

Hemofilia

Michael Susanto¹, Andree Kurniawan²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan

²Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan

Abstrak

Hemofilia A dan B adalah suatu penyakit perdarahan X-linked resesif yang disebabkan oleh mutasi dari gen faktor VIII dan faktor IX. Terdapat juga hemofilia C dan hemofilia didapat yang adalah suatu penyakit autosomal resesif yang disebabkan oleh mutasi dari gen faktor XI, dan sebuah proses autoimun. Hemofilia A dan B tidak dapat dibedakan secara klinis dan pada kasus-kasus yang berat dapat menyebabkan gejala-gejala perdarahan terutama pada sendi dimana apabila dibiarkan dapat menjadi artropati hemofilik kronik. Terapi utama untuk hemofilia adalah pemberian faktor VIII dan IX dan DDAVP pada kasus-kasus yang lebih ringan. Komplikasi yang dapat timbul dari pemberian faktor koagulasi yang diberikan adalah terjadinya inhibitor antibody spesifik yang dapat menetralkan kerja faktor tersebut. Kasus-kasus berat hemofilia A dan B dengan sendirinya memiliki prognosis yang cukup buruk, namun dengan terapi pemberian faktor yang adekuat dan rutin prognosis dapat menjadi sangat baik.

Kata Kunci : hemofilia – koagulasi - genetik

Abstract

Hemophilia A and B are X-linked recessive diseases that are caused by gene mutations in factors VIII and IX of the blood clotting cycle. Hemophilia C is an autosomal recessive disease caused by a mutation in factor XI, and acquired hemophilia is largely an autoimmune process. Hemophilia A and B cannot be distinguished clinically, and severe cases can cause bleeding in the joints and lead to chronic hemophilic arthropathy. The main treatment of hemophilia is infusions of factor VIII and IX, and DDAVP in less severe cases. The main complication that can arise from the use of clotting factors is the appearance of specific inhibitor antibodies that can neutralize the work of the factors. Severe cases of hemophilia A and B by itself carries a poor prognosis, but proper treatment through the use of clotting factors can give a very good prognosis.

Key words : hemophilia – coagulation - genetic

pISSN: 1978-3094 • Medicinus. 2016;6(1):25-9

Pendahuluan

Hemofilia A dan B adalah suatu penyakit perdarahan X-linked resesif yang disebabkan oleh mutasi dari gen faktor VIII dan faktor IX. Selain hemofilia A dan B yang paling sering, terdapat juga hemofilia C yang diturunkan dengan cara autosomal resesif dan merupakan defek atau kekurangan pada faktor XI, dan hemofilia didapat yang terjadi disebabkan oleh sebuah proses autoimun.¹

Fisiologi pembekuan darah

Hemostasis adalah pemberhentian dari pendarahan yang disebabkan oleh pembuluh darah yang cedera. Tubuh dapat melakukan hemostasis dan menghentikan perdarahan-

perdarahan sehari-hari serta juga yang lebih parah lainnya dengan tiga cara langkah utama yaitu (1) spasme pembuluh darah, (2) pembentukan platelet *plug*, dan (3) koagulasi darah.²

Koagulasi darah adalah transformasi darah dari cairan menjadi suatu gel yang solid. Proses koagulasi ini dapat terjadi melalui jalur ekstrinsik dan intrinsik. Faktor XII, XI, IX, dan VIII adalah murni dari bagian dari jalur intrinsik sedangkan faktor III dan VII adalah bagian dari ekstrinsik. Jalur ekstrinsik dan ekstrinsik kemudian bertemu pada faktor 10 dan kemudian lanjut berjalan sehingga fibrinogen dapat menjadi fibrin.^{2,3}

Epidemiologi

Hemofilia A adalah penyakit X-linked resesif yang paling sering di dunia dan penyakit perdarahan defisiensi faktor yang kedua tersering setelah penyakit von Willebrand. Insiden dunia untuk hemofilia A adalah sekitar 1 per 5000 laki-laki dan 1/3 dari individu tidak

Andree Kurniawan (✉)

Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan
Jl. Boulevard Jend.Sudirman, Lippo Karawaci, Tangerang,
Indonesia. Tel: +62-21-54210130; Fax: +62-21-54210133;
Email: andree.kurniawan@uph.edu

memiliki sejarah penyakit pada keluarga. Prevalensi hemofilia B lebih sedikit daripada hemofilia A yaitu kira-kira 1 per 25 000 – 30 000 laki-laki. Dari semua kasus hemofilia, 80-85% kasus adalah hemofilia A, 14% adalah hemofilia B, dan sisanya adalah penyakit pembekuan darah lainnya.^{4,5}

Hemofilia C dan didapat mengenai laki-laki dan perempuan secara merata dan masing-masing memiliki prevalensi sebanyak sekitar 1 kasus per 100 000 penduduk dan 0.2-1 individu per 1 000 000 penduduk per tahun terutama pada usia tua.^{6,7}

Patogenesis

Hemofilia A adalah sebuah penyakit heterogen dimana faktor VIII yang berfungsi pada darah terdapat dengan jumlah yang menurun. Jumlah faktor VIII yang menurun ini dapat disebabkan karena memang jumlah faktor VIII yang diproduksi menurun, terdapatnya protein yang abnormal dan tidak fungsional, atau keduanya. Faktor VIIIa dan faktor IXa berperan keduanya dalam mengaktifasi faktor X pada jalur campuran di proses koagulasi. Oleh sebab itu, hemofilia A dan B memiliki gambaran klinis yang sangat mirip. Thrombin yang dibentuk pada pasien hemofilia sangat berkurang. Bekuan darah yang terbentuk menjadi lemah, mudah tergerak, dan sangat rentan terhadap fibrinolysis.⁸

Hemofilia C sangatlah jarang dan informasi mengenainya masih cukup sedikit. Ditemukan bahwa walaupun terdapat defisiensi faktor XI

yang besar, kecenderungan untuk berdarah dapat masihlah cukup sedikit, kekurangan jumlah faktor tidaklah berbanding lurus dengan derajat keparahan penyakit.⁶

Hemofilia didapat adalah suatu penyakit autoimun. Antibodi terhadap faktor VIII atau IX terbentuk pada pasien terutama pada saat usia tua. Pada 50% kasus individu dengan hemofilia didapat tidak memiliki penyakit lainnya atau suatu kejadian yang dapat ditunjuk sebagai trigger penyakit.⁷

Gejala Klinis

Gejala klinis dari hemofilia adalah perdarahan yang berlebih. Walau tidak dapat dibedakan secara klinis, kasus yang lebih berat ditemukan pada pasien-pasien dengan hemofilia A dibandingkan hemofilia B.¹

Hemofilia dapat dibagi menjadi penyakit ringan, sedang, atau parah berdasarkan gejala dan jumlah faktor VIII atau IX yang berfungsi yang ditemukan pada darah. Seorang dengan hemofilia berat tanpa pengobatan adekuat dapat mengalami hemarthrosis berulang yang menyebabkan artropati hemofilik kronik yang terjadi pada saat dewasa muda. Hemarthrosis mencakup sekitar 75% dari semua kasus perdarahan pada pasien dengan hemofilia berat. Hal ini terjadi pada saat kapiler dibawah synovium terusak oleh trauma mekanik oleh sebab penggunaan sehari-hari. Sendi yang paling sering terkena adalah lutut, siku, kaki, tangan, dan pinggang. Hemarthrosis biasanya terjadi pada saat anak mulai berjalan.^{4,8}

Tabel 1. Klasifikasi hemofilia A

Klasifikasi	Level faktor VIII	Fitur Klinis
Berat	≤1% dari normal (≤0.01 U/mL)	1. Perdarahan spontan sering sejak bayi. 2. Hemarthrosis spontan secara sering dan perdarahan lainnya yang memerlukan penambahan faktor.
Sedang	1–5% dari normal (0.01–0.05 U/mL)	1. Perdarahan sekunder akibat trauma atau operasi. 2. Terkadang hemarthrosis spontan
Ringan	6–40% dari normal (0.06–0.40 U/mL)	1. Perdarahan sekunder akibat trauma atau operasi. 2. Jarang perdarahan spontan

Selain hemarthrosis, gejala pendarahan lainnya yang dapat terjadi pada hemofilia adalah hematoma, pseudotumor (kista darah), hematuria, perdarahan intrakranial, perdarahan membrane mukosa, dan perdarahan pada mulut dan akibat tindakan operasi.^{4,8}

Hemofilia C pada umumnya tidak separah kasus hemofilia A dan B. Perdarahan setelah operasi adalah komplikasi yang paling sering terjadi pada kasus hemofilia C.⁶

Diagnosis

Seorang dengan hemofilia dapat didiagnosa dengan assay faktor, pola perdarahan, dan sejarah keluarga (apabila ada). Seorang dengan hemofilia A, B, dan C memiliki lab yang menunjukkan nilai aPTT yang memanjang serta nilai PT dan TT normal. Pada kasus hemofilia ringan, aPTT dapat hanya memanjang sedikit atau bahkan normal, terutama apabila faktor VIII dan IX masih berada pada nilai 20% atau lebih. Diagnosis definitif untuk hemofilia dapat dilakukan dengan penilaian assay spesifik untuk aktifitas faktor VIII dan IX. Usia diagnosis untuk hemofilia berat adalah 1 bulan, hemofilia sedang adalah pada usia-usia muda beberapa tahun kehidupan pertama, dan hemofilia ringan pada masa-masa jauh ke depan. Sekitar 95% dari kasus hemofilia akan terdiagnosa pada saat usia 15 tahun dengan sekitar 50% memiliki penyakit yang berat.^{9,10}

Diagnosis Banding

Hemofilia A dan B perlu dibedakan dengan penyakit lain yang dapat menunjukkan perpanjangan aPTT seperti defisiensi faktor von Willebrand, faktor XI dan XII, prekallikrein, dan *high molecular-weight* kininogen. Hemofilia C dapat terjadi pada laki-laki dan perempuan dan juga biasanya terjadi dengan klinis yang lebih ringan. Hemofilia A dan B adalah penyakit pembekuan darah menurun yang satu-satunya dapat menyebabkan hemarthrosis hingga penghancuran sendi. Defisiensi faktor XII, prekallikrein, dan HMW kininogen dapat dibedakan dengan hemofilia karena mereka tidak berhubungan dengan perdarahan.^{3,8}

Tatalaksana

Dasar dari terapi hemofilia adalah pencegahan perdarahan dan pengobatan pada perdarahan tersebut secara cepat dan tepat. Obat pilihan utama pada hemofilia A dan B untuk mengatasi perdarahan adalah pemberian faktor VIII dan IX kepada pasien. Selain pemberian faktor pembekuan, pasien juga dapat diberikan DDVAP (hanya dapat diberikan pada hemofilia A), antifibrinolitik, dan fibrin *glue*. Pada pasien perlu dilakukan penghindaran aspirin, NSAIDs dan obat-obatan lain yang dapat mengganggu agregasi platelet. Acetaminofen atau inhibitor COX-2 seperti celecoxib dapat digunakan sebagai anti-nyeri pengganti.

Terapi pengganti faktor

Episode-episode perdarahan pada hemofilia A dapat ditangani dengan pemberian faktor VIII. FFP dan *cryoprecipitate* keduanya mengandung faktor VIII dan pada waktu yang lalu adalah produk satu-satunya yang dapat digunakan sebagai terapi. Pada saat ini faktor VIII dapat dibentuk di laboratorium dengan cara rekombinan DNA. Terdapat juga faktor VIII baru “generasi ketiga” yang dibentuk tanpa menggunakan protein hewani maupun manusia.⁸

Inhibitor faktor pembekuan

Komplikasi utama untuk terapi pemberian faktor pembekuan pada pasien hemofilia adalah terjadinya inhibitor antibody spesifik yang dapat menetralkan faktor VIII atau IX yang telah diberikan. Data mengenai terjadinya proses ini bervariasi hingga 3.6-27%. Faktor resiko untuk terjadinya inhibitor terhadap faktor pembekuan adalah: (1) keparahan penyakit, (2) pemberian faktor VIII konsentrat pada usia dini, (3) Ras kulit hitam, dan (4) metode purifikasi faktor VIII yang kurang baik.⁸

Sebagai terapi, pasien-pasien hemofilia ini dapat diberikan faktor pembekuan sintetik, dimana faktor pembekuan yang semakin murni “generasi ketiga” dapat mencegah terjadinya hal ini. Pasien-pasien *high responders* dapat diberikan *factor inhibitor bypassing activity* (FEIBA) dan jenis faktor konsentrat yang jenis rekombinan. Pada pasien *low responders* dapat diberikan dosis faktor pembekuan rekombinan dengan dosis yang lebih dari pada biasanya. Terdapat berbagai macam protokol yang dapat dilakukan untuk mengatasi adanya faktor inhibitor. Pasien dapat diberikan faktor pembekuan dalam dosis yang tinggi secara terus menerus dan juga dapat diberikan obat-obat imunosupresan seperti cyclophosphamide.⁸

DDAVP (Desmopressin)

Pada kasus-kasus hemofilia ringan dan sedang, DDAVP dapat berguna dan digunakan selain produk darah dan faktor pembekuan. Mekanisme cara kerja DDAVP terhadap menaikkan faktor VIII masih belum diketahui secara jelas.

Diduga bahwa desmopressin adalah sebuah sekretagog untuk faktor von Willebrand sehingga jumlah faktor VIII yang bebas dapat diikat dan akan lebih aman terhadap penghancuran. Walau demikian perlu diketahui juga bahwa pemberian DDAVP berulang dapat menyebabkan takifilaksis. Pada banyak pasien, dosis DDAVP kedua menyebabkan penurunan aktifitas hingga 30% dibandingkan dosis pertama, dan tingkat respons dapat menjadi semakin rendah dengan dosis-dosis selanjutnya.⁸

Transplan hati dan terapi gen

Telah ditemukan bahwa transplantasi hati pada pasien-pasien hemofilia A dan B dengan sirosis dapat menyebabkan penyembuhan total dari hemofilia tersebut. Walau demikian, oleh karena kesulitan besar dalam melakukan tindakan ini, hal ini tidak dapat digunakan sebagai terapi yang viabel sebagai terapi hemofilia.⁸

Pada sisi lainnya, *gene replacement therapy* secara terapi merupakan suatu pendekatan ideal untuk terapi profilaksis atau bahkan untuk penyembuhan total. Berdasarkan teori, hemofilia B akan lebih mudah dilakukan terapi gen oleh karena ukurannya pada DNA yang lebih kecil. Pada saat ini sudah terdapat beberapa studi yang menunjukkan perbaikan pada pasien dengan hemofilia B yang diberikan terapi gen secara demikian. Beberapa penelitian juga bahkan menunjukkan hasil yang sangat baik dimana faktor IX yang dihasilkan setelah terapi dapat bertahan lebih lama pada darah dibandingkan yang tidak memiliki hemofilia.⁸

Prognosis

Sejak adanya terapi dengan pemberian konsentrat faktor pembekuan pada tahun 1960an, morbiditas dan mortalitas oleh karena perdarahan pada hemofilia berkurang dengan sangat banyak sehingga pada tahun 1970an panjang hidup pasien dengan hemofilia menjadi sangat mendekati orang sehat. Penularan HIV, Hepatitis B dan penyakit *bloodborne* lainnya sangat mungkin dengan pemberian konsentrat, terutama jenis lama dimana suatu pak dapat dibuat oleh ribuan donor namun pada saat ini tidak begitu sering terjadi oleh karena proses pembuatannya sudah jauh lebih baik. Pada saat ini, komplikasi utama dari pemberian faktor pembekuan adalah terjadinya antibodi inhibitor.⁸

Kesimpulan

Hemofilia A dan B adalah suatu penyakit perdarahan heterogen yang diturunkan dengan pola *X-linked* resesif yang menyebabkan penurunan kerja atau jumlah faktor pembekuan VIII dan IX. Tatalaksana utama untuk hemofilia A dan B adalah pencegahan perdarahan pada pasien dan penanganan cepat dengan faktor pembekuan darah apabila sudah terjadi peradahan tersebut. Selain pemberian konsentrat faktor pembekuan darah, dapat juga pasien diberikan DDAVP pada hemofilia A, antifibrinolitik, dan fibrin *glue*.

Ucapan Terimakasih

-

Konflik Kepentingan

Tidak ada

Daftar Pustaka

1. Sona P, Linggam M. Hemophilia - an overview. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research [Internet]. 2010 [cited 25 April 2016];5(1):18-26. Available from: http://www.sci.sjp.ac.lk/lms/file.php/313/Hemophilia/_hemiphilia_RM3.pdf
2. Sherwood L. Human physiology. Australia: Thomson/Brooks/Cole; 2007.
3. Wiener C. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2008.
4. Zaiden R, Nagalla S. Hemophilia A [Internet]. Emedicine.medscape.com. 2016 [cited 25 April 2016]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/779322-overview#showall>
5. Zaiden R, Nagalla S. Hemophilia B [Internet]. Emedicine.medscape.com. 2016 [cited 25 April 2016]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/779434-overview#showall>

6. Bolton-Maggs P, Arceci R. Hemophilia C [Internet]. Emedicine.medscape.com. 2016 [cited 25 April 2016]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/955690-overview#showall>
7. Baudo F. Didapat Hemophilia - NORD (National Organization for Rare Disorders) [Internet]. NORD (National Organization for Rare Disorders). 2012 [cited 25 April 2016]. Available from: <http://rarediseases.org/rare-diseases/acquired-hemophilia/>
8. Kaushansky K, Lichtman M, Prchal J, Levi M, Press O, Burns L et al. Williams hematology. 9th ed. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2016.
9. Murray M, Babyatsky M, Giovanni M. Clinical genomics. New York: McGraw-Hill; 2014.
10. Stachnik J. Hemophilia: Etiology, complications, and current options in management. Formulary Journal [Internet]. 2016;10:218-227. Available from: <http://formularyjournal.modernmedicine.com/formulary-journal/news/clinical/clinical-pharmacology/hemophilia-etiology-complications-and-current-?page=full>