penyimpangan ringan pada tulang subkondral dengan / tanpa osteofit awal di sekitar sendi	1
3. Tulang subkondral yang tidak terganggu dengan.tanpa erosi dan adanya osteofit yang menonjol di sekitar sendi	2
Note : Elbow : Aspek anterior distal humeral ephyphysis, Knee ; emoral trochlea , Ankle : aspek anterior talar dome	

Interpretasi pencitraan dalam HEAD-US didasarkan pada temuan patologis spesifik yang mengindikasikan kerusakan sendi dini. Tiga indikator utama artropati hemofilik meliputi:

1. Hipertrofi Sinovial, ditandai dengan sinovium yang menebal dengan atau tanpa proliferasi pembuluh darah. Temuan ini berkorelasi dengan peradangan kronis dan episode perdarahan sendi yang sedang berlangsung. Temuan ini mengindikasikan ada atau tidaknya joint effusion - adanya cairan hipoekoik atau anekoik dalam ruang sendi menunjukkan adanya perdarahan aktif atau baru dengan skor 0-2 [24]
2. Perubahan tulang rawan ditandai dengan penipisan atau menghilangnya tulang rawan dengan skor 0-4 [24]
3. Erosi tulang merupakan indikasi artropati lanjut. Temuan ini menyoroti transisi dari kerusakan sendi awal ke kerusakan sendi yang tidak dapat disembuhkan dengan skor 0-2 [24]

HEAD-US muncul sebagai alternatif non-invasif yang berharga, yang menawarkan solusi praktis dan efisien untuk mengevaluasi kesehatan sendi pada anak-anak dengan hemofilia. Tidak seperti radiografi konvensional, yang terutama mendeteksi kerusakan sendi stadium lanjut, HEAD-US berfokus untuk menangkap perubahan patologis dini sebelum bermanifestasi sebagai gejala klinis. Alat ini menggunakan transduser ultrasound frekuensi tinggi (7-15 MHz) yang memberikan resolusi superior pada jaringan lunak, sehingga memungkinkan visualisasi yang mendetail tentang penebalan sinovial, efusi sendi, integritas tulang rawan, dan ketidakraturan permukaan tulang. Kemampuan ini membuat HEAD-US sangat menguntungkan dalam mendeteksi perubahan inflamasi dan degeneratif yang halus pada tahap awal, sehingga memungkinkan dokter untuk melakukan intervensi lebih awal dengan strategi pengobatan yang ditargetkan. Selain itu, aspek pencitraan real-time dari ultrasound memfasilitasi penilaian sendi yang dinamis, memungkinkan dokter untuk menghubungkan temuan sonografi secara langsung dengan gejala dan keterbatasan gerakan pasien. [34]

Protokol HEAD-US mengikuti pendekatan terstruktur dalam menilai tiga sendi yang paling sering terkena dampak pada pasien hemofilia: siku, lutut, dan

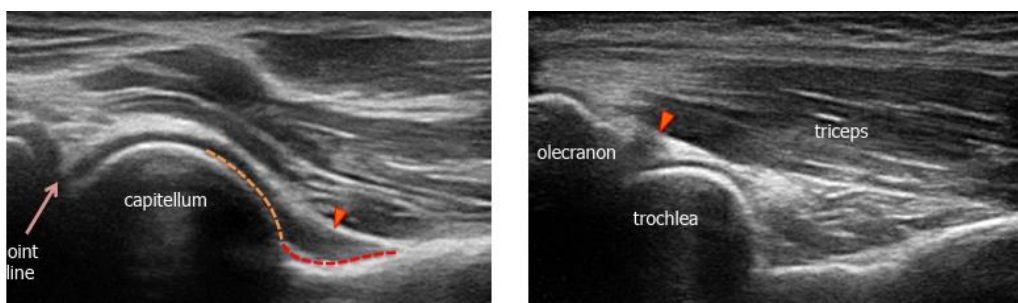
pergelangan kaki. Sendi-sendi penahan beban ini sangat rentan terhadap episode perdarahan berulang, yang, jika tidak terdeteksi, dapat mempercepat perkembangan artropati hemofilia. Selama pemeriksaan USG, dokter secara sistematis mengevaluasi beberapa parameter kunci, termasuk hipertrofi sinovial, adanya efusi sendi, degradasi tulang rawan, dan perubahan tulang seperti erosi atau penyimpangan. Salah satu kekuatan utama HEAD-US adalah kemampuannya untuk membedakan antara sinovitis akut dan artropati kronis, memberikan informasi penting yang dapat memandu keputusan pengobatan, seperti kebutuhan akan terapi penggantian faktor yang diintensifkan atau intervensi antiinflamasi tambahan. Keuntungan yang signifikan dari pemeriksaan berbasis ultrasound adalah penerapan dan pengulangannya di samping tempat tidur, sehingga menjadikannya alat yang lebih disukai untuk pemantauan rutin kesehatan sendi pada pasien anak. [36]

Tidak seperti MRI, yang sering kali membutuhkan sedasi pada anak-anak yang lebih muda dan mungkin tidak tersedia di semua pengaturan klinis, HEAD-US dapat dilakukan dengan cepat, nyaman, dan berulang kali tanpa membuat pasien terpapar radiasi. Sifat non-invasif ini meningkatkan kepatuhan pasien, terutama pada populasi anak-anak, di mana meminimalkan ketidaknyamanan dan kecemasan sangat penting untuk manajemen penyakit yang efektif. Selain itu, HEAD-US menawarkan hasil yang segera, memungkinkan pengambilan keputusan secara real-time mengenai penyesuaian pengobatan atau penerapan tindakan fisioterapi pencegahan.[36]

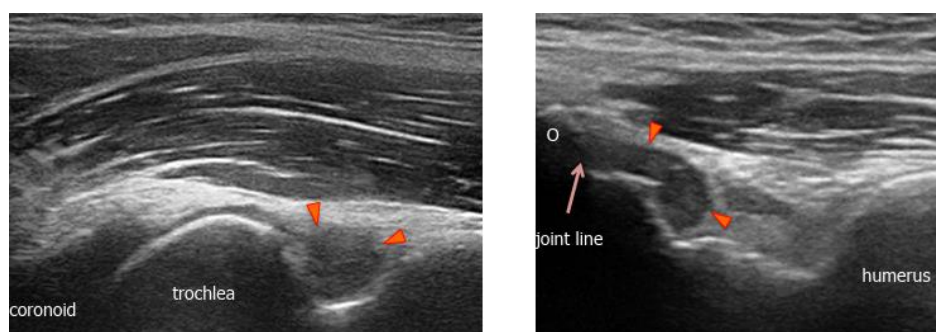
Aspek penting lainnya dari HEAD-US adalah perannya dalam menstandarisasi penilaian bersama di berbagai pengaturan klinis. Dengan menyediakan sistem penilaian yang terstruktur, dapat direproduksi, dan mudah ditafsirkan, HEAD-US memastikan bahwa dokter di seluruh dunia dapat mengevaluasi artropati hemofilia dengan cara yang konsisten dan objektif. Pendekatan terstandarisasi ini meningkatkan komparabilitas temuan di seluruh studi dan memfasilitasi pelacakan longitudinal perkembangan penyakit, menjadikannya alat yang sangat diperlukan baik dalam praktik klinis maupun penelitian. Selain itu, melatih penyedia layanan kesehatan dalam teknik ultrasound untuk perawatan hemofilia menjadi semakin mungkin dilakukan,

sehingga semakin memperluas aksesibilitas dan kegunaan modalitas pencitraan ini.[24]

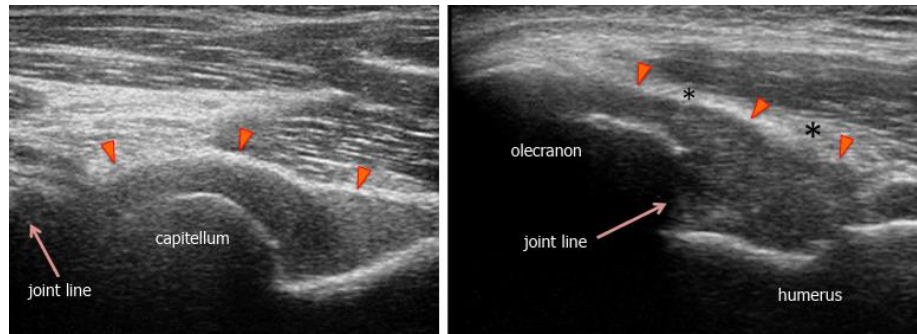
Terlepas dari banyak keunggulannya, HEAD-US memang memiliki beberapa keterbatasan. Ketergantungan operator merupakan salah satu tantangan utama, karena interpretasi ultrasonografi membutuhkan pelatihan khusus untuk membedakan variasi anatomi normal dari temuan patologis awal. Selain itu, meskipun HEAD-US sangat efektif dalam menilai perubahan jaringan lunak dan perubahan tulang tahap awal, namun mungkin tidak setepat MRI dalam mendeteksi kerusakan tulang rawan yang dalam atau lesi osteochondral yang halus. Namun, ketika diintegrasikan ke dalam pendekatan diagnostik multimodal, yang menggabungkan temuan ultrasonografi dengan penilaian klinis dan modalitas pencitraan lainnya bila diperlukan, HEAD-US secara signifikan meningkatkan akurasi dan efisiensi evaluasi sendi terkait hemofilia [25]



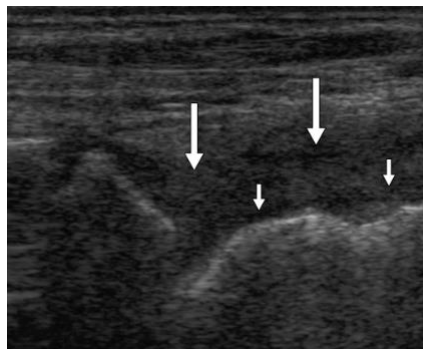
Gambar 2 18 Elbow : Skor 0 synovium [37]



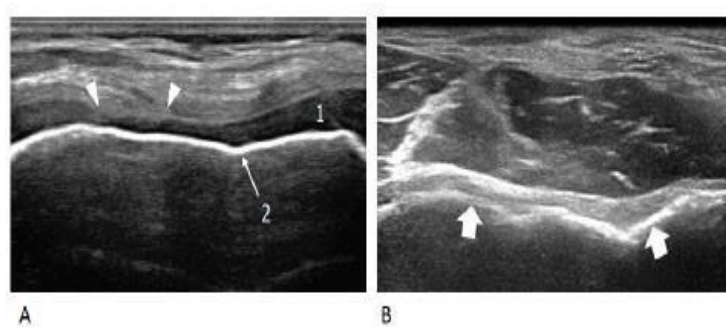
Gambar 2 19 Elbow : Skor 1 synovium [37]



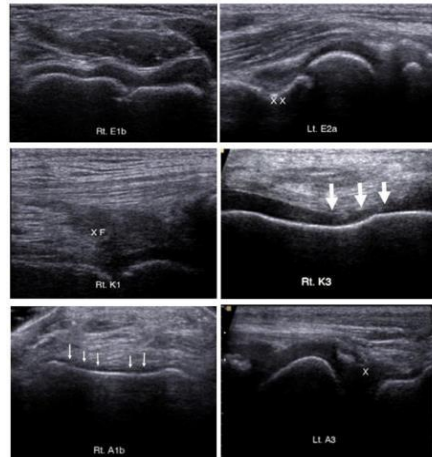
Gambar 2 20 Sendi siku, hipertrophy sinovium skor 2 [37]



Gambar 2 21 Sendi lutut anak usia 11 tahun, HEAD-US Synovial hypertrophy skor 2, obscure outline kartilago parsial kartilago menghilang dengan skor 2 [37]



Gambar 2. 21 Kelainan osteochondral. **(A)** Tanda awal kerusakan sendi. USG transversal pada sisi anterior ankle joint menunjukkan adanya penurunan ketebalan fokal dan parsial (kepala panah) pada kartilago **(1)** talar dome. Tulang subchondral **(2)** masih menunjukkan keadaan yang normal. **(B)**. Kerusakan sendi lanjut. USG transversal pada aspek anterior dari epifisis humerus distal menunjukkan kartilago sendi yang hilang total serta iregularitas dari tulang subchondral (tanda panah) [34]

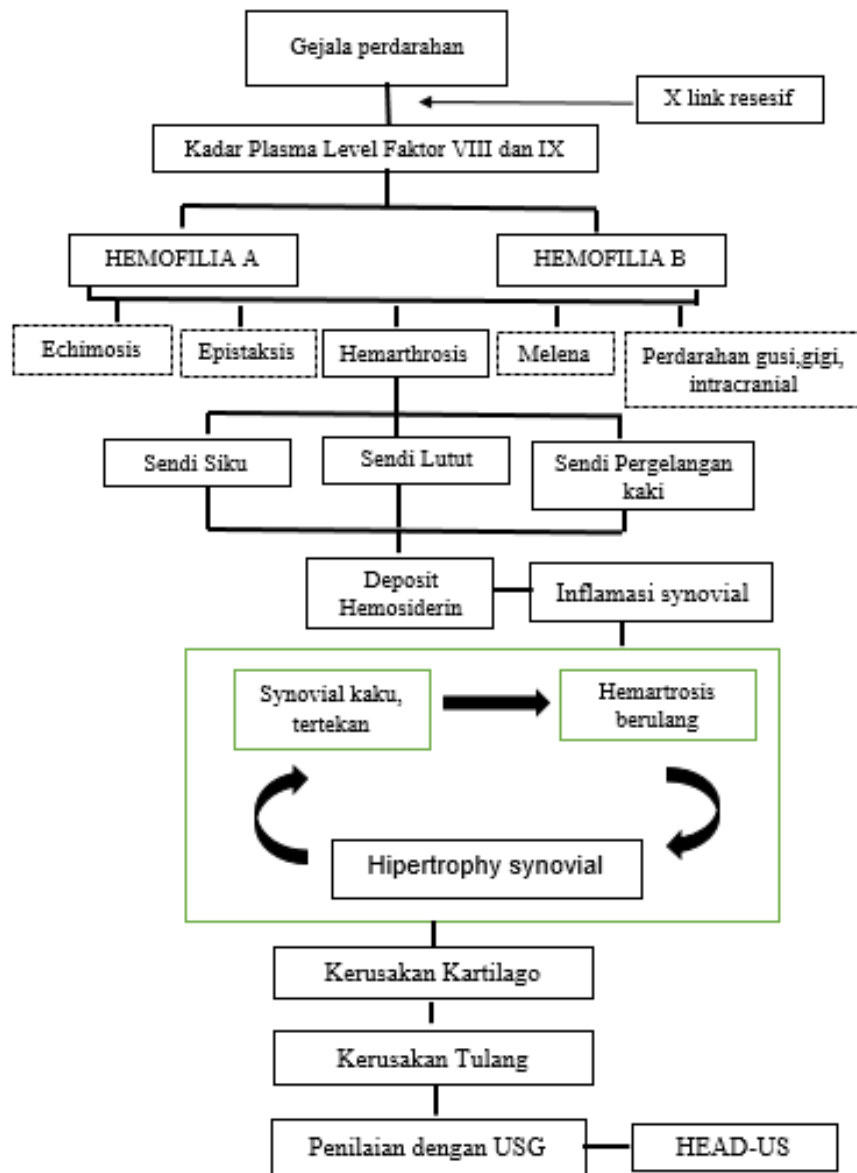


Gambar 2. 22 Contoh dari gambaran HEAD-US pada beberapa pasien: **Elbow (E1b, E2a)**, **knee (K1, K3)** dan **Ankle (A1b, A3)**. Tampak hipertrofi dari sinovial dari fossa cubiti anterior dari elbow (**XX**), recessus suprapatellar dari sendi lutut (**XF**) dan pada posterior dari sendi subtalar (**X**). Tampak pula iregularitas dan penipisan dari kartilago trochlea femoral dari knee joint (panah besar) dan pada talar dome dari sendi ankle (panah kecil).[34]

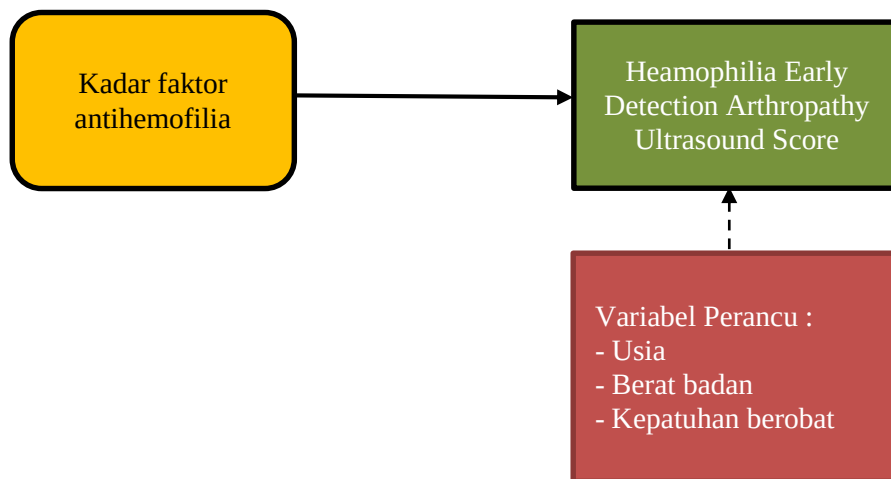
BAB III

KERANGKA PENELITIAN

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



Keterangan :

-  : Variabel Independen
-  : Variabel Dependen
-  : Variabel Perancu (confounding variable)